

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17/12/2015
Par M. DELBASSEZ Rémi**

Réduction des coûts au sein de l'industrie pharmaceutique : Kaizen et Kaikaku

Membres du jury :

Président : M. SERGHERAERT Eric, Professeur des universités, Université Lille II

Assesseur(s) : M. MORGENROTH Thomas, Professeur des universités, Université Lille II

Membre extérieur : M. BOUBAKER Aymen, Responsable de production au sein du Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) au sein du site de Lille.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique

M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique -
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse

Monsieur Sergheraert Eric, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury

A mon conseiller de thèse

Monsieur Morgenroth Thomas, je tiens à t'exprimer ma gratitude pour la disponibilité et l'engagement dont tu as fait part pour m'accompagner dans cette thèse.

A mon maitre d'apprentissage

Monsieur Boubaker Aymen, pour tes qualités humaines et pédagogiques, ta confiance et ta présence sans lesquelles je ne serai sûrement pas là aujourd'hui, MERCI.

A mes collègues

Madame Thellier Fabienne, merci pour ta sympathie et pour m'avoir partagé ton expertise durant toute la durée de mon apprentissage. Tu as pleinement contribué à l'enrichissement de cette expérience et l'a rendu très agréable.

A tous les collaborateurs du LFB, Merci.

A ma famille

Merci chers parents pour les valeurs que vous nous avez inculquées et pour le soutien que vous avez exercé depuis notre tendre enfance. On a de la chance de vous avoir et on le sait !

A mon frère, Jérôme, que j'ai suivi dans le monde pharmaceutique et qui m'a toujours épaulé, tu as énormément contribué à ma réussite, merci.

Aux autres membres de ma famille, merci pour votre soutien et votre amour.

A Marie,

Merci de partager ma vie, inutile de rappeler ici à quel point je tiens à toi.

A mes potes,

Merci pour tous ces moments inoubliables et uniques, vous êtes géniaux, j'vous aime.

Table des matières

Table des Figures	10
Glossaire	11
Introduction.....	13
Partie 1	16
Partie 1 : Le KAIZEN et ses concepts.....	17
1. Introduction.....	17
2. Les « muda ».....	19
2.1. Définition – Origine	19
2.2. Les huit « Muda »	19
3. Outils Kaizen : La chasse aux gaspillages.....	22
3.1. Les 5S :	22
3.2. VSM : La cartographie des flux	28
3.3. III Méthode de résolution de problème : 8D	35
3.4. Réalisation d'une méthode de résolution de problèmes au sein d'un service de répartition aseptique.....	57
Partie 2	70
Partie 2 : KAIKAKU.....	71
1. Introduction à la production en continue	74
2. Contexte réglementaire	77
2.1. Textes en vigueur	77
2.2. Comment définir un lot dans un processus de fabrication en continu ?	77
3. Partie technique de la granulation en continu.....	79
3.1. Twin screw granulator (TSG).....	80
4. Contrôles analytiques.....	82
4.1. Définitions réglementaires.....	82
4.2. Mesure <i>in-line</i> en Twin Screw Granulation.....	83
4.3. NIR et Raman : les outils clé de mesures multiparamétriques.....	84
4.4. NIR et Raman pour les contrôles in-line :	85
4.4.2. <i>Granulation humide</i>	86
4.5. Mise en place des techniques de contrôle :	89
5. Etude de cas : Transfert d'une méthode traditionnelle en batch à une production en continu	
(65) 93	

5.1. Objectif	93
5.2. Matériels et Méthodes.....	93
5.3. Résultats de l'étude :	96
5.4. Conclusion	101
6. Analyse économique du Continu Vs Batch ; Etude de cas (66).....	103
6.1. Introduction :	103
6.2. Description du procédé :.....	103
6.3. Méthode d'analyse des coûts :	107
6.4. Résultats et discussions :.....	110
6.5. Conclusion économique :	114
Partie 3	115
Partie 3 : Conclusion générale.....	116
Bibliographie.....	118

Table des Figures

Figure 1: Le diagramme de spaghetti	25
Figure 2: VSM: Cartographie des flux.....	30
Figure 3: Le SMED par Monsieur X.....	33
Figure 4: Le SMED par une équipe F1	33
Figure 5: La roue de Deming.....	35
Figure 6: La méthode des 8D associée à la roue de Deming.....	38
Figure 7: Exemple simple de diagramme d'Ishikawa	45
Figure 8: Méthode des 5P	46
Figure 9: Exemple de diagramme de Pareto	50
Figure 10: QQQQPC des EGR	60
Figure 11: Diagramme d'Ishikawa des EGR	62
Figure 12: Ventouse usée par l'étain	63
Figure 13: Bilan EGR sur Citrine	63
Figure 14: Suivi des EGR sur Citrine.....	68
Figure 15: Exemple de l'enchaînement des procédés pour une production traditionnelle de comprimés.....	79
Figure 16 : Twin screw granulator	80
Figure 17 : Montage de sondes pour la mesure NIR et RAMAN.....	84
Figure 18 : Montage pour la qualification opérationnelle NIR en mélange	85
Figure 19 : Mélangeur planétaire avec Raman et sonde.....	85
Figure 20 : Détermination de la concentration d'API dans un mélangeur.....	86
Figure 21 : Graphiques de suivi de l'hygroscopie des poudres	87
Figure 22: Formule unitaire du produit.....	93
Figure 23 : Configurations des vis sans fin; 6k6k (haut à gauche), 4k4k (bas à gauche), 4k2k (haut à droite) et 4k (bas à droite).....	93
Figure 24 : granulométrie en fonction de la configuration des vis sans fin et de la quantité d'eau ajoutée (IM représentant les fines).....	96
Figure 25 : Impact du L/S et de la configuration des vis sans fin sur la porosité (Bx représentant le batch).....	98
Figure 26 : Impact du L/S et de la configuration des vis sans fin sur le temps de dissolution (Bx représentant le batch)	99
Figure 27 : Analyse en composantes principales basée sur l'aspect et la forme des granules	101
Figure 28 : Schéma de la méthode dite "Batch".....	105
Figure 29 : Schéma des méthodes en continu.....	105
Figure 30: Amélioration radicale et continue de la performance	117

Glossaire

VSM = Value Stream Mapping

Muda = Gaspillage

VSD = Value Stream Design

TPS = Total Production System

SMED = Single Minute Exchange of Die

TPM = Total Productive Maintenance

TRS = Taux de rendement synthétique

PDCA = Plan – Do – Check – Act

Gemba = Terrain, là où se créer la valeur ajoutée

ERP = Enterprise Resource Planning

QQOQCCP = Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi. Méthode de résolution de problèmes

Brainstorming = Tempête d'idées, Remue-Méninges

Production Batch = Production en lot

Scale-Up = Transposition d'échelle

Reworking = Retraitement, recyclage

QbD = Quality by Design

FDA = Food and Drug Administration

CFR = Code of Federal Regulations

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

TSG = Twin Screw Granulator (Granulateur à visse rotatives)

LAF = Lit d'Air Fluidisé

PAT = Process Analytical Technology

CPP = Critical Process Parameters

CQA = Critical Quality Attributes

NIR = Near Infra-red (proche infra-rouge)

API = Active Pharmaceutical Ingredient

KF = Karl Fischer

LOD = Loss On Drying

CMA = Critical Material Attribute

OOS = Out Of Specifications

ACP = Analyse en Composantes Principales

AQ = Assurance Qualité

CQ = Contrôle Qualité

IPC = In process-control

KI = Key Intermediate

CCM = Center for Continuous Manufacturing

CapEx = Capitaux Investis

OpEx = Coûts de production

PA = Principe Actif

Working Capital = Fond de roulement

Introduction

« Lorsque le vent du changement souffle certains construisent des murs d'autres des moulins »

Cette citation trouve tout son sens dans le développement qui va suivre. Il est certain qu'il est plus facile d'éviter le changement que d'y faire face voire même de l'utiliser à bon escient. Appliquée au monde de l'industrie pharmaceutique, elle apparaît révélatrice de la nécessaire adaptation des entreprises de ce secteur au cours de ces dernières décennies.

En effet, elles ont eu à s'adapter à un monde en perpétuelle évolution (1), sujettes à de nouvelles contraintes environnementales, des besoins de plus en plus spécifiques et une concurrence toujours plus féroce. Qui plus est, bien que les investissements R&D ne cessent de croître, l'apparition de nouvelles molécules se fait rare tandis que la production de génériques prend de plus en plus de part de marché.

Pour faire face à ces contraintes, les entreprises, afin de rester compétitives, ont dû innover et ont intégré dans leur mode de fonctionnement de nouvelles philosophies de travail (2) (3). Classiquement, les démarches d'amélioration sont actuellement positionnées relativement à deux types d'amélioration de la performance (4) (5) : *Kaizen* signifiant amélioration continue et *Kaikaku* signifiant changement radical.

Tableau 1: Les deux types d'amélioration (2)

	Kaizen	Kaikaku
Nature du changement	Incrémentale	Radicale
Point du départ	Processus existant	Feuille blanche
Fréquence du changement	Haute	Basse
Temps requis	Court	Long
Participation	Bottom-up	Top-Down

Portée du changement	Etroite	Large
-----------------------------	---------	-------

Les démarches dites d'amélioration continue (6) (3) correspondent à la mise en œuvre de petits changements, graduels, fréquents, rapidement obtenus. Les démarches dites d'amélioration radicale (7) (8) correspondent quant à elles à la mise en application de grands changements, le plus souvent très ponctuels, en rupture avec le fonctionnement existant et terminés à l'issue d'un délai généralement long.

Il ne s'agit pas pour l'entreprise de privilégier telle ou telle démarche d'amélioration continue au détriment de telle ou telle démarche d'amélioration radicale, ou réciproquement. Les deux types d'amélioration doivent en effet plutôt être considérés comme complémentaires et à mener parallèlement pour générer des gains de performances significatifs et durables. Les entreprises ont la nécessité de mettre en œuvre à la fois, et de manière alternée, des démarches d'amélioration continue et des démarches d'amélioration radicale.

Les démarches d'amélioration continue et les démarches d'amélioration radicale partagent effectivement la finalité de mieux satisfaire le client par une remise en question des processus de l'entreprise. Malgré ce but commun, elles se distinguent par des caractéristiques de mise en œuvre différentes. Pour les premières, cela passe par des actions correctives sur des dysfonctionnements à engager de manière permanente par les acteurs directs des processus concernés (6) (3). Pour l'amélioration radicale, cela passe par des actions plus centralisées en direction de dysfonctionnements dont la correction exige un puissant leadership. Au-delà de la méthode, l'amélioration continue a une forte probabilité de réussir mais n'induit, généralement, pas de gains de performance significatifs. A l'inverse, le changement radical présente une prise de risque plus importante mais permet de dégager des gains de performance considérables.

Cette thèse présente ces différentes démarches d'amélioration de la performance.

-La première partie sera dédiée à l'étude du Kaizen (amélioration continue) où nous nous focaliserons particulièrement sur la méthode de résolution de problèmes. Pour alimenter ces propos, nous nous appuierons sur un exemple d'application réalisée au sein de l'industrie pharmaceutique.

-La seconde partie sera quant à elle consacrée au Kaikaku où nous décrirons le passage de la production en ligne à la production en continue, avec les outils qualité que cela nécessite et les gains potentiels espérés.

Partie 1

Partie 1 : Le KAIZEN et ses concepts

1. Introduction

Terme japonais introduit dans les années 90 par Masaaki IMAI (9) (3), KAIZEN résulte de l'association de deux mots : KAI signifiant « changement » et ZEN signifiant « bon ». Il se concrétise plus précisément par « L'amélioration continue ».

Le Kaizen est un concept stratégique qui se traduit par une démarche incrémentale et structurée, dont le principal fondement repose sur l'implication de tous les acteurs de l'organisation concernés par les changements à réaliser, il nécessite un management « Bottom up ».

Son principe est un esprit critique (10) qui remet en cause chaque étape, chaque processus, dans le but de déceler les améliorations possibles à apporter sans mobiliser de dépenses importantes.

Son objectif (utopique) est l'atteinte de la « Qualité totale », notion établie par Toyota à l'issue de la seconde guerre mondiale pour relancer sa productivité.

Bien qu'il soit très connu et répandu dans le monde occidental, les résultats disparates auxquelles il laisse place font penser qu'il n'est pas encore aussi bien maîtrisé que dans sa terre d'origine, le Japon.

Dans le but de faciliter sa signification, il peut être représenté selon dix grands principes.

Tableau 2: Les dix grands principes du Kaizen (4)

Principes		Description
1	Casser les paradigmes	I. On entend par paradigmes, certaines idées, parfois préconçues, et en tout cas dictées par certaines habitudes, la culture, l'entourage etc. Avec Kaizen, il s'agit de penser différemment, quitte parfois à remettre en cause les évidences, en évitant de penser systématiquement que tout problème récurrent n'a pas de solution.

2	Travailler les processus autant que les résultats	Traditionnellement, les acteurs d'un processus focalisent davantage sur les résultats à atteindre que sur la manière d'y parvenir. L'approche Kaizen recommande donc à ces acteurs de travailler sur leurs processus de manière à améliorer le niveau de qualité et d'homogénéité des résultats.
3	Evoluer dans un cadre global	Avec Kaizen, les capacités individuelles des acteurs doivent être exploitées dans le but d'améliorer la productivité globale de l'organisation. Les objectifs d'efficacité définis pour les acteurs d'un même processus doivent donc être mis en cohérence, et ces acteurs doivent prendre conscience de leur rôle dans la réalisation de l'objectif global du processus
4	Ne pas juger, ne pas blâmer	Le respect mutuel des acteurs est un des principes clés de la philosophie Kaizen. La recherche des causes du problème doit se substituer progressivement à celle des acteurs à l'origine du problème. L'idée est de faire émerger une analyse positive des problèmes en voyant ceux-ci comme des opportunités d'amélioration.
5	Considérer l'étape suivante comme un client	Kaizen introduit la notion de client interne dans la chaîne de réalisation d'un processus. En termes de fonctionnement, cela implique que les problèmes doivent désormais être traités et remédiés là où ils apparaissent et non plus en phase terminale de réalisation du processus.
6	Faire de la qualité une priorité	La qualité doit être intégrée aux objectifs de performance du processus au même titre que le sont classiquement délais et coûts.
7	Donner une orientation marché au changement	L'organisation doit comprendre les besoins des clients, explicitement ou implicitement exprimés, de manière à les traduire ensuite en termes d'activités à réaliser.
8	Prévenir les problèmes en amont	Il s'agit d'introduire le management de la qualité le plus possible en amont du processus d'élaboration du produit, de manière à éviter l'apparition tardive de problèmes plus difficiles et plus coûteux à remédier.
9	Baser les décisions sur des données tangibles	La résolution des problèmes doit se baser sur des faits et des données, et non sur des intuitions ou des opinions, qu'il s'agit de collecter et d'en vérifier la validité.
10	Identifier les causes racines du problème	Ce principe rappelle la nécessité de ne pas s'arrêter à la première cause visible du problème constaté (recours à l'outil "5 pourquoi"). Cela implique aussi de vérifier que la résolution d'un problème ne cause pas l'apparition de nouveaux problèmes.

Ainsi, le Kaizen s'appuie principalement sur l'expérience et les compétences des acteurs du terrain pour chasser les gaspillages dénommés « muda ».

2. Les « muda »

2.1. Définition – Origine

Les muda (3) ont été défini par Taiichi Ohno, ingénieur de Toyota et initiateur du Lean Manufacturing au milieu du 20^{ème} siècle. Il prône la production en « juste à temps » (11), où les composants arrivent à un endroit précis de la chaîne de production, en temps opportun et en quantité strictement nécessaire, sans muda. L'objectif est ici d'améliorer la performance d'une entreprise grâce à l'élimination de ces gaspillages et de limiter les activités à non-valeur ajoutée.

2.2. Les huit « Muda »

Les muda sont de différentes formes et on en compte classiquement huit (12) :

- La surproduction
- La non-conformité
- Le stockage excessif
- Les opérations inutiles
- Les temps d'attente
- Les transports inutiles
- Les mouvements humains inutiles
- Les compétences inexploitées

1) **La surproduction** se concrétise par toute production excédant le besoin exprimé par le client, réalisée trop tôt par rapport à la date du besoin. Taiichi Ohno caractérise la surproduction comme le pire des gaspillages (3) du fait qu'elle entraîne généralement les autres gaspillages, elle génère du stock, des transports inutiles (en rangeant ce qui a été produit), de la non-conformité, et accentue

l'inexploitation des compétences du fait qu'on produit pour produire sans s'arrêter pour réfléchir sur la situation.

- 2) **Les temps d'attente** conduisent à un allongement du temps de séjour des matières dans les zones de productions, empêchant la réalisation des étapes suivantes en bloquant des ressources et en occupant de l'espace.
- 3) **Les transports inutiles** sont les déplacements de lots, de matières et matériels entre deux opérations créatrices de valeur ajoutée séparées dans l'espace. En ce qui concerne la production en lots, ce gaspillage est largement retrouvé (allers retours entre les différentes opérations de production et stockages des en-cours).
- 4) **Le stockage excessif** induit un allongement du temps de séjour de matières et matériels, des coûts de stockage supplémentaires, une immobilisation de la trésorerie et de l'espace, des risques liés à l'obsolescence. La présence de stock excessif est un signe de non maîtrise des processus.
- 5) **Les opérations inutiles** dans les processus, bien qu'elles soient généralement difficiles à identifier, sont bien présentes. En effet, les modes opératoires ne sont pas toujours parfaitement maîtrisés et la maintenance n'est pas toujours correctement réalisée. De plus certaines opérations sont transposées à partir d'opération déjà mises en place et des erreurs ou des opérations inutiles peuvent s'y dissimuler. Des opérations devenues obsolètes peuvent persister dans le temps malgré le fait qu'elles ne soient plus nécessaires.

On rattache à ce type de gaspillage, la surqualité. Elle est due à des opérations ou contrôles émis dans le but de garantir une qualité supérieure mais non demandée par le client, qui ne valorisera pas ces efforts supplémentaires.

- 6) **Les mouvements humains inutiles** sont fréquents et ne s'accompagnent que de fatigue et de risques pour la santé notamment en favorisant les troubles musculo-squelettiques (ex : déplacer des objets, se déplacer pour les chercher etc.).

7) **La non-conformité et les déchets** impacte directement le triangle d'or reliant qualité, coûts et délais. Ces trois critères sont indissociables et la défaillance de l'un entraîne la défaillance des autres.

De par sa nature, la non-conformité est le gaspillage le plus simple à comprendre (lots refusés, retraitement etc.) mais il ne s'arrête pas au produit et peut notamment être également documentaire (ex : un dossier de lot mal renseigné). Pour y faire face, il est nécessaire de rechercher une politique de « bon du premier coup » qui évite d'engendrer d'autres mudas.

8) **Les compétences inexploitées ou inadaptées** sont la surqualification ou l'inadéquation de la qualification d'une personne sur une tâche donnée. L'implication des techniciens de terrain dans la conception de leur poste permet de générer l'élimination d'importants gaspillages. Les observations issues directement du terrain sont riches d'enseignements et s'en priver représente purement un gaspillage.

Pour traquer ces gaspillages, le Kaizen met en œuvre la Roue De Deming (Plan-Do-Check-Act) (6) (11) en déployant les outils et méthodes nécessaires à sa réalisation et présentés dans cette première partie. Celle-ci se présentera comme ci-dessous :

-Dans un premier temps, nous allons étudier les différentes démarches disponibles pour réduire de manière globale ces mudas.

-Dans un deuxième temps, nous allons nous focaliser sur un muda particulier, la non-conformité, où nous mettrons en exergue la méthode de résolution de problème 8D et les outils associés. Il s'en suivra une mise en application au sein de l'industrie pharmaceutique.

3. Outils Kaizen : La chasse aux gaspillages

3.1. Les 5S :

3.1.1. Définition - origine :

La méthode 5S (13) (14) (15) fait partie intégrante des outils de gestion de la qualité dont le but premier est d'optimiser de manière permanente les conditions et le temps de travail en assurant l'organisation, la propreté et la sécurité du plan de travail.

Directement issue du système de production de Toyota, sa mise en place permet une première initiation à la démarche d'amélioration continue. En effet, cette méthode concerne l'ensemble des acteurs qu'ils soient présents directement sur l'atelier ou indirectement, par exemple dans les bureaux, aux services de maintenance ou encore aux achats. Elle permet ainsi de sensibiliser la globalité de l'entreprise.

Les 5S sont le socle sur lequel appuyer les autres programmes et méthodes issus du Kaizen. Une entreprise qui émet des difficultés à les mettre en place et à les pérenniser pourra difficilement envisager des méthodes d'amélioration continue plus ambitieuses.

3.1.2. Description des 5S

Les 5S proviennent du nom japonais des cinq opérations qui la composent :

3.1.2.1. Seiri = Débarrasser : supprimer tout ce qui est inutile pour l'activité à réaliser

Pour mener à bien cette étape, il est nécessaire de réaliser un tri en se posant deux questions simples :

Est-ce que cet objet est utile ? A quelle fréquence l'utilisons-nous ?

Les objets utiles et utilisés en routine seront conservés dans l'espace de travail.

Les objets utiles mais utilisés moins fréquemment dits « saisonniers » seront débarrassés de l'espace de travail et stockés pour être réutilisés au moment opportun.

Les objets jugés inutiles quant à eux seront soit réemployer dans un autre service en montrant le besoin, soit recycler ou jeter.

Ici, il est primordial de lutter contre l'esprit de conservation et de garder uniquement l'utile. De ce fait, on initie pas à pas la notion de changement et on chasse les vieilles habitudes qui se sont installées au fil des années. C'est l'une des premières marches dans l'élimination des Mudras.

3.1.2.2. Seiton = Ranger : Une place pour chaque chose et chaque chose à sa place

Cette deuxième étape des 5S permet d'optimiser et d'organiser le rangement du matériel. Elle doit être réalisée dans un souci d'efficacité, de qualité et de sécurité.

Quels sont les attributs d'un bon rangement ?

-Qu'il soit disposé à un endroit approprié par rapport à sa fréquence d'utilisation (exemple : à portée de main si il est utilisé en routine)

-Qu'il soit facilement repérable et compréhensible

-Qu'il soit suffisamment visible et intuitif afin d'éviter la perte de temps inutile à la recherche de l'objet

-Qu'il garantisse une utilisation simple et sans danger (exemple : éviter de placer des objets lourds en hauteur)

Des actions simples peuvent être réalisées pour mener à bien cette deuxième étape. Par exemple, nous pouvons procéder à l'utilisation d'adhésif ou de peinture afin d'identifier l'emplacement où l'on souhaite ranger l'objet (qui sera fonction de la fréquence d'utilisation).

De plus, il est fréquent que le matériel soit involontairement transféré par les personnes qui les manipulent d'un atelier à un autre. Pour pallier à ce problème, nous pouvons établir un code couleur qui permettra de dédier le matériel à la zone où il est censé se trouver. Pour ce faire, on attribue simplement une couleur à un local et on accole une

pastille de la même couleur à chaque matériel susceptible d'être transféré vers un autre atelier.

Le rangement « informatique » est généralement oublié dans les services de production, pour autant son utilisation peut contribuer à une réduction des attentes considérables. On réorganise les dossiers pour gagner en fluidité et on assure une maintenance informative pour éviter les ralentissements ou bugs qui, additionnés uns à un, conduisent à des temps d'attente importants. On limite par la même occasion l'agacement des utilisateurs.

De manière générale, ce type de méthodes simples peut garantir une grande réduction des gaspillages dus à l'attente ou aux mouvements inutiles.

De plus, le diagramme de spaghetti (16) est un outil qui peut s'avérer très utile lors de cette étape. Il consiste à retracer les déplacements des personnels dans leur environnement de travail en partant du plan de celui-ci. Son nom résulte de l'aspect en « plat de spaghetti » obtenu suite au tracé de ces déplacements, souvent complexes et faits de cheminements entremêlés.

Ce diagramme permettra de revoir la disposition du plan de travail. Les emplacements d'outils, les pupitres et panel de commandes etc... pourront être définis pour un usage plus pratique en complétant l'évaluation de leur fréquence d'utilisation avec le tracé des déplacements.

Ces diagrammes sont d'excellents outils (17) pour révéler la complexité des flux et pour mettre en évidence les mouvements inutiles et redondants qui sont des mudas à chasser.

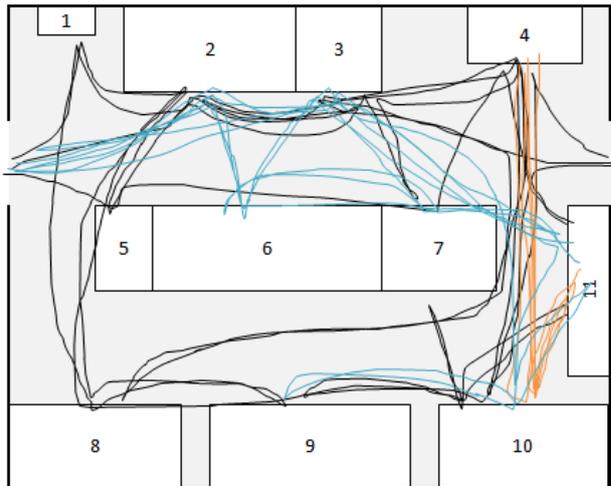


Figure 1: Le diagramme de spaghetti (18)

3.1.2.3. Seiso = Tenir propre son poste de travail et son environnement de travail

Une fois les objets inutiles débarrassés et que le rangement des objets utiles a bien été réalisé, le nettoyage peut se faire bien plus aisément.

De par sa nature et son contexte réglementaire, l'industrie pharmaceutique présente d'ores et déjà un niveau d'exigence élevé en termes de nettoyage (associé aux modes opératoires, aux fiches de suivi de nettoyage ect.). Cependant, la mise en place des 5S permet de renforcer davantage ce niveau et présente d'autres intérêts.

-Prévenir les risques de pannes dus au manque d'entretien par la détection de cause éventuelles et en anticipant les réparations nécessaires

-Prévenir les risques d'accident notamment par la détection de fissures ou de déboulonnements

3.1.2.4. Seiketsu = Standardiser : définir les nouvelles règles pour maintenir les acquis

Cette étape de standardisation permet d'assurer le maintien des 3 premiers « S » et d'instaurer de « bonnes habitudes ».

Dans un premier temps, il faut définir les règles à mettre en place pour inciter l'ensemble du personnel à faire les efforts essentiels pour maintenir l'ordre établi (ex : réalisation ou mise à jour de procédure).

Dans un second temps, la volonté est d'impliquer les équipes dans le nettoyage, le rangement et le tri quotidien de leur poste de travail.

Cette phase va permettre de détecter les erreurs commises et d'y palier notamment par la mise en place de solutions adaptées comme le sont les détrompeurs.

Ces solutions pour être durables doivent être suivies. En ce sens, il apparaît important de mettre en exergue les points de vigilance et les sources d'anomalies de sorte à maintenir la situation en l'état.

3.1.2.5. Shitsuke : Impliquer, Pérenniser : respecter les standards établis

Cette dernière étape va permettre une pérennisation du processus et d'assurer continuellement le progrès. Elle consiste à :

- Veiller à l'application des règles prédéfinies
- Vérifier la compréhension des 5S et la sensibilisation des équipes afin de maintenir l'adhésion de tous
- Mettre à jour les règles afin d'en assurer l'efficacité et ce dans une logique d'amélioration continue.

3.1.3. Avantages et apports de la mise en place d'un 5S :

Les 5S apportent de nombreux gains (11) notamment de :

- ✓ Qualité
- ✓ Temps
- ✓ Place
- ✓ Organisation
- ✓ Optimisation des surfaces

- ✓ Sécurité
- ✓ Amélioration de la communication
- ✓ Changement de mentalité
- ✓ Image de marque

3.2. VSM : La cartographie des flux

3.2.1. Histoire :

La cartographie « Value Stream Mapping » a été popularisée par Mike Rother suite à la publication de son livre « Learning to see » en 1998.

3.2.2. Principe

L'analyse VSM (Value Stream Mapping) (19) (20) menée par l'équipe de travail consiste à cartographier le flux du processus en y associant la chaîne de valeur.

3.2.3. Méthode :

3.2.3.1. Réalisation de la VSM

Le premier élément fondamental sera de cibler (21) le processus que nous cherchons à cartographier et son périmètre. Classiquement, définir un périmètre trop restreint ne conduira pas à l'obtention de résultats satisfaisants et à l'inverse, un périmètre trop vaste conduira à une VSM illisible et inexploitable.

Or cette méthode dure généralement 3 à 5 jours et implique par la suite des actions importantes pouvant se traduire par des investissements. On comprend de ce fait, l'intérêt de l'équipe à se focaliser d'emblée sur le bon périmètre et le bon processus.

Pour aider leurs décisions, les acteurs peuvent se poser les questions suivantes :

-Quel sont les gains engendrés par ce processus?

-Quelles sont les pertes ?

-Quelles sont les chances de réussite ?

Et ils pourront bien évidemment s'appuyer sur différents outils d'aide à la décision telle que les données statistiques ou telle que la réalisation d'un diagramme de Pareto.

On se rendra vite compte lorsqu'on initie cette démarche, qu'il n'est pas nécessaire de se focaliser principalement sur les processus engendrant le plus de gains mais qu'il sera généralement plus judicieux de s'intéresser à un processus qui occasionne de nombreuses pertes sur lesquelles nous pourrions agir (22).

Une fois la cible établie, on recueille les données directement sur le terrain et on cartographie le processus à ce moment « t », peu importe si les informations récoltées sont éloignées de ce qui indique dans les procédures ou dans les standards. Cette VSM doit apporter différentes informations essentielles à son analyse telles que :

- Les temps de traversée ou « Lead Time » (se caractérise par la durée totale du processus)

- Les différentes opérations composant le processus global

- Les temps d'ouverture, les durées de fabrication, les durées de cycle (ex : d'un autoclave ou d'un pasteurisateur), les durées de changement de formats, les temps d'attente (arrêt machine, attente de matière etc...)

- Les tailles de lots, les stocks et les en-cours

- La performance et la qualité des opérations (ex : rendements, taux de rendement synthétique)

- Le personnel mobilisé, sa productivité, son absentéisme.

Cette liste est à adapter selon la situation étudiée.

Lorsque l'ensemble de l'équipe a terminé de recueillir les données, elle les compare et elle élabore un schéma synthétique représentatif de la situation actuelle.

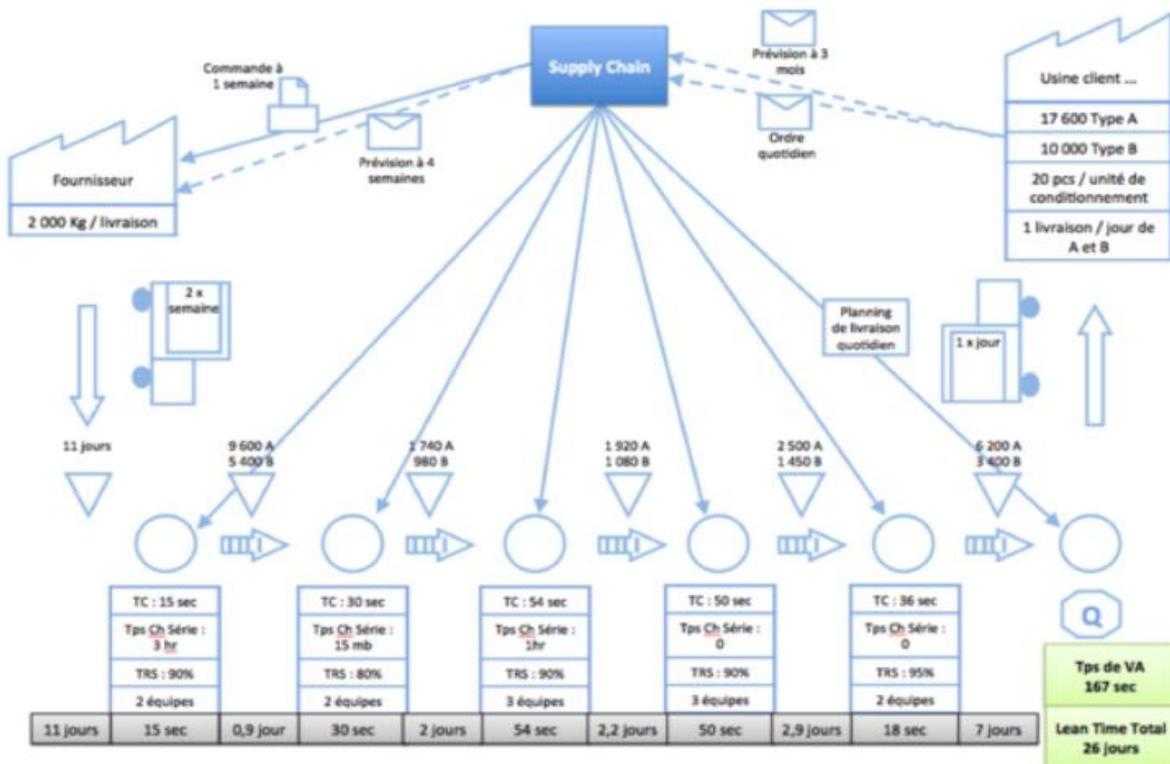


Figure 2: VSM: Cartographie des flux (23)

Différents indicateurs sont à mis à disposition afin d'apprécier l'état actuel des choses :

- ✚ Le ratio de valeur ajoutée, calculé par la somme des durées de cycles d'opération à valeur ajoutée sur la durée totale (lead time).

Exprimé en pourcentage, cette valeur dépendra de plusieurs facteurs notamment du périmètre initialement défini, du processus ciblé ou encore du type d'industrie dont il s'agit.

Si nous utilisons l'exemple présenté, ce ratio est égal à 7×10^{-6} soit seulement 0,0074% du temps est utilisé à créer de la valeur ajoutée. L'analyse de la VSM permet de comprendre ce que représentent-les % restant : du temps de stockage, soit du temps d'attente entre deux opérations de production.

La surproduction est le résultat de la production «poussée » et apparait lorsqu'une opération de production produit plus, plus tôt ou plus rapidement que l'exige l'étape suivante. Elle peut être associée à un sentiment de sécurité lorsqu'elle est observée à

un poste isolée ou à un service. Pour autant, dans une vision globale d'entreprise, la surproduction conduit à de la gestion de stocks supplémentaires, de la manutention, des moyens humains et matériels ainsi que de l'espace occupé et une immobilisation d'argent. Sans oublier que des durées de stockages importantes induisent un risque de dégradation du produit fini et par conséquent à de la non-conformité.

✚ **Le ratio de stock de produit fini**, calculé par le nombre de produits finis et conformes sur la demande client journalière.

Afin de répondre correctement à la demande du client et d'éviter la surproduction, ce ratio doit se situer au plus près de 1, on parle alors de production « tirée », plus recherchée dans un marché où l'offre surpasse la demande. De ce fait, les entreprises améliorent leur trésorerie en réduisant leur stock et en évitant les problèmes liés à la surproduction énumérés précédemment

Comme nous avons pu le voir, l'analyse de cette VSM permet de déceler les problèmes contribuant directement à la création de non-valeur ajoutée et qui minimisent le temps de valeur ajoutée par rapport à notre Lead time (soit la durée total du processus) (21). L'objectif est par conséquent de jouer sur ces problèmes générateurs de gaspillages pour augmenter le rapport « Temps Valeur ajoutée » sur « Temps de traversée ».

3.2.3.2. Réalisation du VSD

Maintenant que l'analyse de la VSM (état initial) a été réalisée, il est nécessaire d'élaborer le VSD (Value stream design) représentatif de l'état futur que nous souhaitons atteindre.

Sa réalisation s'effectue en suivant différents principes du « Juste à temps », pilier fondamental du « TPS (Total Production System) » de Toyota. Ils consistent à caler le rythme de production au plus près de la demande du client en favorisant une production en flux continu (sans période d'arrêt) et en lissant la cadence de production (11). En parallèle, l'équipe s'attarde particulièrement sur les opérations génératrices de gaspillages dans le but de réduire voire supprimer ces derniers.

De ce travail en ressort la cartographie (VSD) que l'entreprise souhaite obtenir. Il établit alors le plan d'action à mettre en place pour évoluer de l'état initial où elle se situe à l'état futur (VSD) qu'elle vient de cartographier.

Pour y parvenir, l'entreprise dispose de nombreux outils qu'elle utilisera selon ses besoins

3.2.3.3. Outils associés au passage du VSM vers le VSD

1) Le SMED : Outil de réduction des durées de changements de formats

Le changement de format se traduit comme le temps entre la production de la dernière bonne pièce du lot A et la première bonne pièce du lot B. Dans l'industrie traditionnelle, ce temps comprend le retrait de l'outil, le nettoyage de la machine, l'installation du nouveau format et les ajustements (24) (25). Lors d'un atelier SMED (Single Minute Exchange of Die), le groupe analyse plusieurs changements de format et note l'ensemble des opérations réalisées entre ces deux moments. Dans cette démarche, ce groupe doit être constitué des techniciens, des assistants techniques ainsi que des personnes en charge de l'amélioration continue et de l'assurance qualité.

Cette démarche se présente sous différentes étapes (11) :

1. Recenser toutes les opérations qui peuvent être réalisées en temps masqué (ex : mobiliser les outils et les pièces adaptées, préparer la matière première de la prochaine production...)
2. Transformer les opérations internes, nécessitant l'arrêt de l'équipement, en opérations externes.
3. Réduire la durée des opérations internes et ce notamment par la standardisation de la chaîne de production. Cette étape peut conduire à une suppression de certaines opérations.
4. Enfin, réduire la durée des opérations externes.

Le sens de cette démarche n'est autre qu'un gain de productivité en limitant la durée des arrêts machines et en optimisant les ressources mobilisées.

Le SMED peut être illustré comme ceci (11) :



Figure 3: Le SMED par Monsieur X



Figure 4: Le SMED par une équipe F1

Monsieur X crève et il lui faut une vingtaine de minutes pour changer de roue.

Les mécaniciens d'une équipe de F1 ne mettront que 10 secondes pour changer les quatre roues.

2) Le TPM (Total productive maintenance)

Définition : Méthode d'évolution des systèmes de maintenance qui visent à améliorer le rendement des machines par une démarche proactive dans le but de prévenir les arrêts, pannes et autres dysfonctionnements incombant la productivité.

Outre la maintenance des machines, l'esprit TPM (26) se traduit par l'implication des techniciens (comme dans toute démarche Kaizen) à les modifier et les améliorer. Cette méthode permet de leur garantir une polyvalence en leur attribuant la maintenance de « premier niveau ». Ils ont une bonne connaissance de leur machine, pourront réaliser des maintenances préventives si on leur accorde le temps nécessaire et seront les plus proches à intervenir en cas de dysfonctionnement. Le TPM se repose sur les trois critères de : disponibilité, qualité et performance.

Tenant compte de ces trois critères, le TRS (taux de rendement synthétique) (27) est l'indicateur qui permet d'évaluer l'efficacité d'une démarche TPM en évaluant le taux d'utilisation machine.

Une démarche TPM bien menée peut conduire à des augmentations considérables du TRS et de ce fait à des gains de productivité.

Remarque : Selon Tomo Harada (28) (anciennement cadre de la maintenance chez Toyota), le TRS est un indicateur à utiliser avec prudence et favorise son utilisation ponctuelle, dans le cadre de campagne à but précis. En effet, son exploitation au long terme pourrait dissimuler des problèmes sous-jacents notamment en réalisant de la surproduction afin de le maintenir à des niveaux élevés. Celui-ci est effectivement basé sur le « Temps de cycle machine » et non pas sur le « Takt time » soit le temps disponible pour accomplir une tâche selon la demande du client. De ce fait, un TRS élevée ne reflète pas nécessairement la demande du client mais bien une production excessive. Cette course au TRS est particulièrement avérée lorsqu'on observe une concurrence entre différentes équipes d'un même service voire d'un même site. De surcroit, l'utilisation du TRS peut conduire à des récoltes de données fastidieuses et d'un temps déployé important.

3.3. III Méthode de résolution de problème : 8D

3.3.1. La méthode PDCA : Fondement des méthodes de résolution de problème

3.3.1.1. Définition - Origine

Le PDCA (6) (11) (29) est un moyen mnémotechnique permettant de repérer avec simplicité les étapes à suivre pour améliorer la qualité dans une organisation. Cet acronyme est composé des quatre verbes d'action « Plan, Do, Check, Act » derrière lesquels se cache les fondements de l'amélioration continue et de la résolution de problèmes.

Malgré le fait qu'elle soit initialement une création de Shewhart, cette méthode a été rendue populaire suite à sa présentation au Nippon Keidanren dans les années 50 par le célèbre statisticien William Edwards Deming. Durant cette présentation, Deming illustre la méthode PDCA par une roue qui prendra par la suite son nom, on la baptisera la Roue De Deming.

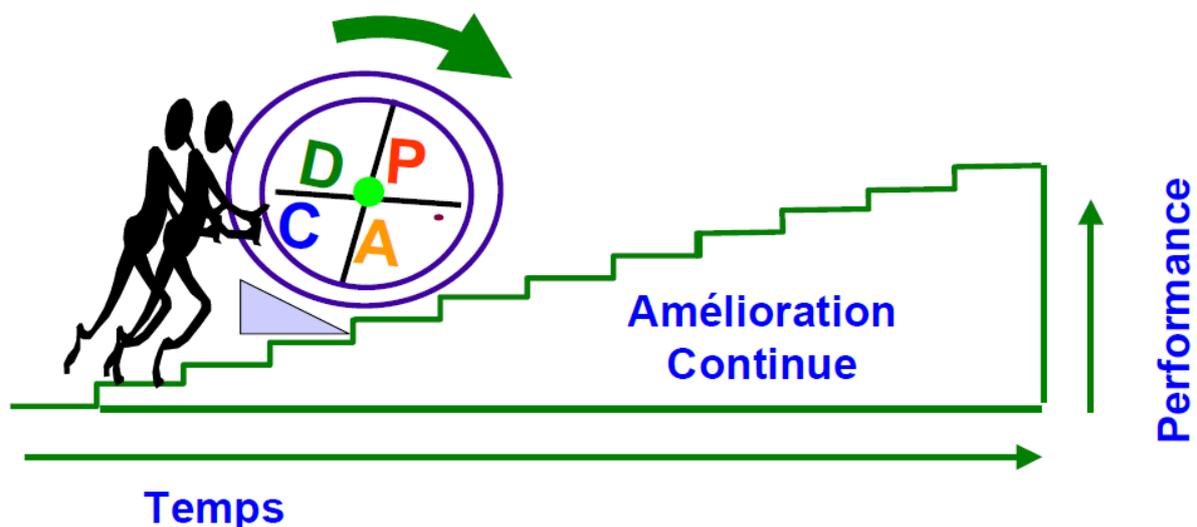


Figure 5: La roue de Deming (11)

La roue de Deming est un cycle vertueux reprenant les quatre actions fondamentales du PDCA, celui-ci doit se répéter tant que le niveau attendu n'est pas atteint sans jamais retourner en arrière. Cette roue peut être considérée comme le symbole de l'amélioration continue.

3.3.1.2. Les 4 étapes du cycle

La première étape du cycle : Planifier

Elle consiste à préparer et planifier ce que l'on souhaite réaliser. Durant cette étape, on fixe les objectifs, on définit les parties prenantes en leur attribuant délais et responsabilités, on liste les actions nécessaires à la résolution du problème etc...Généralement sous-estimée, cette étape est cependant la plus importante.

La seconde étape du cycle : Faire

Ici, on déploie les solutions et actions élaborées lors de l'étape de planification.

La troisième étape du cycle : Contrôler

Cette étape consiste à comparer les résultats obtenus suite de la mise en place des actions et de les confronter aux attentes exigées. De plus, on évalue que les moyens et les délais mis en place à l'initial seront en adéquation avec les faits observés.

La quatrième étape du cycle : Agir

Elle consiste à exploiter les résultats issus des actions employées. On réajuste les écarts lorsque les résultats escomptés ne sont pas obtenus ou à l'inverse, lorsque ceux-ci correspondent aux objectifs fixés mais que nous étudions les possibilités pour aller encore plus loin dans l'amélioration.

Une fois qu'un tour complet est réalisé, on pérennise les résultats obtenus en standardisant les éléments qui ont permis d'améliorer la situation initiale (modes opératoires, nouveaux paramètres, nouveaux indicateurs et objectifs etc..). Cette standardisation se symbolise par la « cale » de l'amélioration continue.

3.3.2. La méthode 8D

La méthode 8D (3) (30) (31) met pleinement en pratique le PDCA car elle permet de détailler chacune des quatre étapes (Plan-Do-Check-Act) qui la compose et facilite ainsi davantage son utilisation.

La méthode de résolution de problèmes 8D (8 Disciplines, parfois 8 Do) est due à Ford Motor Company (1987). C'est une démarche qualité rigoureuse et structurée qui permet de corriger de manière pérenne tout problème rencontré qu'il soit organisationnel ou directement lié au produit.

Elle a pour but :

- D'identifier
 - De résoudre
 - D'éviter
- } la récurrence d'un problème

C'est une méthode collaborative, réalisée en équipe multidisciplinaire. Son efficacité repose directement sur la compétence et l'expérience des personnes qui la composent.

Elle se définit par 8 étapes :

- 1 : Définir l'équipe multidisciplinaire
- 2 : Décrire le problème
- 3 : Définir les actions correctives immédiates
- 4 : Déterminer les causes racines du problème
- 5 : Déterminer les actions correctives permanentes
- 6 : Déployer les actions correctives permanentes
- 7 : Déterminer les actions préventives afin d'éviter toute récurrence
- 8 : Dire « merci », féliciter et encourager l'équipe.

Ces étapes peuvent être rattachées à la roue de Deming :

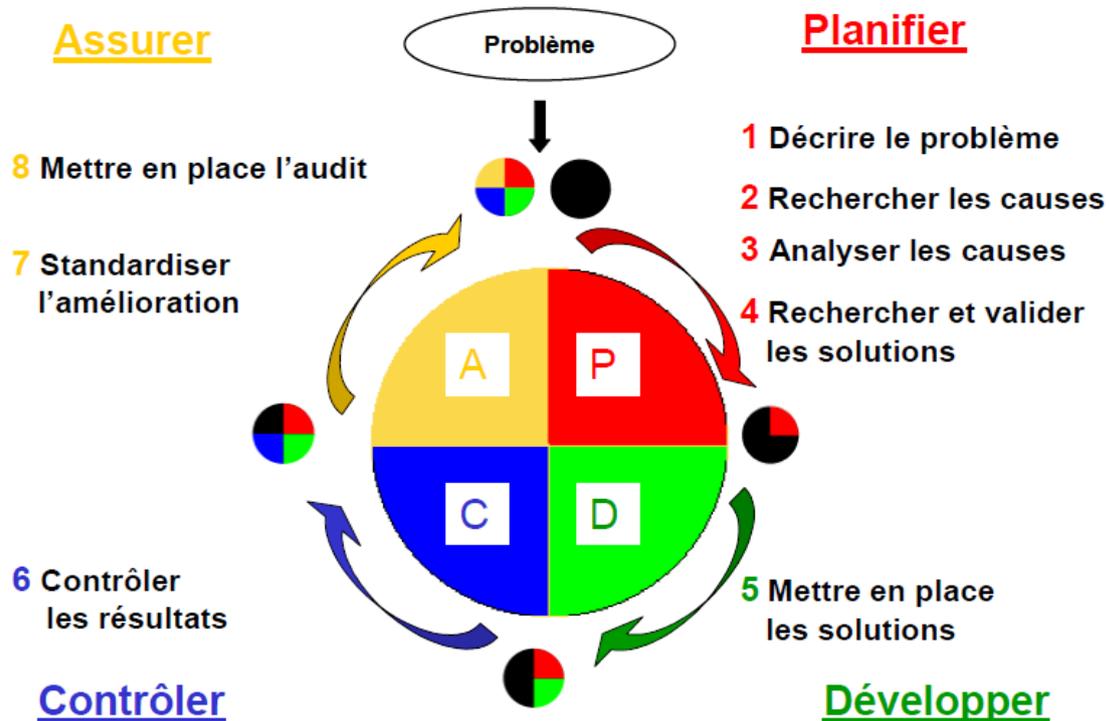


Figure 6: La méthode des 8D associée à la roue de Deming (11)

Pour garantir son succès, chacune de ces étapes doit être finalisée avant de débiter la suivante.

3.3.2.1. Etape 1 : Initiation à la démarche :

1) Constituer l'équipe :

La méthode 8D repose avant tout sur le travail d'équipe ; son implication, sa motivation et sa cohésion sont donc des éléments indispensables à sa réussite.

De même, cette méthode nécessite que les personnes impliquées :

- Aient une connaissance bien définie du terrain (Gemba) (32)
- Aient le temps nécessaire pour œuvrer à la résolution des problèmes
- Soient concernées par le problème.

La taille du groupe sera fonction de la complexité du problème et on préconisera la création d'une équipe multidisciplinaire.

2) Désigner un pilote :

Il est généralement désigné d'initiateur ou encore de facilitateur, il n'est pas nécessairement le responsable qualité mais peut présenter des fonctions diverses notamment comme celle de responsable d'amélioration continue, d'assureur qualité ou encore de responsable d'équipe.

Outre la constitution d'une équipe précédemment citée, ses missions seront :

- de présenter la méthodologie
- de clarifier les objectifs
- d'animer les séances de travail
- d'écouter les avis, de calmer ou relancer les débats
- de désigner les responsables d'actions et de veiller au retour d'informations
- de synthétiser l'ensemble des informations
- d'assurer une conclusion et de mettre en évidence les résultats.

Afin de mener un management collaboratif, celui-ci pourra emprunter l'état d'esprit « Genchi Gembutsu » (33) indissociable à l'élaboration d'une démarche Kaizen.

Le Genchi Gembutsu est également caractérisé par « l'attitude Gemba ». Le Gemba étant la traduction japonaise du « Terrain » et plus précisément « là où est créé la valeur ajoutée ».

C'est l'un des fondements de la culture Lean et Toyota le définit de la manière suivante :

« Chercher les faits à la source afin de prendre les bonnes décisions, d'obtenir le consensus et d'atteindre les objectifs »

Ici, l'initiateur ou le facilitateur favorise les réunions aux abords des ateliers plutôt que des réunions dans les bureaux éloignés de ceux-ci.

Cette pratique simple permet de solliciter fortement les discussions et de mieux appréhender les problèmes en observant réellement ce qui se passe. En effet, les techniciens seront généralement plus à l'aise dans leur environnement de travail que dans les bureaux de la direction qu'ils peuvent assimiler à une image négative.

3) Présentation de la méthode:

Une fois l'équipe constituée et son pilote désigné, il reste à présenter la méthode étape par étape avec les outils associés.

Celle-ci ne doit pas être négligée car elle conditionnera la réussite du 8D.

Plusieurs moyens sont mis à disposition pour réaliser cette présentation :

L'utilisation d'une présentation PowerPoint est une bonne solution car elle permet de fournir en détail les informations étape par étape et d'y associer les outils nécessaires à leurs réalisations. Elle sera particulièrement recommandée dans le cas où les acteurs constituant l'équipe pratiquent pour la première fois la méthode 8D.

On peut également recommander la réalisation d'un mode opératoire qui permettra, tout comme la présentation PowerPoint, une présentation détaillée de la méthode mais d'autre part la standardisation de celle-ci au sein de l'entreprise.

Une solution moins chronophage repose sur la schématisation de la méthode dans sa globalité sur une feuille A3. On énumère les 8D en rappelant succinctement leur intérêt et les outils utilisés.

Ces outils dont nous parlons, sont ceux le plus communément utilisés dans une démarche PDCA et dans les démarches associées présentées ici. Ils seront présentés ultérieurement.

3.3.2.2. Etape 2 : Décrire le problème

L'objectif de cette étape est de pouvoir formuler simplement le problème en réalisant une synthèse claire et précise des données disponibles et d'identifier les données manquantes.

Le point de départ de cette étape est par conséquent la réalisation d'une récolte des données (par les données présentes dans les dossiers de lot, l'ERP [« Enterprise Ressource Planning »], les déviations, les données machine etc...). Ensuite, on pourra mesurer l'ampleur du phénomène, définir les enjeux et identifier les contraintes en termes de coûts, de gravité et d'urgence.

Pour faciliter le succès de cette étape, l'équipe peut se baser sur l'utilisation d'outils qui permettront de récolter l'ensemble des éléments dont elle aura besoin et ce, de manière structurée et efficace. A noter que ces outils sont généralement collaboratifs et permettent de renforcer la cohésion de l'équipe établie.

La méthode QQQCPC :

Le **QQQCPC** (3) (34) est un moyen mnémotechnique pour présenter ou récolter de manière structurée des informations, chaque lettre correspondant aux questions fondamentales :

Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi et Combien.

Très simple d'utilisation, elle permet d'évaluer à quel niveau d'information nous sommes et d'en obtenir la liste la plus exhaustive possible. On la présente comme un outil de clarification lors des résolutions de problèmes.

Cette méthode de questionnement est très répandue et son utilisation permet de poser clairement les faits et d'éviter les « à peu près... ».

Tableau 3: QQQCPC détaillé

Questions	Description	Questions à se poser	Cibles
Quoi?	Description de la problématique, de la tâche, de l'activité	De quoi s'agit-il? Que s'est-il passé? Qu'observe-t-on?	Objet, actions, procédés, opération, machine...
Qui?	Description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants	Qui est concerné? Qui a détecté le problème?	Personnel, clients, fournisseur...

Où?	Description des lieux	Où cela s'est-il produit? Sur quelle poste? Sur quelle machine?	Lieux, atelier, poste, machines...
Quand?	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quel moment? Combien de fois par cycle? Depuis quand?	Mois, jour, heure, durée, fréquence, planning, délais
Comment?	Description des méthodes, des modes opératoires, des manières	De quelle manière? Dans quelles circonstances?	Moyens, fournitures, procédures, mode opératoire...
Combien?	Description des moyens, du matériel, des équipements	Quel coût? Quels moyens? Quelles ressources?	Budget, pertes, nombre de ressources...
Pourquoi?	Description des raisons, des causes, des objectifs	Dans quel but? Quelle finalité?	Actions correctives, préventives, former, atteindre les objectifs...

Les questions « Combien » et « Pourquoi » sont à poser systématiquement après chacune des autres. Elles permettent de recueillir des données tangibles et objectives.

Elles seront notamment importantes avant de débiter la résolution d'un problème identifié, leur questionnement permanent permettra de mener des actions pertinentes et efficaces.

Lorsque le problème est clairement identifié et que les données associées sont quantifiées, il est nécessaire de mettre en place des indicateurs (14) (35) exploitables et pertinents et de définir précisément les objectifs à atteindre par la suite des événements. L'objectif doit être réaliste, c'est-à-dire qu'il peut être atteint compte tenu des moyens engagés. Dans le cas contraire, on risque de démotiver l'équipe mobilisée et de faire perdre toute crédibilité à la démarche.

De plus, des hypothèses de causes vont commencer à être émises suite à la description du problème. Elles seront pleinement reprises lors de la détermination de la cause racine lors de la quatrième étape pour éviter une démarche diffuse.

3.3.2.3. Etape 3: Définir les actions correctives immédiates

Cette étape consiste à mettre les actions en place afin de contenir le problème, d'arrêter « l'hémorragie ». La réalisation d'une méthode 8D doit se faire en parallèle de la production et ne doit en aucun cas freiner celle-ci dans l'attente de l'élaboration des solutions « finales » permettant la résolution du problème de manière pérenne.

Ces actions correctives immédiates peuvent donc être symbolisées de « pansement » limitant l'hémorragie et peuvent, dans certains cas, être mises en place bien avant la constitution de l'équipe dès lors que le problème survient.

Ces actions sont à mettre à profit pour mieux appréhender le problème et récolter davantage d'informations le concernant.

Du fait de l'urgence dans laquelle elles sont généralement réalisées, elles doivent être suivies et analysées afin de s'assurer qu'elles ne peuvent conduire à des problèmes sous-jacents ou encore masquer le véritable problème. Une analyse de risque peut donc être associée à leur mise en place.

On peut citer différents exemples d'actions correctives immédiates :

- La réalisation d'un tri dans les stocks (produits finis et en-cours)
- La réalisation d'un contrôle renforcé (ex : mirage renforcé, prélèvements supplémentaires)
- La mise en place de détrompeurs (ex : démarrage de la ligne impossible lorsqu'une pièce n'est pas correctement placée)
- La mise en place d'aides visuelles (marquage, panneaux etc...)
- L'isolement de l'élément responsable du défaut lorsque c'est possible.

3.3.2.4. Etape 4 : Déterminer les causes racines du problème

1) **Description**

Cette quatrième étape représente la plus importante de la méthode. Il est primordial que l'équipe mise en place se donne le temps et les moyens nécessaires pour déterminer et analyser les causes potentielles du problème. Cette étape est trop généralement lésée au profit de la mise en application, trop hâtive, des premières solutions jugées viables par l'équipe.

Or une fois cette étape correctement menée, on évite de perdre du temps futilement à la réalisation de divers essais ne garantissant aucun résultat du fait que la cible n'ait pas été correctement définie à l'initial. Tout comme pour le produit, on recherche une politique de « bon du premier coup » lors d'une méthode de résolution de problème.

Pour déterminer les causes du problème, l'équipe va d'une part revenir sur les hypothèses préalablement émises (notamment lors de l'étape de description du problème) qu'elle va étudier et hiérarchiser et d'autre part élargir son champ d'investigation en se basant sur différents outils qui lui seront mis à disposition.

Parmi ces outils on cite :

- ❖ les outils d'analyse statistique telle que la régression, corrélations, tests de comparaison etc...
- ❖ Les outils d'analyse tels que le 5 « Pourquoi », le diagramme d'Ishikawa, le diagramme de Pareto, le brainstorming etc...

La détermination des causes se fait selon un schéma classique et répétitif :

- 1 - Identification de toutes les causes potentielles (notamment via les outils)
- 2 - Analyse de chacune d'elles compte tenu des informations dont nous disposons et éventuellement à l'aide de tests.
- 3 - Identification de toutes les causes réellement assignables au problème
- 4 -Elaboration des actions correctives pour réduire voire supprimer le problème de manière pérenne

2) Présentation des outils d'analyse associés à la détermination des causes racines

a) Méthode des 5M :

La méthode des 5M (36) est également appelée Diagramme d'Ishikawa (de par son créateur Japonais ; Le professeur Kaoru Ishikawa) ou encore diagramme en arêtes de poisson (de par sa représentation graphique).

Elle constitue une méthode de visualisation globale du problème.

On classe les causes potentielles du problème sous 5 grandes familles décrites par Kaoru Ishikawa (Matière, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Méthode) qu'on reporte graphiquement en attribuant chaque « M » à une branche du diagramme.

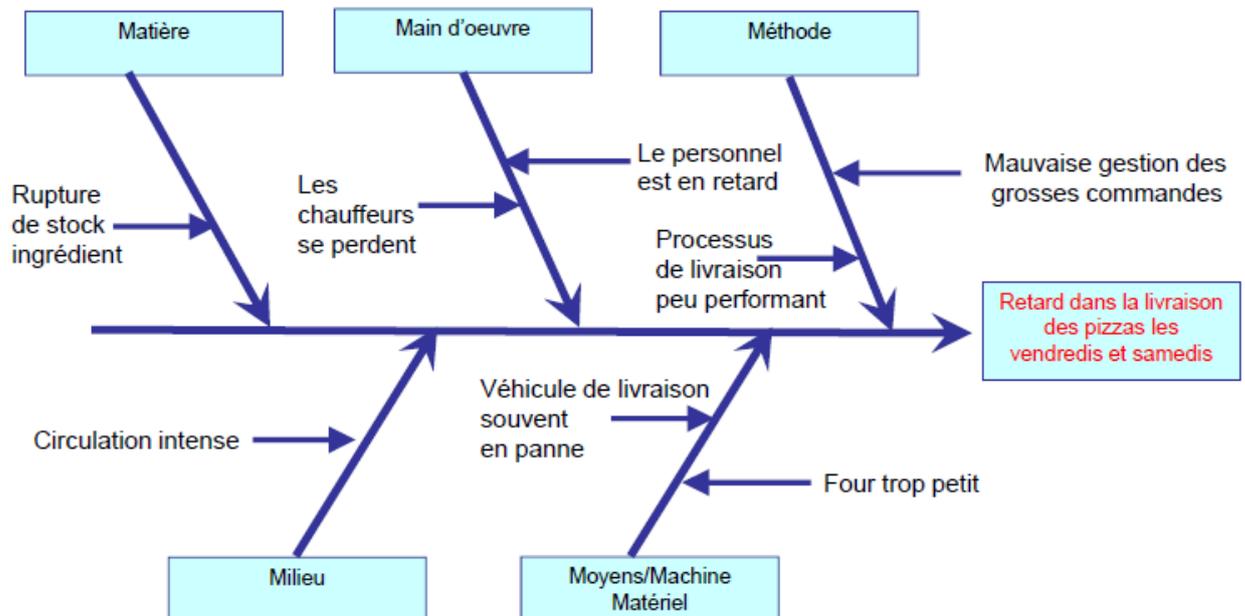


Figure 7: Exemple simple de diagramme d'Ishikawa (11)

Une fois l'ensemble des causes potentielles retranscrites sur le diagramme, on peut procéder à un « brainstorming » ou à la méthode des 5P pour isoler la cause réelle du problème.

b) La méthode des cinq « Pourquoi ? » (37)

Cette méthode est utilisée dans la recherche de la cause racine et de l'éradication d'un problème de manière pérenne. C'est un outil participatif d'investigation qui nécessite

d'aller là où est le problème (« Gemba ») et d'impliquer les gens directement concernés.

Naturellement, nous nous demandons « Pourquoi ? » face à un problème rencontré mais se le demander cinq fois semble hors du commun.

C'est pourtant le principe de cette méthode, plutôt ludique, qui permet d'isoler la cause racine d'un problème suite à la répétition de 5 « Pourquoi ? ».

Ici, on ne s'arrête pas à la cause apparente du problème qui sera isolée dès le premier pourquoi, on poursuit le questionnement. On explore et on remonte l'arborescence menant de la conséquence à la cause racine qu'on éradique et dont on empêche la réapparition.

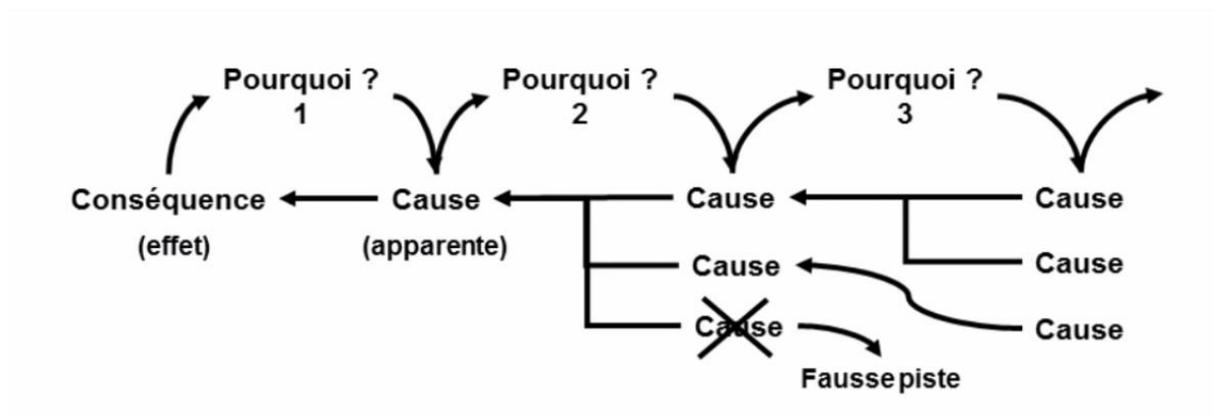


Figure 8: Méthode des 5P (3)

En pratique, le fait d'arriver aux 3eme pourquoi apparait généralement suffisant et le fait d'aller au-delà est, dans la plupart des cas, très difficile.

Prenons un exemple simple de cette méthode :

Tableau 4: Exemple des 5P (37)

	Causes	Problèmes
Pourquoi	Les aliments sont décongelés	Pourquoi les aliments sont décongelés
Pourquoi	La chambre froide n'a pas fonctionné du weekend	Pourquoi n'a-t-elle pas fonctionné?
Pourquoi	La chambre froide n'a pas été alimentée	Pourquoi elle n'a pas été alimentée?
Pourquoi	Il n'y a pas de batterie de secours	Pourquoi n'y en a-t-il pas?
Pourquoi	Il n'y en avait pas de prévu lors de l'installation de la chambre froide	

La solution la plus adaptée pour pallier à ce problème est par conséquent l'installation d'une batterie de secours.

La méthode des 5 Pourquoi est efficace mais plusieurs éléments sont à prendre en compte afin d'éviter les « fausses routes » :

- ✓ Impliquer les personnes concernées et travailler en équipe pour isoler la véritable cause et éviter les erreurs dues à la subjectivité d'une seule
- ✓ Etre factuel, définir ce qui s'est vraiment passé.
- ✓ Ne pas travailler par suppositions ou déduction
- ✓ S'investir uniquement aux causes sur lesquelles on peut exercer un contrôle.

c) **Le brainstorming**

Ces méthodes sont bien évidemment associées au fameux « Brainstorming » qui se traduit par « Tempête d'idées » ou encore « Remue-Méninges ».

Nous entendons raisonner ce mot dans tous les recoins d'une entreprise, il alimente les phrases des personnes friandes des anglicismes mais pour autant, est 'il utilisé à bon escient ?

Définition :

Le Brainstorming (38) (39) est un outil de créativité qui induit une stimulation de la réflexion lors de la recherche de solutions à un problème donné. Il s'agit de produire, en groupe, le maximum d'idées possibles, dans un minimum de temps sur un thème donné sans censure ni auto censure.

Il se fait selon une méthode simple et structurée. Il se déploie en 3 étapes :

✚ Une première phase de recherche :

Le pilote ou facilitateur annonce clairement le thème et l'inscrit au tableau.

Les participants expriment chacune de leurs idées sans restriction. Cela peut être fait par oral (les idées seront alors directement retranscrit au tableau par le pilote) ou par écrit (à l'aide de post-it notamment) pour éviter de retrancher les plus timides généralement porteurs de solutions.

✚ Une deuxième phase de regroupement des idées :

Ici, on réalise un tri des idées émises. On regroupe celles présentant des analogies en famille puis on complète chacune d'entre elles. On élimine les idées considérées comme « Hors sujet » et celles irréalisables et/ou « utopiques ». Les critiques ne s'adresseront jamais à l'auteur de l'idée, l'important n'est pas de savoir qui a eu l'idée, mais de voir ce que l'on peut en faire.

✚ Une troisième phase de conclusion :

On fait le point sur les idées conservées qu'on pourra éventuellement reformuler afin d'en tirer « l'idée finale ». On dégrossit davantage en se posant sur chacune des idées pour évaluer leur véritable faisabilité et définir les moyens nécessaires à leurs réalisations. On compare ensuite les différentes idées dans le but d'isoler celles qui permettront d'obtenir les résultats les plus efficaces.

d) Le diagramme de Pareto ou diagramme 80/20

La réalisation de ce diagramme (40) permet de hiérarchiser les causes potentielles précédemment identifiées. Le diagramme de Pareto est un outil d'aide à la décision.

+ Historique (41) :

Son créateur, Joseph Juran, l'un des fondateurs de la démarche qualité a repris une étude qu'avait réalisée Vilfredo Pareto, économiste italien. Celui-ci avait démontré qu'en Italie, 80% des richesses étaient détenues par 20% de la population.

Joseph Juran suppose alors que pour un même phénomène, 80% des effets sont dus à 20% des causes. Il applique cette notion à différents niveaux de l'entreprise (chiffre d'affaire, qualité etc...).

+ Objectif :

Le but est de s'attaquer à 80% des effets en résolvant seulement 20% des causes. Cette méthode permet de faire ressortir les causes essentielles du phénomène, de les traiter, et d'obtenir des résultats spectaculaires rapidement. De par sa simplicité et de son efficacité, cette méthode est largement répandue dans les méthodes de résolution de problème.

+ Exemple d'application :

Pour illustrer nos propos, nous allons réaliser un diagramme de Pareto qui a pour but la réduction de la non-conformité sur un produit. Sa réalisation nécessite un recueil de données réalisé au préalable. Ces données seront par exemple présentes dans les dossiers de lots, les cahiers de route ou encore les données machines. Il faut s'assurer que le recueil des données soit réalisé avec rigueur et de manière exhaustive pour assurer des actions pertinentes suite à l'analyse du diagramme. Les données recueillies pourront ensuite être regroupées sous plusieurs familles de défauts, on les catégorise.

On reporte ensuite ces données dans un tableau récapitulatif où on indiquera la fréquence d'occurrence du défaut en pourcentage. On fait de même pour chacun des défauts et on réalise la fréquence cumulée.

Tableau 5: Exemple de Pareto

Défaut	Fréquence	Fréquence (%)	Fréquence cumulée
Rayures	56	52,83%	52,83%
Tâches	29	27,36%	80,19%
Poussières	10	9,43%	89,62%
Hors tolérance	5	4,72%	94,34%
Inversions	4	3,77%	98,11%
Manquants	2	1,89%	100%
Total	106	100%	

Une fois le tableau achevé, on réalise un histogramme dont chacune des barres sera représentative d'une catégorie de défauts qu'on classera de manière décroissante. On y insère également la courbe des pourcentages cumulés.

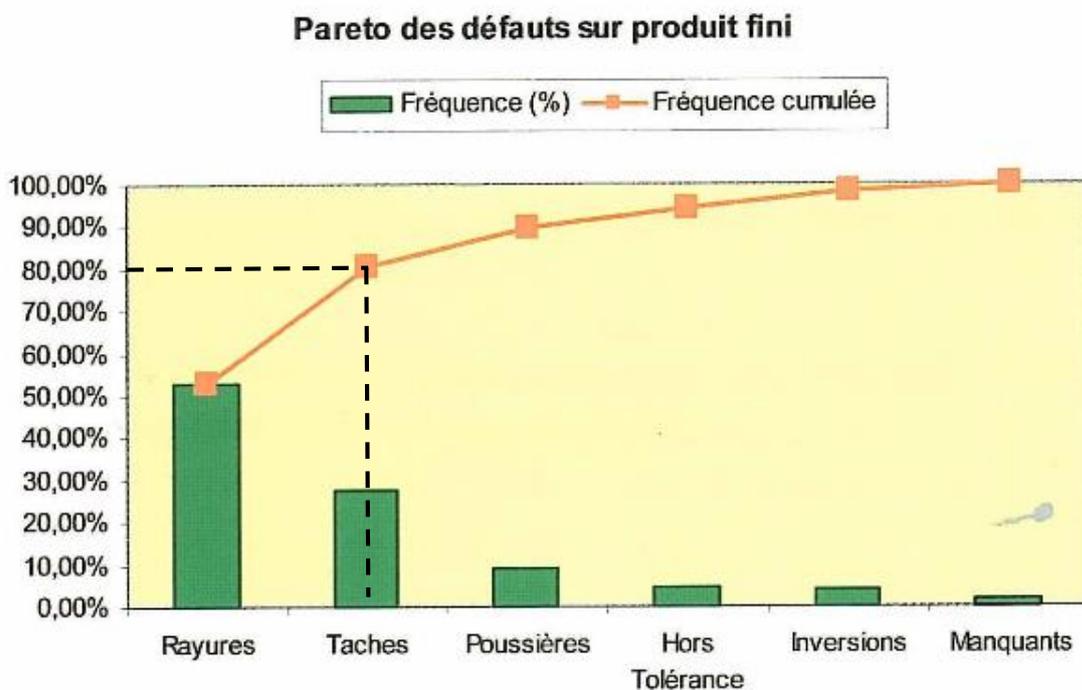


Figure 9: Exemple de diagramme de Pareto

Dans le cas présent, on peut observer que les rayures et tâches représentent 80% des défauts sur le produit fini. Il s'agit donc de s'attaquer principalement à ces deux défauts pour envisager de supprimer 80% des défauts rencontrés sur le produit fini.

Le diagramme de Pareto n'est pas uniquement un outil utile à la détermination des causes racines d'un problème. Il permet également de réaliser un suivi d'efficacité des actions menées pour le résoudre. En effet, il peut être intéressant de le mettre à jour aussi souvent que possible d'une part pour s'assurer que les actions ont bien apportées les résultats escomptés et d'autre part pour s'assurer de l'absence d'apparition de nouveaux défauts.

Pour rappel, son utilisation n'est pas limitée à la non-conformité. A titre d'exemple, il peut être utilisé suite à l'analyse d'un processus pour isoler clairement les étapes qui dégagent de la valeur ajoutée de celles qui n'en dégagent pas. On se focalise alors sur les étapes pour lesquelles on observe de longs temps d'attente et on met en place les actions nécessaires à leur réduction (ex : suite à la réalisation d'un VSM).

En bref, le diagramme de Pareto est un outil simple d'accès et très performant pour éliminer les gaspillages (mudas).

3.3.2.5. [Etape 5 : Déterminer les actions correctives permanentes](#)

1) Description

Une fois la ou les causes réelles identifiées, cette étape consiste à déterminer si les solutions isolées permettent de correctement résoudre le problème. Il faut par ailleurs s'assurer que leur mise en place ne s'accompagne pas de l'apparition de nouveaux problèmes. Ainsi, on sélectionnera les solutions certaines, raisonnables en termes de moyens qu'ils soient humains, matériels ou technologiques et qui permettent de répondre aux exigences de coût, délais et sécurité.

A ce stade, on valide l'équipe en s'assurant qu'elle présente les compétences requises vis-à-vis du sujet à traiter. Dans le cas échéant, il est possible d'adapter l'équipe à la problématique rencontrée. Certaines personnes peuvent alors rejoindre le groupe de travail pour apporter leur compétence, leur expertise ainsi que leur œil neuf à la situation (ex : ingénieur, expert technique etc.).

Cette étape sera généralement accompagnée d'une analyse de risque afin de s'assurer de la faisabilité de la solution tout en garantissant l'absence d'impact sur le processus ou encore sur la sécurité des techniciens.

2) Analyse de risque associée

Une méthode de résolution de problèmes s'accompagne d'une analyse de risque (42) afin de prévenir tous problèmes sous-jacents résultant de la mise en place des solutions émises pour contrôler ou supprimer le défaut.

Il existe différents type d'analyse de risque :

APR : **A**nalyse **P**réliminaire de **R**isques,

HAZOP : **H**AZard and **O**Perability study,

HACCP : **H**azard **A**nalysis **C**ritical **C**ontrol **P**oint

AMDEC : **A**nalyse des **M**odes de **D**éfaillance, de leurs **E**ffets et de leur **C**riticité

La plus utilisée au sein de l'industrie est l'AMDEC, celle-ci permet :

- ✓ De détecter les défaillances potentielles d'un dispositif ou d'un processus
- ✓ D'évaluer les risques liés à ces défaillances
- ✓ D'identifier les causes générant ces défaillances
- ✓ De susciter des actions préventives, correctives ou amélioratives qui éviteront aux causes de se produire ou empêcheront leurs effets

Il existe trois types d'AMDEC (11) :

AMDEC Produit : Assure la fiabilité d'un produit en améliorant sa conception

AMDEC Processus : Assurer la qualité d'un produit en améliorant les opérations de production de ce produit

AMDEC Moyens : Assurer la disponibilité et la sécurité d'un moyen de production en améliorant la conception, l'exploitation et la maintenance de ce moyen.

Pour réaliser un AMDEC, l'équipe de travail liste les risques éventuels à la mise en place des solutions et leur attribue ensuite un niveau de criticité, celui-ci est défini par « l'indice prioritaire de risque » (IPR) qui se calcule comme ci-dessous :

IPR = Gravité x Fréquence x Détection

- **La Gravité** : On estime l'importance de l'effet sur la qualité du produit (AMDEC produit) ou sur la productivité (AMDEC processus) ou sur la sécurité (AMDEC moyens).
- **La Fréquence** : On estime la période à laquelle la défaillance est susceptible de se reproduire
- **La Détection** : On estime l'efficacité du système à détecter le problème

On attribue à ces critères une plage de notation, on préconise de restreindre cette plage (par exemple de 1 à 4) pour éviter des plages trop importantes qui impliquent une plus grande finesse dans l'analyse pouvant donner naissance à des controverses au sein du groupe. A noter que plus la note est élevée, plus la sévérité est grande.

Une fois le produit de ces trois critères (G x F x D) calculé, il est nécessaire d'établir un seuil de criticité au-delà duquel l'effet de la défaillance n'est pas considérée comme supportable.

Pour faciliter l'exploitation des résultats, nous pouvons réaliser un histogramme retraçant les différents résultats et sur lequel apparaîtra le seuil de criticité.

Pour finir, nous nous focalisons sur les risques les plus critiques et nous établissons les contrôles et actions nécessaires afin de les réduire au maximum voire de les supprimer.

Ces actions sont de trois types :

- Des actions **préventives** afin de prévenir de la survenue de la défaillance. Ces actions seront planifiées.

- Des actions **correctives** afin de résoudre la défaillance au moment où elle survient et lorsqu'elle n'est pas considérée comme critique. Elles doivent être réalisables rapidement pour permettre de régulariser la situation.
- Des actions **amélioratives** qui se traduisent le plus souvent par des modifications du procédé ou de l'équipement dans le but de supprimer définitivement la défaillance. Pour autant, ces actions amélioratives induisent généralement des coûts importants. Par conséquent, une analyse Bénéfice/risque est préconisée avant leurs réalisations.

Comme pour toute action, leur efficacité dépendra de leur suivi. Il faut par conséquent désigner un responsable d'action, qui élaborera un plan d'action avec les délais et budget associés et qui évaluera les résultats obtenus après sa mise en application.

3.3.2.6. Etape 6 : Déployer les actions correctives permanentes

Lorsque les actions sont clairement identifiées et évaluées (avec risques associés), nous pouvons débiter leur déploiement. Généralement très attendue par le groupe de travail, cette étape doit se faire de manière structurée et sans précipitation. Le plan d'action doit être scrupuleusement respecté pour éviter les erreurs et confusions antérieures. La direction quant à elle, doit fournir les moyens de leurs mises en place.

Pour pouvoir évaluer l'impact de ces actions, nous allons récolter l'ensemble des données puis nous allons nous reporter aux indicateurs précédemment réalisées afin d'évaluer où nous en sommes par rapport aux objectifs fixés. Dans la même démarche, nous allons pouvoir utiliser des outils statistiques telles que les tests d'hypothèses, nous emploierons par exemple le test de Student ou du X^2 pour comparer les résultats obtenus à la situation initiale et/ou à l'objectif fixé.

Avec précautions, des actions supplémentaires peuvent être mise en œuvre pour réajuster les actions nouvellement menées et assurer davantage de résultats. L'équipe projet doit conserver son œil critique pour permettre une progression dans la pratique.

Lorsque nous avons pu mettre en évidence que les actions menées sont pertinentes et qu'elles permettent d'assurer l'éradication du problème, nous allons alors pouvoir

songer à abandonner les actions correctives immédiates mises en place lors de la troisième étape.

En revanche, si les actions ne sont pas efficaces, il est alors nécessaire de reprendre les investigations à partir de l'étape de description du problème (étape 2).

3.3.2.7. Etape 7 : Déterminer les actions préventives afin d'éviter toute récurrence

Cette étape clef représente symboliquement la cale de la roue de Deming. Sa mise en place a pour but d'éviter les retours en arrière et doit permettre de mettre à profit l'expérience acquises durant la méthode.

Elle consiste avant tout à réaliser un suivi des actions correctives menées, on assure leur efficacité au long terme et l'absence d'effets sous-jacents. Ce suivi nécessite une grande rigueur car il a facilement tendance à s'essouffler au bout de quelques temps.

On peut par exemple envisager de réaliser un point hebdomadaire (puis mensuel) sur l'évolution des événements où l'on présentera l'indicateur établi et durant lequel on réclamera un retour d'information sur d'éventuels problèmes apparus. A noter que ces points ne doivent pas être restreints aux seules personnes ayant réalisées la méthode mais à l'ensemble des personnes concernées par le processus (techniciens, agent de maîtrise, assureur qualité etc.).

En parallèle, on va s'interroger sur le fait que le défaut éradiqué ne soit pas présent à d'autres niveaux de l'entreprise (services, processus). Dans quel cas, nous partageons l'expérience acquise et nous évaluons les actions similaires pouvant y être mises en place.

Pour finir, on standardise les actions menées en actualisant la documentation (mode opératoires, formations, instructions etc.) ce qui permet d'éviter d'être confronté de nouveau au problème et permet d'inscrire durablement les améliorations obtenues (fondements de l'amélioration continue).

3.3.2.8. Etape 8 : Dire « merci », féliciter l'équipe.

Comme pour toute démarche Kaizen, la méthode 8D se base sur le travail d'équipe, sa clôture doit par conséquent s'accompagner des félicitations de l'ensemble des acteurs y ayant pris part. Cela peut se faire de bien des manières, félicitations réalisées par un courrier personnel, lors de réunions, par des augmentations salariales ou encore par des opportunités d'évolution.

3.4. Réalisation d'une méthode de résolution de problèmes au sein d'un service de répartition aseptique.

3.4.1. Introduction

Lors de ma dernière année d'étude, j'ai réalisé mon apprentissage industriel au sein du Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) sur le site de Lille, spécialisé dans la production de Biomédicaments, de septembre 2014 à septembre 2015. LFB Biomédicaments est un laboratoire Pharmaceutique français, qui produit des protéines thérapeutiques dérivées du plasma humain, dont l'utilisation est destinée à soigner des pathologies graves, souvent rares. Ses domaines sont l'immunologie, l'hémostase et les soins intensifs. J'ai occupé le poste d'assistant de production dans le service chargé de la répartition aseptique et de la lyophilisation des protéines plasmatiques qui y sont produites.

Lors de cet apprentissage, on m'a confié une mission de réduction de la non-conformité sur deux produits où survenait un défaut particulier, appelé EGR (« erreur groupe rejet ») pouvant conduire à des pertes de 3 à 4% du rendement final soient des pertes financières conséquentes.

Pour se faire, nous avons pu nous baser sur la méthode des 8D dans le but d'isoler les causes du problème et de mettre en place les actions nécessaires à la réduction voire suppression de celui-ci de manière pérenne.

Par soucis de confidentialité, certaines informations ne seront pas divulguées (ex : nom des produits, plans des équipements etc.).

3.4.2. Méthode 8D :

3.4.2.1. Etape de constitution de l'équipe.

Comme nous avons pu le voir, cette méthode repose avant tout sur un travail de groupe. Il était de ce fait de ma responsabilité d'élaborer l'équipe la plus appropriée afin de répondre à ce problème. Nous avons par conséquent regroupé les personnes compétentes, concernées par le problème en leur donnant les moyens et le temps nécessaire à sa résolution. Celle-ci se composait comme suivant :

- Le responsable support et amélioration continue (RSA)
- Un assureur qualité
- Les deux responsables d'équipe
- Trois techniciens supérieurs
- Un assistant technique
- Un pilote ou facilitateur pour fédérer l'équipe (rôle qui m'a été attribué)

Une fois l'équipe constituée, nous avons présenté la méthode en énumérant les objectifs recherchés et les enjeux qui en découlaient.

3.4.2.2. Etape de description du problème

Dans un premier temps, il est nécessaire de fournir quelques informations pour permettre la compréhension de ce qui s'en suit.

Les EGR surviennent sur les gros formats (200, 250, 500ml) de deux produits :

- Le produit X qui subit une étape de lyophilisation où il sera bouché après qu'il soit réparti.
- Le produit Y qui se présente sous forme liquide et qui ne subit pas d'étape de lyophilisation. Il sera bouché directement lors de la répartition.

Ce défaut se traduit par l'envoi de flacons de poids conformes vers la ligne des rejets en cours de répartition.

Préalablement à cette étape, il était nécessaire de recueillir l'ensemble des données concernant les EGRs et d'en réaliser une synthèse. Pour se faire, nous avons recueillies les informations présentes dans les dossiers de lots, les déviations, l'ERP ou encore les données machines depuis la détection du phénomène en 2013 soit un travail fastidieux mais nécessaire pour quantifier le phénomène et évaluer son évolution.

De ces données, nous avons établi des tableaux croisés dynamique pour en faciliter l'exploitation en ciblant l'une ou l'autre des lignes de répartition, des formats de flacons particuliers, des périodes précises etc.

Ce fichier de recueils a ensuite servi de base de travail à la création d'un fichier de suivi du phénomène.

Pour permettre une description plus poussée, nous nous sommes ensuite orientés sur des outils tels que le QQQQCPC.

Ci-joint un QQQQCPC simplifié de celui réalisé en guise de résumé :

Questions	Description	Questions à se poser	Réponses
Quoi?	Description de la problématique, de la tâche, de l'activité	De quoi s'agit-il? Que s'est-il passé? Qu'observe-t-on?	Occurrence d'EGR se traduisant par l'envoi de flacons de poids conformes vers les non conformes lors des répartitions
Qui?	Description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants	Qui est concerné? Qui a détecté le problème?	Problème détecté sur les rapports machine et signalé par les techniciens
Où?	Description des lieux	Où cela s'est-il produit? Sur quelle poste? Sur quelle machine?	EGR observé sur les deux lignes de répartitions avec une prédominance pour la ligne Citrine

Quand?	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quel moment? Combien de fois par cycle? Depuis quand?	A chaque répartition pour les grands formats de deux produits X et Y (200, 250 et 500ml) en s'accroissant au fil des mois depuis 2013
Comment?	Description des méthodes, des modes opératoires, des manières	De quelle manière? Dans quelles circonstances?	Les ventouses se plient sur elles même quasi systématiquement suite à l'occurrence d'un EGR
Combien?	Description des moyens, du matériel, des équipements	Quel coût? Quels moyens? Quelles ressources?	20 à 80 EGR par répartition soit une baisse de rendement pouvant aller jusqu'à 4%
Pourquoi?	Description des raisons, des causes, des objectifs	Dans quel but? Quelle finalité?	Plusieurs causes sont envisagées et seront présentées durant l'étape 4.

Figure 10: QQOQPC des EGR

3.4.2.3. Détermination des actions correctives immédiates

Pour limiter d'emblée le phénomène, des actions devaient être mises en place

Réalisation d'un mode dégradé pour réintégrer les EGRs

Un mode dégradé a été rédigé, quelques mois avant mon arrivée, par un technicien supérieur permettant de limiter la perte liée aux EGRs sur les flacons bouchés (Produit liquide Y).

Le bouchage complet du produit permet une réintégration du flacon de la ligne des non conformes vers les conformes par l'opérateur en respect de la gestuelle et du mode dégradé rédigé tout en garantissant la qualité du produit.

En revanche, ce mode dégradé ne s'applique en aucune façon aux produits lyophilisés (Produit X) où le pré-bouchage des flacons ne permet pas de garantir l'asepsie du produit.

Celui-ci a permis des gains considérables sur le produit Y depuis sa mise en place. On estime en effet que sur la période de Janvier 2014 à avril 2015, ce mode dégradé a

permis la réintégration d'environ 1200 EGRs (avec un prix unitaire environnant les 700€).

Répartir le produit X uniquement sur la ligne de répartition Agate

Compte tenu des données isolées sur le tableau croisé dynamique, nous avons favorisé la répartition du produit X sur la ligne Agate qui était moins encline à la création d'EGR.

Le nombre d'EGR est ainsi passé d'environ de 80 à une dizaine en répartissant uniquement le produit X sur la ligne Agate. Cette action facile à mettre en place requerrait simplement une adaptation particulière des plannings de production.

3.4.2.4. Déterminer les causes racines du problème

Maintenant que « l'hémorragie » a été radicalement contenue sur les deux produits, il a été nécessaire de s'attaquer à la cause racine du problème pour pouvoir garantir des rendements stables au cours du temps.

Pour présenter les différentes causes isolées, nous allons reprendre le diagramme d'Ishikawa qui avait alors été rédigé.

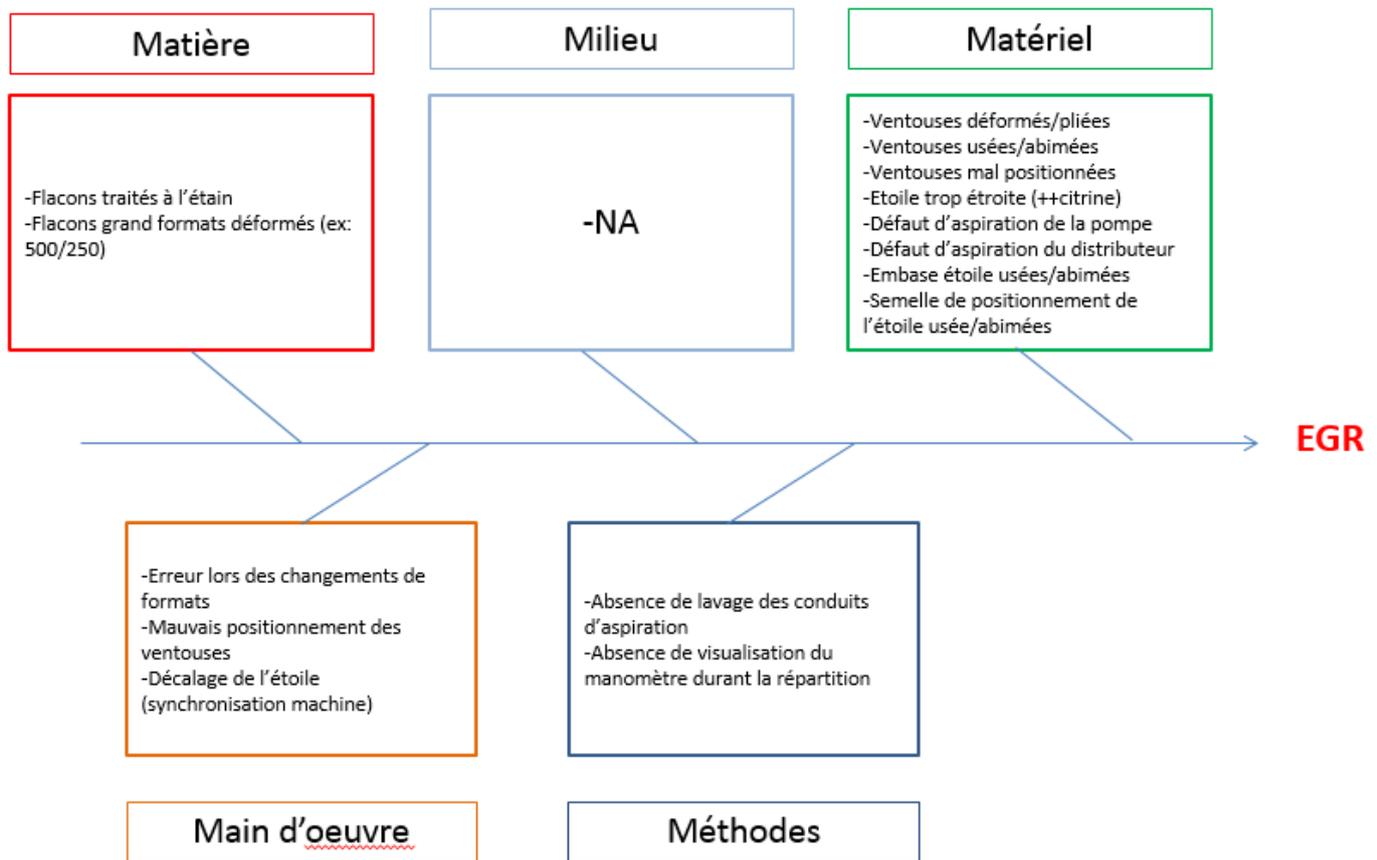


Figure 11: Diagramme d'Ishikawa des EGR (43)

a) Incrimination du passage aux flacons traités à l'étain

Depuis le 15/04/13, les flacons utilisés sont traités à l'étain. Ce traitement se traduit par une étape supplémentaire de pulvérisation des flacons chez le fournisseur et a pour but d'augmenter la résistance des flacons pour limiter leur casse.

Depuis leur mise en place, l'augmentation des EGR n'a fait que s'accroître et, de ce fait, une corrélation entre les deux événements était réalisée par la majorité.

Afin de vérifier que cette corrélation était établie à raison, une étude de tendance sur une période recouvrant la mise en place des flacons étain a été réalisée.

Remarque : De plus, on a observé que ces flacons traités étain avaient une tendance à s'agripper au tapis quels qu'ils soient (tapis du tunnel de dépyrogénéisation, tapis de répartition etc.) et qu'ils facilitaient l'usure des ventouses présentes sur les lignes de répartition.

Ci-joint une photo présentant une ventouse utilisée par l'étain.



Figure 12: Ventouse utilisée par l'étain (43)

A noter que le graphe qui s'en suit a été réalisé sur la période de 2012 à 2013, le phénomène des EGR ne se produisait alors pas de la même ampleur que lors des périodes suivantes.

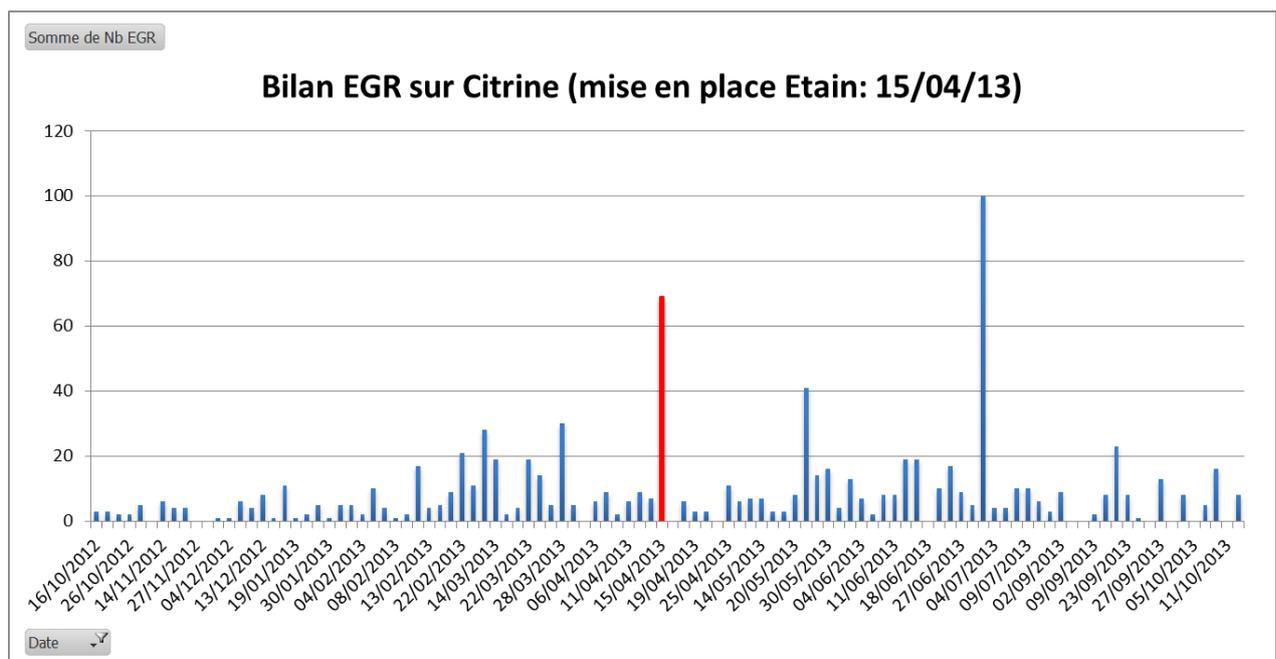


Figure 13: Bilan EGR sur Citrine (43)

Les points marquants de ce bilan :

-Durant les 6 mois précédents la mise en place des flacons étain (16/10/12 à 14/04/13):

331 EGR sur 51 répartitions soit une moyenne de **6,24**.

-Durant les 6 mois suivants (15/04/13 à 15/10/13) :

556 EGR sur 55 répartitions soit une moyenne de **10,10**.

On observe également deux pics ; l'un dès le premier jour d'utilisation (présenté en rouge et où l'on dénombre 69 EGRs) et le deuxième en juillet 2013 (100 EGRs).

Cependant, on peut noter une augmentation des EGRs de manière significative depuis février 2013 (soit deux mois avant la mise en place des flacons traités à l'étain).

En effet, on constate que sur la période du 15/02/13 au 14/04/13, on a :

211 EGRs en 21 répartitions soit une moyenne de 10,04 (**Equivalente aux 6 mois suivants la mise en place**).

De ce bilan, on peut donc observer que les EGRs étaient bien présents avant la mise en place des flacons étain et que le phénomène s'était déjà aggravé lors des deux mois précédents cette dernière.

Le passage des flacons à l'étain a favorisé le phénomène mais il ne peut à lui seul l'expliquer.

b) Anomalie d'aspiration du système

Plusieurs éléments reliés à cette anomalie ont été soulignés.

Dans un premier temps, l'observation et l'évaluation de la pression du système de distribution ne sont pas réalisables dans les locaux de répartitions. En effet, les techniciens n'ont ni accès à un manomètre ni à un système de régulation de la pression du système d'aspiration.

De plus, lors des répartitions présentant une occurrence élevée d'EGR, les techniciens ont pu constater que les ventouses se plient sur elles même quasi systématiquement lorsqu'un EGR se produisait. Ainsi, on peut supposer que le repli de la ventouse peut

venir obstruer le centre d'aspiration et ainsi faciliter l'envoi vers les rejets en réduisant la pression émise sur le flacon.

Remarque : La ligne des rejets se présente avant celle des conformes. De ce fait, une pression faible ne permettrait pas de garantir le maintien du flacon jusqu'au conforme et l'enverrait, par défaut, vers les rejets.

Plusieurs hypothèses ont été émises par rapport aux replis des ventouses :

- L'usure des ventouses (accentuée par le traitement étain)
- Les flacons 500ml déformés
- Un réglage de format machine non conforme (ex : Décalage de l'étoile)
- Un mauvais positionnement des ventouses (ex : Trop sorties)

c) Les changements de formats

Les changements de format représentent l'une des pistes majeures dans la résolution de la problématique des EGRs. En effet, nous avons pu constater que malgré des conditions opératoires similaires d'un lot à l'autre (même produit, même format, même N° de lot fournisseur des flacons utilisés etc...), l'occurrence d'EGR variait largement.

Cette variabilité pourrait donc être due à des changements de formats légèrement différents selon le technicien en place (idée confortée à l'issu d'une réunion avec les techniciens ayant précisé des pratiques sensiblement différentes).

3.4.2.5. Détermination et réalisation des actions :

Comme nous avons pu le constater, le phénomène des EGR semble multifactoriel et par conséquent plusieurs actions ont dues être initiées dans le but d'éradiquer ce défaut au long terme.

a) Action menée suite à l'analyse de tendance du passage aux flacons traités étain

Suite à ce bilan, une discussion avec le fournisseur a été menée lors de leur visite sur le site qui a abouti au retour à des flacons non traités étain.

Comme écrit précédemment, le traitement à l'étain est une étape supplémentaire de pulvérisation qu'on apporte aux flacons fabriqués. Le fait de shunter cette étape ne représente pas un élément handicapant pour le fournisseur.

Cependant, cette action n'a pu prendre place de suite du fait des délais émis par le fournisseur pour nous fournir des flacons non traités étain. Un lot fournisseur permet en effet de recouvrir environ une année de notre production. Par conséquent, leur mise en œuvre devrait s'initier suite à l'arrêt technique de l'été 2015.

b) Action menée pour éviter le repli des ventouses sur elles-mêmes.

Pour limiter ce phénomène nous avons opté pour la réalisation d'essais mettant en œuvre des ventouses de diamètres inférieurs et pour l'une d'elles, une robustesse plus élevée.

En effet, suite à l'analyse des ventouses utilisées en routine, nous avons pu constater que celles-ci étaient relativement souples et qu'elles présentaient une taille relativement importante. De l'analyse de ces deux paramètres, nous avons pu supposer qu'elles pouvaient facilement se replier sur elle-même et venir obstruer le centre d'aspiration conduisant à une pression émise sur le flacon moins importante.

A noter que les ventouses actuelles présentent un diamètre de 33mm.

Ces essais ont été réalisés dans les conditions les plus critiques. Ils ont été réalisés sur la ligne la plus encline à créer des EGR (Citrine) et sur les flacons les plus générateurs d'EGR (200ml).

1^{er} essai : Ventouses de diamètre 28mm :

Cet essai n'a pas été concluant du fait de l'occurrence d'EGR dès les premiers flacons passés. A l'issu, il n'a pas permis de conduire à une réduction du nombre d'EGR.

2eme essai : Ventouses de diamètre 25mm et plus robuste :

De même que pour le premier essai, il n'a pas été concluant et n'a pas conduit à la réduction du nombre d'EGR.

c) Actions menées sur les changements de formats

De même que pour les ventouses, nous avons réalisé des essais avec au préalable des optimisations portées sur les changements de formats. Ceux-ci ont été réalisés par les techniciens supérieurs les plus expérimentés, les responsables de tutorat de formation aux changements de format.

Essais sur les formats 250 & 500ml (Produit Y) :

L'optimisation des réglages s'est faite à différents niveaux :

-De l'étoile afin d'obtenir la synchronisation la moins encline à conduire au phénomène de « ventouses pliées » discuté précédemment.

-Des autres pièces de format permettant de modifier le jeu du format

-Du positionnement des ventouses (pouvant être trop sorties ou inversement, trop rentrées)

L'élaboration de ces actions ont menées à une réduction du nombre d'EGR sur les essais qui ont suivi.

Essais sur le format 200ml (Produit X) :

En ce qui les concerne, les formats 200ml présentent un jeu propre à chacun sans qu'on puisse les modifier. Il n'est en effet pas possible de modifier le jeu au niveau de la station EGR sans que ceci impacte le reste du format.

Afin de palier à ce problème, nous avons utilisé certains éléments du format 500ml avec celui du 200ml. Par la suite, il a donc été réalisé les mêmes essais que ceux réalisés ci-dessus (décalage de l'étoile, positionnement des ventouses etc.).

Tout comme précédemment, nous avons pu constater une réduction significative du nombre d'EGR suite à ces modifications. Nous avons en effet réduit à un à deux EGR par essais sur la ligne Citrine.

3.4.2.6. Déterminer l'efficacité des actions mises en place et les standardiser.

A l'heure actuelle, nous ne pouvons pas considérer que nous avons éradiqué le phénomène mais nous l'avons très largement atténué.

A noter que nous n'avons pas encore pu évaluer l'impact du retour aux flacons non traités à l'étain qui, nous l'espérons, conduira à des résultats d'autant plus positifs.

La présentation de la courbe de suivi des EGR sur la période de janvier à juillet sera probablement plus parlante :

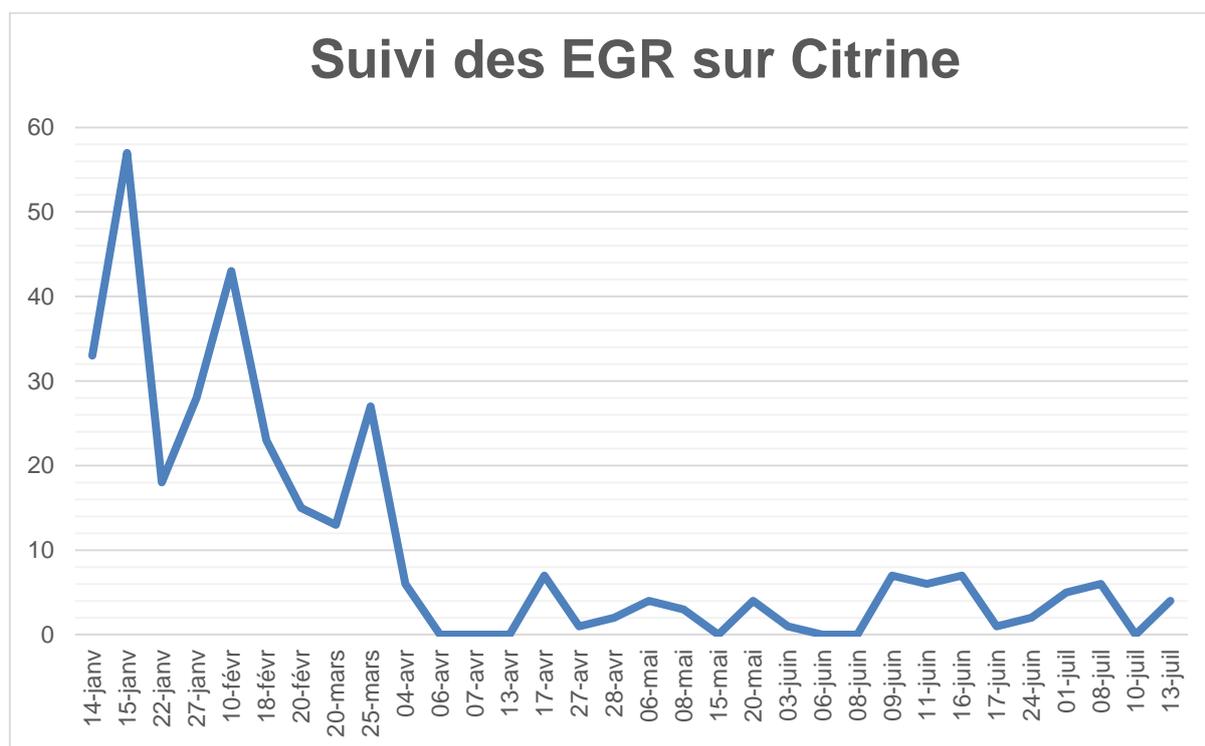


Figure 14: Suivi des EGR sur Citrine

Pour pérenniser ces résultats nous avons standardisé l'ensemble des opérations ayant permis de les obtenir. Nous pouvons citer notamment les nombreux réglages qui ont été réalisés sur les lignes de répartition, l'harmonisation des changements de formats

au sein des équipes et davantage d'implication dans le suivi des EGR pour permettre une réponse rapide en cas de nouvelles dérives.

3.4.2.7. Dire merci et féliciter

Bien que cette résolution ne puisse être considérée comme terminée, des félicitations étaient d'ores et déjà méritées.

L'ensemble des personnes contribuant à cette résolution de problème ont fait preuve de beaucoup d'implication et de motivation, sans jamais s'essouffler. Tous ont su aller dans le même sens et présenter des solutions pertinentes permettant de garantir des résultats efficaces.

Une réunion a par conséquent été réalisée pour féliciter l'équipe, pour l'encourager à maintenir cette dynamique et à réaliser des projets similaires sur d'autres sujets. De même, des mails personnels de remerciement leur ont été adressés et des primes seront attribuées en conséquence.

Partie 2

Partie 2 : KAIKAKU

Ce terme Japonais (5) (8) se traduit littéralement par « Changement brutal » ou encore « innovation de rupture ». Le fait que le Kaikaku se base sur l'innovation n'en fait pas de lui un concept innovant. Au Japon, son emploi est fréquent et ne se résume pas au domaine industriel. On peut notamment le retrouver dans la presse politique en association à d'autres termes tels que Gyosei-Kaikaku, Seiji-Kaikaku, Zeisei-Kaikaku qui signifient respectivement « Réforme administrative », « Réforme politique », « Réforme fiscale ».

En opposition au Kaizen, le Kaikaku (4) appelle la rupture avec l'existant et se concrétise bien souvent par des investissements importants de technologie ou d'équipements. Le Kaizen sera généralement perçu comme une opportunité alors que le Kaikaku se révélera généralement comme une nécessité. En effet, le Kaizen repose sur des outils de management faisant appel aux compétences du personnel alors que le Kaikaku relève d'un enjeu économique pouvant être synonyme de réduction d'effectif.

Généralement, les industries entreprennent une démarche Kaikaku dans différents cas de figure (44). L'origine de cette démarche repose sur une logique de conduite du changement. Il peut s'agir :

- D'une recherche d'innovation pour dégager des bénéfices importants et pour rester concurrentiel.
- D'opérations financières telles que les fusions-acquisitions, les cessions ou transfert d'entreprises.
- De dispositifs d'aide aux entreprises en crise (sauvegarde, redressement judiciaire)

Comme nous l'avons vu dans la première partie, les industries se sont traditionnellement basées sur une amélioration incrémentale telle que le Kaizen pour entretenir leur compétitivité. Bien que son implémentation représente un atout indispensable dans l'amélioration de la performance, elle ne peut à elle seule garantir

un changement suffisant pour survivre dans le contexte économique et commercial actuel.

Parallèlement à l'amélioration continue, Les systèmes de production doivent faire preuve d'une capacité à réaliser des améliorations à grande échelle, radicales et innovatrices. Malgré le fait que tout semble opposer le Kaizen et le Kaikaku, ces deux concepts stratégiques d'amélioration de la performance peuvent et doivent être implantés conjointement.

D'un point de vue général, le Kaikaku se définit comme un changement radical pour permettre un gain significatif de la performance. Cependant, à un niveau de détail plus élevé, celui-ci peut cacher différentes définitions que lui ont attribué d'éminent théoricien de l'amélioration de la performance tels que Kondou, Uno, Ikaida ou encore Womack et Jones.

Tableau 6: Définitions du Kaikaku (4)

Théoricien	Définition du Kaikaku
Womack and jones (1996)	Concept radical pour éliminer les gaspillages se concrétisant par le passage d'une production en lot à une production en continu.
Kondou (2003)	Un processus pour atteindre des résultats spectaculaires en remplaçant les pratiques existantes par de nouvelles. Il est indispensable d'acquérir de nouvelles connaissances et de nouvelles méthodologies déjà établies dans d'autres entreprises/industries (Benchmarking).
Uno (2004)	Changement fondamental vers l'état idéal, renonçant à la voie conventionnelle
Ikaida (2007)	Un processus résultant de l'accumulation de nombreuses activités d'amélioration ayant conduit à un changement important. Le Kaikaku doit faire partie intégrante de chacun des acteurs comme de leur ADN.

Cette deuxième partie va principalement se baser sur ces trois premières définitions et particulièrement celle émise par Womack et Jones. Ceux-ci le décrivent comme un changement radical d'organisation et mettent en avant la production en continue pour

limiter les gaspillages dus à la production en lot (surstockage d'en-cours, mouvements inutiles, temps d'attente entre les prélèvements de contrôle, etc.).

Pour autant, il est nécessaire de rappeler que le Kaikaku est un concept stratégique large et qu'il ne se limite pas à la production en continue, qui en est un exemple d'application.

Ainsi, cette deuxième partie aura pour vocation de s'interroger sur la faisabilité de la production en continu au sein de l'industrie pharmaceutique et des gains qu'elle permettrait de générer à l'heure actuelle. Tout au long de ce second développement, le Kaikaku sera assimilé à la production en continu.

Dans un premier temps sera présenter la méthode de granulation humide en continue la plus prometteuse, ensuite les contrôles analytique nécessaires à l'implémentation de la production en continue, et une étude économique basée sur un exemple concret mené par Novartis.

1. Introduction à la production en continu

Bien que l'industrie pharmaceutique soit extrêmement innovatrice en termes de développement thérapeutique, elle peut présenter des lacunes dans la modernisation de ses systèmes de production (45) (46). On constate en effet que contrairement à l'industrie alimentaire ou chimique, où la production continue est bien établie, l'industrie pharmaceutique s'est traditionnellement appuyée sur la production en lot.

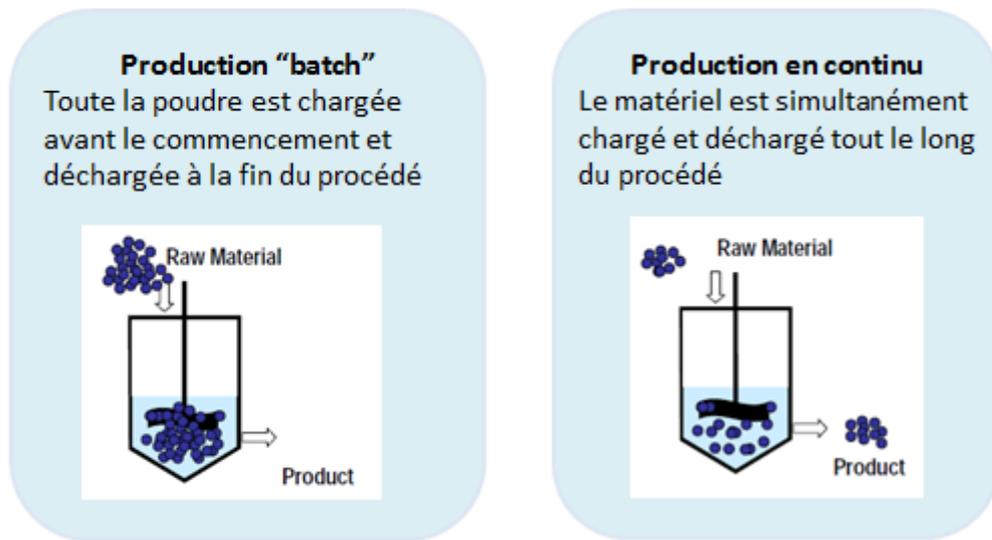


Figure 15: Comparaison de la production en lot et de celle en continu (47)

Alors que les faibles marges de profit ont poussé les autres secteurs à se tourner vers la production en continu (gain de temps d'implémentation et baisse des coûts), l'industrie pharmaceutique a historiquement bénéficié de marges plus élevées et a donc limité l'effort de passage du batch au continu. De plus, de fausses croyances existent :

- les techniques de production continue sont uniquement adaptables à de larges volumes de production qui excèdent ceux requis dans l'industrie pharmaceutique ;
- le procédé continu n'est pas adapté pour des sites où les produits varient régulièrement, changement qui arrive quotidiennement sur les sites pharmaceutiques ;
- la production continue ne permettait pas de satisfaire les hauts standards qualités requis par l'industrie pharmaceutique ;

- les autorités étant septiques vis à vis de la production en continu, elles n'approuveraient pas le dossier.

Même pour la production des comprimés, qui sont la forme galénique la plus populaire, la production en continu n'a pratiquement pas été introduite. Cependant de nombreuses opérations dans la ligne de production (telles que la compression, le conditionnement) peuvent être menée en continu sur les équipements standards. La granulation est l'étape critique à l'implémentation totale du procédé continu de compression.

Cependant, depuis une vingtaine d'années, les entreprises pharmaceutiques s'intéressent de plus en plus au procédé continu dans le but de réduire le temps de mise sur le marché et le coût. Ils se tournent vers cette approche pour différentes raisons concernant la production « batch » (48) :

- L'augmentation de la demande ne peut être satisfaite que par l'utilisation de machines plus grandes, ou par l'installation de plusieurs machines en parallèles. Ces solutions nécessitent toutes deux un important investissement.
- Le « scale up » (« Transposition d'échelle ») nécessite toute une gamme de granulateurs pour le développement, les lots pilotes et les lots industriels. Cela demande un large investissement en matériel. Le principal problème du scale-up est la formulation : en effet, les paramètres mis en place pendant la formulation seront à revoir au moment du scale-up.

D'autres facteurs tels que l'automatisation, la réduction du nombre de manipulation et de machine ou encore la réduction du nombre de déchets (limitant le « reworking » [Retraitement]) contribuent à l'implémentation de la granulation en continu.

Dans le cadre d'une amélioration des performances des procédés et de l'augmentation des volumes de production, il est clairement dans l'intention de l'industrie pharmaceutique d'innover en passant d'un traitement par lots à un traitement en continu traditionnel.

Les processus de production continus sont basés sur le principe du premier entré premier sorti (first in, first out). Théoriquement, ils permettent également d'éviter les problèmes de changement d'échelle, de réduire les temps de cycle et les coûts de

production, d'assurer plus rapidement la libération du produit, réduire la variabilité, accroître la flexibilité et l'efficacité, et d'améliorer la qualité du produit.

Tableau 1 : Batch versus continu

	Batch	Vision continue
Scale-up	Transposition difficile au niveau industriel	Même procédé
Rendement	Pertes importantes	Pertes recyclables et meilleur rendement
Qualité	Adaptation des réglages selon la qualité	Réglages effectués, très bonne qualité
Contrôle qualité	Analyses avant et après la production et des contrôles in process	Libération paramétrique
Flexibilité	Bonne	Faible
Coûts	Déjà en place	Capitaux importants Processus moins coûteux (personnel, machines, locaux)
Coûts de stockage	Coûts de stockage des MP, PI et PF	Pas de coût de stockage des PI
Quantité	Quantité faible de produits	Production standardisée de très grande quantité et « non stockable»

2. Contexte réglementaire

2.1. Textes en vigueur

A l'heure actuelle, on ne trouve pas de règlements ni même de « guidances » concernant la production en continu. Les autorités ont seulement proposé différentes façons de définir un « lot ». Cependant, aucune réglementation n'interdit cette façon de procéder, bien au contraire, le passage au continu est cohérent avec la démarche Quality by design (QbD) impulsée par la FDA (Food and Drug Administration). Elle inclut une approche de la fabrication plus moderne, une amélioration de l'assurance de la qualité et de la consistance des médicaments ainsi qu'une mise en place de la qualité au cours de la conception du processus.

2.2. Comment définir un lot dans un processus de fabrication en continu ?

Il existe plusieurs définitions du lot pharmaceutique en fonction de la référence utilisée.

- **Code des règlements fédéraux (Code of Federal Regulations, titre 21, section 210.3 (21CFR 210.3))**

Dans le CFR, on trouve deux définitions : une définition du « batch » et une définition de « lot »

Un « batch » est une quantité spécifique de médicaments (ou autre substance) destinée à avoir une uniformité qualitative et quantitative, dans les limites d'acceptation, et qui est produite suivant un unique ordre de fabrication au cours du même cycle de fabrication.

Cette définition du « batch » fait donc référence à une quantité de matière et non pas au mode de manufacture.

Un « lot » est un « batch » ou une portion identifiée d'un « batch », qui a une uniformité qualitative et quantitative, dans les limites d'acceptation ; ou, dans le cas de la production en continu, il peut s'agir d'une quantité spécifique identifiée produite dans une unité de temps ou de quantité, de façon à garantir une uniformité qualitative et quantitative, dans les limites d'acceptation.

Ces deux définitions (« lot » & « batch ») sont applicables au procédé continu.

- **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (49)**

Selon ce deuxième texte de référence, un lot est : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Les autorités ont donc commencé à introduire la notion de « continu » dans les textes réglementaires, sans toutefois définir un cadre réel à la mise en place.

3. Partie technique de la granulation en continu

Dans cette partie, nous avons choisi de nous focaliser sur l'étape de granulation ; en effet, il s'agit d'une étape critique dans l'industrie pharmaceutique. De plus, le tamisage et la compression peuvent être considérés comme des processus semi continus (47) (processus continu avec un temps d'attente) ; avec des modifications mineures sur les techniques existantes, ces processus peuvent facilement être intégrés à une production en continu. La granulation est quant à elle considérée comme un processus semi batch (à la différence du « batch » où toutes les matières sont introduites en début de production, certaines matières sont ajoutées en cours de processus)

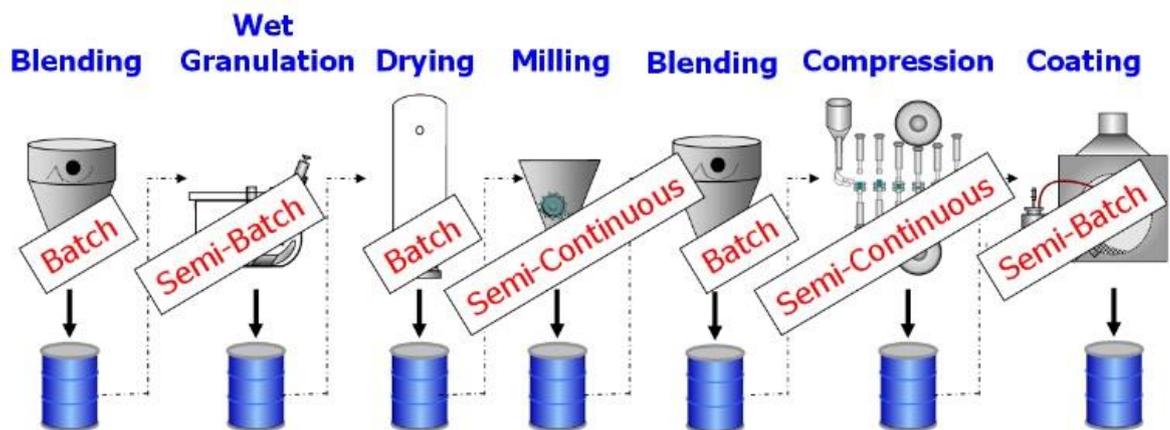


Figure 16: Exemple de l'enchaînement des procédés pour une production traditionnelle de comprimés

Blending : Mélange – Wet granulation : granulation humide – Drying : mélange –
Milling : tamisage – Coating : enrobage

3.1. Twin screw granulator (TSG)

Ici, nous nous focalisons sur cette technique qui est, jusqu'aujourd'hui, la plus répandue dans les essais et la candidate la plus prometteuse à la mise en place de la production continue.

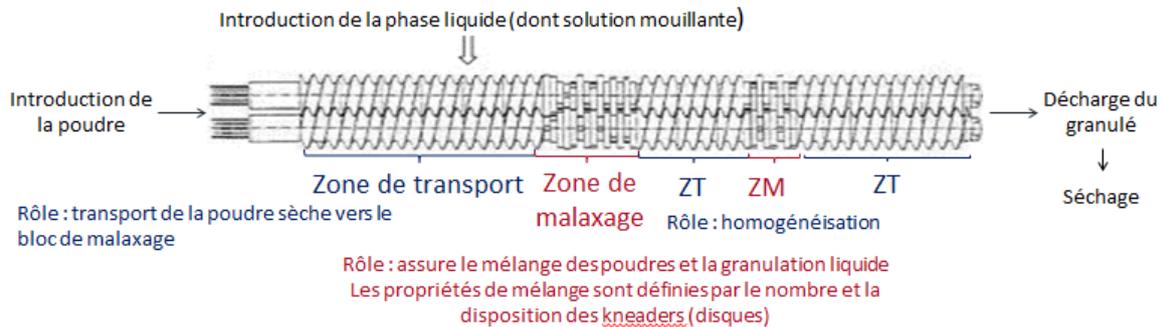


Figure 17 : Twin screw granulator

Deux vis rotatives, de type vis d'Archimède ou vis sans fin, sont superposées et incluses au sein d'un baril (barrel). Ces deux vis vont continuellement transporter de la poudre et des liquides, puis les mélanger et enfin les agglomérer au sein d'un espace de flux confiné.

L'énergie nécessaire à l'agglomération est fournie par cisaillement et/ou par densification de la masse.

Ce système assure un temps de résidence et une action mécanique identique pour tout le mélange poudre - liquide. Selon la conception des vis, les poudres peuvent subir de nombreux flux :

- flux de résistance (drag flow)
- flux de chute (tumbling)
- compression axiale et/ou tangentielle
- étirements des coupes et des broyages

Ces différents paramètres contrôlent la taille, la porosité et la forme des granules. (50)

Le TSG est caractérisé par un profil de vis modulables incluant une séquence de différents éléments avec différentes formes, orientations et fonctions. (51)

Dans la configuration standard, les vis sont divisées en deux zones :

- zone de transport : composée de plusieurs éléments de transmission qui servent au transport la poudre sèche vers le bloc de malaxage. Le liquide est injecté sur la vis avant le premier bloc de malaxage.
- zone de malaxage (généralement deux blocs) : assure le mélange des poudres et la granulation humide. Elle possède un nombre variable de disques dont la disposition est d'angle variable. (1)

Selon le degré de densification de la poudre au sein du baril, l'agglomérat déchargé de l'extruder peut :

- soit être immédiatement utilisé (ce qui correspond à un procédé d'extrusion fonctionnant avec une matrice externe),
- soit nécessiter une étape supplémentaire de coupe ou de fraisage (chopping or milling stage) afin de réduire l'extrudat dense en granules ayant une répartition granulométrique acceptable.

Ce système doit ensuite être relié à un système de séchage en continu : par microondes ou en LAF (Lit d'Air Fluidisé).

Il est toutefois possible d'éviter cette étape de séchage en mettant en place un procédé de granulation de fonte (melt granulation) utilisant un liant fondu (par exemple wax ou polyéthylenglycol) pour l'agglomération des particules. Une fois que le granulé est déchargé à température ambiante, le liant se solidifie et consolide le granulé. (45)

Des applications pharmaceutiques de cette technique ont été décrites il y a une trentaine d'années pour la granulation des effervescents et des granulés de paracétamol.

Plus récemment, plusieurs applications se trouvent dans l'industrie pharmaceutique. Les compagnies adaptent les systèmes à leurs besoins. On trouve également des appareils adaptés à la R&D.

4. Contrôles analytiques

Afin de maîtriser un procédé en continu, il est souhaitable de définir la méthode de production dès la découverte molécule d'intérêt, ou du moins au plus tôt dans le développement.

A ce jour, deux aspects techniques focalisent l'attention des développeurs. Le contrôle en ligne de la qualité des produits et le retraitement de ces derniers dans le même respect des règles de qualité demande à être maîtriser et valider. Après avoir fait un état des lieux de la méthode TSG, nous allons ici présenter la mise en place d'un système global de maitrise de la qualité à l'aide d'un exemple de procédés en continu.

4.1. Définitions réglementaires

Face au besoin croissant de mesure et de collecte des données, les outils d'analyses ont considérablement progressé au cours des dernières décennies. Les outils disponibles ont évolué en nombre et en qualité. Certains assurent essentiellement des mesures de variables telles que le pH, la température ou la pression, et d'autres plus intéressants, mesurent les attributs physiques ou chimiques de mélanges ou de composés. Aussi, les outils issus du PAT (Process Analytical Technology) sont indispensables à la validation et la maîtrise des procédés continus.

Avec la publication en septembre 2004 de Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, la FDA définit trois catégories d'analyseurs non destructifs capables de fournir des informations sur les caractéristiques chimiques, physiques ou biologiques :

- ✚ *On-line* : ces outils assurent une mesure en direct. L'échantillon est cependant détourné du processus de fabrication avant d'y être retourné une fois la mesure effectuée.
- ✚ *At-line* : il s'agit de mesures où l'échantillon est retiré de la ligne de production, isolé, et analysé à proximité dans le flux de matière.
- ✚ *In-line* : ces mesures (invasives ou non-invasives) où l'échantillon n'est pas retiré du flux de processus semblent être, selon la littérature, d'un grand intérêt en termes de réactivité et de maîtrise du procédé continu.

Les mesures dites traditionnelles s'opposent à ces trois catégories : on parle de techniques *off-line*. Elles nécessitent le prélèvement d'échantillons en fin de procédé et sa destruction avant de passer à l'étape suivante.

4.2. Mesure *in-line* en Twin Screw Granulation

Le modèle TSG (52) apparait comme le plus simple à utiliser. En, effet la stabilité et le respect de la qualité de ce procédé dans le transfert du batch vers le continu pour un princeps commercialisé ont été démontrés. Le système CONSIGMA25 (53) (de GEA Pharma Systems, Collette™) est le support de ce transfert.

Les gains de productivité ne peuvent en aucun cas se faire aux dépens de la qualité du produit fini. Par conséquent, il apparait nécessaire d'être capable d'évaluer la qualité de la granulation en temps réel. C'est ainsi que les techniques de contrôle en ligne sont de plus en plus développées et visent à supplanter les méthodes traditionnelles hors ligne.

Nous allons ainsi présenter les outils les plus souvent cités dans la littérature pour l'étape de granulation, car comme précisé précédemment c'est une étape clé dans la production de forme sèche en continu. Ces méthodes de mesure en ligne (*in-line*) viennent la plupart du temps de *Process Analytical Technologie*. Elles peuvent être utilisées pour la mesure ainsi que la compréhension des paramètres critiques des procédés (CPPs) et des attributs critiques de qualité (CQAs).

Ces méthodes en lignes (*in-line*) fournissent une réponse rapide. Elles permettent le traitement d'informations en temps réel au niveau des points critiques du processus. L'objectif est de guider le procédé vers l'état souhaité afin de garantir la qualité du produit final. De cette manière, les spécifications du produit restent dans des limites prédéfinies, évitant la perte de matière. Si cela est maîtrisé, la libération en temps réel (également appelée libération paramétrique) pourra éventuellement être envisagée.

Il existe de nombreux équipements capables de fournir des données de mesure nécessaires à la maîtrise de l'étape de granulation. Il peut s'agir de variables d'état de la matière, de paramètres physiques ou encore de caractéristiques qualité du produit en cours de traitement.

4.3. NIR et Raman : les outils clé de mesures multiparamétriques

La région proche infrarouge (NIR) (780-2,500 nm) a été découverte par Herschel il y a près de 200 ans. Ce domaine de la physique a depuis lors été exploré pour diverses applications, ce qui en fait aujourd'hui un outil majeur dans le contrôle et l'analyse. Des groupes de chercheurs (54) démontrent l'utilité de la détection par le proche infrarouge. Leurs études comparatives visent à prouver de l'intérêt des techniques basées sur ces rayonnements et leurs applications en pharmacie industrielle. Elles rendent possible les essais d'identification et de qualité des matières premières, le suivi de l'assemblage et du compactage ou encore les opérations de granulation et de séchage.

Ces techniques spectroscopiques permettent des mesures rapides et non destructives, sans échantillonnage. De plus, les sondes associées à ces spectromètres via, notamment, des câbles à fibres optiques peuvent directement être positionnées dans le flux de matières.

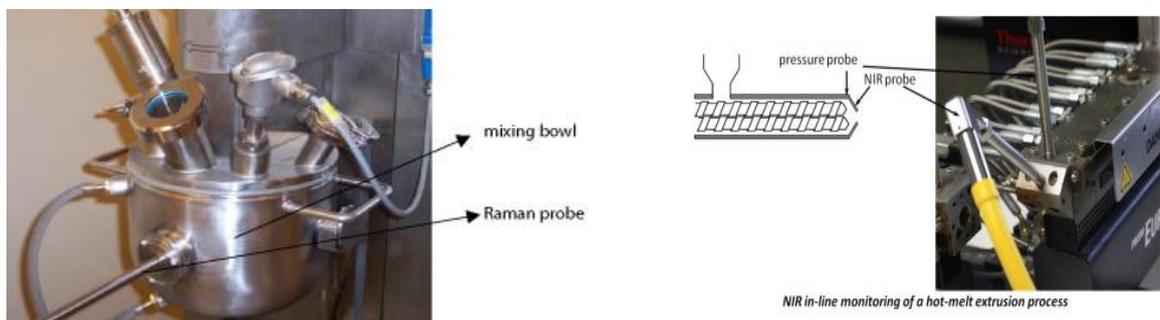


Figure 18 : Montage de sondes pour la mesure NIR et RAMAN

Cela en fait des outils idéals pour une utilisation en cours de fabrication. Au-delà de ces avantages pratiques, l'une des raisons de l'intérêt prononcé pour les spectroscopies Raman et NIR, en tant qu'analyseur de procédé, est leur capacité à fournir des informations polyvalentes et multivariées. En effet, un spectre unique peut contenir des informations physiques et chimiques, qualitatives et quantitatives. Ces deux techniques peuvent être complémentaires.

4.4. NIR et Raman pour les contrôles in-line :

Les systèmes actuels classiques de contrôle de la qualité des produits en production, se basent essentiellement sur des analyses hors ligne. Ces modèles annulent les avantages de traitement continu et ne peuvent être utilisés pour le contrôle de la qualité en temps réel. L'orientation vers la production en continu nécessite donc de relever le challenge de mise en place d'outil PAT.

Nous cherchons ici à présenter les applications des deux techniques spectroscopiques les plus utilisées dans l'analyse in-process en production continue de formes galéniques solides.

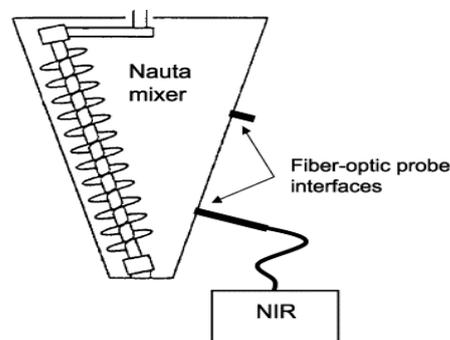


Figure 19 : Montage pour la qualification opérationnelle NIR en mélange

Il existe des procédures simples de qualification opérationnelle par NIR pour l'évaluation de l'opération de mélange. La technologie Raman reste moins utilisée pour cette étape. Ceci dit, les spectres Raman couplés à une analyse statistique permet de déterminer en cours de procédé le point final de mélange. L'association NIR/RAMAN est idéal afin d'atteindre cet objectif.

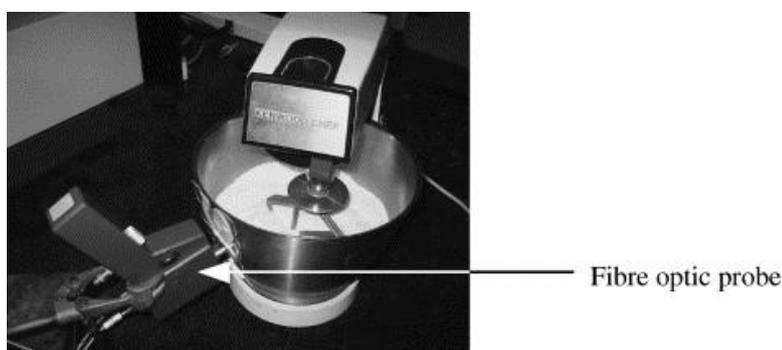
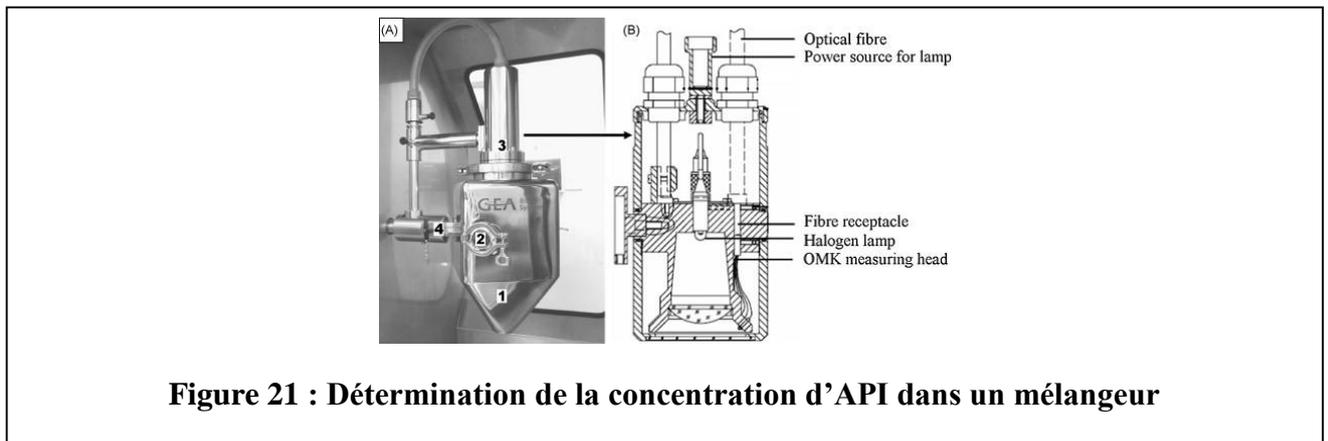


Figure 20 : Mélangeur planétaire avec Raman et sonde

A titre d'exemple, cette association peut être utilisée pour la fabrication de Diltiazem (57), le mélangeur est pourvu d'une fenêtre en verre en face de laquelle une fibre optique sans contact est placée.

Il convient de souligner que la détection de faibles doses d'élément est possible grâce à l'activité Raman singulière des API (Active Pharmaceutical Ingredient) et excipients qu'il s'agisse de formes solides ou liquides. La mise en place des modèles (tel que le SIMCA) permettant de déterminer l'homogénéité des mélanges en ligne en utilisant la spectroscopie Raman en combinaison avec une sonde en immersion.

A noter qu'il est possible de quantifier la concentration de l'API dans des suspensions (58) et que la détermination de la concentration des constituants de deux médicaments dans un mélange a elle aussi été validée.



4.4.2. Granulation humide

Les outils NIR et Raman (59) sont principalement appliqués pour le contrôle *in-line* de la teneur en eau, la distribution de la taille des particules, l'identification à l'état solide des API et le point final du procédé de granulation.

Les différentes phases du procédé de granulation peuvent être définies et identifiées en cours de processus. Couplés aux méthodes statistiques, ces outils permettent de déterminer l'homogénéité de la formulation, la quantité d'eau et la taille des granules de manière fiable et ce, en temps réel.

De plus, la spectroscopie Raman assure également le suivi quantitatif de conversion polymorphe d'un ingrédient pharmaceutique actif au cours d'un procédé de granulation humide (60).

Il a notamment été décrit la possibilité de suivre en ligne la transformation de théophylline anhydre en théophylline monohydrate lors de granulation par voie humide grâce à cette dernière. Ces transformation induites en cours de procédé sont importantes et doivent être contrôlées car elles peuvent compromettre l'efficacité thérapeutique du produit

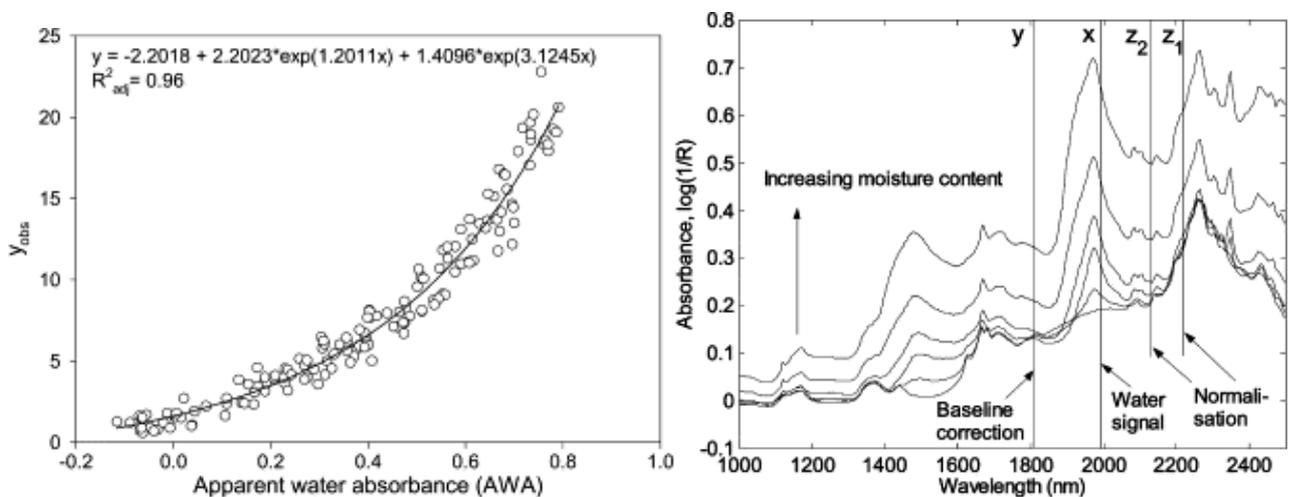


Figure 22 : Graphiques de suivi de l'hygroscopicité des poudres

La spectroscopie NIR en combinaison avec la modélisation informatique a été utilisée et validée comme une technique rapide et non destructive pour la prédiction de l'uniformité du contenu, de la force de compression et de résistance à l'écrasement des comprimés d'Orbifloxacine (61).

4.4.4. Enrobage (62) :

L'utilisation du proche infrarouge en ligne est un outil précis, rapide et non destructif qui permet de déterminer la quantité de film de polymère formé et de vérifier son homogénéité sur l'ensemble du comprimé.

4.4.5. Raman et NIR en production continue

Plusieurs fournisseurs de machines de production proposent depuis peu des versions de lignes de production en continu : par exemple, le système ConsiGma™ de GEA, le système EASY FLOW® de Böhle.

Comme nous l'avons précédemment vu, Raman et NIR sont très largement utilisés pour les contrôles en lignes sur les différentes opérations de production de formes solides. En effet, ceux-ci sont complémentaires et capables de traiter les informations physiques et chimiques essentielles au cours du traitement. Or, l'étape cruciale dans le cadre du PAT, est la maîtrise des boucles de feed-forward et de feed-back, afin d'orienter les processus vers leur état final désiré.

Exemple d'étude : Inline Real-Time Near-Infrared Granule Moisture Measurements of a Continuous Granulation–Drying–Milling Process (63)

Les auteurs ont dans cette étude l'objectif d'utiliser le proche infrarouge en ligne et en temps réel afin de mesurer la teneur en humidité des granulés fabriqués. Ils se sont basés sur un procédé de fabrication de médicament déjà commercialisé. L'utilisation de composant tel que la Povidone, l'Hypromellose ou l'eau permet d'affirmer que cette technique est adaptable et extrapolable à un grand nombre de procédé.

Les résultats obtenus avec la technologie NIR ont été comparés à ceux obtenu grâce aux techniques traditionnelles telles que Karl Fischer (KF) et la perte à la dessiccation (LOD : Loss on drying). Ces deux techniques « off-line » sont celle utilisées classiquement dans l'industrie pharmaceutique. L'analyse statistique des données montre une corrélation significative entre les méthodes conventionnelles et le NIR.

De plus il a été démontré que le modèle KF était une technique de référence plus efficace pour les mesures NIR in-line par rapport à LOD. Cette corrélation a fourni un lien entre la base de données historique LOD et KF qui a été utilisé comme étalon pour l'instrument NIR.

Malgré les limites de cette étude, il est intéressant de noter que cette étude est la première à utiliser le NIR comme un outil de PAT afin de mesurer la teneur en humidité pendant un processus de fabrication en continu.



Unité de granulation de Consigma TM: Ce granulateur en continu à cisaillement élevé est constitué d'une double vis (Twin Screw) (a) d'un capteur de perte de poids (K-Tron KT20) (b) et du chargeur gravimétrique de liquide (c).

A droite: Appareillage de mesure mise en place: sortie du granulateur (a), la caméra spectrale (b), les lampes halogènes (c) et bande transporteuse pour la numérisation d'échantillonnage (d).

4.5. Mise en place des techniques de contrôle :

L'application d'une stratégie de contrôle automatisé pour un procédé Continu au sein d'une usine pilote (64):

En Mars 2014, un groupe de chercheurs a fait part de la méthode utilisée afin de mettre en place un système global de contrôle d'un procédé de fabrication en continu. Cette étude a été réalisée au sein d'une usine pilote du laboratoire NOVARTIS, issu du groupe de travail *NOVARTIS MIT Center for Continuous Manufacturing*. Cet établissement est capable de fournir des comprimés d'Aliskiren, antihypertenseur inhibiteur de la Rénine.

Les techniques de contrôle en continu demandent à être adaptées à chaque procédé. Aussi, le défi majeur est le développement d'une stratégie de contrôle appropriée et applicable à la globalité du processus.

Stratégie de contrôle et d'équipement :

L'analyse du schéma de l'usine est indispensable pour la conception d'une telle structure de contrôle. Le système est conçu en deux parties :

- ✚ Un système de stabilisation qui vise à limiter les écarts de valeurs dans les étapes critiques (ceux sont les boucles de contrôles)
- ✚ Une optimisation de couche de contrôle qui est un système supérieur, rendant compte des interactions entre différents CCP

Dans un premier temps, il est nécessaire de concevoir les boucles de commande de stabilisation. Celles-ci se composent en particulier de tous les circuits de régulation de niveau des réacteurs et autres contenants.

Une fois établis, il est nécessaire d'optimiser ces boucles de commande dans le but de maintenir les CMAs (Critical Material Attribute = caractéristiques essentielles des matériaux) intermédiaires proches des valeurs souhaitées.

La conception des commandes d'optimisation est rendu difficile par :

- Le grand nombre de caractéristiques devant être contrôlées,
- Les différentes options d'installation des dispositifs de mesure,
- Le grand nombre de variables pouvant être potentiellement utilisées
- Les échelles de temps pertinentes qui s'étendent sur plusieurs ordres de grandeur dans le processus pharmaceutique continu intégré.

Les CPP et CMA sont également définis en amont afin de définir les boucles d'auto contrôle à mettre en place.

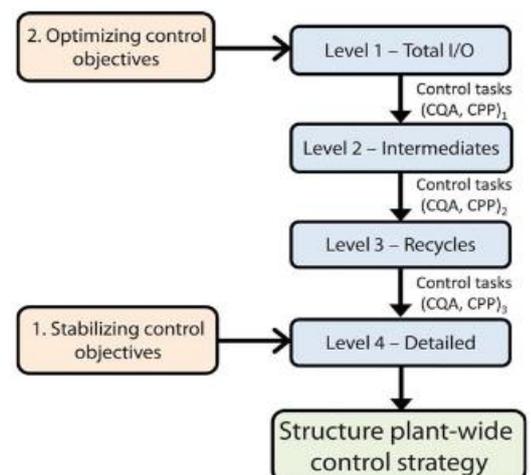
Après avoir défini le schéma global des structures de contrôle, il faut se concentrer sur la mesure en ligne et la maîtrise des CCPs.

Pour se faire, Il est nécessaire de définir les caractéristiques qualités essentielles des matériaux (Critical Material Attributes (CMAs) au sein du flux, et de déterminer comment les mesurer en ligne.

Ces relevés en continu de CMAs sont utilisés en tant que variable dans les contrôles automatiques exercés par les outils du PAT. De ce point de vue, l'utilisation d'outils de modélisation de processus tels que l'analyse numérique de la dynamique des fluides, sont des supports essentiels et permettent notamment de calculer les sensibilités des CMAs par rapport aux CPPs.

Une approche hiérarchique est par conséquent utilisée. Le schéma ci-après représente la procédure utilisée pour élaborer une stratégie de contrôle à l'échelle de l'usine. Elle commence par une approche bottom-up pour définir le processus. Puis, s'en suit une approche hiérarchique de haut en bas pour élaborer des stratégies de contrôle à différents niveau de représentations du processus.

- Le niveau 1 se concentre sur les flux de matière à l'échelle de l'usine (c'est à dire ce qui entre et ce qui sort).
- Le Niveau 2 décrit en sections séparées la synthèse et la purification des produits intermédiaires ainsi que formulation de l'API.
- Les structures de recyclage sont envisagées au Niveau 3 de la représentation.
- Enfin, les stratégies de contrôle au niveau le plus détaillé sont développées au cours du Niveau 4 de l'approche.



La nature hiérarchique de l'approche permet de satisfaire le double objectifs de contrôle à l'échelle de l'usine et celui au niveau de chaque étapes avec un minimum d'interférences. Elle favorise aussi la réduction des conflits entre objectifs à court terme et contrôle à long terme.

L'étude de la production d'Aliskiren en continu montre que le système est capable de maintenir les CMAs intermédiaires proche des valeurs cibles. Les interactions entre les différentes boucles de commande en présence de perturbations ont été évaluées sur des périodes de temps court (quelques heures) et long (plusieurs jours).

Les résultats obtenus permettent de valider la structure de contrôle.

En conclusion, l'approche hiérarchique doit aboutir à la maîtrise de trois facteurs majeurs pour garantir le bon fonctionnement des procédés en continu :

-La conception et la performance des boucles de contrôle

-La mise en place de système de recyclage pour limiter les rejets et gaspillages

-La mise en place d'actions correctives en direct afin d'éviter la fabrication de produit en dehors des spécifications (OOS).

Une fois ces éléments établis, les systèmes dits de *feed-forward* peuvent être automatisés.

Le système ordonne l'avancée du produit uniquement si les valeurs intermédiaires sont conformes aux spécifications.

Les auteurs précisent qu'il s'agit là d'une avancée convaincante vers l'expansion des procédés en continu dans la pharmacie industrielle. Ils précisent également que le contrôle de modèle prédictif pourra à l'avenir offrir davantage de perspective. Il semblerait que ce modèle apporte de grande perspective en termes d'amélioration et de maîtrise des procédés.

En vue de ces éléments, la production en continu est donc théoriquement réalisable, tant sur le point technique que sur le plan du contrôle analytique. La partie qui s'en suit permettra d'évaluer la véracité de ces propos en se basant sur une étude de cas concrète.

5. Etude de cas : Transfert d'une méthode traditionnelle en batch à une production en continu (65)

5.1. Objectif

L'objectif est double (52) ; Il s'agit de réaliser le transfert d'un produit à libération immédiate bien établie en batch vers une production en continue et d'évaluer l'impact de ce transfert en mesurant les propriétés des produits intermédiaires et la qualité du produit fini.

5.2. Matériels et Méthodes

5.2.1. Formulation et méthode de fabrication

La formule du produit à libération immédiate utilisé est décrite ci-dessous :

Component	Quantity (% w/w)	Function	Grade/Supplier
Active pharmaceutical ingredient (API)	21.3	API	AstraZeneca
Micro-crystalline cellulose	15.0	Diluent	Avicel PH101/FMC
Mannitol	31.2	Diluent	Pearlitol 160C/Roquette Pharma
Hydroxypropyl cellulose	2.0	Binder	Klucel EXF/Ashland Inc.
Sodium starch glycolate	7.5	Disintegrant	Glycolys/Roquette Pharma
pH modifier	20.0	pH modifier	Proprietary information
Lubricant	3.0	Lubricant	Proprietary information
Water	Quantity sufficient	Granulating media	Sterile filtered

Figure 23: Formule unitaire du produit

La granulation « Twin screw » (TSG) en continue a été réalisée par l'utilisation d'un granulateur ConsiGma TM1's. Quatre configurations différentes ont été utilisées afin d'en déterminer la plus performante. Elles varient selon la longueur de l'espacement entre les vis mais également le nombre de zone de malaxage



Figure 24 : Configurations des vis sans fin; 6k6k (haut à gauche), 4k4k (bas à gauche), 4k2k (haut à droite) et 4k (bas à droite).

De l'eau purifiée a été utilisée en tant que liquide de granulation. Elle a été ajoutée de manière à respecter les rapports « Liquide/solide » recherchés, ces derniers allant de 0.15 à 0.40 avec une augmentation incrémentale de 0.05. Il est à noter qu'au-delà d'un rapport de 0.40 L/S, le procédé n'est plus viable du fait d'un colmatage important.

La vitesse des vis était de 350 à 750 tours minutes et la température au sein du granulateur était maintenue à 20°C. Le remplissage du mélange de poudre au sein du granulateur a été maintenu constant tout au long de l'opération (20kg/h).

Le séchage des granules a été réalisé sur un lit d'air fluidisé à une température de 80°C et avec un taux d'humidité résiduelle escompté inférieure à 2.00%. L'humidité résiduelle a été mesurée par une méthode de perte à la dessiccation.

La méthode en batch traditionnelle (Mélangeur à haute fréquence) a quant à elle été réalisée dans un mélangeur à haute fréquence Collette Graal 25.

Le mélange a tout d'abord été mélangé in situ à 285 tours minutes durant 300 secondes. L'eau purifiée a ensuite été pulvérisée en 780 secondes et en telle quantité que le rapport L/S soit égal à 0.4 (fixé car bien établi). La buse utilisée possède un angle de 50° et un diamètre d'orifice de 0.38mm. La granulation proprement dite s'est déroulée en 30 secondes et les granules formés ont été séchés par un lit d'air fluidisé. Le taux d'humidité résiduelle recherchée est le même que pour la méthode TSG soit inférieur à 2.00%

Les granules obtenus dans les deux méthodes ont ensuite été compressés avec une force de compression de 120N afin d'obtenir des comprimés ronds de 10mm avec une masse souhaitée de 375mg.

5.2.2. Etude des caractéristiques du produit :

5.2.2.1. Aspect et taille des granules

Afin d'évaluer l'aspect et la taille des particules obtenues différents outils de calcul ont été utilisés.

Le **diamètre équivalent** a été calculé en prenant l'aire d'une particule et en calculant le diamètre d'un cercle qui posséderait une aire identique. Cette mesure granulométrique est particulièrement fiable lorsqu'il s'agit de particules étudiées circulaires. Elle est utilisée tout au long de cette étude de cas.

Le **diamètre de Ferèr** a également été utilisé. Il est égal à la distance entre deux tangentes parallèles à des côtés opposés de la particule. Il est très utile lorsqu'il s'agit de particules en d'aiguille et sera utilisé ultérieurement.

La **sphéricité** a été calculée en réalisant le rapport du périmètre du cercle équivalent sur le périmètre de la particule d'aire équivalente

La **convexité** a été calculée en réalisant le rapport de la surface de la particule sur la surface d'une particule présentant un périmètre lisse

5.2.2.2. Porosité des granules

Cette analyse a été réalisée sur des granules de tailles supérieures à 1 mm ce qui permet de garantir des résultats pertinents et robustes. Pour définir la porosité des granules, l'équation ci-dessous a été utilisée :

$$\varepsilon = (1 - D_{\text{enveloppe}}/D_{\text{true}})$$

Où $D_{\text{enveloppe}}$ et D_{true} sont respectivement la densité de l'enveloppe apparente et la densité réelle.

5.2.2.3. Le temps de dissolution

La dissolution d'un comprimé a été mesurée conformément à la procédure générale présente dans la pharmacopée américaine. La dissolution du comprimé a été réalisée dans un volume de 900mL avec un pH de 6.8. 10 mL de la solution ont été prélevés à

différents temps (15, 30 et 60 minutes) et préparés pour l'analyse. La concentration en drogue a été calculée par spectrométrie à une longueur d'onde de 311nm avec correction des volumes prélevés.

5.2.2.4. Analyse multivariable

La taille et la forme des particules ont été analysées à l'aide d'un logiciel d'analyse multi variable (Simca).

Cette analyse multi variable a été réalisée pour obtenir un aperçu des données et pour obtenir une appréciation de la similitude des différents lots.

5.3. Résultats de l'étude :

5.3.1. Analyse granulométrique

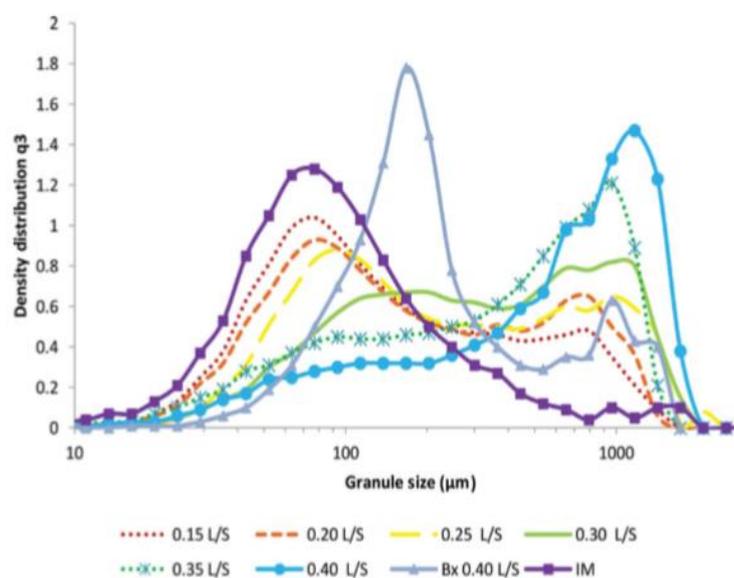


Figure 25 : granulométrie en fonction de la configuration des vis sans fin et de la quantité d'eau ajoutée (IM représentant les fines)

On observe une distribution granulométrique significativement différente entre les deux méthodes de production

L'analyse granulométrique des granules produits par TSG en configuration 6k6k montre une distribution bimodale avec deux pics très distinguables à 70µm et 1000µm, quel que soit le rapport L/S utilisé. Le rapport entre la hauteur des deux

pics est directement corrélé à la quantité d'eau apportée durant la granulation. On constate que la taille des granules augmente proportionnellement au rapport L/S.

En ce qui concerne la méthode traditionnelle en batch (Bx 0.40), une distribution bimodale a également été obtenue mais de manière plus atténuée et avec un premier pic aux environs de 170 μ m cette fois ci.

De plus, on constate que la méthode en batch est moins encline à former des granules grossiers de taille supérieure à 1000 μ m.

D'autre part, en superposant la courbe de distribution granulométrique de la poudre non granulée (IM), on constate qu'elle est directement superposable au premier pic observé à 70 μ m des granules obtenus par TSG en configuration 6k6k.

Ceci se traduit par le fait qu'une quantité importante de poudre n'est pas correctement granulée lors de l'opération.

Ce phénomène s'atténue cependant lorsque le rapport liquide sur solide augmente. En effet, il est fortement observé lorsque le rapport est égal à 0.15, dans quel cas la distribution granulométrique est presque confondue avec celle de la poudre non granulée. Or on peut apprécier une différence significative entre les deux courbes lorsque le rapport L/S est égal à 0.4.

Finalement, la distribution bimodale issue de la méthode TSG résulte d'une mauvaise granulation du mélange et sera d'autant plus marquée en présence d'une quantité faible d'eau.

5.3.2. Porosité des granules et temps de dissolution du comprimé.

On s'intéresse désormais à l'impact que présente ce passage du batch au continu en terme de porosité et de temps de dissolution.

5.3.2.1. Porosité des granules

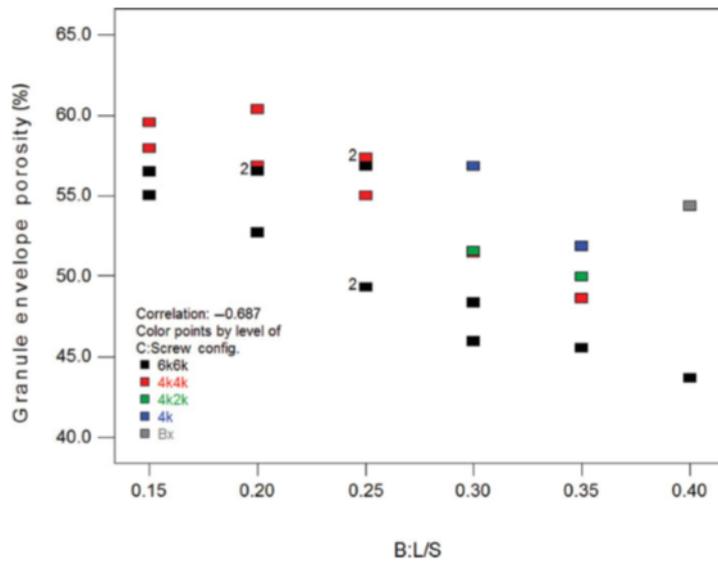


Figure 26 : Impact du L/S et de la configuration des vis sans fin sur la porosité (Bx représentant le batch)

La configuration des vis et le rapport Liquide/solide semble tout deux avoir un impact sur la porosité du granule. L'augmentation du nombre d'éléments de malaxage (plus grand nombre pour 6k6k) et une augmentation du rapport Liquide/solide conduisent à une diminution de la porosité du granule formé.

Afin d'expliquer ces résultats, il a été envisagé que le rapport L/S conditionne le nombre de granule de taille supérieure à 1000 μ m et que ces derniers soient présents plus longtemps dans la zone de malaxage. Ce phénomène conduit ainsi à un granule plus dense et de porosité plus faible.

Dans la même idée, une augmentation du nombre d'éléments de malaxage conduit à un temps de résidence plus important et potentialise davantage la consolidation et la déformation du granule. On obtient par conséquent, une porosité plus faible.

En conclusion, ces deux phénomènes conduisent à un même résultat, une augmentation du temps de résidence entrainant des granules plus denses que pour la méthode batch de référence.

5.3.2.2. Temps de dissolution

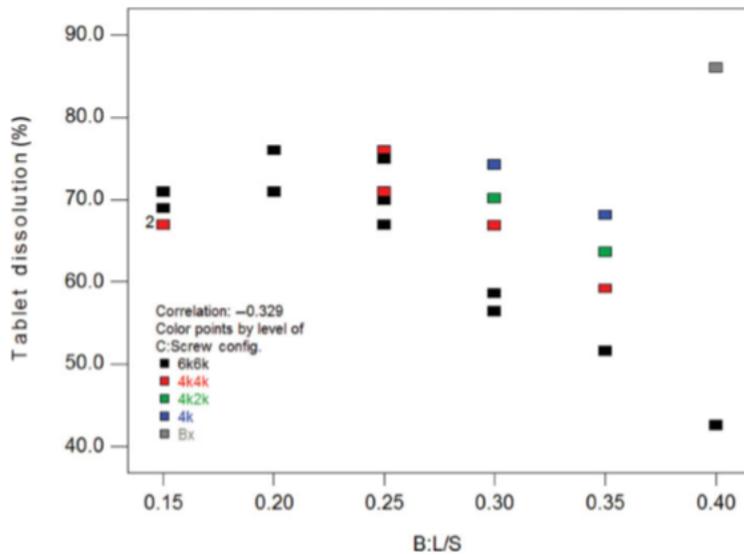


Figure 27 : Impact du L/S et de la configuration des vis sans fin sur le temps de dissolution (Bx représentant le batch)

Le temps de dissolution étant intimement lié à la porosité, on peut observer des résultats similaires.

Pour les comprimés produits par la méthode TSG avec un rapport L/S de 0.15 et 0.25 (ceux fournissant les meilleurs résultats), seulement 67% à 76% de produit dissout après 15 minutes.

En comparaison des comprimés produits par la méthode Batch ; 86% du produit est dissous après 15 minutes.

Remarque : Au-delà de ces différences constatées en termes de dissolution et de porosité, il a aussi été observé qu'il y avait davantage de collage lors de l'étape de compression pour les granules issus de la méthode TSG

5.3.3. Analyse de la granulation humide en continue et de celle réalisée en Batch.

Les données récoltées lors de cette étude permettent aisément de prouver que les produits issus des deux méthodes de granulation sont différents.

On peut noter en particulier la grande proportion de poudre non granulée suite à l'utilisation de la méthode en continue (TSG). Les données indiquent qu'elle serait due à une faible distribution du liquide lors du procédé. On constate en effet que lorsque le rapport L/S augmente, la proportion de poudre non granulée diminue.

Ceci induit que le mouillage se réalise uniquement pour la matière directement en contact avec le liquide pulvérisé. On est donc confronté à deux populations distinctes de granules, l'une étant principalement formée de fines et l'autre de granules relativement denses où de fortes liaisons se sont formées.

La méthode d'addition du liquide pour la méthode en batch est très différente de celle utilisée pour la TSG. En effet, le liquide est pulvérisé sur le lit de poudre depuis un container pressurisé ce qui produit un nombre important de petites gouttelettes. Ces dernières favorisent ainsi la formation de granules de plus petites tailles que celle obtenues avec le TSG.

De plus, la vitesse de rotation exercée assure que la majorité du lit de poudre interagisse avec le liquide pulvérisé.

L'environnement dans lequel se produit la granulation est lui aussi différent.

- 1- Dans la méthode en batch (mélangeur à hautes fréquences), les granules ne sont pas contraints dans l'espace et leur taille est directement liée à la rotation du broyeur.
- 2- A l'inverse, dans la méthode par Twin Screw, les granules sont contraints par la géométrie des vis et du contenant. Au fil du procédé, les granules adoptent donc une forme particulière induite par cet environnement.

Pour alimenter ces propos, une analyse en composantes principales (ACP) a donc été menée afin de définir une relation entre la forme des granules et le procédé utilisé.

Ci-dessous la dite analyse.

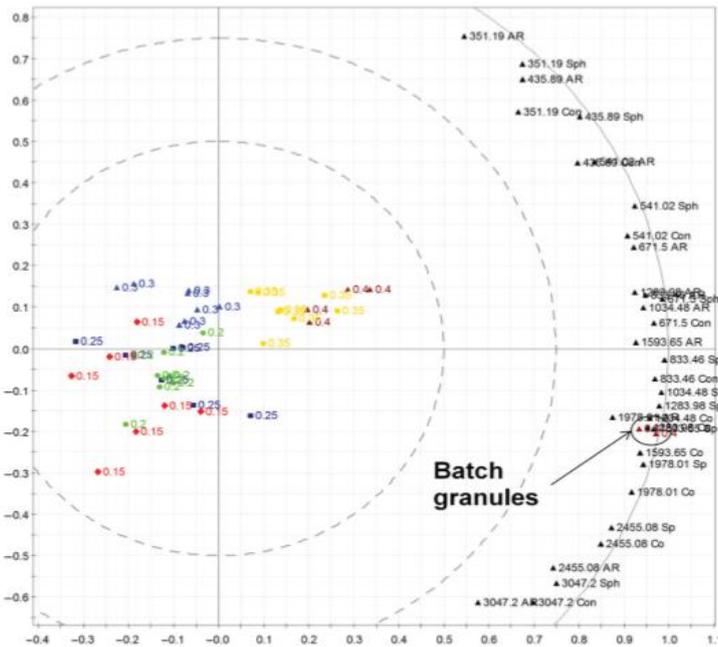


Figure 28 : Analyse en composantes principales basée sur l'aspect et la forme des granules

Cette analyse montre que les granulés produits lors de la méthode en batch sont plus sphériques, moins convexes et de ce fait, présentent un meilleur aspect que ceux produits par la méthode continue.

Par conséquent, on en déduit que les procédés induisant une contrainte géométrique, telle que la méthode par Twin screw, tendent à produire des granules de formes prédéfinies directement dues à cette dernière.

5.4. Conclusion

L'intention de cette étude était d'évaluer la possibilité de passer d'une méthode traditionnelle en batch à une méthode innovante en continu, et au long-terme de pouvoir pérenniser cette dernière.

En outre, il était nécessaire d'étudier les propriétés du produit obtenu dans chaque cas et de les comparer.

Dans le but d'élaborer la méthode en continu adéquate, de nombreux paramétrages ont été réalisés pour contrôler la taille des granules ainsi que leur porosité. Ces paramétrages concernent principalement la configuration des vis sans fins utilisée (en

termes d'espacement et de nombre) mais également par la quantité d'eau administrée lors de la granulation.

Cependant, quel que soit les paramètres fixés, une quantité de poudre non granulée est toujours observée et se traduit par l'obtention d'une distribution bimodale lors d'analyse granulométrique.

Il a alors été suggéré que la méthode d'addition du liquide utilisée dans cette étude ne permet pas un mouillage homogène lors de l'étape de granulation.

De plus, l'environnement contraint connu dans la zone de malaxage entraîne la formation de granules de densité plus importante et en particulier pour ceux obtenus à des rapports élevés liquide/solide présentant initialement les meilleurs résultats en terme de distribution granulométrique.

Ceci a pour conséquence d'induire la formation de granules de porosité plus faible menant à des temps de dissolution plus importants.

Pour finir, on constate une différence significative des propriétés des granules formés dans les deux procédés. Celle-ci aurait pu être expliquée par le fait que la formation du grain soit dépendante du procédé mis en œuvre mais n'aurait alors pas été justifiée. En effet, cette différence observée repose principalement sur le fait que le procédé en continu employé ne soit, actuellement, pas pleinement maîtrisé.

Des travaux supplémentaires sont donc à réaliser dans le but d'optimiser les paramètres critiques isolés au sein de cette étude et d'obtenir un procédé capable de fournir des granules de qualité recherchée et de manière reproductible.

6. Analyse économique du Continu Vs Batch ; Etude de cas (66)

6.1. Introduction :

Cette étude de cas a été menée par Novartis et a été développée par une équipe de vingt chercheurs multidisciplinaires.

Elle complète des études récemment publiées démontrant que la production continue pourrait conduire à des dépenses globales plus faibles en induisant une diminution des coûts de fonctionnement et une diminution des capitaux.

Par quels phénomènes ? (47)

- ✓ Une réduction d'effectif en terme d'assurance qualité et de contrôle qualité (notamment par l'utilisation des contrôles en ligne)
- ✓ Une meilleure gestion des stocks
- ✓ Une diminution du temps dédié au changement de lots par les techniciens
- ✓ Une surface de production plus faible
- ✓ Une production plus rapide
- ✓ Une transposition d'échelle généralement plus simple (ex : La transposition d'échelle de la granulation en batch pouvant s'avérer compliqué)

Durant cette étude, on évalue les capitaux apportés, les coûts de fonctionnement, et les dépenses globales induits lors de la production d'un médicament depuis sa synthèse jusqu'au produit fini à échelle industrielle soit pour une production équivalente à 2000T/an réalisé selon 4 procédés continus de production. On compare ensuite ces coûts à ceux obtenus pour une production traditionnelle en Batch.

6.2. Description du procédé :

Dans les deux cas (batch ou continu), on débute avec la même molécule intermédiaire (KI= Key intermediate) qui nécessite 3 étapes de synthèse supplémentaire afin d'arriver à la molécule active d'intérêt (API= Active pharmaceutical ingredient) puis on termine par l'obtention du produit fini soit un comprimé.

Comme dit précédemment, on se place dans un cas de production à grande échelle soit pour une production annuelle de 2000 tonnes de comprimés par an équivalente à celle réalisée pour un Blockbuster.

Afin d'évaluer l'impact que pourrait comporter le dosage en principe actif du comprimé, deux dosages ont été formulés, l'un à 10% et l'autre à 50%.

Ils ont de même évalué l'impact du prix de la molécule intermédiaire (KI) initialement utilisée sur les dépenses finales en fixant 3 prix d'achat : 100\$/kg, 500\$/kg et 3000\$/kg. Voici la liste des matières premières et coûts associés estimés dans la fabrication des comprimés avec un dosage à 50% et un prix KI de 3000\$/kg pour chaque procédé:

Tableau 2: Coûts des matières premières pour un dosage de 50% et un prix d'achat de KI fixé à 3000\$/kg

materials	Bx	CMIR/DTF	CM1/DTF	CMIR/RC	CM1/RC
organic reagents	3,394,145,000	3,375,898,000	3,899,888,000	3,375,898,000	3,899,888,000
inorganic reagents	2,674,000	4,784,000	4,784,000	4,784,000	4,784,000
organic solvents	92,356,000	22,864,000	27,263,000	22,864,000	27,263,000
water	2,182,000	780,000	996,000	780,000	996,000
excipients and coatings	15,936,000	15,893,000	15,893,000	15,893,000	15,893,000
total	3,507,293,000	3,420,219,000	3,948,824,000	3,420,219,000	3,948,824,000

^a All values in \$/year. DTF, direct tablet formation; RC, roller compaction.

Remarque: Les procédés réalisés en continu ont été menés dans le centre de recherche de Novartis nommé « The Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing » (CCM).

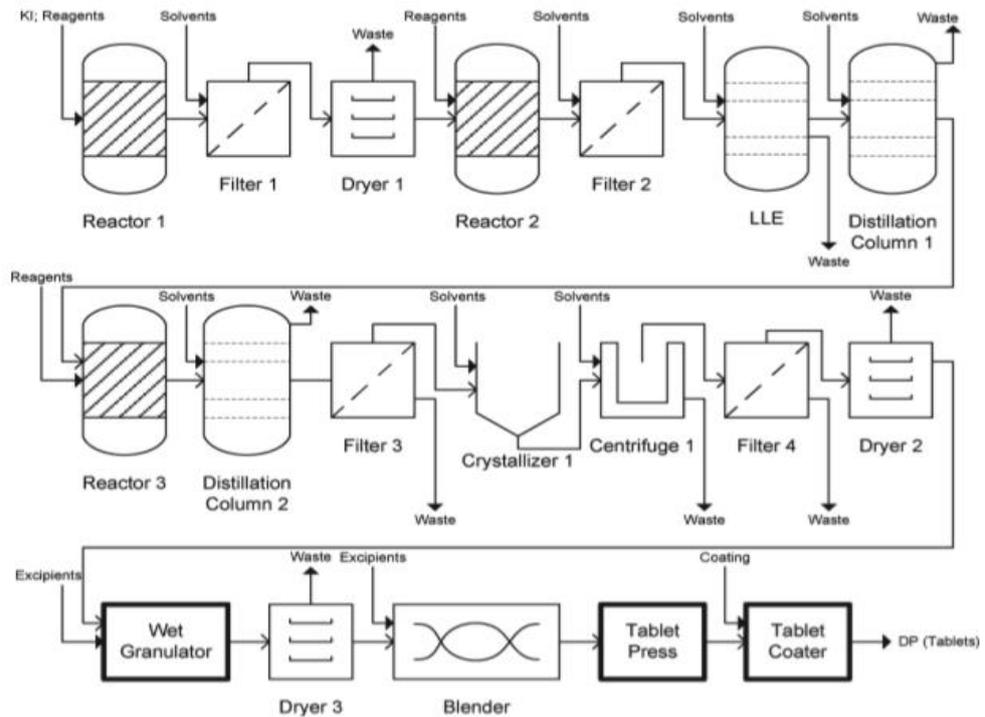


Figure 29 : Schéma de la méthode dite "Batch"

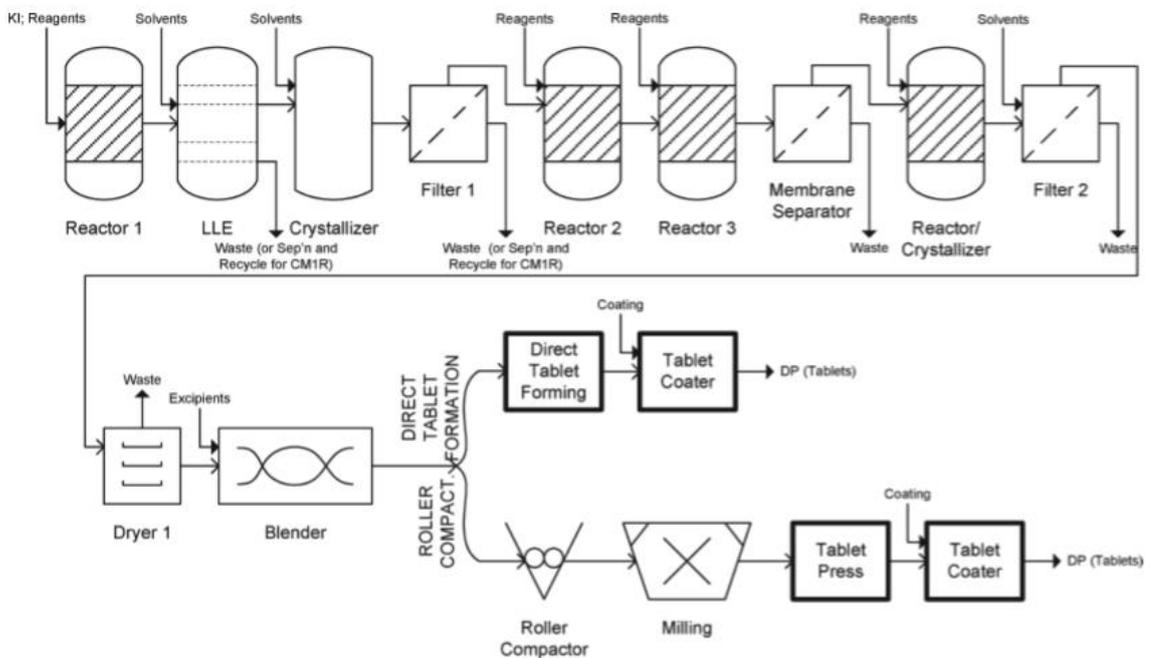


Figure 30 : Schéma des méthodes en continu

Comme décrit sur le schéma, les deux méthodes de compaction par rouleaux et de compression directe (nouvelle méthode développée et brevetée par Novartis) sont employées. Pour chaque méthode, on réalise deux processus, l'un mettant en place

une opération de recyclage et l'un qui en est dépourvu. On évalue ainsi l'impact du recyclage sur les rendements en production continue.

Dans le CM1R a été incorporé un système de recyclage et de séparation lors de la première étape. Ces deux systèmes sont essentiels pour limiter les réactions secondaires qui conduisent au passage du produit souhaité en impureté.

Ce système permet notamment d'augmenter le rendement obtenu à l'issue de la première étape de synthèse de 86 à 99%.

Même en l'absence de recyclage, des réductions de coûts significatives sont attendues grâce à des investissements plus faibles, des équipements et des locaux moins imposants, un meilleur fond de roulement, une diminution d'effectif en termes d'assurance et de contrôle de la qualité, de main d'œuvre employée, de traitement des déchets.

Concernant les étapes de synthèses, le CCM a développé une synthèse différente dans le cadre des procédés continus. Celle-ci permet une réaction plus rapide de déprotection et par conséquent, une synthèse plus courte.

On ne peut transposer cette synthèse au Batch car la proportion nécessaire de réactifs ne pourrait être atteinte et conduirait à terme à une dégradation du produit.

Cette nouvelle synthèse permet une diminution annuelle de 61% de l'eau utilisée et une réduction de 21% de solvant en opposition à celle réalisé pour le batch.

Rendement finaux :

Etant donné que les rendements finaux concernant les procédés continus ne sont pas connus précisément, il a été démontré qu'on estimait égal le rendement du procédé en continu avec recyclage par rapport au Batch (**soit 79%**). De plus on estime que sans recyclage on a une perte globale de 10% de rendement par rapport au procédé l'incorporant (**soit 69%**).

Le calcul des coûts totaux a également était estimé selon deux cas de figures :

- Le premier où l'on réduisait de 10% le rendement final de la méthode en

continue par rapport à celle en batch afin de se laisser une marge de sécurité dans nos estimations.

- Le deuxième où l'on réalisait l'inverse, soit une augmentation de 10% du rendement par rapport à la méthode en Batch.

Dans la littérature, cette estimation optimiste (augmentation de 10%) (45) est corrélée par des études présentant des rendements égaux voire supérieurs en réalisant des procédés continus matures et contrôlés.

Prévision de transposition d'échelle :

Concernant la transposition d'échelle (scale-up), les procédés continus représentent une voie plus simple. Ils garantissent en effet des résultats plus prévisibles tout en induisant un investissement moins important que pour le batch.

6.3. Méthode d'analyse des coûts :

Ils ont considéré la construction d'une usine avec une ligne de production dédiée à chaque processus. Ils ont également considéré une année de travail de 335 jours avec 30 jours dédiés à la maintenance et au nettoyage.

Le taux de rendement synthétique (TRS) de la ligne de production en Batch a été fixé à 85% pour les étapes en amont et de 55% pour les étapes en aval.

Il a été fixé à 95% pour les étapes en continu.

Ce temps d'utilisation représente le temps réel où la ligne de production est en cours d'utilisation et qu'elle permet la production du produit.

Le temps restant est représenté par le nettoyage, par le chargement et déchargement ou tout simplement par une non utilisation de la ligne (Batch).

Remarque : Ces pourcentages fixés sont dits optimistes pour la production en Batch, selon Vervaet et Ramon (45), le taux de rendement synthétique s'approche plus de 30% en moyenne. Les « bons élèves » quant à eux peuvent avoisiner les 92% mais représentent une part très faible.

6.3.1. Les capitaux investis: Estimation de la taille et des coûts d'équipement :

Une large gamme de taille d'équipement a été étudiée mais le choix s'est finalement orienté vers l'équipement présentant la taille la plus faible mais suffisamment importante pour répondre aux attentes de l'étude soit une production de 2000 T/an.

Dans le cas où seul le prix de l'équipement Batch est donné, on calcule le prix de celui en continu par une majoration de 10% s'expliquant par la présence des méthodes de contrôle en ligne mettant en œuvre la technologie PAT.

De nombreux coûts viennent évidemment s'ajouter à celui de l'équipement lui-même. Par exemple, la livraison du matériel représente à elle seule 5% du prix du matériel nouvellement acheté.

On peut également citer la construction des locaux et leur aménagement, l'installation comprenant la mise en place du circuit d'électricité, les équipements auxiliaires tels que la tuyauterie et les systèmes d'automatisation, l'ingénierie ou encore la mise en place du traitement des déchets.

Les capitaux investis reposent également sur d'autres éléments tels que le fond de roulement, celui-ci sera directement dépendant de la méthode employée.

Au sein de cette étude on peut de même retrouver la mise en place d'une loi de calcul permettant une estimation efficace des coûts de chaque élément de la ligne en cas de transposition d'échelle. Chaque type de matériel se voit donc attribué un exposant qui permet l'estimation du coût dans le cas d'une transposition (ex: équipement de filtration = 0.33 ; sécheur = 0.21, cristalliseur = 0.20). Ladite formule n'est pas précisée dans la publication, raison pour laquelle elle n'est pas présentée ici.

6.3.2. Coûts de fonctionnement :

De même que pour les capitaux investis, il existe de nombreux coûts liés au fonctionnement. Compte tenu de la faible taille de la ligne de production en continu choisie, les réductions de coûts les plus représentatifs concernent la main d'œuvre,

l'assurance et le contrôle de la qualité.

Voici le tableau qui les récapitule et qui présente pour chacun d'eux les estimations réalisées :

Tableau 3: Récapitulatif des coûts de production

item	cost
(1) labor and supervision	\$160,000/year per operator; ¹⁵ number of operators estimated as in Ulrich, ¹⁶ twice as many operators required for batch processes as for continuous
(2) materials handling and storage	continuous is estimated at 40% of batch
(3) off-spec product	0% for batch and continuous
(4) quality assurance and control (QA/QC)	continuous is estimated at 50% of batch
(5) utilities	\$1.50/kg material input
(6) waste disposal	\$2.50/gallon for water and organic solvents; \$15.00/gallon for all other material ¹⁷
(7) total OpEx	sum of items (1) to (6) plus raw material costs

De ce tableau, on envisage donc une baisse de coûts directement liée à différents facteurs. Ceux-ci étant représentés par une réduction d'effectifs au niveau des services d'analyses (directement réalisé par le système de contrôle en ligne) et des services de qualité (AQ/CQ), mais aussi d'une diminution de la main d'œuvre employée et de celle mobilisée au transfert de matières.

Comme vu précédemment, la synthèse utilisée dans les procédés en continu permet une réduction majeure de l'utilisation de solvants et d'agents organiques ce qui conduit à une réduction significative des coûts.

6.4. Résultats et discussions :

6.4.1. Capitaux investis (CapEx) :

Voici ci-joint le tableau représentant les capitaux investis dans chaque cas envisagé :

Tableau 4: Récapitulatif des capitaux investis sur l'ensemble des procédés continus par rapport au batch.

cost of KI :	API mass loading = 10%			API mass loading = 50%		
	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg
batch (basis for differences)	[\$315M]	[\$346M]	[\$542M]	[\$429M]	[\$585M]	[\$1565M]
CM1R with direct tablet formation	-28%	-33%	-54%	-39%	-53%	-76%
CM1 with direct tablet formation	-31%	-36%	-55%	-42%	-55%	-76%
CM1R with roller compaction	-20%	-26%	-49%	-34%	-49%	-75%
CM1 with roller compaction	-23%	-29%	-50%	-36%	-50%	-74%

^aTotal CapEx dollar amounts are provided in square brackets for the base case of a batch process.

De ce tableau nous pouvons apprécier les résultats obtenus pour chaque méthode (avec ou sans recyclage) selon les cas précédemment présentés mettant en place des quantités de produits et des prix différents.

Nous pouvons ensuite aisément les comparer aux résultats obtenus pour la méthode en batch.

Ainsi, nous pouvons observer que la méthode en continue mettant en place la compression directe couplée au recyclage (CM1R) représente les réductions d'investissement les plus importantes

➔ De 28 à 76% de moins que le Batch.

A noter tout de même, qu'elle est très proche de la méthode employant la compaction par rouleaux.

On observe une réduction prépondérante en ce qui concerne les capitaux engagés lorsque nous sommes en présence de produits à forte valeur ajoutée. A titre d'exemple, on peut citer la réduction de 76% pour un produit dosé à 50% et avec un KI de prix d'achat de 3000\$/kg.

On peut constater que quel que soit le cas, les procédés en continu présentent un

avantage économique en termes d'investissement engagés.

6.4.2. Coûts de production (OpEx) :

De la même manière, les coûts de production ont été évalués et comparés.

Tableau 5: Récapitulatif des coûts de production de l'ensemble des procédés continus par rapport à celle en batch

cost of KI :	API mass loading = 10%			API mass loading = 50%		
	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg
batch (basis for differences)	[\$136M]	[\$226M]	[\$785M]	[\$531M]	[\$979M]	[\$3777M]
CM1R with direct tablet formation	-33%	-20%	-6%	-40%	-22%	-6%
CM1 with direct tablet formation	-19%	-6%	8%	-22%	-6%	9%
CM1R with roller compaction	-33%	-20%	-6%	-40%	-22%	-6%
CM1 with roller compaction	-19%	-6%	8%	-22%	-6%	9%

^a Annual OpEx dollar amounts are provided in square brackets for the base case of a batch process.

CM1R avec compaction par rouleaux ou par compression directe présentent les réductions de coûts semblables allant de 6 à 40%.

Sans recyclage, ces coûts de production peuvent s'avérer supérieurs à ceux obtenus pour la méthode en Batch lorsque le KI est acheté 3000\$/Kg.

En opposition aux capitaux engagés, les coûts de production se voient fortement réduits lorsque le KI est acheté à bas prix.

6.4.3. Coûts totaux :

Un bilan a ensuite été réalisé pour suivre les coûts dans leur globalité :

Tableau 6: Récapitulatif de l'ensemble des coûts des méthodes continus par rapport à la méthode batch

cost of KI :	API mass loading = 10%			API mass loading = 50%		
	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg
batch (basis for differences)	[\$1515M]	[\$2337M]	[\$7472M]	[\$5117M]	[\$9225M]	[\$34902M]
CM1R with direct tablet formation	-32%	-22%	-9%	-40%	-24%	-9%
CM1 with direct tablet formation	-21%	-10%	4%	-24%	-9%	5%
CM1R with roller compaction	-30%	-21%	-9%	-40%	-23%	-9%
CM1 with roller compaction	-20%	-9%	4%	-23%	-8%	5%

^a Present cost is the total discounted cost of the project, excluding any revenue, for the 15-year project lifetime. Present cost dollar amount is provided in square brackets for the base case of a batch process.

CM1R avec compression directe représente la solution la plus économique pour des réductions totale de 9-40% dans le cas d'un dosage de PA de 50%.

Remarque : Dans le cas où les rendements finaux sont supérieurs à 10% de celui en batch, ces réductions vont alors de 19 à 44%.

De même que précédemment et logiquement, elle est suivie de très près par la méthode utilisant la compaction par rouleaux.

Cependant, cette tendance peut s'inverser selon les prix du KI et le dosage en principe actif de la forme finale, il est donc primordial d'évaluer ces deux indicateurs avant de s'orienter vers une méthode.

Par exemple, dans le cas où les rendements de la production en continu avec recyclage seraient inférieurs à 10% de ceux obtenu en batch, alors on estime être en perte par rapport à celui-ci au-delà d'un prix de KI de 1700\$/Kg.

De ces coûts totaux, on constate également que les plus grosses différences de coûts se font ressentir pour les KI achetés à bas prix. On peut en déduire que les coûts de production sont prépondérants par rapport aux capitaux engagés.

Au long terme, on peut ainsi envisager une production massive de produits à bas prix afin d'en tirer un profit maximum.

Ci-dessous présentés les éléments contribuant à la réduction des coûts de la méthode CM1R suivi d'une compression directe par rapport à la méthode en batch :

Tableau 7: Résumé des éléments contributeurs à la réduction des coûts de la méthode incorporant le recyclage suivie de la compression directe

cost of KI :	API mass loading = 10%			API mass loading = 50%		
	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg	\$100/kg	\$500/kg	\$3000/kg
organic reagents	-2.2%	-1.4%	-0.4%	-3.2%	-1.8%	-0.5%
KI	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
other raw materials	-8.0%	-5.2%	-1.6%	-11.9%	-6.6%	-1.7%
excipients	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
labor and materials handling	-4.1%	-2.6%	-0.8%	-5.3%	-3.0%	-0.8%
waste handling	-4.4%	-2.8%	-0.9%	-5.0%	-2.8%	-0.7%
utilities	-4.7%	-3.0%	-0.9%	-6.9%	-3.8%	-1.0%
QA/QC	-2.9%	-1.9%	-0.6%	-4.3%	-2.4%	-0.6%
CapEx excluding working capital	-4.2%	-2.7%	-0.8%	-1.6%	-0.9%	-0.2%
working capital/in-process inventory	-1.6%	-2.2%	-3.1%	-1.7%	-2.5%	-3.2%
total:	-32%	-22%	-9%	-40%	-24%	-9%
	=[-\$485M]	=[-\$513M]	=[-\$689M]	=[-\$2048M]	=[-\$2188M]	=[-\$3066M]

Remarque : Le KI et les excipients utilisés présentent les mêmes coûts quel que soit la méthode et n'influent donc pas sur les coûts.

La méthode employée dans les procédés continus permet quant à elle l'utilisation de réactifs moins coûteux et en moins grande quantité ce qui se traduit par une réduction des coûts directe mais également indirecte du fait de la main d'œuvre moins importante mobilisée.

Ces économies sur les solvants (« other raw materials ») et réactifs organiques (« organic reagents ») représentent une part conséquente lorsque le prix du KI est fixé à 100\$/Kg (respectivement -8.0% et -2.2%). Cette part s'amointrit lorsque celui-ci augmente.

Inversement, le fond de roulement (« working capital ») sera le contributeur majoritaire à la réduction des coûts lorsque le KI est acheté 3000\$/kg (-3.2%) et s'atténuera lorsque celui-ci diminuera. En effet, il est classé à la 7eme position en terme de contributeur à la réduction des coûts lorsque le KI est acheté 100\$/Kg.

Comme contributeurs majeurs dans la réduction des coûts nous pouvons également citer les différentes consommations (électriques, hydraulique etc.) et la gestion des déchets. Ils représentent systématiquement une réduction

des coûts quel que soit les cas, et ce, de manière plus accentuée lorsque le KI est acheté à bas prix.

6.5. Conclusion économique :

Cette analyse économique a permis une comparaison de la production en continue à la production batch. Pour rendre cette analyse applicable à une large gamme de produit, elle s'est basée sur deux dosages très distincts (10% et 50%), trois prix d'achats de l'intermédiaire de synthèse, des procédés de synthèse continu différents et la réalisation du produit fini selon deux méthodes ; une compression directe et une méthode de compaction par rouleaux.

De ces observations, on constate que la méthode en continue incorporant le recyclage (CM1R) est de loin celle qui peut conduire le mieux à une réduction totale des couts recherchée.

En effet, dans la majorité des cas étudiés, cette dernière présente les réductions de coûts les plus significatives pouvant aller de 9 à 40% (19 à 44% dans le scénario « optimiste »).

Dans la supposition que ces rendements soient inférieurs de 10% à la méthode Batch, elle resterait favorable jusqu'à un prix d'achat de l'intermédiaire de synthèse (KI) de 1700\$/kg.

Ces résultats sont donc en faveur de la production en continu et sont d'autant plus renforcés par le fait qu'elle est encore mal maitrisée à l'heure actuelle. On peut facilement supposer que la mise en place d'un procédé en continu pleinement connu permettrait d'obtenir davantage de réductions de coûts, de contrôle de la qualité et une plus grande liberté réglementaire.

Partie 3

Partie 3 : Conclusion générale

Lors de la première partie, la volonté a été de démontrer que la méthode Kaizen permettait la réduction des coûts grâce à la mise en place de méthodes prônant un management bottom-up impliquant les acteurs directs des processus concernés. Cette affirmation a été renforcée par une application concrète au sein d'une industrie pharmaceutique. En effet, les actions menées à l'issue de la méthode 8D ont permis de réduire de manière importante la non-conformité causée par les EGR conduisant à des gains significatifs pour l'entreprise.

Par ailleurs, le concept stratégique du Kaizen ne se limite pas à cette application. Comme évoqué précédemment, le Kaizen regroupe de nombreux outils qu'il est possible de transposer à tous les niveaux de l'entreprise dans un but commun de réduction des coûts.

Au sein de la deuxième partie, a été développé le Kaikaku synonyme d'amélioration radicale de la performance et/ou d'innovation de rupture. A l'inverse du Kaizen, le Kaikaku se présente généralement comme une nécessité et implique un management Top-Down. Au long de son développement, celui-ci a été assimilé à la production en continu qui a été longuement discuté. Cette dernière peut prétendre à un réel avenir au sein de l'industrie pharmaceutique mais à l'heure actuelle, différents éléments se révèlent bloquant. En effet, les industries sont confrontées à un manque d'appui de la part des autorités : celles-ci ne s'opposent pas à la mise en place du continu, mais n'ont à ce jour défini aucun cadre. La stratégie de contrôle des médicaments produits en continu est l'une des principales problématiques soulevées par les autorités. Or, Les techniques *in-line* qui connaissent un large développement ces dernières années apportent une bonne solution à ce problème.

En termes de réduction des coûts, la production en continu présentera davantage d'intérêts pour les produits à faible valeur ajoutée fabriqués de manière massive, compte-tenu des avantages économiques et des gains de productivité qu'elle induit. Toutefois, les études en cours prouvent que le procédé n'est pas encore suffisamment fiable et efficace pour pouvoir être globalisé.

Bien que tout semble opposer ces deux démarches, les démarches d'amélioration continue et les démarches d'amélioration radicale partagent la même finalité, la réduction des coûts par une remise en question des processus de l'entreprise. Pour les premières, cela passe par des actions correctives sur des dysfonctionnements à engager de manière permanente par les acteurs directs des processus concernés. Pour l'amélioration radicale, cela passe par des actions plus centralisées en direction de dysfonctionnements dont la correction exige un puissant leadership.

Pour permettre de conserver leur compétitivité, les entreprises doivent employer les deux types d'amélioration, et ce, conjointement, pour générer des gains de la performance significatifs et durables.

Malgré le fait que le cas présenté de la production en continu se traduise par une réduction des effectifs, une démarche d'amélioration continue doit être implémentée une fois le projet achevé pour garantir à moyen terme un niveau de performance élevé et pour l'améliorer à long terme.

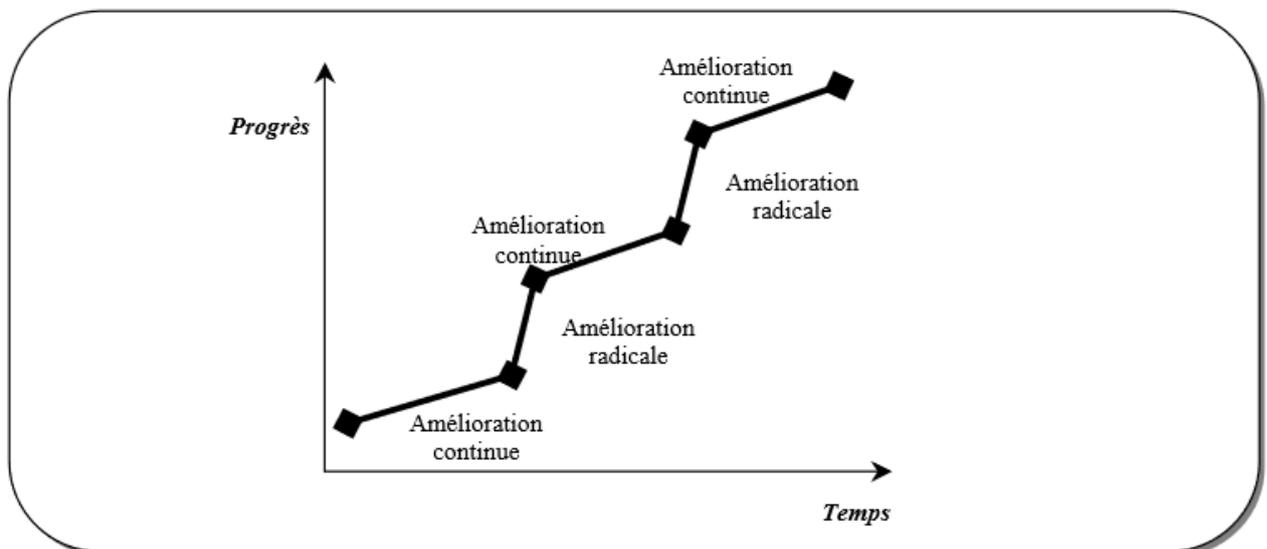


Figure 31: Amélioration radicale et continue de la performance

Bibliographie

1. **LEEM**. <http://www.leem.org/pourquoi-secteur-pharmaceutique-est-il-en-profonde-mutation>. [En ligne]
2. **Jean Brilman, Jacques Hérard**. *Les meilleures pratiques de management*. s.l. : Eyrolles, 2006. ISBN: 2-7081-3681-X.
3. **Hohmann, Christian**. *Lean Management*. s.l. : Eyrolle, 2014. ISBN: 978-2-212-55381-9.
4. **Vincent, Bronet**. Thèse: Amélioration de la performance industrielle à partir d'un processus référent. 2006.
5. **Eponine, Pauchard**. kaizen, kaikaku ... késaco ? *Visez l'excellence opérationnelle !* [En ligne] 2011. <http://www.eponine-pauchard.com/2011/11/amelioration-continue-ou-changement-radical/>.
6. **André Chardonnet, Dominique Thibaudon**. *PDCA et performance durable*. s.l. : Eyrolles, 2014.
7. **Michael Martin Hammer, James A. Champy**. *Le reengineering: réinventer l'entreprise pour une amélioration spectaculaire de ses performances*. s.l. : Dunod, 1993.
8. **Yamamoto, Yuji**. Thèse : Kaikaku in production toward creating unique production systems. s.l., Suède : Mälardalen University, 2013.
9. **Imai, Masaaki**. *La clef de la compétitivité Japonaise*. s.l. : Eyrolles, 1989. 2212035230.
10. **Le Groupe Logistique Conseil**. Le Kaizen, amélioration continue. [En ligne] <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/Kaizen.htm>.
11. **Corbet, G**. Outils d'amélioration de la qualité et de la performance - Cours dispensé à l'IPIL . 2014.
12. **Delpuch, Anne-Laure**. Guide de repérage des gaspillages. [En ligne] 2012. <http://parcours-performance.com/wp-content/uploads/2014/01/guide-gaspillages-V3.pdf>.
13. **Hohmann, Christian**. *Guide pratique des 5S et du management visuel pour les managers et les encadrants*. [éd.] Eyrolles. 2010. ISBN : 2212545029.
14. **Gaussman**. Thèse: La place du management visuel dans le pilotage de la performane globale d'une unité de production pharmaceutique. s.l. : Université de Lorraine, 2012.
15. **Le Groupe Logistique Conseil**. La méthode 5S. [En ligne] <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/5s.htm>.
16. **Hohmann**. Le diagramme spaghetti. [En ligne] 2013. <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/la-boite-a-outils-lean/128-le-diagramme-spaghetti>.
17. **Pauchard**. *Visez l'excellence opérationnelle!* [En ligne] 2010. <http://www.eponine-pauchard.com/2010/09/le-diagramme-spaghetti/>.

18. **Hebb, Nicholas.** BreezeTree Softwares. *How To Create Diagram Spaghetti With Excel.* [En ligne] 2015.
http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.breezetre.com%2Farticles%2Farticle_images%2Fspaghetti-paths.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.breezetre.com%2Farticles%2Fspaghetti-diagram.htm&h=381&w=461&tbid=3sKUSsagG_WW3M%3A&docid=E6aA8qyWsDWO9M&ei=x.
19. **Jallas.** Cartographie du Flux de valeur – Value Stream Mapping. [En ligne] 2004.
<http://www.lean.enst.fr/wiki/pub/Lean/LesPublications/ejallas2004.pdf>.
20. **Cotte.** Les incontournables de la démarche LEAN. [En ligne] 2012.
<http://www.idecq.fr/qualite/item/224-les-incontournables-de-la-demarche-lean.html>.
21. **Rolin.** Thèse de doctorat: La méthode DMAIC, théorie et application en industrie pharmaceutique. 2013.
22. **Lortie, Lambert, Abdul-Nour.** Cartographie de la chaîne de valeur : Cerner la valeur pour obtenir un avantage concurrentiel. [En ligne] 2010.
https://oraprdnt.uqtr.quebec.ca/pls/public/docs/GSC1351/F27840949_Cartographie_1_.pdf.
23. **Wikilean.** La Visual Stream Mapping. *Wikilean.* [En ligne] 2014.
<http://www.wikilean.com/Articles/Le-Juste-A-Temps/5-La-Visual-Stream-Mapping>.
24. **Leconte, T.** *La pratique du SMED: obtenir des gains importants avec le changement d'outillage rapide.* s.l. : Eyrolles, 2008. 2212540175.
25. **Hohmann.** SMED, changement rapide de séries. [En ligne] 2014.
<http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/la-boite-a-outils-lean/62-smed-changement-rapide-de-series>.
26. **Bufferne, J.** *Le guide de la TPM: Total Productive Maintenance.* 2006. 2-7081-3723-9.
27. **Hohmann.** Le TRS et la maintenance. [En ligne] 2014.
<http://christian.hohmann.free.fr/index.php/portail-maintenance-productive/les-indicateurs-de-la-maintenance/102-le-trs-et-la-maintenance>.
28. **Isao Kato, Tomo Harada.** L'Influence du programme "Training within Industry" sur le Toyota Production System et le Kaizen - Maintenance des équipements et TPM - TPS et Jidoka. s.l. : Art of Lean, 8 Février 2006.
29. **André Charbonnet, Dominique Thibaudon.** *Le guide du PDCA de Deming: Progrès continu et management.* s.l. : Editions d'Organisation, 2003. 2-7081-2839-6.
30. **Cicero, Jérémy.** La méthode 8D, ou comment résoudre efficacement vos problèmes! *Qualiblog.* [En ligne] 2012. <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-8d-ou-comment-resoudre-efficacement-vos-problemes/>.
31. **Dunn, Errete.** How to solve all your problems. *Ideal way.* [En ligne] 2010.
<http://idealway.tumblr.com/post/1673384326/how-to-solve-all-your-problems-part-1>.

32. **Eponine, Pauchard.** Decryptage du "Gemba". *Visez l'excellence opérationnelle!* [En ligne] 2012. <http://www.eponine-pauchard.com/2012/03/decryptage-du-gemba/>.
33. **Toyota.** Les valeurs de Toyota. *Toyota.* [En ligne] <http://www.toyota-forklifts.ch/Fr/company/tmhphilosophy/Pages/The-Toyota-Way.aspx>.
34. **Logistique Conseil.** Méthode QQQCCP ou méthode des 5W2H. *Logistique Conseil.* [En ligne] <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/QQQCCP.htm>.
35. **Fernandez, Alain.** Choisir un indicateur de performance clé KPI. *Piloter.* [En ligne] <http://www.piloter.org/mesurer/tableaubord/choisir-un-indicateur-de-performance.htm>.
36. **Rémi, Bachelet.** *MRP: Diagramme Causes-Effet.* [PowerPoint] Lille : s.n.
37. **Siham, Bentalab.** La méthode des 5 Pourquoi pour éradiquer vos problèmes! *Qualiblog.* [En ligne] 2013. <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-des-5-pourquoi-pour-eradiquer-vos-problemes/>.
38. **Logistique Conseil.** Le brainstorming. *Logistique Conseil.* [En ligne] <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Methodes-optimisation/Brainstorming.htm>.
39. **Séverine, Leboucher.** Réussir une séance de Brainstorming. *Le journal du Net.* [En ligne] 2009. <http://www.journaldunet.com/management/efficacite-personnelle/reussir-un-brainstorming.shtml>.
40. **Lancksweerd, William.** Outils Qualité Efficaces Pour La Résolution De Problème: Diagramme de Pareto. *TUV.* [En ligne] http://www.tuv.com/media/france/essentiel/normes/diagramme_de_PARETO.pdf.
41. **Wikipédia.** Le diagramme de Pareto. *Wikipédia.* [En ligne] 2015. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diagramme_de_Pareto&oldid=112782279.
42. **CRTA.** Méthode AMDEC. *CRTA.* [En ligne] 2004. <http://cрта.fr/wp-content/uploads/2013/10/04-M%C3%A9thode-AMDEC.pdf>.
43. **Documentation interne au LFB.**
44. **Productivity Europe.** 3P "Kaikaku". *Productivity Europe.* [En ligne] <http://www.productivity-europe.fr/metier-industrie/3p-kaikaku-au-dela-du-kaizen/366/>.
45. **Vervae, Chris, Remon Jean-Paul.** Continuous granulation in the pharmaceutical industry. s.l. : *Chemical Engineering Science*, 2005. Vol. 60, 14. 00092509.
46. **Paul McKenzie, San Kiang, Jean Tom, A. Erik Rubin, Mauricio Futran.** *Can Pharmaceutical Process development become high tech?* s.l. : Bristol-Myers Squibb Company, 2006. Vol. 52, 12. 08903.
47. **Chatterjee, Sharmista.** FDA Perspective on Continuous Manufacturing. *FDA.* [En ligne] 2012. <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm341197.pdf>.

48. Sharma, Rakesh Kumar. *CONTINUOUS GRANULATION TECHNOLOGY IN MANUFACTURING OF SOLID DOSAGE FORMS*. 2012. 2249-1236.
49. ANSM. Les Bonnes Pratiques de Fabrication. *sante.gouv*. [En ligne] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf.
50. Thompson, M.R. *Examining the mechanics of granulation with a hot melt binder in a twin-screw extruder*. s.l. : Elsevier, 2012. Vol. 81, 46 - 56.
51. Thomas de Beer, Ashish Kumar, Ingmar Nopens. *Model-based analysis of high shear wet granulation from batch to continuous processes in pharmaceutical production*. 2013. Vol. 85, 3. 10.1016.
52. J. Vercruysee, U. Delaet, Van Assche, Cappuyns, Arata, Caporicci, De Beer, Remon, Vervaet. *Stability and repeatability of a continuous twin screw granulation and drying system*. 2013. Vol. 85, 3, part B. 0939-6411.
53. GEA. ConsiGma™ Tableting Lines | GEA Pharma Systems. *GEA Pharma Systems*. [En ligne] <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/webdoc/webb7f2cdf>.
54. T. De Beera, A. Burggraevea, M. Fonteynea, L. Saerensa, J.P. Remonb, C. Vervaetb. *Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes*. 2010. Vol. 417, 1-2. DOI 10-1016.
55. O. Berntsson, L.-G. Danielssona, B. Lagerholmb, S. Folestadb. *Quantitative in-line monitoring of powder blending by near infrared reflection spectroscopy*. 2002. Vol. 123, 2-3.
56. T.R.M. De Beera, C. Bodsonb, B. Dejaegherc, B. Walczakd, P. Vercruyseea, A. Burggraevea, A. Lemosaa, L. Delattreb, Y. Vander Heydenc, J.P. Remone, C. Vervaete, W.R.G. Baeyensa. *Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process*. 2008. Vol. 48, 3.
57. G.J Vergotea, T.R.M De Beerb, C Vervaeta, J.P Remona, W.R.G Baeyensb, N Diericxc, F Verpoortc. *In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy*. 2004. Vol. 21, 4.
58. T. R. M. De Beer, W. R. G. Baeyens, J. Ouyang b, C. Vervaet c and J. P. Remon. *Raman spectroscopy as a process analytical technology tool for the understanding and the quantitative in-line monitoring of the homogenization process of a pharmaceutical suspension*. 2006. Vol. 131.
59. Jukka Rantanen, Eetu Räsänenb, Osmo Antikainenb, Jukka-Pekka Mannermaab, Jouko Yliruusia. *In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near-infrared sensor: an evaluation of process-related variables and a development of non-linear calibration model*. 2001. Vol. 56, 1.
60. Håkan Wikström, Patrick J. Marsac and Lynne S. Taylo. *In-line monitoring of hydrate formation during wet granulation using Raman spectroscopy*. 2005. Vol. 94, 1.

61. Simin Hassannejad Tabas, Raafat Fahmy, Dennis Bensley, Charles O'Brien, Stephen W. Hoag. *Quality by design, part I: Application of NIR spectroscopy to monitor tablet manufacturing process*. 2008. Vol. 97, 9.
62. John D. Kirsch, James K. Drennen. *Near-Infrared Spectroscopic Monitoring of the Film Coating Process*. 1996. Vol. 13, 2.
63. Lipika Chablani, Michael K. Taylor, Amit Mehrotra, Patrick Rameas and William C. Stagner. *Inline Real-Time Near-Infrared Granule Moisture Measurements of a Continuous Granulation–Drying–Milling Process*. s.l. : American Association of Pharmaceutical Scientists 2011, 2011. 12249-011-9669-z.
64. Richard Lakerveld, Brahim Benyahia, Patrick L. Heider, Haitao Zhang, Aaron Wolfe, Christopher J. Testa, Sean Ogden, Devin R. Hersey, Salvatore Mascia, James M. B. Evans, Richard D. Braatz, and Paul I. Barton. *The Application of an Automated Control Strategy for an Integrated Continuous Pharmaceutical Pilot Plant*. s.l. : MIT Cambridge, 2015.
65. PAUL BEER, DAVID WILSON, ZHENYU HUANG, MARCEL DE MATAS. *Transfer from High-Shear Batch to Continuous Twin Screw Wet Granulation: A Case Study in Understanding the Relationship Between Process Parameters and Product Quality Attributes*. 2014. Vol. 103, 10. 1520-6017.
66. Spencer D. Schaber, Dimitrios I. Gerogiorgis, Rohit Ramachandran, James M. B. Evans, Paul I. Barton, Bernhardt L. Trout. *Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study*. 2011. 0888-5885.