

ANNEE 2013

N° 073

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Marie BELGRAND

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2013

Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du
rendement de fabrication d'un comprimé bicouche.

Président : **Pr Gaël GRIMANDI**, Professeur, Praticien hospitalier
Laboratoire de Pharmacie Galénique et industrielle

Membres du jury : **Mme Aurélie BILLON-CHABAUD**, Maître de Conférences Laboratoire de
Pharmacie Galénique et industrielle

Mme Natacha HERBRON, Responsable fabrication
FAMAR L'Aigle

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Madame Billon-Chabaud, maître de conférences en Pharmacie Galénique, qui a accepté d'être ma directrice de thèse. Je la remercie de m'avoir guidé et orienté tout au long de la rédaction de cette thèse d'exercice.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Monsieur Gaël Grimandi, Professeur et Praticien Hospitalier, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements vont également à Natacha Herbron, responsable fabrication à FAMAR L'Aigle, qui a accepté de faire parti de mon jury de thèse. Elle a été mon maitre de stage pendant six mois, et malgré sa charge de travail importante, a su m'accorder du temps pour répondre à mes interrogations et suivre mon travail.

Je remercie maintenant toute ma famille qui m'a toujours soutenu et encouragé, mes parents Isabelle et Didier, mes grands-parents, mon frère Thomas.

Je remercie également tous mes amis pour tous les bons moments passés ensemble : Nadège, Margaux, Julien, les Célines, Emmanuelle, Morgane, Manu, Maël et plus particulièrement les chicas : Sophie, Bérénice, Pauline, Camille, Julie et Claire.

Enfin mon plus grand merci va à Simon pour sa confiance, son soutien dans tous mes projets et pour notre belle histoire. Merci pour tout.

Sommaire

INTRODUCTION	9
PARTIE I : Partie théorique.....	10
1 La production chez un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique	11
1.1 Généralités	11
1.1.1 Définition	11
1.1.2 Contexte réglementaire	11
1.2 Evolution du marché de la sous-traitance	12
1.2.1 Historique.....	12
1.2.2 Etat actuel.....	14
2 Amélioration continue : le Lean six sigma	16
2.1 Le Lean Manufacturing.....	16
2.1.1 Principes et objectifs du Lean Manufacturing	16
2.1.2 Les principaux outils du Lean Manufacturing	18
2.2 Le Six Sigma.....	20
2.2.1 Objectifs du Six Sigma	20
2.2.2 Statistiques et Six Sigma.....	20
2.2.3 La méthode DMAIC	22
2.3 Le Lean Six Sigma.....	37
2.3.1 La combinaison du Lean Manufacturing et du Six Sigma.....	37
2.3.2 Une organisation dédiée.....	38
3 La fabrication de comprimés bicouches	42
3.1 Généralités	42
3.1.1 Le comprimé	42
3.1.2 Le comprimé multicouche	43
3.2 Procédés de fabrication	47
3.2.1 Généralités	47
3.2.2 La granulation humide	48
3.2.3 La granulation sèche	51
3.2.4 La compression : Généralités.....	52
3.2.5 La compression multicouche	59
PARTIE II : Partie pratique	63
1 La présentation du projet	64
1.1 Mission et contexte	64

1.2	Le produit.....	64
1.2.1	Présentation.....	64
1.2.2	Composition.....	65
1.2.3	Procédé de fabrication.....	67
2	Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication du produit B	73
2.1	Define.....	73
2.1.1	Etat des lieux et objectifs à atteindre	73
2.1.1	Analyse financière	74
2.1.2	Le périmètre du projet.....	75
2.1.3	Où agir ?.....	76
2.1.4	Suivi du projet.....	76
2.2	Measure.....	77
2.2.1	Répartition des pertes en compression.....	77
2.2.2	Origine des pertes en compression	79
2.2.3	« Trouble shooting » : recherche de toutes les causes potentielles de pertes	79
2.3	Analyze	80
2.3.1	Les pertes par aspiration	80
2.3.2	Les comprimés éjectés	84
2.4	Improve (améliorer).....	89
2.4.1	Les pertes par aspiration	90
2.4.2	Les comprimés éjectés	97
2.5	Control	101
2.5.1	Suivi des résultats	101
2.5.2	Bilan du projet.....	103
	CONCLUSION.....	105

Liste des Figures

Figure 1 : Principaux rapprochements entre 1995 et 2004 [2]	13
Figure 2 : Evolution de la sous-traitance pharmaceutique entre 1980 et 2010.....	14
Figure 3 : Exemple de Poka-Yoké [9].....	19
Figure 4 : Courbe de Gauss.....	21
Figure 5 : Illustration des niveaux de performance Six Sigma [16].....	22
Figure 6 : Les étapes et les objectifs de la méthode DMAIC [17]	23
Figure 7 : Représentation d'un diagramme SIPOC [18]	24
Figure 8 : Représentation d'un VSM [19]Figure 9 : Représentation d'un VSM [19]	25
Figure 10: Un diagramme de Pareto [11].....	29
Figure 11 : Diagramme d'Ishikawa	31
Figure 12: Matrice de priorisation.....	34
Figure 13: Une carte de contrôle	35
Figure 14 Les principes du Lean Six Sigma [13].....	37
Figure 15: Les niveaux de certification du Lean Six Sigma.....	40
Figure 16 : Un comprimé continué de trois couches.....	43
Figure 17 : Libération d'un comprimé bicouche par un système matriciel flottant [25]	44
Figure 18 : Libération d'un comprimé bicouche constitué de deux couches à libération prolongée [25]	45
Figure 19 : Libération d'un comprimé bicouche constitué d'une couche à libération prolongée et d'une couche à libération immédiate [25].....	45
Figure 20 : Un mélangeur-granulateur horizontal (à fort cisaillement) [28]	48
Figure 21 : Un mélangeur-granulateur vertical (à fort cisaillement) [28]	48
Figure 22 : Evolution des grains au fur et à mesure que la quantité de liquide ajoutée augmente [30]	50
Figure 23 : Principe du compactage [22]	51
Figure 24 : Etapes de la formation d'agglomérats de particules	53
Figure 25 : Les 3 types de déformation des particules sous la contrainte.....	53
Figure 26 : Clivage d'un compact de lactose après éjection [31]	54
Figure 27: Poinçons et matrices	54
Figure 28 : Vue réelle d'une presse à comprimer rotative.....	55
Figure 29 : Principe de compression sur une presse à comprimer rotative [22]	56
Figure 30 : Principe de la compression multicouche [32]	59
Figure 31 : Presse à double compression.....	61
Figure 32 : Comprimés de produit B.....	65
Figure 33 : Le mélangeur-granulateur	68
Figure 34 : Séchoir à lit d'air fluidisé.....	68
Figure 35: Atelier compactage	70
Figure 36 : Mélangeur par retournement.....	71
Figure 37 : Face avant de la presse à comprimer	72
Figure 38 : Répartition des pertes financières.....	74
Figure 39: Diagramme SIPOC du procédé de productin du produit B.....	75

Figure 40 : Répartition des pertes de poudre en fabrication par lot	76
Figure 41 : Répartition des pertes en compression	78
Figure 42 : Distributeur de poudre (vue de dessous)	81
Figure 43 : Diagramme d'Ishikawa des pertes par aspiration	81
Figure 44 : Diagramme d'Ishikawa des comprimés éjectés.....	85
Figure 45 : Influence de l'humidité de l'atelier compactage et de la force de compactage sur l'éjection de comprimés.....	86
Figure 46 : Comparatif des profils granulométriques sur le grain blanc lubrifié.....	87
Figure 47 : Déchaussement du joint du distributeur	90
Figure 49 : Le décanteur	91
Figure 50 : Poudre aspirée stockée dans le dépoussiéreur	91
Figure 48 : Un insert	91
Figure 51 : Joint déformé sur le distributeur de poudre.....	92
Figure 52 : Bilan des pertes par aspiration.....	93
Figure 53 : Impact du fonctionnement de 2 autres presses sur la quantité de poudre jaune aspirée	96
Figure 54 : Impact de l'augmentation de la force compactage sur la quantité de comprimés éjectés.....	99
Figure 55 : Carte de contrôle des rendements de fabrication	102

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les niveaux de performance sigma.....	21
Tableau 2 : Grille de criticité concernant un équipement de production	30
Tableau 3 : Flowchart du grain jaune	67
Tableau 4: Flowchart du grain blanc	69
Tableau 5: bilan des rendements en 2012 et 2013.....	74
Tableau 6 Bilan des données à collecter.....	80
Tableau 7 : Estimation des valeurs optimales	102

Abréviations

AMDEC :	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité	g :	Gramme
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché	kg :	Kilogramme
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé	kN :	Kilonewton
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication	L :	Litre
CAPA :	Actions Correctives et Préventives	mL :	Millilitre
Cp :	Comprimé	min :	Minute
DMAIC :	Define, Measure, Analyze, Improve, Control	mm :	Millimètre
DPMO :	Défaut Par Million d'Opportunités	rpm :	Rotation par minute
IPC :	In Process Control	s :	Seconde
LAF :	Lit d'Air Fluidisé	µm :	Micromètre
LI :	Libération Immédiate	°C :	Degré Celsius
LP :	Libération Prolongée		
PA	Principe Actif		
Pdre	Poudre		
R&D :	Recherche et Développement		
SIPOC :	Suppliers, Inputs, Process, Outputs, Customers		
SMED :	Single Minute Exchange of Die		
TPM	Total Productive Maintenance		
VSM	Value Stream Mapping		

INTRODUCTION

Le contexte actuel de l'industrie pharmaceutique génère une multitude de projets de transfert de fabrication d'une usine à une autre. Les raisons en sont les fusions, les politiques de rationalisations et le contexte économique que traversent les grandes firmes pharmaceutiques avec la tombée dans le domaine public de leurs brevets et la concurrence des génériques. Le marché de la sous-traitance est donc en pleine expansion depuis quelques années.

La concurrence accrue entre les sous-traitants leur donne deux priorités. La première est de satisfaire le client en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments mis sur le marché ; la fabrication de médicament étant un processus complexe, encadré par un contexte réglementaire, qui nécessite une maîtrise des procédés de fabrication et les risques pouvant mettre en péril la qualité du produit. La deuxième priorité est économique : afin d'être rentable, un sous-traitant se doit de proposer un produit dont le prix de vente est, d'une part, supérieur au coût de production et d'autre part, concurrentiel sur le marché.

C'est dans ce contexte que la méthode d'amélioration continue, appelée Lean Six Sigma, est appliquée. Cette démarche prône une élimination des gaspillages et une production au plus juste. Elle permet à l'entreprise de gagner en performance et en maîtrise des coûts de production pour obtenir le produit attendu par le client, au moment voulu et à un prix compétitif. A long terme, en améliorant son niveau de rentabilité, le sous-traitant pourra financer le développement de nouvelles capacités de production et ainsi optimiser sa réactivité face à la demande.

Ce travail de thèse décrit la démarche utilisée, chez un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique, lors d'un projet d'amélioration continue : l'optimisation du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche.

Dans une première partie, le marché de la sous-traitance et ses exigences seront détaillés. Les concepts et outils du Lean Six Sigma seront également exposés, en particulier ceux concernant la méthode DMAIC. De plus, une présentation de la fabrication des comprimés multicouches sera effectuée. La seconde partie, décrira un cas pratique d'amélioration des rendements de fabrication d'un comprimé bicouche. Ce projet sera structuré selon la méthode suivante : Définir – Mesurer – Analyser – Améliorer – Contrôler (DMAIC).

PARTIE I :

Partie théorique

1 LA PRODUCTION CHEZ UN SOUS-TRAITANT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.1 GENERALITES

1.1.1 Définition

La sous-traitance pharmaceutique est l'exécution par une personne ou un organisme indépendant (le sous-traitant) de tout ou partie d'une fabrication ou d'une analyse pour le compte d'une entreprise pharmaceutique (le donneur d'ordre).

Lorsqu'un façonnier a pour rôle de fabriquer un médicament dans son intégralité, il assure la mise en œuvre des matières premières, la fabrication du produit vrac, son conditionnement et la libération du lot de produit fini. Cependant, certains donneurs d'ordre sous-traitent seulement une partie de la production comme la fabrication du produit vrac ou son conditionnement et, selon les modalités du contrat, décident de réaliser eux-mêmes les analyses et la libération de lot.

1.1.2 Contexte réglementaire

L'externalisation d'activités pharmaceutiques est soumise aux exigences réglementaires en vigueur prévues par le Code de la Santé Publique (CSP) :

- La production et le produit fini doivent être conformes aux modalités décrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- L'organisation interne de l'établissement doit être conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- Les textes de la Pharmacopée en vigueur doivent être respectés.
- Le sous-traitant doit disposer d'une autorisation couvrant les activités à sous-traiter ainsi que la forme pharmaceutique.

De plus, concernant le façonnage, des spécificités réglementaires sont décrites dans le chapitre 7 des BPF intitulé « la fabrication et l'analyse en sous-traitance » [1] :

- 7.2. « Tous les accords pris en matière d'opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisée en sous-traitance, y compris toute proposition de modification des dispositions techniques ou autres, doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné ».

- 7.4. « *Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toute l'information nécessaire à la réalisation correcte des opérations sous contrat et cela en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et avec toute autre exigence légale. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes liés à la fabrication du produit ou au travail demandé, problèmes qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, son matériel, son personnel ou d'autres produits ou articles* ».

- 7.10. « *Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit. Les aspects techniques du contrat doivent être convenus par des personnes compétentes possédant des connaissances appropriées en technologie pharmaceutique, en analyse et en bonnes pratiques de fabrication. Tous les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché et agréés par les deux parties* ».

D'autre part, afin de garantir la qualité et la sécurité du produit fini, le façonnier doit respecter les exigences émises par le donneur d'ordre [1].

1.2 EVOLUTION DU MARCHE DE LA SOUS-TRAITANCE

1.2.1 Historique

Le façonnage, dans le domaine pharmaceutique, a commencé en France dans les années 1980. Durant cette période, l'activité était limitée au dépannage des insuffisances momentanées ou imprévues du laboratoire donneur d'ordre telle une surcharge de travail, un incident technique ou un défaut de main d'œuvre.

Ce n'est qu'à partir des années 1990 que ce secteur a connu un véritable essor, favorisé par le contexte économique. En effet, durant cette décennie, de nombreuses fusions-acquisitions d'entreprises ont donné naissance aux « Big Pharma » actuelles (figure 1), qui ont ainsi pu rationaliser leur outil de production. Ces dernières se sont alors retrouvées en surcapacités productives, ce qui les a amenées à se séparer progressivement de plusieurs unités industrielles. Afin d'éviter la fermeture brutale d'usines et le mise au chômage du personnel, les laboratoires ont favorisé leur reprise par des façonniers en leur faisant des propositions

intéressantes. Ce phénomène a été responsable de la cession de plus de 20 % des usines pharmaceutiques sur le territoire français dans les années 1990. La croissance des façonniers a ainsi été très importante au cours de cette décennie.

1995	Glaxo	Royaume-Uni	+	Wellcome	Royaume-Uni	→	Glaxo-Wellcome
	Hoechst	Allemagne	+	Marion Merrel Dow	États-Unis	→	Hoechst Marion Roussel
	Janssen	États-Unis	+	Cilag	États-Unis	→	Janssen-Cilag
	Rhône-Poulenc Rorer	France	+	Fisons	Royaume-Uni	→	Rhône-Poulenc Rorer
1996	Ciba-Geigy	Suisse	+	Sandoz	Suisse	→	Novartis
1997	Nycomed	Norvège	+	Amersham	Royaume-Uni	→	Nycomed Amersham
	Roche	Suisse	+	Boehringer Mannheim	Allemagne	→	Roche
1999	Astra	Suède	+	Zeneca	Royaume-Uni	→	AstraZeneca
	Sanofi	France	+	Synthelabo	France	→	Sanofi-Synthelabo
	Rhône-Poulenc Rorer	France	+	Hoechst Marion Roussel	Allemagne	→	Aventis
2000	Glaxo-Wellcome	Royaume-Uni	+	SmithKline Beecham	Royaume-Uni	→	Glaxo SmithKline
	Pfizer	États-Unis	+	Warner-Lambert	États-Unis	→	Pfizer
	Pharmacia & Upjohn	États-Unis	+	Monsanto	États-Unis/Suède	→	Pharmacia Corporation
2001	Pierre Fabre	France	+	BioMérieux Alliance	France	→	BioMérieux-Pierre Fabre ⁽¹⁾
2002	Amgen	États-Unis	+	Immunex	États-Unis	→	Amgen
2003	Pfizer	États-Unis	+	Pharmacia	États-Unis	→	Pfizer
	Biogen	États-Unis	+	Idec Pharmaceuticals	États-Unis	→	Biogen Idec Inc
2004	Sanofi-Synthelabo	France	+	Aventis	France	→	Sanofi-Aventis
	UCB Pharma	Belgique	+	Cellectis	Royaume-Uni	→	UCB Pharma
	Boiron	France	+	Dolios	France	→	Boiron

Figure 1 : Principaux rapprochements entre 1995 et 2004 [2]

La seconde phase d'externalisation a eu lieu de 1998 à 2002. En effet, ces années ont été marquées par la volonté de réduire le déficit de la sécurité sociale en instaurant la consommation des génériques en France. Cette étape s'est réellement concrétisée en décembre 1998 avec la parution de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale. Celle-ci a institué le Droit de Substitution par les pharmaciens d'officine. De nombreuses entreprises de génériqueurs ont été créées. Ces dernières ne disposant que rarement de sites de production, et ayant la volonté de rapidement s'imposer sur le marché avec leurs produits, ont massivement fait appel à la sous-traitance. Parallèlement, face à la tombée de leurs brevets et la concurrence des génériques, les laboratoires se sont trouvés une nouvelle fois en surcapacité. Ils ont donc cédé de nouvelles usines aux sous-traitants [4].

Entre 2001 et 2003, un afflux brutal de nouveaux façonniers au niveau international a déséquilibré le rapport entre l'offre et la demande sur le marché. Les surcapacités de

production n'ont cessé d'augmenter. En 2006, Les mesures prises par les pouvoirs publics pour diminuer la consommation de médicament font leur effet, ce qui ralentit la croissance du secteur et renforce la pression concurrentielle entre les sous-traitants.

La figure 2 résume l'évolution du façonnage pharmaceutique au cours des trois dernières décennies.

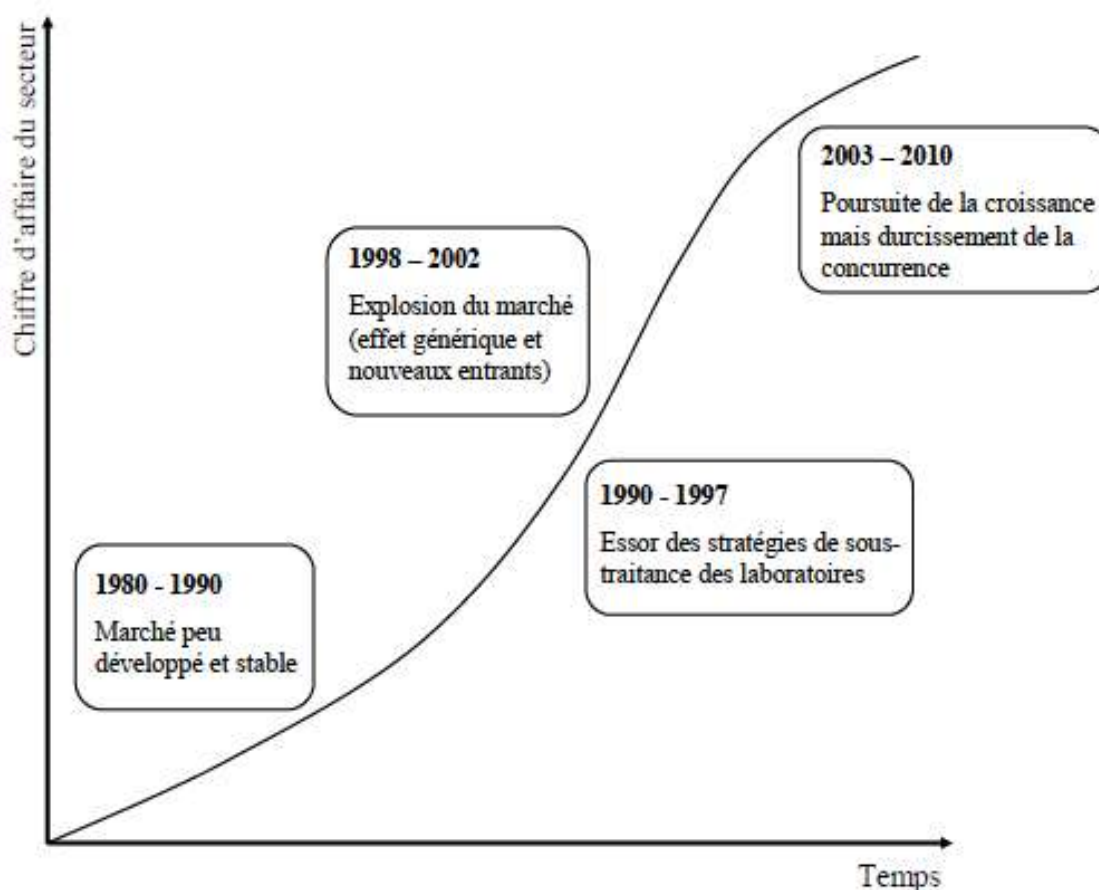


Figure 2 : Evolution de la sous-traitance pharmaceutique entre 1980 et 2010

1.2.2 Etat actuel

Depuis quelques années l'activité de façonnage connaît une forte croissance du fait notamment du recours à l'externalisation de la production prôné par les laboratoires. En effet, l'industrie pharmaceutique, en pleine mutation, s'est engagée dans un mouvement de recentrage de ses activités sur ses fonctions de recherche et développement et de marketing, et se désengage progressivement de la production. Le marché de l'externalisation, est aujourd'hui estimé à 30 milliards de dollars avec une hausse moyenne de 10 % par an. Dans ce contexte, la demande des laboratoires va au-delà de la production. Un sous-traitant, pour

être compétitif, doit proposer tous les services s'y rattachant : développement, achats des matières premières, libération pharmaceutique, suivi réglementaire, distribution... Les façonniers sont alors de véritables producteurs spécialisés capables d'allier à la fois qualité de la production, flexibilité, respect des contraintes environnementales et maîtrise des coûts et des délais. Face à cette tendance, la relation donneur d'ordre/sous-traitant se complexifie puisque les façonniers deviennent de réels partenaires de l'industrie. Pour survivre, dans cet environnement très concurrentiel, les façonniers doivent aujourd'hui :

- Se développer à l'international pour suivre les donneurs d'ordre dans leur évolution
- Améliorer leur niveau de rentabilité pour financer le développement de nouvelles capacités de production et de R&D et ainsi gagner en réactivité et flexibilité face à la demande
- Etre des experts dans leur domaine en maîtrisant les procédés de fabrication par une spécialisation des sites
- Elargir leurs gammes d'activités (nouveaux types de services, développement de nouvelles techniques complexes...) [5].

Face à une concurrence accrue, les façonniers, comme toute entreprise, développent le concept du Lean Manufacturing au sein de leurs usines. Cette démarche prône une élimination des gaspillages et une production au plus juste. En effet, en étant plus performante, l'entreprise gagnera en maîtrise des coûts de production et pourra obtenir le produit attendu par le client, au moment voulu et à un prix compétitif. A long terme, en améliorant son niveau de rentabilité, le sous-traitant pourra financer le développement de nouvelles capacités de production et ainsi optimiser sa réactivité face à la demande.

2 AMELIORATION CONTINUE : LE LEAN SIX SIGMA

Parmi les nombreux outils et démarches possibles en matière d'amélioration continue, la démarche Lean-Six Sigma est un concept récent et novateur, qui allie l'augmentation de la vitesse des processus et l'amélioration de la qualité des produits. Elle regroupe deux approches différentes mais complémentaires : le Lean Manufacturing et le Six Sigma, décrites ci-après.

2.1 LE LEAN MANUFACTURING

2.1.1 Principes et objectifs du Lean Manufacturing

Le concept Lean est une philosophie de travail, un état d'esprit. Développé dans les années 1960 par la firme automobile Toyota, il vise à identifier et éliminer tous les gaspillages (activités à non-valeur ajoutée) au travers d'une amélioration continue en vue d'atteindre l'excellence industrielle [6]. L'objectif du Lean Manufacturing est donc d'améliorer significativement la qualité, les coûts et les délais de production et de livraison pour satisfaire le client. Il peut être défini comme étant un ensemble de pratiques, d'outils, et de techniques conçus pour éliminer les causes de performances opérationnelles médiocres. Afin de réduire l'écart entre la performance réelle et les exigences attendues, cette démarche tend à supprimer les sources de non-performance dans une chaîne de valeur.

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire d'agir sur les trois principales sources d'inefficacité : les gaspillages, la variabilité et la complexité des tâches [7].

- Eliminer les gaspillages

Au sens littéral « Lean » signifie « maigre ». L'enjeu du Lean consiste à accélérer la vitesse des processus en supprimant le gaspillage sous toutes ses formes et en se concentrant sur la production de valeur. Les différents types d'activités d'une chaîne de valeur sont décrits ci-après :

- Activités à valeur ajoutée : travail qui contribue à apporter au produit ce que le client en attend, le client est prêt à payer cette activité.
- Activités à non valeur ajoutée nécessaire : travail consommant des ressources internes. Le client n'est pas prêt à les payer car ces activités n'ajoutent pas de valeur à son produit mais elles sont exigées au niveau juridique ou comptable par exemple.
- Activités à non valeur ajoutée : Activités qui consomment des ressources et ne créent pas de valeur ajoutée. Elles correspondent aux gaspillages.

Le Lean décrit sept types de gaspillages appelés « Mudas » :

- le transport inutile de produits non nécessaires ou les ruptures de flux,
- le stockage de tous les composants et produits finis non utilisés,
- les mouvements inutiles opérés par les opérateurs sur le poste de travail,
- les temps d'attente liés à une mauvaise synchronisation ou bien la préparation des pièces,
- la surproduction dont les causes peuvent être multiples : égarement des produits, flux poussé et non tiré par la demande,
- le traitement et le suivi de processus devenu obsolète,
- les défauts de fabrication entraînant rebuts et retouches.

La plupart des systèmes de production sont gérés à l'aide d'objectifs de performance à atteindre. Si l'on accepte volontairement une marge d'erreur dans ces objectifs, concernant aussi bien un pourcentage de rebuts qu'un nombre d'arrêts pour une machine, on génère du gaspillage. Selon la philosophie Lean, le niveau de tolérance doit être nul (correspondant à zéro panne, zéro défaut, zéro attente, zéro opération inutile) pour ainsi ne tolérer aucun déchet et aucun gaspillage.

- Réduire la variabilité en augmentant la flexibilité

Des irrégularités dans un cycle de production ou dans les durées de ses étapes sont inévitables, et sont à l'origine de la mise en place de stocks. Ceux-ci ont pour but d'absorber les variations du flux. Le stock est identifié comme un gaspillage, car il ne traite pas la cause réelle de variabilité. En effet, un niveau de stock élevé permet à l'entreprise de livrer ses clients dans les délais prévus mais il masque les problèmes en production (absentéisme, pannes machines, rebuts importants...).

Une variation de la demande est difficilement prévisible. Afin d'éliminer le gaspillage, la flexibilité de la production est un facteur essentiel. Pour y parvenir, il est nécessaire d'identifier les causes d'irrégularités, et de les traiter par la mise en place d'actions correctives pour éliminer au maximum les aléas de production et diminuer les stocks progressivement. L'objectif de l'élimination du gaspillage par le Lean est de parvenir à un système de production fluide.

- Réduire la complexité

Le système Lean se base sur la loi de Little concernant le délai d'exécution d'une tâche :

$$\text{Délai d'exécution} = \frac{\text{Quantité de travail en cours}}{\text{Taux moyen d'achèvement}}$$

Dans un système Lean, vitesse et simplicité des processus sont liées. En effet, plus la quantité de travail en cours est élevée, plus le délai d'exécution de ces tâches sera important. Les processus sont lents lorsqu'il y a trop de travaux en cours, c'est à dire une trop grande complexité. La suppression des tâches à non valeur ajoutée ou gaspillages permet d'accélérer les processus en réduisant la complexité.

La lenteur des processus représente 30 % à 50 % des coûts de production d'un produit, agir sur la vitesse est donc un axe d'amélioration primordial. D'autant plus qu'une vitesse accrue améliore la qualité puisque seul un processus rapide et dynamique peut atteindre un haut niveau de qualité. Inversement, une meilleure qualité augmente la vitesse car seul un processus de grande qualité peut soutenir une vitesse rapide. En conclusion, diminuer la complexité d'un process permet d'améliorer les performances en termes de vitesse et qualité du produit fini.

2.1.2 Les principaux outils du Lean Manufacturing

Le Lean utilise différents outils afin d'atteindre ses objectifs [8].

- *La VSM (Value Stream Mapping)* est un outil visuel qui permet de comprendre les processus et les flux critiques. Cette cartographie de la chaîne des valeurs est une représentation de toutes les actions requises constituant le flux complet de la production et de tous les flux reliant ces actions entre elles. C'est l'outil principal et indispensable du Lean car il permet de mettre en évidence les activités à valeur non ajoutée et donc les gaspillages.
- *La TPM (Total Productive Maintenance)* est une méthode fondée sur l'observation sur le terrain et la résolution des pannes qui affectent une installation, avec la participation des opérateurs. Le but est de maximiser le temps de production et ainsi réduire les temps non productifs liés aux pannes. Pour cela, la maintenance doit intervenir en pénalisant le moins possible la production.
- *Le SMED (Single Minute Exchange Die)* est une méthode utilisée pour diminuer les temps de changement de production (ou de série) entre différents produits. L'objectif est l'élimination progressive des stocks et l'amélioration de la productivité grâce à la

mise en place d'une organisation réactive et flexible qui permet de produire de petits lots.

- *Le Kanban* est système d'ordonnancement de la production via un système visuel simple (en général des cartes situés aux postes avals et amonts) permettant de tirer les flux. Le but est de réduire au maximum les stocks et les en-cours par des moyens simples ne reposant pas sur l'informatique.
- *Le 5S* permet de maintenir propre et organisé les ateliers de l'entreprise. La démarche consiste à éliminer tout ce qui est inutile dans l'atelier, mettre en ordre en définissant une place pour chaque objet, nettoyer, et standardiser. Par la suite, il est nécessaire d'auditer afin de pérenniser cette organisation.
- *Les Poka-Yoké* sont des systèmes simples et pratiques permettant d'identifier immédiatement qu'une erreur a été commise. Ils sont aussi appelés "détrompeurs" et sont couramment utilisés en production car ils rendent impossible l'installation d'une pièce autrement que dans la position correcte.

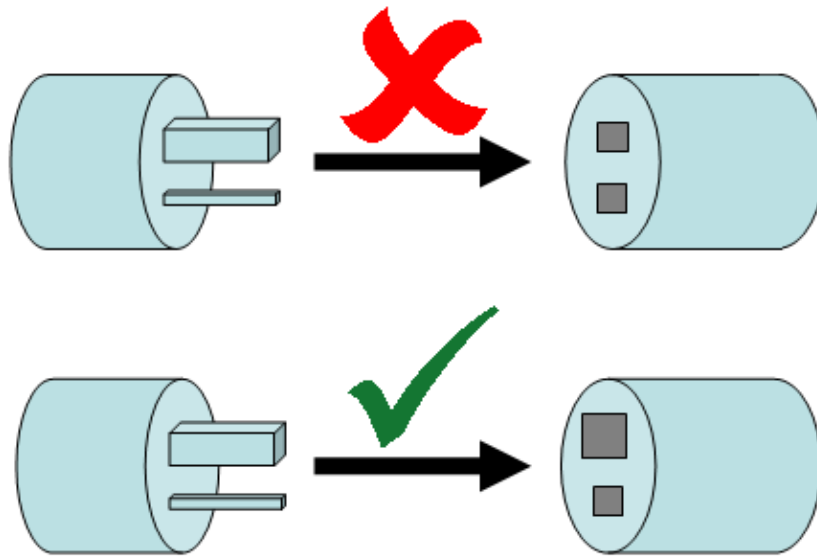


Figure 3 : Exemple de Poka-Yoké [9]

Un processus est dit « Lean » lorsque son efficience est supérieure à 20% ; c'est-à-dire lorsqu'au moins 20 % de ses activités sont à valeur ajoutée. Pour atteindre ces objectifs, le Lean s'appuie sur l'amélioration de la vitesse et de la qualité de production par une réduction de la complexité et une élimination des gaspillages. Ainsi, le processus se compose essentiellement de tâches à valeur ajoutée. Afin d'obtenir une production avec un taux de défaut très faible, la méthodologie six sigma a été mise en place.

2.2 LE SIX SIGMA

2.2.1 Objectifs du Six Sigma

Le Six Sigma est une philosophie d'amélioration de la qualité fondée sur les faits et les données. Cette méthode a été développée par Motorola, aux Etats-Unis, à la fin des années 1980. Son application lui a permis de faire une économie de plus de deux milliards de dollars sur une période de quatre ans. Par la suite, de nombreuses entreprises ont utilisé le Six Sigma (Texas Instrument, Allied-Signal, General Electric) et communiqué leurs résultats. De nos jours, le Six Sigma poursuit son déploiement, les entreprises sont de plus en plus nombreuses à le mettre en œuvre.

L'objectif premier est de satisfaire le client en lui livrant des produits de qualité. Un processus de production est constitué d'un grand nombre de tâches répétitives permettant de fabriquer un grand nombre de pièces identiques. Afin de s'assurer qu'il génère un minimum de défauts et est robuste, la méthode Six Sigma offre la possibilité de s'assurer que le processus est maîtrisé de façon statistique. Lorsque ce n'est pas le cas, elle permet l'optimisation du processus en réduisant sa variabilité. Cependant, l'objectif n'est pas d'atteindre le zéro défaut (irréaliste), mais un niveau de qualité acceptable par les clients. En effet, la satisfaction des exigences client est le centre des préoccupations du Six-Sigma [10,12]. Afin d'améliorer les processus la collecte et l'analyse de données pertinentes est fondamentale. En effet, elle permet d'identifier les sources de problèmes et de s'assurer que les améliorations fonctionnent par quantification des progrès. Par la suite, la poursuite de l'analyse des données permet de maintenir les gains obtenus en détectant les premiers signes de dérives du processus.

En résumé, l'application de la méthode Six-Sigma permet l'augmentation du chiffre d'affaires de l'entreprise par :

- la réduction des coûts de non qualité via la réduction du nombre de rebuts et de retraits,
- l'optimisation de la disponibilité des machines en production,
- l'augmentation des parts de marché grâce à la satisfaction des clients.

2.2.2 Statistiques et Six Sigma

Pour tout processus, les caractéristiques du produit suivent la loi Normale de Gauss (figure 4). Les mesures sont concentrées autour d'une moyenne, et forment une queue symétrique de part et d'autre de celle-ci. La lettre grecque σ (sigma) représente la distance entre la valeur centrale

et le point d'inflexion de la courbe. En fait, σ représente la dispersion du processus, c'est-à-dire sa variabilité.

Un processus est dit fiable lorsqu'il présente une faible dispersion (courbe fine, sigma peu élevé), la qualité du produit est garantie. Une dispersion importante témoigne d'un processus non maîtrisé : les mesures effectuées ne sont pas concentrées autour de la moyenne et sont donc variables.

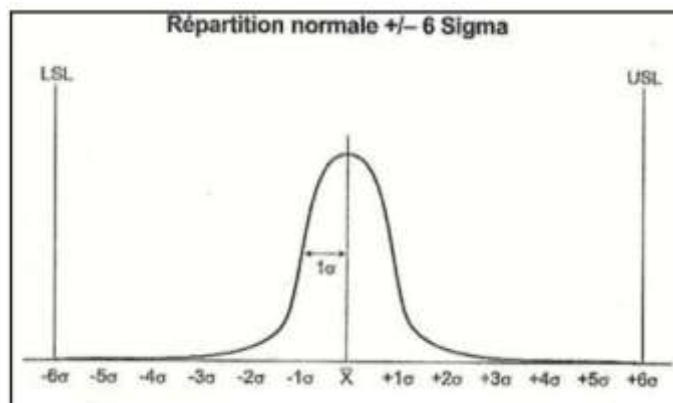


Figure 4 : Courbe de Gauss

Les exigences client sont matérialisées par des limites de tolérances supérieure (USL « Up Specification Limit ») et inférieure (LSL « Lower Specification Limit »). Lorsqu'un produit se situe hors de ces spécifications, il est éliminé car il est considéré comme défectueux (rebut).

En général, le taux de défauts est exprimé en DPMO (Défaut Par Million d'Opportunité). La terminologie Six-Sigma trouve son origine dans la relation qui existe entre la variation d'un processus et les exigences du client vis-à-vis de celui-ci.

Niveau sigma	Pourcentage de pièces conformes	Pourcentage de pièces défectueuses	Défauts par millions d'opportunités (DPMO)
1	31 %	69 %	690 000
2	69,2 %	30,8 %	308 537
3	93,32 %	6,68 %	66 807
4	99,379 %	0,621 %	6210
5	99,977 %	0,0233 %	233
6	99,9997 %	0,00034 %	3,4

Tableau 1 : Les niveaux de performance sigma

Une performance de qualité Six Sigma représente un taux de défaut de 3,4 DPMO. Ainsi, le processus doit être maîtrisé pour n'obtenir que 3,4 défauts pour 1 million d'unités produites, ce qui est très difficile à atteindre. En général, on considère la maîtrise d'un processus satisfaisante lorsque le niveau 4σ est atteint, soit moins de 1% de défauts. La figure 5 illustre les différents niveaux de performance Six Sigma. En se plaçant au niveau 6, la variabilité du processus est maîtrisée puisque la courbe dispose d'une faible dispersion et donc peu de pièces défectueuses sont produites (inférieur à 3,4 DPMO).

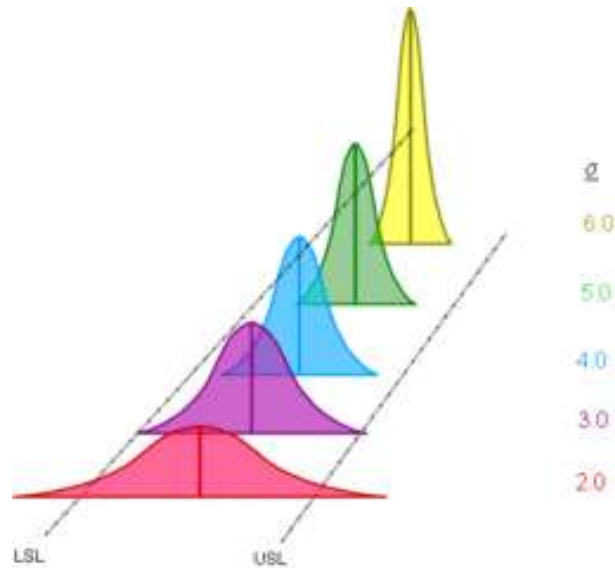


Figure 5 : Illustration des niveaux de performance Six Sigma [16]

Pour atteindre ces objectifs, Six-Sigma applique une méthode structurée : le DMAIC (Define-Measure-Analyse-Improve-Control), qui utilise des outils rigoureux. Ces outils permettent d'identifier les paramètres et variables d'un processus, afin de réduire leur variabilité et améliorer la qualité des produits.

2.2.3 La méthode DMAIC

Le DMAIC est une démarche d'amélioration continue utilisée pour piloter les projets de manière structurée. Cette démarche se décompose en cinq étapes successives, qui constituent l'acronyme DMAIC (figure 6) :

- « D » : « Define » ou « Définir »
- « M » : « Measure » ou « Mesurer »
- « A » : « Analyse » ou « Analyser »
- « I » : « Improve » ou « Améliorer »
- « C » : « Control » ou « Maîtriser »

Le DMAIC se compose d'un ensemble d'outils successifs, qui permettent de passer d'une problématique complexe présentant des variables non maîtrisées, à une amélioration et une maîtrise du processus.



Figure 6 : Les étapes et les objectifs de la méthode DMAIC [17]

Les parties suivantes décrivent la méthode DMAIC ainsi que les outils utilisés lors d'un projet Six Sigma.

2.2.3.1 Define

La phase de définition a lieu après la sélection du projet en question par les personnes chargées de la stratégie de l'entreprise. Le choix du projet est basé sur les besoins des clients et les objectifs opérationnels.

La phase de Définition consiste à décrire de façon précise le périmètre et les objectifs du projet d'amélioration continue. Les points suivants sont traités :

- la description du problème à résoudre,
- les objectifs du projet,
- les besoins du client,
- l'étendue et les limites du projet,
- les acteurs du projet (membres de l'équipe, chef de projet, black belt, sponsor...),
- les impacts (financiers, managériaux, productivité ...).

Quelques outils de la phase « Define »

- **La charte du projet**

La Charte du projet est un résumé de la phase « Define ». Elle se présente généralement sur une page et résume les points abordés lors de la phase définition. Ce document est destiné aux décideurs et au comité de pilotage du projet. Son approbation a valeur d'engagement du groupe vis-à-vis des clients et des membres impliqués. Elle permet le lancement officiel du projet et fixe les objectifs en termes de :

- performances à atteindre,

- gains à réaliser,
- délais à respecter,
- ressources à fournir.

- **Le SIPOC**

Le SIPOC (acronyme de Suppliers - Inputs - Process - Outputs - Customers) est une forme de cartographie permettant de définir le périmètre d'un processus de façon visuelle et synthétique. Il s'agit d'une description macroscopique des étapes du procédé (« Process »). Pour chaque étape, on détermine quelles sont les entrées des étapes (« Input ») et les fournisseurs de ces entrées (« Suppliers »). Puis on identifie les sorties (« Outputs »), et le(s) destinataire(s) de ces sorties (« Customers ») [10].

Un diagramme SIPOC est présenté sur la figure 7.

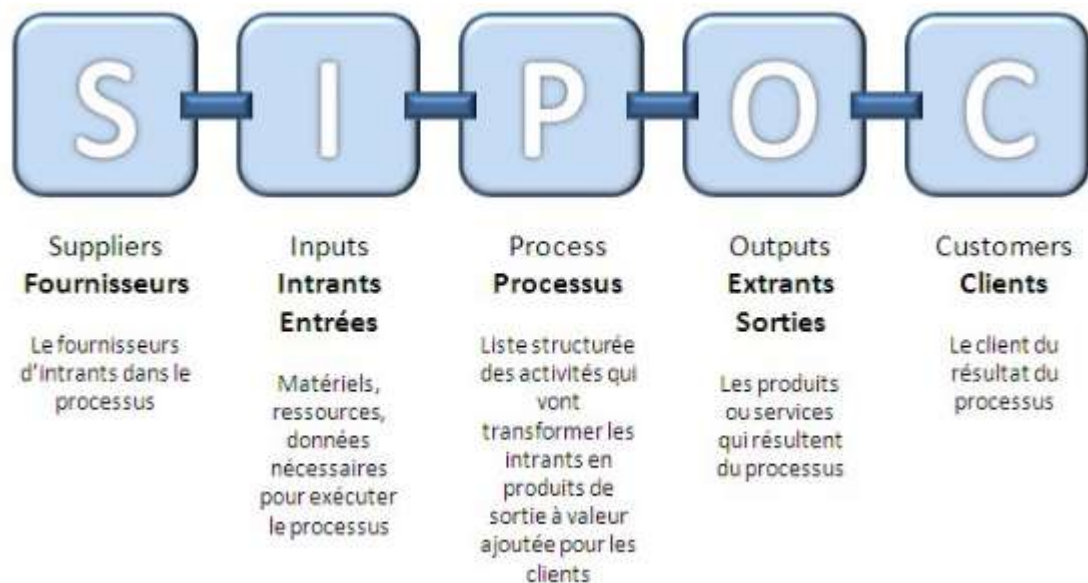


Figure 7 : Représentation d'un diagramme SIPOC [18]

- **La cartographie de la chaîne des valeurs (VSM)**

La VSM permet de décrire le processus à améliorer de façon plus détaillée que le SIPOC. Son principe est décrit au paragraphe 2.1.2.

Elle permet de :

- donner une image globale du processus,
- distinguer les activités à valeur ajoutée de celles à non valeur ajoutée,
- visualiser les liens entre les flux d'information et le flux physique du produit,
- mettre en évidence des tâches spécifiques générant des délais d'attente.

La figure 8 représente l'exemple d'un VSM.

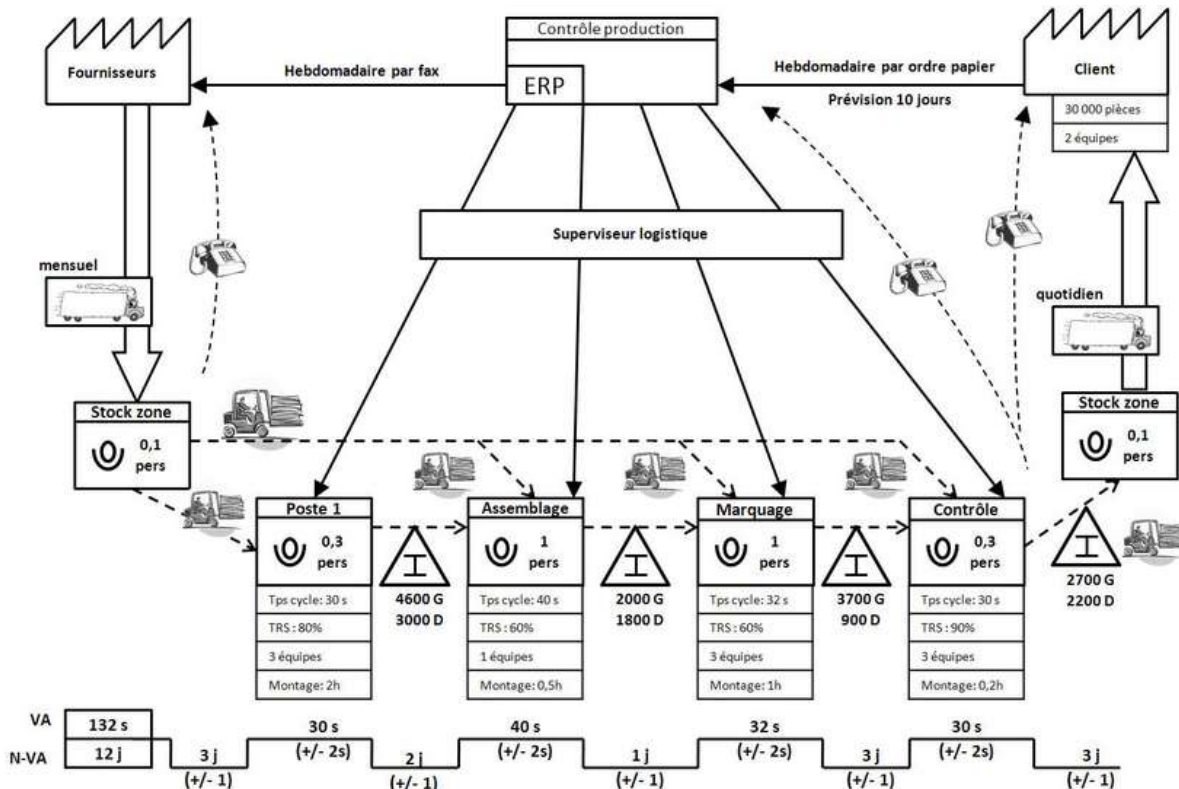


Figure 8 : Représentation d'un VSM [19] Figure 9 : Représentation d'un VSM [19]

• Le QQQQCP

La méthode QQQQCP est l'acronyme des 6 questions : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi. C'est une technique de questionnement qui permet de décrire une problématique de façon exhaustive. Toutes les dimensions d'une situation donnée sont explorées en collectant le maximum d'informations précises. Les six questions doivent être posées systématiquement afin de n'omettre aucun aspect important du projet.

Qui ? Description des personnes concernées :

- Qui est concerné par le projet ?
- Qui est acteur, responsable ?
- Qui a constaté le problème ?
- Qui est intéressé par le résultat ?

Quoi ? Description du processus :

- De quoi s'agit-il ?

- Qu'a-t-on observé ?
- Quels sont les éléments, actions, opérations qui caractérisent la situation ?
- Quelles sont les conséquences de la situation ?

Où ? Description du lieu d'apparition du problème :

- Où se passe la situation ?
- Dans quel milieu (à l'arrêt, pendant un déplacement, un transport) ?
- Dans quel service ?
- Sur quel équipement ?

Quand ? Description des temps :

- Depuis quand le problème a-t-il été découvert ?
- Quelle est sa fréquence ?
- Quand se passe la situation : date, mois, jour, poste... ?
- A quel moment le problème se produit-il ?

Comment ? Description de la méthode :

- Comment se déroule la situation ?
- Dans quelles conditions ?
- De quelle manière : procédures, instructions, modalités ?
- Avec quel outillage, quel équipement ?

Pourquoi ? A chaque question, il est important de se demander pourquoi :

- Pourquoi respecter cette procédure ?
- Comment a été définie la fréquence de changement de pièces ?
- Pourquoi réaliser cette action dans ces conditions ?

Il existe une variante avec la question supplémentaire : **Combien ?** Elle permet de donner une mesure de l'enjeu global que ce soit en termes de finances ou de volumes. Cette question s'applique de la même façon que le Pourquoi, c'est-à-dire à la fin de chaque questionnement.

- **Le benchmarking**

« Le benchmarking est la méthodologie qui consiste à rechercher en permanence les meilleures pratiques afin d'adopter, ou d'adapter leurs aspects positifs et de les mettre en œuvre pour progresser et devenir « le meilleur des meilleurs ». L'objectif du benchmarking est de faire évoluer une situation actuelle, susceptible d'être améliorée vers une situation plus compétitive, en ayant pour originalité de comparer des sociétés, des administrations, des services ou bureaux évoluant dans d'autres domaines d'activités. » [20].

Cette technique consiste à identifier celui ou ceux qui réalisent de la manière la plus performante un processus ou une tâche comparable, aller les étudier et adapter ensuite ce processus à sa propre entreprise. Les critères permettant d'améliorer les pratiques et les performances sont ainsi identifiés ; ce sont sur ces critères que les investissements auront lieu.

Une fois le projet précisément défini, la seconde étape et celle des mesures.

2.2.3.2 Measure

Cette seconde phase consiste à collecter les données permettant de mesurer les performances du processus et quantifier les problèmes, au démarrage du projet. Le choix des paramètres de mesure est essentiel puisqu'ils seront suivis tout au long du projet et permettront d'évaluer sa réussite. Les principales causes de mauvaises performances du processus sont identifiées lors de cette étape.

En résumé, la phase « Measure » se décompose en trois étapes :

- La collecte des données, étape généralement longue. Elle se fait à travers l'étude des documents et des entretiens avec les acteurs du processus. Les mesures peuvent concerner des temps d'exécution, de transferts, d'attentes, la volumétrie et variabilité de la demande, la productivité...
- L'identification des sources de variabilité du processus.
- La qualification des problèmes.

L'intérêt de cette phase est baser les décisions sur des faits réels, c'est-à-dire chiffrés.

Quelques outils de la phase « Measure »

- **L'analyse fonctionnelle**

Dans cette analyse, le processus concerné par le projet est divisé en ensembles, puis en sous-ensembles. On identifie ensuite les composants des sous-ensembles et leurs fonctions précises. Cet outil est une étape préliminaire à la réalisation de l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité).

- **Calcul du DPMO et Sigma**

Pour permettre l'analyse statistique du processus, il est nécessaire de collecter un certain nombre de données représentatives de celui-ci. On choisit préférentiellement les relevés des sorties du processus présentant le problème identifié, ainsi que les mesures des paramètres réglés en entrée estimés critiques. Les valeurs recueillies permettront l'étude de la corrélation existant ou non entre ces paramètres.

Lorsque c'est possible, le calcul du DPMO et du Sigma nécessitent de relever le nombre et les types de défauts observés dans les lots produits : $DPMO = 10^6 \times D / N \times O$.

Avec :

- N : nombre d'unités fabriquées dans un temps donné
- O : le nombre d'opportunités de défaut (nombre de types de défauts relevés)
- D : le nombre total d'unités présentant un défaut.

La conversion du DPMO en Sigma se fait à l'aide de tables préexistantes.

- **Le diagramme de Pareto**

Le principe de Pareto doit son nom à l'économiste italien Vilfredo Pareto, il permet de mettre en évidence les causes principales d'un dysfonctionnement. Il s'appuie sur un phénomène empirique constaté dans de nombreux domaines : environ 80 % des effets sont le produit de 20 % des causes. En se focalisant sur les 20 % de causes principales, on peut ainsi régler 80 % des problèmes. Cette loi représente un outil efficace de prise de décisions puisqu'elle permet de décider où les améliorations doivent avoir lieu en priorité. Elle est également connue sous le nom de « règle des 20/80 » ou « méthode ABC » [8,10].

La représentation de la loi de Pareto se fait sous forme de diagramme (figure 10).

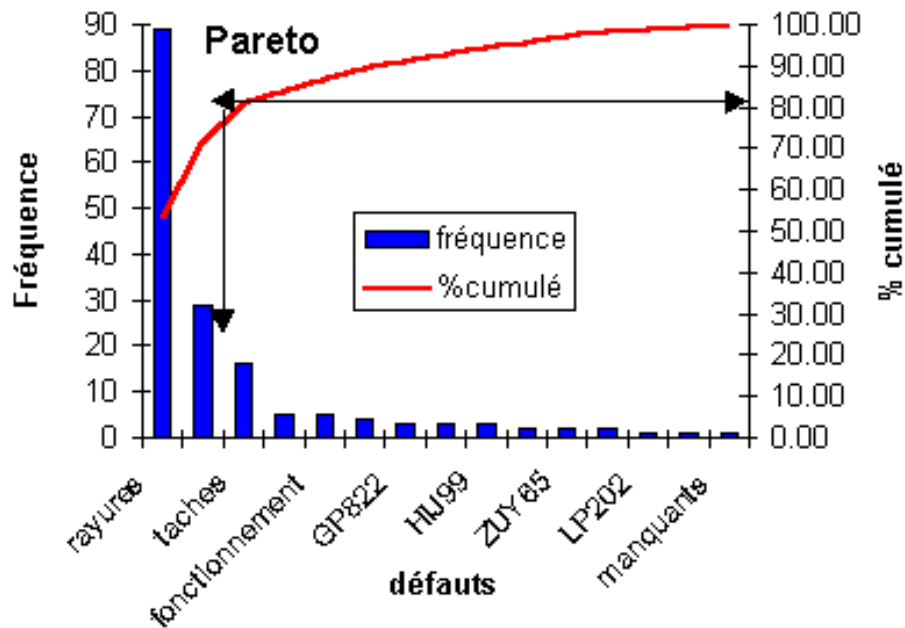


Figure 10: Un diagramme de Pareto [11]

On peut conclure de ce diagramme que 80 % des causes de défauts sont dus à des rayures et des tâches. En éliminant ces phénomènes, 80 % des défauts rencontrés seraient supprimés.

En résumé, les objectifs d'un diagramme de Pareto sont :

- faire apparaître les causes essentielles d'un phénomène,
- hiérarchiser les causes d'un problème,
- évaluer les effets d'une solution,
- mieux cibler les actions à mettre en œuvre.

• L'AMDEC

L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité) permet d'évaluer l'impact de chaque composant d'un processus, sur la sécurité, la disponibilité et la fiabilité du processus.

Dans un premier temps, toutes les défaillances potentielles d'un système sont envisagées. Puis chaque mode de défaillance est décrit de la manière suivante :

- Quels sont ses effets ?
- Quelles sont ses causes directes ?
- Existe-t-il des moyens de contrôles sur cette fonction ?

L'objectif dans un second temps est de déterminer la criticité des défauts relevés. Une grille de criticité est établie décrivant les différents niveaux des critères suivants du défaut :

- Son occurrence (O) : elle permet d'évaluer la fréquence réelle ou probable d'apparition.
- Sa Gravité (G) : elle permet d'évaluer son impact sur le processus, le produit, la sécurité...
- Sa détectabilité (D) : elle permet d'évaluer à partir de quel niveau la cause de défaillance est acceptable.

Chaque niveau est pondéré par un indice. Un indice élevé correspond à un impact important sur le processus (tableau 2).

	Terminologie	Indice
Fréquence	Très fréquent	5
	Fréquent	4
	Occasionnel	3
	Rare	2
Gravité	Impact majeur	5
	Impact moyen	3
	Impact mineur	2
	Pas d'impact	1
Détectabilité	Pas de détection possible	5
	Suite à démontage : maintenance préventive, nettoyage...	3
	Suivi conducteur et/ou opérateur (bruit, visuel...)	2
	Détection automatique (capteur, alarme...)	1

Tableau 2 : Grille de criticité concernant un équipement de production

Par la suite, afin d'évaluer la criticité des défaillances, l'IPR (Indice de Priorité des Risques) est calculé. Ce résultat peut être pondéré si on privilégie plus un paramètre que les autres. Il correspond au produit des résultats obtenus pour chaque critère :

$$IPR = Occurrence \times Gravité \times Détectabilité$$

Les variables ayant l'indice de criticité le plus élevé feront l'objet d'améliorations. L'AMDEC aboutit donc à la proposition d'un plan d'actions visant à éliminer les causes des défauts les plus critiques.

Ces différents outils permettent la collecte des données et l'identification des principales causes de mauvaises performances du processus. Une analyse approfondie est réalisée dans la troisième étape du projet Six Sigma : « Analyze ».

2.2.3.3 Analyze

La phase « Analyse » consiste à donner un sens aux informations recueillies lors de la phase de « Mesure ». L'objectif est ici de déterminer la(les) cause(s) racines du défaut de qualité. C'est notamment dans cette phase que sont réalisées les études statistiques et les diagrammes de corrélation permettant de déterminer les paramètres les plus influents sur le processus, c'est-à-dire les plus critiques. En effet, après avoir choisi les paramètres de suivi du processus, il s'agit de les analyser et d'identifier les causes profondes qui génèrent les variations observées sur les paramètres en question. La puissance du diagnostic établi repose sur le fait qu'il s'appuie sur des données réelles et non sur les opinions ou l'expérience des acteurs du projet. A la fin de cette étape, les pistes d'amélioration sont clairement identifiées et prêtes à être mise en œuvre dans l'étape suivante « Improve ».

Quelques outils de la phase « Analyze »

- **Le diagramme de Pareto**
- **L'AMDEC**
- **Le diagramme d'Ishikawa**

Le diagramme d'Ishikawa ou des 5M organise les différentes causes d'un effet en cinq catégories, toutes commençant par la lettre "M" : Main d'œuvre, Méthode, Milieu, Matière, Matériel (figure 11).

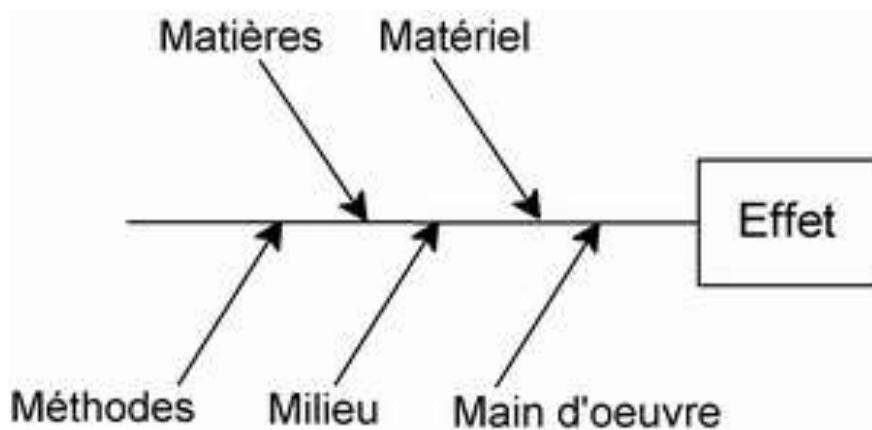


Figure 11 : Diagramme d'Ishikawa

L'avantage de cette méthode est de pouvoir énumérer assez rapidement les causes principales des effets. La construction du diagramme s'effectue en groupe de travail afin d'être le plus

exhaustif possible. Le problème (l'effet) est clairement défini et les causes possibles sont classées sur le diagramme en fonction de leur catégorie :

- *Main d'œuvre* : regroupe les causes liées aux défaillances humaines d'exécution et aux défaillances de formation sur main d'œuvre directe et indirecte.
- *Méthode* : doit être comprise au sens large (cela inclut la conception produit / processus), et regroupe notamment les instructions, manuels, procédures.
- *Milieu* : regroupe les causes liées à l'environnement du processus (conditions ambiantes, propreté), environnement physique, éclairage, bruit, aménagement, relations, fournisseurs, marché, législation.
- *Matière* : regroupe tous les équipements utilisés, c'est à dire les machines, les outils, leur capacité, leur âge, leur nombre et leur maintenance, les outils de contrôle.
- *Matériel* : regroupe tout ce qui est en lien avec l'identification, le stockage, la qualité, les caractéristiques physiques, la manutention des matières premières, le conditionnement, les pièces, les ensembles, les fournitures...

• Les 5 pourquoi

La méthode des « 5 Pourquoi » permet d'identifier les causes racines d'un dysfonctionnement ou d'une situation problématique afin de pouvoir proposer des solutions efficaces et définitives. Elle consiste à se répéter cinq fois la question : Pourquoi ? Cette méthode simple est très efficace car souvent la cause, en surface, qui paraît logique n'est que la conséquence d'autres dysfonctionnements sous-jacents. On peut ainsi agir directement sur les causes profondes et évitant ainsi de se limiter à trouver des solutions temporaires qui coûtent en énergie et en ressources...

En général, la majorité des problématiques sont résolues en moins de cinq questions.

Exemple : Arrêt d'une ligne de conditionnement

Pourquoi ? Il manque des bouchons.

Pourquoi ? Le magasin de bouchons est vide.

Pourquoi ? L'opérateur n'a pas rempli le magasin.

Pourquoi ? Il n'a pas vu qu'il était vide.

Pourquoi ? Il n'y a aucun indicateur visible.

La solution est d'installer une cellule permettant de détecter le niveau bas des bouchons.

Une fois l'analyse des causes de dysfonctionnement effectuée, l'étape suivante consiste à apporter au processus les améliorations permettant de réduire sa variabilité et augmenter sa qualité.

2.2.3.4 Improve (Améliorer)

Cette étape a pour but d'identifier, évaluer et mettre en place les solutions les plus adaptées pour satisfaire aux objectifs élaborés lors de la phase « Define ».

Tout d'abord, un bilan des conclusions de l'étape « Analyze » est présenté à l'équipe. Ensuite, une phase de créativité collective a lieu. Elle consiste à proposer toutes les solutions d'amélioration possibles en lien avec les causes de variabilité du processus identifiées précédemment. Chaque idée est analysée de façon à en évaluer les avantages et les inconvénients, leur coût et leur temps de mise en œuvre. L'outil AMDEC peut être utilisé à cette étape pour analyser les risques potentiels. Les solutions retenues et approuvées sont celles qui permettent d'améliorer durablement la performance du processus. Par la suite, les améliorations sont mises en œuvre et testées. Pour cela, l'élaboration d'un plan d'action est nécessaire. A l'issue de cette phase, on estime de façon précise les gains obtenus par chaque amélioration. On peut notamment réévaluer le DPMO, le Sigma ou les paramètres de suivi du processus grâce à une nouvelle série de collecte de données. Par exemple, les gains peuvent être chiffrés en termes de réduction des temps d'arrêts ou de perte matière. Des cartes de contrôles ou des graphiques peuvent également être réalisés pour visualiser du progrès.

Quelques outils de la phase « Improve »

- **L'AMDEC**
- **Le plan d'actions**

Le plan d'action regroupe toutes les actions à réaliser, que l'équipe a sélectionnées. Chaque action y est décrite, ainsi que les moyens nécessaires à sa réalisation, les délais et les indicateurs nécessaires à son évaluation. Le plan d'action doit également inclure les conséquences des solutions à tester et les futures révisions pouvant être nécessaires. La finalité de ce document est d'établir un bilan et de confirmer si les objectifs visés ont été atteints.

• Le plan d'expériences

La réalisation d'un plan d'expérience a pour objectif d'étudier l'influence de la modification de différents paramètres sur un même processus. Ainsi, il établit des relations entre les causes et leurs effets. Sa réalisation permet, avec un minimum d'essais, d'obtenir des résultats fiables qui reflètent la variation réelle du phénomène étudié en fonction de ses diverses caractéristiques.

• La matrice de priorisation

Cet outil de classification méthodique permet d'identifier les solutions à mettre en place, notamment lorsque leur nombre est important, en donnant de la visibilité au plan d'action. Les actions sont ainsi priorisées en fonction du gain attendu, selon des critères de difficulté de réalisation :

- complexité,
- compétences, ressources nécessaires,
- temps de réalisation, coûts...

Afin de définir la priorité des activités les unes par rapport aux autres, il suffit de les placer dans les cases du graphique de la figure 12, en les classant suivant les critères définis préalablement sur les axes.

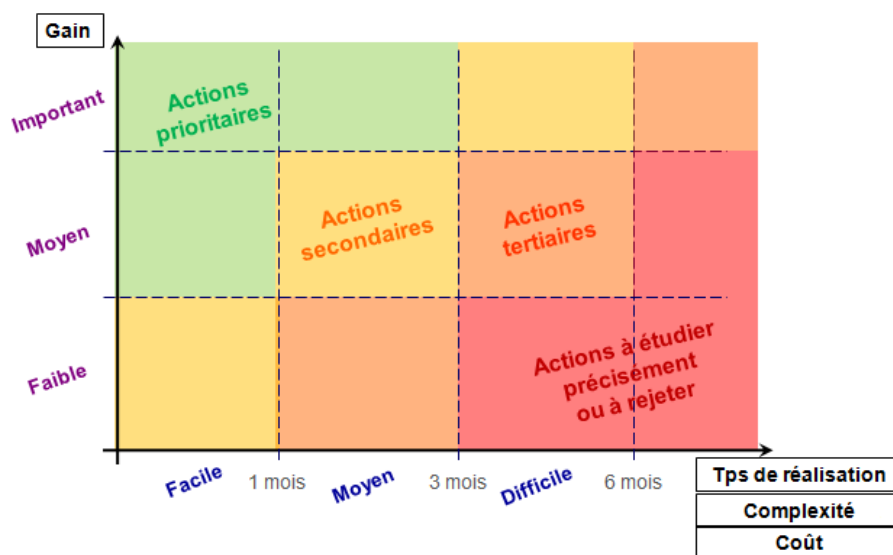


Figure 12: Matrice de priorisation

Une fois les améliorations mises en place, la phase « Control » permet de vérifier qu'elles maintiennent la performance du processus optimisé.

2.2.3.5 Control

La phase de contrôle doit permettre la pérennisation de l'amélioration obtenue pour que les gains réalisés soient maintenus dans le temps.

La première étape est de s'assurer que les actions mises en place ont permis de diminuer la variabilité du processus. Pour cela, les paramètres de suivi choisis doivent être comparés à leur valeur dans la phase « Measure » du projet. Par la suite, le bilan des expériences et des enseignements retirés lors du projet doit être établi. La formalisation des nouvelles solutions doit être mise en place. Pour cela, ce qui a été appris doit être transmis au propriétaire du processus et aux utilisateurs quotidiens via des formations. De plus, tout doit être standardisé à travers l'écriture de nouvelles procédures.

Afin de garantir que les améliorations soient maintenues, un plan de contrôle doit être établi. Il consiste en un suivi statistique du processus, avec l'utilisation des cartes de contrôle statistiques comme outil principal. Ces cartes permettent le suivi quotidien du processus. Elles présentent le relevé régulier des mesures, les limites de réglages de l'équipement (T1) et les limites d'acceptation (T2). Au-delà de T1, l'équipement doit être réglé pour que le processus continue à fournir un produit conforme. Au-delà de T2, le produit concerné est éliminé.

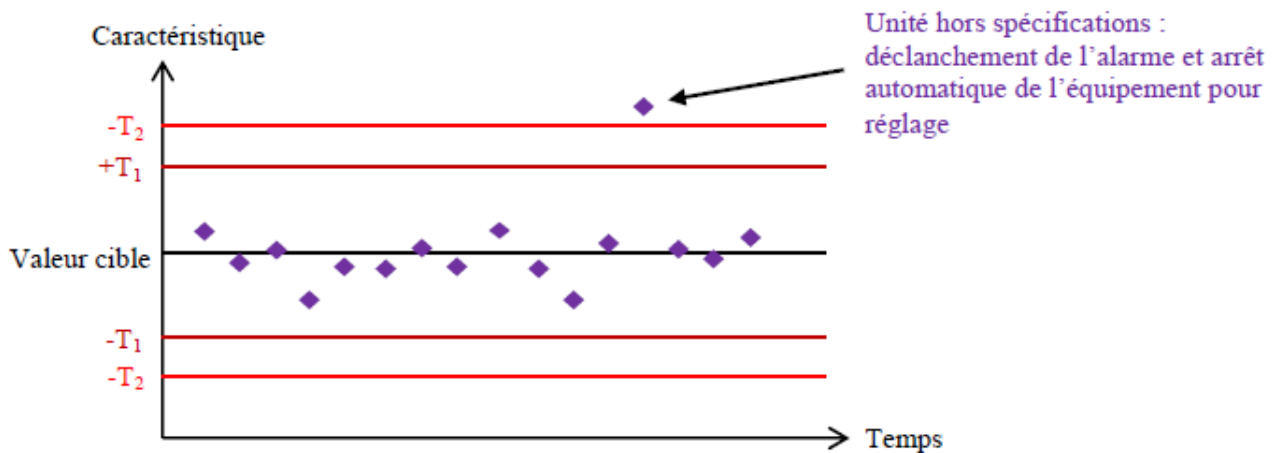


Figure 13: Une carte de contrôle

Si plusieurs points se trouvent hors des spécifications, le processus présente une dérive et la cause du problème doit être recherchée. Dans la phase de contrôle, ces cartes sont un excellent outil de présentation des progrès réalisés, en représentant l'évolution des caractéristiques avant et après l'application des solutions.

La seconde phase inclut la clôture du projet. C'est l'occasion de faire le bilan de ce qui a été réalisé, des erreurs commises et des enseignements retirés. Même si le projet est clôturé, le processus reste sous surveillance (grâce aux cartes de contrôle), et peut faire l'objet de nouvelles améliorations.

Pour conclure, le DMAIC apporte la discipline nécessaire à la gestion d'un projet complexe par une équipe. Il est basé sur un diagnostic approfondi fondé sur des données objectives. Les conclusions de l'analyse permettent d'identifier les causes racines du dysfonctionnement et d'y apporter des améliorations. Celles-ci sont pérennes grâce à la mise en œuvre d'un plan de maîtrise. A la fin du projet, il est important de valoriser le travail de l'équipe projet qui a fourni des efforts sur plusieurs mois. La reconnaissance d'un groupe favorise l'esprit d'équipe, ce qui est essentiel dans la mise en place d'équipes autonomes de travail, pour des projets ultérieurs.

2.3 LE LEAN SIX SIGMA

2.3.1 La combinaison du Lean Manufacturing et du Six Sigma

Au début des années 2000, les deux approches Lean et Six Sigma ont été combinées en raison de leur complémentarité. Leur objectif commun est d'obtenir la satisfaction des clients à travers l'excellence opérationnelle et l'amélioration continue. En effet, les gains générés par chacune des méthodes sont potentialisés lorsqu'elles sont associées : la diminution du temps de cycle d'un processus (Lean) et la réduction du nombre de défauts (Six Sigma) permettent d'améliorer à la fois la vitesse du processus et la qualité des produits. Un équilibre est créé entre l'évolution radicale prônée par le Six Sigma et l'amélioration en continu initiée par le Lean. En fait, le Six Sigma permet de fiabiliser la fluidité et la qualité des processus portés par l'approche Lean.

Le Lean Six Sigma s'applique à tout type de produits, services et processus, que ce soit pour des projets d'amélioration continue ou des projets de développement. Grâce à son approche universelle, il peut aussi bien traiter un processus de gestion de dossier qu'un processus de recrutement.



Figure 14 Les principes du Lean Six Sigma [13]

Les outils de chacune des méthodologies sont mis en œuvre lors des projets Lean Six Sigma. En général, ils sont menés sous la forme d'un DMAIC (méthodologie Six Sigma) auxquels sont associés les différents outils du Lean Manufacturing comme, par exemple, la VSM qui permet d'établir la cartographie de la chaîne des valeurs. Le DMAIC fournit ainsi un cadre

méthodologique qui permet une interaction simplifiée entre les acteurs du fait de la rigueur imposée par cette méthode. De plus, la méthode DMAIC est universelle puisque le respect de ses phases est possible dans tout processus. Des mesures sont effectuées à chaque étape du projet afin d'évaluer la maîtrise statistique et identifier de nouvelles pistes d'amélioration.

2.3.1.1 Pourquoi l'approche Lean nécessite la méthodologie Six Sigma?

Le Lean est une philosophie de travail et d'amélioration des processus efficace. Cependant, en étant focalisé sur la fluidité des processus et l'élimination des gaspillages, le Lean ne tient pas compte des exigences de qualité souhaitées par les clients, contrairement au Six Sigma. De plus, cette approche intuitive ne décrit pas de façon claire comment mettre en place la culture de performance pour atteindre les objectifs et pérenniser les actions, alors que le Six Sigma dispose de nombreux outils. En général, les résultats des études Lean sont visibles étapes par étapes, vers la pérennisation. Par ailleurs, le Lean vise la flexibilité des processus mais ne mesure pas l'impact de leur variabilité. Grâce à son approche analytique et rationnelle, la méthodologie Six Sigma permet d'aborder des problèmes plus complexes et d'obtenir des gains mesurables, rapides et stables sur du moyen à long terme.

2.3.1.2 Pourquoi la méthodologie Six Sigma nécessite l'approche Lean ?

Le Lean permet l'augmentation de la vitesse du temps de cycle d'un processus par la suppression des activités à non valeur ajoutée. Ces gaspillages correspondent aux pertes de temps et pertes financières dues aux retraitements, aux retours de produits, aux traitements des anomalies et réclamations... En utilisant les outils du Lean spécifiques à la diminution des temps des process, la qualité prônée par le Six Sigma est atteinte plus rapidement puisque les activités à non valeur ajoutée sont supprimées. La résultante en est la satisfaction du client [10,12].

2.3.2 Une organisation dédiée

Actuellement, l'amélioration continue est en train de devenir une fonction à part entière dans les grandes entreprises. Celles-ci ont compris l'importance des gains à la clé et ont amorcé un changement de culture organisationnelle.

L'implication du personnel dans les projets d'amélioration continue est essentielle. En adhérant au projet, le personnel gagne en motivation et améliore ainsi la productivité et la qualité de son travail. Le manager a un rôle fondamental puisqu'il doit stimuler et valoriser le travail de son équipe pour créer un élan de motivation. Pour cela, il doit démontrer à son

équipe que la réalisation du projet et l'atteinte des objectifs a un véritable intérêt pour eux. La principale difficulté rencontrée par l'encadrant est la résistance naturelle au changement (que nous avons tous) suscitée par l'inconfort d'un changement d'habitudes. Au niveau des démarches Lean Six Sigma, la formation a une place très importante puisqu'elle suscite la motivation. En effet, en formant le personnel sur la philosophie et les outils utilisés, les équipes disposent d'une meilleure autonomie dans la proposition et la mise en œuvre de nouvelles améliorations et se sentent ainsi davantage impliquées et valorisées.

Les projets Lean Six Sigma sont gérés à deux niveaux :

- Tout d'abord, au niveau stratégique : La direction générale et les différents responsables sélectionnent les projets Lean Six Sigma à mettre en place en priorité. Ils sont choisis en fonction des gains financiers attendus, de la relation avec le client, du développement des compétences, des ressources à attribuer...
- Puis au niveau opérationnel : Les équipes de projet sont constituées de sponsors, chefs de projet, Black Belt et membres opérationnels. Des comités se regroupent pour faire le point et valider certaines actions importantes. Les informations concernant les résultats et les différentes idées d'amélioration sont présentées au cours de cette réunion opérationnelle.

Les membres d'un projet Lean Six Sigma sont tous formés à cette méthodologie selon différents niveaux (figure 15). Les participants vont gravir les échelons au fur et à mesure des projets réalisés. Les responsabilités de chacun sont définies au sein du projet et sont qualifiées par les dénominations suivantes :

- *Le sponsor* est le commanditaire des projets Lean Six Sigma. Il fait souvent parti de la direction et soutient la réussite des projets en supprimant les obstacles. Lors de revues régulières, il valide chaque étape et alloue des ressources.
- *Le champion* est le promoteur de la démarche Lean Six Sigma. Il donne la direction des projets en validant leur mise en œuvre et en suivant les résultats. Il est garant de la pérennisation des résultats et reporte l'avancement du projet.
- *Les Master Black Belts* sont les animateurs de la démarche Lean Six Sigma. Ils conduisent des projets de grande envergure et coordonnent les ressources. Ils participent au pilotage global du projet et forment les Black Belts. Il s'agit souvent de consultants externes à l'entreprise.

- *Les Black Belts* sont les leaders de progrès Lean Six Sigma. Ils sont sélectionnés pour leurs compétences techniques et managériales puisqu'ils animent l'équipe du projet dans l'optimisation du processus. Ils communiquent sur l'avancement du projet lors des comités opérationnels. Ils peuvent gérer plusieurs projets simultanément et forment les Green Belts.
- *Les Green Belts* sont les accompagnateurs du projet Lean Six Sigma. Ils apportent leur expertise technique et participent au déploiement des actions d'optimisation. Ils managent le groupe chargé des améliorations et recommandent certaines solutions.
- *Les membres de l'équipe* apportent leur contribution au projet via leurs domaines d'expertise respectifs. Ils participent à la réalisation des améliorations [12,14].

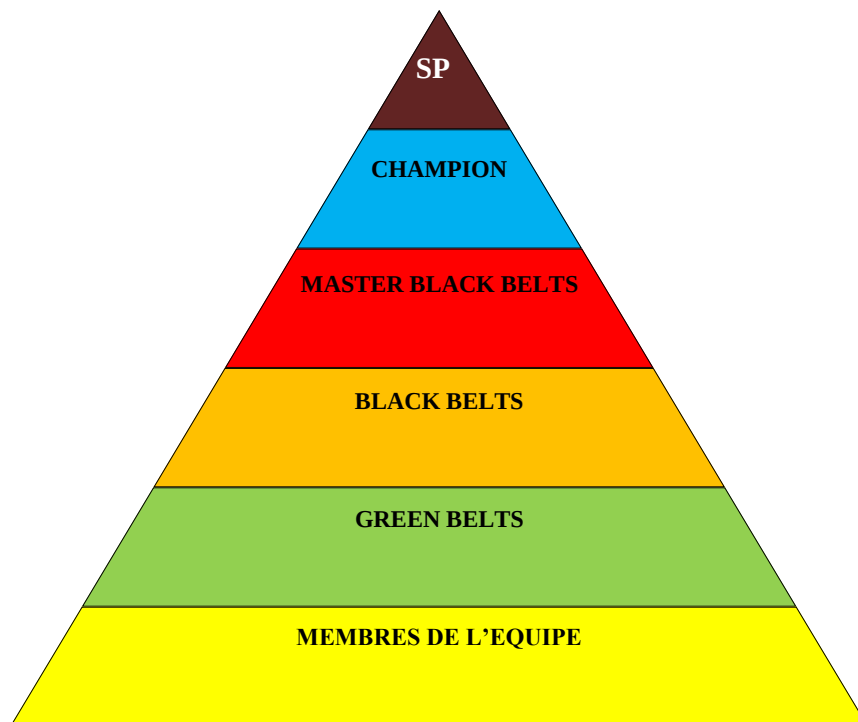


Figure 15: Les niveaux de certification du Lean Six Sigma

En résumé, le Lean Six Sigma permet de :

- diminuer le temps de cycle d'un processus en supprimant les gaspillages,
- rendre le processus plus robuste en diminuant sa variabilité.

Cette méthode permet d'aboutir à la satisfaction du client, ce qui est particulièrement important dans le milieu très concurrentiel du façonnage pharmaceutique. En effet, un client satisfait conserve son sous-traitant lors de l'externalisation de nouveaux produits. Le façonnier, quant à lui, augmente ses parts de marché, investit dans le développement de nouvelles capacités et gagne en flexibilité et réactivité.

L'objet de la partie pratique de cette thèse est un projet Lean Six Sigma concernant l'optimisation du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche. La partie suivante décrit les particularités de cette forme pharmaceutique ainsi que son procédé de fabrication.

3 LA FABRICATION DE COMPRIMES BICOUCHES

3.1 GENERALITES

3.1.1 Le comprimé

Aujourd'hui, les comprimés sont la forme galénique la plus répandue puisqu'ils représentent 30 % des spécialités commercialisées, et 50 % des médicaments sont administrés sous cette forme. Ils sont définis de la façon suivante dans la Pharmacopée Européenne : « *Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules* » [15]. Le mélange de particules est constitué d'un ou plusieurs principes actifs, auxquels sont ajoutés des excipients tels que : diluants, liants, agents de désagrégation, lubrifiants, colorants, arômes... Leur rôle premier est de permettre la mise en forme du médicament puisqu'ils rendent possible l'administration d'une quantité manipulable de principe actif à faible dose. De plus, ils confèrent des propriétés particulières au mélange à comprimer (écoulement, comprimabilité, compressibilité) et à la forme finale (dureté, profil de libération). La mise au point de la formule d'un comprimé est un processus complexe puisque le choix des excipients ainsi que leur quantité doivent être optimaux pour faciliter les opérations industrielles et assurer la libération du principe actif.

Dans la majorité des cas, les comprimés sont destinés à la voie orale. « *Ils peuvent être avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, ou doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active ou exercer une action locale* » [15].

Ainsi, la Pharmacopée Européenne distingue 8 catégories de comprimés :

- Comprimés non enrobés
- Comprimés enrobés
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles
- Comprimés dispersibles
- Comprimés orodispersibles
- Comprimés gastro-résistants
- Comprimés à libération modifiée

Cependant, il existe des exceptions puisque certains comprimés sont introduits sous la peau ou dans une cavité naturelle de l'organisme (vaginale ou oculaire).

Malgré toutes ces innovations, cette forme galénique est relativement récente. L'anglais William Brockedon a breveté la première presse à comprimer en 1843. Celle-ci était très rudimentaire puisqu'elle était constituée d'une seule matrice reposant sur un poinçon inférieur. Le poinçon supérieur était enfoncé, à l'aide d'un maillet, après remplissage de la matrice. Cependant, ce n'est qu'au début du 20^{ème} siècle que l'usage des comprimés s'est généralisé. Cette forme n'est mentionnée qu'à partir de la sixième édition de la Pharmacopée Française (1937) [24]. Aujourd'hui, les comprimés sont de formes diverses : ronds, oblongs, carrés. Leurs faces peuvent être plates ou convexes et contenir une barre de sécabilité ou un sigle.

3.1.2 Le comprimé multicouche

De nos jours, les laboratoires développent de plus en plus la technologie du comprimé multicouche. Les particules sont fractionnées en plusieurs couches (en général 2) avec chacune des excipients qui se délitent à des vitesses différentes. Les comprimés multicouches permettent ainsi d'obtenir une administration contrôlée de médicaments différents avec des profils de libération prédéfinis.

En effet, de nombreuses pathologies, telles que le diabète et l'hypertension nécessitent des traitements au long terme. La combinaison thérapeutique est alors un véritable confort pour le patient, en termes d'observance et d'efficacité du traitement. Les comprimés multicouches permettent la libération séquentielle de plusieurs médicaments associés. Ils sont également adaptés à la libération prolongée lorsqu'une des couches contient la dose de charge à libération immédiate et l'autre couche contient la dose d'entretien. De plus, ils permettent d'administrer conjointement 2 principes actifs incompatibles chimiquement puisqu'ils sont séparés physiquement [25,26].



Figure 16 : Un comprimé constitué de trois couches

3.1.2.1 La technologie multicouche

Plusieurs approches sont utilisées pour la libération contrôlée des comprimés multicouches :

➤ Les systèmes matriciels flottants

Le comprimé bicouche est constitué d'une couche à libération immédiate qui se délite dès son arrivée dans l'estomac. L'autre couche, à libération prolongée, est composée d'une matrice hydrophile (figure 17). Elle est de très faible densité et flotte ainsi en surface du liquide gastrique après administration. De ce fait, son temps de séjour dans l'estomac est alors augmenté. Ce système passe le pylore lorsqu'il est dégradé ou lorsqu'il a absorbé tellement de liquide que sa densité est modifiée et qu'il perd sa flottabilité. Le principe actif est alors absorbé au niveau de l'intestin.

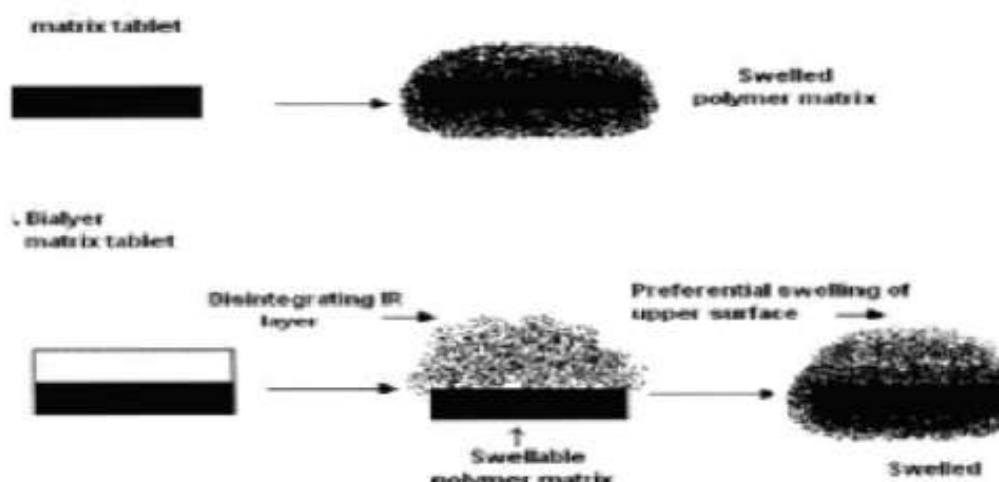


Figure 17 : Libération d'un comprimé bicouche par un système matriciel flottant [25]

➤ Les systèmes matriciels bioadhésifs

De la même façon, le comprimé bicouche est constitué d'une couche à libération immédiate qui se délite dès son arrivée dans l'estomac. Et, l'autre couche, à libération prolongée, est composée d'une matrice hydrophile. Son temps de séjour dans le tractus digestif est augmenté (de 4 à 8 fois) par adhésion au mucus de la paroi gastrique. En effet, celui-ci est constitué de glycoprotéines qui se lient aux polymères hydrophiles intégrés dans la formule de la couche à libération prolongée, via des forces de Van der Waals. Lorsque les forces de liaison ne sont plus suffisantes pour retenir le médicament dans l'estomac, il est absorbé au niveau de l'intestin.

➤ Les systèmes matriciels gonflables

Il s'agit de comprimés assez volumineux (jusqu'à 23 mm de long pour un comprimé ovale). Après ingestion, le liquide gastrique va faire rapidement gonfler le comprimé jusqu'à une taille suffisamment importante qui empêche son passage à travers le pylore. Ce système matriciel va subir une bioérosion et ne pourra atteindre l'intestin que lorsqu'il aura été suffisamment dégradé. Le comprimé bicouche peut être constitué de 2 couches à libération immédiate, 2 couches à libération prolongée (figure 18) ou une couche à libération immédiate et une couche à libération prolongée (figure 19) [25,27].

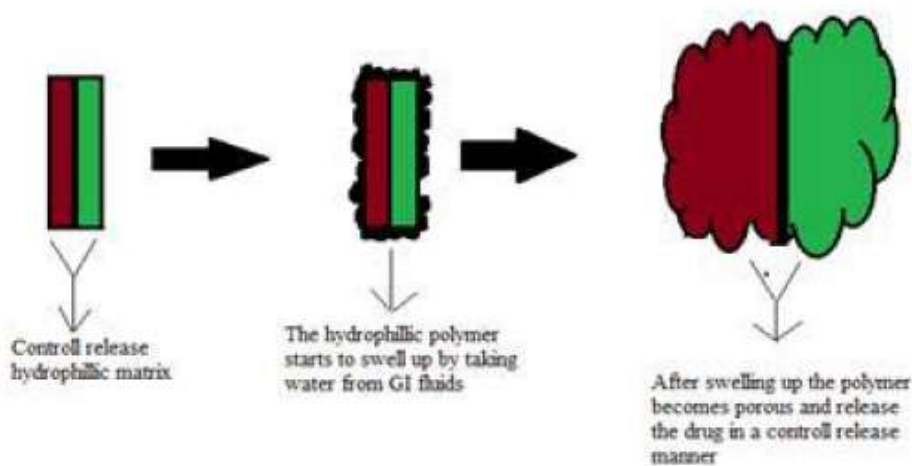


Figure 18 : Libération d'un comprimé bicouche constitué de deux couches à libération prolongée [25]

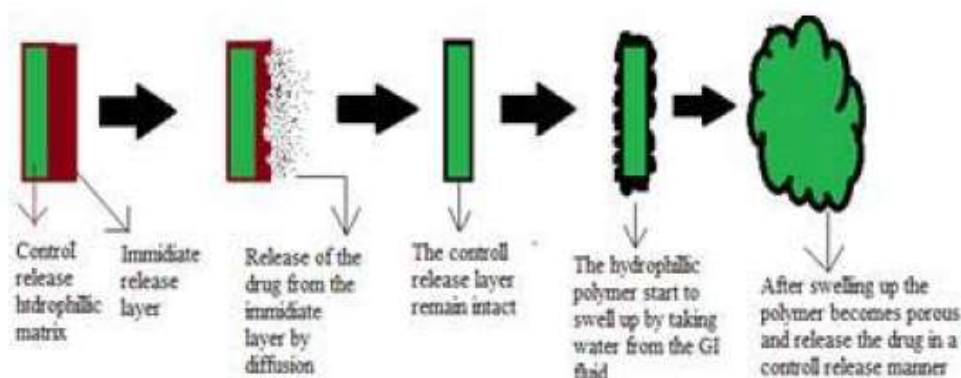


Figure 19 : Libération d'un comprimé bicouche constitué d'une couche à libération prolongée et d'une couche à libération immédiate [25]

En résumé, les comprimés multicouches présentent de nombreux avantages dus à leurs propriétés mais ils possèdent également quelques inconvénients présentés ci-après.

3.1.2.2 Avantages et inconvénients des comprimés multicouches

Avantages des comprimés multicouches

- Forme unitaire
- Faible coût par rapport à d'autres formes galéniques.
- Léger et compact
- Conditionnement facile et peu cher
- Grande stabilité chimique et microbienne
- Convient pour la production à grande échelle
- Production possible sur une presse conventionnelle (en ajoutant des modules supplémentaires)
- Pelliculage possible
- Meilleure observance des patients :
- Diminution du nombre de prises quotidiennes
- Identification facile du médicament

Inconvénients des comprimés multicouches

- Formulation difficile :
 - Pour obtenir la biodisponibilité voulue
 - Pour obtenir un comprimé multicouche de qualité
- Production plus complexe et plus coûteuse qu'un comprimé conventionnel
- Impossible de comprimer certains produits

Les comprimés multicouches sont constitués de grains différents comprimés ensemble. Les procédés d'obtention des grains et leur compression sont décrits dans le chapitre suivant.

3.2 PROCEDES DE FABRICATION

3.2.1 Généralités

La compression transforme un mélange (poudre ou grain) en comprimé qui subira d'autres opérations avant sa mise sur le marché (enrobage, conditionnement...). Ainsi, le mélange à comprimer doit être apte à la compression pour permettre l'obtention de comprimés de masses régulières et de propriétés satisfaisantes.

Les qualités requises pour les mélanges à comprimer sont les suivantes :

- Le mélange doit être homogène. Cette caractéristique permet de garantir l'uniformité de teneur des comprimés puisque chaque dose unitaire contient la même quantité de PA.
- Le mélange doit être fluide. De bonnes propriétés d'écoulement garantissent l'uniformité de masse des comprimés. En effet, un remplissage précis et rapide des matrices permet d'obtenir des comprimés de masses régulières tout en fonctionnant à des cadences de compression élevées.
- Le mélange doit pouvoir s'agglomérer par réduction du lit de poudre sous la pression. Les particules sont capables de rester liées les unes aux autres après la compression afin de produire des comprimés solides.
- Le mélange doit garantir la libération du PA selon le programme désiré. Les temps de désagrégation et dissolution doivent répondre aux normes de la Pharmacopée.

Dans la pratique, rares sont les mélanges (PA et excipients) aptes à la compression directe. Dans la majorité des cas, les mélanges subissent un traitement particulier : la granulation, afin de posséder les qualités requises à la compression. Il existe 2 procédés de granulation : la granulation par voie sèche et la granulation par voie humide. Le choix du procédé se fait en fonction des caractéristiques des matières premières utilisées. En densifiant les particules, la granulation permet d'obtenir une granulométrie homogène, ce qui a pour rôles :

- D'assurer un bon écoulement
- De maintenir l'homogénéité du mélange en évitant le phénomène de ségrégation de poudres de granulométries différentes par « fixation de la composition du mélange ». En effet, l'homogénéité obtenue après un mélange peut être altérée par les vibrations produites lors des transferts et durant les procès.

- Réduire les risques de contaminations croisées dues à la dissémination de particules très fines [21,22,24].

3.2.2 La granulation humide

La granulation humide permet de transformer des particules de taille et de forme différentes en agglomérats solides plus ou moins poreux appelés granulés ou grains.

La formation des grains, se fait de façon aléatoire, par des chocs entre les particules du mélange, qui sont ensuite liées entre elles par l'action d'un liquide nommé solution liante ou solution de mouillage. Cette voie de granulation est la plus répandue car elle permet une agglomération très efficace des poudres. Cependant, elle est utilisée uniquement lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité [22,27].

Dans la majorité des cas, l'agglomération par impact s'effectue dans des appareils de type mélangeurs à grandes vitesses (à fort cisaillement) car ils favorisent la mise en contact des particules et la granulation. Par ailleurs, elle peut également être mise en œuvre dans des granulateurs à lit fluidisé ou des mélangeurs-granulateurs lents (à faible cisaillement) [30].

Les mélangeurs-granulateurs à taux de cisaillement élevés utilisent une action mécanique pour assurer le mélange de la poudre. L'effet de cisaillement est induit par le mouvement d'un mobile d'agitation composé d'un ensemble de pales rotatives à axe horizontal ou vertical (figures 20 et 21).

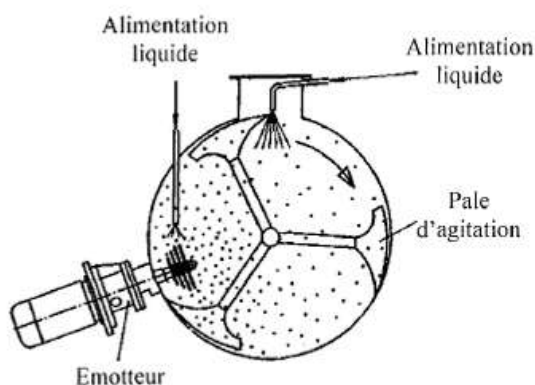


Figure 20 : Un mélangeur-granulateur horizontal (à fort cisaillement) [28]

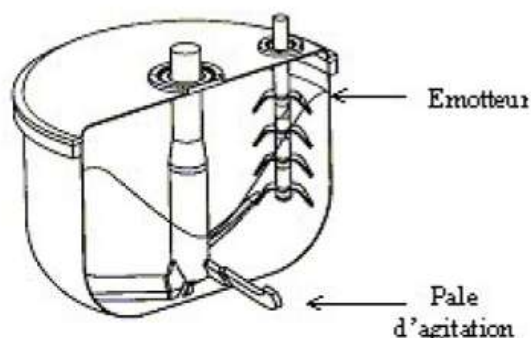


Figure 21 : Un mélangeur-granulateur vertical (à fort cisaillement) [28]

Mis à part, l'obtention d'un mélange efficace et homogène, le cisaillement permet de densifier les particules et de leur donner une forme sphérique. En comparaison à la granulation en lit fluidisé, les mélangeurs-granulateurs permettent d'obtenir des granulés plus compacts et de forme plus régulière.

La granulation humide est une opération qui comporte plusieurs étapes [22,28] :

1) Le mélange à sec des différents excipients et du PA constituant la formule à granuler.

Un des excipients joue un rôle déterminant dans la formation du grain : le liant. Il peut être incorporé à sec lors du mélange des matières premières ou en solution dans le liquide de mouillage.

2) Le mouillage du mélange de poudres.

Un liquide de mouillage est ajouté, par simple ajout ou par pulvérisation en fines gouttelettes, sur le mélange à granuler. Le choix du solvant est effectué en fonction de la solubilité du produit. Les contraintes liées à l'emploi des solvants organiques (risque explosif, sécurité de l'opérateur, tests de solvants résiduels) incitent à préférer l'eau comme solvant lorsque son usage est compatible avec le produit.

Le liquide ainsi ajouté au mélange de poudres crée des liaisons entre les particules appelées « ponts liquides ». Ces derniers permettent la croissance des grains par une combinaison judicieuse de forces capillaires et visqueuses. L'agent mouillant agit donc comme un agent de liaison. Sa fonction est de fournir à la poudre des propriétés cohésives et rhéologiques appropriées pour permettre la formation de grains. La croissance des grains est alors proportionnelle à la quantité de solution de mouillage, et fonction de l'agitation mécanique.

Suivant la quantité de liquide à la surface des particules, plusieurs états du grain peuvent être distingués : l'état pendulaire, l'état funiculaire, l'état capillaire et l'état de gouttelettes (figure 22). En effet, le mouillage provoque une coalescence des particules : le liquide libre se trouvant en surface crée des forces de liaison entre les grains, tout en produisant une déformation plastique de leur surface. Cette plasticité engendre une sphéronisation des grains créés, favorisée par une agitation mécanique et par des chocs entre les particules [22].

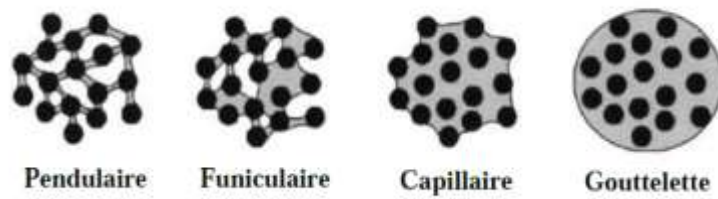


Figure 22 : Evolution des grains au fur et à mesure que la quantité de liquide ajoutée augmente [30]

A un faible taux d'humidité, le mouillant forme une lentille aux points de contact entre les particules ; c'est l'état pendulaire. Les particules s'assemblent via la tension de surface solide-liquide-air et la pression hydrostatique du pont liquide. Lorsque la quantité de mouillant augmente, les lentilles de liquide coalescent pour former une continuité partielle du milieu interparticulaire ; c'est l'état funiculaire. Puis l'état capillaire est atteint lorsque tout l'espace entre les particules est occupé par le liquide de mouillage, et un ménisque concave se forme à la surface de l'agglomérat. Enfin, l'état de gouttelettes apparaît lorsque le liquide entoure complètement le granulé. Si cet état se produit, il y a surmouillage. Les grains formés sont alors trop durs. Ceci est dû à un excès de liquide de mouillage et peut conduire à des problèmes d'écoulement, de densité, mais aussi de compression et de dissolution du PA [28].

Le mouillage est une opération influencée d'une part par les caractéristiques des matières premières, et d'autre part par les variables technologiques et les conditions opératoires retenues. En effet, de nombreux facteurs peuvent avoir une influence sur la qualité des grains : le volume et le débit de mouillage, la vitesse du mélangeur, la durée de mélange ou encore le taux de chargement de la cuve.

3) Le séchage du grain humide

Il permet d'obtenir un grain avec un taux d'humidité résiduelle adapté à son passage en compression. Le solvant est évaporé laissant des dépôts de liant sous forme de ponts solides qui assurent la cohésion des agglomérats. Le séchage a lieu en lit fluidisé ou en chambre chaude. Par la suite, le grain sec est calibré afin d'obtenir des granulés de taille homogène.

3.2.3 La granulation sèche

La granulation sèche ou compactage est un procédé d'agglomération mécanique de poudres, sans mise en œuvre de solution liante. Ce type de granulation est utilisé pour les produits sensibles à l'humidité ou incompatibles avec les solvants. Cependant, la limite de la granulation sèche est la thermosensibilité des matières premières car l'augmentation de température subie est importante.

Ce procédé consiste à forcer le passage de la poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse, permettant ainsi d'améliorer les propriétés rhéologiques et l'aptitude à la compression de la poudre (en densifiant la matière). L'alimentation des rouleaux en poudre se fait par un système de vis sans fin (figure 23).

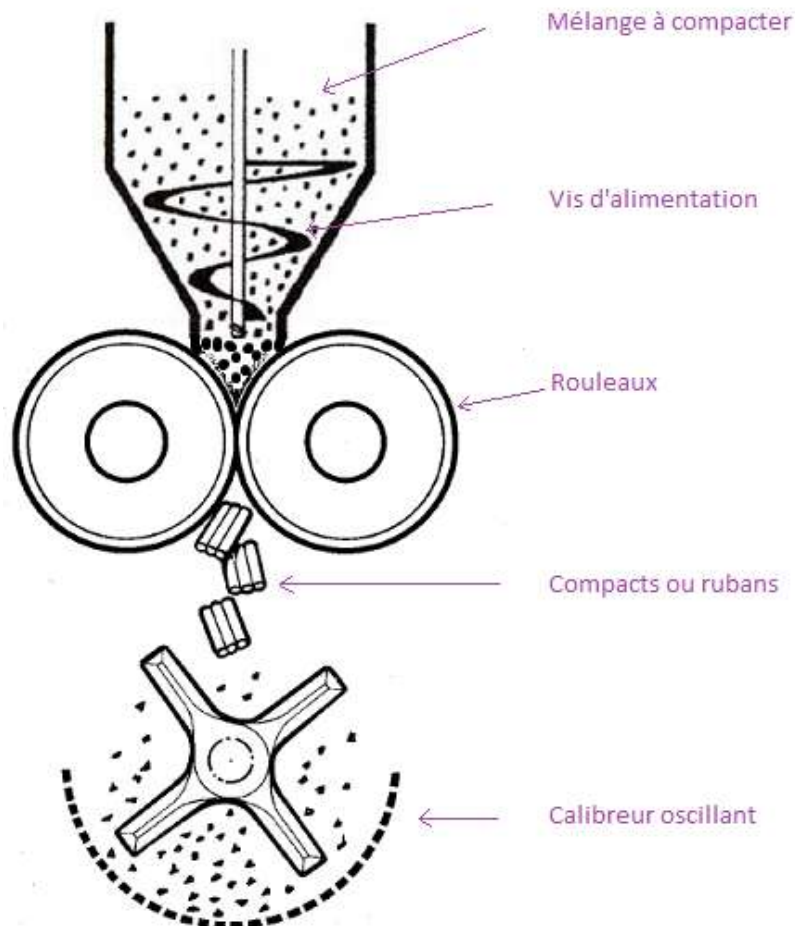


Figure 23 : Principe du compactage [22]

A sa sortie des rouleaux, la poudre est sous forme d'un solide compact ou d'une feuille.

Dans le cas des produits à faible densité apparente, une source de vide peut être installée au niveau de l'alimentation en poudre pour faciliter le compactage. Ainsi, ce système permet de diminuer la résistance à la pression exercée par les rouleaux pour les produits à forte rétention d'air.

Pour obtenir une bonne qualité du compact (ni trop dur, ni trop friable), les réglages principaux sont ceux des vitesses de la vis d'alimentation et des rouleaux, la force de compactage en est la résultante. Lorsque la vitesse d'alimentation est trop faible et la vitesse des rouleaux trop élevée, alors aucun compact n'est créé. Cela a pour conséquences la production de fines particules, un mauvais écoulement du mélange final et donc des problèmes en compression.

Une fois sortis des rouleaux, les compacts sont calibrés afin d'obtenir une distribution granulométrique uniforme. Cette opération est effectuée au moyen d'un calibre oscillant. Le mobile oscillant force le solide à passer à travers la maille de la grille.

Les rendements de granulation sèche sont supérieurs à ceux de la granulation humide car elle offre l'avantage de pouvoir travailler en continu et donc de diminuer les pertes, par rapport à un travail en discontinu. Cependant, son utilisation est limitée car elle n'est applicable qu'aux produits ayant une bonne aptitude au compactage.

3.2.4 La compression : Généralités

3.2.4.1 Définition et physique de la compression

La compression est l'opération visant à réduire le volume d'un lit de poudres sous l'effet d'une contrainte, appelée force de compression, pour obtenir un système cohésif, le comprimé. Elle se décompose en 3 étapes (figure 24) :

- Etape 1 : rapprocher les particules entre elles en chassant l'air interparticulaire.
- Etape 2 : augmenter les surfaces de contact entre particules en les déformant.
- Etape 3 : Agglomérer les particules entre elles par formation de liaisons (ponts solides ou forces d'attraction).

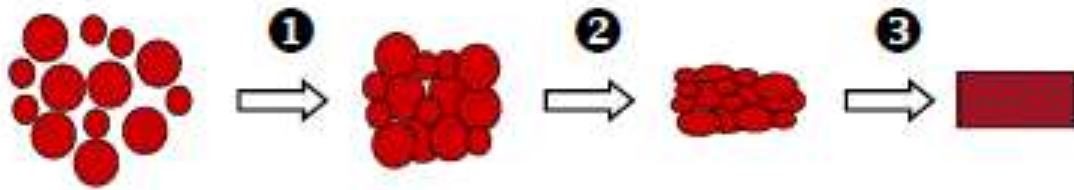


Figure 24 : Etapes de la formation d'agglomérats de particules

Au cours de ces différentes phases, l'épaisseur du lit de poudre diminue progressivement tandis que la force appliquée augmente.

Afin d'être cohésif, le mélange de poudre doit disposer des 2 propriétés suivantes :

- Etre compressible, c'est-à-dire être apte à diminuer de volume sous l'effet d'une contrainte. L'air interparticulaire est éliminé et la poudre tassée.
- Etre comprimable, c'est-à-dire être apte à acquérir de la cohésion sous l'effet d'une contrainte. Les particules sont déformées sous la pression et restent liées lorsqu'il n'y plus de contrainte exercée. Elles doivent avoir un comportement plastique (figure 25).

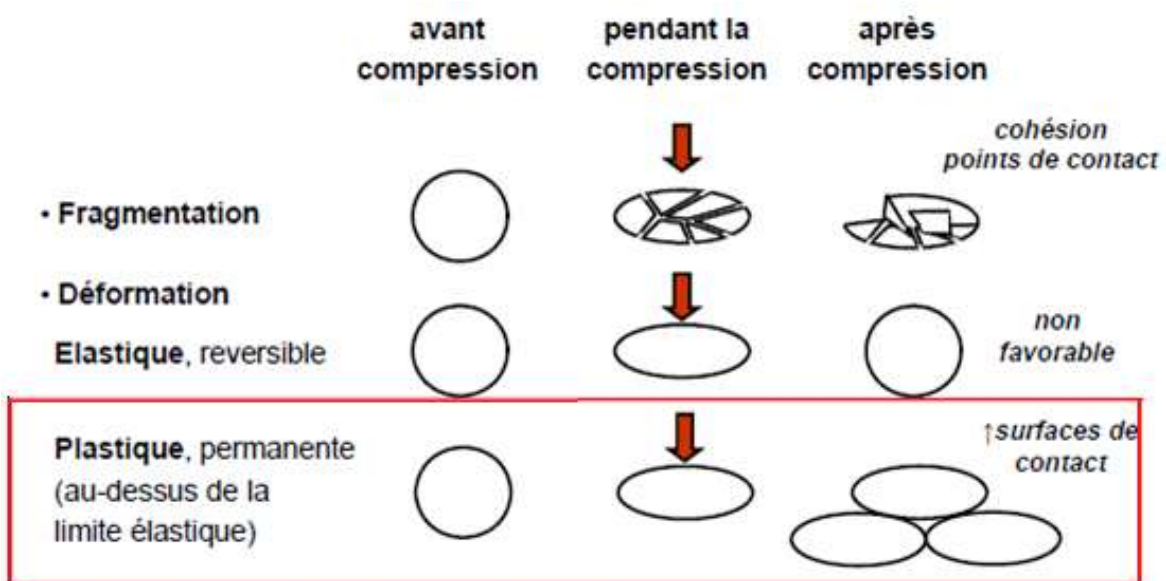


Figure 25 : Les 3 types de déformation des particules sous la contrainte

Les poudres ayant un comportement élastique rendent les comprimés susceptibles au phénomène de clivage : séparation du comprimé en plusieurs couches [31] (figure 26).



Figure 26 : Clivage d'un compact de lactose après éjection [31]

3.2.4.2 Les presses rotatives

Historiquement, la compression a d'abord été réalisée sur des presses à comprimer alternatives. De nos jours, elles ne sont plus utilisées en production puisqu'elles ont une cadence très faible (500 à 1000 comprimés/heure) comparée à celle des nouvelles presses rotatives qui produisent de 50 000 à 1 000 000 comprimés/heure pour les plus performantes. Les machines alternatives peuvent encore être employées pour la mise au point galénique de comprimés ou pour l'obtention de comprimés de grande taille (production vétérinaire) du fait de leur forte puissance. Dans cette partie, seules les presses rotatives seront décrites.

Toutes les presses sont munies d'un plateau circulaire horizontal perforé appelé tourelle. Les matrices sont insérées dans ces trous verticaux et réparties à égale distance du centre. Elles reçoivent le mélange de poudre lors de l'étape de remplissage puis celui-ci y est comprimé lors de la pré-compression et de la compression. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle (figure 27). A chaque révolution, chaque système poinçons-matrice produit un comprimé après avoir effectué 5 étapes : remplissage de poudre, dosage, pré-compression, compression et éjection du comprimé.



Figure 27: Poinçons et matrices

A chaque étape, la position des poinçons supérieurs et inférieurs est différente. Elle est réglée au moyen de rampes fixes appelées chemins de came. La compression est obtenue lorsque les poinçons se trouvent au niveau de deux galets d'acier qui les forcent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur la poudre située dans les matrices.



Figure 28 : Vue réelle d'une presse à comprimer rotative

3.2.4.3 Le cycle de compression

La formation d'un comprimé sur presse rotative s'effectue en 5 étapes décrites ci-après.

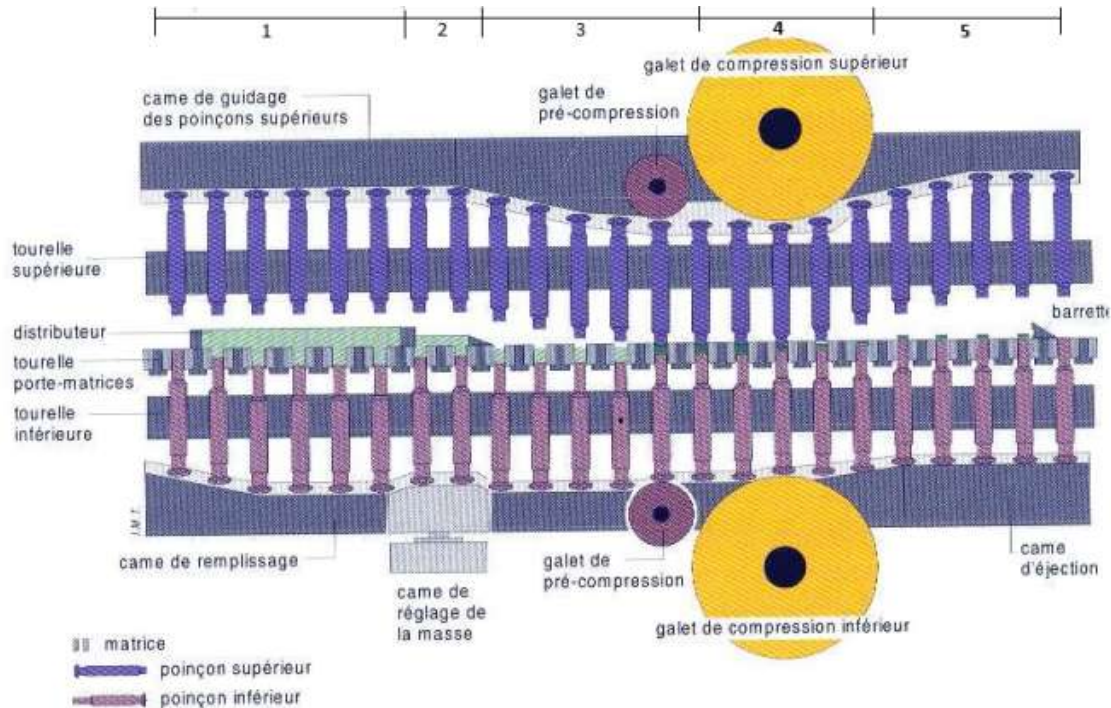


Figure 29 : Principe de compression sur une presse à comprimer rotative [22]

1) Le remplissage.

La rotation de la tourelle entraîne l'outillage (poinçon supérieur, matrice et poinçon inférieur) au niveau du distributeur de poudre. Il alimente de façon forcée les matrices en poudre par rotation de pales qui garantissent une distribution régulière du grain et donc une homogénéité de masse. Le poinçon supérieur reste en position haute tandis qu'une came de guidage fait descendre le poinçon inférieur à sa position la plus basse. Le volume de poudre dans la matrice est alors maximal et supérieur à la quantité de poudre nécessaire pour un comprimé.

2) Le dosage.

La tourelle continue sa rotation et arrive au niveau de la came de dosage. Le poinçon inférieur remonte légèrement jusqu'à la position qui correspond exactement à la masse de poudre désirée. Puis, en sortie de distributeur, une patte d'arasage évacue le surplus de poudre dans une goulotte de récupération. L'excès de poudre sera réintégré dans le distributeur par la suite.

3) La pré-compression

Après son passage sur la came de dosage le poinçon inférieur redescend légèrement. Cette position de sous-remplissage permet d'éviter un jaillissement de poudre lorsque le poinçon supérieur pénètre dans la matrice. Le poinçon supérieur est guidé par sa came de descente et pénètre ainsi progressivement dans la matrice. Lorsque la rotation de la tourelle amène les poinçons au niveau des galets de pré-compression supérieur et inférieur, ils exercent tous les deux une pression sur le lit de poudre car le poinçon inférieur remonte et le poinçon supérieur descend dans la matrice. La poudre est alors tassée par élimination de l'air interparticulaire.

4) La compression

Immédiatement après la pré-compression, la rotation de la tourelle amène les poinçons au niveau des galets de compression supérieur et inférieur. La pression exercée sur la poudre est alors encore plus forte car l'écart entre les 2 poinçons est réduit, la taille des galets de compression étant supérieure à ceux de pré-compression. Le comprimé est formé.

5) L'éjection

Le poinçon supérieur se remet à hauteur maximale, sa position pour un nouveau cycle. Le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé formé vers la sortie machine par une barrette d'éjection. Les comprimés hors normes sont éjectés via un déflecteur de triage puis un déflecteur de sortie.

3.2.4.4 Les principaux réglages sur une presse à comprimer rotative

Un comprimé doit répondre à différentes spécifications : l'uniformité de masse, la dureté, la friabilité, l'épaisseur, la désagrégation. Pour obtenir un comprimé conforme plusieurs réglages sont nécessaires :

- Le choix de la hauteur de la came de dosage permet d'ajuster la masse des comprimés. En effet, son réglage agit sur la position du poinçon inférieur lors du remplissage.
- Le réglage de l'écartement entre les deux galets de compression permet d'ajuster la dureté du comprimé. La pression de compression maximale exercée doit être déterminée. En effet, l'application d'une pression excessive sur une poudre avec de mauvaises propriétés de comprimabilité aboutit à une casse de l'outillage.
- L'épaisseur est la résultante des réglages de masse et de dureté.

- La came de remplissage utilisée correspond à la hauteur de chambre de compression nécessaire à la taille du comprimé produit.
- La vitesse de rotation de la tourelle doit être un compromis entre qualité des comprimés et productivité.
- La vitesse de rotation des pales du distributeur doit être adaptée aux caractéristiques du produit et la vitesse de rotation de la tourelle.
- Le système d'aspiration de la presse doit être suffisant pour éviter une dégradation de l'équipement. Il ne doit pas être excessif car, dans ce cas, il engendre de la perte de matières.

Les contrôles réguliers en cours de fabrication permettent de régler ces différents paramètres et d'assurer l'obtention de comprimés de caractéristiques constantes.

3.2.4.5 Les systèmes de régulation

Ils permettent de réajuster le volume de remplissage de la chambre de compression. Ces systèmes sont indispensables puisqu'il existe une variabilité intra-lots lors de la compression. En effet, lorsque la masse volumique de poudre varie en cours de lot, elle entraîne une variation de la masse du comprimé puisque le réglage effectué (l'écartement défini entre les deux poinçons) est un volume. Un écoulement irrégulier de poudre ainsi qu'un tassement de la poudre à comprimer par les vibrations de la presse peuvent modifier la masse volumique de la poudre. La détection de la variation de la quantité de poudre et l'ajustement du volume de dosage s'effectuent grâce à des systèmes de régulation automatique présentés ci-après. Ils réalisent en permanence des mesures pour s'assurer que les paramètres définis au démarrage restent stables afin d'obtenir des comprimés de caractéristiques constantes.

Le système le plus courant est basé sur la force de compression. Le principe est que la masse de poudre dans la chambre de compression est proportionnelle à la force de compression exercée (pour un même écartement des poinçons). La force de compression est mesurée par une jauge de contrainte située sur le galet de compression. Le système analyse chaque variation de force de compression comme une variation de masse, et agit sur la hauteur de la came de dosage pour réguler la hauteur de remplissage de poudre dans la chambre de compression. Par contre, si une force de compression est hors des limites de tolérances, les comprimés concernés n'ont alors pas une masse conforme et sont éjectés individuellement.

Le second système est basé sur la variation de l'épaisseur de comprimé au niveau de la pré-compression. Un capteur de déplacement, situé sur le poinçon supérieur, mesure la diminution du volume de poudre lorsqu'il tasse la poudre en pénétrant dans la matrice. Une variation de déplacement correspond à une variation de masse. Le système se régule automatiquement en réglant la came de dosage. L'avantage de ce système est qu'il existe une relation linéaire entre l'épaisseur et la masse, qui ne nécessite pas d'ajustements mathématiques constants.

En conclusion, quel que soit le système de régulation, les mesures sont réalisées par rapport à un volume de poudre et non à une masse. Il est donc nécessaire de contrôler, tout au long de la compression d'un lot, la masse des comprimés pour vérifier qu'elle est conforme. Cependant, les presses les plus récentes disposent d'un système de pesée en sortie de machine, qui est pris en compte lors de la régulation effectuée par la presse à comprimer.

3.2.4.6 Systèmes annexes

A leur sortie de presse, les comprimés sont dépoussiérés par leur passage sur un système de tamis vibrants. De plus, pour supprimer tout risque de présence de particules métalliques au sein des comprimés, un détecteur de métaux est présent en sortie de dépoussiéreur. La déviation de son champ magnétique provoque l'élimination des comprimés concernés dans un contenant à part.

3.2.5 La compression multicouche

Les comprimés multicouches sont produits par compressions successives de grains différents, sur des machines rotatives adaptées à cette technologie (figure 30).

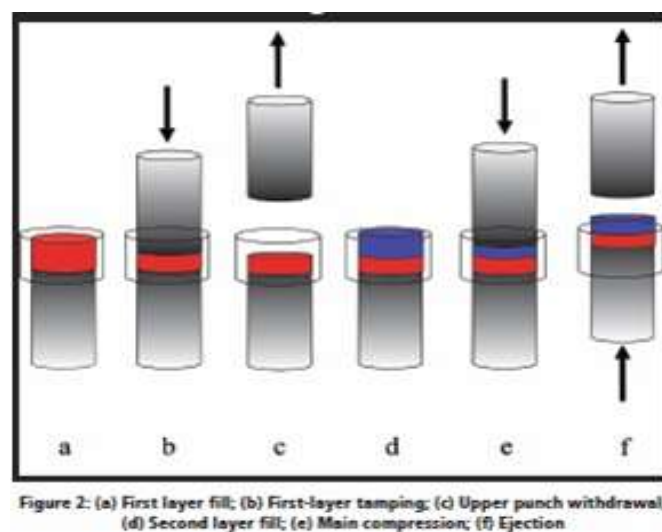


Figure 30 : Principe de la compression multicouche [32]

Afin de produire un comprimé multicouche de qualité répondant aux exigences BPF, l'équipement doit être capable de prévenir les problèmes les plus fréquemment rencontrés lors de la compression multicouche :

- La séparation des couches (mauvaise cohésion)
- Une dureté insuffisante
- Une contamination croisée entre les couches
- Une séparation visuelle floue entre les couches
- Des mauvais rendements de production
- Un contrôle imprécis de la masse des différentes couches.

3.2.5.1 Les différents types de presse utilisées

1) Presse à simple compression

Elle comporte deux distributeurs contenant chacun un des grains. Lors de la rotation de la tourelle, les matrices sont remplies successivement par chacun des grains, l'un sur l'autre. Puis le comprimé est formé par compression en une ou deux étapes (pré-compression et compression). Les deux couches dans la matrice se mélangent légèrement à leur interface et dans la plupart des cas, il n'y a pas de séparation nette entre les deux couches une fois le comprimé produit. Ce procédé comporte des limites puisqu'il n'y a pas de contrôle individuel de la masse de chacune des couches. De plus, le dwell-time (temps pendant lequel les poinçons restent dans leur position entre les galets de pré-compression et compression) est très court. Ceci est dû à la petite taille des galets et a pour conséquences une faible désaération du lit de poudre ainsi que des problèmes de clivage et de dureté insuffisante.

Pour obtenir une production répondant aux exigences qualité, les presses à double compression sont préférées [27].

2) Presse à double compression

Le principe de fonctionnement est le même qu'une presse monocouche en-dehors du fait qu'un tour de tourelle correspond à deux cycles complets. Chaque couche comporte un poste de pré-compression, un poste de compression principale, un distributeur de poudre et une sortie de comprimés. Le premier cycle concerne la première couche : la matrice est remplie au niveau du distributeur de poudre puis cette poudre est pré-comprimée et comprimée. Ensuite la matrice contenant la poudre comprimée arrive au niveau du deuxième distributeur de poudre, le poinçon inférieur descend pour permettre son remplissage par le deuxième grain

puis le comprimé subit à nouveau une pré-compression et une compression, c'est le deuxième cycle (figure 31). Un comprimé subit alors quatre étapes de compression avant d'être éjecté. Ce procédé permet un contrôle individuel de la masse de chacune des couches [27].

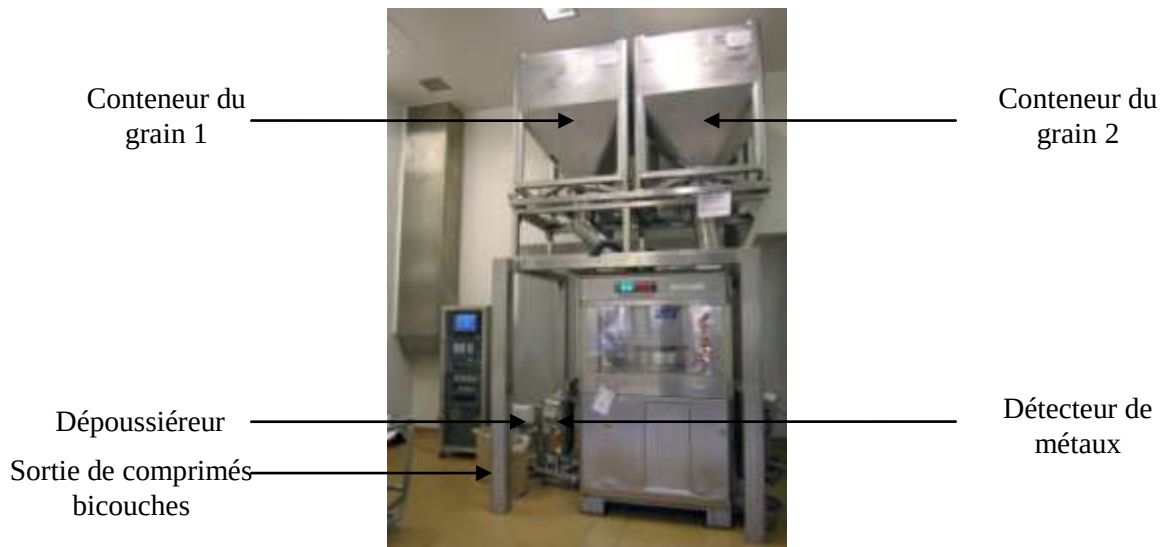


Figure 31 : Presse à double compression

3.2.5.2 Les systèmes de régulations utilisés

Limites des presses à comprimer avec système de régulation basé sur la force de compression :

Le contrôle de la masse individuelle de chacune des couches se fait par mesure de la force de compression principale exercée sur la première couche puis celle exercée sur le comprimé entier. La mesure de la force de compression principale et l'étude de ses variations permet l'ajustement automatique de la profondeur de remplissage de la matrice en cours de production. Lorsque celle-ci est hors des limites de tolérances, les comprimés concernés n'ont alors pas une masse conforme et sont éjectés individuellement.

Afin d'obtenir une cohésion entre les deux couches du comprimé, il est nécessaire que la force de compression appliquée sur la première couche soit faible pour qu'elle puisse interagir avec la seconde couche lors de la compression finale. Mais à force faible, le système de contrôle de la force de compression n'est pas suffisamment sensible ce qui pose le problème de la précision de la masse des deux couches. Ce problème fondamental, inhérent au principe de la surveillance de la force de compression est résolu à l'aide d'un contrôle de masse basé sur le déplacement [26].

Avantages des presses à comprimer avec système de régulation basé sur le déplacement :

Contrairement au système de régulation basé sur la force de compression, la précision de la masse de poudre mesurée augmente lorsque la force de compression appliquée diminue. C'est une véritable innovation, en particulier pour la technologie multicouche qui nécessite une faible force de compression sur la première couche pour assurer une cohésion entre les deux couches lors de la compression finale. Les problèmes de clivage et séparation des couches sont éliminés. De plus, le dwell-time entre la pré-compression et la compression est augmenté ce qui permet d'avoir des comprimés de dureté suffisante notamment à cadence élevée. Le risque de contamination croisé est éliminé et la séparation visuelle entre les deux couches est nette du fait de la double compression.

PARTIE II :

Partie pratique

**Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du
rendement de fabrication d'un comprimé bicouche**

1 LA PRESENTATION DU PROJET

1.1 MISSION ET CONTEXTE

L'objectif du projet est l'amélioration des rendements de fabrication d'un comprimé bicouche appelé le « produit B », dont la production est réalisée par la société FAMAR, sur le site de l'Aigle.

Il fait partie des cinq projets du service production pour l'année 2013 du module « amélioration des performances globales ». Ces cinq projets ont été définis par le responsable de production et validés par la direction. Ils concernent chacun des produits à fort potentiel financier, c'est-à-dire à gros volume ou avec un fort potentiel d'amélioration en terme de qualité (aspect, stabilité...) ou performances industrielles.

Dans le but de minimiser les pertes et de renforcer la confiance du client, le projet a été structuré selon la méthode DMAIC. Cet outil permet d'identifier les causes des pertes, de les évaluer et de mettre en place les actions les plus appropriées pour les limiter.

1.2 LE PRODUIT

1.2.1 Présentation

Le produit B est un comprimé sécable à libération prolongée. En application des recommandations de l'agence européenne du médicament établissant la posologie journalière maximale de produit B à 200 mg/jour au lieu de 300mg/jour, le produit B 150mg est retiré du marché au profit du produit B LP 100mg en juillet 2010. Le médicament est commercialisé sous la forme de comprimé de 0,5g conditionnés par 20 en blister puis en étui.

Il se présente sous la forme d'un comprimé bicouche constitué d'une couche blanche et d'une couche jaune (figure 32).



Figure 32 : Comprimés de produit B

La libération prolongée est assurée par une libération continue du PA grâce à une action diphasique. En effet, la dose d'attaque est obtenue par libération immédiate du principe actif contenu dans la couche blanche. Et la couche jaune assure une libération prolongée du PA qu'elle contient grâce à un système matriciel hydrophile. La concentration plasmatique est ainsi maintenue dans la zone thérapeutique pendant 8 à 12h.

1.2.2 Composition

Chacune des deux couches contient 50 mg de PA. La composition et le rôle des excipients sont détaillés ci-dessous. La taille de lot final est de 915 kg soit 1 800 000 comprimés.

Couche blanche à libération immédiate

- PA micronisé : l'intérêt du principe actif micronisé est l'augmentation de la biodisponibilité, en effet celui-ci est destiné à être libéré immédiatement (dose d'attaque).
- Le starlac® est le nom commercial d'une préparation constituée de 85% de lactose monohydraté et 15 % d'amidon de maïs.
 - Lactose monohydraté : utilisé comme diluant, il permet de compléter le volume de matière pour réaliser le comprimé.
 - Amidon de maïs : agent de désagrégation type « gonflant », il est insoluble dans l'eau mais très absorbant, il fait éclater la texture du comprimé afin d'augmenter la vitesse de désagrégation et la libération du principe actif.
- La silice colloïdale : agent d'écoulement, permet l'amélioration de la fluidité du grain et la régulation de son écoulement. Elle favorise également le tassement en compression.

- Le stéarate de magnésium : lubrifiant antifric tion, est intégré dans le mélange avant compression car il permet d'éviter l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la presse à comprimer. C'est également un agent antigrippage. Il donne un bel aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés.

Couche jaune à libération prolongée

- PA non micronisé : la micronisation n'est pas indiquée pour une libération prolongée.
- L'hydroxyéthylcellulose est un polymère hydrophile de haut poids moléculaire, très visqueux et non digestible. Ce liant est incorporé à sec dans le mélange ce qui permet de réaliser la granulation humide avec de l'eau. Au contact des liquides digestifs, la matrice de la couche jaune du comprimé gonfle et forme un gel barrière très visqueux. La solution de PA traverse cette barrière par diffusion osmotique dans le réseau macromoléculaire du gel. Ce système matriciel hydrophile est donc responsable de la libération prolongée du PA puisqu'il subit une bioérosion au cours de la digestion.
- L'hydrogénophosphate de calcium dihydraté est un diluant qui a une bonne comprimabilité (durcisseur).
- L'oxyde de fer est un colorant de couleur jaune.
- Le stéarate de magnésium : rôle identique à celui introduit dans la couche blanche.
- L'eau purifiée est utilisée comme liquide de mouillage lors de la granulation humide. Elle s'évapore durant la fabrication et ne rentre donc pas dans la formule unitaire du produit.

1.2.3 Procédé de fabrication

Les procédés d'obtention du grain jaune et du grain blanc sont présentés ci-après.

1.2.3.1 La fabrication du grain jaune

1.2.3.1.1 Flowchart du grain jaune

Le procédé de fabrication du grain jaune est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Matières	Etapes	Paramètres de conduite	Contrôles en cours
PA .CALCIUM HYDROGENOPHOSPHATE .HYDROXYETHYLCELLULOSE .OXYDE DE FER JAUNE TAMISE .EAU PURIFIEE .MAGNESIUM (STEARATE DE) TAMISE	ENVIRONNEMENT	.Propreté et Identification des locaux .Propreté et Etiquetage du matériel	
	PESEES	.Conformité des composants .Masse des composants	
	MELANGE	.Vitesse mélangeur .Vitesse émotteur	.Durée
	MOUILLAGE	.Vitesse mélangeur	.Durée
	GRANULATION	.Vitesse émotteur	.Ampérage mélangeur .Puissance émotteur .Aspect
	SECHAGE	.Température air entrée	.Température air sortie .Humidité résiduelle
	CALIBRAGE	.Ouverture de maille	
	LUBRIFICATION	.Vitesse mélangeur	.Durée .Rendement

Tableau 3 : Flowchart du grain jaune

1.2.3.1.2 Obtention du grain jaune par granulation humide

La granulation humide est un procédé d'agglomération des poudres, visant à former des particules de plus grandes tailles. Elle permet d'une part d'améliorer les propriétés d'écoulement et l'aptitude à la compression de la couche jaune, et d'autre part d'éviter la ségrégation du mélange de poudres de granulométries différentes en « fixant la composition ».

La granulation humide est un enchaînement de plusieurs étapes, nécessaires à la formation des granulés. Elle est effectuée dans un mélangeur-granulateur et le séchage a lieu dans un LAF. Pour des raisons de capacité du matériel, la masse de poudre jaune à granuler est divisée en 4.

1) Le mélange à sec des différents excipients et du PA

Après avoir été pesées, les matières premières sont introduites dans la cuve du mélangeur-granulateur. Il s'agit d'un mélangeur-granulateur à taux de cisaillement élevé, le mélange de la poudre est induit par le mouvement d'un mobile d'agitation composé d'un ensemble de pales rotatives à axe vertical.

L'hydroxyéthylcellulose joue un rôle déterminant dans la formation du grain puisque c'est un liant. Elle est incorporée à sec lors du mélange des matières premières.



Figure 33 : Le mélangeur-granulateur

2) Le mouillage du mélange de poudre

Le liquide de mouillage utilisé est l'eau purifiée. Elle est incorporée au mélange de poudre, dans le mélangeur-granulateur, sous forme de fines gouttelettes à l'aide d'une pompe. La solubilisation de l'hydroxyéthylcellulose provoque la création « ponts liquides » entre les particules. Ces derniers permettent la croissance des grains par une combinaison de forces capillaires et visqueuses. Les vitesses du mélangeur et de l'émoteur ainsi que le débit de la pompe et la durée de mouillage ont été préalablement définis lors de la validation du procédé.

3) Le séchage en lit d'air fluidisé

La masse humide est transférée dans la cuve du sécheur à lit fluidisé. Le débit et la température d'air de fluidisation ainsi que l'ouverture des clapets d'entrée et sortie d'air sont parfaitement validés afin d'obtenir un séchage homogène. Le filtre retenant les particules dans le LAF est secoué toutes les minutes pendant 10 secondes afin de le désobstruer des fines. L'arrêt du séchage est déterminé par la température de sortie d'air et confirmé par la valeur d'humidité résiduelle de la poudre jaune.



Figure 34 : Séchoir à lit d'air fluidisé

1.2.3.2

La fabrication du grain blanc

1.2.3.2.1 Flowchart du grain blanc

Le procédé de fabrication du grain blanc est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Matières	Etapes	Paramètres de conduite	Contrôles en cours
.PA MICRONISE .STARLAC .SILICE COLLOÏDALE	ENVIRONNEMENT	.Propreté et Identification des locaux .Propreté et Etiquetage du matériel	
	PESEES	.Conformité des composants .Masse des composants	
	PRE-MELANGE	.Vitesse mélangeur	.Durée
	TAMISAGE	.Ouverture de maille	
	MELANGE	.Vitesse mélangeur	.Durée
.MAGNÉSIUM (STÉARATE DE) TAMISE	COMPACTAGE	.Vitesse des rouleaux .Vitesse vis d'alimentation	.Durée .Force de compactage .Suivi du tassement .Aspect du compact
	CALIBRAGE	.Ouverture de maille	
	LUBRIFICATION	.Ouverture de maille .Vitesse mélangeur	.Durée .Rendement

Tableau 4: Flowchart du grain blanc

1.2.3.2.2 Obtention du grain blanc par granulation sèche (ou compactage)

La granulation sèche ou compactage est un procédé d'agglomération mécanique de poudres, sans mise en œuvre de solution liante. Les matières premières, après avoir subi un pré-mélange, subissent un passage forcé entre les deux rouleaux. Les vitesses de rotation de la vis d'alimentation et des rouleaux sont définies. La résultante, la force de compactage, doit être comprise dans une fourchette de 10 kN.

Une fois le produit compacté entre les deux rouleaux, il est calibré sur un calibre oscillant. Le diamètre de la maille de sa grille est fixé dans le dossier d'AMM. En sortie du calibre

oscillant, les compacts sont acheminés dans un deuxième conteneur par un système de transfert pneumatique.



Figure 35: Atelier compactage

1.2.3.3 Les procédés de fabrication communs aux deux grains

1.2.3.3.1 Les pesées

Les matières premières sont stockées au magasin puis transférées en centrale de pesées.

Les différentes pesées sont effectuées en sachets plastiques placés dans des fûts, avec un maximum de 40 kg par pesée pour des raisons de manutention. Elles sont ensuite stockées en zone de fabrication.

1.2.3.3.2 Tamisage / Calibrage

Le tamisage est le passage non forcé de la poudre à travers une maille de tamis. Ce procédé permet un émottage de la poudre et l'élimination des amas de poudre d'une matière première ou d'un mélange. Après le pré-mélange, la poudre blanche est tamisée avec un tamis dont l'ouverture de maille est de 1,60mm, elle est définie en fonction de la granulométrie de la poudre blanche à tamiser et de celle souhaitée.

Le calibrage, quant à lui, est un procédé de passage forcé de particules à travers une grille de maille définie. Après granulation, pour éviter la ségrégation et le démelange, il permet d'obtenir des particules de taille homogène. Le grain jaune et le grain blanc subissent donc

chacun un calibrage avant le mélange final. Celui-ci se réalise sur un calibre oscillant équipé d'une grille avec une ouverture de maille de 1,00mm. Le lubrifiant est également calibré et sa quantité est ajustée en fonction du rendement de granulation pour obtenir un grain présentant un écoulement apte à être comprimé. En effet, un grain trop lubrifié peut mal se comprimer (dureté faible et friabilité non conforme) ou se dissoudre trop lentement (du fait de l'hydrophobie des lubrifiants).

La vitesse de calibrage est adaptée pour éviter le colmatage de la grille ou l'échauffement du grain. Il existe par ailleurs un risque de rupture de la grille lorsque le granulé est très dur, c'est pourquoi un contrôle visuel de celle-ci est nécessaire à chaque changement de lot.

Des détecteurs de métaux sont présents en sortie de presse à comprimer afin de s'assurer qu'aucune particule métallique n'est présente dans les comprimés.

1.2.3.3.3 Le mélange à sec

Le principal objectif d'un mélange est d'obtenir un mélange homogène, c'est-à-dire une concentration de PA constante en tout point du mélange. Le mélange à sec s'effectue dans un mélangeur par retournement, en conteneur ce qui engendre un mouvement individuel et aléatoire des particules. Afin d'éviter toute ségrégation, la durée et la vitesse de mélange sont déterminées pour chaque type de mélange.



Figure 36 : Mélangeur par retournement

Les 2 types de mélange effectués durant le process sont :

- Le pré-mélange des différentes matières du grain blanc avant compactage.

Le PA micronisé est introduit dans le mélangeur en sandwich entre les excipients car celui-ci est très collant. En agissant ainsi, on évite l'agglomération du principe actif sur la vanne et les parois du conteneur.

- La lubrification du grain jaune et du grain blanc après granulation.

La lubrification consiste en l'incorporation du lubrifiant (stéarate de magnésium) en phase externe dans le mélange précédemment granulé pour faciliter l'écoulement dans les trémies d'alimentation de la presse à comprimer. Cette étape s'effectue dans le mélangeur par retournement (figure 36).

1.2.3.4 La fabrication des comprimés bicouches

Les comprimés bicouches sont produits sur une presse à comprimer double compression. Les deux conteneurs de grain sont situés sur l'équipement et la descente de poudre dans les matrices se fait par gravité (figure 30). Cependant, le remplissage des matrices est également forcé par la rotation des pales présentes dans les distributeurs de poudre (figure 37).



Figure 37 : Face avant de la presse à comprimer

Une presse double compression est constituée de deux cycles pour aboutir à la formation d'un comprimé bicouche. Le premier cycle concerne la couche blanche : la matrice est remplie au niveau du distributeur de poudre blanche puis cette poudre est pré-comprimée et comprimée. Ensuite la matrice contenant la poudre blanche comprimée arrive au niveau du distributeur de poudre jaune, le poinçon inférieur descend pour permettre son remplissage par le grain jaune puis le comprimé subit à nouveau une pré-compression et une compression, c'est le deuxième cycle (voir paragraphe 3.2.4).

A leur sortie de la presse à comprimer, les comprimés sont dépoussiérés par un système de tamis vibrants. Ils passent également à travers un détecteur de métaux avant d'être stockés dans un bigbag.

Le système de régulation du volume de remplissage est basé sur la mesure de la force de compression. Le contrôle de la masse individuelle de chacune des couches se fait donc par mesure de la force de compression principale exercée sur la première couche (blanche) puis celle exercée sur le comprimé entier.

2 APPLICATION DE LA METHODE DMAIC A L'AMELIORATION DU RENDEMENT DE FABRICATION DU PRODUIT B

Le DMAIC se compose d'un ensemble d'outils successifs, qui permettent de passer d'une problématique complexe présentant des variables non maîtrisées, à une amélioration et une maîtrise du processus. Cette méthodologie est adaptée au projet d'amélioration des rendements du produit B car la quantité de déchets est un paramètre de suivi facilement mesurable. Il permettra d'identifier les causes des pertes, de les évaluer et de mettre en place les actions les plus appropriées pour les limiter. La finalité du projet est de réduire les pertes afin de renforcer la confiance du client qui actuellement est insatisfait.

2.1 DEFINE

2.1.1 Etat des lieux et objectifs à atteindre

L'objectif du projet est l'amélioration des rendements de production d'un comprimé bicouche : le produit B 100mg.

Dans le contrat signé par le client, le produit B a été coté à 91%, ce qui signifie que la facturation au client est basée sur des rendements de production ciblés à **91%** (résultat de la fabrication et du conditionnement). Le client achète le principe actif et le fournit directement à Famar, il en tolère donc au maximum 9% de pertes. En conséquence : si la moyenne annuelle des rendements de production n'atteint pas 91% de produit fini, Famar doit payer la différence de principe actif « perdu ». Or en 2012, la moyenne des rendements de fabrication sur 8 lots est de 87,9% pour des rendements de conditionnement à 98,2%. La moyenne des rendements de production est donc de **86,3%**, ce qui représente une perte de 13,7% de principe actif par lot. La moyenne des rendements en 2012 est inférieure à celle de 2013 car elle inclut les 3 lots de validation qui génèrent plus de pertes que les lots de routine car les paramètres sont mis au point (tableau 5).

Année	Nombre de lots au 11/02/2013	Moyenne des rendements de fabrication	Moyenne des rendements de conditionnement	Moyenne des rendements de production
2012	8	87,9 %	98,2 %	86,3 %
2013	8	91,8 %	98,2 %	90,1 %

Tableau 5: bilan des rendements en 2012 et 2013

L'enjeu du projet est donc d'améliorer au maximum les rendements afin d'éviter :

- L'insatisfaction du client ; un client satisfait ne change pas de sous-traitant et peut donc potentiellement commander de nouveaux produits au groupe Famar.
- Une perte financière pour Famar : le coût du remboursement du PA au client, le coût de la perte des excipients (achetés par Famar) et des frais directs de production associés, le coût du traitement des déchets engendrés par les mauvais rendements.

2.1.1 Analyse financière

La perte financière tous coûts confondus sur l'année 2012 et le début de l'année 2013 est d'environ 16000 euros. Elle est majoritairement constituée du coût du remboursement du PA au client puisque l'objectif de 91% n'est pas atteint. Le coût des excipients et du fonctionnement du service de production représente 45% de la perte totale.

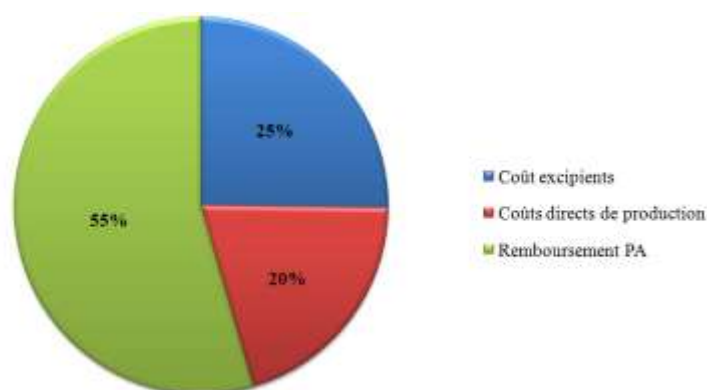


Figure 38 : Répartition des pertes financières

2.1.2 Le périmètre du projet

La réalisation du diagramme SIPOC permet de définir clairement le périmètre du projet.

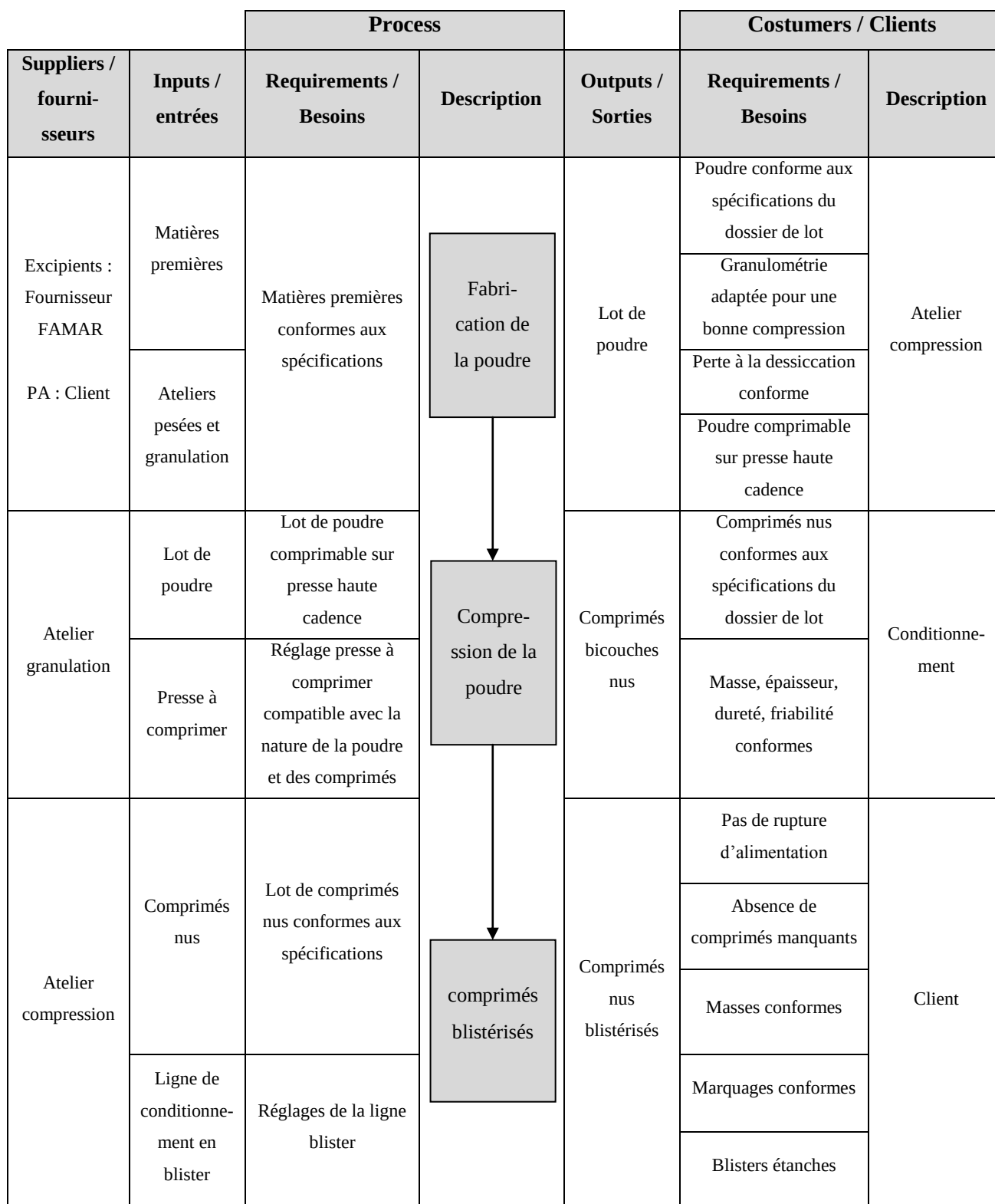


Figure 39: Diagramme SIPOC du procédé de productin du produit B

2.1.3 Où agir ?

Au vu des résultats présentés dans le tableau 5, on comprend aisément qu'il faut **améliorer les rendements de fabrication** puisque le conditionnement génère peu de pertes (rendement à 98,2%).

De plus, le diagramme ci-contre réalisé à partir des rendements moyens dans les différents ateliers de fabrication met en évidence le fait qu'il faut **agir plus particulièrement en compression** pour augmenter les rendements finaux. En effet, les rendements dans les ateliers compactage et granulation humide sont excellents puisqu'ils sont respectivement de 99,7% et 99,6%.

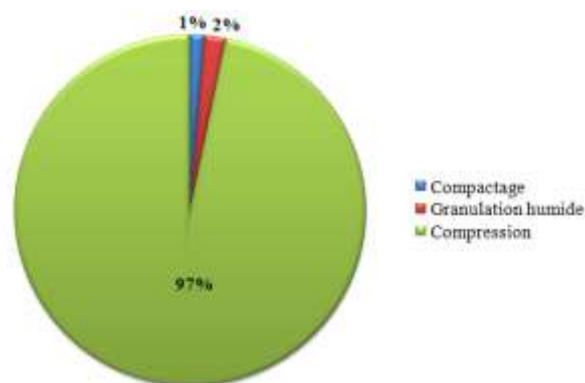


Figure 40 : Répartition des pertes de poudre en fabrication par lot

2.1.4 Suivi du projet

Le chef de projet et le sponsor

Le chef de projet est la personne chargée au quotidien du suivi du déroulement et de l'avancement du projet. Le sponsor est la personne la plus concernée par le processus et par les gains que le projet va apporter. Dans notre cas, il s'agit du responsable de production. C'est lui qui a élu le projet comme faisant parti des cinq projets de l'année 2013 du module « amélioration des performances globales ». Sa fonction consiste à soutenir le projet et à veiller à la pérennisation des améliorations.

Les propriétaires des processus

Le projet concerne et impacte directement les encadrants en fabrication, qui sont les propriétaires des processus à améliorer :

- La responsable de fabrication
- Le chef d'équipe fabrication
- Le responsable de la maintenance qui est susceptible d'avoir à mettre en place les améliorations (modifications de matériel, mécanique, électricité...)

D'autre part, après la première campagne de production, l'état d'avancement du projet est présenté au directeur du site et aux responsables impliqués : responsable production, responsable fabrication, responsable AQO, pharmacien responsable, pharmacien libérateur de lot et responsable cotation.

L'équipe

Elle est constituée de la responsable fabrication, du chef d'équipe fabrication, des opérateurs de la maintenance et des opérateurs de granulation et compression.

Tout au long du projet, l'implication des opérateurs est essentielle car ils sont les experts des équipements et processus à améliorer. Les encadrants apportent leurs connaissances techniques et participent à la prise de décision. Ils seront le relais managérial du chef de projet après la clôture du projet, ils doivent donc être totalement impliqués pour que le projet se pérennise ultérieurement.

D'autre part, s'agissant d'un projet d'amélioration continue, le lean manager du site apporte son aide et oriente dans les stratégies à développer.

2.2 MEASURE

La phase « Mesurer » consiste à collecter toutes les informations nécessaires à l'analyse des rendements de compression. Cette étape est essentielle à l'application de la méthode DMAIC puisque sa particularité est d'être basée uniquement sur des données réelles. Par la suite, les relations de cause à effet basées sur les données relevées seront exposées dans la phase « Analyser ».

2.2.1 Répartition des pertes en compression

La première étape de mesure à consister à répertorier les types de déchets en compression pour chaque lot produit depuis le lancement du médicament sur le site. Ces données sont détaillées dans les dossiers de lot ainsi que dans le fichier de destruction des déchets pharmaceutiques de l'usine. Les résultats sont présentés ci-dessous.

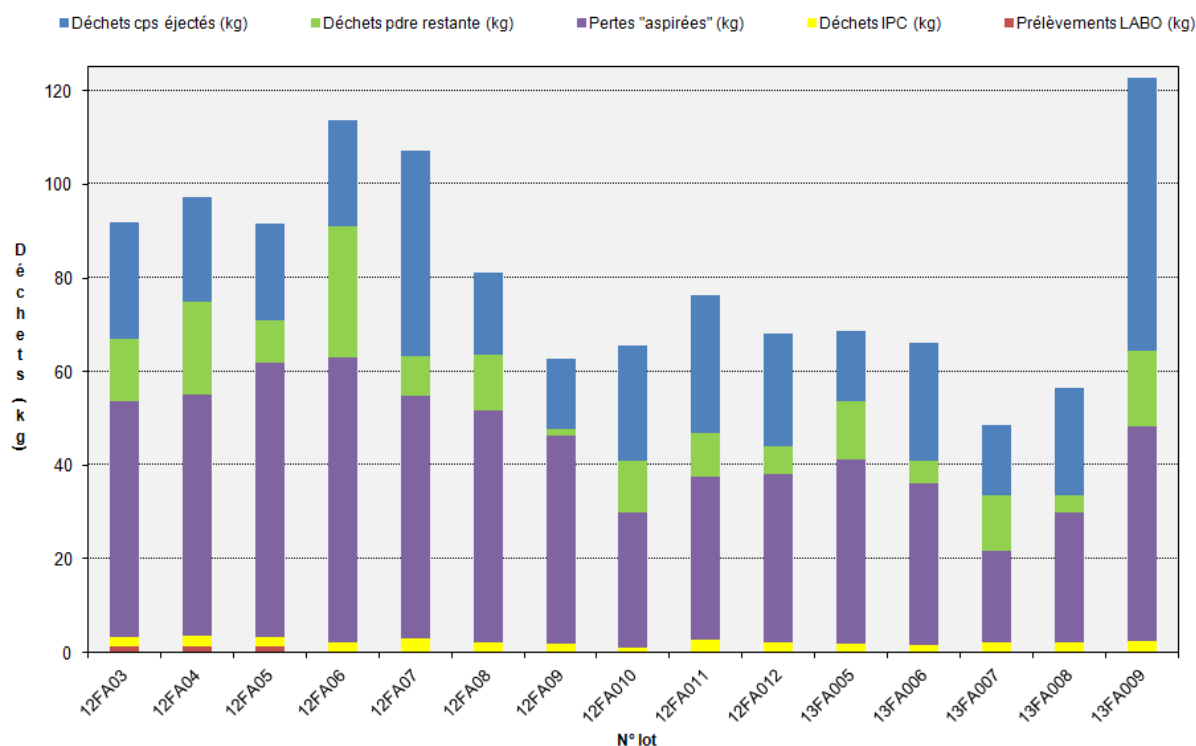


Figure 41 : Répartition des pertes en compression

Le premier lot produit n'a volontairement pas été intégré puisque celui-ci a subi des pertes exceptionnelles dues au fait que c'est le premier lot de validation. Il n'est pas représentatif de la production de routine.

Cet histogramme nous montre une **variabilité importante** de la répartition des déchets alors que **tous les lots sont comprimés sur la même presse**. C'est le reflet d'un procédé peu robuste.

De plus, on note que les 3 principales causes de pertes sont :

- les comprimés éjectés : en moyenne 25,9 kg par lot, varient de 14,9 à 58,4 kg suivant les lots
- la poudre restante : en moyenne 14,4 kg par lot, varie de 1,6 à 63,9 kg suivant les lots
- les pertes par aspiration : en moyenne : 46,6 kg par lot, varient de 19,6 à 111,2 kg suivant les lots.

Dans ce cas, la loi de Pareto (loi des 80/20) n'est pas applicable. Les 3 types de déchets se trouvent dans les mêmes proportions. Il faut donc agir sur ces 3 sources de pertes pour améliorer de façon importante les rendements de compression.

2.2.2 Origine des pertes en compression

2.2.2.1 Les comprimés éjectés

L'écoulement des comprimés produits par la presse se compose de 2 voies : l'une destinée au transport des comprimés non conformes, l'autre pour les comprimés conformes. L'ouverture de la voie souhaitée est réalisée au moyen d'un aiguillage commandé par un aimant rotatif.

Le système de tri des comprimés est constitué de 2 déflecteurs :

- Le déflecteur de triage (ou tri rapide) **élimine les comprimés non conformes** individuellement. Les comprimés concernés sont ceux dont la force de compression mesurée est hors des limites de tolérance définies.
- Le déflecteur de sortie **élimine systématiquement tous les comprimés** produits à **chaque mise en et hors service** de la presse. La durée d'éjection définie est de 6 secondes.

2.2.2.2 La poudre restante et les pertes par aspiration

Les **pertes par aspiration** correspondent à la quantité de poudre aspirée par le système de dépoussiérage de la presse à comprimer. Ce système est nécessaire puisqu'il évite l'empoussièrément de l'équipement et le mélange des 2 grains. La **poudre restante** en est la conséquence directe. En effet, la trémie contenant le grain jaune et la trémie contenant le grain blanc se vident à la même vitesse. Or, par exemple, si le grain blanc est plus aspiré que le grain jaune, ce dernier sera en surplus à la fin du lot et sera jeté.

2.2.3 « Trouble shooting » : recherche de toutes les causes potentielles de pertes

La deuxième étape est une opération de trouble shooting. Cette expression anglaise désigne un processus de recherche logique et systématique de résolution de problèmes. Ce type de processus est nécessairement mis en place pour des process complexes, dans lesquels un même problème peut avoir des causes multiples ou différentes.

Tout d'abord, elle consiste à identifier toutes les causes potentielles de pertes en discutant avec les opérateurs et la responsable de fabrication. Puis, toutes les données en relation avec les causes identifiées sont récoltées. Elles sont présentées dans le tableau ci-après.

Origine des pertes	Collecte des données en relation avec :
Pertes par aspiration (et poudre restante)	• Le système d'aspiration de la presse à comprimer • Le système de distribution de poudre et son étanchéité • Le type de poudre restante
Comprimés éjectés	• Mauvaises propriétés d'écoulement du grain blanc • Arrêts de la presse à comprimer • Réglages de démarrage de lot non optimisés

Tableau 6 Bilan des données à collecter

Les données sont compilées dans un tableau après avoir été récupérées dans les dossiers de lot mais également auprès des services : développement, maintenance, assurance qualité, réglementaire et techniques. Une enquête pour connaître les actions mises en place, au fur et à mesure des lots, pour pallier les anomalies observées fait également partie de la phase de « Mesure ».

2.3 ANALYZE

Après avoir collecté toutes les données nécessaires, elles sont analysées puis éliminées progressivement jusqu'à définir les paramètres critiques influençant les rendements.

Le bilan des investigations est présenté sous forme de diagramme d'Ishikawa.

2.3.1 Les pertes par aspiration

2.3.1.1 Principe de fonctionnement du système de dépoussiérage

La pression d'aspiration dans l'enceinte de la presse est paramétrée dans le système de commandes de la presse. Elle est de 5,4 mBar et reste constante car elle est régulée automatiquement par l'ouverture plus ou moins importante d'une vanne dans le conduit de dépoussiérage. Par ailleurs, la particularité de la compression bicouche est qu'il ne faut pas de contamination croisée entre les 2 grains. Par conséquent le système de recyclage de poudre utilisé pour la compression monocouche n'est pas utilisable (une patte d'arasage réintègre la poudre répandue sur la tourelle dans les distributeurs de poudre). C'est la raison pour laquelle, la valeur de **pression d'aspiration** paramétrée dans la presse est **plus importante lors de la compression bicouche**. En effet, elle doit aspirer la poudre présente sur la tourelle afin d'éviter un encrassement de la presse, en particulier au niveau des tiges des poinçons

supérieurs et inférieurs. De plus, un joint est installé au niveau de chaque distributeur de poudre afin de garantir leurs étanchéités. Il est fixé à l'aide 12 vis.



Figure 42 : Distributeur de poudre (vue de dessous)

2.3.1.2 Diagramme d'Ishikawa

L'analyse 5M menée est présentée sur le diagramme ci-dessous. Les mentions rayées correspondent aux causes qui ont été éliminées.

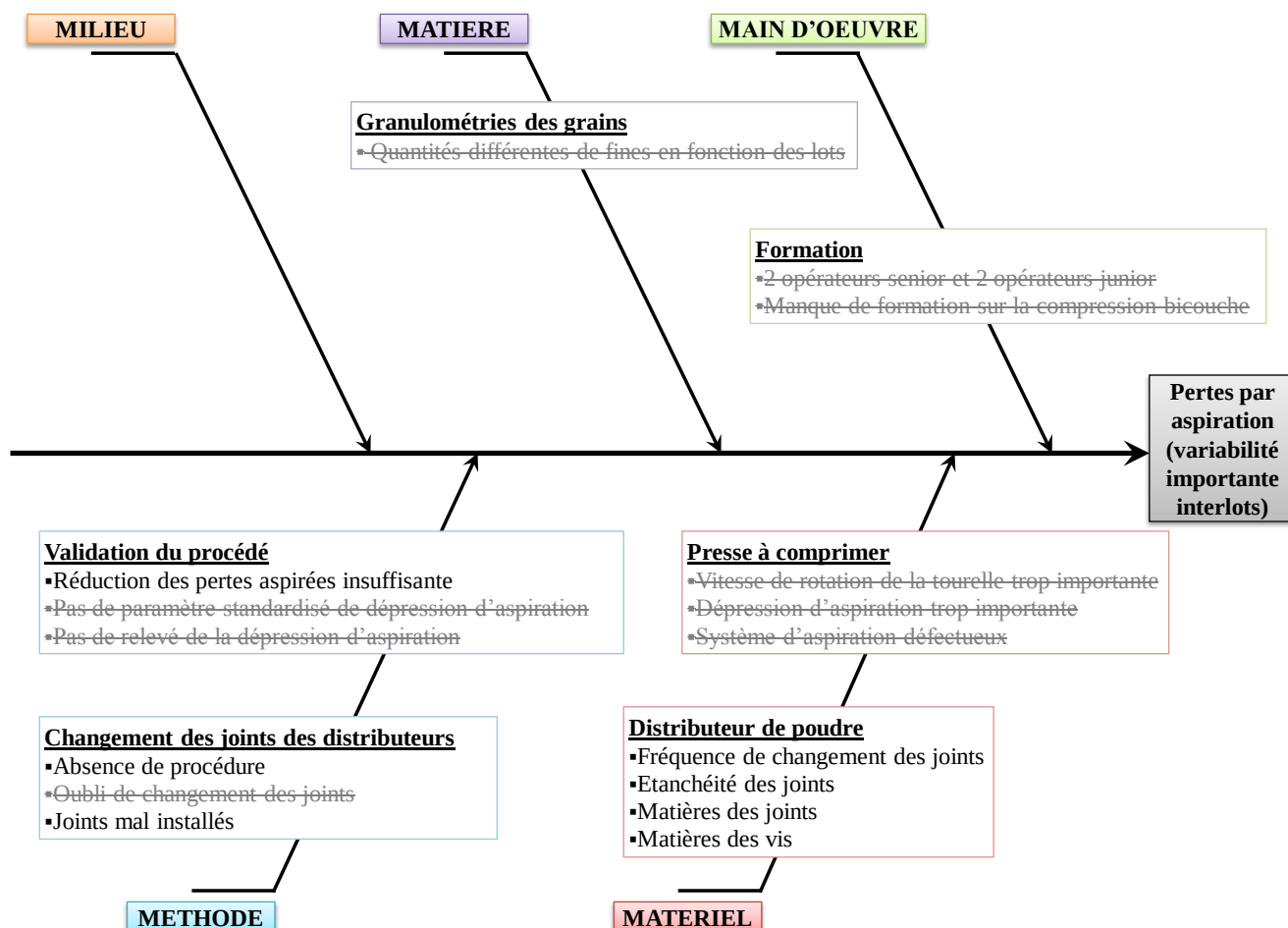


Figure 43 : Diagramme d'Ishikawa des pertes par aspiration

2.3.1.3 Milieu

A priori, il n'y a aucun impact du milieu puisque la pression d'aspiration du dépoussiérage est paramétrée et régulée par la presse à comprimer.

2.3.1.4 Matière

La comparaison des profils granulométriques prouvent qu'ils sont tous similaires. Les lots qui ont subi le plus de pertes par aspiration ne comportaient pas plus de fines. Celles-ci sont plus volatiles et donc plus facilement aspirées par le système de dépoussiérage.

2.3.1.5 Main d'œuvre

Deux des quatre opérateurs en compression sont juniors. De plus, le produit B est le seul produit bicouche fabriqué dans l'usine, il y a donc peu de recul sur cette opération (seulement 16 lots déjà produits). Cependant, la presse à comprimer utilisée pour la technologie bicouche est également utilisée pour la compression monocouche et le fonctionnement est basé sur le même principe. La main d'œuvre n'a pas d'impact sur les quantités de pertes aspirées puisque les réglages sont identiques à ceux réalisés quotidiennement par les opérateurs.

2.3.1.6 Méthode

Le procédé a été validé malgré une moyenne des pertes aspirées à 53kg, générant 13kg de poudre jaune restante, soit un total de 7,5% de pertes de produit. De plus, la valeur de dépression d'aspiration paramétrée (5,4 mBar) n'est pas précisée dans les dossiers de lot. Mais ce n'est pas critique car elle est modifiable uniquement par la maintenance. Cela explique également le fait qu'il n'y ait pas de relevé de sa valeur à intervalles réguliers.

Les joints des distributeurs sont changés en cours de lot par les opérateurs. Cependant il n'existe pas de procédure pour cette opération. Sur un des 16 lots, un joint a été mal installé et les fuites provoquées ont aggravé les pertes par aspiration. Il n'y a jamais eu d'oubli de changement de joints. **Le montage correct des joints est un paramètre critique** car il impacte fortement les quantités de poudre aspirées.

2.3.1.7 Matériel

La vitesse de rotation de la tourelle est toujours identique (65000 comprimés/heure), ce facteur n'explique pas les variations de quantités de pertes aspirées entre les lots. De plus, cette vitesse est assez faible. La pression d'aspiration du système de dépoussiérage a été

ajustée de façon à éviter l'empoussièrement de la presse et une contamination croisée entre les 2 grains. Le système de dépoussiérage n'est pas défectueux.

Les paramètres les plus critiques qui ressortent de cette analyse 5M sont ceux qui concernent l'étanchéité des joints des distributeurs de poudre. Lors de la compression du 1^{er} lot de validation, il y a eu 111 kg de pertes aspirées, ceci est dû au fait qu'il n'y a eu qu'un seul joint sur chacun des 2 distributeurs tout au long du lot. A partir du 2^{ème} lot, **les joints des distributeurs ont également été changés en milieu de lot**, ce qui a permis de diviser par 2 les pertes aspirées (52 kg en moyenne). Le PA est corrosif et creuse les joints ; ce qui induit une sortie de poudre des distributeurs qui est ensuite aspirée par le système de dépoussiérage. A partir du 9^{ème} lot, **la matière des joints a été modifiée** pour une matière plus résistante à la corrosion : le téflon. Ceci a eu 2 conséquences :

- Diminution des pertes aspirées de 52 à 33kg soit un gain de rendement de compression de 2,1%.
- Inversion du type de poudre restante en fin de lot. Pour les 8 premiers lots, il s'agissait de grain jaune puis du grain blanc pour les 8 derniers lots. En réalité, la moyenne des quantités de grain jaune aspirées avant et après le changement de matière de joint est identique : 20,2 kg. A l'inverse, la moyenne des quantités de grain blanc aspirées après la modification du joint a nettement diminué : 32,8 à 13,2 kg. L'inversion de la couleur de poudre restante est alors logique : la poudre blanche est moins aspirée que la poudre jaune, cette dernière devient alors en surplus à la fin du lot. Cette diminution s'explique par le fait que le grain blanc contient plus de fines que le grain jaune : 34,0% de particules inférieures à 90µm contre 13,2% pour le grain jaune. Constitué d'une matière plus résistante, le joint est moins abimé et il y a donc moins de sorties de grain blanc qui est très volatil.

Les vis utilisées pour fixer les joints sont en PEHD1000. Des vis en téflon ont été testées sur 3 lots mais la finesse de leur tête fait qu'elles sont très abimées par la corrosion de la poudre. Le risque est qu'elles cassent en cours de lot et qu'elles génèrent une contamination croisée des poudres dans les matrices (présence de points jaunes dans la couche blanche et inversement). Ci-après, la deuxième partie du module « analyser » qui concerne les éjections de comprimés.

2.3.2 Les comprimés éjectés

2.3.2.1 Mauvaises propriétés d'écoulement du grain blanc

2.3.2.1.1 *Le mécanisme d'éjection*

Lorsqu'une poudre a de **mauvaises propriétés d'écoulement**, la **masse de poudre distribuée dans la matrice varie** et induit une variation proportionnelle de la force de compression appliquée. Le système de contrôle mesure alors une force de compression hors des limites de tolérance et **éjecte les comprimés** concernés via son système de tri. De plus, le système de contrôle de la force de compression n'est pas suffisamment sensible pour mesurer de façon fiable la faible force de compression appliquée sur la couche blanche (1,6kN). Cela génère l'éjection de comprimés non conformes en masse car la presse a plus de difficultés à stabiliser la masse du comprimé en ajustant automatiquement la profondeur de remplissage de la matrice. En conséquence, la variation relative de la force de compression de la couche blanche est de 10% contre 3% pour le comprimé bicouche comprimé à 18kN. En résumé, la **quantité de comprimés éjectés est un bon indicateur des propriétés d'écoulement** du grain blanc.

Pour rappel, le grain blanc est obtenu par compactage (granulation sèche).

2.3.2.1.2 *Diagramme d'Ishikawa*

L'analyse 5M menée est présentée sur la figure 44. Les mentions rayées correspondent aux causes qui ont été éliminées.

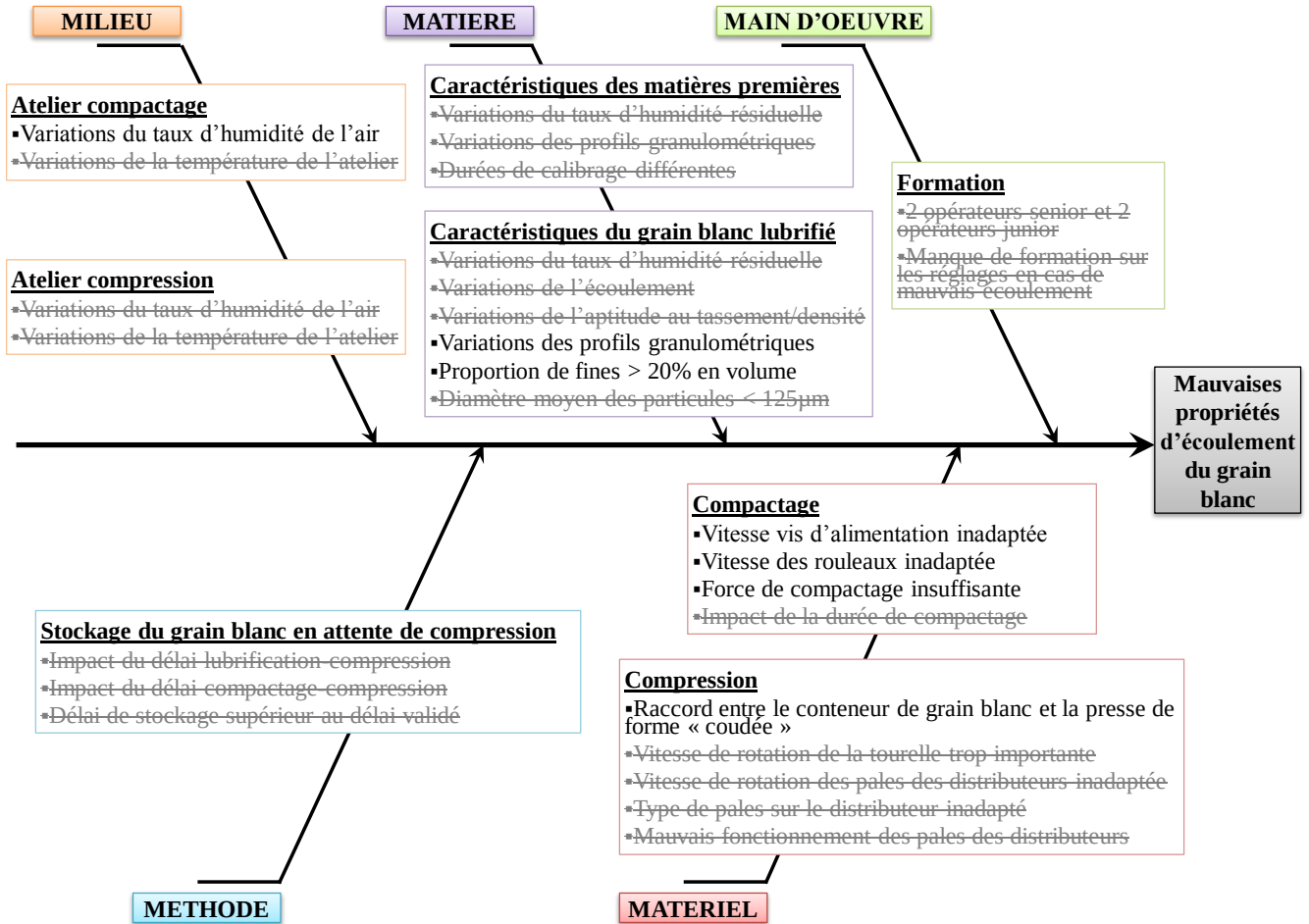


Figure 44 : Diagramme d'Ishikawa des comprimés éjectés

2.3.2.1.3 Milieu

L'étude du taux d'humidité et de la température de l'air de l'atelier compression n'a montré aucune corrélation avec la quantité de comprimés éjectés. En effet, celles-ci sont constantes car elles sont parfaitement régulées. Par contre, le graphique ci-après nous montre une influence de l'humidité de l'atelier compactage.

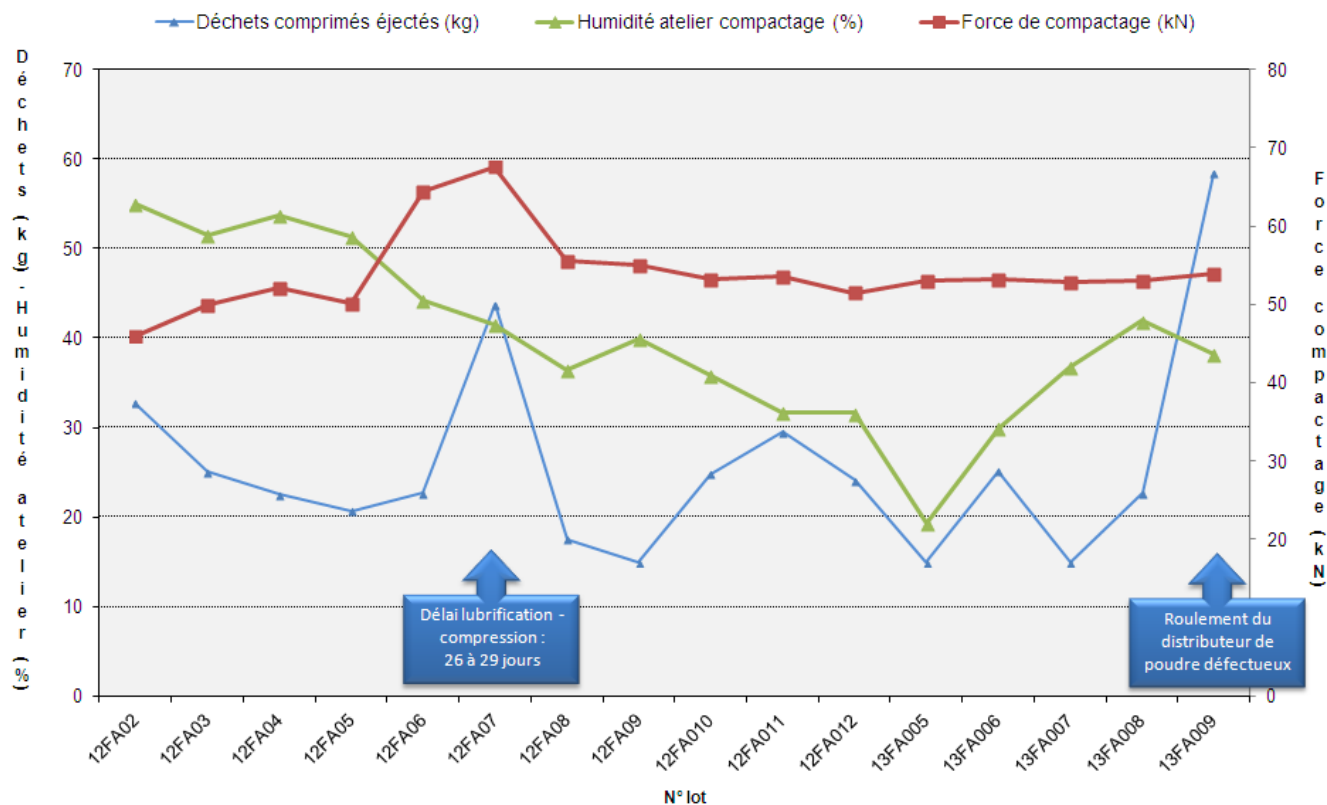


Figure 45 : Influence de l'humidité de l'atelier compactage et de la force de compactage sur l'éjection de comprimés

A forces de compactage égales (lots 12FA02 à 12FA05 et 12FA08 à 13FA008), la quantité de comprimés éjectés a tendance à suivre l'évolution de l'humidité de l'atelier. Celle-ci est très variable car elle dépend de l'humidité de l'air extérieur. Il n'y a pas de système de déshumidification de l'air efficace. La température de l'atelier compactage est parfaitement régulée et n'a donc pas d'impact.

2.3.2.1.4 Matière

Une comparaison des profils granulométriques et du taux d'humidité résiduelle entre les différents lots de matières premières montre qu'elles sont similaires. Le fournisseur est donc hors de cause. La durée de calibrage des matières premières confirme cette hypothèse.

Par la suite, les caractéristiques du grain blanc lubrifié sont étudiées. Ce sont les données les plus fiables car elles représentent le grain blanc qui va être comprimé. Il est donc important de faire ces études après lubrification et non après compactage seulement. Le taux d'humidité résiduelle du grain blanc n'a pas d'impact sur l'écoulement de la poudre. Les valeurs de test d'écoulement sont peu fiables car elles varient seulement entre 5 à 9 secondes et sont très

opérateur-dépendantes. Les valeurs des tests de tassement (V10-V500) et les densités sont toutes très proches et n'apparaissent pas comme un indicateur de l'écoulement du grain blanc. Les profils granulométriques du grain lubrifié sont tous semblables : la distribution n'est pas étroite, ce qui est typique du compactage (contrairement à la granulation humide). Cependant, la **quantité de comprimés éjectés** diminue du lot 12FA02 au 12FA09 (excepté le 12FA07) et **correspond exactement à la diminution de proportions de particules inférieures à 125µm** de 44% (12FA02) à progressivement 37% (12FA09).

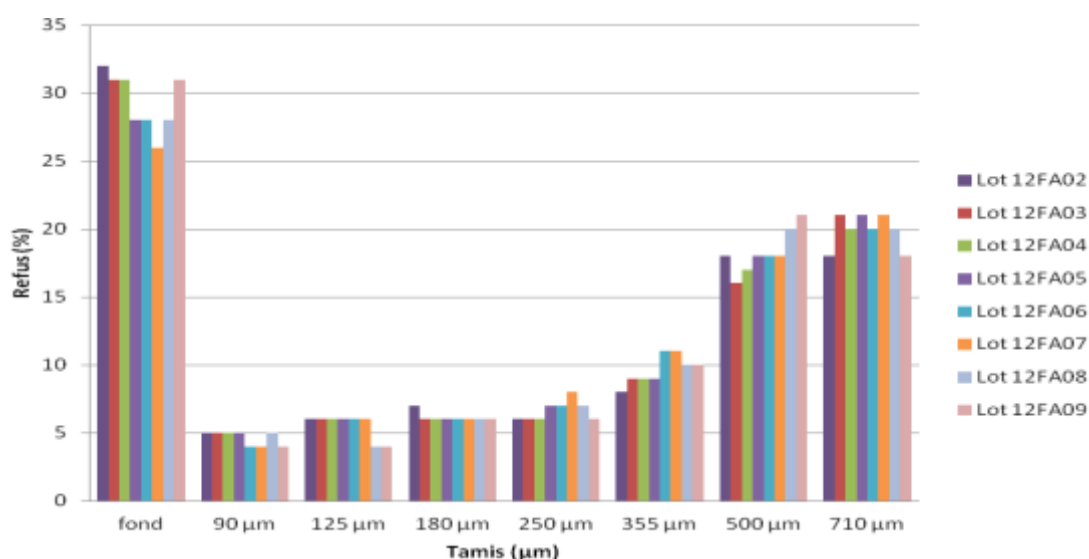


Figure 46 : Comparatif des profils granulométriques sur le grain blanc lubrifié

Une proportion de fines supérieure à 20% en volume crée des forces interparticulaires au sein du mélange qui le rendent cohésif. Ceci a pour conséquence un **écoulement de la poudre en noyau** et non en masse (vu lors des tests d'écoulement). Par ailleurs, le diamètre moyen des particules est de 380µm et est supérieur au 125µm nécessaire au bon écoulement d'un mélange de poudre.

2.3.2.1.5 Main d'œuvre

En cas de mauvais écoulement, il est possible d'installer un vibreur sur le distributeur de poudre afin de stimuler sa descente. Il est installé et réglé par la maintenance. Les opérateurs en compression ont pour rôle de savoir détecter quand son utilisation est nécessaire, ce qui est parfaitement appliqué par tous les opérateurs lors de leur suivi de production. Le vibreur ne doit pas « vibrer » trop fort car sinon il provoque un tassement de poudre dans le distributeur qui aboutit à la formation d'un « bouchon ».

2.3.2.1.6 *Méthode*

Le délai de stockage du conteneur entre le compactage et la compression n'a pas d'impact sur les propriétés d'écoulement de la poudre car lors de la lubrification (étape suivant le compactage), le grain est mélangé par un mélangeur à retournement et est aéré. Il est donc plus pertinent d'étudier le délai lubrification-compression. Le délai entre la compression et la lubrification varie de 1 à 29 jours selon les lots. Il n'a pas d'impact sur l'écoulement de la poudre et donc le nombre de comprimés éjectés, excepté pour le lot 12FA07. Le délai était de 26 à 29 jours (exceptionnel) et explique les 44 kg de comprimés éjectés contre 22kg en moyenne. La conclusion est qu'**au-delà de 20 jours de stockage, l'écoulement du grain blanc est moins bon**. Aucun lot n'a été comprimé après une durée de stockage supérieure à celle validée (1 mois).

2.3.2.1.7 *Matériel*

Dans la partie « Matière », il a été démontré que les lots qui s'écoulent le moins bien sont ceux ayant la plus grosse proportion de fines. En augmentant la vitesse de la vis d'alimentation sans augmenter la vitesse des rouleaux, la **force de compactage** exercée serait **augmentée** et la **proportion de fines diminuée**. Le mélange serait alors densifié et la taille des particules augmentée, ce qui est garant d'un bon écoulement. La force de compactage est en réalité la résultante de la vitesse de la vis d'alimentation et de la vitesse des rouleaux. Les durées de compactage relevées sur les 16 lots sont identiques.

En compression, la vitesse de rotation de la tourelle n'est pas trop élevée, au contraire, elle est assez faible (65000 comprimés/h) et a été adaptée au mauvais écoulement de la poudre. La compression se fait à cadence élevée lorsque les propriétés d'écoulement d'une poudre sont bonnes car les matrices sont remplies de façon régulière. La cadence de la presse pourrait être ralentie pour diminuer la quantité d'éjection mais financièrement cela ne serait pas valable car la durée de fabrication d'un lot serait rallongée. La vitesse de rotation des pales à l'intérieur du distributeur est elle aussi adaptée au mauvais écoulement du grain blanc. Elles tournent à 120 tours/min contre 67 tours/min pour le grain jaune qui a de bonnes propriétés d'écoulement. Les 3 pales installées dans le distributeur de poudre sont adaptées. La pale de distribution est une pale « fil », les pales de remplissage et de dosage des matrices sont des pales « bronze » (voir photo § 4.3.1.1). Cette configuration est la meilleure dans le cas où une poudre s'écoule mal car la pale « fil » aère et favorise la descente de poudre dans le distributeur ; et les pales « bronze » gavent les matrices pour que leur remplissage soit complet. Lors du dernier lot (13FA009), un roulement du distributeur de poudre était

défectueux et a été changé. Ce problème technique a généré près de 58kg d'éjections et influe donc sur la quantité de comprimés éjectés. Cet argument n'est pas retenu dans l'analyse 5M car il reste exceptionnel. Par ailleurs, le raccord entre le conteneur de grain blanc et la presse à comprimer est « coudé » ce qui ne favorise pas l'écoulement du grain blanc.

2.3.2.2 Arrêts de la presse à comprimer

Chaque arrêt de la presse génère des éjections de comprimés puisque à son redémarrage la presse élimine automatiquement les 6 premières secondes de production : 108 comprimés soit 55 grammes de comprimés éjectés. La diagnose de la presse étant toujours imprimée et jointe au dossier de lot, il est possible de relever tous les arrêts en cours de lot. En moyenne, il y a **50 arrêts de la presse par lot** ce qui représente **2,75 kg** de comprimés éjectés uniquement dû au redémarrage de la presse. Une classification du type d'arrêts permet de remarquer que **68%** des arrêts sont **dus à un mauvais écoulement du grain blanc** et **32%** sont **d'origine technique**. La cause la plus fréquente d'arrêt liée à l'écoulement du grain blanc concerne le nombre maximal d'éjections tolérées. Si plus de 35 comprimés sont éjectés sur 6 tours de tourelle (correspond à 366 comprimés produits), la presse s'arrête. Ceci générera en plus, 108 éjections de comprimés à son redémarrage.

2.3.2.3 Réglages de démarrage de lot non optimisés

Les comprimés produits lors des réglages en début de lot, afin d'obtenir une masse, une dureté et une épaisseur conformes, sont systématiquement dirigés dans les déchets. En effet, la machine n'est mise en fonctionnement automatique qu'une fois les réglages terminés. Elle peut alors séparer les comprimés conformes des comprimés non conformes avec son système de tri.

2.4 IMPROVE (AMELIORER)

Cette quatrième partie a deux objectifs :

- Confirmer les hypothèses de l'analyse en continuant la collecte de toutes les données. Elles auront plus de poids car le nombre de lots sera plus important.
- Apporter des améliorations au process sans modifier les paramètres de production qui sont déposés dans le dossier d'AMM. Leur modification nécessiterait le dépôt d'une variation au dossier d'AMM auprès de l'ANSM.

Deux campagnes de produit B ont été réalisées : une première de 6 lots puis une deuxième de 10 lots. La principale difficulté est de produire des lots avec un seul paramètre modifié à la fois, pour mesurer son impact. Pour cela, un planning de test et des feuilles de consignes sont créés. Les lots étant produits de journée et de nuit, et parfois le week-end, cela permet de s'assurer que toutes les équipes aient les informations nécessaires aux tests ainsi qu'à leurs suivis (prélèvements supplémentaires, suivi renforcé des paramètres, relevés des conditions environnementales...). Le traitement des pertes par aspiration et des comprimés éjectés est réalisé de façon indépendante car ces 2 problématiques n'ont pas de lien.

2.4.1 Les pertes par aspiration

2.4.1.1 Améliorations mises en place

La pression d'aspiration à 5,4 mBar de la presse n'est pas diminuée car celle-ci est jugée nécessaire pour éviter l'empoussièrement de la presse. Les possibilités d'optimisation de rendement sont basées sur une **optimisation de l'étanchéité des joints des distributeurs** (modification de leur matière, de leur fréquence de changement...). Les différences de quantité de poudre aspirée et poudre restante entre les lots sont donc expliquées par leur usure ou leur mauvaise installation.

Dès le premier lot produit, le joint du distributeur de grain jaune s'est déchaussé de son logement (figure ci-contre). Cette anomalie a été repérée lors de son remplacement en milieu et en fin de lot. Cela a engendré une perte par aspiration de 73,3kg et une **chute du rendement à 86%**. La moyenne des rendements de compression des 8 lots précédents était de 91,8% et la moyenne des pertes par aspiration de 33,4kg. Finalement, les actions mises en place ont eu pour objectif de fixer les joints de façon à ce qu'ils restent étanches tout au long des lots.



Figure 47 : Déchaussement du joint du distributeur



Figure 48 : Un insert

Après analyse, il s'est avéré que le joint s'est déchaussé car les pas de vis, dans la semelle du distributeur, sont abimés et ne maintiennent plus les vis. La solution temporaire a été de mettre un point de colle alimentaire au niveau des 2 pas de vis concernés. Ceci a été effectué sur les 4 lots suivants qui ont eu des pertes par aspiration de 33 à 53 kg. Cette variation s'explique par la différence de durée pendant laquelle le joint est maintenu dans son logement, en effet il se déchaussait en fin de lot à des moments différents. Pour remédier définitivement à ce problème, des **inserts** ont été installés, **pour remplacer tous les pas de vis** des 2 distributeurs de poudre, à partir du 6^{ème} lot (13FA069). Ce sont des éléments métalliques destinés à recevoir une vis. Cela a parfaitement fonctionné puisque les joints sont restés étanches durant tout le lot et **la perte par aspiration a été de seulement 16 kg**. Ce résultat permet une **augmentation des rendements de compression de 2,48%**. L'hypothèse reliant la quantité de pertes aspirées à l'étanchéité des joints est donc validée sur les 6 premiers lots.

Le bilan des pertes par aspiration n'est visible qu'en fin de lot. Afin d'avoir une idée de leur quantité en cours de lot, un décanteur a été installé sur une des bouches du système d'aspiration. C'est un récipient étanche avec 2 orifices et un filtre. L'air aspiré chargé en poudre arrive par un des orifices et ressort par l'autre orifice sans poudre puisque celle-ci est piégée à l'intérieur du récipient par le filtre.

Le reste de la poudre est piégée au niveau du dépoussiéreur, en zone technique puis est éliminée comme tous les déchets pharmaceutiques.



Figure 49 : Le décanteur



Figure 50 : Poudre aspirée stockée dans le dépoussiéreur

Lors de la deuxième campagne de 10 lots, l'objectif est de ré-atteindre les 16kg de pertes par aspiration du dernier lot.

Mais, sur les 2 premiers lots, **les joints** du distributeur de grain blanc **sont déformés** et donc non étanches. Les inserts ne sont pas en cause puisque les vis restent parfaitement fixées, c'est seulement la matière du joint qui se déforme. Les pertes par aspiration sont de 46kg et 42 kg. Une inversion des semelles (où les inserts sont incrustés) prouve que cela ne se produit que pour le joint du distributeur de grain blanc. La différence



Figure 51 : Joint déformé sur le distributeur de poudre

avec le distributeur de poudre jaune est la vitesse des pales à l'intérieur du distributeur. Elle est de 120 tours/min pour le grain blanc qui s'écoule moins bien et de 67 tours/min pour le grain jaune. On suppose alors que les pales tournant trop vite poussent le grain blanc et provoque une tension et un échauffement au niveau du joint qui se déforme. Des essais de réduction de la vitesse de rotation des pales du grain blanc ont été réalisés, mais ils n'ont pas été laissés en place car ils détériorent l'écoulement du grain blanc dans les matrices. En effet, l'écart-type de la force de compression principale de la couche blanche augmentait, ce qui générerait beaucoup d'éjections de comprimés. **Pour tous les lots suivants**, un point de colle alimentaire est mis au niveau de la déformation du joint, ce qui le maintient parfaitement et **assure son étanchéité**. Lors des prochaines campagnes, un test avec des joints en ectalyte est prévu. C'est une matière plus dure que le téflon. On peut supposer qu'elle ne se déformera pas et qu'elle sera moins dégradée par la poudre qui sera ainsi moins aspirée.

2.4.1.2 Problème rencontré et CAPA mises en place

2.4.1.2.1 Description du problème

Une fois l'étanchéité des joints résolus, les 16kg de pertes aspirées attendus n'ont pas été atteints. Le 3^{ème} lot (13FA136) a eu 35kg de pertes aspirées alors que ses joints ont été changés 3 fois au lieu de 2. Les pertes aspirées auraient donc dû être inférieures à 16 kg. L'autre différence avec le lot 13FA069 est la présence du décanteur sur le système de dépoussiérage. On suppose alors que celui-ci provoque une diminution de la pression d'aspiration qui réduit la quantité de poudre aspirée. Le décanteur est alors remis sur le lot suivant : 13FA138. Et ses pertes aspirées sont de 46 kg. **La première hypothèse reliant les quantités de poudre aspirées uniquement à l'étanchéité plus ou moins importante du joint n'est plus valable**. En effet, sur ces 2 lots les joints sont étanches et les pertes aspirées de 35 à 45kg représentent plus du double des 16 kg atteints au lot 13FA069 (voir figure 52). Une investigation montre qu'ils ont la même proportion de fines, les mêmes conditions de

production (de jour et de nuit par les mêmes opérateurs), les mêmes paramètres sur la presse à comprimer... La deuxième hypothèse est qu'il existe un autre facteur qui induit des variations de la pression d'aspiration.

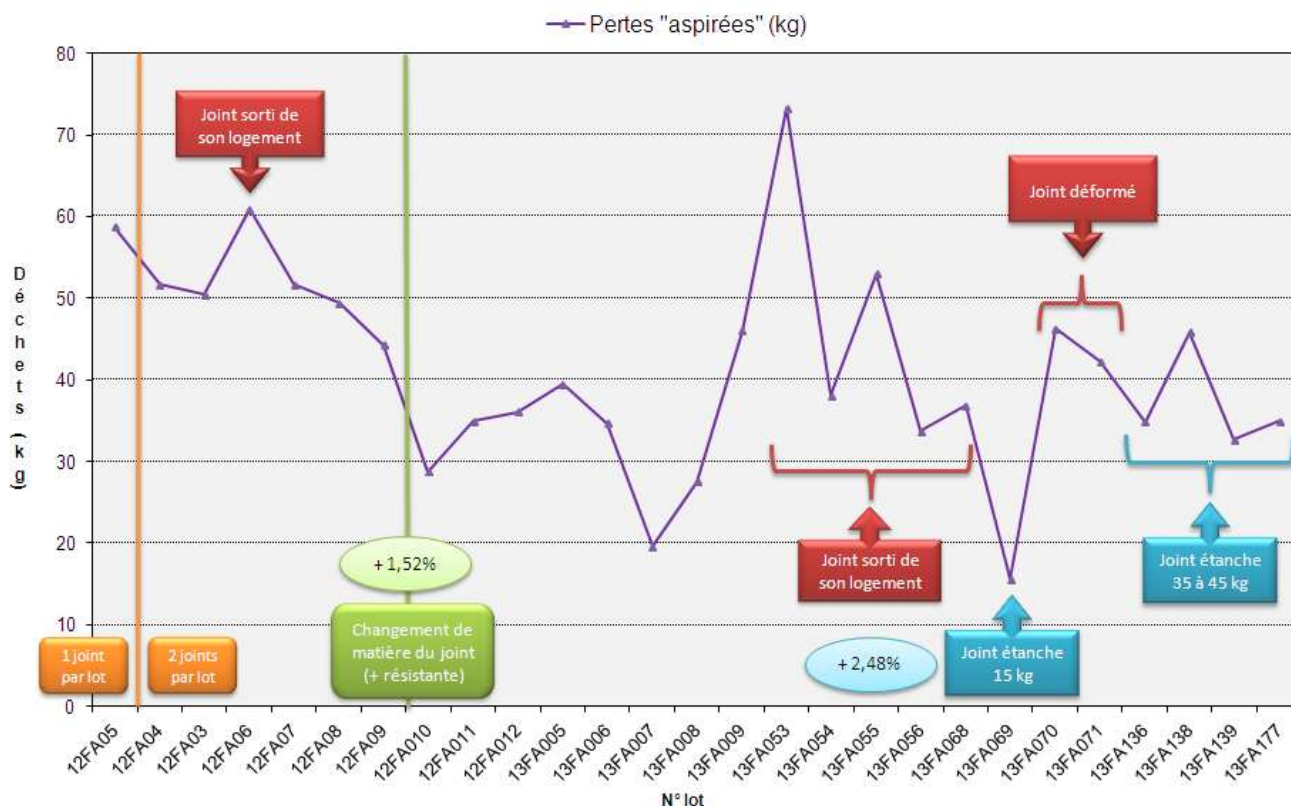


Figure 52 : Bilan des pertes par aspiration

2.4.1.2.2 Le système d'aspiration de la presse

Cette nouvelle hypothèse amène à s'intéresser au fonctionnement du système de dépoussiérage de la presse. Il s'avère en fait que la presse à comprimer n'est pas branchée uniquement sur le système de « dépoussiérage » de l'usine mais également sur le « vide centralisé ». Cette configuration est atypique.

Ces 2 systèmes sont des circuits d'air et se trouvent en zone technique. L'aspiration est obtenue par le fonctionnement d'un moteur, propre à chaque circuit, créant un vide. La différence entre les 2 systèmes est la vitesse de passage de l'air aspiré : 20m/s pour le « dépoussiérage » et 30 m/s pour le « vide centralisé ». L'aspiration par le vide centralisé est plus importante que celle du dépoussiérage. Cette différence est logique puisque le **vide centralisé est un système de nettoyage**. Chaque atelier, en fabrication et au conditionnement, est équipé d'un « aspirateur » permettant d'aspirer de la poudre lors de son nettoyage. De plus, les géluleuses sont raccordées sur le vide centralisé puisqu'elles nécessitent un vide pour

l'aspiration des gélules vides. Il existe 2 circuits de vide centralisé dans l'usine avec un moteur en commun. Le 1^{er} concerne le nettoyage de tous les ateliers en fabrication. Le deuxième concerne le nettoyage des lignes au conditionnement et l'aspiration des géluleuses. Ces 2 circuits communiquent entre eux. Le **système de dépoussiérage**, quant à lui, est constitué de plusieurs circuits totalement indépendants avec chacun leur propre moteur de vide. La presse à comprimer produisant le produit B est sur un **circuit commun avec ses 2 presses voisines**. Il permet de créer une dépression d'aspiration au sein des presses pour réduire leur empoussièrément. Il est normal que la presse soit raccordée sur le système de dépoussiérage, la dépression d'aspiration est un paramètre régulé automatiquement par le système de commandes de la presse en fonction de la valeur souhaitée (5,4mBar). L'originalité du système d'aspiration de la presse est liée à la déviation de l'utilisation du vide centralisé : le nettoyage. En effet, le box de la presse est équipé d'une vanne de vide centralisé pour son nettoyage mais, en production, celui-ci est branché de façon à assurer également le dépoussiérage de la presse. Sa pression d'aspiration n'est pas régulée. Elle dépend de l'utilisation ou non par les autres ateliers du vide centralisé. Si plusieurs ateliers l'utilisent, la pression d'aspiration au niveau de la presse est diminuée.

De plus, après avoir détaillé les points d'aspiration au niveau de la presse, il est noté que le côté de la tourelle où est comprimée uniquement la **couche blanche** est dépoussiéré par le **vide centralisé**. L'autre côté de la tourelle où a lieu la compression du **comprimé bicouche** est dépoussiéré par le **dépoussiérage**. Cette installation avait été mise en place pour un autre comprimé bicouche. Le système de dépoussiérage à lui seul ne suffisait pas pour nettoyer parfaitement les matrices avant leur remplissage par la 1^{ère} des couches et il y avait une contamination croisée entre les 2 couches.

2.4.1.2.3 CAPA mises en place

Cette conclusion amène à ne plus considérer les pertes par aspiration dans leur globalité. Il est nécessaire de calculer pour chaque lot les quantités exactes de grain blanc et grain jaune aspirées, en incluant leur différence de masse livrée à l'atelier compression.

Aspiration de la couche blanche

Une mesure de la pression au niveau du vide centralisé ainsi qu'en sortie de décanteur (branché sur le vide centralisé) à intervalles réguliers est réalisé sur les 5 derniers lots. La pression d'aspiration, au cours d'une journée, varie de 100 à 200 mBar au niveau du vide centralisé et varie entre 30 et 90 mBar en sortie de décanteur. L'**utilisation du décanteur**

permet donc de diminuer la pression d'aspiration au niveau de la couche blanche uniquement car il se remplit de poudre au fur et à mesure du lot. De plus, le fonctionnement des géluleuses et le nettoyage des ateliers expliquent parfaitement les variations de quantité de grain blanc aspiré. Par ailleurs, l'aspiration est maximale la nuit car les autres ateliers ne sont pas en fonctionnement. Il existe une vanne sur la sortie de vide centralisé, un test de réglage de la pression d'aspiration à 10 mBar est réalisé. Il n'est pas concluant puisqu'il aboutit à une contamination croisée des 2 grains. L'aspiration des matrices est insuffisante et des grains jaunes contaminent la couche blanche. 800 grammes de comprimés sont éliminés lors du tri.

Aspiration de la couche jaune

La **dépression d'aspiration** dans l'enceinte de la presse est paramétrée à 5,4 mBar. Cette valeur ne correspond pas à la pression d'aspiration du système de dépoussiérage mais en est la conséquence. Lors de la première campagne (lot 13FA056), cette valeur est **diminuée à 3 mBar** suite à des arrêts de la presse. En fait, la pression d'aspiration du système de dépoussiérage dépend du fonctionnement des 2 autres presses raccordées sur le même circuit. Lorsqu'elles sont en production, la pression d'aspiration doit être partagée entre les presses et diminue au sein de chacune des presses. Afin de simuler ce phénomène, les **vannes des 2 presses voisines sont ouvertes** pendant les 3 derniers lots et la quantité de poudre jaune aspirée diminue fortement : de 15,5 kg en moyenne à 5,7 kg. Le chiffre de 2,2 kg a même été atteint pour le lot 13FA178. Ce phénomène est très bien illustré sur la figure 53.

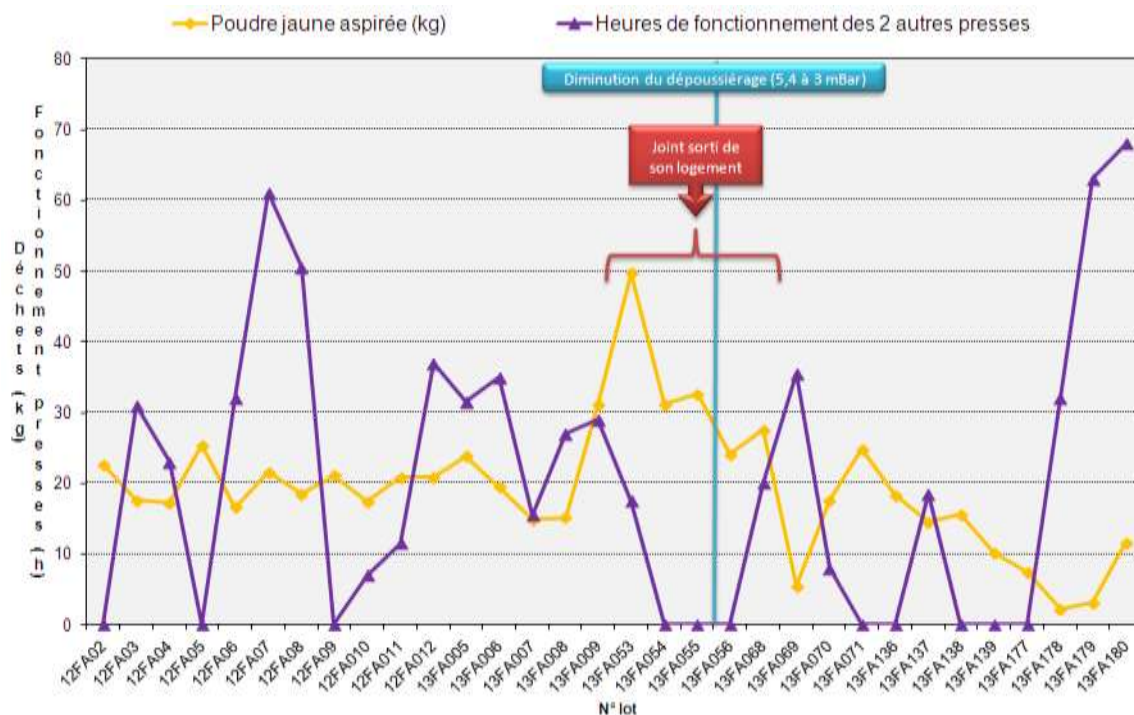


Figure 53 : Impact du fonctionnement de 2 autres presses sur la quantité de poudre jaune aspirée

A partir du lot 13FA056, plus les autres presses sont utilisées, plus l'aspiration de la couche jaune diminue. Cette influence n'est pas visible lorsque la dépression d'aspiration est de 5,4 mBar. Dans cette configuration le dépoussiérage aspire énormément au détriment des autres presses qui ont une valeur de dépression d'aspiration paramétrée plus faible.

2.4.1.3 Bilan

Les variations de quantité de poudre jaune restante ne sont pas expliquées par leur proportion de fines mais par la durée de fonctionnement des presses reliées au même dépoussiéreur. Le diagramme d'Ishikawa était incomplet puisqu'il ne comportait pas la composante « Milieu ». En résumé, pour diminuer l'aspiration du grain jaune, la dépression d'aspiration de la presse ne doit pas être réglée à plus de 3 mBar et les vannes des 2 presses sur le même dépoussiéreur doivent être ouvertes si elles ne sont pas en fonctionnement. En ce qui concerne l'aspiration du grain blanc, les variations de pression du vide centralisé doivent être régulées par **l'installation d'une vanne motorisée équipée d'un capteur**. Cet investissement de 2500€ serait rentabilisé en 2 lots et permettrait de garantir une robustesse du procédé de compression. En attendant, le **décanteur** permettra de **diminuer cette pression de 60%** et **l'ouverture des vannes de vide centralisé de 3 géluleuses de 25 à 40%**.

Les 16 kg de pertes par aspiration lors du lot 13FA069 ont été obtenu par coïncidence. Les 2 autres presses de l'atelier fonctionnaient et la pression d'aspiration du vide centralisé était diminuée par le fonctionnement de géluleuses et du nettoyage dans les ateliers.

Par ailleurs, le changement de matière des joints avait en réalité eu un impact uniquement sur la quantité de poudre blanche aspirée. Elle était passée de 32,8 kg en moyenne à 13,1 kg soit un gain de rendement de 1,52%. Lors des 2 dernières campagnes, les rendements de compression n'ont pas augmenté car la quantité de grain blanc aspirée a ré-augmentée à 24,9 kg. Ce qui s'explique par la diminution de l'activité de l'atelier gélules. Cela a généré de la poudre jaune restante en fin de lot : de 11 à 18 kg.

2.4.2 Les comprimés éjectés

2.4.2.1 Mauvaises propriétés d'écoulement du grain blanc

2.4.2.1.1 Améliorations mises en place et suivi des résultats

Afin d'améliorer l'écoulement du grain blanc, **la force de compactage** exercée lors de la granulation sèche est **augmentée**. Les contrôles en cours de process (IPC) sont renforcés : toutes les 30 minutes au lieu de toutes les heures. Ils consistent à relever la force de compactage et les vitesses de rotation de la vis d'alimentation et des rouleaux. Un contrôle de l'aspect du ruban est effectué, il doit être « continu ». Puis ils sont suivis par une mesure de l'aptitude à l'écoulement et au tassement du grain blanc compacté et calibré. Un prélèvement du grain blanc lubrifié permet de faire des études pharmacotechniques : écoulement, tassement, granulométrie et humidité résiduelle. De plus, un test avec la **mise en place du frappeur** est effectué. C'est un outil de percussion pneumatique, fixé sur le conteneur, qui permet de stimuler la descente de poudre dans le compacteur. Ce test permet de vérifier s'il y a une corrélation entre l'augmentation de l'alimentation en poudre au niveau des rouleaux et une meilleure densification du grain. Le 3^{ème} test permet également de tester cette hypothèse. C'est un **nettoyage de la chambre de désaération en cours de campagne**. Normalement, il n'est effectué qu'en fin de campagne. Ce système permet de faire le vide au niveau de l'alimentation des rouleaux pour que la poudre soit plus dense et que le grain formé soit plus gros.

En compression, des **prélèvements de grain blanc à différents moments de la compression** sont effectués pour s'assurer que l'écoulement des particules est homogène (analyse granulométrique).

2.4.2.1.2 Problèmes rencontrés et CAPA mises en place

Atelier compactage

Lors du 1^{er} lot (13FA053), les **racleurs des rouleaux** du compacteur ont été **mal installés**. Par conséquent, cela générerait des fuites de poudre blanche : environ 1/3 de la poudre n'était pas compactée et était mélangée au grain. A la moitié du compactage du 1^{er} lot, des cales ont été installées pour limiter les fuites. En conséquence, ce problème a généré 22 kg de comprimés éjectés en compression car le grain blanc comportait trop de fines (41%) et s'écoulait très mal.

Au 6^{ème} lot (13FA069), la **grille du calibre** a cassé. Elle a été prématurément usée car les compacts produits étaient plus durs suite à l'augmentation de la force de compactage. La fréquence de changement de la grille du calibre a été modifiée : tous les 3 lots et non plus en fin de campagne. Afin de récupérer les morceaux de compact et de grille dans le grain blanc, le lot a été tamisé et la sensibilité du détecteur de métaux en compression a été diminuée. L'opération de tamisage a généré des fines et un bilan de comprimés éjectés qui s'élève à 21 kg.

Atelier compression

Lors de la compression du lot 13FA136, une **casse du système de tri** de la presse a généré 18 kg de comprimés éjectés (normalement ils représentent 12,2 kg de déchets). Le service maintenance a fait plusieurs essais de réparation qui impliquent un redémarrage test de la presse et 55g de comprimés éjectés automatiquement.

A partir du lot 13FA136, la diminution de la moyenne de force de compactage de 67 à 63 kN a diminué les bonnes propriétés d'écoulement du grain blanc. Pour y remédier, un **vibre**ur a été installé sur le distributeur de grain blanc en fabrication. Il permet de stimuler la descente de poudre et de ne pas augmenter les quantités de comprimés éjectés.

2.4.2.1.3 Bilan

L'**augmentation de la force de compactage** est un paramètre critique de l'aptitude à l'écoulement du grain blanc. En effet, plus elle augmente plus le risque de comprimés éjectés diminue en compression car l'écoulement est meilleur (graphique ci-dessous). Cette amélioration permet de diminuer la quantité de comprimés éjectés de 23,7 à 12,2 kg soit un **gain de rendement de compression de 1,3%**. La densité du grain n'est pas augmentée mais la proportion de particules fines (<125µm) a diminué de 39,6 à 34,9%. La proportion de particules supérieures à 355 µm augmente de 47,3 à 50,2%. Cette modification n'a pas

d'impact sur les profils de dissolution des comprimés. La pale de remplissage en « bronze » du distributeur est remplacée par une pale « fil » plus adaptée aux meilleures propriétés d'écoulement du grain. Les prélèvements de grain blanc en début, milieu et fin de compression prouvent que **l'écoulement du grain est homogène** car ils ont des granulométries identiques.

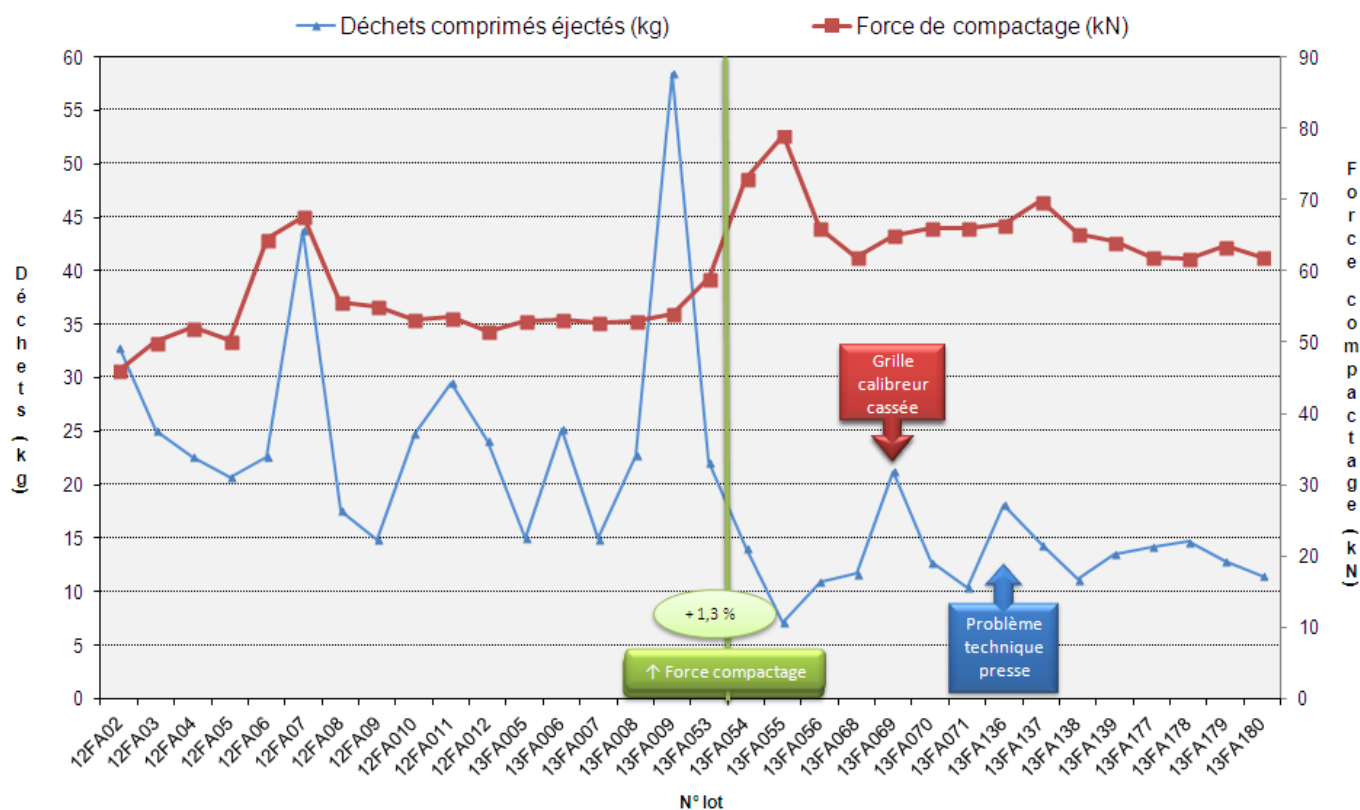


Figure 54 : Impact de l'augmentation de la force compactage sur la quantité de comprimés éjectés

La grille du calibre doit être changée tous les 3 lots en prévention de sa rupture. La force de compactage exercée doit être autour de 65 kN. En appliquant une force supérieure à 70kN, les résultats en termes d'écoulement et d'éjections sont meilleurs mais le risque de rupture de la grille est trop important. Le coût du rapport bénéfice/risque est trop faible pour prendre le risque de mobiliser plusieurs heures le personnel pour un tamisage, par rapport au gain de comprimés.

L'efficacité du frappeur n'est pas démontrée par l'analyse de la densité, du diamètre moyen et de la distribution granulométrique entre les 2 lots test. De même pour le nettoyage de la

chambre de désaération en cours de campagne. A partir du moment où il y a 2 arrêts de la presse pour cause de mauvais écoulement, la mise en place du vibreur sur le distributeur de grain blanc est efficace. Cependant, celui-ci doit avoir une vitesse de vibration très faible. Sinon la poudre se tasse dans le distributeur et se colmate. En résumé, la quantité de comprimés éjectés est divisée par 2. Les 12,2 kg d'éjections restants ne peuvent plus être optimisés pour 2 raisons :

- La faible force de compression principale exercée sur la couche blanche induit une stabilisation et une régulation difficile de la presse
- Des limites techniques au niveau de la force de compactage exercée par le compacteur.

La poursuite de la collecte des données confirme les conclusions issues du diagramme d'Ishikawa. Les conditions environnementales en compression n'ont pas d'influence sur l'écoulement du grain blanc. L'humidité de l'air au compactage joue un rôle largement inférieur à celui de la force de compactage sur l'écoulement et n'est donc pas un paramètre critique. Les matières premières sont toujours fournies avec les mêmes caractéristiques et ne sont pas une source de variabilité. Le délai de stockage du conteneur avant compression n'a pas d'impact.

2.4.2.2 Arrêts de la presse à comprimer

Le nombre d'arrêts de la presse en cours de lot a diminué de 50 à 32 ce qui représente **1,76 kg** de comprimés éjectés du uniquement au redémarrage de la presse. Cela correspond à un **gain de rendement de compression de 0,1%**. La classification du type d'arrêts permet de remarquer que **59%** des arrêts sont **dus à un mauvais écoulement du grain blanc** et **41%** sont **d'origine technique**. Avant les améliorations apportées, les arrêts étaient à 68% dus à un mauvais écoulement du grain blanc et à 32% d'origine technique. L'optimisation des propriétés d'écoulement du grain blanc permet donc de diminuer le nombre d'arrêts de la presse. Des suppressions d'alerte jugées inutiles sur la presse permettent également de diminuer le nombre d'arrêts d'origine technique. Sur les presses à comprimer très récentes, il existe un système de régulation de la profondeur de remplissage en fonction de la force de compression très sensible. Ce système est onéreux mais permettrait de diminuer les arrêts pour cause de mauvais écoulement car la presse s'adapterait de façon plus précise aux variations de force de compression. L'installation de ce procédé n'est pas envisagée car le produit B est le seul comprimé multicouche produit dans l'usine.

2.4.2.3 Réglages de démarrage de lot non optimisés

Les déchets de comprimés liés aux réglages de démarrage sont séparés des comprimés éjectés non-conformes en cours de production. Leur moyenne, calculée sur 12 lots, est de 1,3 kg. L'écart-type est faible : 0,2 kg. Il n'existe **pas de variabilité inter-opérateurs**.

Suivant la quantité de comprimés éjectés par la presse, les déchets liés aux réglages de démarrage représentent entre 6 et 18% du total des comprimés éjectés. Leur quantité ne peut pas être diminuée. En effet, plusieurs réglages sont nécessaires en début de lot pour obtenir une masse, une épaisseur et une dureté conformes. Dans le cas de la compression bicouche, les réglages sont à multiplier par 2 car ils doivent être réalisés sur les 2 couches séparément. De plus, les résultats des différents essais doivent être au plus près des valeurs cibles demandées. Si la valeur de la masse de la couche blanche est légèrement inférieure à celle spécifiée, la couche jaune viendra combler ce manque pour obtenir une masse finale du comprimé conforme. La procédure de démarrage étant appliquée, on peut en conclure que les réglages de début de lot sont optimisés.

2.5 CONTROL

2.5.1 Suivi des résultats

Le suivi des rendements fait partie du quotidien du chef d'équipe et du responsable de fabrication. En effet, lors de la relecture des dossiers de lot, les rendements hors normes doivent être justifiés. Le rendement de compression minimal défini dans les dossiers de lot de compression est de 93%. Il est cohérent puisque pour atteindre 91% de rendement de production, **les rendements de fabrication doivent être au minimum de 92,6%**. Cette valeur correspond bien à un rendement de 93% en compression. **Les rendements de fabrication sur la dernière campagne de 10 lots sont de 92,1%**, ce qui correspond à un rendement de production de 90,4% (figure 55). Cette valeur est très **proche de l'objectif** de 91% fixé par le client. Lors de la prochaine campagne, toutes les améliorations vont être mises en place simultanément, ce qui n'était pas forcément le cas pour les pertes par aspiration. Le détail de chacun des types de pertes apparaît sur l'imprimé servant au calcul du rendement de lot. Le dossier de lot contiendra toutes ces données. La figure 55 illustre l'évolution des rendements tout au long du projet.

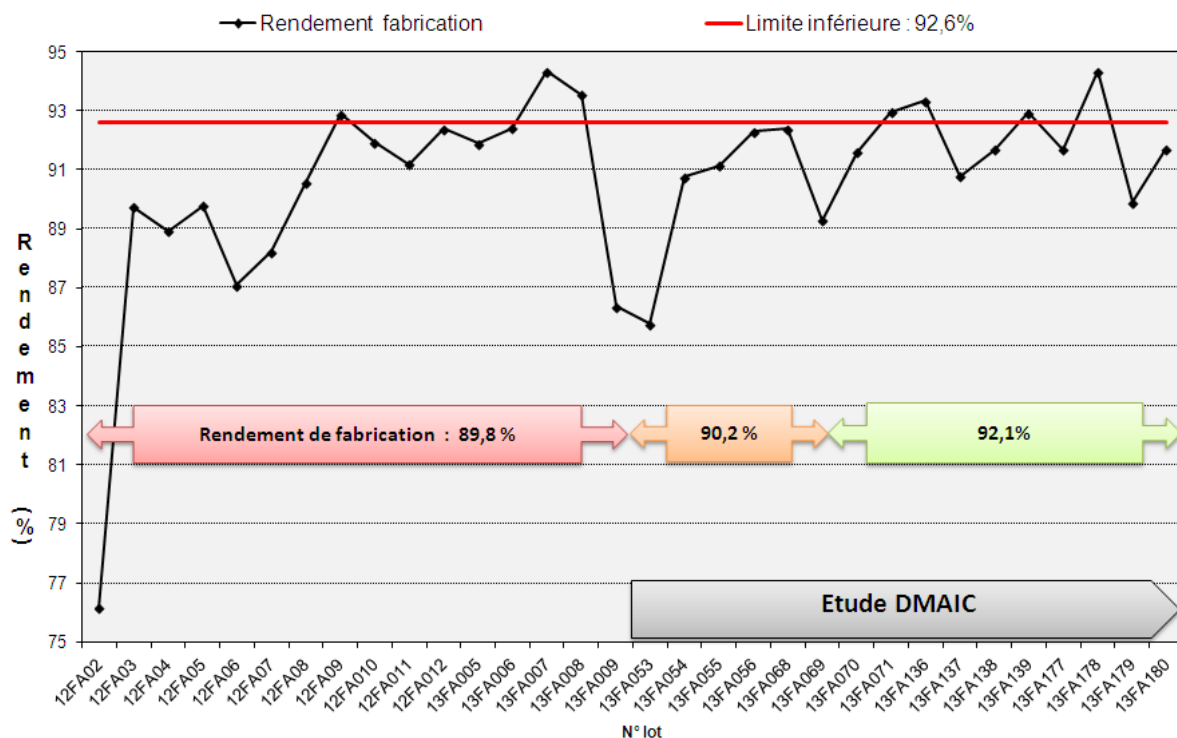


Figure 55 : Carte de contrôle des rendements de fabrication

Une moyenne des meilleurs résultats obtenus (tableau 7) permet d'affirmer que le **meilleur rendement de compression atteignable** serait de : **96,1 %**.

Catégorie de déchets	Quantité de déchets
Comprimés éjectés	12,2 kg
Poudre jaune aspirée	6,9 kg
Poudre blanche aspirée	12,9 kg
Poudre restante	1,8 kg
Déchets IPC	1,69 kg
Prélèvements	0,20 kg

Tableau 7 : Estimation des valeurs optimales

Ce résultat dépendra surtout de l'installation de la vanne sur le vide centralisé. En effet, en diminuant la quantité de poudre blanche aspirée, la quantité de poudre restante serait également diminuée.

2.5.2 Bilan du projet

La moyenne des rendements de fabrication antérieurs au projet « amélioration des rendements du produit B » est de 89,8%, les rendements post-étude DMAIC sont de 91,4%. Les nombreux tests réalisés durant l'étude ont provoqué des pertes supplémentaires à celles d'un lot de routine. Il est donc important de constater que la moyenne des rendements de fabrication obtenus sur les 10 derniers lots est de 92,1% ce qui correspond à un rendement de production est de 90,4%. Cette valeur est très proche de l'objectif de 91% fixé par le client. Cependant, lors de la prochaine campagne, des rendements supérieurs sont attendus car toutes les possibilités d'optimisation vont être mises en place simultanément, ce qui n'était pas systématiquement le cas jusqu'à présent.

Les trois points d'amélioration suivants ont été traités :

- Division par 2 de la quantité de comprimés éjectés (23,7 à 12,2 kg) ; en améliorant les propriétés d'écoulement du grain blanc (les paramètres modifiés ne sont pas décrits dans le dossier d'AMM).
- Division par 3 de la quantité de grain jaune aspirée (15,5 kg à 5,7 kg) ; l'étude du système d'aspiration de la presse a démontré que le fonctionnement des presses voisines a un véritable impact sur la pression d'aspiration.
- Diminution de la quantité de grain blanc aspirée.

Ce dernier point n'a pas été amélioré. L'amélioration significative des rendements dépendra de son optimisation puisqu'elle permet de diminuer les quantités de poudre jaune restante. Le gain de rendement supplémentaire attendu est de 2,5%. Son amélioration dépend de la pose d'une vanne de régulation d'aspiration. Son installation serait rentabilisée en 2 lots. De plus, elle permettrait de rendre le process de compression sur la presse concernée plus robuste, ce qui serait particulièrement utile si l'usine venait à produire d'autres comprimés multicouches. Si ce système ne s'avérait pas suffisamment efficace, il est possible de déposer une variation au dossier d'AMM pour produire une plus grande quantité de grain blanc et ainsi ne pas jeter la poudre jaune restante.

Améliorer les rendements de conditionnement de 98,2 à 100% est également une piste à envisager. Elle consiste à déconditionner et décortiquer tous les éjections et à réintroduire les comprimés dans l'alimentation de la ligne. Cela représente 1500 boîtes, 3h de

déconditionnement et 11h de décortilage. Le coût est de 550 euros ce qui est rentable comparé au remboursement du PA au client lorsque les rendements ne sont pas atteints.

CONCLUSION

L'application de l'approche Lean Six Sigma aux processus de la sous-traitance pharmaceutique a un intérêt particulier. En effet, en-dehors des gains économique réalisés, cette méthodologie permet de renforcer la confiance du client et d'obtenir une réelle satisfaction de sa part. Cet aspect est essentiel puisqu'actuellement l'offre a dépassé la demande sur le marché du façonnage pharmaceutique. Afin de répondre aux principales demandes des laboratoires clients, le sous-traitant se doit d'être réactif, flexible et concurrentiel. En optimisant ses process, en termes de vitesse et qualité, le façonnier gagne en performance et en rentabilité. Ainsi, il assure au client la livraison du produit, au moment voulu et à un prix compétitif. A long terme, le sous-traitant pourra financer le développement de nouvelles capacités de production, optimiser sa réactivité face à la demande et gagner des parts de marché.

D'autre part, dans cette thèse, l'amélioration des rendements d'un comprimé bicouche a été exposée. L'obtention de la robustesse de ce type de procédé de fabrication est intéressante car il s'agit d'une forme pharmaceutique en pleine expansion, du fait des gains d'observance et d'efficacité de traitement obtenus. Il est donc intéressant pour un sous-traitant de maîtriser la production des comprimés multicouches et de se présenter comme spécialiste du procédé. Elle nécessite un matériel adapté pour que leur production soit conforme avec les BPF.

Dans le cas pratique présenté dans cette thèse, l'application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche a été réalisée sur un petit site industriel. Cet outil a apporté la discipline nécessaire à la gestion du projet par équipe. Il est basé sur un diagnostic approfondi fondé sur des données objectives. Les conclusions de l'analyse ont permis d'identifier les causes racines de gaspillages et d'y apporter des améliorations. Les objectifs de rendement exigés par le client sont atteints et ce dernier est satisfait de son façonnier. Par ailleurs, les causes de dysfonctionnement mises en évidence au cours du projet viennent en particulier de l'installation de l'équipement. Leur détection permet de les corriger. Ainsi la production éventuelle d'autres comprimés multicouches sur la presse à comprimer est également optimisée.

De plus, au-delà de l'obtention de la maîtrise des processus, l'application de la démarche Lean Six Sigma a permis au personnel de comprendre les enjeux stratégiques d'un client satisfait et de renforcer leur motivation au quotidien.

Bibliographie

- [1] Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin officiel N°2011/8 bis. Editions du Journal Officiel, Paris.
- [2] **LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT**, *Marché mondial*. Disponible sur <http://www.leem.org/article/marche-mondial-0> (page consultée le 08/10/2013)
- [3] **L.BILLOT, F.RIVALLAND**, *Le marché de la sous-traitance pharmaceutique*, STP Pharma Pratiques, 2003, volume 13, n°5, p.268-273
- [4] **A. DE SAINT PIERRE**, *La sous-traitance dans la pharmacie : un motif économique*, STP Pharma Pratiques, 2003, volume 13, n°5, p.274-281
- [5] **A. CACHARD**, *Pourquoi sous-traiter ? Stratégie à mettre en place*, STP Pharma Pratiques, 2003, volume 13, n°5, p.288-292
- [6] **A. PETITQUEUX**, *Implémentation Lean : application industrielle*, Editions Techniques de l'Ingénieur, Réf. AG 5195, 2006, 22 p.
- [7] **J. DREW, B. MAC CALLUM, S. ROGGENHOFER**, *Objectif Lean : réussir l'entreprise au plus juste : enjeux techniques et culturels*, Editions d'organisation, Paris, 2004, 279 p.
- [8] **M. GEORGE, D. ROWLANDS, M.PRICE**, *LEAN SIX SIGMA POCKET TOOLBOOK*, USA, George Group, 2005, 282p.
- [9] *Les méthodes d'amélioration de la qualité*. Disponible sur <http://methodesqualite.wordpress.com/poka-yoke-groupe-mardi/> (page consultée le 10/10/2013)
- [10] **M. GEORGE, D. ROWLANDS, B.KASTLE**, *What is LEAN SIX SIGMA?*, USA, George Group, 2004, 92p.

[11] **HOHMANN**, *Le diagramme de Pareto*, Disponible sur <http://chohmann.free.fr/pareto.htm> (page consultée le 10/10/2013)

[12] **A. FERNANDEZ**, *Piloter la performance*. Disponible sur <http://www.piloter.org/six-sigma/index.htm> (page consultée le 09/10/2013)

[13] *Sales and marketing, Lean Six Sigma*, Disponible sur <http://christiaan-janssens.blogspot.fr/2013/04/lean-six-sigma.html> (page consultée le 09/10/2013)

[14] **N. VOLCK**, *Déployer et exploiter Lean Six Sigma*, Editions d'organisation, Paris, 2009, 106 p.

[15] *Pharmacopée Européenne*. 7ème édition. 2011, Edition du Conseil de l'Europe, Strasbourg.

[16] *La fonderie au cœur de l'industrie*. Disponible sur <http://souspression.canalblog.com/archives/2011/09/12/12429637.html> (page consultée le 09/10/2013)

[17] **F.FOUQUE**, *Fiche outil n°1 - Le DMAIC du 6 Sigma*, Disponible sur <http://www.excellence-operationnelle.tv/> (page consultée le 11/10/2013)

[18] *Amélioration continue, les outils Six Sigma, SIPOC*. Disponible sur <http://marensse.com/conseil/index.php/amelioration-continue/six-sigma/outils-six-sigma/sipoc> (page consultée le 11/10/2013)

[19] **AKEO**, *Value Stream Mapping*, Disponible sur <http://www.akeoplus.com/methodes/vsm-value-stream-mapping/> (page consultée le 11/10/2013)

[20] **D.LOROY**, *Le benchmarking*, Disponible sur http://www.performance-publique.budget.gouv.fr/fileadmin/medias/documents/performance/controle-gestion/Analyse_comparative/concepts_et_methodologie/4Articles_sur_le_benchmarking_-_Loroy_et_Hautot.pdf (page consultée le 10/10/2013)

[21] **P. WEHRLE**, *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*, 2^{ème} édition, Editions Maloine, Paris, 2012, 360 p.

[22] **E. LEVACHER, Groupe IMT**, *Pharmacotechnie industrielle Phi 41*, 2^{ème} édition, Vendôme Impressions, Vendôme, 2006, 673 p.

[23] *Manufacturing process consideration for fixed-dose combination drug products*. Disponible sur <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117118-Manufacturing-Process-Considerations-for-Fixed-Dose-Combination-Drug-Products/> (page consultée le 15/10/2013)

[24] **A. LE HIR, J.-C. CHAUMEIL, D. BROSSARD**, *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 9^{ème} édition, Edition MASSON, Liège, 2009, 402 p.

[25] **V. DEVTALU, E. PATIL, M. BARI**, *A review on novel approach – Bilayer Tablet Technology*, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 2013, Volume 21, Issue 1, p. 46-52

[26] **S.NILAWAR, V.P.WANKHADE, D.B.BADNAG**, *An emerging trend on bilayer tablets*, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research, 2013, Volume 3, Issue 1, p. 15-21

[27] **C. GOPINATH, V. HIMA BINDU, M. NISCHALA**, *An overview on bilayered tablet technology*, Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences, 2013, Volume 4, Issue 2, p. 1077-1085

[28] **L.L. AUGSBURGER and al.**, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd edition, édité par Dilip M. Parikh, CRC Press, 1997

[29] **A-L. BOUILLON-CAMARA**, *Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse*, Thèse Institut National Polytechnique de Lorraine, 2005

[30] **P. TAILLARDAT**, *Principe de transposition d'échelle du procédé de granulation par voie humide en mélangeurs à grande vitesse*, Thèse Université Henry Poincaré, 2003

[31] M. KADIRI, *Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage, analyse expérimentale et modélisation numérique*, Thèse Institut National Polytechnique de Toulouse, 2004

[32] J.VOGELEER, *Bi-layer tablets : why special technology is required*, GEA Pharma Systems, 2002. Disponible sur <http://www.gea-ps.com/NPSPORTAL/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw73pdyd> (page consultée le 02/09/2013)

Nom - Prénoms : Belgrand Marie

Titre de la thèse : APPLICATION DE LA METHODE DMAIC A L'AMELIORATION DU RENDEMENT DE FABRICATION D'UN COMPRIME BICOUCHE

Résumé de la thèse :

Cette thèse présente l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche chez un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'un projet d'amélioration continue auquel a été appliquée la méthode DMAIC. Dans un premier temps, le marché du façonnage pharmaceutique et son contexte réglementaire sont présentés. Par la suite, les approches Lean Manufacturing, Six Sigma et Lean Six Sigma sont exposées ainsi que leurs principaux outils. Celles-ci sont de plus en plus appliquées dans l'industrie pharmaceutique qui a beaucoup de retard dans l'utilisation des techniques d'amélioration continue. La troisième partie présente les caractéristiques des comprimés multicouches et leurs procédés d'obtention. Cette forme pharmaceutique est en pleine expansion du fait des gains obtenus en termes d'efficacité thérapeutique et d'observance. La dernière partie de la thèse est consacrée à la présentation du projet d'amélioration du rendement de fabrication. Celle-ci est présentée en cinq grandes parties : Définir – Mesurer – Analyser – Améliorer – Contrôler. Les principales problématiques abordées sont l'amélioration de l'écoulement d'un grain et la réduction des pertes par aspiration au niveau de la presse à comprimer.

MOTS CLÉS : SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE, COMPRIMES BICOUCHES, AMELIORATION CONTINUE, METHODE DMAIC, COMPRESSION

JURY

PRÉSIDENT : Pr Gaël GRIMANDI, Professeur, Praticien hospitalier
Laboratoire de Pharmacie Galénique et industrielle
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Aurélie BILLON-CHABAUD, Maitre de Conférences
Laboratoire de Pharmacie Galénique et industrielle
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Natacha HERBRON, Responsable fabrication
FAMAR L'Aigle

Adresse de l'auteur : 4424La Chapelle sur Erdre
