

ANNÉE 2017

N° 016

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Pierre-Alexandre COIFFARD

Présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2017

*Lean manufacturing et amélioration continue au service de la production
pharmaceutique : Application en atelier de fabrication pour formes sèches*

Président : Mme Hélène GAUTIER, MCU-HDR de Pharmacie Galénique
Membres du jury : M Frédéric DEHAUT, PAST - Établissement Français du Sang
M Emmanuel RIVERY, Coordonnateur Régional Production et
Transport Produits Sanguins - Établissement Français du Sang
M Charles-Henri SOLIOZ, Director QA Operations - Celgene
International

Remerciements

A Frédéric Dehaut, Directeur de thèse

Pour ses conseils éclairés et son investissement dans ce travail de thèse. Aussi pour sa patience par rapport à l'avancement du travail.

Aux membres du Jury

Pour leur intérêt et pour leur participation.

A tous les opérateurs et techniciens de NSA

Pour leur aide précieuse sans laquelle ce projet n'aurait pas pu être réalisé. Et aussi beaucoup

Pour leur bonne humeur et leur amitié au quotidien

A Chloé Destours, Raphaël Cordonnier et Kévin Legrand ; Chefs d'équipes et Pharmacien AQ

Pour leur disponibilité et pour avoir revu, discuté et validé le travail tout au long du projet.

A Caroline De Nervo, Responsable de Production

Pour avoir initié ce projet, qui a constitué une grande partie de mon année d'apprentissage

A ma famille : Thierry, Maryline, Matthieu, Marie, et tous les autres Coiffard

Pour m'avoir rappelé souvent qu'il fallait que je finisse cette thèse. Et aussi pour leur soutien inconditionnel pendant ces longues années d'études.

A mon grand-père Théodore Coiffard,

Parce qu'il est fier de son petit fils et que j'en suis honoré.

A ma chérie : Caroline

Pour son amour, et pour m'avoir souvent encouragé et remonté le moral lors de ce travail.

A mes amis : Marvin Maillet et Mare Carpentier, et tous les autres qui se reconnaîtront

Pour tout le bonheur qu'ils m'ont apporté depuis de longues années.

SOMMAIRE

Remerciements	2
Sommaire	3
Liste des Figures.....	7
Liste des Tableaux.....	7
Abréviations	8
Introduction	10
1 <i>Lean</i> / Amélioration continue.....	12
1.1 Pourquoi améliorer.....	12
1.2 Principe du <i>lean</i>	12
1.3 Principe du <i>Kaizen</i>	13
1.4 Les outils du <i>lean</i>	14
1.4.1 <i>Mudas</i>	15
1.4.2 Value Stream Mapping (VSM)	17
1.5 Application des outils <i>lean</i> au service du projet	18
1.5.1 SMED	18
1.5.2 Echelle horaire.....	19
1.5.3 <i>Mudas</i> et Implication du personnel	20
2 Qualité	21
2.1 Réglementation : BPF et cGMP, ANSES	21
2.2 Système qualité	22
2.3 Qualification des équipements.....	22
2.4 Validation des procédés	23
2.5 Personnel.....	24
2.6 Notion de lot	24

2.7	Documentation.....	25
2.7.1	Dossier de lot.....	25
2.7.2	Instruction de fabrication	25
2.7.3	Procédure.....	26
2.8	Prévention des contaminations	27
2.8.1	Types de contaminations.....	27
2.8.2	Locaux.....	28
2.8.3	Traitement de l'air.....	29
2.9	Change-control.....	30
3	La fabrication des comprimés sur le site de NSA Huningue.....	30
3.1	Le service fabrication.....	30
3.1.1	Locaux.....	31
3.1.2	Horaires	31
3.1.3	Organigramme.....	31
3.2	Le comprimé.....	32
3.2.1	Définition	32
3.2.2	Qualité attendue.....	32
3.2.3	Composants du comprimé.....	33
3.3	Le processus de fabrication du comprimé	34
3.3.1	Schéma	34
3.3.2	Pesées	35
3.3.4	Compression.....	36
3.3.4.1	Définition.....	36
3.3.4.2	Equipements	37
3.3.4.4	Cycle de compression.....	38

3.4	Granulation humide	40
3.4.1	Objectifs de la granulation humide	40
3.4.2	Procédé de granulation appliqué à NSA Huningue.....	41
3.4.2.1	Synthèse du procédé de granulation humide	41
3.4.2.2	Les étapes du procédé de granulation humide : objectifs, description, équipements.....	41
3.4.2.2.1	Calibrage	42
3.4.2.2.2	Préparation de la solution de mouillage	42
3.4.2.2.3	Granulation humide.....	42
3.4.2.2.4	Séchage.....	43
	<i>1 pot</i>	43
	<i>2 pots</i>	43
3.4.2.2.5	Mélange.....	44
3.4.2.2.6	Tamisage	45
4	Projet d'amélioration de la productivité de l'atelier de granulation NOVARTIS Huningue	46
4.1	Contexte du projet.....	46
4.1.1	Situation	46
4.1.2	Objectif.....	47
4.1.3	Leviers pour l'optimisation	47
4.2	Déroulement du projet	47
4.2.1	Etat des lieux	47
4.2.2	Optimisation.....	48
4.2.2.1	Détermination des étapes sujettes à amélioration.....	48
4.2.2.2	Phasage des étapes.....	49
4.2.2.2.1	Principe du phasage.....	49

4.2.2.2.2	Exemple de phasage du produit M.....	50
4.2.2.3	Modification du zoning	51
4.2.2.4	Anticipation du taux d'Humidité Relative (HR) grain sec	51
4.2.2.5	Retour d'expérience opérationnels	54
4.2.2.6	Analyse de risque nouvelle / ancienne organisation.....	54
4.2.3	Phase pilote	55
4.2.4	Mise à jour de la procédure de prévention des contaminations croisées	56
4.2.5	Formation au poste	57
4.3	Résultats	58
5	Conclusion	59
	BIBLIOGRAPHIE	61
	Annexe 1 : Présentation de l'entreprise.....	62
	Annexe 3 : Schéma du process général de granulation-séchage 2 pots	69
	Annexe 4 : Saturation prévisionnelle de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015.....	70
	Annexe 5 : Gains de productivité avec l'organisation améliorée.....	72
	Annexe 6 : zoning de l'atelier granulation-séchage	73
	Annexe 7 : exemple analyse du process du produit M.....	74
	Annexe 8 : Tests statistiques comparatifs sur les taux d'humidités des granulés pour le produit M	78
	Annexe 9 : Echelle horaire situation ancienne et situation optimisée pour le produit M	82
	Annexe 10 : Test formation granulation-Séchage.....	92

Liste des Figures

Figure 1: Deux types d'amélioration de la productivité dans le temps.....	15
Figure 2: Quatre sources de contamination croisée	28
Figure 3: Organigramme du service Production de Novartis Santé Animale Huningue	32
Figure 4: Procédés de fabrication pharmaceutiques sur le site de NSA Huningue.....	35
Figure 5: Déroulement schématique d'un cycle de compression [12].....	38
Figure 6 - Distribution des différences de taux d'HR grain sec entre 10 min et 30 min pour les produits M dog et M cat	53
Figure 7: Nouvelles règles de zoning au sein de l'atelier	57
Figure 8: Saturation de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015 avec l'organisation précédente.....	71
Figure 9: Saturation de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015 avec l'organisation optimisée	71

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Exemple d'échelle horaire	20
---	----

Abréviations

AC : Article de Conditionnement

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

AQ : Assurance Qualité

AR : Analyse de risques.

Biodisponibilité : Fraction de la dose d'une substance administrée disponible dans le compartiment sanguin.

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

Campagne : Plusieurs lots d'un même produit, fabriqués successivement au sein d'un même atelier.

cGMP: *current good manufacturing practices*. Il s'agit des BPF requises par la FDA.

Compressibilité : Aptitude d'une poudre à être compressée

CQ : Contrôle Qualité

EPI : Equipements de protection individuels.

FDA : *Food & Drug Administration*. Agence réglementaire américaine pour les produits de santé et les denrées alimentaires.

HR : Humidité Relative exprimée en % (cf. 4.2.2.4)

HSE : Service Hygiène et Sécurité de l'entreprise NSA

IF : Instruction de fabrication. Il s'agit du mode opératoire pour un process donné. Il est joint au dossier de lot car il constitue également la trace des différentes opérations de fabrication d'un lot.

IPC : In Process Controls

LAF : Sécheur à lit d'air fluidisé.

Lot : Un lot est une quantité définie d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

MP : matière première.

MS&T : *Manufacturing Science and Technologies*. Il s'agit d'un service de NSA qui regroupe les activités d'expertise produit, d'expertise process, de validation process et équipement, informatique, et de métrologie.

NSA : Novartis Santé Animale ® C'est l'entreprise où s'est déroulé le projet d'amélioration continue.

PA : principe actif

Process : procédé de fabrication.

Rhéologie : Etude des propriétés d'écoulement de la matière.

SAS: Enceinte munie de deux portes dont on ne peut ouvrir l'une que si l'autre est fermée et qui permet de passer d'un milieu à un autre en maintenant ceux-ci isolés.

SOP: *Standard Operating Procedure*. « Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments. » [7]

Worst case : le pire cas. Terme utilisé pour décrire la pire situation par rapport à un paramètre ou un process donné.

Introduction

L'amélioration continue est au cœur de nombreux projets dans tous les secteurs de l'industrie. Elle est gage de l'innovation des entreprises et prouve qu'elles ne se contentent pas de l'existant. Elle peut s'appliquer sur un système à un niveau stratégique global, comme à un niveau opérationnel très spécifique.

Comme son nom l'indique, l'amélioration continue a pour but d'optimiser constamment l'existant, et ce par rapport à des critères de performance en termes de productivité, de qualité, de coûts et de délais.

L'amélioration continue telle que décrite dans la norme ISO 9000 constitue également le principe moteur des systèmes de management de la qualité [1]. La série de normes ISO 9000 (ISO 9000, ISO 9001, ISO 9004, ISO 19011) expose le concept de système de management de la qualité et les principes essentiels pour sa mise en œuvre ainsi que les exigences spécifiques et les moyens de contrôle associés.

Afin de rester compétitives et d'afficher une garantie de qualité de leur produits et processus envers leurs clients, la plupart des entreprises tendent à s'engager dans une certification ISO. Dans ce contexte, la qualité se définit comme l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système ou d'un processus à satisfaire les exigences des clients et des parties intéressées [1].

L'amélioration continue de la qualité est aussi spécifiquement mise en œuvre par les entreprises de production pharmaceutique du fait qu'elle est requise par les bonnes pratiques de fabrication qui réglementent leurs activités.

Elle se décline au travers de multiples opérations (revue qualité des produits, la gestion des changements et de la gestion du risque qualité, etc.) et peut toucher toutes les activités allant des procédés de production et de contrôle, jusqu'au système qualité lui-même. De plus, l'importance de la mise en œuvre de l'amélioration continue est clairement énoncée dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et dans la ligne directrice ICH Q10 « Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la qualité du

produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. » [2]

L'amélioration continue constitue également un des piliers fondateurs du *lean* [3], une méthode de gestion de la production visant entre autres, à diminuer les gaspillages ; autrement dit à optimiser l'utilisation des ressources. De par l'exigence réglementaire d'application de la démarche d'amélioration continue, les entreprises pharmaceutiques sont naturellement sensibles à la philosophie, aux objectifs et aux méthodes du *lean*. De plus, comme toute autre entreprise, les laboratoires pharmaceutiques doivent tendre vers une logique de rentabilité en utilisant les ressources qui leur sont allouées avec efficacité.

C'est dans ce contexte que nous illustrerons l'amélioration continue en détaillant un exemple de sa mise en application sur un atelier de granulation humide.

Le premier chapitre synthétisera les concepts théoriques majeurs d'amélioration continue et de *lean* ainsi que les outils nécessaires à leur mise en œuvre concrète.

Dans le second chapitre, les modalités de production pharmaceutique découlant des exigences réglementaires seront explicitées. Ces principaux éléments garants de la qualité du produit définissent aussi le cadre et les limites d'action des projets *lean* dans l'industrie pharmaceutique. Le projet d'amélioration continue de l'atelier de granulation humide se déroulant dans ce contexte, il doit en respecter les contraintes et utiliser les moyens d'action à disposition.

Afin d'éclaircir le rôle de la granulation humide dans le processus de production de comprimés, les différentes étapes de la fabrication des comprimés seront exposées au cours du chapitre suivant. En effet, les comprimés sont le produit de la compression d'un lit de poudre entre deux poinçons au sein d'une matrice. Cependant, plusieurs étapes (dont la granulation humide) précèdent la compression dans le processus de production. Le détail du processus de production de comprimés dans sa totalité, permettra de visualiser concrètement le contexte et les impacts

du projet d'amélioration de l'atelier de granulation humide vis-à-vis de la productivité globale en produit vrac.

Pour finir, le dernier chapitre exposera l'application de certaines des méthodes de *lean* et d'amélioration continue dans le cadre du déroulement d'un projet d'amélioration continue d'un atelier de granulation-séchage sur le site de Novartis Santé Animale à Huningue. Suite à une volonté d'augmentation des capacités de fabrication du site, le responsable du service fabrication a identifié cet atelier comme levier pour l'amélioration de la productivité du service.

Au cours, d'une année d'apprentissage au sein de ce service, j'ai été amené à concevoir et coordonner ce projet qui fait aujourd'hui l'objet de cette thèse d'exercice.

1 *Lean* / Amélioration continue

1.1 Pourquoi améliorer

L'amélioration continue est une nécessité dans un contexte de concurrence. Elle permet de maintenir la constance des résultats de l'entreprise en raison de l'amélioration constante des performances (techniques, en compétence, ...) des entreprises concurrentes. Le concurrent qui stagne est un concurrent qui va fatalement se faire dépasser par ses concurrents les plus actifs.

Les améliorations nécessaires peuvent relever de la maîtrise des process, de l'amélioration continue (*kaizen*) ou de l'innovation de rupture (les percées) [4].

1.2 Principe du *lean*

Le *lean* est un concept en vogue. Aujourd'hui, il prend une part notable dans la formation des ingénieurs de toutes spécialisations et sa mise en œuvre est recherchée dans de nombreux secteurs industriels. Son champ d'action recouvre tous les niveaux de l'organisation industrielle. Ainsi, le *lean* se décline en une multitude d'applications. Le *lean* représente à la fois une philosophie reprise par les cultures d'entreprise, et une collection d'outils de gestion de la production (*lean manufacturing*) et de management (*lean management*).

De ce fait, on peut difficilement le définir de manière concise. Néanmoins, C. Hohmann propose de définir ce concept comme « un « système » visant à générer la valeur ajoutée maximale au

moindre coût et au plus vite, ceci en employant les ressources justes nécessaires pour fournir aux clients ce qui fait de la valeur à leur yeux » [5]. Cette définition traduit le but principal du *lean* qui est la recherche de performance pour une organisation industrielle en visant à « faire au plus juste ».

Ceci peut se décliner de la façon suivante :

- Produire bon du premier coup, sans pertes ni gaspillages
- Supprimer l'inutile
- Veiller au rendement des matières et des énergies afin de ne pas en gaspiller
- Veiller à la productivité de la main d'œuvre, des machines et des équipements qui sont des ressources précieuses à capacité limitée. [6]

La méthode *lean* est issue de l'industrie automobile japonaise et naît avec la création du système de production Toyota. Elle fut ensuite reprise et développée par un ingénieur du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) [3] avant d'être popularisé aux Etats-Unis dès le début des années 1990. Le *lean* tend désormais à se généraliser dans tous les types de secteurs industriels, y compris l'industrie pharmaceutique.

Nous nous intéresserons ici essentiellement à l'aspect de gestion des outils de production (*lean manufacturing*). Il convient dans le cas présent d'adapter les méthodes développées à l'origine pour la fabrication automobile au contexte qualité particulièrement réglementé de l'industrie pharmaceutique.

1.3 Principe du *Kaizen*

L'approche dite de *kaizen* vient de *kai* « changement » et *zen* « bon ». Elle est communément traduite par les termes « amélioration continue ». Cette méthode est devenue célèbre à partir de 1986 grâce au livre d'Imai Mazaaki, *Kaizen* : La clé de la compétitivité japonaise.

« Le *Kaizen*, c'est l'amélioration sans investissements ni gros moyens, en impliquant tous les acteurs, des managers aux ouvriers et en utilisant essentiellement des astuces et le bon sens. Cette démarche repose sur l' (auto-)évaluation des processus et l'apport de petites améliorations faites jour après jour avec constance. C'est une démarche graduelle et douce à petits pas qui

s'oppose au concept plus occidental de réforme brutale ou de rupture, par laquelle « on jette tout et on recommence avec du neuf »

Le *Kaizen* n'est pas une méthode ni un outil, c'est un mode de pensée qui ne se satisfait pas d'une situation donnée mais cherche constamment à l'améliorer ou la remettre en cause pour un résultat meilleur. » [4]

Le *Kaizen* peut ainsi s'apparenter à un processus d'apprentissage. Il n'existe donc pas de mode opératoire du *kaizen*. Il s'agit plus d'une philosophie qui peut être apportée aux employés dans l'optique d'une appropriation et d'une mise en œuvre au quotidien à leur niveau avec les moyens dont ils disposent.

L'implication du personnel même (ou surtout) au plus bas niveau hiérarchique a plusieurs avantages.

Elle est gratifiante pour l'employé à l'origine de l'idée d'amélioration car le système va prendre en compte une modification proposée directement par lui. Il ne s'agira pas d'une modification imposée par sa hiérarchie.

Elle favorise la mise en place d'un cercle vertueux, visant à proposer d'autres améliorations.

Elle participe à une culture d'entreprise qui unit les employés au travers d'une même philosophie de travail.

Néanmoins, il convient de fixer des limites car au-delà d'un certain point, les efforts mis en œuvre pour l'amélioration continue deviennent déraisonnables au regard des gains apportés par ces améliorations.

1.4 Les outils du *lean*

L'application de la philosophie *lean* est rendue possible concrètement grâce à plusieurs outils. Seront décrits ci-après uniquement les outils majeurs utilisés lors du projet d'amélioration développé dans le dernier chapitre. Les concepts de Muri (gaspillage par excès de moyens), Mura et Six sigmas (maîtrise de la variabilité des résultats d'un process) ne seront pas traités.

Certains outils permettent une progression pas à pas, d'autres une progression par percées.

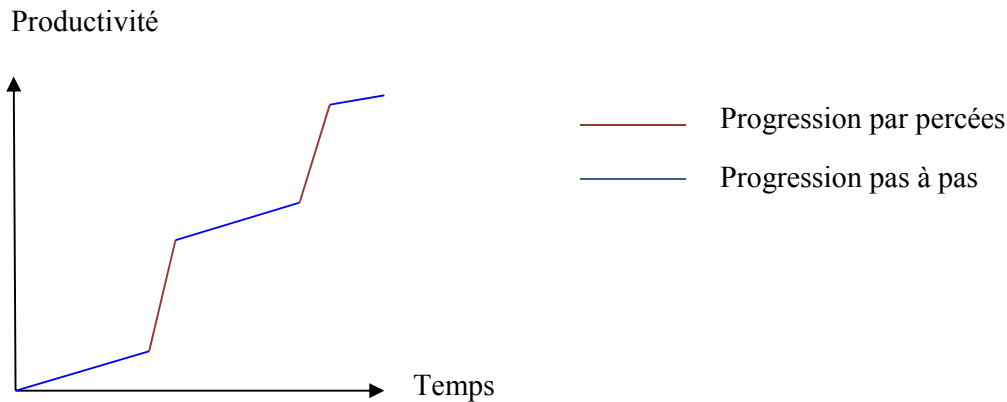


Figure 1: Deux types d'amélioration de la productivité dans le temps

La *Value Stream Mapping* (VSM) (1.4.2) constitue un exemple d'outil reconnu pour permettre des progressions par percées. Sa mise en œuvre apporte un gain de productivité important de manière rapide. Cependant cela nécessite des moyens de grande ampleur (par exemple action transversale sur plusieurs départements, refonte de l'organisation industrielle, ...)

Les outils permettant une progression pas à pas se concentrent sur la résolution de problèmes terrain spécifiques. Ils apportent des gains de faible ampleur, mais cumulés sur le moyen ou sur le long terme ils amènent à une amélioration constante de la productivité.

1.4.1 Mudas

« *Muda* » est un terme japonais signifiant gaspillage. C'est une activité que l'entreprise accepte et pratique mais qui n'est pas indispensable et qui n'apporte aucune valeur ajoutée.

Il existe 7 mudas que la philosophie *lean* encourage à identifier et à diminuer afin de tendre vers une production plus efficiente.

De par leurs définitions, il existe aussi plusieurs liens de cause à effet entre les *mudas*.

- L'avance de production ou la surproduction :

La surproduction peut être issue par exemple d'une trop grande taille de lot par rapport aux prévisions de ventes. Elle génère alors du stock inutile.

L'organisation de la production selon l'approche « juste-à-temps » permet de fournir uniquement la quantité voulue de produit fini au moment voulu. En produisant au plus juste, l'entreprise limite alors les stocks diminuant ainsi l'investissement « dormant » sur les matières premières.

Il est à noter que l'espace utilisé pour le stockage constitue aussi un coût pour l'entreprise car il représente un investissement et n'est pas utilisé pour la production. Il n'apporte donc aucun bénéfice. En limitant l'espace de stockage on améliore aussi la rentabilité.

- Les stocks inutiles :

Ce sont les matières premières en attente de process et les produits intermédiaires en attente d'une phase de production ultérieure. Ils représentent une partie « dormante » de l'investissement. Limiter les encours revient à améliorer la rentabilité en diminuant l'investissement effectué dans les matières premières à la base du procédé de production.

Les stocks sont aussi les produits finis en attente de livraison. De la même manière que les encours, ils représentent une partie de l'investissement qui est mobilisée mais pas encore rentable.

- Les temps d'attentes :

Ils concernent à la fois les produits et les personnes. Entre deux phases successives d'un process, le produit peut par exemple être contraint d'attendre la disponibilité d'une machine ou bien d'un composant. On peut aussi classer dans cette catégorie de gaspillage, les cadences non optimisées. Une cadence trop lente génère une attente à la fois sur la main d'œuvre et sur l'outil de production.

- La circulation :

Cela représente toute les opérations de déplacement nécessaire à la production du stade de matière première jusqu'au stade du produit fini. La circulation mobilise des

ressources humaines et génère de l'attente. Eliminer les phases de circulation inutiles, revient alors à libérer du temps de main d'œuvre et accélérer la vitesse de production. Le voyage « à vide » est un exemple type de circulation inutile.

- Les opérations superflues :

Les opérations superflues par rapport au process et au niveau de qualité requis mobilisent inutilement de la main d'œuvre et/ou des outils de production.

C'est par exemple des opérations de contrôle au cours d'un procédé de production effectuées trop fréquemment par rapport au besoin qualité.

- Les défauts d'ergonomie :

Les défauts d'ergonomie de la zone de travail sont source de déplacements inutiles du personnel. La disposition du poste de travail peut par exemple contraindre un opérateur à effectuer plusieurs allers-retours là où une ergonomie optimisée lui aurait nécessité un seul déplacement.

- Les Non-conformités

Ce sont des produits qui ne sont pas de la qualité voulue. Ils constituent une perte pour l'entreprise au regard des différentes sources d'investissement mobilisées pour leur production (matière premières, ressources humaines, mobilisation des outils de production).

1.4.2 Value Stream Mapping (VSM)

La VSM est une cartographie des flux de produits dans l'entreprise. Elle représente tous les processus permettant de transformer les produits de départ en produits finis.

L'établissement d'une VSM permet d'identifier les gaspillages occasionnés par des flux non efficaces grâce à des indicateurs spécifiques.

Une fois les flux non efficaces identifiés, ceci permet à l'industriel de mettre en œuvre les moyens d'action nécessaires pour repenser et améliorer ces flux. Les mêmes indicateurs permettront de suivre l'efficacité des actions menées sur les flux.

La VSM est donc à la fois un outil de diagnostic et de suivi de l'efficacité des flux de produits dans l'entreprise.

1.5 Application des outils *lean* au service du projet

Plusieurs outils du *lean* ont servi à la réalisation du projet exposé dans le dernier chapitre. Le SMED (*Single Minute Exchange of Die*) (1.5.1) constitue l'outil méthodique racine du projet autour duquel s'articule l'utilisation d'autres outils comme la chasse aux mudas, la VSM et le *Kaizen*.

La chasse aux mudas et le *Kaizen* ont fait naître une approche du projet impliquant fortement le personnel opérateur et technicien.

L'utilisation de la VSM a permis l'évaluation des idées d'amélioration des flux.

1.5.1 SMED

Le terme SMED est un acronyme anglophone qui signifie « *Single Minute Exchange of Die* ». Il peut se traduire par « Changement de série en moins de dix minutes ». La mise en œuvre de cet outil vient à l'origine de lignes de production. En effet, quand plusieurs produits sont fabriqués en série avec une même machine, mais des outils différents, des matières premières différentes, le temps de changement d'un produit à l'autre représente du temps mort ou non-productif. Il s'agit donc d'une perte pour l'entreprise car des ressources (matérielles et humaines) sont immobilisées et ne produisent pas de valeur ajoutée. Bien évidemment, un changement n'impacte la productivité que s'il est nécessaire d'arrêter la machine pour effectuer le changement.

Le SMED a pour but de minimiser ces temps de changements afin de diminuer les pertes et d'améliorer la productivité globale.

La méthodologie SMED est une méthode organisationnelle qui s'appuie sur la réduction des « mudas » cités dans le §1.4.1 afin de définir l'organisation la plus efficace des tâches à effectuer dans le temps.

La méthode SMED débute par l'inventaire de toutes les opérations réalisées lors des changements de format.

L'inventaire des opérations réalisées lors du changement de format permet après une analyse critique, d'identifier certaines opérations inutiles. Ces opérations peuvent être le reliquat d'actions mises en place par le passé dont les causes qui leur ont donné naissance ont aujourd'hui disparues, mais ces tâches sont restées dans les modes opératoires. Il convient donc de les éliminer afin de réduire le temps de changement de format.

Les opérations restantes sont de deux types : les opérations internes qui ne peuvent être exécutées que si la machine est à l'arrêt (réglages, changements d'outils) et les opérations externes qui peuvent être exécutées machine en marche (formulaire à remplir, vérifications à effectuer). Ce dernier type d'opération ne nécessite pas d'arrêter la machine, mais le manque d'organisation rationnelle fait que bien souvent ces opérations externes se font en maintenant la machine arrêtée.

La méthodologie SMED prévoit de minimiser les opérations internes et maximiser les opérations externes via une conversion des opérations internes en opérations externes lorsque cela s'avère possible.

Le temps revêt donc un caractère primordial au sein du SMED. Lors de l'inventaire, les différentes opérations sont chronométrées. On obtient ainsi un diagnostic de base qui servira à la fois à l'étude d'un nouveau mode d'organisation ainsi qu'à évaluer l'efficacité de la méthode une fois appliquée.

1.5.2 Echelle horaire

Toutes les améliorations envisagées sont schématisées sur un diagramme de type échelle horaire. Il constitue la base du diagnostic de l'organisation et il permet aussi d'évaluer la faisabilité de l'organisation améliorée.

Le diagramme est constitué pour les abscisses par une échelle horaire et pour les ordonnées par le matériel, les zones de l'atelier et les ressources humaines. Le but de ce type de diagramme est d'obtenir une représentation de l'occupation des machines, des opérateurs et des différentes zones de l'atelier par les étapes du process en fonction du temps.

		6h										7h										8h					
		5	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	5	1	1	2
Equi pem ents	Mélangeur	lot 1					lot 2					lot 1					lot 2										
	Granulateur	lot 1										lot 2															
	Sécheur											lot 1					lot 2										
zon e de l'ate lier	zone A	lot 1					lot 2					lot 1					lot 2										
	zone B	lot 1										lot 2															
	zone C											lot 1					lot 2										
ress ourc es hum aine s	opérateur 1	lot 1										lot 2					lot 1					lot 2					
	opérateur 2											lot 1					lot 2										

Tableau 1 : Exemple d'échelle horaire

On raisonne pour le projet à l'échelle 2x8 (i.e. deux périodes de huit heures par journée de travail). Des simulations en horaires 3x8 (i.e. trois périodes de huit heures par journée de travail) ont aussi été réalisées afin de visualiser les gains dans cette configuration.

1.5.3 Mudras et Implication du personnel

L'implication du personnel est primordiale pour la réalisation et la réussite du projet d'amélioration. Une forte implication permet d'identifier et d'évaluer au mieux les mudras présents au sein du procédé de production, de l'organisation des activités, et de l'ergonomie de la zone de travail.

Une fois les gaspillages identifiés, les opérateurs et techniciens sont alors source d'une multitude d'idées pour les prévenir. En effet, leur expérience du travail dans une zone spécifique fait que ce sont les plus à mêmes techniquement d'en identifier et d'en résoudre les problèmes.

L'implication du personnel n'est possible que s'il en a réellement l'envie. Il est alors préférable de présenter le projet aux opérateurs et techniciens plutôt sous l'angle *Kaizen* que sous un œil productivité. C'est-à-dire demander aux opérateurs comment ils souhaiteraient travailler. Quelles améliorations voudraient-ils apporter aux méthodes, et à l'organisation du travail par rapport à ce qui fait sens pour eux ?

2 Qualité

La Qualité des produits vise avant tout à satisfaire les besoins implicites et explicites des clients. Ceci s'applique à tout type de produit, et permet aux entreprises de garantir la pérennité du flux financier nécessaire à leur survie et à leur développement.

En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, la qualité des produits représente plus que cela. Du fait qu'elle impacte directement la santé des consommateurs, elle est réglementée et soumise aux contrôles des différentes autorités compétentes à travers le monde.

Cependant, certaines des exigences qualité spécifiques aux produits pharmaceutiques, au niveau des modalités de fabrication peuvent représenter un facteur limitant dans l'application des outils du *lean*.

2.1 Réglementation : BPF et cGMP, ANSES

Les établissements de production pharmaceutique à usage vétérinaire sont soumis par la loi comme les établissements de production pharmaceutique à usage humain au respect du référentiel des BPF européen dans le cadre de leurs activités.

L'autorité réglementaire compétente (l'Agence nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, i.e. l'ANSES pour les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire) publie régulièrement les mises à jour des BPF européenne.

Les établissements produisant des médicaments (humains ou vétérinaires) à destination des USA sont tenus de respecter les cGMP et sont soumis aux contrôles de la FDA. [7]

Le guide des BPF précise que tout établissement de production pharmaceutique est tenu de « fabriquer des médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux

exigences de l'autorisation de mise sur le marché [...] et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. » [8]

2.2 Système qualité

Afin d'atteindre l'objectif qualité fixé par la réglementation, la mise en œuvre d'un système d'assurance de la qualité (AQ) est rendue obligatoire. Le guide BPF définit l'AQ comme : « *un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. » [8]*

L'assurance de la qualité se traduit pratiquement dans le contexte de l'industrie pharmaceutique comme un système et une organisation qui permettent la fabrication de médicaments :

- de qualité contrôlée;
- dans le respect du cadre réglementaire ;
- dans des bâtiments de dimension suffisante, bien conçus et maintenus en état ;
- en utilisant du matériel qualifié ;
- en faisant appel à des procédés validés ;
- par du personnel formé régulièrement ;
- et en utilisant une documentation préétablie et approuvée. [9]

Le concept d'assurance de la qualité dépasse donc celui des BPF et regroupe tous les éléments de la gestion de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

C'est pourquoi, seuls les éléments de l'AQ utiles dans le contexte du projet d'amélioration de la productivité d'un atelier de fabrication seront traités ensuite.

2.3 Qualification des équipements

Tout nouvel appareil entrant en production doit être qualifié. La qualification étant selon le guide des BPF une « *opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. » [8]*

La qualification est prise en compte dès l'établissement du cahier des charges exprimant les besoins de l'entreprise vis-à-vis du nouvel équipement.

On distingue plusieurs phases successives de qualification :

- La QC : Qualification de Conception dont le but est de vérifier l'adéquation entre le besoin exprimé dans le cahier des charges et l'équipement acheté.
- La QI : qualification d'installation qui s'attache à vérifier que la construction et le montage de l'équipement sont conformes à l'attendu et aux règles de l'art.
- La QO : Qualification opérationnelle qui vérifie fonction par fonction le bon fonctionnement de l'équipement.
- La QP : Qualification de Performance qui permet de vérifier que dans sa globalité et dans les conditions d'emploi normal mais aussi extrême que l'équipement produit ce pourquoi il a été acheté.

Un protocole de qualification décrivant les tests à effectuer pour chaque phase est établi avant de débiter la qualification. Des rapports sont émis pour chaque phase. Ils décrivent les résultats obtenus par rapport aux tests définis. Chaque phase de la qualification doit être réussie avant de débiter la suivante.

Les systèmes informatiques requièrent eux aussi l'application de cette démarche de qualification. Cependant leur qualification est en général étendue au cadre de la validation du système informatisé.

2.4 Validation des procédés

Pour tout produit, la validation du process de fabrication est une nécessité réglementaire imposée par les BPF. Elle vise à démontrer qu'en mettant en œuvre un process défini dans les limites de paramètres critiques contrôlés, en utilisant des appareillages qualifiés dans des locaux qualifiés et adaptés, en faisant appel à du personnel formé, on obtient une reproductibilité optimale des caractéristiques du produit.

Bien que la validation soit un élément majeur contribuant à la qualité des produits, elle peut également constituer un élément limitant dans le contexte d'un projet d'amélioration continue. En effet, tout changement susceptible d'impacter la qualité du produit doit faire l'objet d'une nouvelle étude de validation. Ces études représentant un certain coût financier, elles ne sont réalisées que si le besoin est réellement justifié.

Les changements proposés dans le cadre de projets d'amélioration continue doivent donc, dans la mesure du possible n'inclure aucun changement susceptible d'impacter le statut validé des process.

2.5 Personnel

D'un point de vue réglementaire, le personnel doit être suffisamment formé aux activités qu'il est amené à pratiquer dans le cadre de sa mission.

Cette formation couvre les aspects techniques de l'utilisation des équipements, de mise en œuvre des process de fabrication, et de respect des bonnes pratiques afin de respecter systématiquement les exigences de qualité.

L'habilitation à réaliser un process de production et/ou à utiliser un équipement spécifique est donnée au personnel à l'issue de la formation. Un test validant l'habilitation est généralement réalisé.

2.6 Notion de lot

Un lot est une quantité définie d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

On distingue plusieurs types de lots :

- Les lots de Matières Premières (MP) ou d'Articles de Conditionnement (AC) : Bien qu'ils correspondent chacun à des lots spécifiques chez le fournisseur. Ils sont tous ré-identifiés avec une numérotation interne dès leur réception dans l'usine.
- Les lots de produit vrac : Ils correspondent au lot de produit en attente de conditionnement. Un même lot de vrac peut être utilisé pour produire plusieurs lots de produit fini.
- Les lots de produit fini : Ils correspondent aux lots de produit dont le conditionnement est terminé et prêts à être envoyés aux clients des différents pays.

On s'intéressera ici essentiellement au lot de produit vrac car c'est ce type de lot qui entre en jeu dans le cadre du projet d'amélioration continue de l'atelier de granulation.

2.7 Documentation

La documentation constitue la clef de voûte du système d'assurance de la qualité. En effet « traçabilité, historique, preuve » sont des mots clefs du guide BPF.

2.7.1 Dossier de lot

Le dossier de lot est l'élément central de la traçabilité du produit. Un dossier de lot doit être constitué pour chaque lot de produit. Il existe deux types de dossiers de lot : le dossier de fabrication de lot et le dossier de conditionnement de lot.

Le dossier de lot de fabrication est basé sur les instructions de fabrication. Il comporte pour chaque lot de produit vrac les MP et leurs poids exact, ainsi que les équipements qui ont été utilisés en production. Il comprend aussi : les dates et heures de début des étapes intermédiaires, les initiales des opérateurs ayant réalisé les étapes critiques de fabrication, les enregistrements issus des appareils prenant part à son processus de production, ainsi que les résultats des contrôles effectués sur ce lot. Le cas échéant, il peut comporter les déviations, impactant le lot.

Une déviation est un écart imprévu entre un procédé ou un résultat de contrôle vis-à-vis de ce qui est décrit dans les procédures.

2.7.2 Instruction de fabrication

Les instructions de fabrication sont spécifiques à chaque produit. Elles ont plusieurs utilités :

Elles servent à décrire les modalités de fabrication tout au long du process et comportent notamment : les instructions détaillées pour chaque étape de fabrication (séquençage des étapes, vérifications à effectuer), le lieu de fabrication et les équipements à utiliser, les méthodes à mettre en œuvre, les SOP à prendre en compte, les contrôles à effectuer et leur valeurs limites d'acceptation. Les opérateurs réalisant la fabrication se basent sur ces instructions qui décrivent tout ce qui doit être fait pour fabriquer un lot de produit conforme avec la qualité attendue.

Les instructions de fabrication ont aussi une vocation de traçabilité. A l'issue du process, les instructions de fabrication complétées sont jointes aux dossiers de lot de fabrication. Elles sont imprimées pour chaque lot de produit, puis complétées par les opérateurs au fur et à mesure de l'avancement de la fabrication. Elles servent ainsi à enregistrer les vérifications (simples ou doubles) effectuées ainsi que les contrôles. Les vérifications peuvent concerner : la réalisation

de toutes les étapes du process, la réalisation du vide de salle à l'issue des opérations de fabrication précédentes dans le local utilisé, le statut métrologique des instruments de mesure avant utilisation, les conditions environnementales (HR% et température) lors de la fabrication.

Les contrôles peuvent concerner : le rendement des étapes intermédiaires, la réconciliation (c'est-à-dire la vérification du poids du produit vrac par rapport aux poids des MP pesées), les valeurs des paramètres critiques du process.

Une fois la fabrication terminée, l'instruction de fabrication associée au lot de produit est jointe au dossier de lot.

« Les instructions de fabrication doivent comporter :

- a) le lieu de fabrication et les principaux équipements à utiliser ;
- b) les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service des équipements critiques (par exemple, pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- c) les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage ;
- d) les instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple, la vérification, les prétraitements, la séquence d'addition des produits, les paramètres critiques tels les durées, températures, etc.) ;
- e) les instructions pour tous contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites ;
- f) lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- g) toute précaution particulière à observer. » [8]

2.7.3 Procédure

Des procédures internes (ou SOP) servent à décrire et à régler les opérations directement ou indirectement liées à la qualité des produits. Elles constituent les textes de références qui

décrivent quelles opérations doivent être faites et comment. Elles ont une double vocation réglementaire et utilitaire car elles traduisent en pratique les exigences réglementaires formulées dans les BPF, ou les autres normes suivies par l'établissement (ISO, ...).

Elles doivent être claires, lisibles et compréhensibles par tous ceux à qui elles s'appliquent. Par ailleurs, les personnes à qui elles s'appliquent doivent impérativement y être formées au préalable.

Elles concernent de nombreux domaines, tels que : les opérations de fabrication, l'utilisation et le nettoyage des équipements de production, la gestion des flux des produits et de personnes, ...

Les SOP sont systématiquement approuvées par le service assurance qualité avant leur entrée en vigueur.

Elles sont révisables sous réserve de l'approbation du service assurance qualité.

2.8 Prévention des contaminations

La maîtrise de la contamination constitue un élément important du système qualité. Elle passe impérativement par une analyse de risque visant à définir exhaustivement les vecteurs et sources de contamination. De cette analyse sont tirés les points spécifiques à encadrer dans le but de garantir la non contamination.

2.8.1 Types de contaminations

Il existe plusieurs types de contaminations :

- Contamination croisée : d'un produit ou composant dans un autre
- Contamination particulaire
- Contamination microbiologique
- Contamination chimique

En ce qui concerne les contaminations croisées, l'air, le personnel, l'air et les surfaces peuvent être tour à tour source et vecteur de contamination. L'attitude du personnel doit viser à minimiser ce type d'interférence.

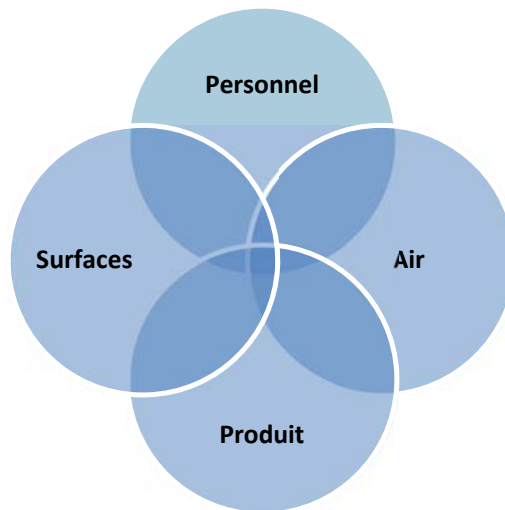


Figure 2: Quatre sources de contamination croisée

La maîtrise de la contamination croisée passe aussi par la validation des procédures de nettoyage (des équipements). L'objectif de ce type de validation est de démontrer qu'en mettant en œuvre une procédure définie et standardisée, on ne retrouve que des traces du produit précédent. [9]

2.8.2 Locaux

Les BPF mentionnent la nécessité d'un agencement logique et organisé des ateliers de fabrication :

« L'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits afin que les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants soient minimum, d'éviter la contamination croisée et de diminuer le risque d'omission ou d'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle. » [8]

Le projet d'optimisation de l'atelier de fabrication doit tenir compte de cette règle. Elle prend tout son sens ici car la nouvelle organisation du travail amènera les opérateurs à fabriquer plusieurs lots en même temps dans le même atelier.

La plupart des MP utilisées en production sont sous forme pulvérulente. Elles génèrent ainsi des poussières lors des opérations de transfert et de fabrication (par exemple lors de la pesée ou du tamisage).

Les BPF imposent alors la mise en œuvre de dispositions spécifiques afin d'éviter les contaminations croisées lors des opérations générant des poussières

A cet effet, un dispositif relié au système d'aspiration centralisée est positionné à côté des opérations de tamisage afin de récolter les poussières de MP pour prévenir les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

2.8.3 Traitement de l'air

Le système aéraulique joue un rôle important dans la protection de la zone de production vis-à-vis de la contamination apportée par le milieu extérieur. L'air entrant de l'extérieur est filtré avant d'être introduit en production.

Cascade de pression :

Afin de limiter les risques de contaminations croisées entre différents produits, et avec le milieu extérieur une cascade de pression est maintenue en zone de production :

- La zone de production a une pression supérieure au milieu extérieur
- Les couloirs de production ont une pression supérieure à celles des ateliers. Ceci permet de confiner les particules générées à l'intérieur de chaque atelier.

Cependant, ceci confère aussi au couloir un statut de potentiel vecteur de contamination. Des mesures tenant au dépoussiérage des éléments amenés à transiter dans le couloir ainsi qu'à l'habillage du personnel et au nettoyage des surfaces sont prises afin de garantir la propreté constante du couloir.

La cascade de pression est générée par la centrale de traitement via une différence entre l'air soufflé et l'air extrait selon les zones.

Le traitement de l'air agit aussi sur les paramètres de température et d'hygrométrie. Ils sont définis en fonction :

- Du confort du personnel
- Des exigences des produits fabriqués

Des SAS pour le personnel, les équipements et les matières sont positionnés entre les ateliers et le couloir, afin de maintenir le différentiel de pression.

2.9 Change-control

Le système d'assurance qualité est bâti sur la répétabilité à l'identique d'un procédé validé. Or l'environnement technique et réglementaire évolue. La mise en œuvre d'amélioration continue crée elle aussi des besoins de changement. Ainsi le procédé établi doit-il suivre ces évolutions. Il s'avère donc nécessaire de maîtriser tous les changements induits ayant un impact potentiel direct ou indirect sur la qualité du produit.

Pour ce faire, avant tout changement, une demande écrite est formulée par l'initiateur et évaluée par un comité pluridisciplinaire (AQ, Production, Hygiène Sécurité et Environnement, *Manufacturing Science & Technology*). Les actions découlant des impacts identifiés sont définies et adressées aux différents responsables désignés. A l'issue des résultats obtenus, le changement sera accepté ou rejeté.

Certains changements devront se traduire par une variation du dossier d'AMM et ne pourront donc être mis en œuvre qu'après accord des autorités. Ce type de changement nécessite aussi une contribution financière de l'entreprise auprès des autorités. Dans la mesure du possible, l'entreprise évite donc d'avoir recours à ce type de changement.

L'amélioration de la productivité de l'atelier de fabrication rentre dans le contexte du change control. En effet, la procédure générale de fabrication décrivant précisément l'organisation au sein de l'atelier, il convient de la modifier. Cette procédure vise notamment à prévenir des contaminations croisées, ce qui est susceptible d'impacter la qualité des produits.

3 La fabrication des comprimés sur le site de NSA Huningue

3.1 Le service fabrication

Le service fabrication est l'initiateur du projet d'amélioration de l'atelier de granulation. Ses responsabilités comportent entre autres la gestion efficace des ressources qui lui sont allouées, (ainsi que la proposition d'améliorations).

3.1.1 Locaux

Le couloir est commun avec le conditionnement. Autour du couloir principal sont répartis dix ateliers de fabrication, une salle IPC, deux salles de lavage et trois salles de stockage. Les ateliers de fabrication comportent : un atelier de pesées, un atelier de mélanges pâteux, un atelier de mélange de fûts, un atelier de broyage/calibrage, un atelier de tamisage, un atelier de granulation-séchage, quatre ateliers de compression, un atelier de pelliculage.

3.1.2 Horaires

Les horaires de travail en production sont découpés en « 2x8 ». Ceci signifie que les services fabrication, conditionnement et maintenance sont chacun divisés en deux équipes assurant la production du matin pour l'une et de l'après-midi pour l'autre.

Il y a un créneau de 20 minutes en milieu de journée dédié au passage de consignes. Le bilan est fait pour chaque équipe, sur la production qui a été effectuée et celle qui est planifiée. C'est aussi un moment quotidien de discussion pour toute l'équipe (managers, opérateurs et techniciens) permettant d'aborder aussi d'autres points que ceux liés à la productivité.

Ces temps de passage de consignes ont servi le projet d'amélioration de plusieurs façons. Ils m'ont permis de présenter la démarche du projet et d'initier le dialogue avec les équipes. Ils ont aussi été utiles à la formation lors de la phase de mise en œuvre.

Chaque semaine les équipes de matin alternent avec celles de l'après-midi.

3.1.3 Organigramme

Le service production est hiérarchisé selon l'organigramme ci-dessous :

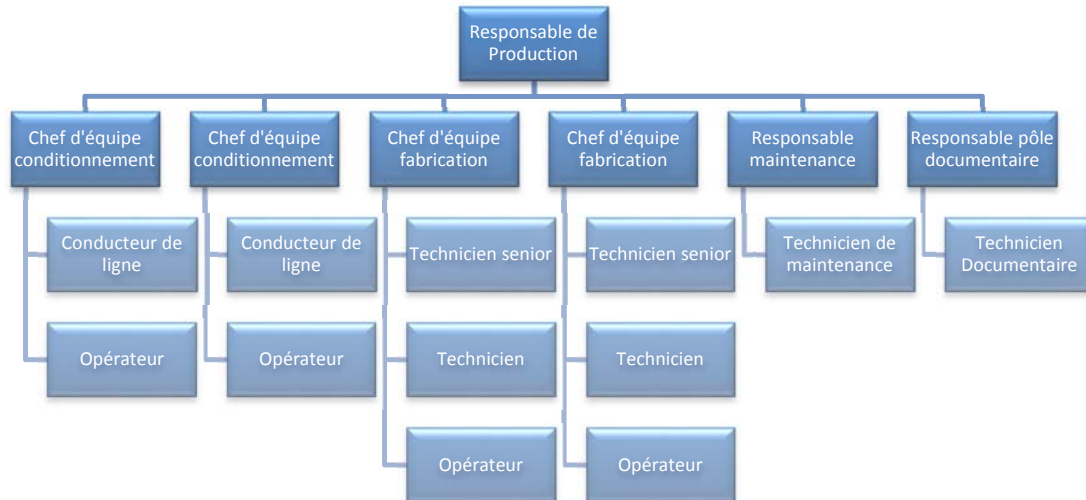


Figure 3: Organigramme du service Production de Novartis Santé Animale Huningue

3.2 Le comprimé

3.2.1 Définition

Le comprimé est la forme galénique dont l'usage est le plus répandu.

La Pharmacopée européenne définit les comprimés comme « *Des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.* » [10]

Les comprimés produits sur le site de NSA Huningue revêtent de multiples formes (ronds, oblongs, hexagonaux). Ils peuvent être gravés et comporter des barres de sécabilité. Ils peuvent aussi être pelliculés.

3.2.2 Qualité attendue

Afin de répondre aux exigences réglementaires et à celles des consommateurs, on attend des comprimés produits qu'ils soient tous conformes en tout point aux spécifications décrites dans le dossier d'enregistrement. Ces spécifications ont pour but de garantir la reproductibilité des comprimés afin qu'ils présentent tous la même efficacité et la même sécurité d'utilisation.

La plupart des spécifications propres au comprimé enregistrées dans les dossiers d'AMM sont listées ci-dessous :

- Aspect : forme, couleur, gravure, pelliculage

- Masse
- Uniformité de masse
- Epaisseur
- Dureté : résistance à la rupture en N
- Friabilité : applicable si comprimé non pelliculé
- Désagrégation
- Dissolution (du PA)
- Identification PA et substances apparentées
- Teneur en PA et substances apparentées
- Uniformité de teneur en PA
- Contamination microbienne inférieure au seuil déclaré

Le contrôle de ces attributs qualités est réalisé à l'issue de la fabrication par le CQ sur des échantillons représentatifs du lot.

Les lots de produit vrac ne sont libérés que si l'AQ a la certitude qu'ils sont conformes aux limites définies dans les spécifications et qu'ils ont été fabriqué selon les BPF et les procédures internes en vigueur.

3.2.3 Composants du comprimé

Les comprimés sont composés d'un mélange pulvérulent de principe(s) actif(s) et d'excipient. Le rôle premier des excipients est de permettre la mise en forme galénique du principe actif. Ils facilitent aussi les opérations industrielles.

Les comprimés produits sur le site NSA Huningue contiennent dans chaque formule, les excipients des classes suivantes :

- **Diluants** (exemple : lactose)

Les diluants ont essentiellement un rôle de remplissage. Les doses unitaires de principe actif contenu dans les comprimés sont en général de l'ordre du mg. Le diluant donne au mélange (actif(s) et excipients) un volume suffisant pour l'obtention de comprimés d'une taille appropriée.

- **Liants** (exemple : povidone)

Les liants renforcent la cohésion entre les particules. Ils peuvent être utilisés en compression directe et permettent ainsi d'augmenter la dureté (résistance à la rupture exprimée en Newtons) des comprimés et de diminuer les forces de compression.

Ils peuvent aussi être utilisés en granulation humide et revêtent alors un rôle supplémentaire en favorisant la liaison entre les particules qui constituent les granulés.

- **Agents de désagrégation** (exemple : cellulose microcristalline, croscarmellose)

Les agents de désagrégation ont pour rôle de faciliter la désagrégation des comprimés en milieu humide. L'agent de désagrégation, améliore alors la vitesse de dissolution et ainsi, la vitesse d'absorption du/des PA contenu(s) dans le comprimé.

- **Lubrifiants**

Il existe deux familles de lubrifiants selon le rôle qu'ils jouent dans le process. Les lubrifiants d'écoulement (exemple : silice colloïdale) favorisent l'écoulement du mélange de poudres en le rendant plus fluide. Ils favorisent aussi la phase de tassement en compression.

Les lubrifiants antifrictions (exemple : stéarate de magnésium) évitent l'adhésion des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer (phénomène de collage) et ont aussi un rôle d'agents anti grippage.

- **Excipients de pelliculage** (filmogène, plastifiant, colorant, aromatisant), si applicable

Mélangés à l'eau purifiée, ils constituent la suspension de pelliculage qui est appliquée progressivement sur les comprimés nus lors de la phase de pelliculage.

3.3 Le processus de fabrication du comprimé

3.3.1 Schéma

Sur le site de NSA Huningue, il existe deux grandes voies d'obtention d'un produit intermédiaire apte à être comprimé :

- La compression directe : les MP sont tamisées puis mélangées entre elles pour former le produit intermédiaire
- La granulation humide (cf. 3.4) : Les MP sont tamisées et mélangées puis subissent une phase de granulation humide pour former le produit intermédiaire.

C'est l'atelier permettant d'effectuer cette opération qui a fait l'objet du projet d'amélioration continue.

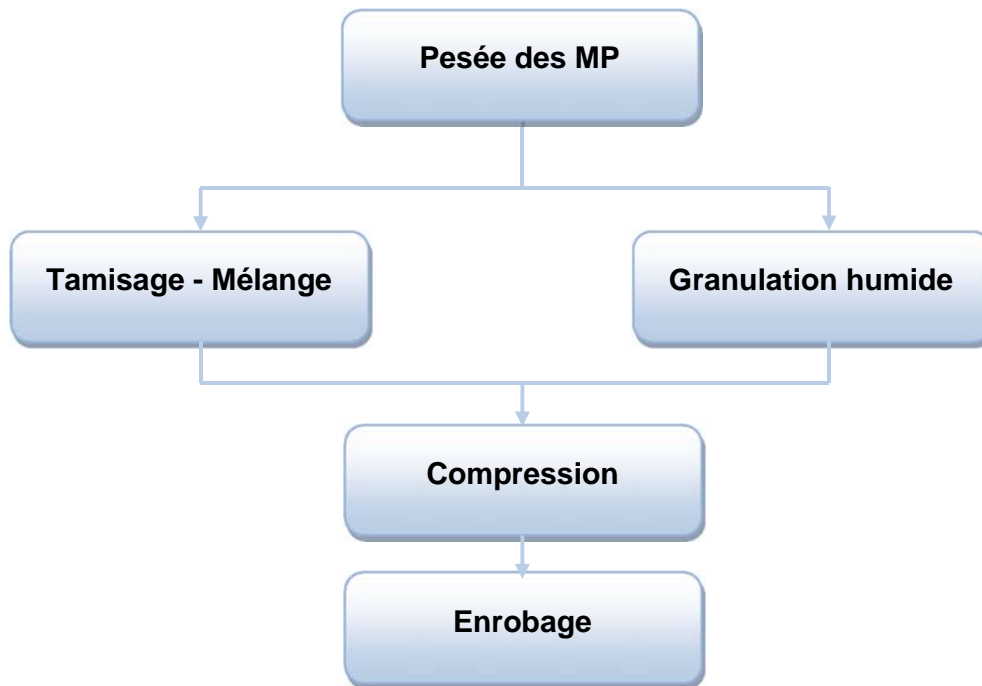


Figure 4: Procédés de fabrication pharmaceutiques sur le site de NSA Huningue

Une fois le produit intermédiaire transformé en comprimés, ils peuvent être pelliculés ou non.

3.3.2 Pesées

Tous les procédés de fabrication démarrent avec l'étape de pesée des matières premières. Lors de cette étape, toutes les matières premières nécessaires à la fabrication d'un lot entier de comprimés vrac sont pesées une à une et réparties dans des contenants individuels (saches en polyéthylène).

La pesée doit être précise. Elle est réalisée sur des balances dont la précision correspond à la quantité de matière à peser. La valeur cible de chaque MP pesée est fixe et dépend de la composition centésimale du produit auquel elle est destinée. Le logiciel de gestion des pesées ne valide la pesée que si le poids net pesé est compris dans l'écart autorisé autour de la valeur cible.

Le lot de MP à peser n'est pas choisi au hasard. En effet, les BPF imposent un contrôle systématique des MP à leur réception avant toute utilisation. La MP ne peut être pesée que si elle a été contrôlée au préalable par le service CQ selon une méthode validée, puis libérée par le service AQ.

Ceci est garanti par le fait, que l'opérateur n'est autorisé par le logiciel de gestion des pesées qu'à peser uniquement le contenant de MP spécifique qui a été renseigné dans l'ordre de fabrication par le service produit. Le service produit spécifie le contenant à utiliser en fonction des prés requis cités ci-dessus.

Dès l'étape de pesée, la MP devient dédiée au lot de produit dans lequel elle sera incorporée. Il est donc important d'éviter tout risque de confusion, soit avec un autre produit soit avec un autre lot du même produit. Deux éléments permettent de garantir ceci :

- Le logiciel de gestion des pesées édite pour chaque sachet de MP une étiquette qui comporte entre autres le poids net, le produit et lot auquel est destiné la MP. Cette étiquette est collée sur le contenant pesé et sera apposé dans l'IF au moment de l'utilisation de la MP dans le process. Elle constitue ainsi la preuve que la bonne MP au bon poids a été utilisée lors de la fabrication.
- A l'issue de la pesée, les MP sont réparties par lot de produit auquel elles sont destinées dans des box palettes. Ces box sont ensuite plombés pour garantir l'intégrité de leur contenu en attendant la prochaine étape de fabrication.

Par ailleurs, de nombreuses mesures visent à prévenir les contaminations croisées entre MP lors de l'étape de pesée. Elles comprennent entre autres : des modalités spécifiques de nettoyage de la salle, une organisation de l'ordre des pesées à réaliser selon le type de MP, du matériel de manutention dédié par MP.

3.3.3 Compression

3.3.3.1 Définition

La compression consiste à réduire et le volume d'un lit de poudre, et à le densifier au sein d'une chambre de compression afin d'obtenir un système cohésif : le comprimé.

La « poudre » alimentant la machine à comprimer est constituée soit d'un mélange de poudres, dans ce cas il s'agit de compression directe ; soit de granulés obtenus au préalable par une étape de granulation.

« La “chambre de compression” dont le volume est adapté à la dose médicamenteuse choisie est limitée latéralement par les parois d'un bâti appelé “**matrice**”, et aux deux extrémités (supérieure et inférieure) par 2 surfaces mobiles appelées **poinçons** dont le mouvement relatif réalise l'effet de compression. » [11]

3.3.3.2 Equipements

Les machines utilisées en production industrielle de routine sont des presses à comprimer rotatives. Elles sont nommées ainsi en raison de leur principe de fonctionnement. Les chambres de compression et les poinçons sont disposés tout autour d'une tourelle porte-outil centrale qui en tournant sur elle-même fait passer chaque outillage (poinçons et chambre de compression) au travers des différentes étapes du cycle de compression : du remplissage de la poudre à l'éjection du comprimé.

La tourelle porte l'outillage sur trois niveaux : celui des poinçons supérieurs, celui des matrices, celui des poinçons inférieurs.

Chaque poinçon est constitué d'une tête, d'un corps, et d'une tige. Au bout de la tige, se trouve la partie active qui va imprimer sa forme au comprimé.

Le bâti carré sur lequel est fixée la tourelle comporte également des galets de compression et de pré compression asservis à des systèmes hydropneumatiques. C'est à ce niveau qu'est réalisé l'effort de compression.

L'alimentation en poudre se fait de manière gravitaire. La poudre s'écoule du fût via une trémie d'alimentation et arrive au niveau du distributeur qui grâce à des ailettes la pousse vers les matrices.

3.3.3.3 Cycle de compression

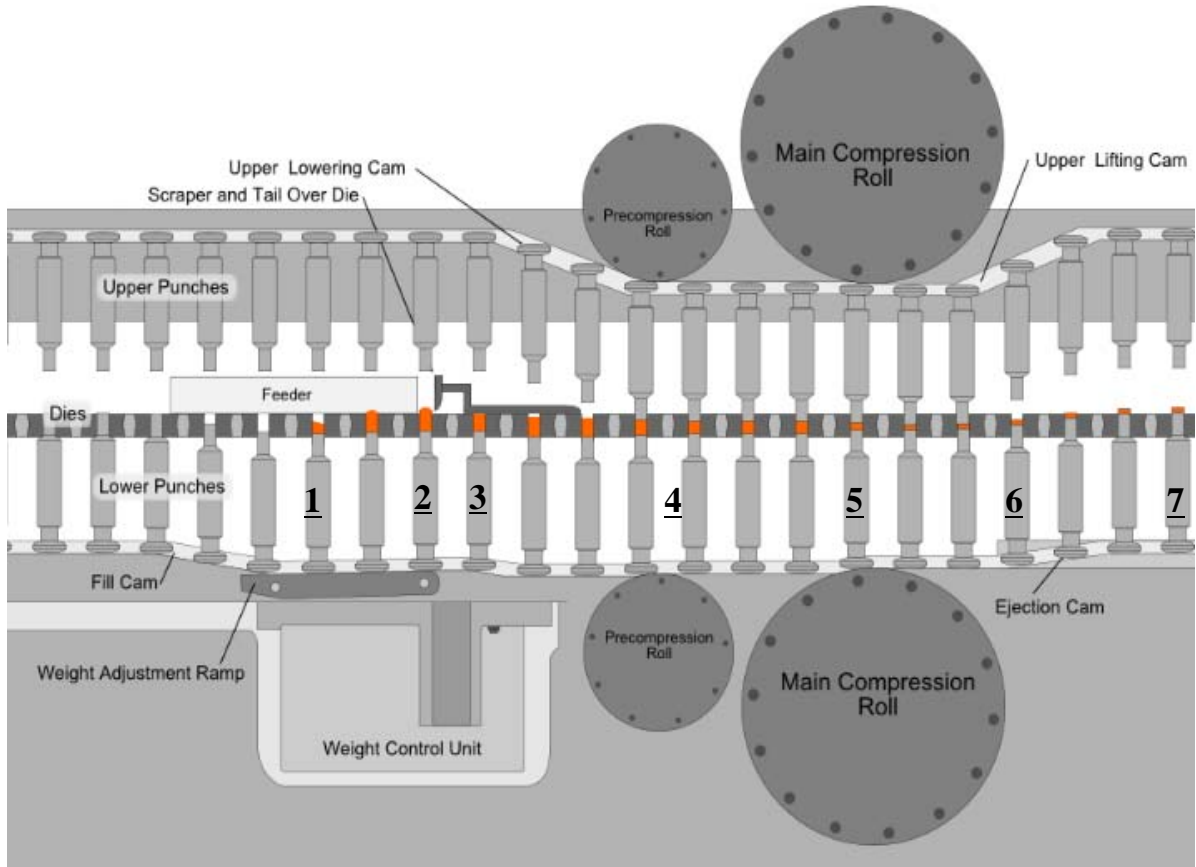


Figure 5: Déroulement schématique d'un cycle de compression [12]

Pour chaque outillage (poinçon supérieur, matrice, poinçon inférieur), le cycle de compression comporte les phases suivantes :

1 Remplissage

Le distributeur alimente la matrice en poudre. Le volume de remplissage est conditionné par l'enfoncement du poinçon inférieur dans la matrice qui est dirigé par la came de remplissage.

C'est en réglant la position du poinçon inférieur plus ou moins haute dans la matrice que le volume de poudre ou de granulé admis dans la matrice et donc la masse des comprimés sera fixé

Le volume de poudre est légèrement supérieur au besoin et sera ajusté lors de l'étape de dosage.

2 Dosage

Lors du dosage, la came de dosage fait remonter le poinçon inférieur jusqu'à obtenir le volume de poudre adéquat permettant l'obtention de comprimés de la masse désirée.

3 Arasage

Le reste de poudre dépassant de la matrice au niveau de la partie haute est chassé grâce à une barrette d'arasage.

4 Pré-compression

En passant au niveau du galet de pré-compression, le poinçon supérieur descend dans la matrice. A ce stade la hauteur du poinçon inférieur est fixe depuis l'étape de dosage.

Une des fonctions de la pré-compression est de chasser l'air présent dans le lit de poudre, le préparant ainsi à l'étape de compression. Cet air, s'il restait emprisonné, serait néfaste à une cohésion de qualité. La compression proprement dite se ferait mal.

5 Compression

Le poinçon supérieur descend dans la matrice grâce au galet de compression. Il applique alors la force de compression sur le lit de poudre. La phase de compression est assurée par le rapprochement des deux poinçons supérieur et inférieur dans la matrice où se trouve la charge de poudre ou de granulé à comprimer. Ce rapprochement est rendu possible car les poinçons supérieur et inférieur passent sous un galet : un galet au-dessus des poinçons supérieurs, un galet en dessous des poinçons inférieurs.

6 Décharge

C'est la phase où le poinçon supérieur remonte, et cesse d'exercer la force de compression. Le comprimé est alors soumis à des forces d'expansion dues à l'énergie emmagasinée suite à l'effort de compression.

7 Ejection

Le poinçon inférieur remonte, éjectant ainsi le comprimé sur le plateau. Il est dirigé vers la sortie de la presse grâce à une barrette d'éjection. Un système d'aiguillage permet de séparer les comprimés hors normes.

Un tour de tourelle correspond à un cycle complet de tous les outillages qu'elle comporte.

La cadence de production varie en fonction de la vitesse de la tourelle (20 à 100 rpm) et du nombre de postes de compression qu'elle comporte. Cette vitesse de rotation est elle-même fonction des caractéristiques de la poudre ou du granulé, ainsi que des paramètres des comprimés à obtenir (masse, dureté, épaisseur).

La cadence peut aller de 50.000 à plus de 1.000.000 de comprimés par heure.

3.4 Granulation humide

3.4.1 Objectifs de la granulation humide

La granulation des poudres est un procédé utilisé pour améliorer les caractéristiques physiques d'un mélange de poudres, en vue :

- D'une meilleure homogénéité de répartition
- D'une stabilité de cette homogénéité
- D'une meilleure aptitude à la compression
- D'une meilleure cohésion des comprimés
- D'une densité apparente plus élevée. [9]

Le principe consiste à ajouter une quantité définie de liquide sur un lit de poudre, de manière à créer des agglomérats solides plus ou moins poreux.

L'agglomération est décrite comme l'accroissement de la taille de particules solides par création de liaisons entre particules individuelles. Les agglomérats ainsi formés ont des propriétés physiques différentes des particules initiales : taille, forme, état de surface, surface spécifique, masse volumique, porosité.

Ceci entraîne un comportement différent de la poudre (ensemble d'agglomérats) favorisant l'écoulement, le mélange, la mouillabilité, la résistance mécanique.

Le réseau réticulé ainsi créé peut aussi favoriser la dissolution ultérieure du produit dans l'eau ou l'organisme et améliorer sa biodisponibilité [9].

3.4.2 Procédé de granulation appliqué à NSA Huningue

3.4.2.1 Synthèse du procédé de granulation humide

On distingue deux phases qui composent le mélange final prêt à être compressé : la phase interne et la phase externe. Le granulé sec représente la phase interne.

Les grandes étapes de fabrication du granulé (phase interne) sont les suivantes :

- Mélange des poudres (PA et diluants)
- Préparation de la solution de mouillage
- Mélange humide
- Granulation humide
- Calibrage du granulé humide
- Séchage du granulé
- Calibrage du granulé sec
- Mélange final du granulé sec

Selon les produits, un mélange calibré de PA et d'une partie des excipients appelé premix constitue le point de départ de la fabrication de la phase interne. Le cas échéant, les premix sont préparés la veille pour le lendemain.

Chaque process débute par la fabrication de la phase interne. La phase externe est fabriquée en parallèle de la phase interne, lors des temps d'attente.

La phase externe est constituée d'un mélange de poudres brutes préalablement tamisées. La phase interne et la phase externe sont mélangées entre elles afin d'obtenir le produit intermédiaire, prêt à être compressé.

Il existe plusieurs raisons pour faire entrer un excipient dans la composition de la phase externe plutôt que dans celle de la phase interne : sensibilité à l'humidité et/ou à la température (exemples : désintégrant, arôme), inaptitude à l'agglomération par voie humide, nécessité technologique (exemple lubrifiant).

3.4.2.2 Les étapes du procédé de granulation humide : objectifs, description, équipements

Plusieurs étapes prennent part au process de granulation, au niveau de la phase interne comme de la phase externe.

3.4.2.2.1 *Calibrage*

Le calibrage est réalisé sur le granulé humide (uniquement pour les procédés en 2 pots) et sur le granulé sec.

Il consiste à forcer le passage d'une masse de poudre ou de granulé au travers d'une grille de diamètre défini.

Lorsqu'il est réalisé sur le granulé humide, le calibrage a pour objectif de casser les mottes de grains obtenus avant de passer à la phase de séchage, ceci pour augmenter la surface spécifique de contact entre les granulés et l'air chaud.

Le calibrage sur le granulé sec vise à homogénéiser la répartition de la taille des granulés. La taille cible est choisie de manière à favoriser l'écoulement et une homogénéité de mélange avec les autres constituants. Une répartition de taille de granulés la plus étroite possible participe aussi à l'homogénéité du mélange, et ainsi à l'uniformité de teneur des futurs comprimés.

3.4.2.2.2 *Préparation de la solution de mouillage*

Une solution de mouillage est préparée avant la granulation humide. Le solvant utilisé est l'eau et l'agent liant est dissous dans la solution.

3.4.2.2.3 *Granulation humide*

Dans le même appareil, il est procédé successivement :

- Au mélange des poudres à sec pour homogénéiser la répartition du principe actif au sein des excipients
- Au mouillage par le liant liquide
- A la granulation

Le mouillage va provoquer une coalescence des particules : le liquide libre se trouvant en surface va créer la force de liaison entre les grains tout en produisant une déformation plastique de leur surface. Les liaisons ainsi créées entre les particules sont appelées des « ponts liquides ».

[9]

Lors de la granulation la taille des granulés va progressivement augmenter, et les ponts liquides vont croître et fusionner sous les effets du mélange et de l'absorption du liquide de mouillage.

3.4.2.2.4 Séchage

Le séchage va permettre de consolider les ponts liquides formés lors de la granulation humide.

Il existe deux procédés de granulation humide employés sur le site de NSA Huningue : le « *one pot* » et le « *two pots* ». L'étape de granulation est identique pour les deux types de process.

Ils diffèrent par l'utilisation ou non d'un sécheur à lit d'air fluidisé pour réaliser l'étape de séchage.

1 pot

Les process en *1 pot* sont nommés ainsi car leur fabrication se déroule presque entièrement dans le même appareil qui a servi à l'étape de granulation.

En effet, directement après l'étape de granulation, l'étape de séchage sous vide d'air débute dans le mélangeur-granulateur-sécheur. L'appareil est chauffé grâce à une double-enveloppe dans laquelle circule de l'eau. La pale centrale maintient le granulé en agitation et l'émetteur casse les masses de granulé qui se forment.

Cette étape de séchage est plus longue qu'avec le procédé *2 pots*.

2 pots

Le granulé humide calibré est transféré dans la cuve de séchage puis le séchage en lit d'air fluidisé débute.

Le produit est retenu dans la cuve sur une grille et un tamis de diamètre inférieur à celui des granulés. Le principe du séchage en lit d'air fluidisé consiste en un soufflage d'air chaud sous la cuve de séchage. Le granulé est alors fluidisé et séché dans la chambre d'expansion verticale. Il est retenu dans la partie haute par un filtre textile possédant plusieurs manchons.

Les principaux paramètres critiques lors du séchage sont le débit et la température de l'air entrant, ainsi que le diamètre de mailles du tamis de fond de cuve et la charge de produit.

On utilise comme critère d'arrêt la température de l'air sortant. Une fois la consigne de température d'air sortant atteinte, le séchage est arrêté et une mesure du taux d'humidité du grain est effectuée. Si le résultat n'est pas conforme aux spécifications, un séchage additionnel du grain est requis.

Une fois le bon taux d'humidité atteint, le granulé est vidangé dans un fût puis mélangé afin d'être homogène. Le granulé sec constitue la phase interne. On y ajoute ensuite la phase externe.

3.4.2.2.5 *Mélange*

Le mélange est une opération primordiale dans le processus de fabrication des comprimés. Le but de cette opération est d'obtenir un mélange homogène et stable entre les différents constituants.

L'homogénéité est la qualité essentielle d'un mélange. Elle correspond à une répartition équivalente de l'actif ou des actifs et de chaque excipient en tout point du mélange. Ceci assure notamment que les comprimés produits à partir du mélange auront une teneur uniforme en actif(s).

L'homogénéité du mélange dépend de trois paramètres principaux :

- les caractéristiques physiques des poudres à mélanger

Les deux principales caractéristiques physiques des poudres participant à l'homogénéité du mélange sont la granulométrie et la densité.

En effet, les particules ayant une granulométrie supérieure à celle des autres particules du mélange auront tendance à rester à la surface. Inversement, les plus fines particules auront tendance à s'accumuler dans le fond.

De même, les particules ayant une densité supérieure auront tendance à s'accumuler dans le fond.

Un mélange de particules ayant une même granulométrie et une même densité assure qu'il n'y aura pas de phénomène de ségrégation dans le mélange.

On caractérise la granulométrie d'un mélange par la distribution de la taille des particules qui le compose. Plus cette distribution est étroite, plus le mélange est homogène.

- l'intensité de l'action de brassage permettant de réaliser le mélange.

Pour les mélangeurs du site de NSA Huningue, cette intensité est fonction de l'angle d'inclinaison du fût et de la vitesse de rotation.

- la durée du brassage [9]

La durée et l'intensité du brassage doivent être optimum. En effet, un brassage trop long et/ou trop intense peut être source de dé-mélange ou de non obtention de l'homogénéité.

Les mélangeurs utilisés sur le site de NSA Huningue sont des mélangeurs par retournement à cuve mobile adaptés au mélange des fûts.

3.4.2.2.6 *Tamissage*

Afin d'obtenir une granulométrie homogène du mélange, les poudres brutes sont systématiquement tamisées avant d'être incorporées au mélange.

Le principe du tamissage est de faire passer une poudre à travers les mailles d'un tamis. Les poudres qui sont passées à travers le tamis sont de dimensions inférieures à la maille du tamis. Celles qui restent sont de dimensions supérieures.

Le tamissage dans le cas de l'atelier de granulation a pour effet recherché de diviser les agrégats de poudre en agrégats plus fins de dimensions inférieures à la taille du tamis.

Les tamis utilisés sont de deux types. Ils peuvent être manuels. Dans ce cas les opérateurs doivent forcer à la main le passage des amas.

L'usage d'un tamiseur vibrant est aussi possible. Ce sont les vibrations générées par l'appareil qui font passer les amas de particules au travers du tamis. Cependant, il est adapté lorsque le produit comporte une forte proportion de particules inférieures à la taille du tamis et lorsque la charge électrostatique du produit l'autorise. [9]

4 Projet d'amélioration de la productivité de l'atelier de granulation NOVARTIS Huningue

4.1 Contexte du projet

4.1.1 Situation

Le projet porte uniquement sur les produits granulés en 2 pots. En effet, les process se déroulant en 1 pot ne peuvent être optimisés en raison de l'utilisation du granulateur pendant la quasi-totalité du temps du process.

20 à 25% des lots produits par an passent par l'atelier granulation-séchage lors de leur fabrication. La granulation 2 pots plus précisément représente 65 à 70% des lots produits en granulation. Compte-tenu du temps nécessaire à leur production qui est moindre que pour la granulation 1 pot les produits en granulation 2 pots (produits L, M, Z) représentent 28% de la saturation de l'atelier granulation pour l'année 2014 (voir Annexe 4).

On définit la saturation comme le rapport du temps utilisé pour des activités de production sur le temps total utilisable.

Avec les volumes prévisionnels de 2015, on estime la saturation totale de l'atelier granulation (produits 1 pot, produits 2 pots, temps de nettoyage) à 89% en conservant les méthodes de travail actuelles. Les méthodes de calcul et les résultats de la saturation prévisionnelle avant / après sont décrits en Annexe 4.

Une saturation trop élevée limite la flexibilité industrielle, i.e. la flexibilité dans les choix de planification de fabrication des différents produits. Une saturation trop élevée présente aussi le risque de ne pas pouvoir parer aux aléas sans impacter les volumes de production, par exemple en cas de panne machine ou de lot non conforme. Il convient donc de maintenir un niveau de saturation convenable, afin de conserver de la souplesse et de pouvoir parer aux aléas.

La cadence de production sur l'unique atelier de granulation séchage va de 2 à 4 lots par jour pour les produits 2 pots. Tandis que les presses qui sont au nombre de 4 peuvent compresser chacune de 1 à 4 lots de granulé.

L'atelier de granulation représente donc un poste goulet pour le service fabrication, c'est-à-dire que sa cadence limite celle des autres ateliers en aval dans le process de fabrication.

L'organisation initiale de l'atelier de granulation veut pour des raisons de prévention vis à vis des contaminations croisées inter-lots, que les lots d'une même campagne soient fabriqués l'un après l'autre. Ceci occasionne des temps morts conséquents notamment au niveau de l'étape de séchage qui pour certains produits peut durer plus de 2 h.

4.1.2 Objectif

Le but du projet d'amélioration de la productivité dans l'atelier de granulation est de diminuer la saturation de cet atelier afin d'amener plus de flexibilité industrielle et d'augmenter la productivité.

4.1.3 Leviers pour l'optimisation

Le principal levier utilisé pour optimiser l'atelier est la rentabilisation des ressources en main d'œuvre lors des temps morts du process de fabrication sans impacter ni la qualité, ni la sécurité. Notons que le projet a été pensé pour un fonctionnement en horaires 2x8 (i.e. deux équipes alternées travaillant chacune huit heures par jour) avec deux opérationnels affectés à temps complet à l'atelier.

Deux autres leviers ont eux aussi contribué à optimiser l'organisation au sein de l'atelier granulation-séchage. Il s'agit de l'anticipation du résultat du taux d'humidité relative du grain sec et de la modification du zoning de l'atelier.

4.2 Déroulement du projet

4.2.1 Etat des lieux

Dans un premier temps il a fallu, pour chaque produit, analyser le procédé de fabrication et le découper selon les différentes étapes de fabrication qui le compose.

Pour chaque étape il convient d'identifier le personnel, les matières, le matériel, la zone de travail et le temps nécessaire à sa réalisation. En ce qui concerne le temps, il faut aussi tenir compte s'il s'agit d'un temps fixe ou d'un temps variable.

On peut répartir les temps variables en trois catégories suivant le degré de variabilité :

- Peu variable : ± 5 min

- Moyennement variable : ± 10 min
- Très variable : > 10 min

L'annexe 7 constitue l'exemple de cette analyse du process réalisée pour le produit M.

Concrètement l'analyse des procédés s'est déroulée dans l'ordre suivant : lecture de l'IF, immersion en atelier, relevés de temps / zoning / matériel / matières, schématisation de l'organisation actuelle en un graphique de type échelle horaire (cf. 1.5.2).

L'analyse des procédés passe également par de nombreux dialogues concernant chaque phase du process et les habitudes de travail avec les techniciens expérimentés, les opérateurs, les responsables d'équipes.

4.2.2 Optimisation

L'optimisation consiste essentiellement à avancer dans le temps la réalisation d'une étape de fabrication soit du lot en cours, soit d'un lot suivant de manière à réaliser simultanément plusieurs étapes de fabrication au sein de l'atelier.

Néanmoins, il faut toujours prioriser l'achèvement des premiers lots mis en jeu par rapport aux suivants.

4.2.2.1 Détermination des étapes sujettes à amélioration

Pour chaque produit, la phase suivante consiste à analyser les différentes étapes du process puis à déterminer celles qui peuvent être optimisées. Elles sont de plusieurs natures :

- celles qui comportent des temps morts main d'œuvre
- celles dont la réalisation peut être indépendante des autres étapes du process.

Il faut aussi prendre en compte plusieurs facteurs limitants pour évaluer si une étape peut effectivement être sujette à optimisation et le cas échéant, les limites temporelles de l'optimisation :

- la plage de temps :
 - o nécessaire à la réalisation de l'étape : temps fixe / temps peu variable / temps moyennement variable / temps très variable
 - o de(s) (l') étape(s) à temps variable en amont du process.

- la disponibilité à l'instant voulu et pour la plage de temps souhaitée :
 - o du matériel
 - o du personnel
 - o de la zone de travail
 - o des MP
 - o du produit intermédiaire, si applicable.

4.2.2.2 Phasage des étapes

4.2.2.2.1 *Principe du phasage*

Une fois sélectionnées les étapes sujettes à amélioration, il convient de les positionner sur l'échelle horaire. On procède dans l'ordre suivant :

1) Phasage des phases internes :

La succession des étapes du process pour toute la fabrication de la phase interne ne devant pas être interrompue pour des raisons de logique de production et de qualité, on peut la considérer comme une seule grande étape.

On phase en premier l'étape de fabrication des phases interne des différents lots selon la disponibilité du matériel et de la zone de travail. Le phasage débute par la phase interne car c'est cette étape qui occupe la majorité du temps du process (environ 80% du temps process, tous produits confondus).

Afin de limiter les risques d'indisponibilité du matériel ou de la zone de travail nécessaire au moment voulu, ce qui serait susceptible d'impacter la qualité du produit, on utilise les temps *worst case* (pires temps process mesurés) pour les étapes à temps très variable (séchage, calibrage granulé sec).

Une fois les phases internes des différents lots positionnées, on peut vérifier si la fabrication de tous les lots prévus peut être complétée en rajoutant pour chaque lot le reste des étapes du

process. La vérification s'effectue au niveau des temps de fabrication et de la disponibilité du personnel, du matériel et des zones de travail nécessaires.

S'il manque une des quatre ressources mentionnées ci-dessus à tout moment dans l'échelle horaire, il faut ajuster les phases internes jusqu'à obtenir la / les ressource(s) manquante(s).

2) Phasage des autres étapes

La fabrication des autres phases (phase externe, liquide de granulation, premix) est positionnée en priorité en parallèle des temps morts lors de la fabrication des phases internes. La principale source de temps morts lors de la fabrication de la phase interne est l'étape de séchage ; viennent ensuite les étapes de mélange et de granulation.

Une fois les temps morts occupés, on cherche à utiliser les moments où les zones et matériels sont libres lors de la réalisation des autres étapes.

Remarque :

D'une manière générale, il convient de laisser des marges de temps supplémentaires par rapport aux temps mesurés. En effet, ces marges de temps sont précieuses pour les opérateurs. Ils peuvent ainsi remplir les documents sans être dans l'urgence, et si nécessaire prendre le temps d'effectuer une aspiration de la zone de travail, sortir un lot fini, entrer des matières premières pour un lot suivant.

4.2.2.2.2 *Exemple de phasage du produit M*

Concrètement, après prise en compte des différents paramètres cités dans le paragraphe précédent, les principales modifications apportées à l'organisation actuelle pour la fabrication du produit M sont :

- Premix du 3^{ème} lot fabriqué en parallèle de la granulation / calibrage humide de la phase interne du 1^{er} lot

- Fabrication de la phase externe du lot en cours et / ou du lot suivant avancée lors du séchage de la phase interne
- Chargement de la phase interne du lot suivant dans le granulateur réalisé lors du séchage du lot précédent
- Début du calibrage du granulé sec anticipé par rapport au résultat du test IPC d'humidité relative du granulé
- Début de la granulation du lot suivant avancée au moment du début du calibrage du granulé sec du lot précédent.

Ces améliorations ont permis la réalisation d'un 3^{ème} lot lors d'une journée (2x8) là où l'ancienne organisation ne permettait la fabrication que de deux lots.

L'échelle horaire optimisée pour le produit M est présentée en Annexe 9.

4.2.2.3 Modification du zoning

Le zoning de la salle a lui aussi été modifié afin de mieux correspondre aux activités et aux besoins en atelier, notamment en termes d'espace libre pour le stockage.

Les modifications apportées sont énoncées et illustrées dans l'Annexe 6.

4.2.2.4 Anticipation du taux d'Humidité Relative (HR) grain sec

Le taux d'humidité relative du granulé après séchage est un paramètre critique qui permet de statuer sur la poursuite des opérations de fabrication ou la nécessité d'un séchage additionnel. Il existe des spécifications d'humidité relative après séchage pour chaque produit.

$$HR (\%) = \left| \frac{\text{masse échantillon } t_x - \text{masse échantillon } t_0}{\text{masse échantillon } t_0} \right| * 100$$

t₀ représente la mesure au temps initial et t_x la mesure au temps considéré.

La mesure est effectuée grâce à un appareil dessiccateur à infrarouge. La température et la durée de mesure sont fixes et mentionnées dans le dossier d'enregistrement pour chaque produit.

Pour le produit M, le temps de mesure relativement long (30 min) occasionne des temps morts main d'œuvre conséquents. L'appareil délivre le résultat sur un ticket et référence les résultats toutes les 5 min jusqu'au temps de consigne (30 min).

Il apparaît que les taux d'humidité relevés à 10 min sont très peu différents de ceux relevés à 30 min. Ce phénomène est confirmé par l'expérience des opérationnels qui affirment pouvoir prédire à 10 min si le résultat d'un test sera conforme aux spécifications ou non.

Afin d'obtenir des résultats objectifs sur cette question, une analyse statistique a été effectuée sur 30 mesures d'humidité relative pour chaque produit.

Une randomisation, a été effectuée afin de s'affranchir des biais de sélection des échantillons. 30 échantillons ont été sélectionnés aléatoirement sur des lots allant de 2012 à aujourd'hui (i.e. janvier 2015).

Après vérification de la distribution normale des valeurs au sein de chaque population au moyen d'un test de Shapiro-Wilk, un test de Student valeurs appariées a été effectué entre les taux obtenus à 10 min et ceux obtenus à 30 min.

H0 : Les moyennes d'humidité des échantillons sont identiques entre t10 et t30

H1 : Les moyennes d'humidité des échantillons sont différentes entre t10 et t30

Les résultats de ce test indiquent systématiquement une différence significative entre t10 et t30 au risque de première espèce $\alpha = 5\%$.

La moyenne des différences pour le produit M dog est de 0,020% avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de [0,012 ; 0,029] %. Pour le produit M cat la moyenne des différences est de 0,017% avec un IC à 95% de [0,008 ; 0,025] %.

La différence des moyennes paraît faible au regard de l'ordre de grandeur de la mesure d'HR grain sec : 1,8% en moyenne pour les produits M dog et M cat

Cependant, en comparant les résultats des tests statistiques de Student avec un graphique descriptif des différences cumulées de taux d'humidité, on note une inadéquation. En effet, il semble que plus de 5% des valeurs mesurées soient positionnées à l'écart des intervalles de confiances

Cette inadéquation peut avoir pour origine un défaut dans la répartition normale des données. Les statistiques de test des différentes populations étant très proches du seuil de rejet de l'hypothèse de répartition normale.

Néanmoins la raison principale retenue est que les résultats de ce test statistique s'appliquant aux moyennes ne renseignent pas sur la dispersion des valeurs individuelles autour des moyennes.

Or l'objectif étant de s'assurer qu'une anticipation du résultat de la mesure d'HR n'impacte la qualité d'aucun lot, une approche d'évaluation via une représentation graphique (statistique descriptive) est préférée.

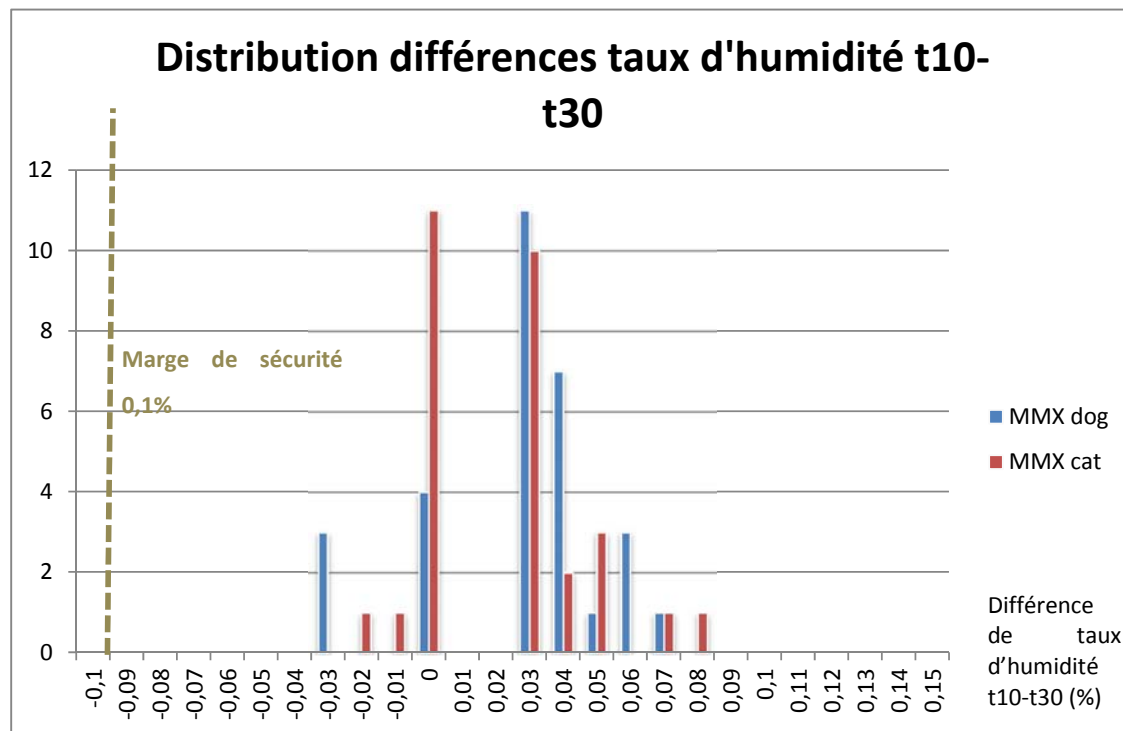


Figure 6 - Distribution des différences de taux d'HR grain sec entre 10 min et 30 min pour les produits M dog et M cat

L'étude statistique descriptive des différences des résultats entre 10 et 30 min montre que l'étendue de la différence est faible proportionnellement aux valeurs mesurées.

En effet, la différence maximale mesurée est de 0.08% pour une valeur mesurée de l'ordre d'1,8% en moyenne.

Avec une marge de sécurité de 0.1%, on choisit de continuer le process à partir de l'obtention du résultat à 10 min.

Il s'agit d'une dérogation au process de contrôle qui a été notifiée aux opérationnels via un mémo et exposée lors des réunions d'équipe. Le résultat du taux d'HR à 30 minutes comme critère d'acceptabilité de l'IPC reste inchangé.

Le temps gagné est ainsi de 20 min par lot, soit 1 heure par jour avec la fabrication de 3 lots de produit M. Ce temps est alors mis à profit dans le cadre de l'anticipation du début de fabrication des lots suivants.

L'annexe 8 présente les tests statiques sur les taux d'humidités des granulés pour les produits M cat et M dog

4.2.2.5 Retour d'expérience opérationnels

Une présentation des premières améliorations envisagées a été faite auprès des opérationnels expérimentés. La faisabilité de l'enchaînement des étapes a été évaluée au cas par cas en tenant comptes des contraintes de temps, de disponibilité des ressources humaines et matérielles.

La difficulté lors de cet échange a été de faire la part des choses lors des phasages évalués par les opérationnels comme posant problème. Il a fallu bien distinguer les arguments techniques ayant un impact concret sur le projet, de ceux plus subjectifs concernant la résistance au changement et le « bien-être » en atelier.

En effet, le projet consistant en une optimisation de l'utilisation de la main d'œuvre, il est naturel d'observer une résistance des opérationnels car leur charge de travail au poste va être augmentée.

Toutefois, plusieurs remarques techniques pertinentes ont été évoquées et prises en compte pour réadapter l'organisation.

4.2.2.6 Analyse de risque nouvelle / ancienne organisation

Il est indispensable de réaliser une analyse de risque afin de lister et de coter de manière exhaustive les risques apportés par la nouvelle organisation par rapport à l'ancienne.

L'analyse de risque est effectuée selon la méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC). A chaque risque est attribué une cotation allant de 1 à 4 pour la gravité, la probabilité d'occurrence et de détection. La multiplication de ces 3 cotations entre elles donne le paramètre de criticité. L'acceptation de chaque risque dépend de son niveau de criticité. Les seuils de criticité donnant lieu à l'acceptation (avec ou sans moyens de maîtrise) ou au refus du risque en question sont fixés dans une procédure interne.

L'essentiel des risques est constitué par des situations pouvant donner lieu à des contaminations croisées entre lots, soit de MP, de produits intermédiaires ou de documents.

Cependant, on retrouve pour tous les process, un même risque susceptible d'impacter directement la qualité du produit. Il s'agit de la prise en masse du granulé humide calibré due à une attente trop longue en raison de l'indisponibilité de la cuve mobile du sécheur LAF utilisé pour le séchage du lot précédent.

Ce risque pour le lot à la fin de l'étape de granulation découle d'une durée de séchage du lot précédent plus longue que la moyenne.

Afin de maîtriser ce risque, il a été décidé de construire l'organisation en tenant compte systématiquement des temps *worst case* concernant l'étape de séchage. Les temps de séchage étant enregistrés depuis 2011 dans un fichier de suivi, ont été sélectionnés les temps les plus longs pour servir de base à la construction des échelles horaires optimisées.

4.2.3 Phase pilote

Une fois l'analyse de risque pour les différents produits, approuvée par l'Assurance Qualité et l'aval du comité de direction obtenu, vient le moment de l'essai sur un premier produit. C'est la phase pilote.

Cette phase a pour but de mettre en pratique l'organisation théorique élaborée et d'évaluer sa faisabilité sur le terrain. Elle sert aussi à recueillir un retour des temps estimés pour les différentes étapes du process.

Avant de débiter la phase pilote, il convient de présenter aux opérationnels concernés les objectifs du projet, et surtout de les former aux nouvelles pratiques et règles de travail en atelier.

Lors de la mise en application du projet, un coordinateur suit chaque équipe (matin et après-midi) pendant tout le poste. Sa présence constante en atelier est indispensable. En effet, les

nouvelles méthodes de travail changent beaucoup par rapport aux habitudes. Le coordinateur a pour rôle d'aider les opérationnels dans l'organisation tant au niveau de l'utilisation des zones que de l'enchaînement des étapes entre les différents lots. Il indique également aux opérationnels les moments les plus opportuns pour prendre leurs pauses.

En plus de son rôle de soutien logistique aux opérationnels, le coordinateur effectue des relevés de temps de chaque étape du process. Il peut ainsi vérifier l'adéquation avec les temps estimés lors de la conception des améliorations.

4.2.4 Mise à jour de la procédure de prévention des contaminations croisées

La principale mise à jour documentaire est celle de la procédure générale de fabrication.

Vis-à-vis de l'atelier de granulation-séchage, les consignes dictées par cette procédure ont pour objectif de prévenir les risques de contamination croisée entre plusieurs lots d'une même campagne.

La version de base comportait pour chaque produit un séquençage précis de la réalisation de chaque étape du process. Elle n'autorisait le début de la fabrication de la phase interne du lot suivant qu'une fois la phase interne du lot précédent finie. À tout moment, il ne pouvait y avoir qu'un seul lot par zone de l'atelier, y compris lors des phases où le produit était processé dans des appareils clos tels que le granulateur ou le sécheur LAF.

Bien que la précédente version remplisse effectivement son rôle de prévention des contaminations inter-lots, elle limitait fortement la productivité au sein de l'atelier. De plus, elle était difficilement compréhensible car même si elle comprenait des représentations schématiques des phases critiques, elle nécessitait de connaître très précisément le process de production des produits concernés.

A ce niveau, la mise à jour a consisté en une refonte complète de paragraphe visant à prévenir les contaminations croisées inter-lots. Dorénavant, la version mise à jour comporte des règles générales de travail au sein de l'atelier sans s'attacher à décrire les phases critiques des différents process.

Ces règles ont été établies suite à une analyse de risque et sont énoncées ci-dessous :

« Dans une même zone à tout instant, il ne peut y avoir que :

- Des sacs de MP d'une seule phase d'un seul lot (hors zone de pesée lors de la vérification des poids bruts)
- Des contenants finis (de plusieurs phases) d'un seul lot
- Qu'une seule opération de fabrication »

Ce tableau reprend les situations autorisées et interdites à tout moment au sein d'une zone de l'atelier découlant des règles énoncées ci-dessus :

Autorisé	Interdit
Sacs de MP d'une même phase d'un même lot	Sacs de MP de lots différents
	Sacs de MP de phases différentes d'un même lot
Plusieurs contenants de phases différentes d'un même lot	Plusieurs contenants de lots différents
Une seule opération de fabrication à la fois	Plusieurs opérations de fabrication à la fois

Figure 7: Nouvelles règles de zoning au sein de l'atelier

4.2.5 Formation au poste

La seconde mise à jour documentaire concerne le formulaire de formation au poste granulation-séchage-calibrage.

Afin de valider la connaissance et la compréhension des nouvelles règles de travail en atelier (cf. 4.2.4), un test a été élaboré et inclus au formulaire de formation.

Le principe du test consiste à évaluer par une série de plusieurs situations schématisées, si celles-ci sont conformes ou non aux règles de travail. En cas de détection d'une situation non conforme, il faut préciser la / les source(s) de non-conformité. La note minimale pour valider le test est fixée à 7/10.

Un exemple de deux situations : une conforme et une non conforme est donné en Annexe 10.

Un autre item a été inclus au formulaire de formation au poste, à savoir pour chaque produit, le moment du lancement de la granulation du lot suivant par rapport à l'avancement du lot précédent. Il s'agit en effet d'un paramètre critique qui doit être maîtrisé.

4.3 Résultats

Une fois les mises à jour documentaires effectuées (procédure générale de fabrication et formulaire de formation au poste) et le personnel formé, le travail en atelier peut désormais se dérouler selon les nouvelles règles.

L'organisation en atelier repose alors plus qu'avant sur les opérationnels. Une aide terrain consistant en une échelle horaire simplifiée pour chaque produit est mise à disposition en atelier. Elle a pour vocation d'aider les opérationnels en leur suggérant une organisation. La seule consigne qui doit être suivie à la lettre dans l'aide terrain est le moment minimum à partir duquel le lancement de la granulation du lot suivant peut être réalisé par rapport à l'avancement du lot précédent.

L'organisation réelle est susceptible de différer de l'échelle horaire indiquée dans l'aide terrain. En effet, cette échelle horaire étant conçue avec des temps de séchage *worst case*, il est très probable que les temps de séchage réels soient raccourcis. Les opérationnels devront donc dans ce cas différer certaines opérations de fabrication par rapport à l'aide terrain. Ce sera à eux de choisir ensuite le moment le plus opportun pour les réaliser.

Même si un temps de séchage est raccourci par rapport à l'échelle horaire et empêche de réaliser une étape prévue en parallèle, cela fait prendre de l'avance par rapport à la fabrication prévue, car c'est la fabrication des phases internes qui est l'élément le plus limitant vis-à-vis de la productivité.

Le service produit qui planifie les ordres de fabrication conjointement avec le service production est informé des nouvelles possibilités de planification en atelier de granulation-séchage sur les produits *2 pots*. L'extension aux autres produits et le fonctionnement en routine de cette nouvelle organisation se fera au fur et à mesure des différentes fabrications de produits granulés en *2 pots*.

Les gains estimés pour ce projet représentent un lot supplémentaire par jour pour chaque produit *2 pots* (cf. Annexe 5). Ceci peut être traduit en une diminution de la saturation de l'atelier de 8% car cela diminue le temps nécessaire pour produire les volumes prévus.

Après le succès de la phase pilote sur le produit M (2h d'avance sur le planning), le projet est passé en phase d'extension aux produits L et F pour être ensuite mis en œuvre en routine.

L'élément limitant du projet mené est qu'il s'applique uniquement aux produits *2 pots*.

La continuité de ce projet est d'utiliser la même méthode pour optimiser l'organisation du nettoyage de l'atelier (équipement et local). En effet, le nettoyage est responsable de 26% de la saturation annuelle de l'atelier tous produits confondus. Les gains en termes de saturation peuvent donc être conséquents en optimisant l'organisation de l'étape de nettoyage. Un nouveau projet d'amélioration est actuellement mené en ce sens.

5 Conclusion

Le projet a su remplir les objectifs fixés, à savoir diminuer la saturation de l'atelier goulet grâce à une amélioration de la productivité pour amener plus de flexibilité dans l'organisation des plannings de production.

On a pu constater que l'application de méthodes *lean* permet à l'entreprise d'obtenir ce gain sans gros moyens, et en s'appuyant surtout une optimisation de l'existant.

C'est surtout l'homme qui est mis au cœur de la démarche. Cet aspect a été très marqué de par la richesse des contacts humains tout au long du projet. Il implique fortement les opérationnels du début à la fin, et notamment dans la conception du phasage afin d'obtenir un résultat qui soit faisable en routine.

Cependant, le facteur humain nécessaire à la réussite du projet implique aussi des contraintes.

Une difficulté majeure a été de réussir à surmonter lors du travail avec les opérationnels, le conflit d'intérêt existant entre leur volonté de garder un rythme de travail semblable et l'objectif du projet d'augmentation de la productivité (et donc de leur charge de travail). De plus, la résistance au changement était aussi un facteur limitant dans ce contexte. Ces difficultés ont été maîtrisées en impliquant fortement les opérationnels dès le début du projet : explication des tenants et aboutissants, prise en compte de leur suggestions, échanges sur les améliorations envisagées.

Par ailleurs, les résultats obtenus sont directement dépendants de l'effectivité de la mise en œuvre des améliorations par les opérateurs et techniciens. Leur implication à tous les niveaux du projet, facilite aussi la mise en application des changements qui en découlent.

Une particularité de ce projet est qu'il a eu lieu dans un atelier de fabrication pharmaceutique. Ceci présente une forte contrainte réglementaire au niveau de l'organisation et de l'encadrement des activités de production. Il a donc fallu ajuster les méthodes *lean* en tenant compte des contraintes imposées par les BPF.

En outre, la conception des règles de travail en atelier visant à la prévention des risques liés aux contaminations croisées, a nécessité un travail transversal régulier avec l'Assurance Qualité.

En conclusion, ce travail de thèse a su exposer une façon d'exploiter les méthodes *lean* et d'amélioration continue avec prudence et discernement pour à la fois obtenir les gains de productivités escomptés, et aussi respecter un objectif majeur de la production pharmaceutique qui est de garantir en tout temps la qualité du produit.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ISO 9000 :2000 (F) Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire. 2^{ème} édition. 15-12-2000
- [2] Pharmaceutical quality system Q10. In: ICH harmonised tripartite guideline [Internet]. [Consulté le : 11 oct 2015]. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- [3] Krafcik JF. Triumph of the Lean Production System. SLOAN Management Review. 1988 ; 30 (1): 41-52.
- [4] Hohmann C. Kaizen amélioration continue [Internet]. [Consulté le : 23 déc 2015]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/lean-management/289-kaizen-amelioration-continue>
- [5] Hohmann C. Lean Management. 1^{ère} édition. Eyrolles; 2012.
- [6] Hohmann C. Lean, quelle définition ? [Internet]. [Consulté le : 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/73-lean-quelle-definition->
- [7] Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals, Code of Federal Regulation Title 21 Part.211 [Internet]. [Consulté le : 23 mars 2017]. Disponible sur : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
- [8] Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N°2015/12 bis. Editions du Journal Officiel, Paris.
- [9] Levacher E. Phi 41 Pharmacotechnie industrielle. 2^{ème} éd. IMT ; 2006.
- [10] Pharmacopée Européenne. 9^{ème} édition. Édition du Conseil de l'Europe, Strasbourg ; 2017.
- [11] Dorvault. F. L'officine. 23^{ème} édition. Éditions Vigot, Paris; 1995.
- [12] Dahl. J. Tablet press animation. [Internet]. [Consulté le : 23 sept 2015]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tablet_press_animation.gif#/media/File:Tablet_press_animation.gif

Annexe 1 : Présentation de l'entreprise

❑ NOVARTIS Santé Animale, Société du groupe Lilly

Novartis Santé Animale, auparavant filiale du groupe NOVARTIS a été rachetée depuis Janvier 2015 par ELANCO, la division vétérinaire du groupe Lilly. La société se porte ainsi à la 2^{ème} place mondiale sur le marché du médicament vétérinaire.

Le siège social français est situé à Rueil-Malmaison en région parisienne et se compose de la direction des ressources humaines, des services finances, ventes, marketing et affaires pharmaceutiques.

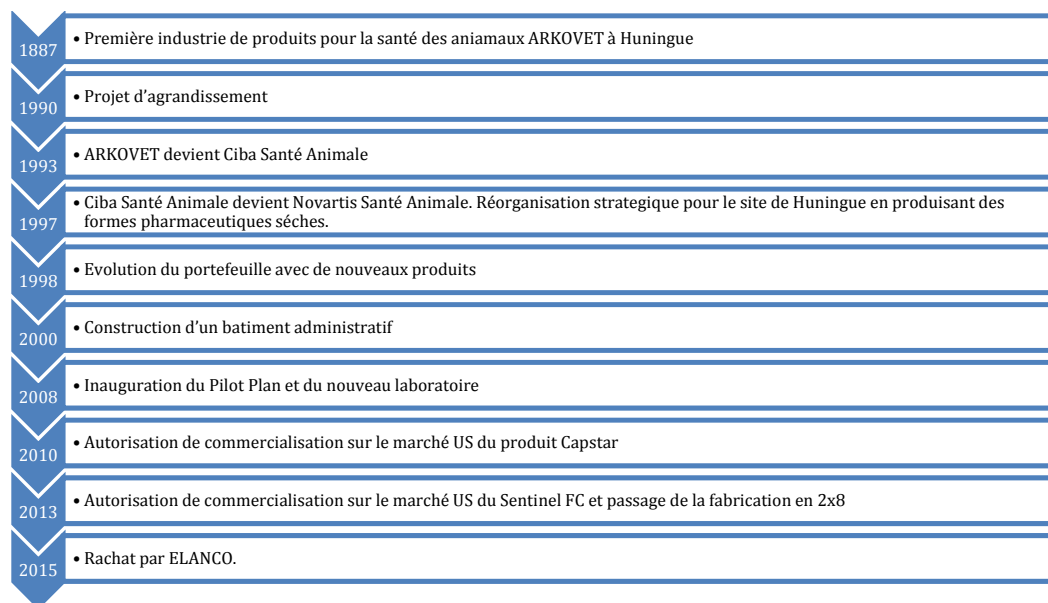
❑ Le site d'Huningue

Le site comprend environ 130 employés et recouvre une surface totale de 8 400 m². Il est composé de quatre bâtiments dont l'administration, la production, le laboratoire d'analyse associé au pilote et le magasin.



Vue aérienne du site de NSA Huningue

Historique



Secteur d'activité

Le site de Huningue est une usine de production de médicaments vétérinaires. La production est essentiellement composée de formes sèches (comprimés) et comporte aussi un produit pâteux (Panolog).


Les produits du site d'Huningue concernent plusieurs axes thérapeutiques:

- La cardiologie
- La parasitologie
- La dermatologie
- L'antibiothérapie

Les marchés principaux du site de Huningue sont ceux de l'Europe, du Japon, de l'Australie, du Brésil et des USA. Les produits du site d'Huningue sont répertoriés dans le tableau suivant :

Nom du produit	Forme galénique	Actifs	Dosages	Indications
	Comprimé	Nitroscanate	2	Chez le chien : Traitement antihelminthique à large spectre.
	Comprimé	Milbémycine Praziquantel	2/chien et 2/chat	Chez le chien et le chat : Prévention et traitement antihelminthique à large spectre (ascaris, ankylostome, trichocéphale, ténia).
	Comprimé		4	Idem Program plus.
	Comprimé	Lufénuron Milbémycine	3	Chez le chien et le chat : Prévention et contrôle d'une infestation par les puces et/ou traitement des nématodes gastro-intestinaux (stades adultes) comme l'ankylostome du chien (<i>Ancylostoma caninum</i>), <i>Toxocara canis</i> ou <i>Trichuris vulpis</i> ainsi que la prévention du ver du cœur (élimination des 3e et 4e stades larvaires de <i>Dirofilaria immitis</i>) chez le chien.
	Comprimé	Lufénuron	3	Chez le chien : Traitement systémique de contrôle et de prévention d'infestation par les puces.

Nom du produit	Forme galénique	Actifs	Dosages	Indications
 <p>Capstar (nitenpyram) The simple and safe way to kill fleas.</p>	Comprimé	Nitenpyram	2	Chez le chien et le chat : Traitement préventif et curatif à effet immédiat contre les puces.
	comprimé	Robenacoxib	1 / chat 4/ chien	Analgésie et inhibition de l'inflammation lors de l'arthrose chronique et en post-opératoire
	comprimé	Clomipramine	3	Chez le chien : Traitement des troubles comportementaux.
 <p>FORTEKOR® Get more from life</p>	comprimé	Benazepril	3	Chez le chien et le chat : Traitement de l'insuffisance cardiaque chez le chien et de la néphropathie chronique.
	comprimé	Enrofloxacin	4	Chez le chien et le chat : Antibiotique à large spectre contre les bactéries Gram + et Gram -.

Nom du produit	Forme galénique	Actifs	Dosages	Indications
	Suspension	Nystatine Néomycine Thiostrepton Triamcinolone	1	Chez le chien et le chat : Inflammations aiguës et chroniques du conduit auditif externe (otite externe), inflammations des glandes anales, dermatites interdigitales, infections cutanées bactériennes, mycoses cutanées, eczémas, dermatoses de contact, dermatoses séborrhéiques.

Le service production

Le service de Production s'étend sur un étage. Il regroupe la Fabrication et le Conditionnement. Les horaires de travail sont découpés en 2x8.

L'atelier de fabrication des formes sèches comporte un mélangeur-granulateur-sécheur type cuve fixe vertical, un sécheur à lit d'air fluidisé, quatre presses à comprimer rotatives, une turbine à pelliculer ainsi que des appareils annexes de mélange, de tamisage et de broyage.

Deux mélangeurs servent à la fabrication des formes pâteuses.

Ci-dessous, des photographies des différents des ateliers de fabrication :



Pesée matières premières



Tamisage



Granulation-séchage



Compression



Enrobage

Pour la partie conditionnement, elle comporte 7 lignes de conditionnement différentes. Le packaging est capable de remplir des blisters (AL/AL et AL/PVC), des piluliers, et de mettre en tube ou en flacon puis de conditionner en étui ou en coffret.

Ci-dessous des photographies de certaines lignes de conditionnement :



Ligne ZELLWAG



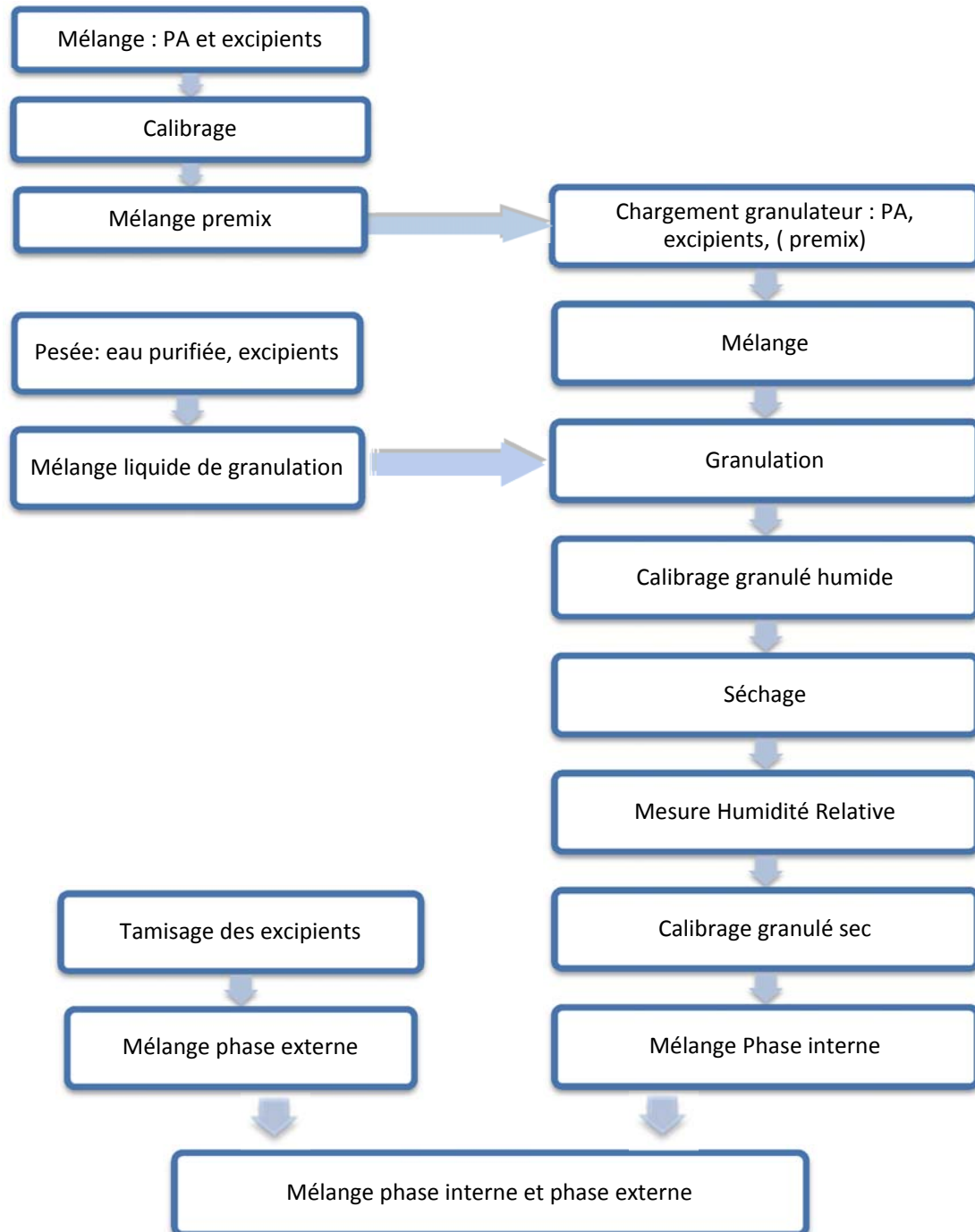
Ligne IMA



Ligne PARTENA

Annexe 3 : Schéma du process général de granulation-séchage 2

pots



Annexe 4 : Saturation prévisionnelle de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015

□ Traitement des données :

Le nombre de lots pour chaque produit correspond aux prévisions annuelles du service produit.

La moyenne de lots fabriqués par jour par produit a été obtenue en réalisant une moyenne sur les deux années précédentes du nombre de lot fabriqué par jour pour chaque produit

On peut tirer de ces deux séries de données le nombre de jours pour fabriquer les volumes prévisionnels avec l'organisation actuelle.

Le nombre de jours de nettoyage a été extrapolé en multipliant le nombre de jour de nettoyage de l'année précédente par le ratio : nombre de lot prévisionnel 2015 / nombre de lot fabriqué 2014.

Le nombre de jours de maintenance est identique à l'année précédente.

Le nombre de jours libre est déduit en soustrayant le total du nombre de jours avec une activité dans l'atelier au total du nombre de jours travaillés sur 2015.

La saturation de l'atelier est calculée en faisant le ratio du nombre de jour occupés dans l'atelier par le nombre de jour travaillés en 2015.

Pour l'organisation optimisée, la moyenne du nombre de lot par jour par produit est estimée en multipliant la moyenne de lot par jour dans l'organisation non optimisée par le ratio : nouveau nombre de lot par jour / ancien nombre de lot par jour.

❑ Comparaison de la saturation prévisionnelle de l'atelier avant / après optimisation :

Cinq produits du site NSA Huningue utilisant l'atelier granulation : F, L, M, O, Z

L'organisation optimisée présente un gain prévisionnel global de 8 % sur la saturation de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015.

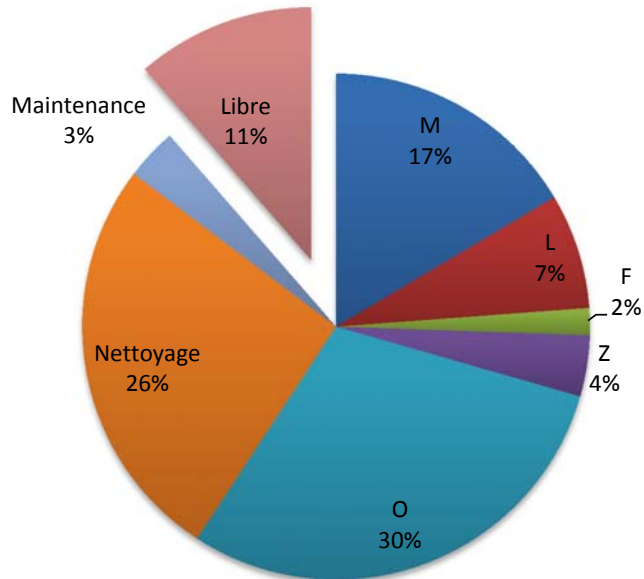


Figure 8: Saturation de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015 avec l'organisation précédente

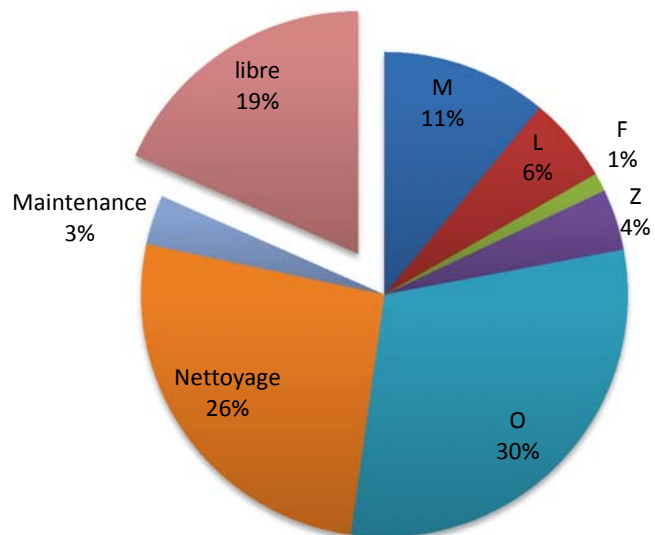


Figure 9: Saturation de l'atelier granulation-séchage pour l'année 2015 avec l'organisation optimisée

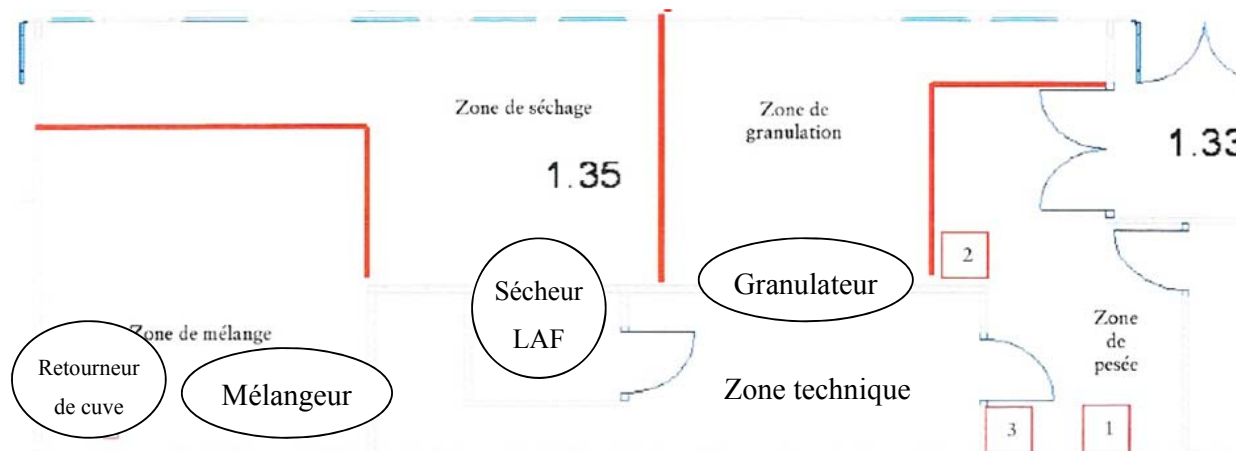
Annexe 5 : Gains de productivité avec l'organisation améliorée

Produit	Lots / jour		Gain Productivité (%)
	Avant	Après	
M	2	3	<u>50%</u>
L	3	4	33%
F	4	5	25%

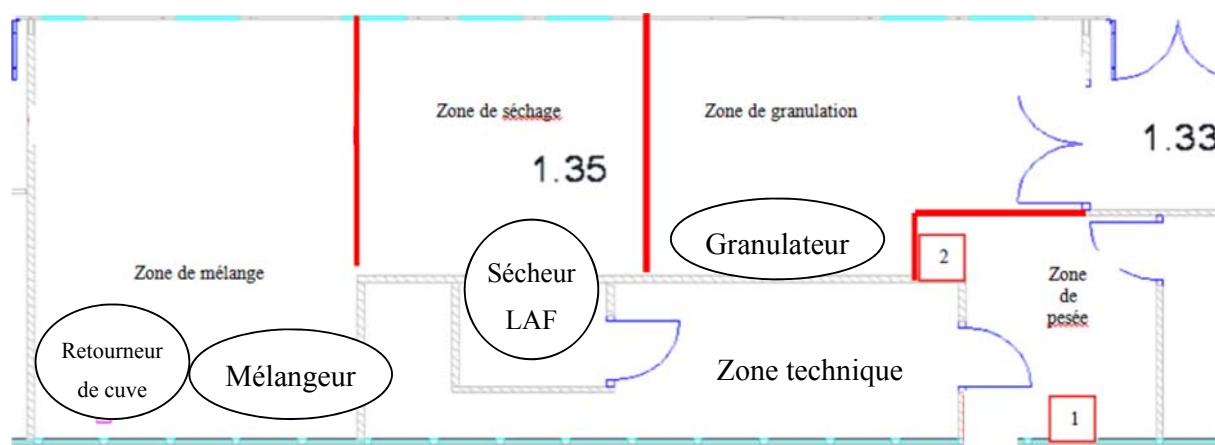
Avec la nouvelle organisation, les gains sont d'un lot en plus par jour pour les produits M et L et de deux lots en plus par jour pour le produit F.

Annexe 6 : zoning de l'atelier granulation-séchage

- Ancien zoning :



- Nouveau zoning :



- ✓ Agrandissement de la zone de mélange : plus d'espace pour le stockage des fûts
- ✓ Agrandissement de la zone de granulation : plus d'espace pour le stockage des fûts et MP et pour le calibrage du grain humide
- ✓ Suppression de la zone 3 prévue pour le stockage des MP de la phase externe : inutilisée.

Annexe 7 : exemple analyse du process du produit M

Etape du process	Sous-étape du process	Zone de l'atelier	Matières nécessaires	Matériel nécessaire	Temps
Premix	Vérification des poids bruts	Pesées	MP : actifs et excipients	Balance	Peu Variable
	Tamisage / mise en fût	Zone 2	MP : actifs et excipients	Fût 150L, Tamis	Peu Variable
	Mélange	Mélange	Produit intermédiaire	Mélangeur	Fixe
	Calibrage	Mélange	Produit intermédiaire	Calibreur Retourneur de fût	Moyennement Variable
	Mélange	Mélange	Produit intermédiaire	Mélangeur	Fixe
	Stockage	Granulation / SAS matière	Premix fini	NA	Très Variable
Liquide de granulation	Vérification des poids bruts	Pesées	MP : eau et excipients	Balance Cuve d'agitation mobile	Peu Variable
	Mélange	Zone 1 / Zone 2	MP : eau et excipients	Cuve d'agitation mobile	Fixe
	Stockage	Zone 1 / Zone 2 / SAS matières	Liquide granulation fini	Cuve d'agitation mobile	Très Variable

Étape du process	Sous-étape du process	Zone de l'atelier	Matières nécessaires	Matériel nécessaire	Temps
Phase interne	Vérification des poids bruts (hors premix)	Pesées	MP : actifs et excipients	Balance	Peu Variable
	Chargement granulateur	Granulation	MP (phase précédente) Premix	Granulateur	Peu variable
	Recette mélange-granulation	Granulation	MP (phase précédente) Premix	Granulateur	Fixe
	Calibrage grain humide	Granulation	Produit intermédiaire (grain humide)	Calibreur Cuve sécheur	Moyennement variable
	Séchage	Séchage	Produit intermédiaire	Sécheur LAF Cuve sécheur	Très variable
	Calibrage grain sec	Mélange	Produit intermédiaire (grain sec)	Calibreur Retourneur de cuve Fût 280L	Moyennement variable
	Mélange	Mélange	Produit intermédiaire	Mélangeur Fût 280 L Extension de fût	Fixe
	Stockage	Granulation	Produit intermédiaire (phase interne finie)	Fût 280L	Très variable

Etape du process	Sous-étape du process	Zone de l'atelier	Matières nécessaires	Matériel nécessaire	Temps
Phase externe	Vérification des poids bruts	Pesées	MP : excipients	Balance	Peu Variable
	mise en fût	Mélange	MP : excipients	Fût 150L	Peu Variable
	Mélange	Mélange	MP : excipients	Mélangeur Fût 150L	Fixe
	mise en fût	Mélange	MP : excipients Produit intermédiaire	Fût 150L	Peu Variable
	Tamisage	mélange	Produit intermédiaire	Fût 150 L, Tamis Retourneur de fût	Peu variable
	Stockage	Mélange /Séchage	Produit intermédiaire (phase externe finie)	Fût 150L	Très variable
Mélange phase interne et phase externe	Introduction phase externe	Mélange	Produits intermédiaires (phase interne et phase externe)	Fût 150L Fût 280 L Retourneur de fût	Peu variable
	Mélange	Mélange	Produits intermédiaires (phase interne et phase externe)	Mélangeur Fût 280L Extension de fût	Fixe
	Tamisage stéarate	Mélange	Produit intermédiaire	Fût 280L Tamis	Peu variable

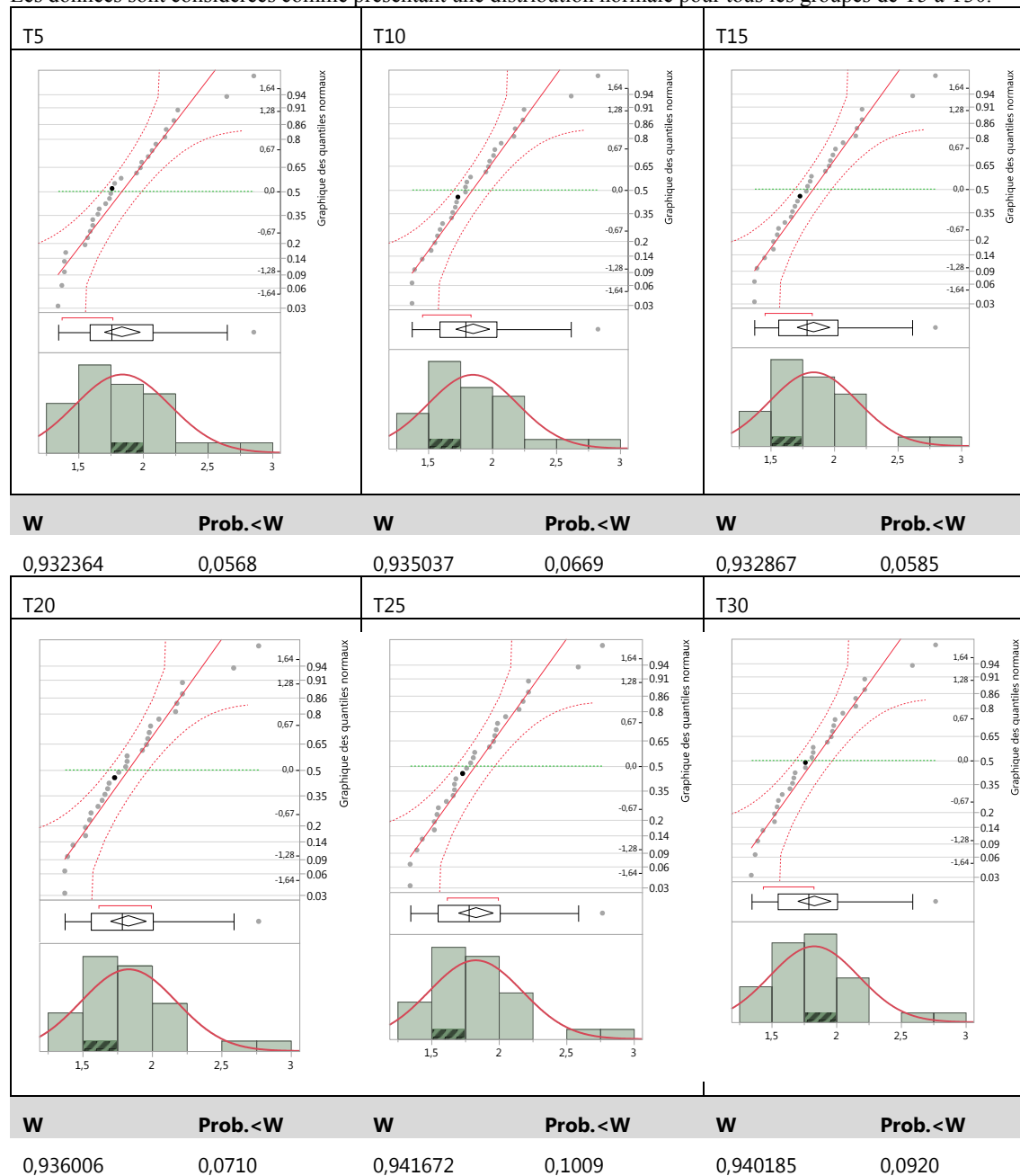
Étape du process	Sous-étape du process	Zone de l'atelier	Matières nécessaires	Matériel nécessaire	Temps
	Mélange final	Mélange	Produit intermédiaire	Mélangeur Fût 280L Extension de fût	Fixe

Annexe 8 : Tests statistiques comparatifs sur les taux d'humidités des granulés pour le produit M

A. Produit M dog

Etude de Normalité de la distribution - Test du bon ajustement : Test W de Shapiro-Wilk

Remarque : H_0 = les données proviennent de la distribution Normale. Les petites p-values rejettent H_0 . $\alpha = 5\%$. Les données sont considérées comme présentant une distribution normale pour tous les groupes de T5 à T30.



Groupes	t5	t 10	t 15	t 20	t 25	t 30
Statistiques de résumé						
Moyenne	1,84	1,8483333	1,838	1,832	1,828	1,828
Écart-type	0,3708797	0,3509208	0,3485774	0,3442974	0,3468916	0,3453674
Erreur standard de la moyenne	0,0677131	0,0640691	0,0636412	0,0628598	0,0633335	0,0630552
Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne pour 95 %	1,9784887	1,9793693	1,9681609	1,9605628	1,9575315	1,9569623
Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la moyenne pour 95 %	1,7015113	1,7172974	1,7078391	1,7034372	1,6984685	1,6990377
Nombre d'observations	30	30	30	30	30	30
Minimum	1,34	1,37	1,37	1,37	1,34	1,34
Maximum	2,86	2,83	2,8	2,77	2,77	2,77
Médiane	1,755	1,79	1,785	1,785	1,775	1,785

Test de Student des Grandeurs appariées

Remarque : H_0 = les moyennes des deux populations sont identiques. Les petites p-values rejettent H_0 .

$\alpha = 5\%$. Les données sont considérées comme présentant une distribution normale pour tous les groupes de T5 à T30

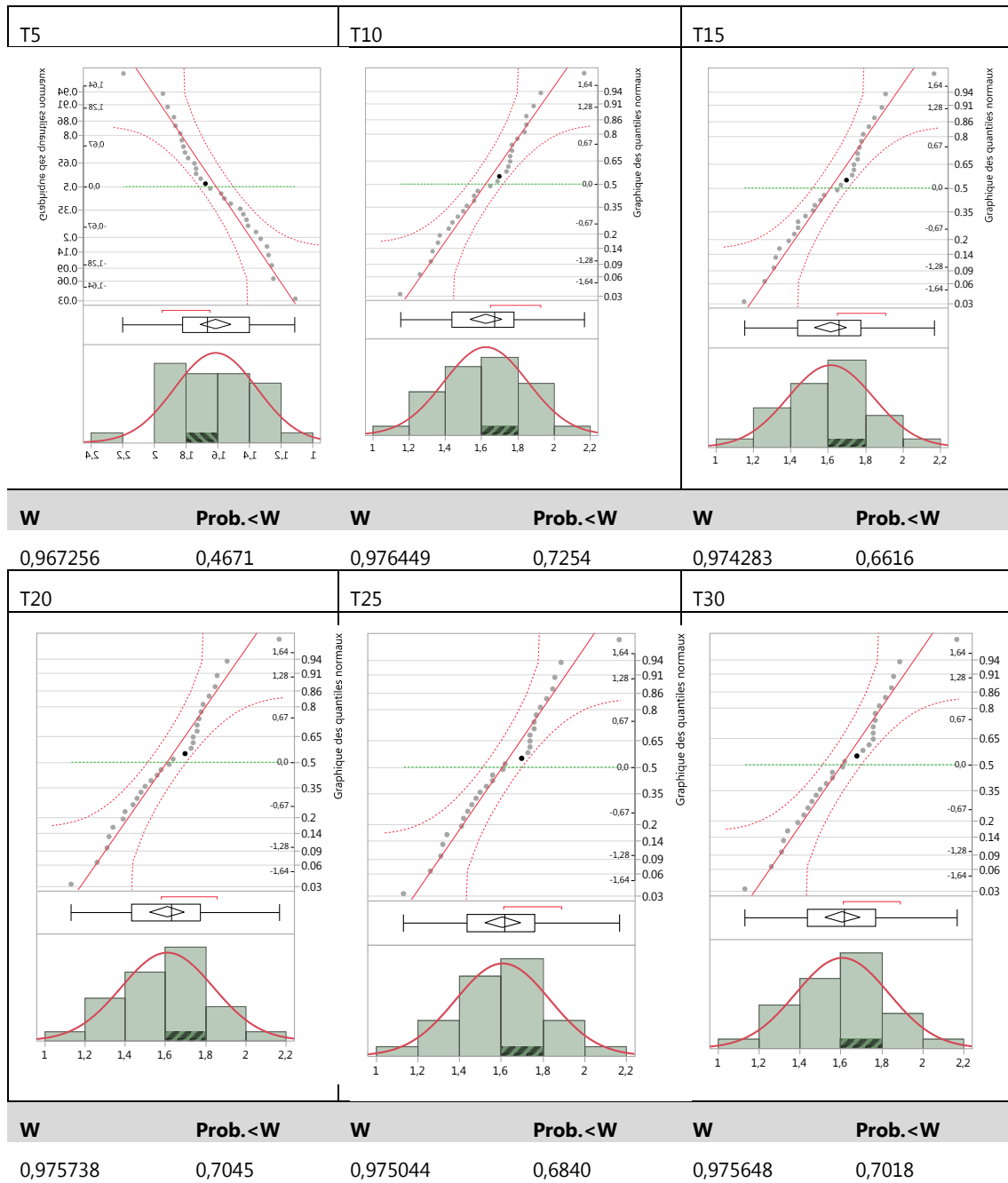
	T30 - T5	T30 - T10	T30 - T15	T30 - T20	T30 - T25
t30	1,828	1,828	1,828	1,828	1,828
tx	1,84	1,84833	1,838	1,832	1,828
Différence des moyennes	-0,012	-0,0203	-0,01	-0,004	-7e-18
Erreur standard	0,01482	0,00411	0,00311	0,00223	0,00249
Limite de confiance supérieure 95 %	0,01831	-0,0119	-0,0036	0,00056	0,0051
Limite de confiance inférieure 95 %	-0,0423	-0,0287	-0,0164	-0,0086	-0,0051
Nombre d'observations	30	30	30	30	30
Corrélation	0,97682	0,99804	0,99884	0,99938	0,99923
Rapport t	-0,80972	-4,94719	-3,21825	-1,79505	-3e-15
Degrés de liberté	29	29	29	29	29
Prob. > t	0,4247	<,0001*	0,0032*	0,0831	1,0000
Prob. > t	0,7877	1,0000	0,9984	0,9585	0,5000
Prob. < t	0,2123	<,0001*	0,0016*	0,0415*	0,5000

B. Produit M cat

Etude de Normalité de la distribution - Test du bon ajustement : Test W de Shapiro-Wilk

Remarque : H_0 = les données proviennent de la distribution Normale. Les petites p-values rejettent H_0 .

$\alpha = 5\%$. Les données sont considérées comme présentant une distribution normale pour tous les groupes de T5 à T30.



Groupes	t5	t 10	t 15	t 20	t 25	t 30
Statistiques de résumé						
Moyenne	1,615	1,6253333	1,6156667	1,6113333	1,609	1,6086667
Écart-type	0,2613328	0,2325086	0,2300177	0,2304079	0,2274499	0,2285899
Erreur standard de la moyenne	0,0477126	0,0424501	0,0419953	0,0420665	0,0415265	0,0417346
Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne pour 95 %	1,7125833	1,7121535	1,7015567	1,6973691	1,6939312	1,6940235
Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la moyenne pour 95 %	1,5174167	1,5385132	1,5297766	1,5252976	1,5240688	1,5233098
Nombre d'observations	30	30	30	30	30	30
Minimum	1,11	1,15	1,15	1,13	1,13	1,13
Maximum	2,2	2,17	2,17	2,17	2,17	2,17
Médiane	1,665	1,67	1,66	1,63	1,615	1,615

Test de Student des Grandeurs appariées

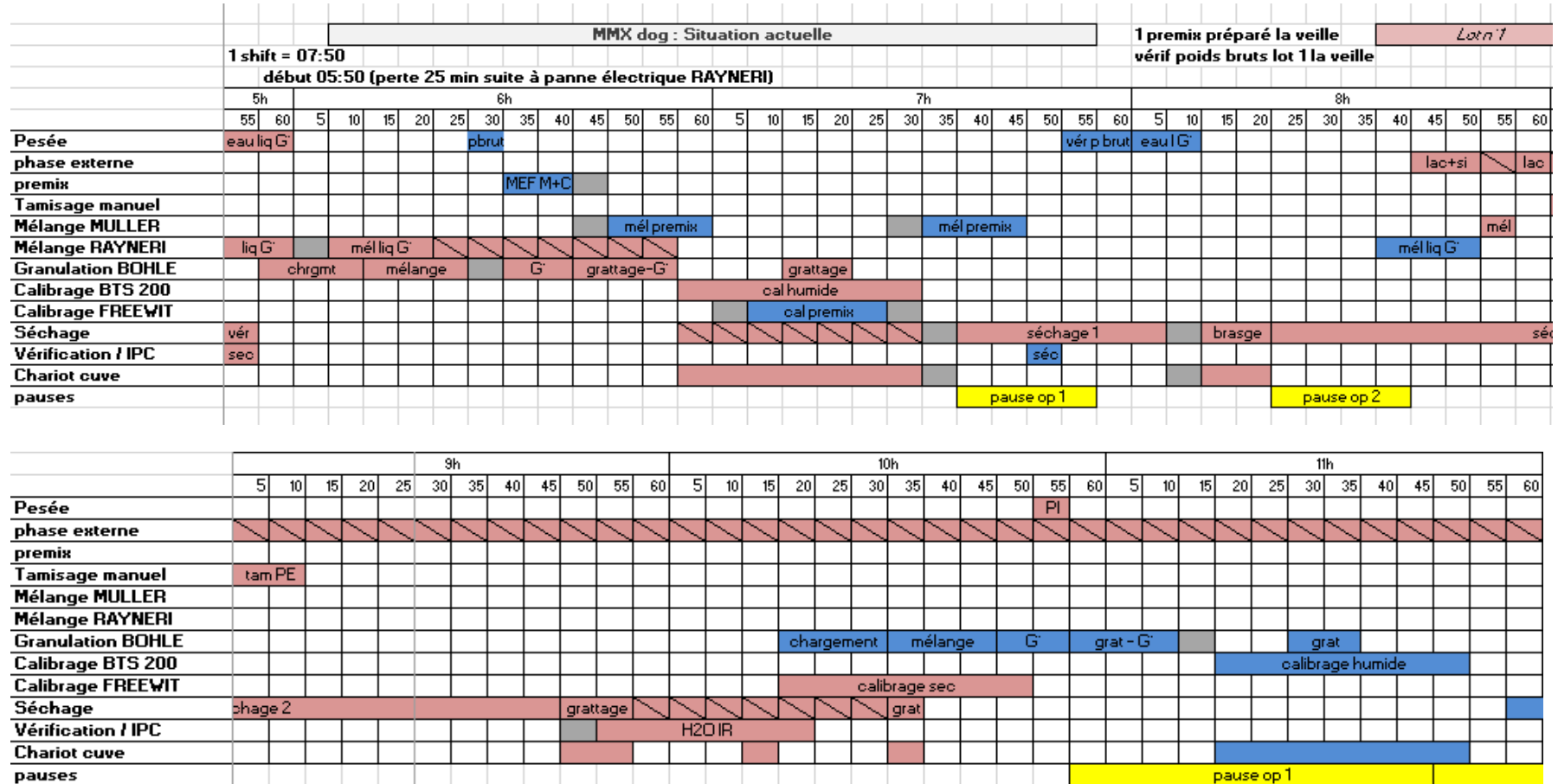
Remarque : H_0 = les moyennes des deux populations sont identiques. Les petites p-values rejettent H_0 .

$\alpha = 5\%$. Les données sont considérées comme présentant une distribution normale pour tous les groupes de T5 à T30

	T30 - T5	T30 -T10	T30 - T15	T30-T20	T30-T25
t30	1,60867	1,60867	1,60867	1,60867	1,60867
tx	1,615	1,62533	1,61567	1,61133	1,609
Différence des moyennes	-0,0063	-0,0167	-0,007	-0,0027	-0,0003
Erreur standard	0,01041	0,00402	0,00304	0,00214	0,00169
Limite de confiance supérieure 95 %	0,01496	-0,0084	-0,0008	0,00171	0,00313
Limite de confiance inférieure 95 %	-0,0276	-0,0249	-0,0132	-0,007	-0,0038
Nombre d'observations	30	30	30	30	30
Corrélation	0,98176	0,99558	0,99739	0,99873	0,99918
Rapport t	-0,60834	-4,14489	-2,30409	-1,24573	-0,19677
Degrés de liberté	29	29	29	29	29
Prob. > t	0,5477	0,0003*	0,0286*	0,2228	0,8454
Prob. > t	0,7262	0,9999	0,9857	0,8886	0,5773
Prob. < t	0,2738	0,0001*	0,0143*	0,1114	0,4227

Annexe 9 : Echelle horaire situation ancienne et situation optimisée pour le produit M

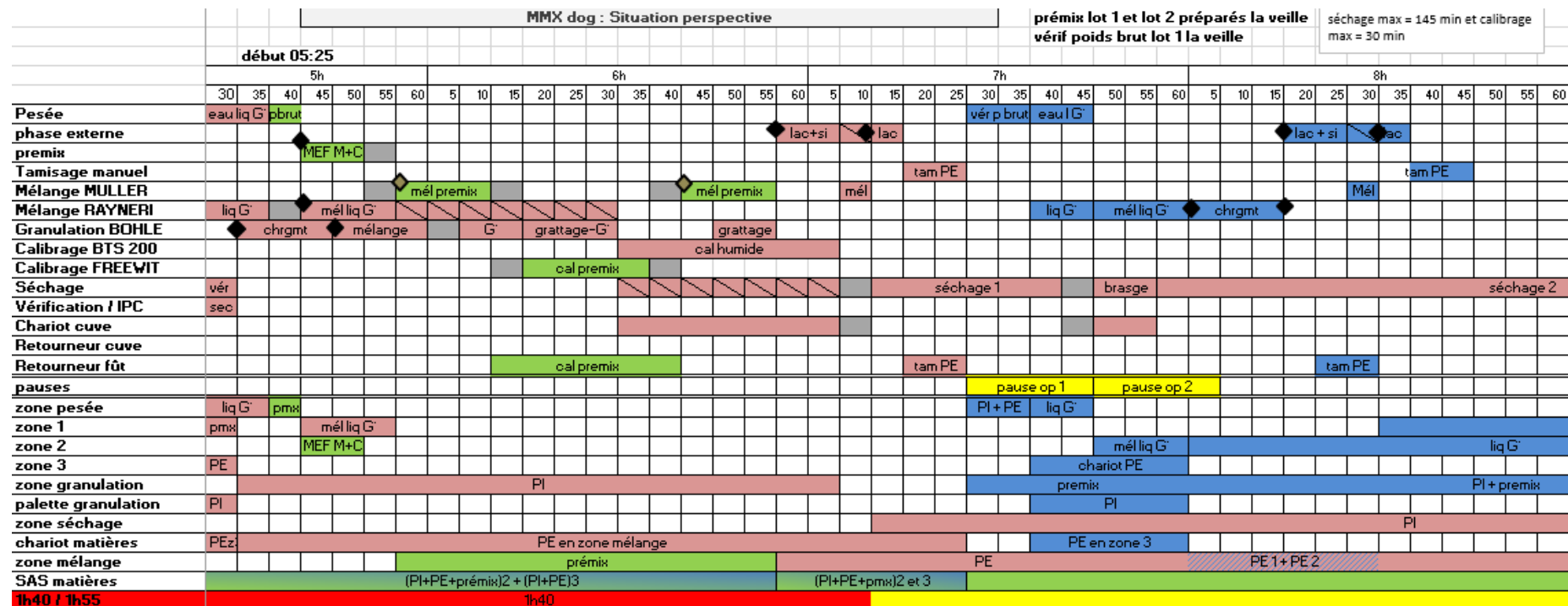
Situation ancienne : 1^{er} shift

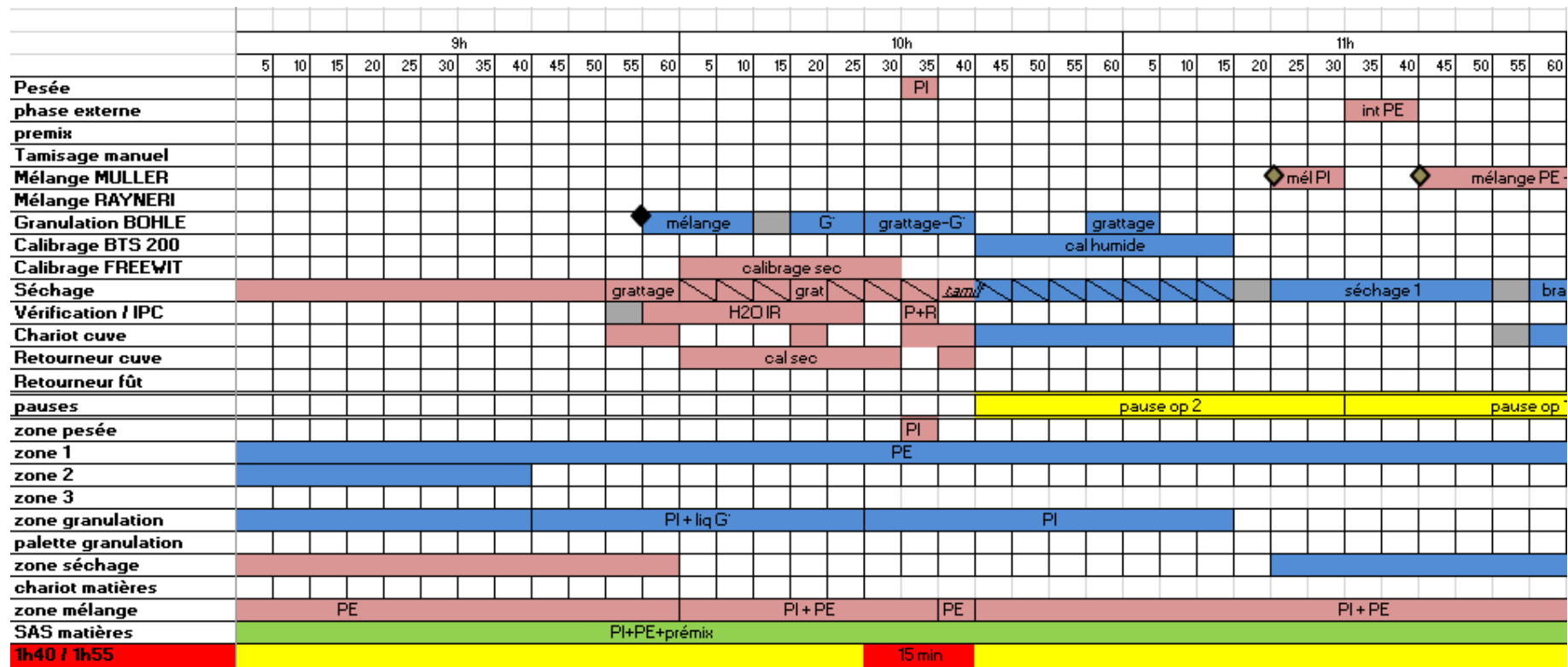


	16h												17h												18h											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Pesée				PE/PI		pds bruts																														
phase externe																																				
premix								MEF M+C																												
Tamissage manuel																																				
Mélange MULLER	Mél					mél prémix			mél prémix											mél prémix																
Mélange RAYNERI																																				
Granulation																																				
Calibrage BTS 200																																				
Calibrage FREEWIT									cal prémix											cal prémix																
Séchage																																				
Vérification / IPC				Rdt																																
Chariot cuve																																				

	19h												20h												21h				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	5	10	15	20	25
Pesée																													
phase externe																													
premix																													
Tamissage manuel																													
Mélange MULLER																													
Mélange RAYNERI																													
Granulation																													
Calibrage BTS 200																													
Calibrage FREEWIT																													
Séchage																													
Vérification / IPC																													
Chariot cuve																													

Situation optimisée : 1^{er} Shift





Légende échelle horaire

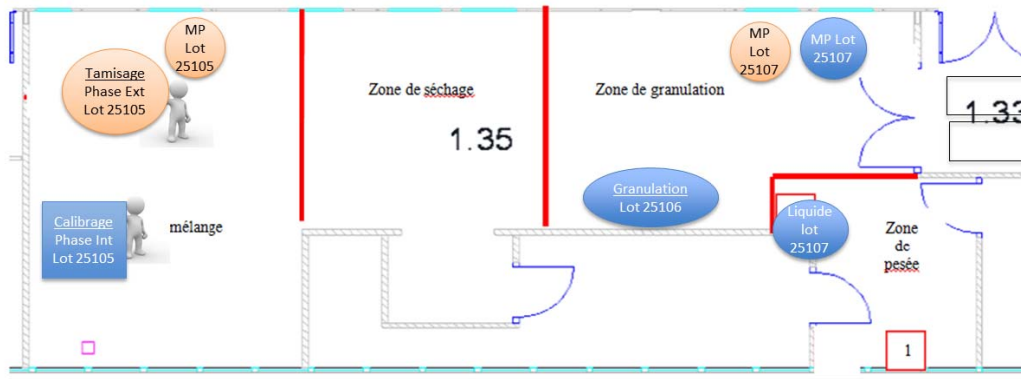
Sigle	Correspondance	Sigle	Correspondance
Cal	Calibrage	P brut	Vérification des poids bruts des matières premières
G°	Granulation	PE	Phase Externe
H2O	Test d'humidité relative du granulé sec	PI	Phase Interne
Int	Introduction	R	Rendement
Lac	Lactose	Si	Silice
Liq G°	Liquide de granulation	Tam	Tamisage
MEF	Mise en fût	Tam / f	Nettoyage tamis et filtre de fond de cuve mobile sécheur LAF
P	Pesée	Tuyx	Rinçage du tuyau servant au transfert du liquide de granulation

L'échelle horaire est découpée en 2 shifts (matin et après-midi)

De haut en bas sont représentés : l'utilisation du matériel, puis une ligne pour les pauses opérateur, puis l'utilisation des zones, puis une ligne indiquant en rouge les moments où deux opérateurs sont indispensables (jaune un seul peut suffire).

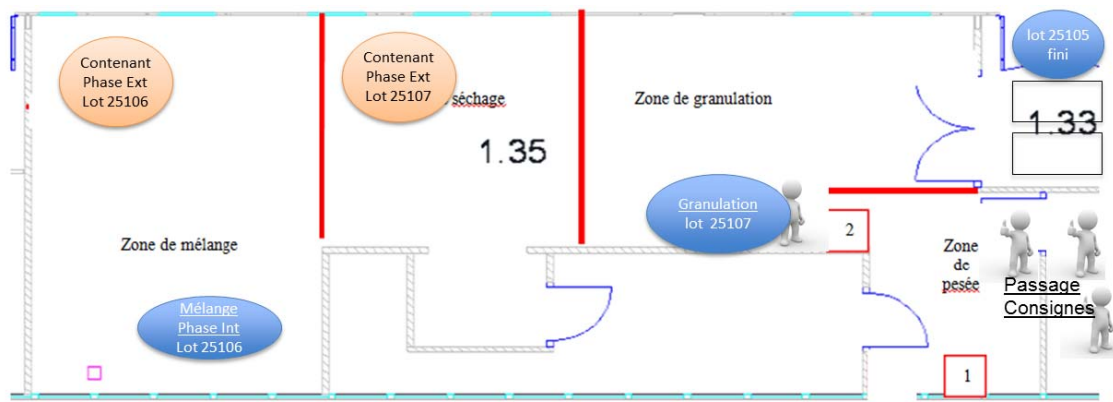
Annexe 10 : Test formation granulation-Séchage

- Exemple situation 1 : Non Conforme



- 2 opérations de fabrication à la fois dans la zone mélange
- MP de 2 phases différentes d'un même lot dans la zone granulation

- Exemple situation 2 : Conforme



Vu, le Président du jury,

Hélène GAUTIER

Vu, le Directeur de thèse,

Frédéric DEHAUT

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : COIFFARD Pierre-Alexandre

Titre de la thèse : *Lean* manufacturing et amélioration continue au service de la production pharmaceutique : Application en atelier de fabrication pour formes sèches

Résumé de la thèse :

Comment mettre en application les outils du *lean* et d'amélioration continue dans un atelier de production pharmaceutique ?

Le *lean* et l'amélioration continue sont sources de nombreux outils permettant d'améliorer la productivité et ainsi la rentabilité d'un site de production industrielle.

Cependant, leur usage dans le cadre de la production pharmaceutique est limité par les contraintes réglementaires liées à la qualité qui encadrent cette activité.

Il convient donc de sélectionner avec attention les méthodes et outils à appliquer afin que les solutions d'amélioration soient en tout point conformes à la réglementation et ne présentent pas de risque nouveau pour la qualité du produit.

Un exemple d'application au sein d'un atelier de granulation sera exposé à la suite d'une partie théorique introduisant les concepts majeurs mis en jeu.

MOTS CLÉS : *LEAN*, AMELIORATION CONTINUE, FABRICATION, PHARMACEUTIQUE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Hélène GAUTIER, MCU-HDR de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M Frédéric DEHAUT, PAST - Établissement Français du Sang

M Emmanuel RIVERY, Coordonnateur Régional Production et Transport Produits Sanguins
- Établissement Français du Sang

M Charles-Henri SOLIOZ, Director QA Operations - Celgene International

Adresse de l'auteur : Avenue du collège, 17 / 2017 Boudry / Suisse