

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2005

N°37

THESE

pour le

**DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Anaïg ROSE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2005

**APPLIQUER LA MAÎTRISE STATISTIQUE
DES PROCÉDES À LA FABRICATION DE
COMPRIMES PELLICULES**

Président : Monsieur Yves PEGON, Professeur de Chimie Analytique

**Membres du jury : Monsieur Tanguy LE NEEL, Maître de Conférences de Pharmacie
Galénique
Mademoiselle Laetitia MIGNE, Pharmacien**

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	5
INTRODUCTION.....	7
1 PRESENTATION.....	8
1.1 PROBLÈME RENCONTRE.....	8
1.2 L'ENVIRONNEMENT.....	9
1.2.1 Le guide des bonnes pratiques de Fabrication (B.P.F.) et Good Manufacturing Practices (G.M.P.).....	9
1.2.2 Le contrôle qualité.....	10
1.2.3 La fabrication.....	10
1.2.3.1 Les étapes de fabrication.....	10
1.2.3.2 Détermination du titre en matière active.....	11
1.2.4 Les contrôles en cours de fabrication.....	11
1.2.4.1 Les contrôles de routine.....	11
1.2.4.2 Les contrôles ponctuels.....	12
1.2.5 Le rôle des acteurs dans la recherche de la qualité.....	12
1.2.6 Un stage en production.....	13

2 LA MAÎTRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES	14
2.1 L'OBJET DE LA MAÎTRISE DES PROCÉDÉS	14
2.2 RAPPEL DES BASES STATISTIQUES	17
2.2.1 Statistiques de position.....	17
2.2.1.1 La moyenne arithmétique (μ)	17
2.2.1.2 La médiane	17
2.2.1.3 Le mode	17
2.2.2 Statistiques de dispersion.....	18
2.2.2.1 L'étendue	18
2.2.2.2 La variance (σ^2) et l'écart type (σ)	18
2.2.2.3 Le coefficient de variation (CV).....	18
2.2.3 Inférence statistique	19
2.2.3.1 Les statistiques d'un échantillon et les paramètres d'une population	19
2.2.3.2 Distribution de la moyenne et de la variance	20
2.2.3.2.1 Ecart type d'une moyenne ou erreur standard	20
2.2.3.2.2 Théorème central limite.....	20
2.2.3.2.3 Distribution d'une variance	20
2.2.3.3 Loi normale	21
2.3 LES CONCEPTS DE LA MSP.....	25
2.3.1 L'analyse des sources de variabilité	25
2.3.1.1 Les causes communes (ou aléatoires).....	25
2.3.1.2 Les causes spéciales (ou assignables).....	26
2.3.2 Les cartes de contrôle	27
2.3.2.1 Carte Shewhart	28
2.3.2.1.1 Les cartes du suivi de la position.....	29
2.3.2.1.2 Les cartes de suivi de la dispersion	29
2.3.2.1.3 Exemple d'utilisation.....	30
2.3.2.1.4 Les cartes de contrôle par attribut	32

2.3.2.2 Carte EWMA	33
2.3.2.3 Carte CUSUM	34
2.3.3 L'étude des capacités	35
2.3.3.1 La capacité « potentielle » (Cp)	37
2.3.3.2 La capacité « réelle » (Cpk)	38
2.3.4 Pilotage du procédé à partir des cartes de contrôle	39
2.3.4.1 Cas d'un procédé sous contrôle	41
2.3.4.2 Points hors limites	42
2.3.4.3 Tendances supérieure ou inférieure	43
2.3.4.4 Tendances croissantes ou décroissantes	44
2.3.4.5 Un point proche des limites de contrôle	45
2.4 À QUI S'ADRESSE LA MAÎTRISE STATISTIQUE DES PROCÉDÉS ?	46
3 MISE EN ŒUVRE DE LA MSP A LA FABRICATION DE	
COMPRIMÉS PELLICULÉS	47
3.1 LA FABRICATION D'UN COMPRIMÉ PELLICULÉ	47
3.1.1 La formule de fabrication	47
3.1.2 Le procédé de fabrication	48
3.2 APPLICATION DE LA MSP AUX ATELIERS DE FABRICATION	55
3.2.1 Démarche	55
3.2.2 Les outils	57
3.2.2.1 La représentation schématique d'un process	58
3.2.2.2 Le diagramme de Pareto	60
3.2.2.3 Le diagramme cause-effet	63
3.2.2.4 L'analyse du système de mesure ou Measurement System Analysis (MSA) ..	68

3.2.3 Collecte de données.....	70
3.2.3.1 Graphiques.....	71
3.2.3.1.1 Distribution de la dureté moyenne	71
3.2.3.1.2 Distribution de l'étendue de la dureté moyenne.....	72
3.2.3.1.3 Distribution de l'épaisseur moyenne	73
3.2.3.1.4 Distribution de l'étendue de l'épaisseur moyenne	74
3.2.3.2 Interprétation	75
3.2.3.3 Conclusion.....	75
3.2.4 Identification du paramètre critique	76
3.2.5 Détermination de la valeur cible pour le paramètre critique.....	78
3.2.6 Observation du procédé, carte avec cible.....	79
3.2.7 Calcul des limites de contrôle	82
3.2.8 Calcul des capacités	84
3.2.9 Calcul de la capacité de l'instrument de mesure	86
3.2.10 Analyse des résultats obtenus	90
4 CONCLUSION.....	91
BIBLIOGRAPHIE	92
ABREVIATIONS	95

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Aspect gigogne des paramètres assurant la qualité d'un produit.....	16
Figure 2 - Représentation de la fonction de densité de la loi normale	21
Figure 3 - Représentation de la loi normale centrée réduite.....	22
Figure 4 - Loi normale et écart type	23
Figure 5 - Carte de contrôle type	27
Figure 6 - Carte de position : suivi de la moyenne.....	30
Figure 7 - Carte de dispersion : suivi de l'écart type.....	32
Figure 8 - Dispersion à six écarts types.....	35
Figure 9 - Capabilité de deux procédés au regard de l'intervalle de tolérance et de la dispersion.....	36
Figure 10 - Capabilité de deux procédés au regard de leur centrage.....	38
Figure 11 - Pilotage à partir des tolérances	40
Figure 12 - Compacteur.....	50
Figure 13 - Presse rotative à double sortie de marque Courtoy®	52
Figure 14 - Démarche théorique pour appliquer la MSP selon M. Pillet.....	55
Figure 15 - Démarche pratique mise en œuvre pour appliquer la MSP	56
Figure 16 - Définition d'un process.....	58
Figure 17 - IPO théorique.....	58
Figure 18 - IPO Process robuste et sous-contrôle	59
Figure 19 - Comparaison des trois presses de fabrication des comprimés d' Ω en fonction du nombre d'heures de retraitement en 2002	61
Figure 20 - Diagramme cause-effet type	63
Figure 21 - Diagramme cause / effet : variation de la compression	64
Figure 22 – Classification des sources de variation	65
Figure 23– Distribution de la dureté moyenne	71

Figure 24 – Distribution de l'étendue de la dureté moyenne	72
Figure 25 – Distribution de l'épaisseur moyenne.....	73
Figure 26 – Distribution de l'étendue de l'épaisseur.....	74
Figure 27 – Détermination de la valeur cible pour le paramètre critique.....	78
Figure 28 - Carte avec cible : suivi de la dureté moyenne	80
Figure 29 – Révision de la valeur cible	82
Figure 30 – Carte de contrôle avec limites	83
Figure 31 – Répétabilité de la mesure de la dureté.....	87
Figure 32 – Reproductibilité de la mesure de la dureté.....	88

INTRODUCTION

Face à une compétitivité accrue, les laboratoires pharmaceutiques doivent s'assurer de la maîtrise de leurs process. Cette maîtrise permet d'accroître la robustesse de leurs procédés et d'élever ainsi leur performance industrielle.

La Maîtrise Statistique des Procédés ou MSP, est un ensemble d'actions déterminées pour évaluer, régler et maintenir un process capable de fournir des produits conformes aux spécifications. Cette technique est fondée sur deux approches fondamentales :

- la connaissance approfondie d'un procédé,
- les calculs mathématiques qui permettent le suivi par cartes de contrôle et les mesures de capacités.

Cette démarche utilise les statistiques, branche des mathématiques appliquée au calcul des probabilités afin d'établir des hypothèses, à partir d'événements réels, et faire des prévisions concernant des circonstances analogues. La MSP permet de prendre les décisions pertinentes et adaptées à la situation étudiée, notamment face à des résultats non-conformes.

Dans une première partie, est exposé le problème rencontré au cours de la fabrication de comprimés pelliculés de la spécialité faisant l'objet de cette étude. Face à cette anomalie, le responsable de fabrication m'a chargé d'appliquer la maîtrise statistique des procédés (MSP). Dans une seconde partie, les concepts de base de la MSP sont développés. Enfin dans une troisième partie, la mise en œuvre de cette méthode aux ateliers de fabrication de cette spécialité est expliquée.

Nota : Pour des raisons de confidentialité, nous conviendrons d'appeler Ω la spécialité étudiée dans cet ouvrage. Le principe actif dosé à 500 mg sera appelé ω pour la même raison.

1 PRESENTATION

1.1 PROBLÈME RENCONTRE

Le procédé de fabrication des comprimés d' Ω est décrit dans son dossier d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM). Les ateliers de fabrication respectent ce procédé mais ne produisent pourtant pas de manière continue des comprimés identiques.

Ainsi, malgré le respect du dossier d'AMM et malgré son savoir faire, l'équipe de production est confrontée à l'apparition de comprimés non-conformes.

Lors de la fabrication, ces comprimés défectueux présentent des amorces de clivage qui entraînent l'apparition de comprimés brisés à l'étape du pelliculage. Ces comprimés brisés doivent être écartés de la production. Pour cela une équipe de tri a dû être mise en place : ces comprimés sont alors triés un par un manuellement. Cette étape supplémentaire dans le procédé de fabrication augmente considérablement le coût de production, du fait de la main d'œuvre nécessaire et des délais non respectés. Les rendements sont très affectés, sans compter que tous les comprimés défectueux sont mis au rebut.

Ainsi, en année moyenne, des dizaines de milliers de comprimés ne peuvent être commercialisés et nécessitent un surcoût de main d'œuvre imputable au tri rendu nécessaire. Les enjeux financiers sont importants au point de conduire la direction du site de production à s'interroger sur la compétitivité de la ligne de production.

Ces défauts empêchent aussi l'unité de production d'être compétitive par rapport au nouveau marché que représentent les médicaments génériques. A l'émergence de ce marché s'est créé un nouveau contexte économique induisant la notion de client externe. En effet les grands groupes pharmaceutiques sont souvent devenus façonniers pour des laboratoires plus modestes orientés vers la production, le conditionnement ou la commercialisation de médicaments génériques. Les laboratoires ne sont plus monolithiques, ils ne jouissent plus du monopole de fabrication.

Dans ce contexte les défauts de qualité deviennent rédhibitoires, ils ne permettent pas d'honorer les livraisons définies au contrat de sous-traitance en terme de spécifications et de coût.

La recherche de la qualité devient primordiale pour le laboratoire qui fournit le princeps et qui doit assurer le plein emploi de ses lignes de production grâce à sa reconversion comme façonnier de laboratoires de médicaments génériques. Ces laboratoires donneurs d'ordre font jouer la concurrence de part l'augmentation du nombre de brevets tombés dans le domaine public.

La prise en compte du problème de la fabrication de comprimés non-conformes a conduit la direction industrielle à réaliser de nombreuses enquêtes pour trouver l'origine des clivages : étude de répétabilité, analyse cause-effet : diagramme d'Ishikawa...

Par ailleurs, les défauts étant apparus juste au moment du changement de site de fabrication du principe actif, l'ensemble du personnel de production s'est demandé si ce n'est pas cette modification qui aurait généré l'apparition des problèmes.

1.2 L'ENVIRONNEMENT ^[1, 2]

1.2.1 Le guide des bonnes pratiques de Fabrication (B.P.F.) et Good Manufacturing Practices (G.M.P.)

Le guide des bonnes pratiques de fabrication et le texte des good manufacturing practices rassemblent les règles générales et les instructions qui, conformément aux recommandations de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) et aux textes législatifs et réglementaires existant dans le Code de la Santé Publique, doivent être appliquées pour assurer la bonne qualité des médicaments. Ces textes fournissent des indications sur les conditions dans lesquelles les établissements pharmaceutiques doivent travailler pour offrir toutes les garanties d'une parfaite qualité.

1.2.2 Le contrôle qualité

Le premier moyen utilisé pour maîtriser la qualité est le contrôle.

La définition du contrôle qualité selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication est la suivante : « Le contrôle de la qualité fait partie intégrante des Bonnes pratiques de Fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que la qualité n'ait été jugée satisfaisante. »

1.2.3 La fabrication

1.2.3.1 Les étapes de fabrication

Les différentes étapes de fabrication du comprimé d' Ω sont les suivantes.

- Tout d'abord, la pesée des matières premières permet de délivrer aux ateliers de production les produits et matières en quantité requise nécessaire à l'élaboration d'un lot pharmaceutique.
- Puis il est procédé au mélange des différents composants en respectant les consignes de temps et de vitesse de rotation du mélangeur.
- Ce mélange de poudres est ensuite comprimé sur une presse rotative à double sortie.
- Les comprimés sont alors pelliculés dans des turbines. Un film à base de cellulose est déposé sur les comprimés afin d'améliorer leurs propriétés d'écoulement et de faciliter leur conditionnement. Les amorces de clivages se transforment en fracture lors de cette étape de pelliculage.
- Le conditionnement primaire correspond à la mise sous blister des comprimés, le conditionnement secondaire à la mise en étui de ces blisters.

Ces cinq étapes qui conduisent à la production de boîtes de comprimés d' Ω , renferment les conditions critiques d'apparition de défauts de fabrication.

Sans pouvoir encore rien affirmer, mais en nous rappelant les observations et les discussions entre les responsables d'ateliers et les opérateurs, il ressort que les problèmes semblent apparaître lors de l'étape de pelliculage où les clivages se transforment en fractures, clivages qui proviennent certainement d'une étape antérieure qui reste à définir.

1.2.3.2 Détermination du titre en matière active

Chaque lot de principe actif possède un titre de matière active différent. Pour obtenir la concentration voulue dans les comprimés, la quantité de principe actif est corrigée en continu. Il en découle par lot produit, des comprimés dont la masse varie. Notons que la dureté et l'épaisseur des comprimés ne sont pas ajustées parallèlement.

1.2.4 Les contrôles en cours de fabrication

1.2.4.1 Les contrôles de routine

Les contrôles de routine et leurs fréquences sont décrits dans le dossier d'AMM. En cours de compression, les paramètres contrôlés sont la masse, l'épaisseur et la dureté des comprimés. Le résultat de ces contrôles est enregistré dans le dossier de lot.

Le contrôle de la masse des comprimés est réalisé sur un échantillon de dix comprimés, prélevé toutes les trente minutes de fabrication. Ainsi dix comprimés sont pesés tous les 41 000 comprimés fabriqués.

Chaque mesure de l'épaisseur et de la dureté est réalisée sur un échantillon de trois comprimés, prélevé toutes les trente minutes de fabrication. Ainsi trois comprimés sont contrôlés tous les 41 000 comprimés fabriqués.

En parallèle à ces contrôles dans les ateliers de fabrication, des dosages chimiques sont effectués au sein du laboratoire de contrôle qualité permettant en outre de vérifier la teneur en principes actifs.

1.2.4.2 Les contrôles ponctuels

Face à l'apparition de comprimés clivés, des contrôles renforcés ont été mis en place, lors du contrôle des matières actives et de la compression.

Au cours du contrôle des matières actives, la granulométrie et le taux d'humidité font l'objet d'un suivi.

Lors de la fabrication, ces contrôles renforcés consistent à enregistrer la dureté et l'épaisseur moyenne des comprimés, ainsi que la valeur minimale et maximale de ces paramètres pour chaque lot.

1.2.5 Le rôle des acteurs dans la recherche de la qualité

Le problème de l'apparition des comprimés brisés est bien connu du personnel de production. Son rôle dans l'alerte de la hiérarchie est rempli. Les contrôles réalisés sont effectués avec rigueur.

Cependant les méthodes employées ne font pas disparaître les comprimés défectueux et ne satisfont d'ailleurs pas tous les opérateurs, puisque certains s'emploient même à augmenter la fréquence des contrôles (échantillon de trois ou dix comprimés selon la nature des contrôles toutes les 15 minutes au lieu de 30 minutes).

Si cette pratique zélée vise à améliorer la production, elle nous paraît difficilement compatible avec la recherche de résultats fiables et comparables dans la durée.

1.2.6 Un stage en production

Bien conscient du problème, le responsable de fabrication des comprimés d' Ω m'a proposé de mettre en œuvre la maîtrise statistique des procédés. J'ai passé neuf mois au sein de l'unité de production, pour appréhender tous les paramètres de fabrication des comprimés d' Ω et contribuer à l'amélioration de la qualité.

L'entreprise a choisi d'employer la méthode de maîtrise statistique des procédés, pour rechercher et mettre en évidence une corrélation entre les paramètres de fabrication et la qualité des comprimés pour améliorer la fabrication.

Ma démarche a consisté à m'immerger dans les ateliers de fabrication en suivant toute la ligne de production. Je me suis particulièrement attachée à l'observation de la compression et j'ai tenté de mettre en évidence le paramètre le plus discriminant. Puis j'ai défini une valeur cible pour ce paramètre.

L'application de la MSP m'a permis de mettre en place des cartes de contrôle dans les ateliers de compression avec définition de la valeur cible.

En parallèle, j'ai calculé la capacité du procédé de compression, ce qui a permis de quantifier la robustesse du procédé.

Avec l'aide efficace des opérateurs, j'ai coordonné l'étude de l'instrument de mesure de la dureté des comprimés.

Suite à mes recherches, de nouvelles collaborations se sont mises en place : les services de développement et de production se concertent pour choisir le paramètre critique révélateur du fonctionnement optimal des futurs procédés.

Force est de constater que le problème n'a pas été entièrement résolu. J'ai souhaité poursuivre mes analyses sous la maîtrise de mon directeur de thèse de doctorat en Pharmacie.

2 LA MAÎTRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES

Les objectifs de la Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) puis les concepts qui constituent les fondements de cette méthode sont exposés dans cette seconde partie.

2.1 L'OBJET DE LA MAÎTRISE DES PROCÉDÉS [3, 4]

En ce qui concerne les procédés de fabrication, l'objet de la MSP est de :

- prévenir les dysfonctionnements,
- combattre la variabilité afin d'obtenir un procédé stable dans le temps,
- mesurer les aptitudes des procédés et machines à fournir des produits conformes.

La MSP permet de « faire bon du premier coup ». Elle donne priorité à la prévention. Elle met l'accent sur la maîtrise du procédé. Ainsi elle évite que la qualité des produits soit assurée après coup par contrôle et tri. Elle réduit au maximum l'apparition de rebuts.

La MSP est un moyen privilégié pour atteindre un haut niveau de qualité. L'amélioration continue qu'elle engendre, peut aller jusqu'à la remise en cause du cycle de conception/production du produit.

La mise en œuvre de la MSP permet, via la connaissance des variations des machines et procédés :

- d'élever le niveau de qualité des produits,
- d'augmenter la performance et la stabilité des machines,
- d'appréhender et de diminuer les dérives : la qualité du produit est constante,
- d'affiner les réglages,
- de faire baisser le coût de non qualité (moins de rebuts, moins de temps morts, moins de contrôles),
- de mieux prévoir la production future en assurant une plus grande sécurité et une meilleure fiabilité du fonctionnement du procédé,
- de motiver le personnel en le responsabilisant,
- d'améliorer la productivité.

Par ailleurs, l'introduction de la MSP participe au développement de la culture qualité de l'entreprise en permettant l'appropriation de la démarche statistique par le personnel des ateliers de production. Un nouveau langage, plus objectif parce que plus factuel, se met en place et facilite la communication. Partant, il aide à la diminution des conflits en offrant des données plus fiables et plus objectives dans l'analyse des problèmes. De ce fait, la définition des actions correctives s'en trouve largement facilitée.

Les statistiques deviennent un outil objectif qui écarte les débats d'opinion au profit de l'analyse des faits et des données quantitatives.

Enfin, de par l'introduction des coefficients de capabilité, la MSP offre un nouveau type d'indicateurs de gestion aux responsables de fabrication. Indicateurs quantitatifs, qui enrichissent l'analyse et la compréhension des résultats obtenus en production.

Les objectifs de la MSP visent :

- la maîtrise de l'ensemble des facteurs composant un procédé de fabrication, pour en améliorer la performance,
- l'amélioration de la qualité du produit en différenciant les situations ordinaires dues aux causes communes et les situations extraordinaires dues aux causes spéciales qui nécessitent une action,
- l'assurance de la qualité du produit par conformité aux spécifications techniques,
- la reproductibilité dans le temps de cette qualité.

Pour appliquer correctement la MSP, il faut différencier la qualité d'un produit de la qualité associée à une caractéristique élémentaire. Les caractéristiques élémentaires sont contrôlées au cours de la fabrication, les caractéristiques du produit résultent de la combinaison de l'ensemble des caractéristiques élémentaires. Il y a un aspect « gigogne » des paramètres assurant la qualité d'un produit.

Pour assurer un fonctionnement idéal, il faudrait contrôler tous les paramètres participant au bon fonctionnement donc toutes les caractéristiques élémentaires. Mais ces paramètres ne sont pas tous identifiés, certains ne peuvent pas être surveillés en production, pour des problèmes de faisabilité (contrôle destructif par exemple) ou de coûts. On se limite en règle générale au suivi de quelques paramètres considérés comme critiques, afin d'assurer la qualité finale du produit qui reste le seul objectif pour tous. La figure 1 traduit l'aspect gigogne des paramètres assurant la qualité d'un produit.

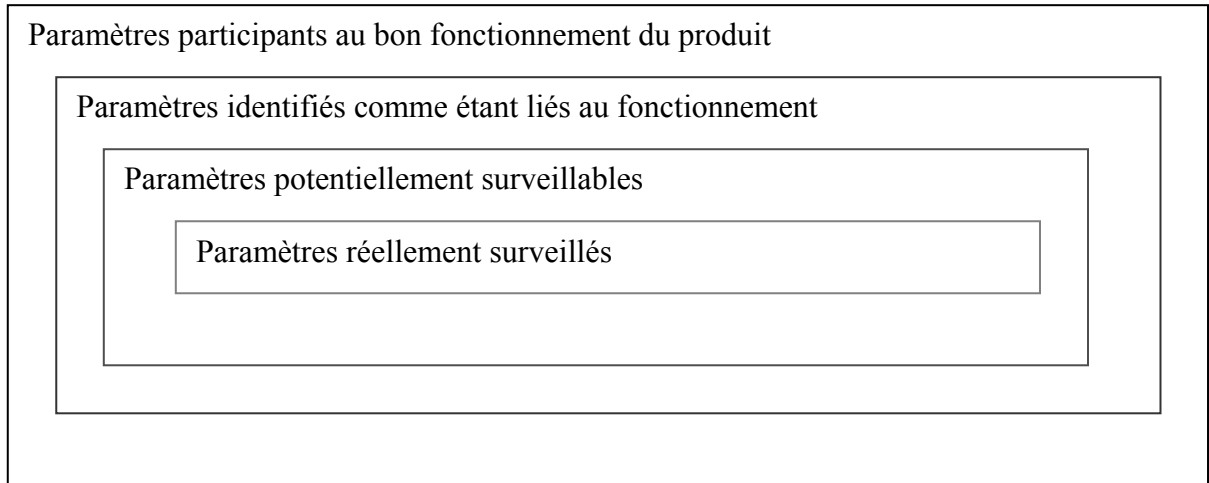


Figure 1 - Aspect gigogne des paramètres assurant la qualité d'un produit

Parmi les paramètres participants au bon fonctionnement du produit, sont identifiés ceux étant liés au fonctionnement. Parmi ces derniers, sont choisis ceux qui sont potentiellement surveillables, puis ce choix est affiné en ne gardant que les paramètres réellement surveillés ; d'où cet aspect gigogne des paramètres assurant la qualité d'un produit.

2.2 RAPPEL DES BASES STATISTIQUES [5, 6]

Dans ce chapitre, nous rappellerons succinctement les bases et les propriétés de la loi de Laplace-Gauss ou loi Normale. Cette loi de probabilité est l'une des plus fréquemment rencontrée. Dans de nombreux cas pratiques, elle sert de modèle mathématique aux distributions expérimentales.

2.2.1 Statistiques de position

2.2.1.1 La moyenne arithmétique (μ)

La moyenne est définie comme étant égale à la somme des valeurs d'une population divisée par le nombre de valeurs de cette population ou effectif de la population.

La moyenne, représentée par la lettre grecque μ , est calculée selon la formule suivante :

$$\mu = \frac{\sum xi}{N}$$

Où xi correspond aux valeurs individuelles du paramètre, et N à l'effectif de la population.

2.2.1.2 La médiane

La médiane est la valeur de la variable telle que il y ait autant de valeurs lui étant inférieures que de valeurs lui étant supérieures.

2.2.1.3 Le mode

Le mode est la valeur la plus fréquente de la population.

Tous ces paramètres permettent de positionner les valeurs les unes par rapport aux autres au sein de la population étudiée.

2.2.2 Statistiques de dispersion

2.2.2.1 L'étendue

L'étendue est l'écart entre la plus forte et la plus petite valeur de la population.

2.2.2.2 La variance (σ^2) et l'écart type (σ)

La variance et l'écart type prennent en compte l'écart entre une valeur individuelle de la population et sa moyenne, soit entre x_i et μ .

$$\sigma^2 = \frac{\Sigma(x_i - \mu)^2}{N} = \frac{\text{SCE}}{N}$$

$$\Sigma(x_i - \mu)^2 = \text{Somme des Carrés des Ecart} = \text{SCE}$$

L'écart type de la population est représentée par la lettre grecque σ , calculé selon la formule suivante :

$$\sigma = \sqrt{\left(\frac{\Sigma(x_i - \mu)^2}{N} \right)} = \sqrt{\left(\frac{\text{SCE}}{N} \right)}$$

L'écart type est la racine carrée de la variance.

2.2.2.3 Le coefficient de variation (CV)

Le coefficient de variation est calculé selon la formule suivante :

$$\text{CV} = \frac{\sigma}{\mu} \times 100$$

Plus le coefficient de variation est élevé, plus la dispersion de la population est importante.

2.2.3 Inférence statistique

2.2.3.1 Les statistiques d'un échantillon et les paramètres d'une population

Comme nous venons de le voir, μ et σ expriment la moyenne et l'écart type de la population. Or quel que soit le paramètre, il est plus fréquent de travailler sur des échantillons de taille définies, représentatifs de la population étudiée. Par exemple, lors de l'étape de compression des comprimés d' Ω , un échantillon de dix comprimés est prélevé et analysé toutes les trente minutes pour chaque sortie de la presse à comprimer.

La moyenne et l'écart type calculés pour cet échantillon sont alors des estimations de la moyenne et de l'écart type de la population.

La comparaison des valeurs moyennes d'échantillon et de population permet de savoir si la position et la dispersion de l'échantillon sont statistiquement similaires à ceux de la population.

L'écart type de l'échantillon est en théorie inférieur à l'écart type de la population, la dispersion des valeurs sur dix prélèvements étant normalement inférieure à celle d'une infinité de prélèvements.

La moyenne μ de la population est estimée pour un échantillon issu de celle-ci, par m , selon la formule suivante :

$$m = \frac{\sum x_i}{n}$$

Où $\sum x_i$ représente la somme des valeurs composant l'échantillon et n l'effectif de l'échantillon.

De même pour l'écart type de la population, σ est estimé par s , pour un échantillon issu de cette population selon la formule suivante :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\text{SCE}}{n-1}}$$

Lorsque l'échantillon comporte plus de 30 individus, le dénominateur devient n et non plus $n-1$.

2.2.3.2 Distribution de la moyenne et de la variance

2.2.3.2.1 Ecart type d'une moyenne ou erreur standard

L'écart type d'une moyenne s_m est calculé selon la formule suivante :

$$s_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

2.2.3.2.2 Théorème central limite

Si des échantillons de taille n sont prélevés dans une population de moyenne μ et de variance σ^2 , alors la distribution d'échantillonnage de la variable aléatoire tend à se rapprocher d'une loi normale de moyenne μ et de variance σ^2/n , et ce d'autant que la taille n de l'échantillon est grande.

2.2.3.2.3 Distribution d'une variance

La distribution d'une variance ne suit pas celle de la loi normale mais celle de la loi du Khi deux.

2.2.3.3 Loi normale

Une loi normale de moyenne μ et de variance σ^2 , notée $N(\mu, \sigma^2)$ est caractérisée par deux fonctions :

- La fonction de densité normale, $f(X)$:

$$f(X) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \exp \frac{-(X-\mu)^2}{2 \sigma^2}$$

- La fonction de répartition, $F(x)$:

$$F(x) = P(X < x) = \int f(X) dX = \int \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \exp \left[\frac{-(X-\mu)^2}{2 \sigma^2} \right] dX$$

La figure suivante représente cette fonction de densité normale, centrée sur la moyenne μ ; il s'agit d'une courbe en forme de « cloche » caractéristique de la loi normale.

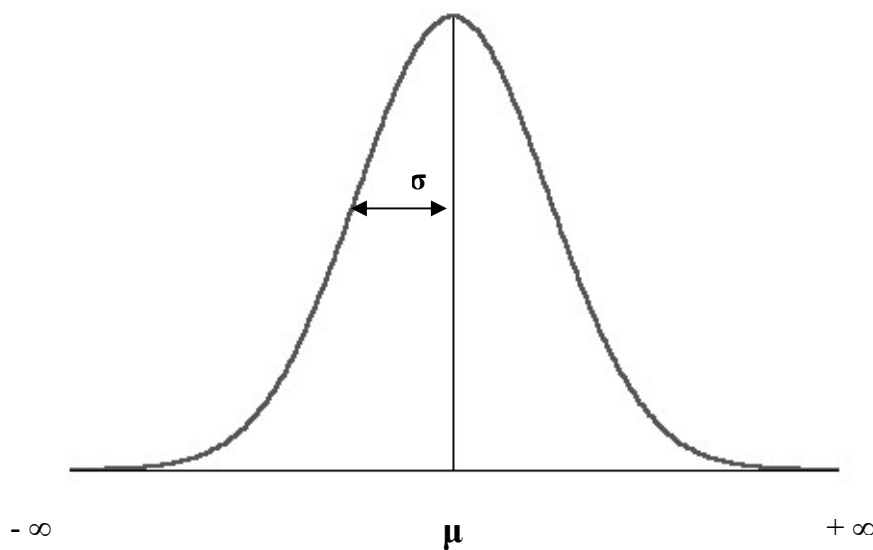


Figure 2 - Représentation de la fonction de densité de la loi normale

La probabilité $P(X)$ de trouver une valeur donnée x est déterminée par cette fonction de densité.

La probabilité de trouver des valeurs entre x_1 et x_2 définis correspond à l'intégrale de cette fonction entre les deux valeurs x_1 et x_2 .

Pour faciliter le calcul des probabilités et l'analyse de la distribution des valeurs, il est préférable de travailler sur une loi normale centrée réduite.

Les coordonnées centrées réduites sont exprimées en nombre d'écart types Z , tel que :

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

La probabilité de trouver des valeurs situées au-delà de Z écart types de la moyenne s'exprime par la loi normale centrée réduite :

Soit l'intégrale de Z à l'infini de la fonction de probabilité :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} P(X) \int \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{Z^2}{2}\right)$$

=

Par définition, sa distribution a pour moyenne μ égale à zéro, soit $\mu = 0$ et comme écart types σ égal à un, soit $\sigma = 1$.

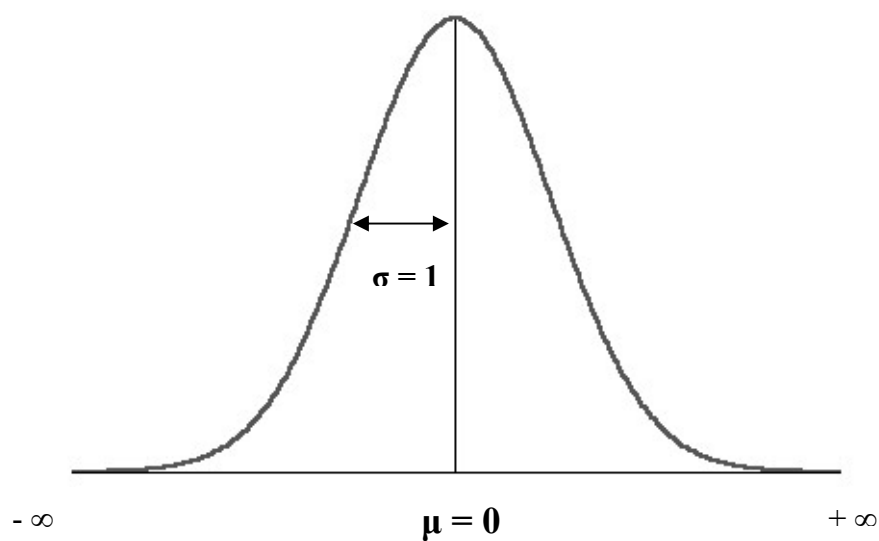


Figure 3 - Représentation de la loi normale centrée réduite

Cette loi normale possède plusieurs propriétés dont voici les plus essentielles :

- l'aire située entre la courbe et l'axe des abscisses représente la totalité de la population, la surface ainsi définie est égale à un,
- la courbe est symétrique,
- un caractère qui obéit à une loi normale peut prendre des valeurs entre \pm l'infini soit entre $\pm \infty$.

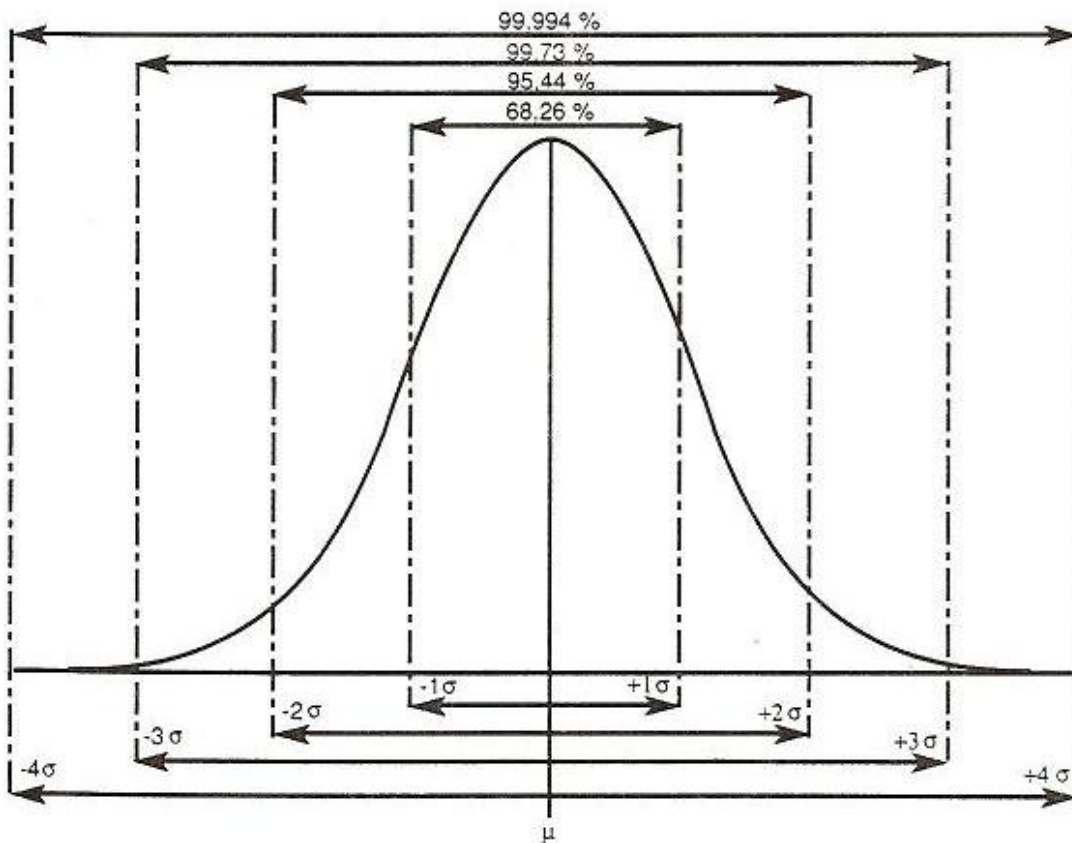


Figure 4 - Loi normale et écart type

Cette distribution est donc entièrement définie par deux caractéristiques :

- La position ou la tendance centrale, qui peut être soit la moyenne arithmétique soit la médiane,
- la dispersion, qui peut être soit l'écart type soit l'étendue.

A partir de ces caractéristiques, il est possible de prévoir la proportion d'individus constituant cette population se situant entre deux limites définies. Par exemple, ces limites peuvent être celles définies par les spécifications de fabrication. La figure précédente démontre par exemple que 99,73 % de la population sont compris entre la moyenne et ± 3 écarts types.

Pour un échantillon prélevé au cours de la production, à partir de la loi normale, il est possible de définir le pourcentage et les caractéristiques des éléments conformes, de même pour les éléments non-conformes.

Les relations entre moyenne μ et écart type σ de la population et moyenne et écart type d'un échantillon issu de celle-ci sont à la base de l'élaboration des méthodes de contrôle au sein de la MSP. C'est en effet à partir du « comportement » des échantillons que l'évolution de la population est estimée.

2.3 LES CONCEPTS DE LA MSP

Les concepts de base sur lesquels repose l'application de la MSP sont les suivants :

- le suivi de la variabilité et le pilotage au moyen des **cartes de contrôle**,
- l'évaluation de l'aptitude des procédés par le calcul des **capabilités**.

2.3.1 L'analyse des sources de variabilité ^[3, 7]

On peut certainement affirmer qu'il n'existe pas deux produits identiques à l'issue du même procédé. Il faut donc s'accommoder des sources de variations multiples sur le procédé : le Milieu, la Matière première, la Main d'œuvre, la Méthode, et le Matériel... jusqu'à l'acte de Mesurer qui est lui aussi source d'une certaine variabilité. Ces sources de variation agissent en général simultanément, ou selon des combinaisons complexes : l'action d'un paramètre sur le procédé peut être en interaction avec un ou plusieurs autres paramètres.

La variation du résultat est alors dépendante de la combinaison des variations de ses sources.

Il existe deux grandes catégories de causes de variations d'un procédé :

- les causes communes,
- les causes spéciales.

2.3.1.1 Les causes communes (ou aléatoires)

Il existe toujours de nombreuses sources de variations de faibles amplitudes impossibles à éliminer. L'ensemble de ces variations de faibles amplitudes représente les causes communes de dispersion, elles sont aléatoires.

L'ensemble de ces causes communes forme la variabilité intrinsèque du procédé.

La méthode MSP ne laisse subsister que les dispersions dues aux causes communes. Dans ce cas, le procédé est alors « sous-contrôle ».

2.3.1.2 Les causes spéciales (ou assignables)

Ce sont des événements inhabituels qui provoquent des dérives imprévisibles et de surcroît de fortes amplitudes nécessitant une intervention de la part de l'opérateur. C'est le cas notamment des dérives du réglage d'outils. Ces causes sont appelées causes spéciales de dispersion. Rapidement, le procédé devient « hors contrôle ».

Ce sont les causes de dispersion identifiables, souvent irrégulières et instables, et par conséquent difficiles à prévoir. Contrairement aux causes communes, les causes spéciales sont en général peu nombreuses. Pour autant, leurs effets sont redoutables.

Quel qu'il soit, on peut estimer qu'un procédé comporte environ 85% de causes communes et 15% de causes spéciales ^[8].

Le travail de l'opérateur consiste à vérifier en permanence si les variations observées sur le produit sont attribuables :

- à l'apparition d'une cause spéciale nécessitant impérativement une intervention,
- à la présence de causes communes ne justifiant pas une intervention systématique.

Toutes les variations observées sur un produit ne nécessitent pas une intervention, pour autant qu'elles se situent dans l'intervalle des limites autorisées.

Mais il n'est pas toujours simple de distinguer la présence d'une cause spéciale.

La MSP repose sur la distinction entre les causes communes et les causes spéciales. La difficulté revient à distinguer ces deux sources de dysfonctionnement, les causes spéciales étant à la fois les plus néfastes et celles qui réclament le diagnostic le plus précoce et l'intervention la plus efficace.

Cette dichotomie entre les causes des dispersions est une des bases fondamentales de la méthode MSP.

2.3.2 Les cartes de contrôle [3, 4, 8, 9]

Pour suivre l'évolution du procédé, des prélèvements réguliers d'échantillons sont effectués tout au long de la production conduisant à la construction de cartes de contrôle. Ces cartes sont des représentations graphiques, images de la production, obtenues à partir des données relevées sur les échantillons comme nous le montre la figure suivante.

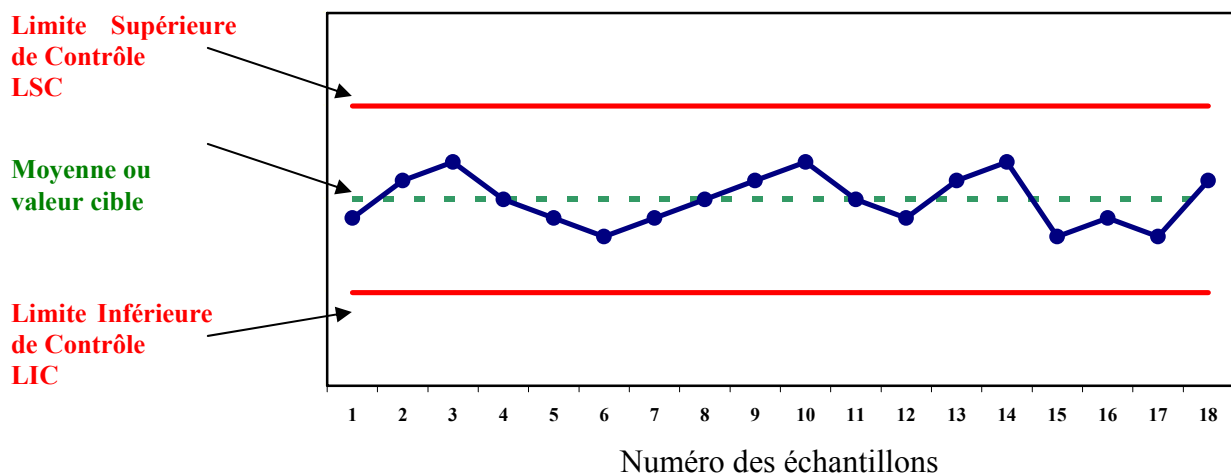


Figure 5 - Carte de contrôle type

Les cartes de contrôle permettent de :

- visualiser la variabilité du procédé,
- distinguer les causes spéciales de variation des causes communes,
- affirmer que le procédé est ou n'est pas sous contrôle,
- prévoir la performance du procédé lorsqu'il est sous contrôle,
- établir des indices d'amélioration du procédé, en calculant la capabilité du procédé.

Les cartes de contrôle, d'utilisation simple et efficace, peuvent facilement être mises entre les mains des opérateurs. Par conséquent, l'information sur les actions à décider est immédiate. L'interprétation des cartes de contrôle n'est pas équivoque, le langage entre équipe, services de l'entreprise et clients devient commun : les *a priori* et les débats d'idées font place aux faits, la performance d'un procédé devient chiffrée et visualisée. Son amélioration devient aisée.

L'objectif des cartes de contrôle est de suivre les résultats du procédé, en faisant ressortir les dérives en position et les dérives en dispersion.

La production peut être suivie au moyen de différentes cartes de contrôle qui sont détaillées dans les pages suivantes.

2.3.2.1 Carte Shewhart

La carte Shewhart, de construction assez aisée, permet de cerner très rapidement les dérives brutales spécifiques aux processus discontinus.

Les fabrications continues, plus sujettes à des dérives lentes, nécessiteront l'exploitation des résultats à l'aide d'autres cartes.

Les sites de production pharmaceutique travaillent généralement par « lot », processus discontinus, et l'utilisation des cartes type Shewhart est amplement suffisante pour l'interprétation des données.

Deux types de paramètres peuvent faire l'objet d'un suivi par carte de contrôle. Il s'agit des paramètres quantitatifs, qui peuvent prendre une infinité de valeurs, et des paramètres qualitatifs qui sont définis par des attributs.

Concernant les paramètres quantitatifs, le suivi de la **position** du paramètre étudié, par rapport à la valeur cible, est réalisé à l'aide de la carte de contrôle du suivi, soit de la moyenne, soit de celle de la médiane en fonction des outils mathématiques à disposition.

Pour le suivi de la **dispersion** du paramètre étudié, il s'agit d'utiliser la carte de suivi de l'écart type ou de l'étendue.

La figure 6 représente un exemple de carte Shewhart.

2.3.2.1.1 Les cartes du suivi de la position

Le suivi de la position du paramètre étudié peut se faire par l'analyse de la moyenne ou de la médiane.

Pour chaque échantillon prélevé, la moyenne ou la médiane est calculée, puis placée sur le graphique. A mesure que l'on prélève les échantillons, la carte va se remplir et donner une image rendant compte de la position du paramètre.

La carte de suivi de la médiane est la plus facile d'utilisation du fait de l'absence de calcul pour déterminer sa valeur. Cependant, cette carte ne permet pas d'obtenir une finesse d'analyse aussi précise que celle du suivi de la moyenne. Son efficacité à détecter les dérives de position du procédé est moins performante. Mais compte tenu de la facilité de mise en œuvre de cette carte, il est conseillé de l'utiliser au détriment de la carte de contrôle des moyennes dans le cas d'un suivi manuel.

Ces cartes de suivi de la moyenne ou de la médiane détectent les dérives de position du procédé. Un réglage de la machine suffit pour ramener le procédé centré sur la cible.

2.3.2.1.2 Les cartes de suivi de la dispersion

Le fonctionnement et l'interprétation de la carte écart type sont comparables à ceux de la carte des étendues. Sur la carte, on porte l'écart type σ de l'échantillon, au lieu de porter l'étendue. Ainsi, les cartes des écarts types ou celles des étendues reflètent la dispersion du procédé. Si le graphe obtenu s'écarte de l'axe, il est impératif d'arrêter le procédé, car il risque fortement de générer des rejets.

L'utilisation de la carte de suivi des écarts types ne se justifie que dans le cas de cartes de contrôle automatisées. Le calcul de l'écart type rend moins facile son application dans le cas de cartes manuelles. La carte des écarts types rend mieux compte de la dispersion du procédé que celles de l'étendue. Cet avantage est d'autant plus important que la taille des échantillons est grande. En effet, le calcul de l'étendue ne tient compte que des deux valeurs extrêmes de l'échantillon, alors que le calcul de l'écart type intègre toutes les valeurs.

2.3.2.1.3 Exemple d'utilisation

Voici un exemple d'utilisation de cartes de Shewhart appliquées au suivi du poids des comprimés d' Ω .

Les données, extraites d'une seule sortie, sont rassemblées dans le tableau suivant qui permet l'élaboration des différentes cartes de contrôle.

Echantillon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moyenne	0,762	0,760	0,759	0,758	0,761	0,761	0,760	0,761	0,757	0,759
Ecart type	0,005	0,007	0,006	0,006	0,004	0,006	0,006	0,005	0,005	0,006

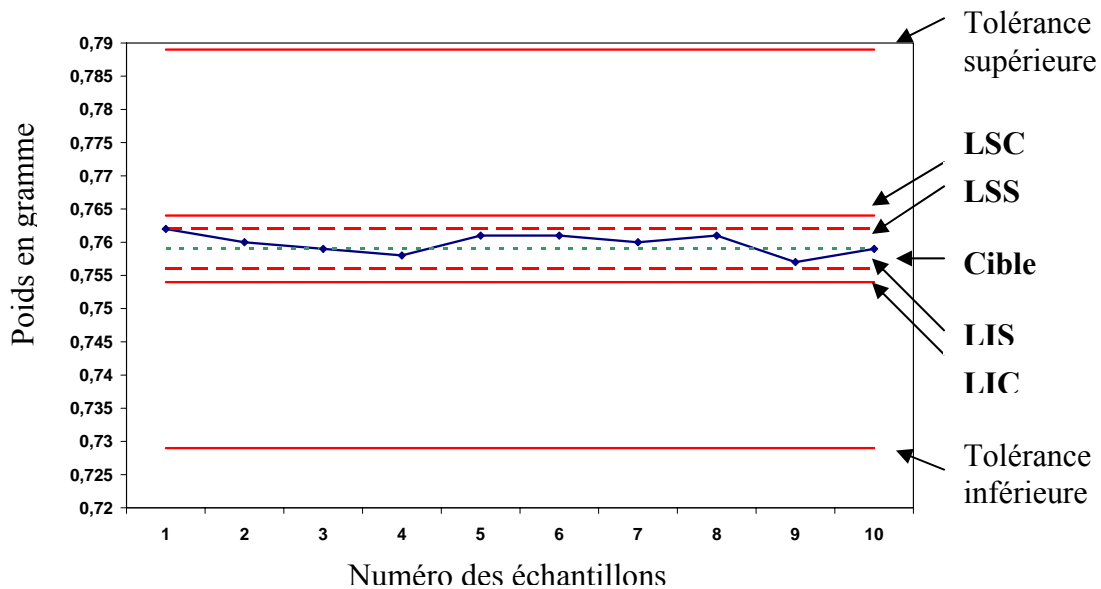


Figure 6 - Carte de position : suivi de la moyenne

Légende :

LSC : Limite supérieure de contrôle

LSS : Limite supérieure de surveillance

LIS : Limite inférieure de surveillance

LIC : Limite inférieure de contrôle

Sur cette carte, chaque point correspond à un numéro d'échantillon et à un poids moyen. Le poids moyen est représenté par une valeur moyenne représentative de l'échantillon. Pour le lot étudié, le poids cible est de 0,759 grammes.

Les **tolérances** supérieures et inférieures représentent les normes internes des ateliers de production fixées dans les procédures décrivant le procédé de fabrication. Lorsqu'il n'existe pas de norme interne, ce sont les normes déposées dans le dossier d'AMM qui font office de limite de tolérance. Pour le contrôle du poids des comprimés d' Ω , les normes internes sont situées à plus ou moins quatre pour cent de la valeur cible. Pour notre exemple, nous obtenons donc des limites de tolérance à $0,759 \pm 4\%$ soit l'intervalle [0,729-0,789].

Ces tolérances correspondent aux seuils au-delà desquels le lot, jugé non-conforme, est rejeté. Ce sont des normes théoriques, sans aucun lien avec les résultats réellement observés.

En règle générale la **cible** ou valeur moyenne du paramètre étudié est déterminée à partir de tous les résultats conformes obtenus à partir de productions antérieures. Compte tenu de la distribution statistique des valeurs, il est nécessaire de disposer d'un minimum de trente lots.

Les **limites de contrôle**, fixées à plus ou moins trois écarts types de la valeur moyenne bornent la dispersion naturelle du paramètre. Il s'agit de la « voix du process ».

Les **limites de surveillance**, placées à plus ou moins deux écarts types de la valeur moyenne permettent de donner l'alerte en cas de dérive du procédés.

Les limites de contrôle et de surveillance reflètent la variabilité des résultats obtenus, variabilité imputable soit à des causes communes soit à des causes spéciales.

Dans le cas particuliers des comprimés d' Ω , le poids cible est déterminé en fonction du titre d'actif contenu dans le mélange destiné à la compression. Il est spécifique à chaque lot. Pour cet exemple, les limites de contrôle et de surveillance ont été déterminées, *a posteriori*, à partir de l'écart type de ce lot.

Voici la carte de contrôle du suivi de l'écart type du poids des comprimés d' Ω .

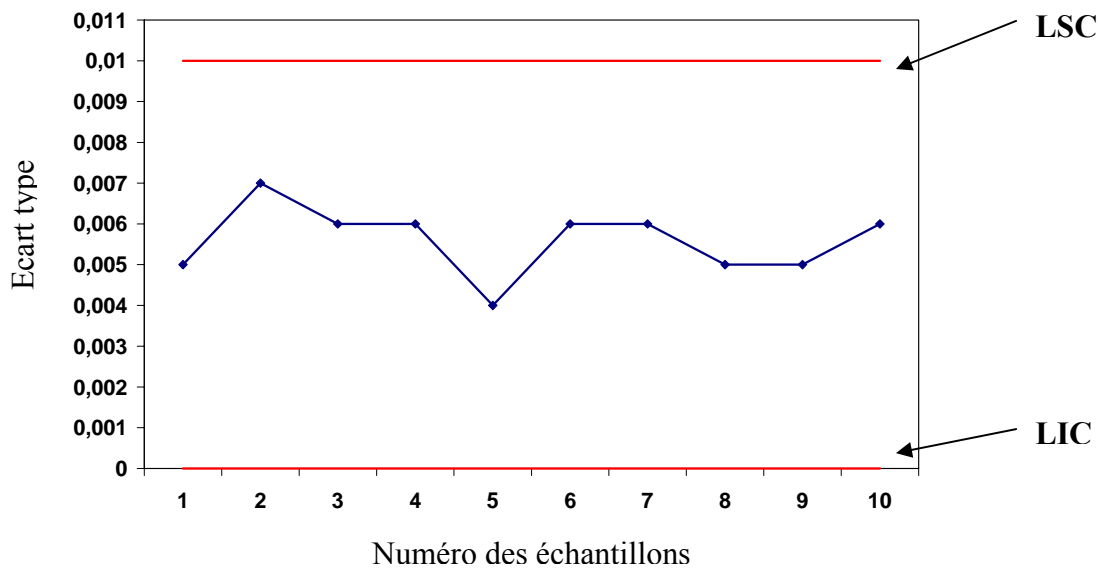


Figure 7 - Carte de dispersion : suivi de l'écart type

L'objectif de ces cartes de contrôle est de conserver le centrage des résultats sur la valeur moyenne et la dispersion dans les six écarts types : le paramètre est ainsi jugé sous contrôle.

Ainsi, l'interprétation de la carte des moyennes est différente de celle de la carte des étendues. L'une surveille la position du paramètre surveillé, c'est à dire le réglage du procédé, l'autre surveille sa dispersion. L'analyse du procédé se fera à l'aide des deux graphiques.

2.3.2.1.4 Les cartes de contrôle par attribut

L'attribut est une caractéristique discrète qu'on peut qualifier, quantifier, mais non mesurer, par exemple : conforme/non-conforme, bon/mauvais... La variabilité des résultats est chiffrée par la proportion « p » d'unités non-conformes ou le nombre de non conformités par lot produit.

2.3.2.2 Carte EWMA

EWMA correspond aux initiales de Exponentially Weighted Moving Average qui peut se traduire par moyenne mobile à pondération exponentielle. La carte EWMA permet de suivre l'évolution d'un paramètre d'un process au cours du temps en tenant compte des résultats précédents.

Sur la carte EWMA, la valeur réelle du paramètre suivi n'est plus représentée, elle est remplacée par un indicateur M_i déterminé par la formule suivante :

$$M_i = \lambda \cdot X_i + (1 - \lambda) \cdot M_{i-1}$$

Où :

X_i correspond à la valeur du paramètre suivi

M_i est l'indicateur suivi sur la carte EWMA et sera reporté en ordonnée sur le graphique

M_{i-1} est la valeur de l'indicateur du prélèvement précédent

λ est un coefficient de pondération. Il estime le « poids » accordé aux résultats antérieurs. Il est généralement compris entre 0,25 et 0,75.

Le graphique obtenu ressemble à celui obtenu pour une carte de Shewhart à la différence que les pics sont amortis par le coefficient de pondération λ . La présence d'une cause spéciale est détectée lorsque M_i franchit une limite supérieure ou inférieure de contrôle.

Cette carte est particulièrement adaptée aux applications suivantes :

- détection de faibles écarts par rapport à la cible,
- suivi de valeurs individuelles.

L'utilisation de cette carte est plus fréquente pour les processus continus. En effet elle est plus efficace pour déceler les faibles dérives grâce au coefficient de pondération. Les processus discontinus, plus sujets aux dérives brutales ne nécessitent pas l'exploitation approfondie de ce type de carte.

2.3.2.3 Carte CUSUM

CUSUM provient également de l'anglais Cumulative SUMs que l'on peut traduire par sommes cumulées. L'utilisation de la carte CUSUM, comme celle de la carte EWMA, est plus adaptée à la recherche de faibles dérives survenant essentiellement dans les processus continus.

La carte CUSUM est encore plus performante que la carte EWMA mais sa mise en œuvre et son interprétation sont plus complexes. Son utilisation est réservée aux cas délicats de recherche de faibles dérives.

Le principe de la carte CUSUM est de tenir compte des dérives antérieures, mêmes minimes, du processus. Cela consiste à calculer les cumuls algébriques d'écart entre des valeurs d'échantillons et une référence.

A partir des moyennes de n résultats individuels successifs, deux indicateurs, SH_i et SL_i , sont déterminés :

$$SH_i = \text{écart maximum de } O \text{ à } SH_{i-1} + (z_i - k)$$

$$SL_i = \text{écart maximum de } O \text{ à } SL_{i-1} + (-z_i - k)$$

Avec z_i , variable associée à la moyenne

$$z_i = (\text{moyenne de } i - \text{moyenne cible}) / \text{écart type de la moyenne}$$

Le paramètre k est une pénalité imposée de façon à restreindre le nombre de fausses alertes. Cette constante est fonction de l'importance de l'écart que l'on souhaite détecter. Plus k est petit, plus on détecte de faibles dérives mais plus on augmente le risque de fausses alertes.

Deux tracés sont suivis simultanément sur la carte, celui des SH_i et celui des SL_i . SH_i sert à détecter un décalage du côté positif et SL_i sert à détecter un décalage du côté négatif. Ces indicateurs sont toujours positifs, car c'est le maximum entre zéro et la valeur calculée qui est relevé.

2.3.3 L'étude des capacités ^[10, 11, 12]

L'étude de capacité permet de vérifier si un procédé est apte à produire les performances compatibles avec la qualité attendue. Pour un procédé, l'étude de capacité compare l'intervalle de tolérance à la dispersion, c'est-à-dire la performance demandée à la performance réellement obtenue. Lors de l'étude d'un procédé, le terme capacité désigne son aptitude.

L'intervalle de tolérance est défini par la distance comprise entre les tolérances supérieure et inférieure. Si les valeurs obtenues à partir des échantillons dépassent ces tolérances, les échantillons sont alors considérés comme non-conformes, partant la production correspondante. Cet intervalle théorique dans lequel le paramètre doit évoluer, est le plus souvent déterminé par le service de développement lors de la mise au point galénique et des études de faisabilité. Par exemple, l'intervalle de tolérance correspond aux normes figurant dans le dossier d'AMM.

Pour le paramètre étudié, la **dispersion du procédé** est définie par le calcul de son écart type. Dans le cas idéal, la distribution de ce paramètre suit une loi de Gauss centrée sur la valeur moyenne. De plus, l'écart type de ce paramètre est correctement maîtrisé. La dispersion à « six écarts types » (6σ) correspond à l'intervalle contenant 99,73 % des valeurs du paramètre étudié. Autrement dit, la probabilité de trouver une valeur comprise entre plus ou moins trois écarts types est de 0,9973, soit 99,73%.

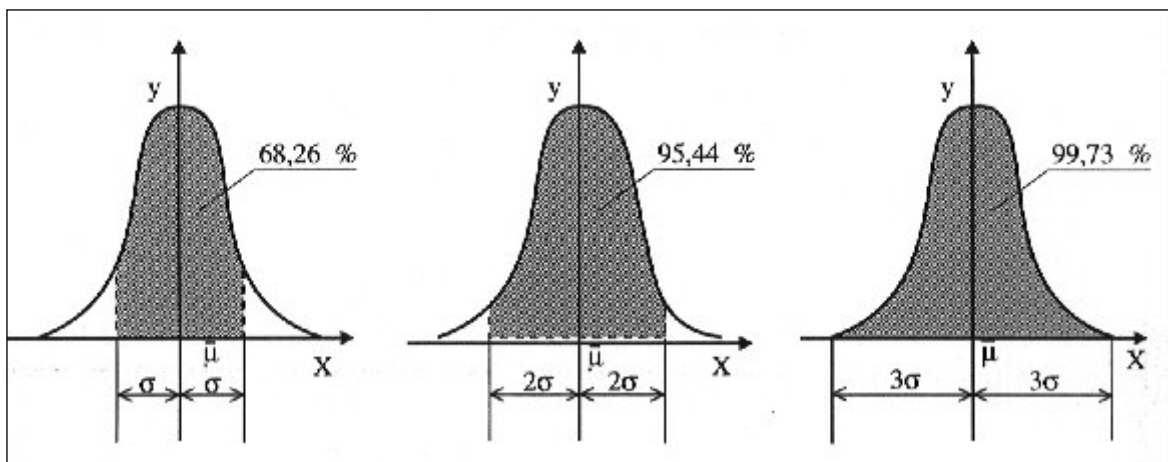


Figure 8 - Dispersion à six écarts types

Plus la dispersion du paramètre sera faible, plus l'écart type sera réduit et plus le risque de dépasser les tolérances sera faible ou si l'on préfère, plus l'écart type sera réduit, plus la production sera conforme.

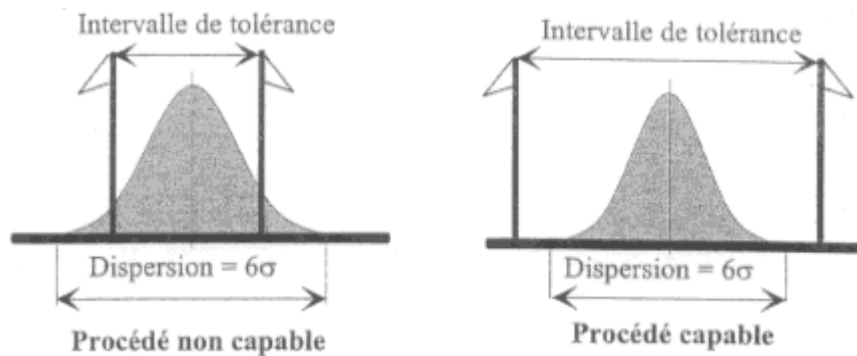


Figure 9 - Capabilité de deux procédés au regard de l'intervalle de tolérance et de la dispersion

La figure 9 met en évidence la différence entre un procédé non capable et un procédé capable :

- le premier procédé présente une dispersion supérieure aux tolérances. Il en résulte un pourcentage certain de production non-conforme,
- le second procédé est caractérisé par une dispersion qui ne dépasse pas les limites de l'intervalle de tolérance. Toute la production est conforme.

A partir de l'intervalle de tolérance et de la dispersion, deux types de capabilité sont étudiés :

- la capabilité « potentielle »,
- la capabilité « réelle ».

2.3.3.1 La capacité « potentielle » (Cp)

La capacité potentielle (Cp) compare l'intervalle de tolérance (IT) des spécifications à la dispersion du procédé.

La formule permettant de calculer la capacité est la suivante :

$$Cp = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion}} = \frac{IT}{6\sigma}$$

L'interprétation des études de capacité est résumée dans le tableau ci après.

$\frac{IT}{6\sigma}$	$Cp \leq 0,67$	$0,67 < Cp \leq 1,00$	$1,00 < Cp \leq 1,33$	$1,33 < Cp \leq 1,67$	$1,67 < Cp \leq 2,00$	$Cp > 2,00$
Cp	Très mauvaise	Mauvaise	Très moyenne	Moyenne	Bonne	Très bonne

Un procédé est apte ou « capable », lorsque sa dispersion ne dépasse pas 75% de l'intervalle de tolérance soit Cp supérieur à 1,33.

2.3.3.2 La capacité « réelle » (Cpk)

La capacité réelle permet de mesurer le centrage du procédé par rapport à la valeur cible attendue.

Pour caractériser la performance d'un procédé, le calcul de la capacité potentielle n'est pas suffisant. En effet, l'étude de la capacité potentielle ne reflète pas la tendance centrale du procédé, car deux procédés ayant une dispersion identique, peuvent se situer différemment au sein de l'intervalle de tolérance.

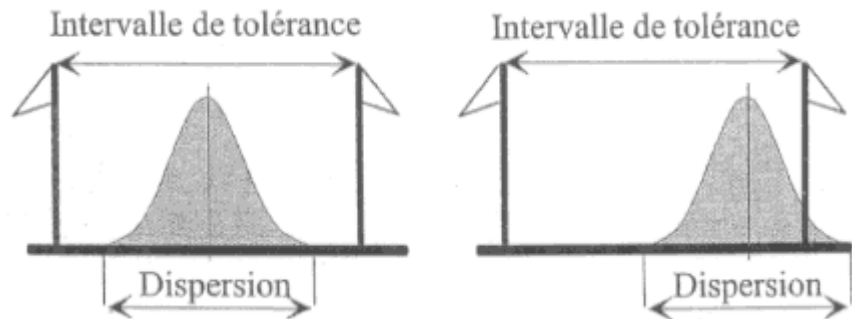


Figure 10 - Capacité de deux procédés au regard de leur centrage

Le premier procédé est centré alors que le second est décentré, cependant leurs capacités potentielles sont comparables puisque leurs dispersions sont identiques. Dans ces deux cas, le risque d'obtenir une production hors norme, c'est-à-dire en dehors des limites de tolérance, est différent. C'est pourquoi, il est nécessaire de mettre en place un autre indicateur, la capacité réelle, notée Cpk, tenant compte du centrage du procédé.

$$C_{pk} = \frac{\text{Distance (moyenne - limite la plus proche)}}{\frac{1}{2} \text{ de la dispersion}}$$

Lorsque les indicateurs Cp et Cpk sont identiques, le procédé est parfaitement centré sur la valeur cible.

2.3.4 Pilotage du procédé à partir des cartes de contrôle

[3, 4, 9]

La phase de pilotage consiste à observer les cartes, les interpréter afin de détecter l'apparition de causes spéciales et de réagir avant de générer des comprimés hors spécifications. Pour interpréter les cartes de contrôle, il faut connaître les différentes situations de base qui sont décrites dans les pages suivantes. Il est important, lorsqu'on analyse des cartes de contrôle, de toujours commencer par la carte de surveillance du paramètre de dispersion, soit la carte des étendues ou des écart types. En effet, si la dispersion du procédé augmente, il faut arrêter immédiatement la machine, car le procédé devient hors contrôle.

Les cartes de contrôle comportent trois lignes caractéristiques :

- une ligne centrale représentant la cible,
- deux lignes correspondant aux limites inférieure et supérieure de contrôle (LIC et LSC).

La cible et les limites de contrôle sont calculées à partir de l'historique du procédé.

La valeur cible est déterminée après une phase d'observation du procédé. Cette valeur correspond le plus souvent à la moyenne des valeurs observées pour le paramètre à contrôler.

Les limites de contrôle représentent ce que le procédé sait faire habituellement, ce sont ses limites naturelles de comportement, encore appelée « la voie du process ». Il s'agit de bien autre chose que des limites de spécification ou de tolérance.

En pratique, une cible est fixée pour chaque caractéristique surveillée. Cela rend le produit robuste par rapport à toutes les caractéristiques non surveillées qui assurent la qualité d'un produit, se reporter à l'aspect gigogne des paramètres participants au bon fonctionnement d'un procédé, mais qui fluctuent quand même.

La cible doit apparaître clairement sur les plans de fabrication. Elle doit être connue et partagée de tous les opérateurs.

Si la moyenne de la production est centrée sur la cible et que la population de cette production suit une loi normale, 99,73% de la population est compris entre plus ou moins 3 écarts types (σ) de cette cible. Les valeurs « cible + 3σ » et « cible - 3σ » représentent les limites naturelles

du procédé. Tant qu'une valeur est dans ces limites, il n'existe pas de raison d'agir sur le procédé, on risquerait de décentrer un procédé bien centré. Si une valeur sort de ces limites, il s'ensuit une forte probabilité que le procédé ne soit plus centré sur la cible, il faut alors le recentrer.

Comment piloter un procédé par carte de contrôle ?

Souvent, les opérateurs pilotent les procédés de fabrication à partir des limites de tolérance plutôt que d'utiliser les limites naturelles. Cela peut conduire à deux types d'erreurs comme le montre la figure 11.

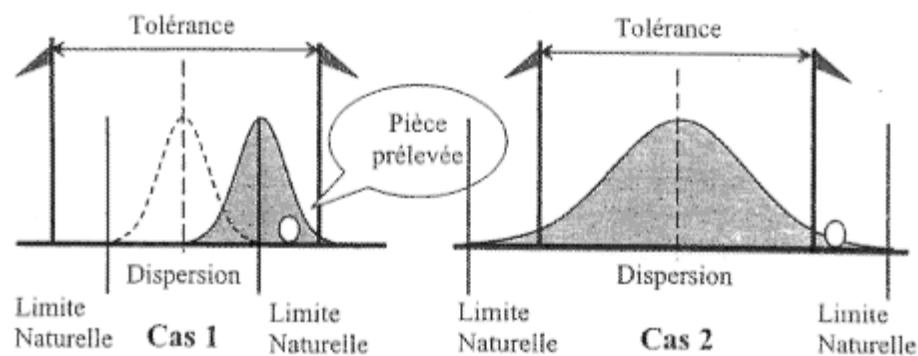


Figure 11 - Pilotage à partir des tolérances

Dans le cas n°1, procédé apte, l'opérateur prélève un comprimé qui se situe à l'intérieur des tolérances. Traditionnellement ce comprimé est conforme puisqu'il se situe à l'intérieur des tolérances. L'opérateur continue sa production. Pourtant, le comprimé était en dehors des limites naturelles. Le procédé n'était pas centré sur la cible, ce qui nécessite un réglage.

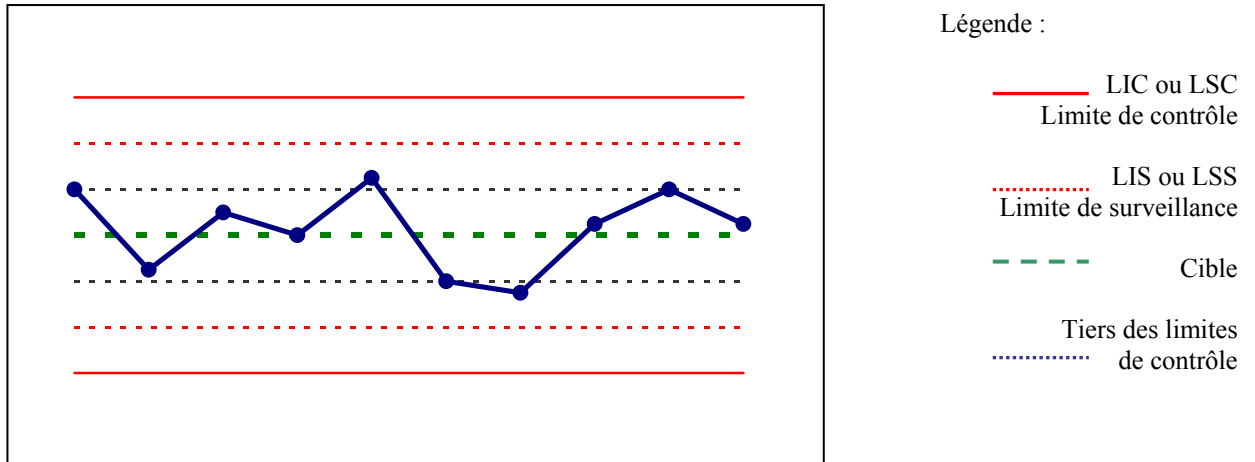
Dans le cas n°2, procédé non apte, l'opérateur prélève un comprimé qui se situe à l'extérieur des tolérances. Traditionnellement, ce comprimé est non conforme. L'opérateur règle son procédé. Pourtant, la pièce était à l'intérieur des limites naturelles. Il est possible que le procédé soit parfaitement centré. Dans ce cas on ne doit pas toucher au procédé.

Comme le montrent ces deux exemples, il faut dissocier l'action sur le procédé de fabrication via les limites naturelles (réglage) et l'action sur le produit via les tolérances (acceptation, tri, contrôle...).

Voici un récapitulatif des principes de pilotage d'un procédé par carte de contrôle :

2.3.4.1 Cas d'un procédé sous contrôle

- Exemple de carte de contrôle :

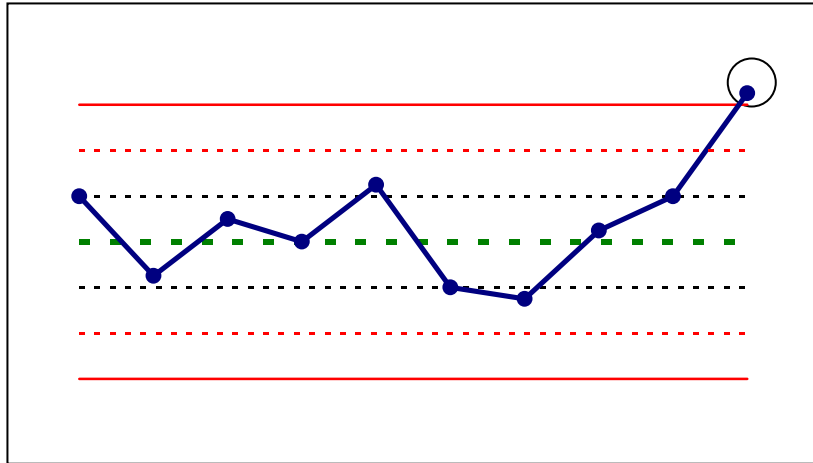


- Description :

Les courbes de position et de dispersion oscillent de chaque côté de la moyenne. Les deux tiers des points se situent dans le tiers central de la carte.
- Décision :
 - Carte de position (moyenne, médiane) : suite de la production sans réglage
 - Carte de dispersion (écart type, étendue) : suite de la production sans réglage

2.3.4.2 Points hors limites

- Exemple de carte de contrôle :



Légende :

- LIC ou LSC
Limite de contrôle
- LIS ou LSS
Limite de surveillance
- - - Cible
- Tiers des limites
de contrôle

- Description :

La valeur du dernier point placé sur la carte de contrôle est au-delà d'une limite de contrôle.

- Décision :

- Carte de position (moyenne, médiane) :

Régler le procédé. Ce réglage doit correspondre à l'écart qui sépare le point de la valeur cible.

- Carte de dispersion (écart type, étendue) :

Valeur au-delà de la limite supérieure :

La capacité se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.

Une erreur de mesure a été commise.

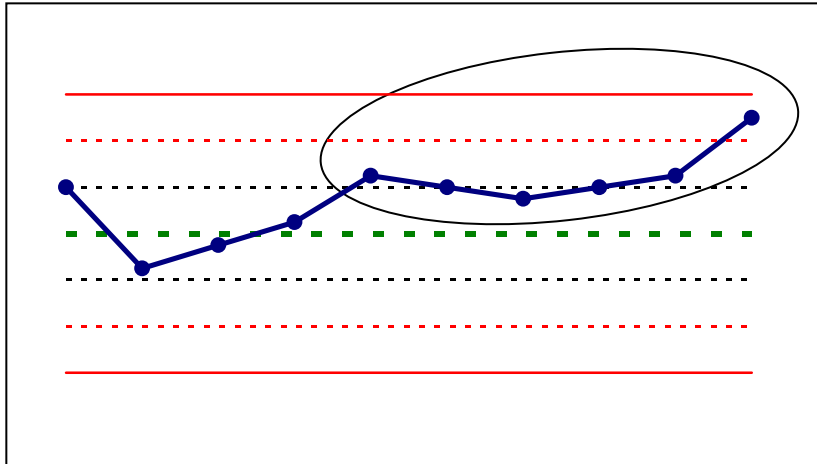
Valeur au-delà de la limite inférieure :

La capacité s'améliore.

Le système de mesure est défectueux.

2.3.4.3 Tendence supérieure ou inférieure

- Exemple de carte de contrôle :



Légende :

- LIC ou LSC
Limite de contrôle
- ⋯ LIS ou LSS
Limite de surveillance
- - - Cible
- ⋯ Tiers des limites
de contrôle

- Description :

Sur cette carte, sept points consécutifs sont supérieurs (ou inférieurs) à la moyenne.

- Décision :

- Carte de position (moyenne, médiane) :

Régler le procédé de l'écart moyen qui sépare la tendance de la valeur cible.

- Carte de dispersion (écart type, étendue) :

Valeurs au-delà de la limite supérieure :

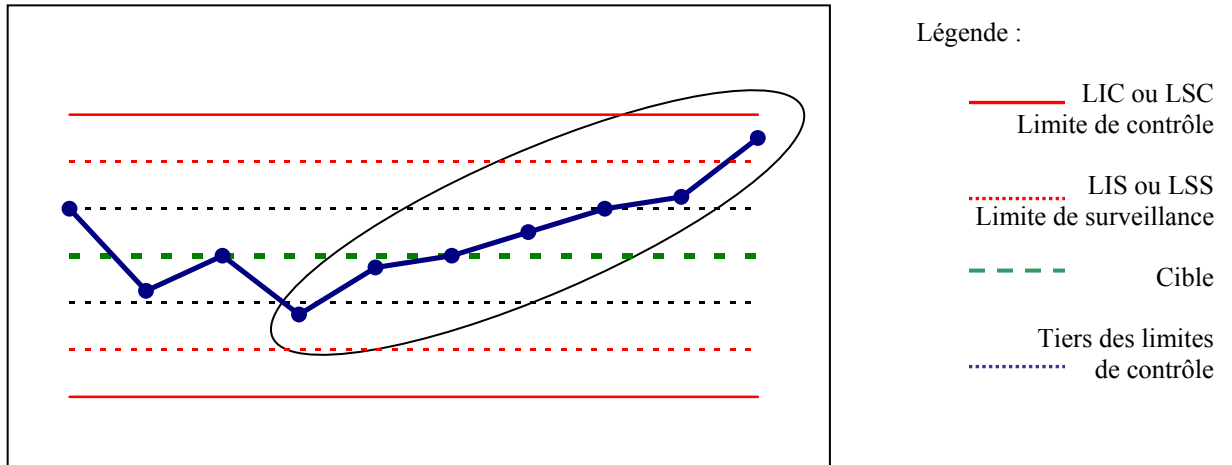
La capabilité se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.

Valeurs au-delà de la limite inférieure :

La capabilité s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.

2.3.4.4 Tendence croissante ou décroissante

- Exemple de carte de contrôle :



- Description :

Sur cette carte, sept points consécutifs sont en augmentation régulière (ou en diminution régulière)
- Décision :
 - Carte de position (moyenne, médiane) :

Si la valeur du dernier point est proche de la valeur des limites de contrôle, régler le procédé. Ce réglage correspond à l'écart qui sépare le dernier point à la valeur cible.
 - Carte de dispersion (écart type, étendue) :

Cas d'une série croissante :

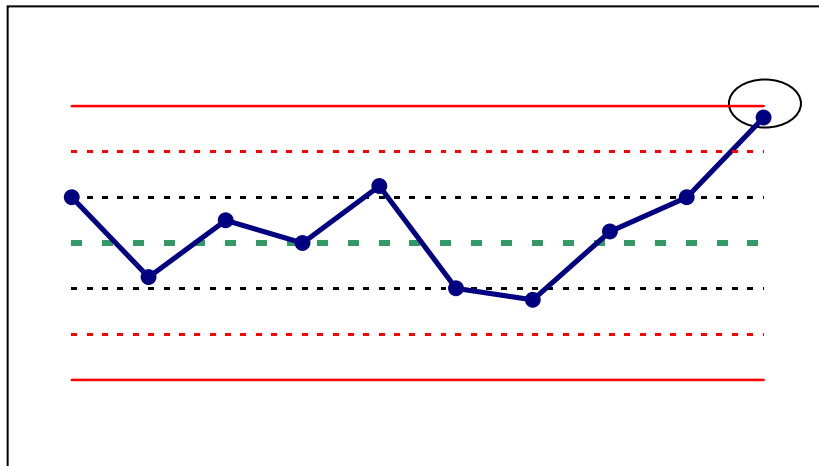
La capabilité se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.

Cas d'une série décroissante :

La capabilité s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.

2.3.4.5 Un point proche des limites de contrôle

- Exemple de carte de contrôle :



Légende :

- LIC ou LSC
Limite de contrôle
- LIS ou LSS
Limite de surveillance
- - - Cible
- Tiers des limites
de contrôle

- Description :

La valeur du dernier point placé se situe dans le sixième supérieur (ou inférieur) de la carte de contrôle.

- Décision :

- Carte de position (moyenne, médiane) :

Confirmer la tendance. Prélever immédiatement un autre échantillon.

Si la valeur revient dans le tiers central, continuer la production sans faire de réglage.

Si la valeur est également proche des limites de contrôle ou est hors limites, régler de l'écart la valeur moyenne de ces deux points et de la valeur cible.

- Carte de dispersion (écart type, étendue) :

Si plusieurs points de la carte sont également proches de la limite supérieure de contrôle, la capacité se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration. Une intervention est nécessaire.

2.4 À QUI S'ADRESSE LA MAÎTRISE STATISTIQUE DES PROCÉDÉS ? **[3, 4]**

La maîtrise statistique des procédés est un outil qui s'adresse à l'ensemble du personnel de production et d'assurance qualité.

L'analyse des procédés de fabrication et le choix du paramètre critique se fait en collaboration avec les équipes de production. L'implication de la hiérarchie permet de crédibiliser et de pérenniser l'utilisation de cette démarche d'analyse statistique des paramètres.

Après la période de mise en place, les cartes de contrôle sont construites, au fur et à mesure, par les équipes de production qui alertent leur responsable en cas d'anomalie. L'objectif de la MSP est d'améliorer la performance des procédés de façon rationnelle en se basant sur des relevés numériques des paramètres critiques identifiés. Les étapes du procédé, une fois maîtrisées, sont plus stables et assurent donc, une meilleure sécurité pour l'équipe de production.

Il existe un enjeu financier puisque les événements inattendus, les pertes ou les retraits de lot engendrant des coûts importants, peuvent être évités ou minimisés.

L'exploitation des résultats statistiques via la maîtrise statistique des procédés et la démarche d'amélioration continue de la production, doivent conduire à la maîtrise totale de la qualité.

3 MISE EN ŒUVRE DE LA MSP A LA FABRICATION DE COMPRIMES PELLICULES

Il est nécessaire de revenir sur la nature de l'Ω et sur son procédé de fabrication.

3.1 LA FABRICATION D'UN COMPRIMÉ PELLICULÉ [13, 14]

3.1.1 La formule de fabrication

La formule qualitative et quantitative de l'Ω est la suivante :

Composant :	Quantité :	Propriété :
Principe actif	78,82 %	Actif
Silice	0,21 %	Agent d'écoulement
Stéarate de magnésium	3,20 %	Lubrifiant
Crospovidone	3,92 %	Désagrégeant
Hydroxypropylcellulose	2,41 %	Liant
Opadry®	2,73 %	Poudre de la suspension de pelliculage
Diméticone	0,04 %	Lustrage des comprimés
Eau purifiée	Solvant intermédiaire de fabrication	Mise en solution de l'opadry®

- La silice est un agent d'écoulement, elle permet d'améliorer la fluidité du grain lors du remplissage des matrices de compression.

- Le stéarate de magnésium végétal joue le rôle de lubrifiant. Il permet d'améliorer la fluidité du grain donc le remplissage de la chambre de compression, en diminuant l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice. Il réduit les frictions entre les particules pendant la

compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain. Il est ajouté au grain juste avant l'étape de compression.

- La crospovidone ou polyvinylpyrrolidone est une forme réticulée de la polyvidone. Elle est utilisée comme désagrégeant. Son rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la biodisponibilité du principe actif, ω .

- L'hydroxypropylcellulose est un dérivé de la cellulose, obtenu à partir du bois. Il joue le rôle de liant et de diluant. Il permet la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles.

- L'opadry[®] est le nom commercial du mélange de poudres en suspension dans l'eau purifiée pour constituer la suspension de pelliculage.

- Le diméticone est une huile de silicone qui lustre les comprimés à la fin du pelliculage pour obtenir un aspect brillant.

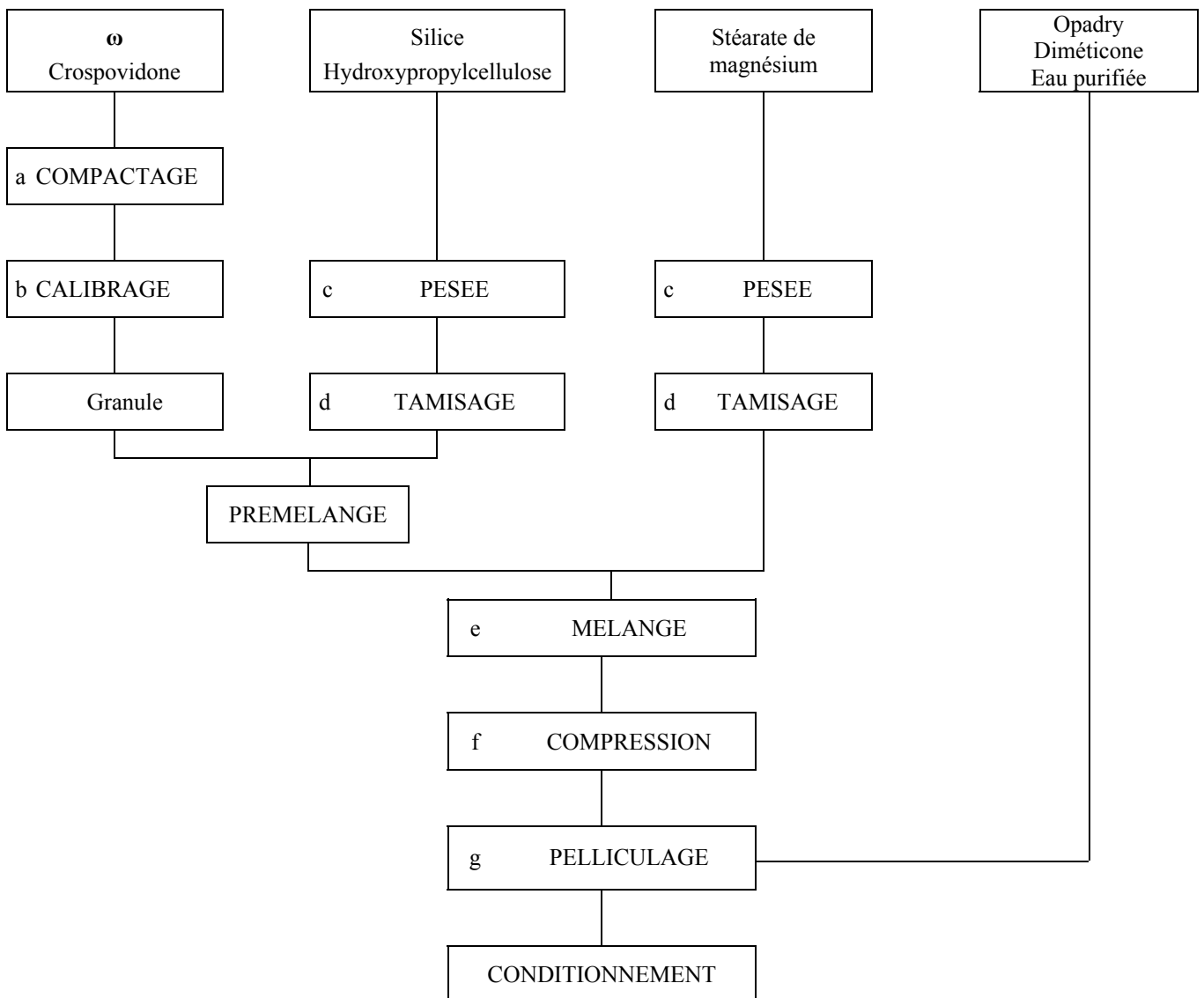
- L'eau purifiée est le solvant intermédiaire de fabrication de la suspension de pelliculage.

3.1.2 Le procédé de fabrication

Un des objectifs du dossier d'AMM a pour objectif de définir le médicament de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini.

La fabrication et le conditionnement primaire des comprimés doivent s'effectuer dans certaines limites de température, d'hygrométrie.

La production suit le schéma suivant :



La fabrication d'un comprimé est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe.

Pour obtenir un comprimé, il faut d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » présente des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granularité et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide des chambres à compression et d'autre part, il doit être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression pour donner un comprimé solide non friable. Cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhérerait aux poinçons ou à la matrice. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas empêcher le comprimé de se déliter dans le tube digestif.

Le principe actif, ω est un produit très sensible à l'humidité, sa granulation est impossible par voie humide. C'est donc par voie sèche et plus précisément par compactage qu'elle est réalisée pour obtenir le grain qui sera ensuite comprimé.

a : **Le compactage** de la matière première consiste à faire passer des poudres entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse. Au fur et à mesure que le volume diminue dans la zone de pression maximale, le matériau prend la forme d'un solide compact.

Le processus de compactage est commandé par des facteurs de deux ordres :

- ceux qui sont propres au compacteur tels que la surface, le diamètre et la vitesse périphérique des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation,
- ceux qui sont propres aux mélanges de poudres.

Ce procédé de densification peut être divisé en deux étapes :

- alimentation des poudres dans la zone de glissement ; les poudres se déplacent à une vitesse inférieure à la vitesse périphérique des cylindres.
- compactage dans la zone de prise, jusqu'à une zone de pression maximale située dans l'alignement des axes des rouleaux. La vitesse du matériau à compacter est ici égale à la vitesse périphérique des rouleaux.

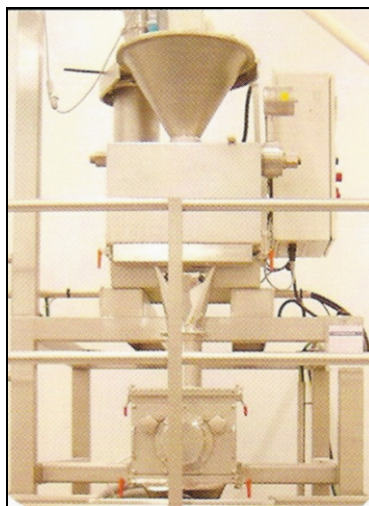


Figure 12 - Compacteur

b : **Le calibrage**, étape consécutive au compactage, consiste à réduire la taille des particules du grain obtenu. Il permet d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution du principe actif, améliorant la biodisponibilité. Les propriétés d'écoulement sont aussi améliorées permettant un meilleur remplissage des matrices lors de la compression.

Le grain obtenu doit donc être formé de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre à compression se fasse aussi régulièrement que possible.

c : **Les pesées** étaient, anciennement effectuées en zone de production où les livraisons étaient fractionnées sur place. Pour limiter les risques de contamination et d'erreur, l'idée d'isoler l'opération de pesée et d'utiliser des équipements adaptés est née, avec le concept de centrales de pesées. Tous les flux de produits, d'air, de personnels, matériels et documents sont maîtrisés pour éviter les risques.

La centrale de pesées délivre aux ateliers de production, les produits nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. La pesée est donc organisée de manière à assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité. Elle vise à obtenir la précision et la traçabilité des opérations.

Les balances sont toujours reliées au réseau informatique de gestion de stock, afin que chaque opération soit enregistrée dans le dossier de lot. Avant la pesée, l'opérateur doit s'assurer de la conformité des produits délivrés par contrôle du numéro d'identification.

d, e : Lors de la pesée, les poudres sont introduites directement dans un conteneur qui est mis en rotation pour en assurer le mélange. L'homogénéité des **mélanges** est fondée sur une granularité homogène ce qui montre la nécessité d'un **tamissage** de qualité des excipients au préalable.

f : Le principe de **la compression** repose sur une matrice dans laquelle le grain est introduit, et dans laquelle coulisse un poinçon inférieur. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, continuant sa course, comprime le grain jusqu'à obtenir un comprimé. La compression de l' Ω est effectuée sur une machine rotative de marque Coutoy[®] représentée par la figure 13. Un plateau circulaire horizontal tourne autour de son axe constituant le support des matrices. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tourne en même temps que le plateau. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice/poinçons passe devant différents postes : remplissage, arasage, compression puis éjection. Une fois éjectés, les comprimés sont recueillis dans un conteneur qui sera acheminé vers l'atelier de pelliculage.



Figure 13 - Presse rotative à double sortie de marque Courtoy[®]

g : **Le pelliculage** consiste à recouvrir le comprimé d'une fine couche de produit pulvérisé inerte. Son rôle est d'améliorer les propriétés d'écoulement du comprimé lors du conditionnement et de faciliter la déglutition.

Le comprimé avant pelliculage est appelé noyau. Ces noyaux sont chargés dans une turbine perforée afin d'être pelliculés.

Une rampe de pulvérisation à quatre buses est reliée à la cuve contenant la suspension de pelliculage à pulvériser sur le lit de noyaux en mouvement. Ce lit de noyaux est parcouru par un courant d'air chaud. Les buses pulvérisent un brouillard de gouttelettes sur les noyaux. Ce brouillard est obtenu par un système de pulvérisation ailspray qui utilise l'air comprimé pour disperser le liquide sous forme de gouttelettes. La taille des particules est déterminée par la dimension des buses, la pression d'air comprimé et la pression de liquide. Le réglage optimum de ces paramètres est important afin de garantir un recouvrement homogène de la suspension de pelliculage sur les comprimés.

Une fois la phase de pulvérisation terminée, la phase suivante du pelliculage est le séchage des comprimés. La paroi perforée de la turbine laisse passer l'air et permet un meilleur séchage à travers le lit de noyaux. Le brassage de ce lit est amélioré par la présence de pales situées sur la paroi de la turbine. Le séchage est réalisé par un courant d'air dont la température et le débit sont ajustables, à travers le lit de comprimés en mouvement. La surface d'échange entre l'air de séchage et les comprimés est ainsi augmentée et permet un séchage plus rapide et plus efficace.

A la fin du séchage, l'opérateur disperse la diméticone afin de réaliser le lustrage des comprimés.

Les comprimés pelliculés sont acheminés vers les lignes de conditionnement après leur déchargement des turbines de pelliculage.

Tout au long de la fabrication de l' Ω , des contrôles sont effectués, des documents sont renseignés afin d'assurer la traçabilité de la production et de permettre aux personnes habilitées de libérer le lot produit.

En principe les procédures de fabrication ont été rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences des dossiers d'AMM et aux conclusions du rapport de validation qui ont fixé les limites des paramètres critiques. Correctement suivies, elles devraient conduire automatiquement à des lots homogènes.

Lors de la fabrication, le personnel veille à la mise en œuvre et au bon déroulement de chaque opération, en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot et en se référant aux documents appropriés. Il effectue les vérifications selon une périodicité définie et note les résultats dans le dossier de fabrication de lot. Il consigne par écrit toutes les anomalies observées.

Avant toute opération, l'opérateur habilité doit impérativement vérifier :

- le vide d'atelier, c'est-à-dire l'absence de toute trace du lot précédent (produit ou document), en suivant une procédure établie
- L'inscription à l'entrée de l'atelier et éventuellement sur les machines du nom du médicament et du numéro de lot à fabriquer
- La présence des procédures à suivre
- L'efficacité du nettoyage
- Le réglage de la ventilation et des conditions d'ambiance
- Le bon état du matériel
- La présence de toutes les matières premières ainsi que la concordance des dénominations et des quantités avec les documents de fabrication du lot à fabriquer.

L'opérateur doit consulter le cahier de route pour s'assurer qu'aucune maintenance n'empêche l'utilisation de l'atelier. Il doit vérifier le bon état du matériel de contrôle.

A la fin des opérations, le rendement global est calculé et enregistré. Les produits vrac sont placés dans des récipients adaptés, étiquetés et acheminés, avec le dossier de lot vers le lieu de stockage ou directement vers les lignes de conditionnement. Les produits défectueux sont réunis pour être suivant les cas détruits ou retraités. Le vide d'atelier et le nettoyage sont vérifiés.

3.2 APPLICATION DE LA MSP AUX ATELIERS DE FABRICATION

3.2.1 Démarche ^[3]

La démarche pour appliquer la MSP selon Maurice Pillet dans son ouvrage Appliquer la maîtrise statistique des procédés, se décompose suivant les étapes suivantes :

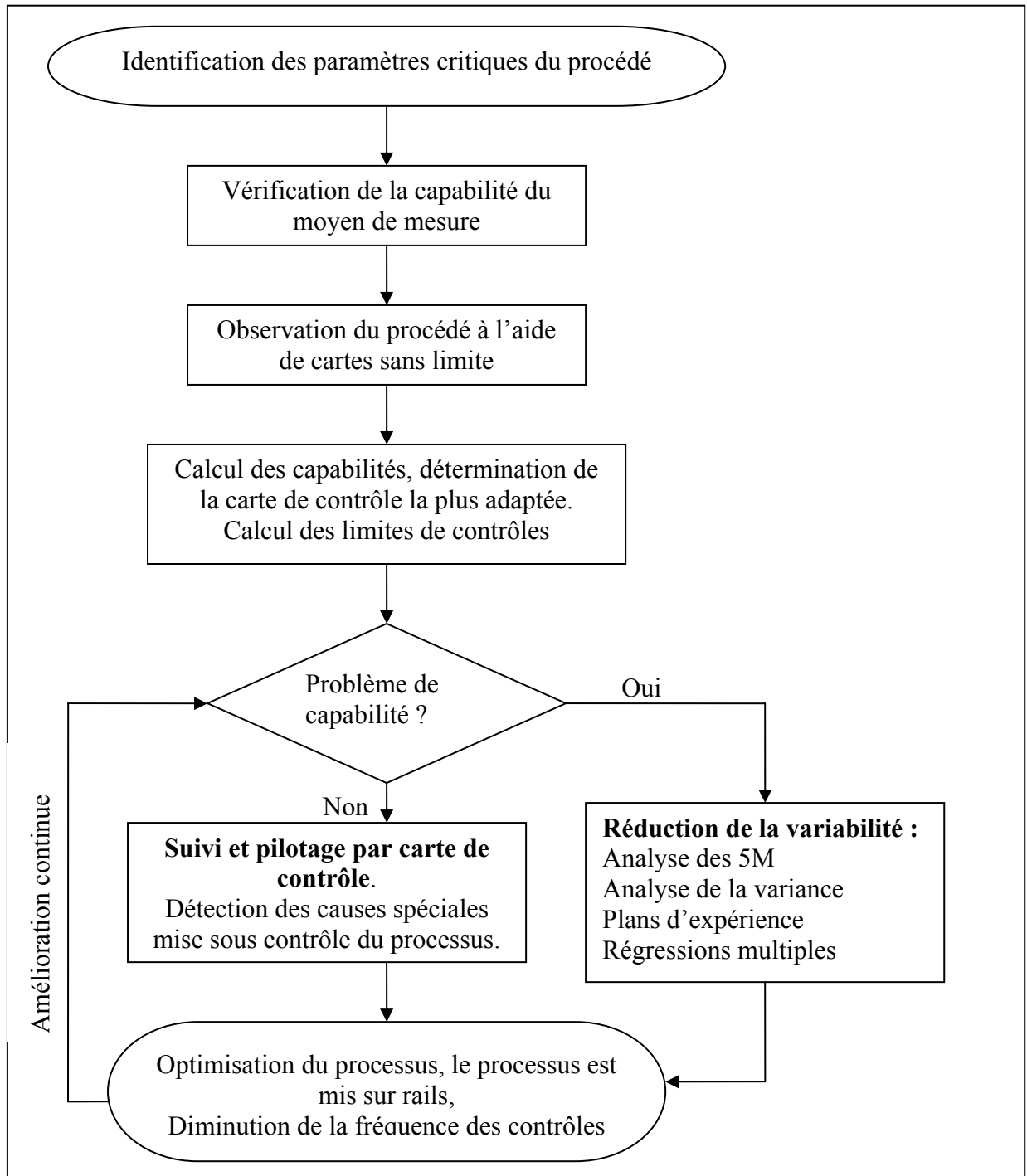


Figure 14 - Démarche théorique pour appliquer la MSP selon M. Pillet

En pratique, voici les différentes étapes suivies pour la mise en place de la MSP aux ateliers de fabrication de l'Ω.

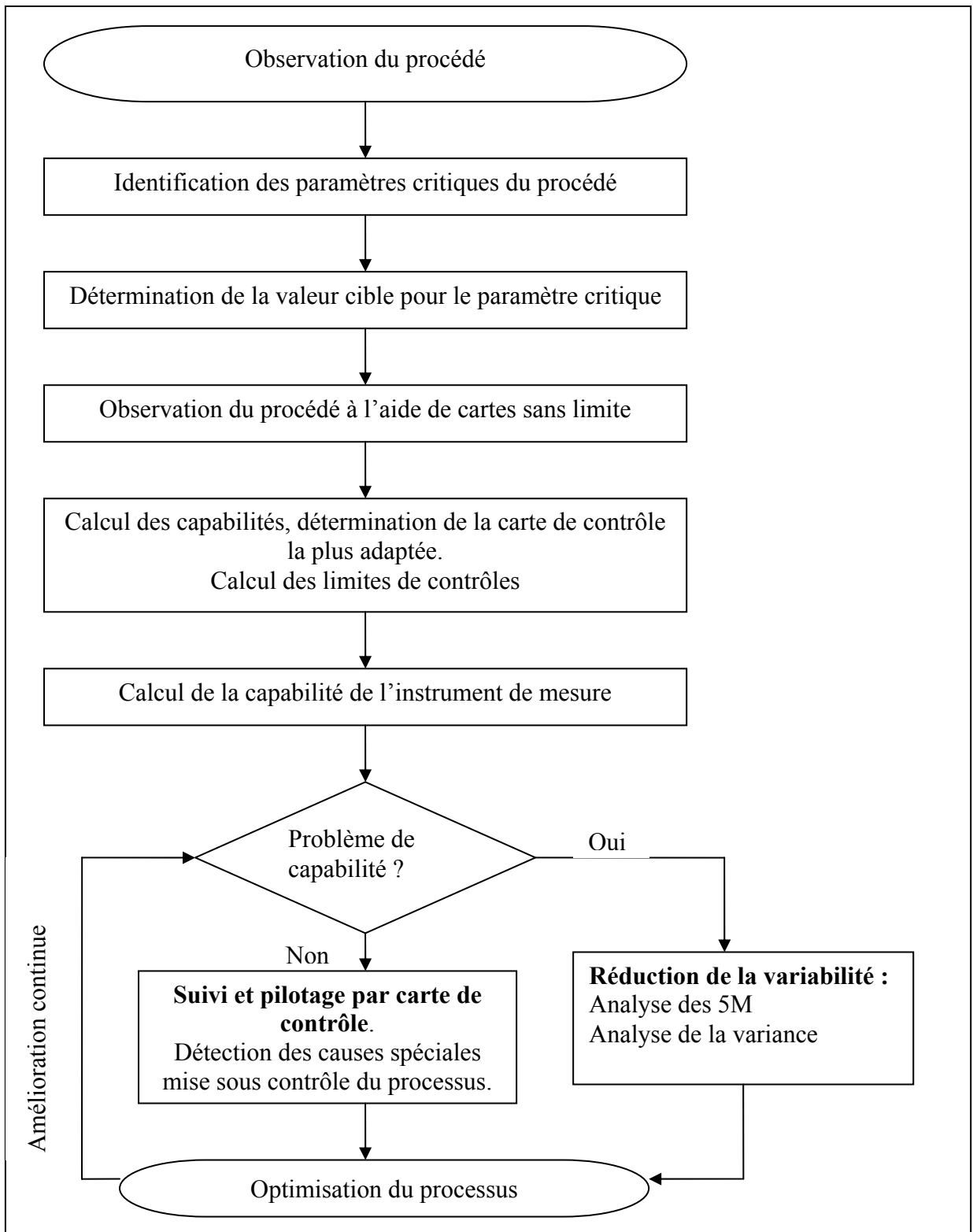


Figure 15 - Démarche pratique mise en œuvre pour appliquer la MSP

L'écart entre la théorie, décrite par Maurice Pillet, et la pratique est lié aux choix du paramètre critique. En effet, en pratique, il a été impossible de vérifier la capabilité de son moyen de mesure dès la seconde étape comme le signifie la démarche théorique. De plus, il existe toujours un écart entre la théorie et la pratique.

3.2.2 Les outils

La MSP est une véritable démarche globale qui comprend méthodes et outils. Ces derniers sont nombreux, leur utilisation dépend de l'évolution et de l'état d'avancement de cette dernière.

Les outils utilisés pour appliquer la MSP aux ateliers de fabrication d'un comprimé pelliculé d' Ω sur le site de production renvoient :

- à la représentation schématique du process : Input/Process/Output (IPO),
- au diagramme de Pareto,
- au diagramme Causes-effet,
- à la méthodologie d'étude de la capabilité de l'instrument de mesure : Measurement System Analysis (MSA).

3.2.2.1 La représentation schématique d'un process ^[7]

Un process ou processus est l'ensemble des paramètres qui concourent à fabriquer un produit ou service. Il est caractérisé par :

- une entrée mesurable,
- une valeur ajoutée,
- une sortie mesurable,

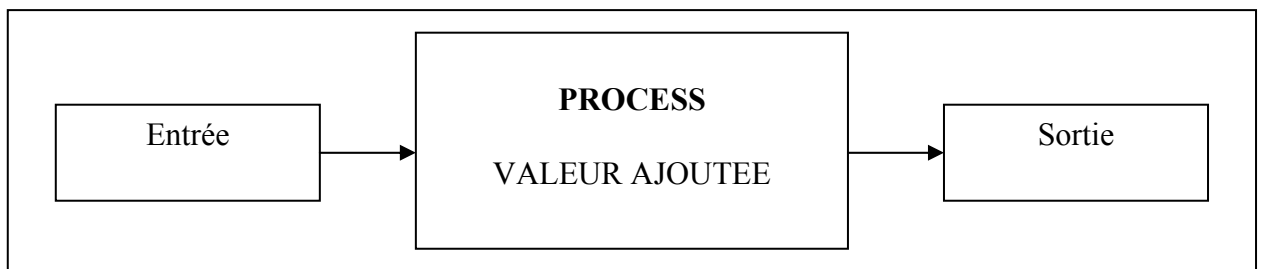


Figure 16 - Définition d'un process

Un Process peut être représenté schématiquement grâce à l'Input-Process-Output, comme le montre la figure 17. L'objectif de cette représentation est de détailler le process étudié de manière simplifiée et sous forme graphique. Cette représentation permet de faire apparaître les variables d'entrée et les réponses en sortie de process. L'input correspond aux entrées qui sont sources de variations, et l'output aux sorties qui mesurent la performance du process.

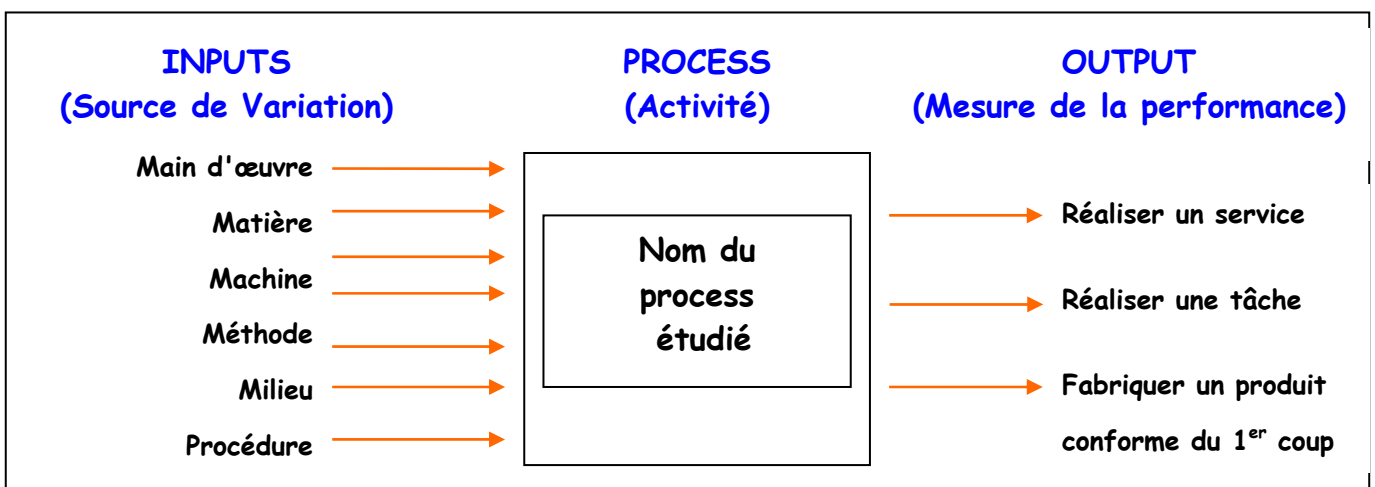


Figure 17 - IPO théorique

Les entrées ou sources de variation peuvent être nombreuses et variées, comme par exemple, la main d'œuvre, la matière, la machine, les méthodes, le milieu...Il faut noter que les exigences sur les paramètres d'entrée sont déterminées d'après les exigences sur le produit et non l'inverse.

La figure suivante est la représentation schématique du process robuste et sous contrôle que l'on souhaite obtenir grâce à la mise en œuvre de la MSP. Les sources de variation sont listées dans les données d'entrée ou Input. Les données de sortie ou Output reprennent les attentes des ateliers de fabrication vis-à-vis d'application de cette méthode. Ces attentes sont les suivantes :

- paramètres critiques du procédé identifiés et connus,
- personnel formé à l'utilisation des cartes de contrôle,
- carte de contrôle adaptée,
- non qualité réduite.

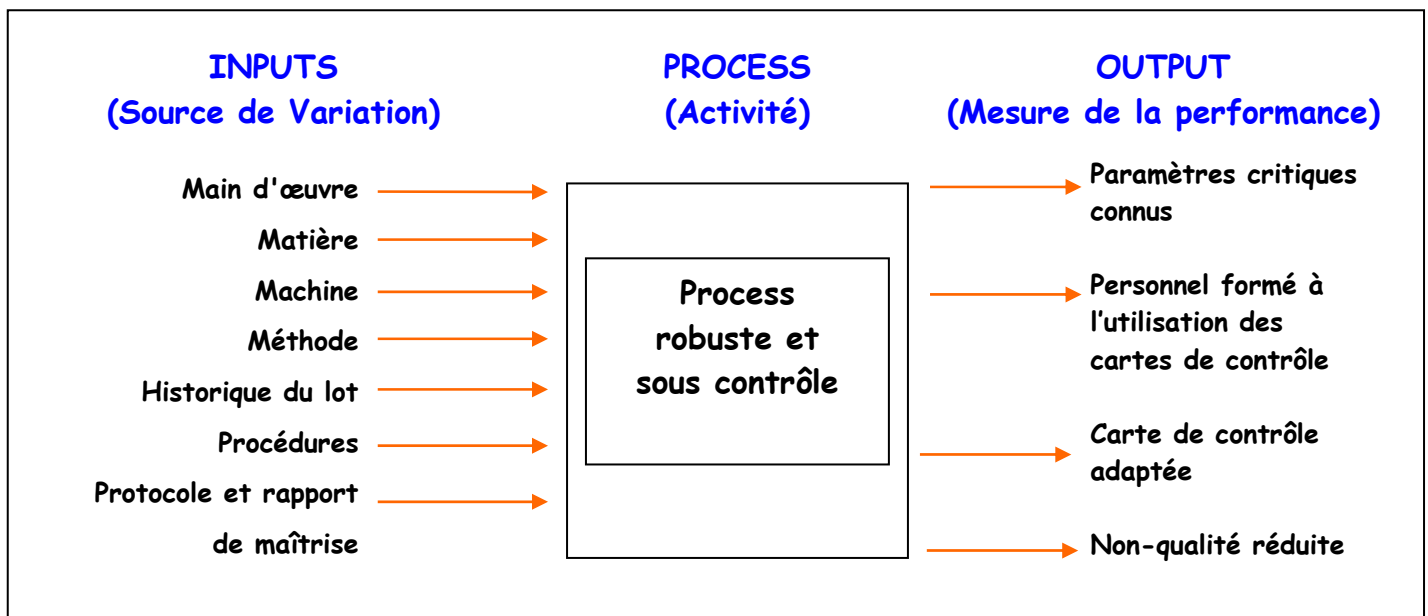


Figure 18 - IPO Process robuste et sous-contrôle

Cet outil permet donc de lister toutes les variables d'entrée et toutes les caractéristiques de sortie du champ d'application du process étudié. La méthode utilisée pour réaliser l'IPO est le brainstorming. Il doit être réalisé au commencement de tout projet.

3.2.2.2 Le diagramme de Pareto ^[15, 16, 17]

Le diagramme de Pareto est défini comme un outil permettant de concentrer ses efforts sur les paramètres d'un problème offrant la plus grande possibilité d'amélioration. Il s'agit de représenter par un histogramme à barres décroissantes, des informations pour en déterminer l'importance relative afin de fixer des priorités d'études. Le concept de base de cette méthode est la loi dite de Pareto des 20 – 80, selon laquelle 20 % des causes produisent 80 % des effets.

Les quatre étapes de l'élaboration du diagramme de Pareto sont les suivantes :

1 - Définir les éléments qui doivent être comparés et choisir l'unité de mesure. Comme par exemple, le coût, la fréquence, la quantité, etc.

2 - Collecter les données sur une période déterminée.

3 - Ranger les données par ordre décroissant de valeur. Etablir leur pourcentage et leur pourcentage cumulé.

4 - Représenter chaque élément par un rectangle dont la hauteur est proportionnelle à la valeur de l'élément. Placer les catégories de gauche à droite sur l'axe horizontal du graphique, dans l'ordre décroissant des valeurs. Tracer la courbe des pourcentages des cumulés.

Prenons comme exemple d'application le nombre d'heures de retraitement en 2002, suite à la découverte de comprimés clivés pour les trois ateliers fabricant de l' Ω , soit les ateliers R200, R190 et R100-3.

1 - Le problème rencontré est l'apparition de comprimés clivés. Ces comprimés peuvent être fabriqués sur trois presses : R200, R190 et R100-3, localisées dans trois ateliers différents. Pour chaque atelier, le nombre d'heures de retraitement nécessaire pour trier les comprimés lors de l'apparition de comprimés clivés, est comptabilisé.

2 - La période choisie est l'année 2002. Les données collectées sont réunies dans le tableau suivant.

Atelier	R200	R100-3	R190	Total
Nombre d'heures de retraitement	1139	501	0	1640

L'atelier R190 ne fait pas l'objet d'heure de retraitement car pour cet atelier, il existe un tri automatique et mécanique des comprimés après le pelliculage.

3 - Calcul du pourcentage et des pourcentages cumulés :

Atelier	R200	R100-3	R190	Total
Nombre d'heures de retraitement	1139	501	0	1640
Pourcentage	69,45	30,55	0	100
Pourcentage cumulé	69,45	100	100	

4 - Représentation graphique du nombre d'heures de retraitement par atelier de fabrication

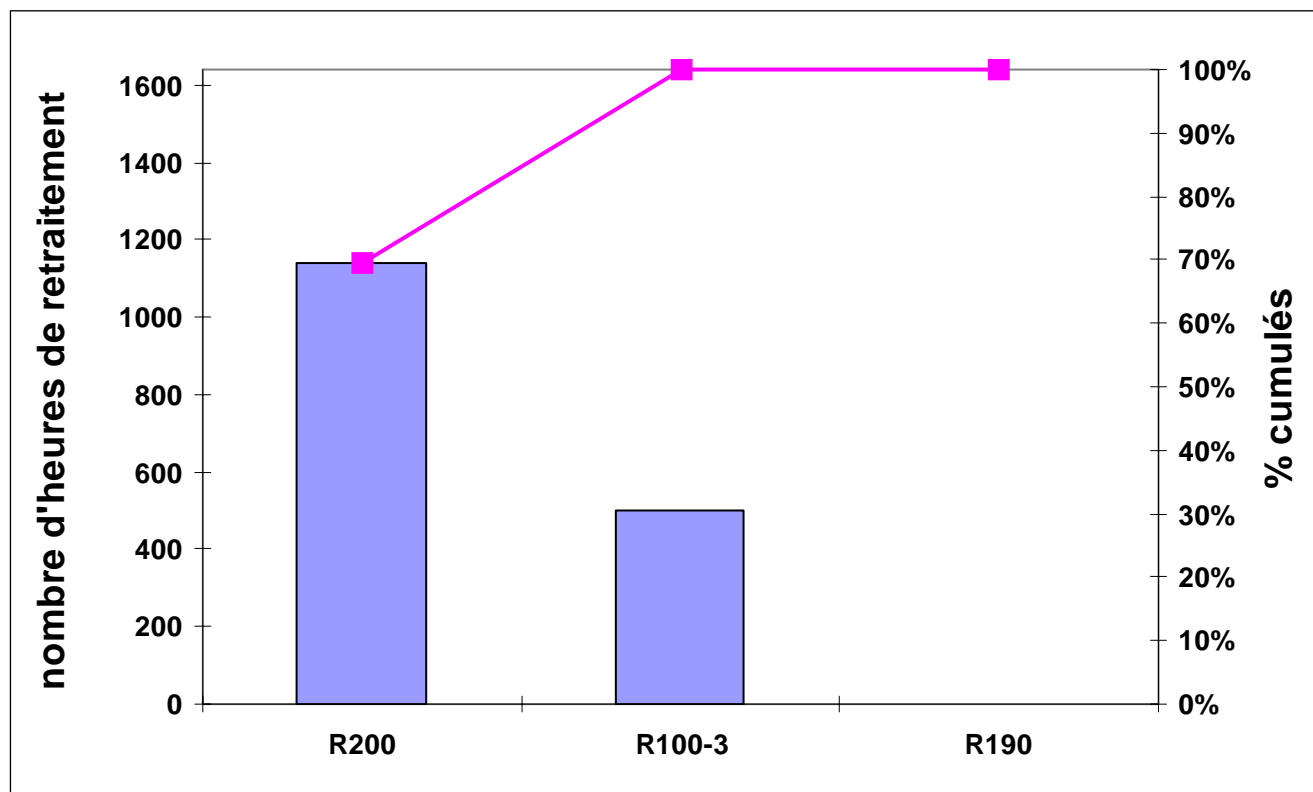


Figure 19 - Comparaison des trois presses de fabrication des comprimés d' Ω en fonction du nombre d'heures de retraitement en 2002

L'analyse de ce diagramme nous montre qu'en concentrant nos efforts sur l'atelier R200, nous obtiendrons les résultats les plus significatifs puisque en 2002, cet atelier engendre environ 70 % des heures de retraitement.

Le diagramme de Pareto est donc un outil pertinent pour identifier les caractéristiques du procédé provoquant la majorité des défauts et de décider des problèmes à traiter prioritairement. Les colonnes les plus grandes correspondent à des causes importantes par rapport aux colonnes plus petites. D'après K. Ishikawa, l'expérience a montré qu'il était plus facile de réduire une grande colonne de moitié que de réduire une petite colonne à zéro. Si la colonne R200 de la figure 19, celle qui compte le nombre d'heures le plus élevé, est réduite de moitié, le nombre de produits défectueux sera considérablement diminué. Pour réduire de moitié ou à zéro, les petites colonnes, il faudra développer des efforts plus importants car ce sont des défauts moins inévitables qui apparaissent à une fréquence moins élevée que les autres défauts.

En phase de suivi ou de contrôle de l'action entreprise, le diagramme de Pareto permet de montrer si les actions engagées ont eu un résultat positif. En effet, correctement étalonné en valeur, il permet de visualiser le coût effectif des défauts et le gain apporté par l'action corrective.

3.2.2.3 Le diagramme cause-effet ^[16, 17]

Les cartes de contrôle permettent de s'assurer que les variations observées sur le procédé ne sont pas supérieures aux variations « normales » générées par les causes communes. Il faut donc apprécier ces variations.

Pour cela, le procédé est observé attentivement, et toutes les opérations susceptibles de créer de la variabilité sont notées. On utilise pour cela un diagramme cause – effet qui permet de répondre à la question : « pourquoi une dispersion de la qualité apparaît elle ? ». K. Ishikawa¹ décrit de la manière suivante les différentes étapes dans l'élaboration de ce diagramme.

La première étape consiste à définir le facteur à améliorer ou à contrôler.

La seconde est de noter ce facteur du coté droit et tracer une large flèche de la gauche vers la droite.

Ensuite les facteurs de cause de dispersion sont regroupés, tel que :

- matières,
- machines,
- main d'oeuvre,
- milieu,
- méthodes.

Cette méthode est appelée « méthode des 5 M ». Chaque groupe de causes forme une branche.

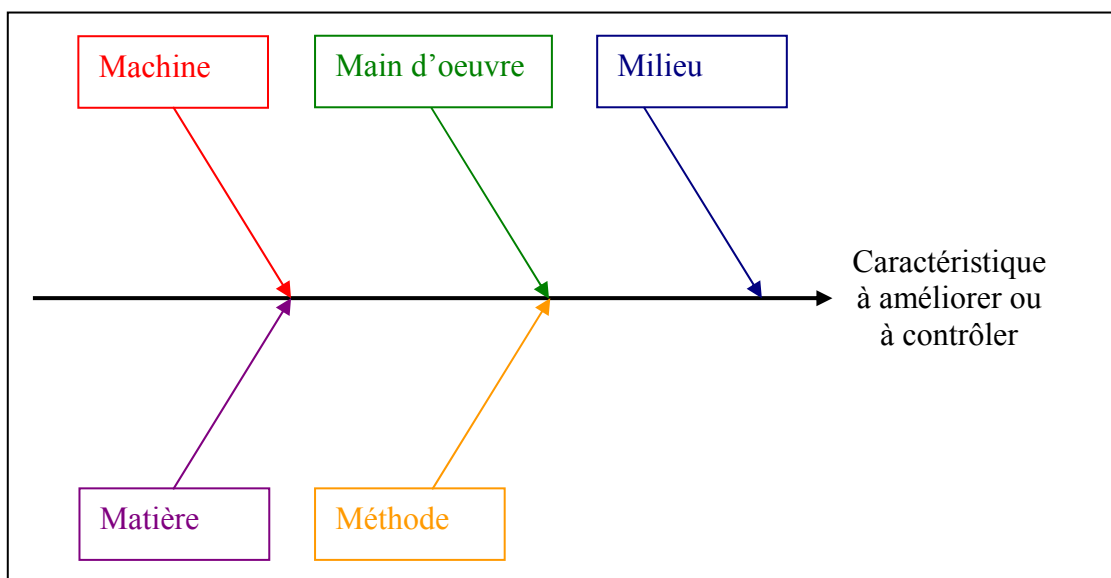


Figure 20 - Diagramme cause-effet type

La dernière étape consiste à inscrire sur chaque branche, les facteurs détaillés pouvant être considérés comme des causes.

La presse R200 est la machine qui a été choisie pour l'élaboration du diagramme cause / effet. En effet, c'est la presse responsable de 70% des heures de retraitement en 2002. L'élaboration de ce diagramme cause / effet s'est faite en collaboration avec l'ensemble du personnel des ateliers de fabrication.

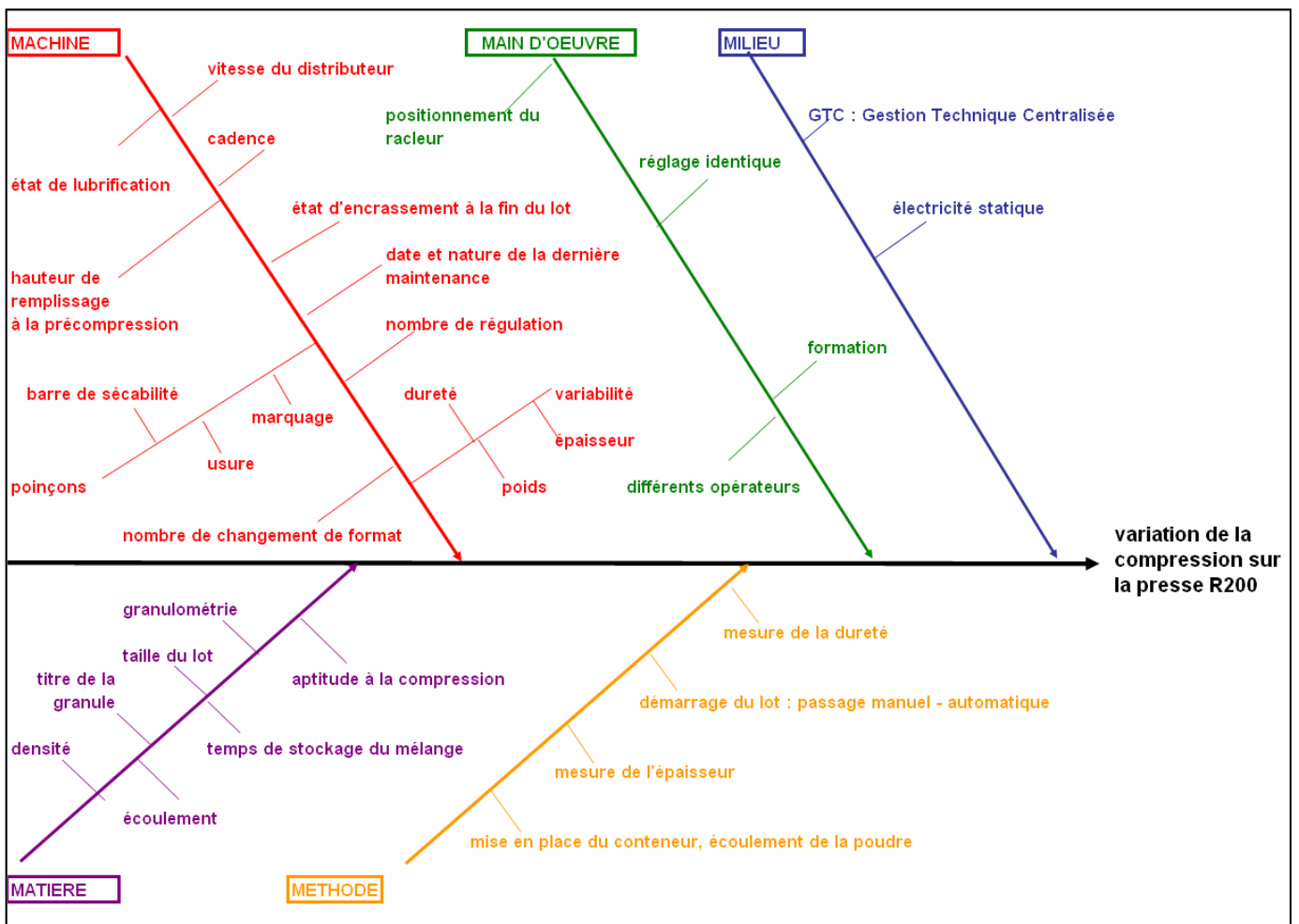


Figure 21 - Diagramme cause / effet : variation de la compression

L'étape suivante est la classification des sources de variation en trois catégories :

- les paramètres **constants** (C) qu'il faut intégrer dans le système documentaire du système qualité, comme par exemple, dans les procédures ou les instructions de fabrication,
- les paramètres résultants du **bruit du procédé** (Noise, N). Il faut essayer de les minimiser et « vivre avec »,
- les paramètres **Expérimentaux** (X) qu'il faut tester afin d'appréhender puis d'anticiper leur effet.

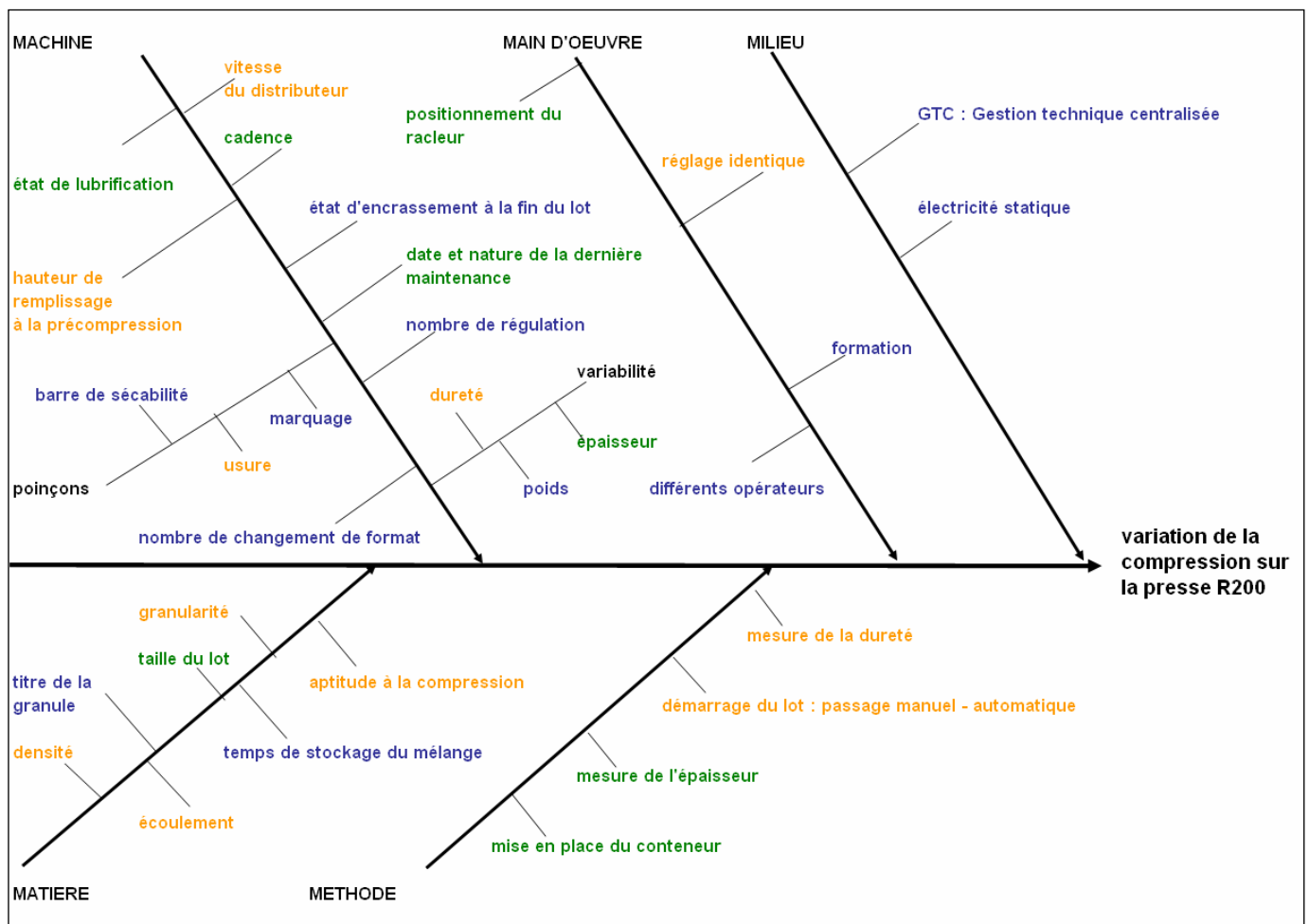


Figure 22 – Classification des sources de variation

Les paramètres constants sont représentés par la couleur bleue, ceux résultants de bruit de procédé sont en vert et les paramètres expérimentaux sont en orange.

Pour chaque « M », les paramètres sont classés par catégorie, C, N et X dans les tableaux suivants.

Pour le groupe « Machine » :

Paramètre constant, C	Paramètre résultant du bruit du procédé, N	Paramètre expérimental, X
<ul style="list-style-type: none"> • Etat de lubrification, • Cadence, • Epaisseur des comprimés, • Date et nature de la dernière maintenance. 	<ul style="list-style-type: none"> • Etat d'encrassement à la fin d'un lot, • Barre de sécabilité, • Marquage des poinçons, • Nombre de régulation, • Poids des comprimés, • Nombre de changement de format 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse du distributeur, • Hauteur de remplissage à la pré-compression, • Usure des poinçons, • Dureté des comprimés

Pour le groupe « Main d'œuvre » :

Paramètre constant, C	Paramètre résultant du bruit du procédé, N	Paramètre expérimental, X
<ul style="list-style-type: none"> • Positionnement du racleur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Formation des opérateurs, • Différents opérateurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Réglage.

Pour le groupe « Milieu » :

Paramètre constant, C	Paramètre résultant du bruit du procédé, N	Paramètre expérimental, X
/	<ul style="list-style-type: none"> • GTC • Electricité statique. 	/

Pour le groupe « Matière » :

Paramètre constant, C	Paramètre résultant du bruit du procédé, N	Paramètre expérimental, X
<ul style="list-style-type: none"> • Taille du lot. 	<ul style="list-style-type: none"> • Titre de la granule, • Temps de stockage du mélange. 	<ul style="list-style-type: none"> • Granularité, • Densité, • Aptitude à la compression, • Ecoulement.

Pour le groupe « Méthode » :

Paramètre constant, C	Paramètre résultant du bruit du procédé, N	Paramètre expérimental, X
<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de l'épaisseur, • Mise en place du conteneur. 		<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la dureté, • Démarrage du lot : passage conduite manuelle à automatique.

Chaque paramètre expérimental devra faire l'objet d'une étude afin de procéder ce paramètre.

3.2.2.4 L'analyse du système de mesure ou Measurement System Analysis (MSA) ^[12]

L'objectif de l'analyse du système de mesure est de s'assurer que le paramètre devant être maîtrisé est correctement mesuré. De plus, la variabilité de cette mesure doit être faible par rapport à l'intervalle de contrôle du paramètre mesuré. En effet, la variation totale observée sur un produit est la somme de la variation du produit lui-même et de la variation de la mesure.

$$\text{Soit : } \sigma^2_{\text{total}} = \sigma^2_{\text{produit}} + \sigma^2_{\text{mesure}}$$

La maîtrise statistique des procédés permet de suivre chronologiquement les paramètres d'un procédé ou les résultats de mesure de comprimés fabriqués. Les points relevés sont portés sur une carte de contrôle comportant l'intervalle de contrôle, intervalle de variation de la grandeur mesurée, dû à la seule variation du procédé, soit ± 3 écarts types. Si un point est situé hors des limites de contrôle, cela doit traduire une situation anormale et non l'effet d'une incertitude de mesure.

Le principe de l'analyse du système de mesure, consiste à évaluer la dispersion de l'instrument de mesure afin de calculer sa capacité ou aptitude. Le système de mesure doit être apte à permettre de piloter le procédé à partir des cartes de contrôle. Cette méthode d'évaluation du système de mesure est aussi appelée la méthode R&R (Répétabilité et Reproductibilité). Il est important de noter que l'on considère le système de mesure, et sa méthode, comme justes et correctement étalonné.

La répétabilité se rapporte à des mesures effectuées dans des conditions aussi stables que possible, dans un même lieu, par un même opérateur employant le même équipement, le même produit dans un temps relativement court.

La reproductibilité a trait à des mesures réalisées par différents opérateurs, sur différents équipements. Elle traduit la capacité d'un instrument à donner la même moyenne de mesures lorsque plusieurs personnes mesurent la même pièce dans les mêmes conditions.

Dans le cas d'un système de mesure juste et correctement étalonné, la variation totale de la mesure est la somme de la variation due à la répétabilité et celle due à la reproductibilité.

$$\text{Et } \sigma^2_{\text{mesure}} = \sigma^2_{\text{répétabilité}} + \sigma^2_{\text{reproductibilité}}$$

Afin de maîtriser la variabilité du paramètre étudié, il est nécessaire de pouvoir quantifier la variabilité imputable au système de mesure.

3.2.3 Collecte de données

Une collecte de données était en cours au moment de mon arrivée. Cette collecte consiste à relever pour chaque lot produit, la dureté moyenne des comprimés ainsi que la dureté maximale et minimale, l'épaisseur moyenne des comprimés, ainsi que l'épaisseur maximale et minimale. C'est l'opérateur en charge de la compression qui effectue le relevé de ces valeurs lors de la fabrication des comprimés d' Ω .

Cette collecte de données a duré de septembre 2002 à juillet 2003. Durant cette période 170 lots de comprimés d' Ω ont été fabriqués. Cette collecte porte donc sur 170 lots soit 350 sous lots. En effet la machine à comprimer comporte deux postes de compression, donc une double sortie divisant chaque lot en deux sous lots.

A partir de ces données, il a été possible de visualiser l'évolution de la dureté moyenne et de l'épaisseur moyenne des comprimés d' Ω . Les valeurs maximales et minimales de la dureté et de l'épaisseur ont permis de calculer puis de visualiser la dispersion de ces deux paramètres.

Les pages suivantes comportent les courbes obtenues à partir de cette collecte de données. En abscisse est reporté le numéro de lot et en ordonnée, la valeur moyenne ou l'étendue de la dureté ou de l'épaisseur correspondante.

Les deux premiers graphiques correspondent à l'exploitation des valeurs concernant la dureté. La dureté est exprimée en Newton. Puis, les deux dernières courbes résultent de l'analyse des valeurs de l'épaisseur des comprimés. L'épaisseur est exprimée en millimètres.

3.2.3.1 Graphiques

3.2.3.1.1 Distribution de la dureté moyenne

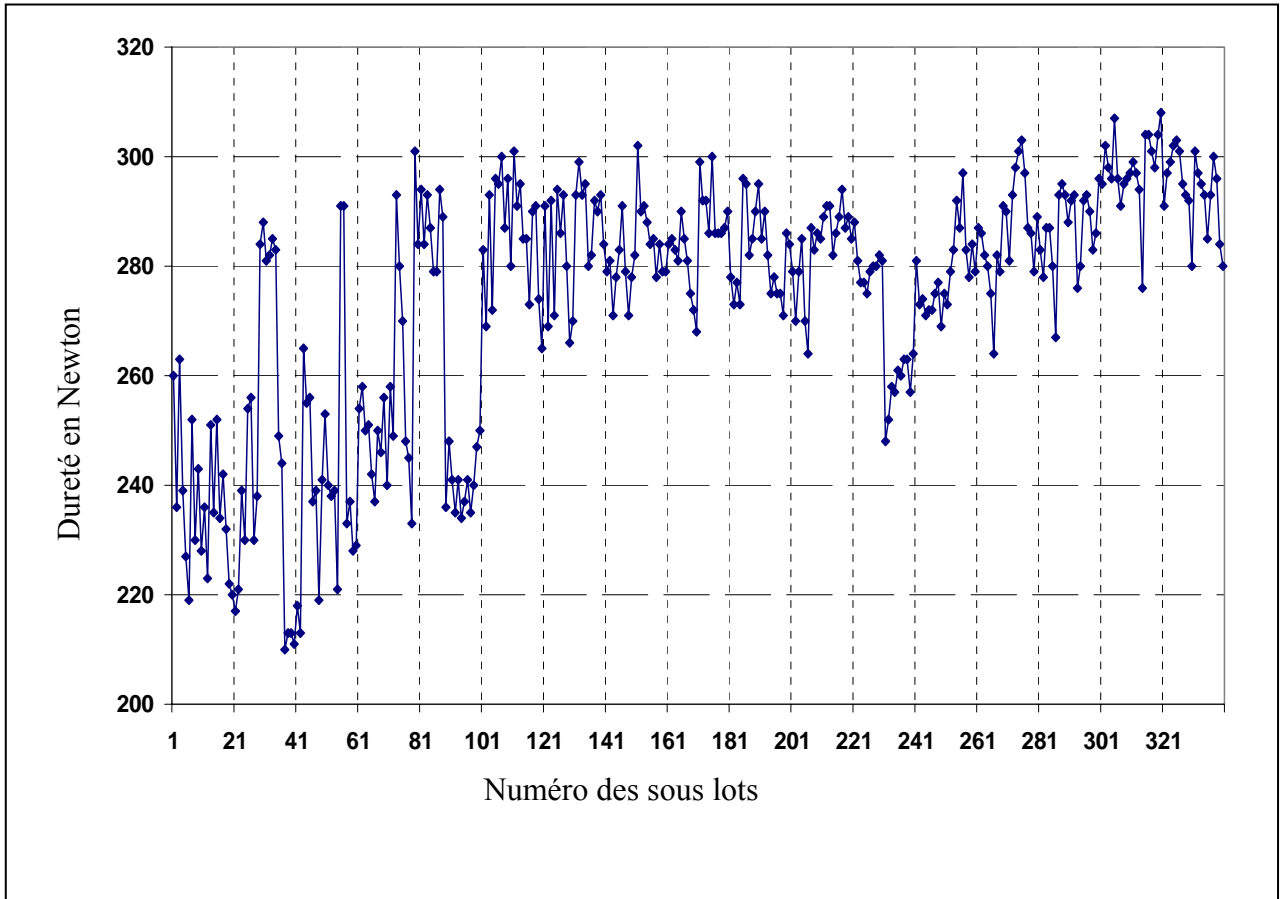


Figure 23– Distribution de la dureté moyenne

3.2.3.1.2 Distribution de l'étendue de la dureté moyenne

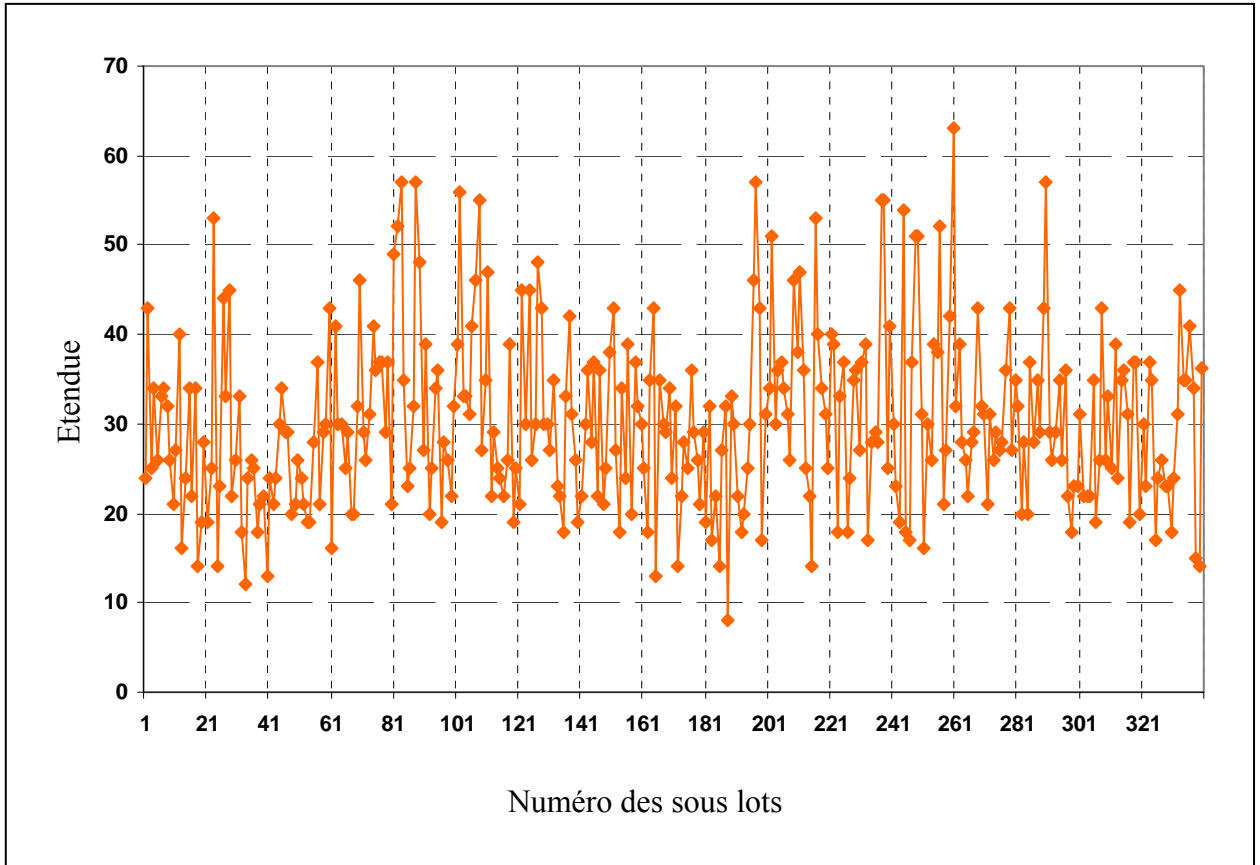


Figure 24 – Distribution de l'étendue de la dureté moyenne

3.2.3.1.3 Distribution de l'épaisseur moyenne

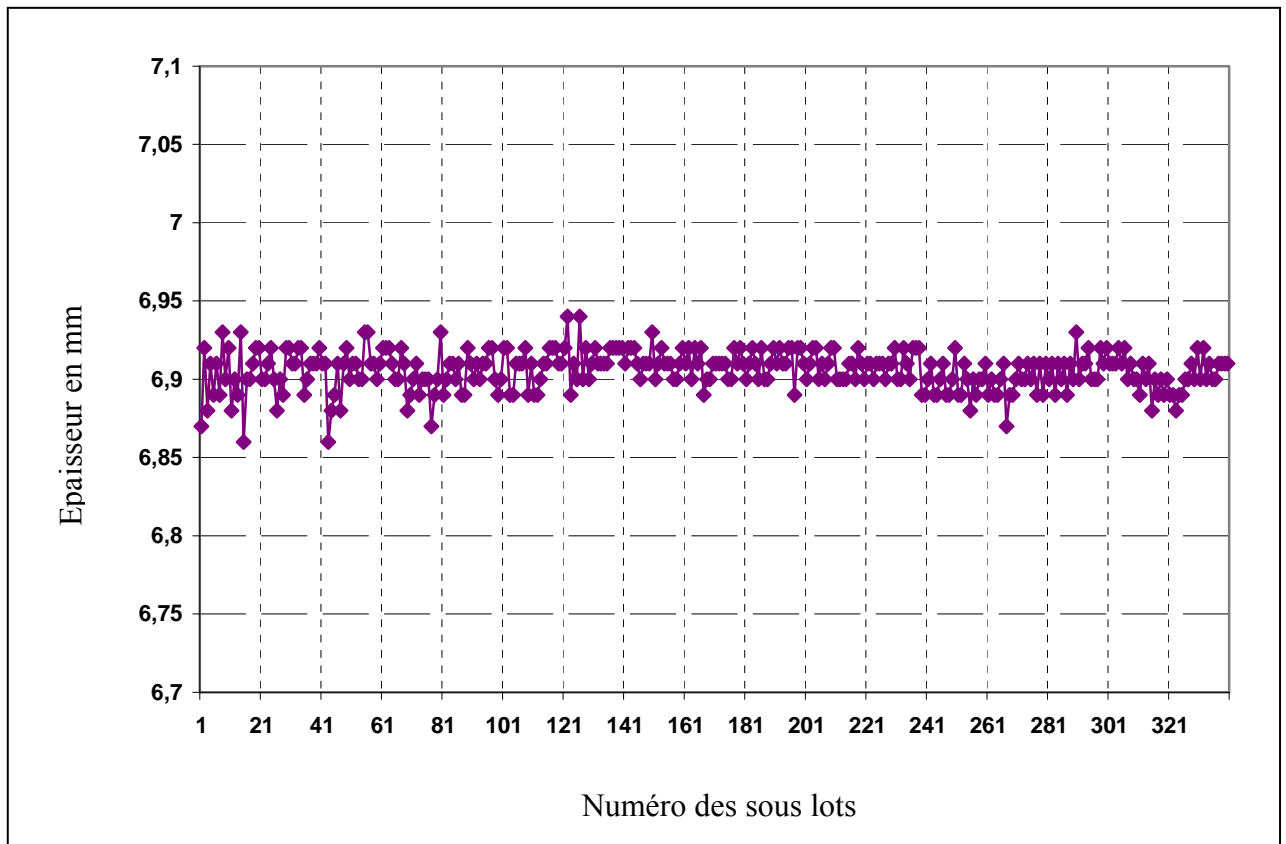


Figure 25 – Distribution de l'épaisseur moyenne

3.2.3.1.4 Distribution de l'étendue de l'épaisseur moyenne

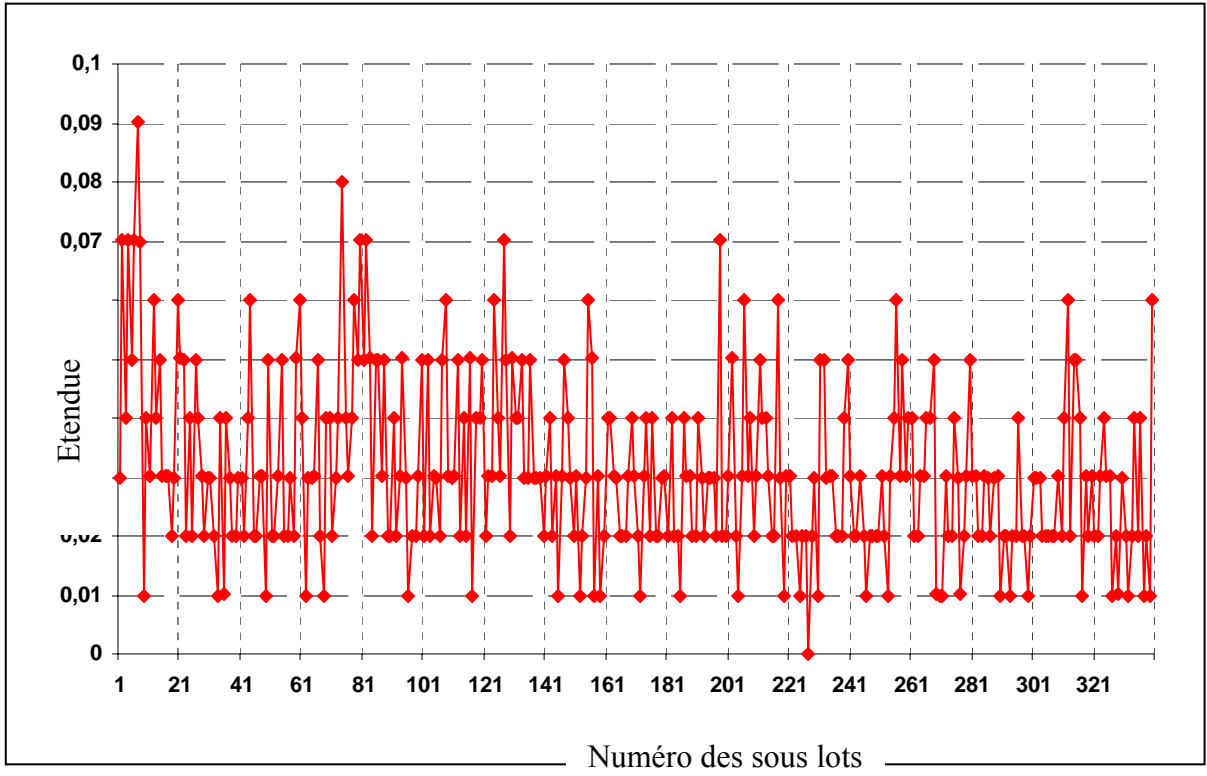


Figure 26 – Distribution de l'étendue de l'épaisseur

3.2.3.2 Interprétation

L'analyse des résultats représentés dans les graphiques joints, est basée sur les valeurs des paramètres de fabrication enregistrées dans le dossier d'AMM.

- Dureté > 200 Newton.
- Epaisseur = 6,9 mm ± 0,2 mm.

Il est également à noter que ces deux paramètres ne possèdent pas de normes internes de fabrication. Ce sont les tolérances du dossier d'AMM qui font office de normes internes.

Sur le premier graphique, qui représente la courbe de « la distribution la dureté moyenne », on observe une valeur moyenne entre 210 à 310 N, avec une nette tendance à la hausse, visible à partir des sous lots 114 à 115. Ce graphe ne comporte pas de valeur cible, la pratique des opérateurs ne cible pas le paramètre de dureté, ils se contentent historiquement d'obtenir une dureté supérieure à 200 Newton. Sur le second graphique, représentant la distribution de l'étendue de la dureté, les valeurs de l'étendue sont comprises dans l'intervalle 8 à 63. C'est-à-dire que pour le lot numéro 192, on observe le plus petit écart, soit 8 Newton entre la dureté minimale et la dureté maximale. Par contre, pour le lot numéro 268, le plus grand écart est observé entre la dureté minimale et maximale, soit 63 Newton.

Par absence de cible, on peut expliquer ainsi la forte variation et irrégularité de ce paramètre d'un lot à l'autre et d'un opérateur à l'autre.

Pour l'épaisseur et contrairement à la dureté, les opérateurs ciblent le paramètre épaisseur à une valeur de 6,9 mm.

Ceci explique la stabilité de la valeur moyenne et les faibles étendues de l'épaisseur constatées sur les graphes distribution moyenne de l'épaisseur et distribution de l'étendue.

3.2.3.3 Conclusion

Suite à cette analyse des résultats actuels, il paraît évident que la première action est de fixer une valeur cible pour le paramètre de la dureté. Puis dans un second temps, d'observer la distribution de la dureté « ciblée » afin de diminuer la variabilité de ce paramètre.

3.2.4 Identification du paramètre critique ^[3, 7]

La mise en place des cartes de contrôle se fait en plusieurs étapes dont la première consiste à choisir les caractéristiques candidates au suivi par carte c'est-à-dire identifier le paramètre critique.

Les comprimés possèdent un certain nombre de caractéristiques élémentaires qui sont décrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. Pour des raisons évidentes, et surtout lorsqu'on utilise les cartes de contrôle manuelles, il n'est pas concevable ni même souhaitable de suivre toutes les caractéristiques et de les placer toutes sous cartes de contrôle.

Les règles de base pour le choix d'un critère à suivre par rapport aux problèmes rencontrés, amorces de clivages, comprimés brisés, par carte de contrôle manuel sont les suivantes :

- le critère doit être révélateur de la qualité du produit et être fortement corrélé à la satisfaction du client final ou d'un client sur un processus aval,
- le critère doit posséder un historique de non-qualité. Il est bien sûr inutile de suivre par carte de contrôle une caractéristique qui n'a jamais engendrée de problème de qualité,
- le critère choisi doit être de préférence pilotable, c'est à dire qu'en cas de dérive, l'opérateur doit être capable d'agir sur la fabrication et de ramener le critère dans les limites admissibles.

Le point essentiel est le lien avec la qualité du produit. Même si la caractéristique n'est pas pilotable, il peut être utile de la placer sous surveillance par carte de contrôle afin de valider la stabilité du processus. Dans ces conditions, lorsque la carte devient hors contrôle, l'action n'est pas du ressort de l'opérateur, mais de l'encadrement qui doit mettre en place une recherche de la cause de cette non stabilité.

Un comprimé fabriqué dans un atelier de compression présente des paramètres à surveiller imposés dans le dossier d'AMM comme par exemple le poids, l'épaisseur, la dureté ou l'aspect des comprimés.

L'exploitation de la collecte de données a montré la variabilité de la dureté des comprimés. Pourtant la dureté est une caractéristique ne possédant pas de cible mais seulement des limites de contrôle. **La dureté** est aussi un révélateur des problèmes observés en production. Si la dureté est trop importante, les comprimés se clivent. Par contre si la dureté est trop faible, les comprimés se cassent lors du déchargement de la turbine de pelliculage. De plus une faible dureté provoque l'apparition de comprimés cassés sur ligne de conditionnement et un empoussièrément plus important de machines.

Cependant la dureté ne représente pas le paramètre idéal du fait du système de mesure (duromètre Schleuniger) qui est peu adapté à la forme oblongue des comprimés. En pratique, les opérateurs règlent en premier lieu le poids puis l'épaisseur et enfin la dureté des comprimés. Pour beaucoup d'entre eux, la dureté ne correspond pas à un paramètre à cibler. Il en résulte une grande variabilité de ce paramètre et une très large étendue.

Afin de sélectionner la caractéristique à suivre par carte de contrôle, le suivi du poids ou de l'épaisseur comme paramètre critique a été examiné.

La masse des comprimés d' Ω est déterminée en fonction du titre actif d' ω . Pour chaque lot, un poids différent est donc calculé qui tient compte d' ω . Pour des raisons de faisabilité puis d'exploitation des résultats, le poids n'a pas été retenu comme paramètre critique. En effet, il est impossible de fixer une cible sur la carte de contrôle. Un autre argument contre le choix du poids comme caractéristique à suivre par carte de contrôle est que pour aucune des presses, le poids des comprimés ne possède d'historique de non-qualité.

Suite à la période d'observation et à l'analyse de la collecte de données, **l'épaisseur** s'est révélée être une caractéristique peu discriminante car très stable comme le montrent les figures 25 et 26, certainement pour des raisons mécaniques intrinsèquement liées au couple poinçons-matrice. En effet, l'épaisseur possède une cible qui est spécifique à chaque dosage. Cette caractéristique ne possède pas d'historique de non-qualité.

Il a été décidé de choisir **la dureté** comme paramètre critique suivi par carte de contrôle. Afin de diminuer la variabilité de la mesure, une analyse du système de mesure ou Measurement System Analysis a été planifiée et a permis de calculer la capabilité du moyen de mesure.

3.2.5 Détermination de la valeur cible pour le paramètre critique

Comme abordé précédemment, la dureté est une caractéristique non ciblée. Il est donc impératif de définir la cible tout en respectant les limites de contrôle enregistrées dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Pour choisir la valeur cible de la dureté, il est aussi important de tenir compte de l'historique des procédés de fabrication et de visualiser « la voie du process ».

Grâce à la collecte de données, il a été possible de tenir compte de ces deux éléments. En effet sur les courbes obtenues, la moyenne mobile de la dureté a été ajoutée. Cette moyenne mobile permet de lisser la courbe représentant l'évolution de la dureté moyenne de septembre 2002 à juillet 2003. Elle reflète la tendance de l'évolution de la dureté au cours du temps, en fonction des lots de matières premières utilisés.

La figure 29 représente la valeur choisie comme cible. Cette valeur est celle atteinte par la moyenne mobile (courbe de couleur rouge) de la dureté moyenne des lots produits fin juin 2003.

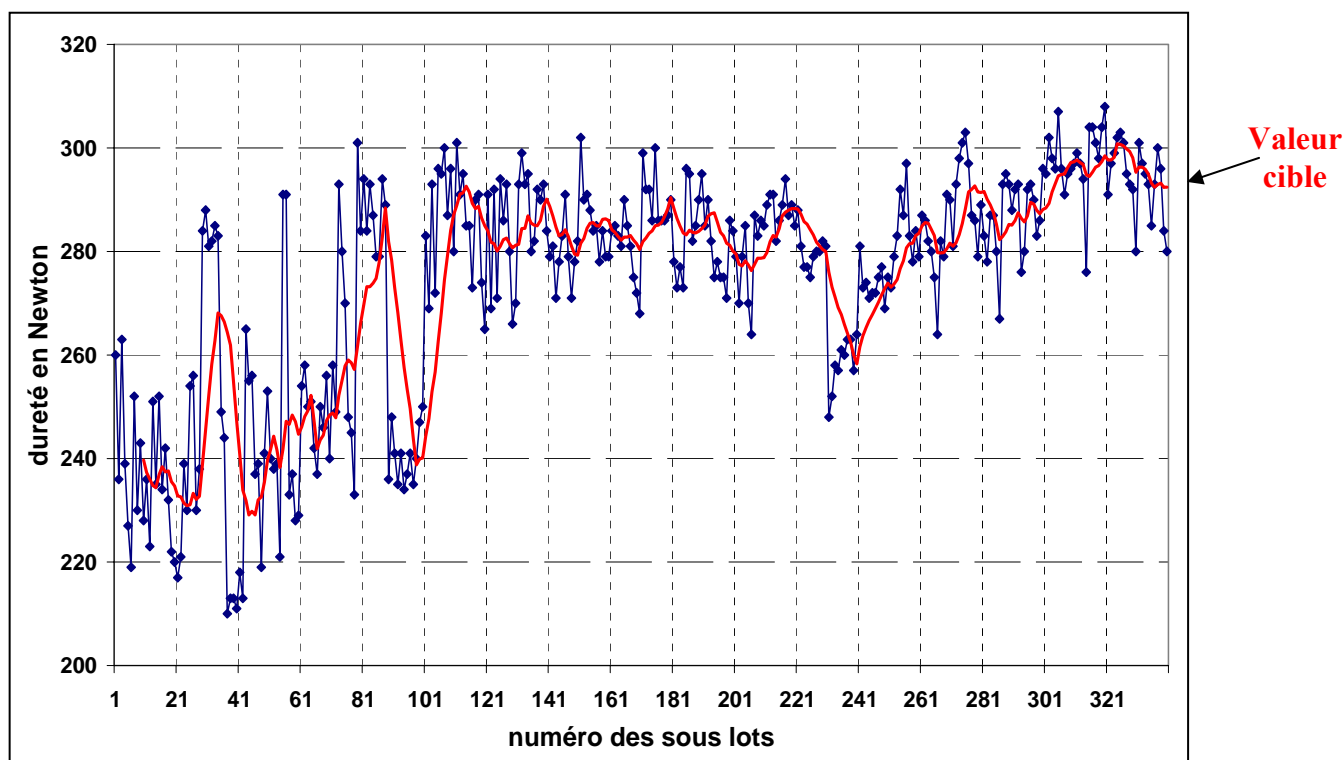


Figure 27 – Détermination de la valeur cible pour le paramètre critique

La valeur cible de la dureté est donc fixée à 290 Newton. Avant approbation finale, cette valeur a été soumise aux opérateurs afin de les associer pleinement dans l'implantation de la MSP.

L'étape suivante est la mise en place de cartes de contrôle pour le suivi de la dureté moyenne des sous lots. Cette dureté devra être ciblée par les opérateurs à la valeur de 290 Newtons.

3.2.6 Observation du procédé, carte avec cible

Dans un premier temps, il a été décidé de ne suivre que le paramètre de position, soit la dureté moyenne des comprimés d' Ω . En effet, l'analyse des premières courbes obtenues à partir de la collecte de données, a révélé la grande variabilité de la distribution de la dureté des comprimés d' Ω . La distribution du paramètre de dispersion sera étudiée après la phase d'observation des cartes avec cible lorsque sa distribution sera stabilisée grâce à l'instauration de la valeur cible. Dans le suivi de la dureté des comprimés d' Ω , la dispersion sera représentée par l'étendue car il s'agit d'un suivi manuel, l'étendue étant plus facile à obtenir que la valeur de l'écart type.

Pour chaque sous lot, l'opérateur calcule la dureté moyenne du sous lot fabriqué, puis il reporte cette valeur sur la carte de contrôle. Nous obtenons donc une carte où un point représente un sous lot.

Cette étape intermédiaire d'observation du procédé, grâce aux cartes avec cible, porte sur 69 lots, soit 138 sous lots de comprimés d' Ω .

Voici la distribution de la dureté moyenne des comprimés d' Ω , lorsque la valeur de la dureté est ciblée à 290 Newton.

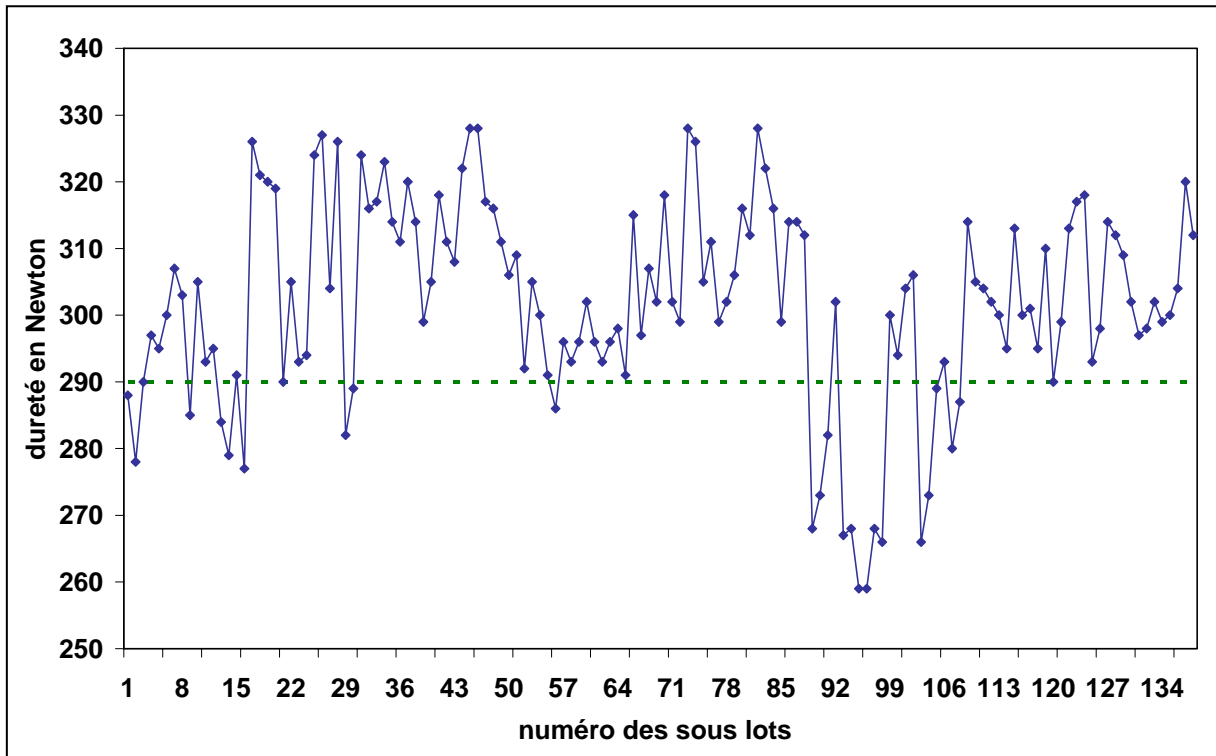


Figure 28 - Carte avec cible : suivi de la dureté moyenne

Malgré l’instauration d’une valeur cible et donc d’un objectif commun pour tous les opérateurs, la variabilité de la distribution moyenne reste importante. De plus, on remarque que la cible est rarement atteinte. La valeur moyenne de ces duretés moyennes est de 302 Newton. Se pose alors la question de reconsidérer la valeur de la cible.

Auparavant, ce paramètre ainsi que le poids et l’épaisseur des comprimés, n’était pas mis en perspective avec les limites de contrôle permettant d’appréhender les risques de dérives imputables aux causes communes et aux causes spéciales. L’appréciation de la variabilité était primitive. Grâce aux cartes de contrôle, la variabilité a été rendue visible, elle peut dès lors être maîtrisée.

Pour autant le paramètre choisi est tributaire de l’utilisation de l’appareil de mesure et des variations de principe actif. Ces variations sont inhérentes à l’approvisionnement des différents lots de matière première. Leurs réactions aux différentes étapes de fabrication paraissent très difficile à cerner et il nous paraît évident que le recours à des méthodes spécialisées employées dans le domaine de la rhéologie serait profitable. La discussion reste ouverte au suivi d’autres paramètres plus adaptés aux enjeux poursuivis.

Pour autant, la mise en place de cartes de contrôle adaptées au procédé tout au long de son existence peuvent prévenir les dérives et altérations susceptibles d'engendrer des non conformités. Dans le cas de la production des comprimés d' Ω , cela se traduit par une baisse du coût de fabrication et une production accrue. On peut estimer le gain à 68% de la part non-conforme antérieurement.

Cependant le renseignement en temps réel des cartes de contrôle, où un point représente la valeur obtenue pour un prélèvement, permettant plus de pertinence dans le suivi du procédé, n'a pas été possible dans les conditions du stage. En effet les principaux services en interface avec la production n'étaient alors pas encore impliqués dans la mise en œuvre et l'exploitation de ces cartes. Un des pas essentiels qu'il reste à franchir, est la définition et l'application dans la culture d'entreprise de la différence entre les limites de tolérance et les limites de contrôle. A l'avenir ces cartes de contrôle constituent une source d'information pour le service de l'assurance qualité pour effectuer les analyses historiques ou les revues annuelles produit. Elles peuvent servir de base à de nouveaux projets et permettraient de rationaliser les plans de contrôle, d'où la possibilité d'une baisse supplémentaire des coûts de contrôle.

3.2.7 Calcul des limites de contrôle

L'étape suivante dans l'application de la maîtrise statistique des procédés est le calcul des limites de contrôle. En théorie, les limites de contrôle se situent à plus ou moins trois écarts types de la valeur cible.

Avant de procéder au calcul des limites de contrôle, les cartes de contrôle obtenues ont été analysées.

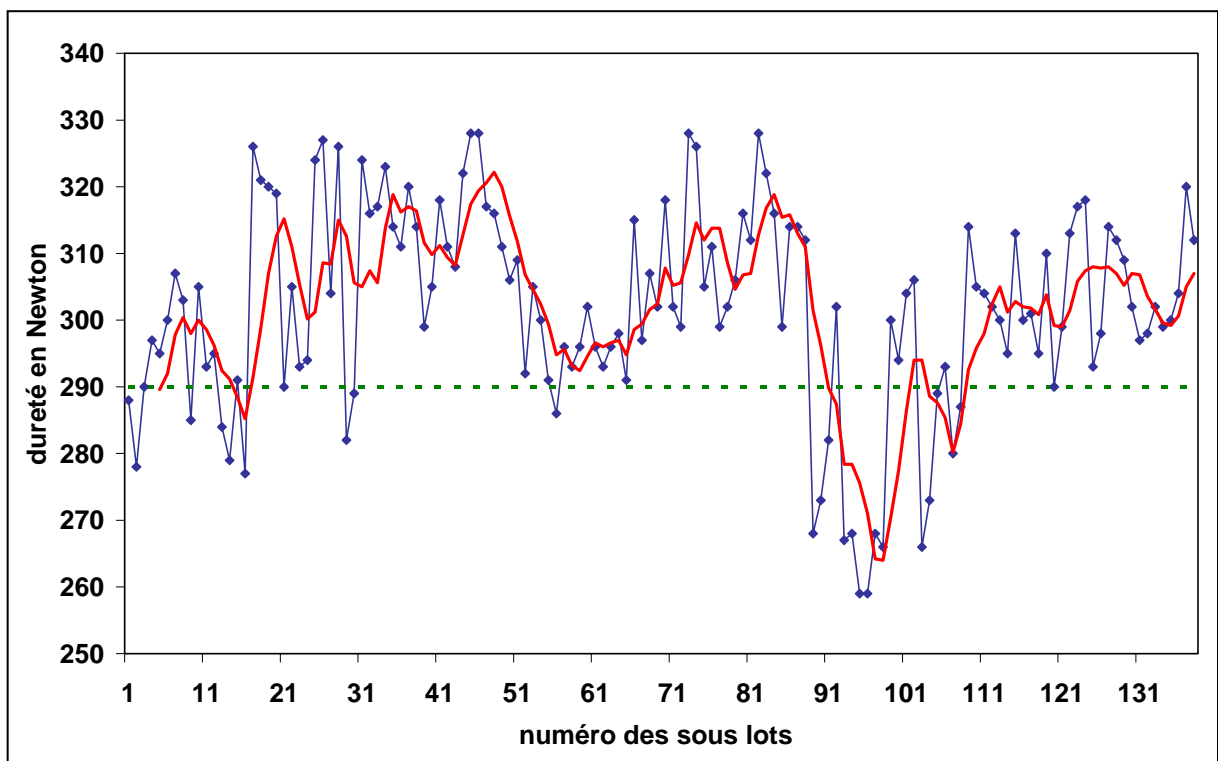


Figure 29 – Révision de la valeur cible

Comme nous l'avons observé précédemment la cible est rarement atteinte par les opérateurs. En accord avec le responsable de fabrication, il a été décidé de reconsidérer la valeur cible et de la modifier. La nouvelle valeur cible est de 310 Newton. Cette valeur est légèrement supérieure à la valeur atteinte par la moyenne mobile de la dureté sur la figure. Grâce aux cartes de contrôle obtenues, nous avons calculé l'écart type de la dureté moyenne. Nous obtenons un écart type égal à 15 Newtons.

Ensuite nous avons calculé les limites de contrôle sur la base de la nouvelle valeur cible.

Voici les valeurs des différentes limites :

- limite supérieure de contrôle : $310 + (3 \times 15) = 355$ Newtons
- limite supérieure de surveillance : $310 + (2 \times 15) = 340$ Newtons
- limite inférieure de surveillance : $310 - (3 \times 15) = 265$ Newtons
- limite inférieure de contrôle : $310 - (2 \times 15) = 280$ Newtons

Si ces limites sont appliquées aux valeurs obtenues avec les cartes de contrôle précédentes, voici ce que nous obtenons :

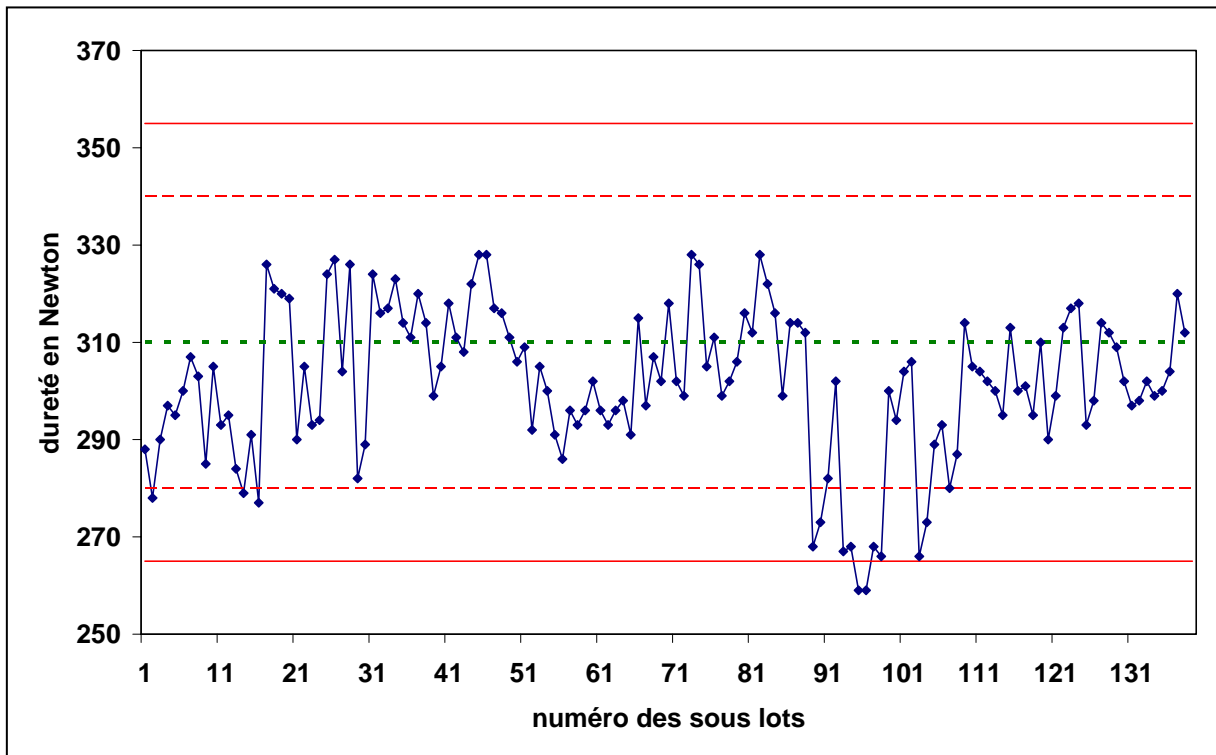


Figure 30 – Carte de contrôle avec limites

3.2.8 Calcul des capacités ^[15, 18]

Une étude intitulée "Roadmap six sigma" a été demandée mi-juillet 2003 à chaque site industriel de l'entreprise afin d'obtenir une photographie complète des capacités et robustesses d'un processus majeur. Tous les sites industriels étaient concernés.

La méthode « six sigma » vise à réduire la dispersion des paramètres et à maîtriser leur variabilité. Il a été développé par Motorola qui le définit comme « la mesure de la capacité d'un processus à réaliser un travail parfait ».

En appliquant le concept « six sigma », les limites de tolérance d'un processus se trouvent à six écarts types de la moyenne, soit un intervalle de tolérance de douze écarts types. Dans toutes les activités de l'entreprise, l'objectif « six sigma » correspond à obtenir une capacité potentielle C_p égale à 2, une capacité réelle C_{pk} égale à 1,5. Cela signifie que l'intervalle de tolérance est le double de la dispersion de la population. Pour rappel, la capacité potentielle se définit comme : $C_p = \text{intervalle de tolérance} / \text{dispersion}$. De plus, l'objectif « six sigma » tolère un faible décentrage du procédé ce qui se traduit par une capacité potentielle, C_{pk} , à 1,5.

Lorsque l'on traduit ce concept en pourcentage hors tolérance, on obtient 3,4 défauts par million. En effet, l'aire sous la courbe contenue dans l'intervalle de tolérance de 12 écarts types, représente 99,99966 % de la population. Le risque d'obtenir un produit non-conforme c'est-à-dire hors tolérance est donc 1-99,99966% soit 3,4 défauts par million.

Ce concept vise donc, à analyser les variations dans tout ce que l'entreprise produit, mais surtout il donne priorité à l'amélioration continue.

En interne, cette étude permet de déterminer l'aptitude du procédé à produire des médicaments conformes aux exigences décrites dans le dossier de d'Autorisation de Mise sur le Marché.

L'objectif a été de recueillir diverses données afin d'avoir une vision globale de ce processus en interne, en terme de capabilité et de niveau de sigma tant sur le point qualitatif que quantitatif pour chaque étape du procédé.

Le processus a été découpé suivant les étapes de fabrication. Pour chaque étape nous avons calculé les capabilités.

Les caractéristiques étudiées étaient les suivantes :

- le poids des comprimés,
- la dureté des comprimés,
- le dosage des principes actifs,
- le « Right First Time » sur la documentation (cet indicateur reflète le nombre d'erreurs commises par les opérateurs lorsqu'ils renseignent le dossier de lot),
- le nombre de lots conformes libérés du "premier coup",
- le nombre de réclamations des clients,
- la durée de cycle du procédé.

Pour chaque caractéristique, un niveau de sigma a été calculé à partir de données collectées sur une période de six à douze mois.

Chaque niveau de sigma non satisfaisant a fait l'objet d'un plan d'action interne en accord avec le directeur Industriel.

Grâce à ces résultats, une étape supplémentaire dans la mise en place de la Maîtrise Statistique des Procédés a été franchie.

Le calcul des capabilités a conforté la direction dans les choix qu'elle avait fait antérieurement. Il n'en reste que toutes les marches de progrès n'ont pas été exploitées en raison de la jeunesse de la méthode.

3.2.9 Calcul de la capacité de l'instrument de mesure ^{[3,}

12]

En mettant en œuvre les cartes de contrôle, nous nous sommes demandés si une part de la dispersion de la dureté ne provenait pas de la capacité de l'instrument de mesure, le duromètre. En effet, la variation totale observée est la somme de la variation du produit et de celle de son moyen de mesure. Afin de quantifier la variabilité imputable à l'instrument de mesure et calculer sa capacité, une analyse du système de mesure (MSA) a été effectuée.

Dans le cas de l'analyse du moyen de mesure de la dureté des comprimés d' Ω , un protocole a été instauré permettant de quantifier la répétabilité et la reproductibilité des mesures de la dureté. L'appareil utilisé pour mesurer la dureté des comprimés d' Ω est un duromètre de marque Schleuniger. Il est important de noter qu'il s'agit d'une mesure destructive, et pour diminuer la variabilité imputable au produit, on utilise donc, un plus grand échantillon de comprimés. La dureté d'un même comprimé ne pourra pas être mesurée qu'une seule et unique fois. Cette étude porte sur 5 lots. La dureté de 3 échantillons de 10 comprimés par lot est mesurée par 4 opérateurs. Chaque opérateur mesure donc, la dureté de 150 comprimés (en effet : $5 \times 3 \times 10 = 150$).

Les figures 31 et 32 représentent les résultats issus de ces mesures de dureté.

La figure 31 correspond à l'étude de la répétabilité. Pour l'estimer, l'écart entre la plus petite et la plus grande valeur moyenne obtenue pour un lot est comparé entre chaque lot et chaque opérateur.

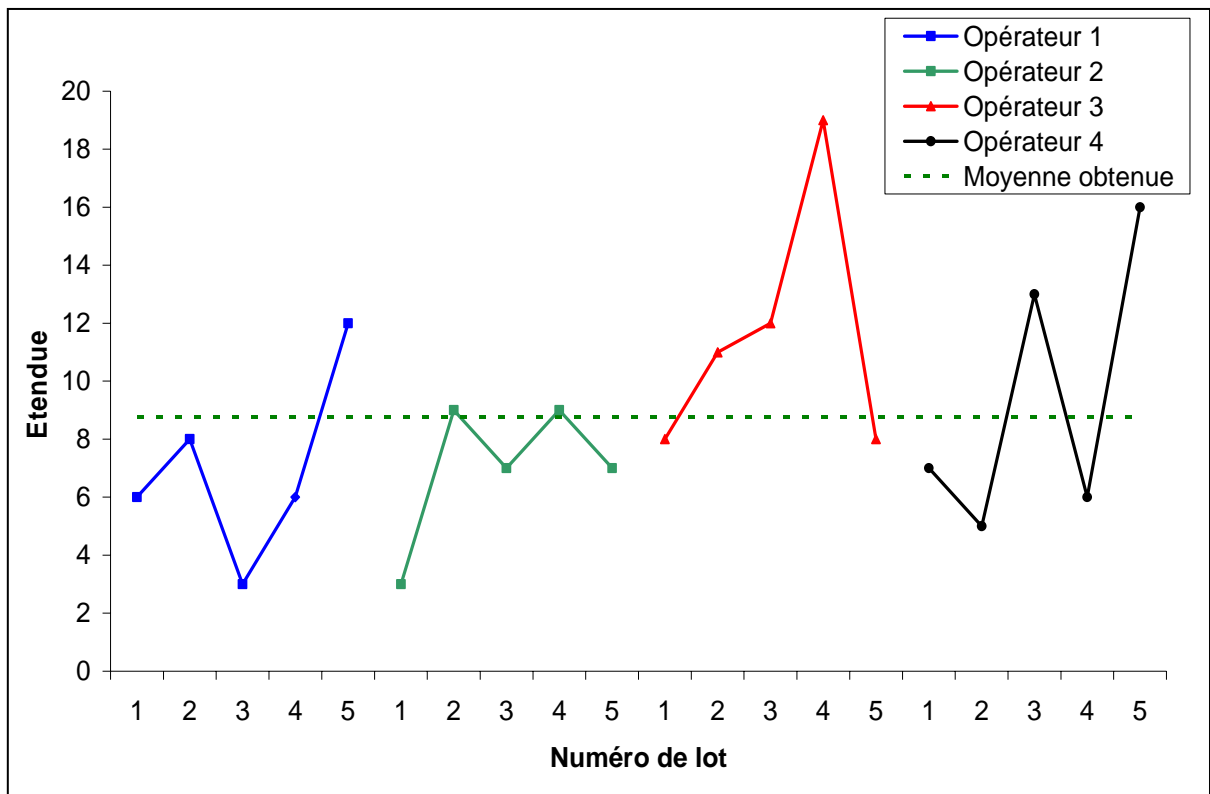


Figure 31 – Répétabilité de la mesure de la dureté

Ces courbes nous montrent que les opérateurs 3 et 4 sont moins répétables que les opérateurs 1 et 2. En effet, les courbes rouge et noire ont des valeurs nettement supérieures à celles de couleurs bleue et verte. Pour un même lot, les opérateurs 3 et 4 ont obtenus pour les 3 échantillons de 10 comprimés, des valeurs de dureté très différentes, ce qui explique les valeurs d'étendue supérieures à celles obtenues par les deux autres opérateurs. Il est envisagé pour ces opérateurs de refaire une formation à l'utilisation du duromètre.

Dans le cas idéal, chaque courbe devrait tendre vers zéro, c'est-à-dire que pour chaque échantillon d'un même lot, la même valeur de la dureté serait obtenue.

La figure 32 correspond à l'étude de la reproductibilité. Pour l'estimer, les duretés moyennes obtenues pour chaque lot sont comparées entre opérateurs.

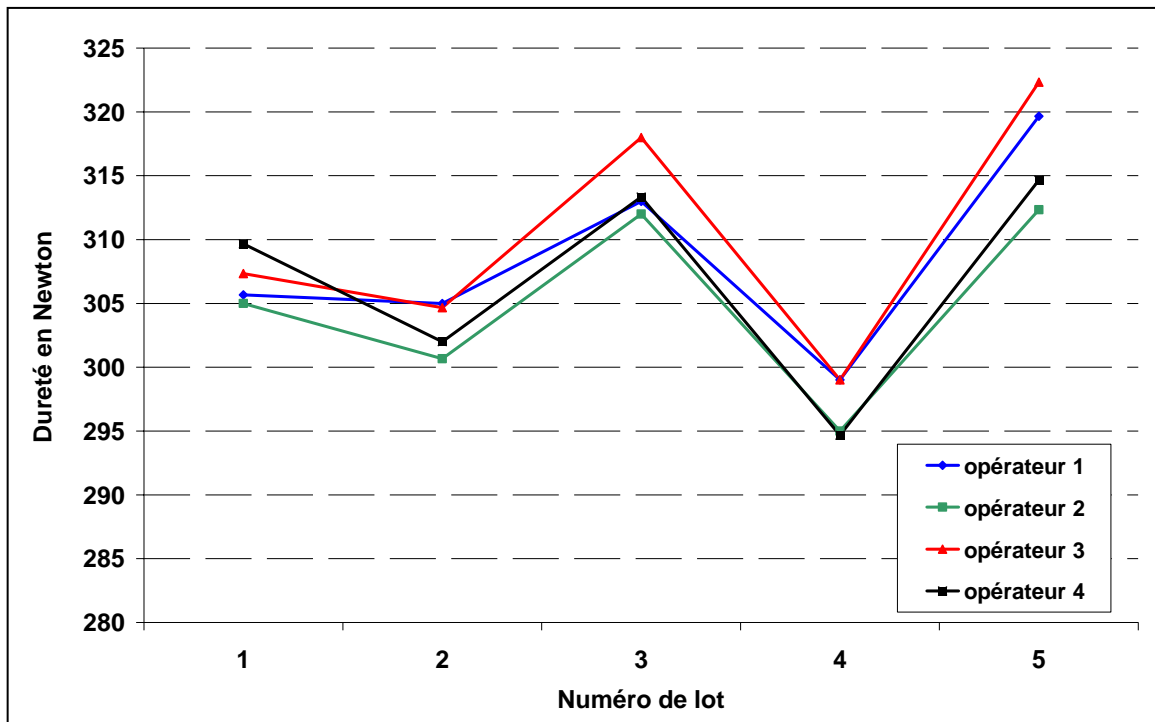


Figure 32 – Reproductibilité de la mesure de la dureté

Ces courbent nous montrent que la reproductibilité de la mesure de la dureté est satisfaisante. En effet, peu d'écart est observé entre les valeurs obtenues par chaque opérateur. Ces courbes sont pratiquement superposables et elles évoluent dans le même sens.

Dans le cas idéal, les quatre courbes se superposent, c'est-à-dire que les opérateurs obtiennent la même valeur de dureté pour un même lot.

Toutes ces données ont permis de calculer la capacité du duromètre.

La capacité de l'instrument de mesure, Cmc est calculée à partir de la formule suivante :

$$Cmc = \frac{\text{Intervalle de contrôle}}{\text{Dispersion de l'instrument de mesure}} = \frac{LSC - LIC}{6\sigma_{\text{mesure}}}$$

$$\text{Avec } \sigma_{\text{mesure}}^2 = \sigma_{\text{répétabilité}}^2 + \sigma_{\text{reproductibilité}}^2$$

Le logiciel ayant permis de traiter toutes les données de l'analyse du système de mesure et de calculer la capacité du duromètre, est le logiciel SPC Kiss XL.

Cette analyse du système de mesure, nous a permis d'affirmer que la variabilité observée est imputable en grande partie à la variabilité des comprimés et non au système de mesure.

3.2.10 Analyse des résultats obtenus

L'implantation de la MSP aux ateliers de production des comprimés d' Ω a permis d'approfondir la connaissance des paramètres du procédé de fabrication. Cette mise en œuvre a révélé la variabilité d'un paramètre critique : la dureté. La prise en compte de cette variabilité par le personnel de fabrication, a modifié les habitudes des opérateurs dans la conduite des machines à comprimer. Désormais, tous les conducteurs de machine à comprimer possèdent la même valeur cible pour le paramètre de la dureté des comprimés d' Ω . Ainsi différents acteurs ont été sensibilisés à une nouvelle approche de la qualité. L'étude sur le duromètre grâce à l'analyse du système de mesure a permis de démontrer que l'appareil fournissait des résultats compatibles aux performances attendues. Il n'est plus remis en cause par les différents acteurs.

Les calculs statistiques permettent de concrétiser des problèmes difficilement jugeables *a priori*. Les éléments chiffrés sont la base commune des discussions entre les différents services. La neutralité des résultats chiffrés peut servir de passerelle entre différentes personnes. Pour que l'objectivité et les conclusions de la MSP soient acceptées, il est impératif que l'ensemble des acteurs soit formé à cette méthode. De plus il est nécessaire de respecter les différentes étapes d'application de la MSP et de faire preuve de rigueur dans l'utilisation des différents outils nécessaire à sa mise en œuvre.

A la fin de cette étude, en novembre 2003, l'application de la MSP n'a pas éradiqué l'apparition de comprimés clivés. Sur les cartes de contrôle employées, un point représentait la valeur moyenne du lot fabriqué. Cette utilisation des cartes de contrôle peut limiter, peut être, le rôle préventif de la MSP. Des bénéfices importants de cette méthode peuvent se trouver dans l'utilisation de cartes de contrôle où un point représente la valeur moyenne d'un échantillon. Ainsi pour chaque lot produit, une carte de contrôle spécifique serait obtenue.

La MSP est un outil de prévention et la prévention est la clé de l'amélioration continue de la qualité.

4 CONCLUSION

Face au problème de comprimés non-conformes, nous nous sommes résolument engagés dans l'implantation de la maîtrise statistique des procédés.

S'il apparaît clairement que nous avons pu ainsi rendre visible la variabilité de la dureté, des bénéfices importants de la mise en œuvre de la MSP se trouvent dans la possibilité de pilotage des procédés. L'utilisation de cartes de contrôle adaptées, permet de suivre le procédé tout au long de son existence et prévenir ainsi les dérives susceptibles d'engendrer des produits non-conformes. Ceci se traduit par une diminution des coûts de fabrication. De plus, ces cartes de contrôle peuvent servir à rationaliser les plans de contrôles, d'où la possibilité d'une baisse des coûts de contrôle des produits intermédiaires et du produit fini. La robustesse et la fiabilité des procédés et des produits ont un impact direct sur les résultats économiques et donc sur la compétitivité des laboratoires pharmaceutiques soumis à une rude concurrence.

De plus, la MSP pourrait garantir la conformité des produits finis en se basant sur la maîtrise des contrôles en cours de production. L'analyse statistique des contrôles en cours de production pourrait permettre d'anticiper les résultats des contrôles sur le produit fini et de prévoir la conformité du lot fabriqué. L'objectif ultime de la maîtrise statistique des procédés serait alors de pouvoir libérer pharmaceutiquement les lots fabriqués sans contrôle sur le produit fini.

Il est important d'entrer dans une recherche permanente de la qualité totale qui ne peut être que dynamique et évolutive. En s'appuyant sur la MSP et les autres atouts que possède l'entreprise (la formation, les systèmes de communication...), cette recherche disposera d'outils majeurs, permettant d'aborder les difficultés de production de manière préventive. Un haut niveau de qualité des produits est un facteur vital pour les industries et une obligation déontologique pour l'industrie pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. EUROPEAN MEDECINES AGENCY

Good Manufacturing Practice

Directive 2003/94/EC

2. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Consultable sur le site Internet : [http :www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

3. PILLET Maurice

Appliquer la maîtrise statistique des procédés MSP/SPC

Les Editions d'Organisation, 3^{ème} édition, 479 pages, Paris, 2003

4. LAMOUILLE Jean-Luc, MURRY Bernard, POTIE Christian

La Maîtrise statistique des procédés (SPC) Démarche et outils

AFNOR Gestion, 126 pages, Paris, 1989

5. SOUVAY Pierre

La statistique, outil de la qualité

AFNOR Gestion, 2^{nde} édition, 284 pages, Paris, 1990

6. MALMARY Marie Françoise

Statistiques, Analyse de données, Initiation aux plans d'expériences

D.E.S.S. Production et contrôle pharmaceutiques, Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse, 2002

7. GARIN Hervé

Maîtrise statistique des procédés

Collection à savoir, AFNOR, 2^{nde} édition, 40 pages, Paris, 1993

8. VACHETTE Jean-Luc

Amélioration continue de la qualité, SPC

Les Editions d'Organisation, 286 pages, Paris 1990

9. ZAIDI, A

SPC, Concepts, méthodologie et outils

Collection Technique et Documentation, Lavoisier, 425 pages, Paris, 1989

10. PERIGORD Michel

Formation à la maîtrise statistique des procédés, une démarche participative

Collection Management 2000, Les Editions d'Organisation, 246 pages, Paris, 1990

11. VIGUIER Michel

Pratique de la Maîtrise Statistique des Procédés : MSP ou SPC (Statistical Process Control)

La petite encyclopédie de la qualité, Les Editions d'Organisation, 207 pages, Paris, 1989

12. TIXIER Gilles

Les études d'aptitude dans le cadre de la Maîtrise Statistique des procédés

Consultable sur le site internet : [http :www.reseau-case.com/gti/amplitude/](http://www.reseau-case.com/gti/amplitude/)

13. LE HIR Alain

Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Collection Abrégés de Pharmacie, Masson, 8^{ème} édition, 402 pages, Paris, 2004

14. ROSSETTO Yves

Pharmacotechnie industrielle, Phi 41

IMT Editions, 524 pages, Tours, 1998

15. BITEAU Raymond, BITEAU Stéphanie

Maîtrise des flux industriels. Les outils et méthodes pour l'amélioration des performances (Qualité, délais, coûts).

Rbconseil, 123 pages, Angers, 2002

16. DURET Daniel, PILLET Maurice

Qualité en production, de l'ISO 9000 aux outils de la qualité

Collection EO SUP, Les Editions d'Organisations, 318 pages, Paris, 1998

17. ISHIKAWA Kaoru

La gestion de la qualité, outils et applications pratiques

L'usine nouvelle, Dunod, 242 pages, Paris, 1984

18. ECKES GEORGE

Objectif six sigma, Révolution dans la qualité

Editions Village Mondial, 286 pages, Paris, 2001

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

Cp : Capabilité potentielle

Cpk : Capabilité réelle

GTC : Gestion Technique Centralisée

LIC : Limite Inférieure de Contrôle

LIS : Limite Inférieure de Surveillance

LSC : Limite Supérieure de Contrôle

LSS : Limite Supérieure de Surveillance

MSA : Mesurment System Analysis

MSP : Maîtrise Statistique des Procédés

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SPC : Statistic Process Control

Nom – Prénoms : ROSE Anaïg Lucie

Titre de la thèse : Appliquer la maîtrise statistique des procédés à la fabrication de comprimés pelliculés.

Résumé de la thèse :

La Maîtrise Statistique des Procédés ou MSP, est un ensemble d'actions déterminées pour évaluer, régler et maintenir un procédé capable de fournir des produits conformes aux spécifications. Cette technique est fondée sur deux approches fondamentales :

- la connaissance approfondie d'un procédé,**
- les calculs mathématiques qui permettent le suivi par cartes de contrôle et les mesures de capabilités.**

Les aspects dynamiques et évolutifs de la MSP se prêtent à la recherche de la qualité totale.

Nous abordons dans un premier temps la motivation de l'entreprise à appliquer la MSP à la fabrication de comprimés pelliculés. Puis, nous développons les concepts de base de cette méthode. Enfin les résultats de cette mise en œuvre sont rapportés et analysés.

MOTS CLES :

**MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES
CARTE DE CONTROLE
CAPABILITE**

JURY

**PRESIDENT : M. Yves PEGON, Professeur de Chimie Analytique
Faculté de pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M. Tanguy LE NEEL, Maître de conférences de Pharmacie Galénique
Faculté de pharmacie de Nantes
M^{elle} Laetitia MIGNE, Pharmacien, Responsable d'unité de formulation galénique, Sanofi Aventis, Montpellier**

Adresse de l'auteur :

17 avenue des épagneuls, 44300 Nantes