

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mardi 09 juillet 2019

Par M. Youssef BERRADA

**LA GESTION DES CONNAISSANCES ET DU PROCEDE DE FABRICATION, UN
MOTEUR CLÉ DU PROCESSUS DE PROGRÈS PERMANENT**

Membres du jury :

Président :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités en Pharmacotechnie Industrielle,
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Membres extérieurs :

Monsieur Didier MAZZUCATO, Responsable d'équipe de production, SANOFI
Ambarès-Et-Lagrave

Madame Léontine GOURDIN, Pharmacien de production, GSK Saint-Amand-Les-
Eaux

Directeur de thèse :

Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmacotechnie
Industrielle, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres 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
	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse,

Madame Mounira HAMOUDI.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse. Je tiens à vous remercier de tous les efforts que vous avez mis pour le bon déroulement de cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour le temps que vous avez consacré. Je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

A ma présidente du jury,

Madame le Professeur Anne GAYOT.

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt porté à ma thèse, mais surtout pour vos cours, votre dévouement envers les étudiants et pour m'avoir transmis votre passion du métier de Pharmacien et de l'industrie pharmaceutique. Vous avoir comme présidente de ce jury est le plus grand des honneurs pour moi et pour ma profession.

A mes assesseurs du jury,

Monsieur Didier MAZZUCATO,

Je tiens à vous remercier du temps consacré à ma thèse tout le long de la préparation et de votre déplacement jusqu'à Lille. C'est un réel honneur de vous avoir en tant que membre du jury.

Madame Léontine GOURDIN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour toute l'aide que vous m'avez apporté à la réalisation de cette thèse. Trouvez ici mes remerciements les plus sincères.

A mes parents et à mes frères,

Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible. Ce diplôme est le résultat de votre soutien et de votre confiance depuis toutes ces années. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculqué.

A l'ensemble de ma famille et de mes amis,

Merci d'être là dans ce moment si important de ma vie et pour tous les bons moments passés ensemble, votre soutien et votre bonne humeur.

A mes supérieures hiérarchiques et à mes collègues du bureau,

Armelle, Cécile, Marion, Éric, Charlotte, Saïd, Lydie, Pauline, Ludovic, Cynthia, Cédric et Karine. Merci d'avoir supporté mes longues conversations au sujet de ma thèse et mes moments de stress et d'angoisse.

A Manil BEN YELLES,

Qui a eu la patience de voir sa maman travailler sur ma thèse.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
1. GRANULATION : PRINCIPES ET PROCÉDES DE FABRICATION	23
1.1. Principes de la granulation humide	24
1.1.1. <i>Mouillage</i>	24
1.1.2. <i>Granulation humide</i>	26
1.1.3. <i>Séchage</i>	27
1.2. Appareillages utilisés pour la fabrication par granulation humide	29
1.2.1. <i>Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement Fielder</i>	29
1.2.2. <i>Le Lit d’Air Fluidisé</i>	32
1.2.3. <i>Le calibreur rotatif</i>	34
2. L’AMELIORATION CONTINUE, UN PROCESSUS DE PROGRES PERMANENT	37
2.1. Amélioration continue des chaînes de production	37
2.1.1. <i>Le Fordisme: naissance de l’optimisation de la productivité</i>	37
2.1.2. <i>Le « Lean Manufacturing » et la résolution de problèmes</i>	39
2.1.3. <i>La Taux de Rendement Synthétique</i>	45
2.2. Norme ICH Q10 : La mise en œuvre du processus d’amélioration continue en qualité... 47	
2.2.1. <i>La norme ICH Q10</i>	48
2.2.2. <i>Le Système de Qualité Pharmaceutique et l’engagement de la Direction</i>	50
2.2.3. <i>L’amélioration des performances du procédé de fabrication et de la qualité du produit sur un site de production</i>	54
3. EXEMPLES D’APPLICATIONS INDUSTRIELLES	57
3.1. Suivi du taux d’arrêts techniques à l’aide d’un logiciel de suivi du Taux de Rendement Synthétique	57
3.1.1. <i>Le logiciel LHEESA</i>	57
3.1.2. <i>Exploitation des données TRS dans LHEESA</i>	63

3.1.3.	Amélioration continue de la saisie des données LHEESA.....	67
3.1.4.	Résultats et bilan des actions mises en place.....	75
3.2.	Gestion des risques qualité et mise en place d'un plan d'amélioration continue	76
3.2.1.	Méthodologie.....	76
3.2.2.	Contamination en particules métalliques des grains vrac	76
CONCLUSION.....	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les différents états du grain en fonction de son taux de saturation en particules solides (5) (image modifiée).....	25
Figure 2. Photographie d'un granulateur rotatif classique fabriqué par Colton® (8)..	26
Figure 3. Schéma du fonctionnement d'un granulateur oscillant (4).....	27
Figure 4. Photographie d'une étuve ventilée (10).....	28
Figure 5. Schéma d'un granulateur à haut taux de cisaillement (6).....	30
Figure 6. Photos d'un granulateur Fielder (à droite l'extérieur du granulateur et à gauche l'intérieur de la cuve).....	30
Figure 7. Schéma d'un Lit d'Air Fluidisé utilisé uniquement pour le séchage (image modifiée) (13).....	32
Figure 8. Photographie d'un Lit d'Air Fluidisé AEROMATIC®.	33
Figure 9. Schéma du chargement du calibre en grains.	34
Figure 10. Photographie d'une grille de calibrage et de l'hélice du calibre.	35
Figure 11. Photographie de la cuve produit d'un Lit d'Air Fluidisé avec le cône retourneur en place.	35
Figure 12. Schéma illustrant le principe du Fordisme.....	39
Figure 13. Exemple d'un Diagramme de Pareto.....	44
Figure 14. Entonnoir du temps selon la norme NF E-60-182 et vu par Christian HOHMANN (7).	46
Figure 15. Schéma du système de management de la Qualité pensé par l'ISO 9001 (4).....	49
Figure 16. Schéma Organisation hiérarchiques des documents qualité selon le système de qualité pharmaceutique décrit dans les bonnes pratiques de fabrication (5).....	51
Figure 17. Schéma présentant le système de qualité pharmaceutique selon la norme ICH Q10 (21).I.....	53
Figure 18. Schéma illustrant le rôle de la direction dans le système de qualité pharmaceutique selon la roue de Deming. (16).....	54
Figure 19. Capture d'écran de l'interface LHEESA temps différé	58
Figure 20. Exemple de temps d'ouverture d'ateliers dans LHEESA.....	59
Figure 21. Aperçu du tableau de bord de LHEESA temps réel.....	60
Figure 22. Aperçu de l'onglet « déclarer un arrêt » de LHEESA.....	61

Figure 23. Aperçu de l'onglet "arrêt technique" de LHEESA	61
Figure 24. Aperçu écran de LHEESA temps réel : les causes d'arrêt pour la machine "turbine" dans un atelier d'enrobage.....	62
Figure 25. Exemple de répartition du temps de production perçu par LHEESA.	63
Figure 26. Analyse TRS d'un atelier de compression dans l'entreprise pris comme exemple.....	64
Figure 27. Diagramme de Pareto des causes d'arrêts techniques dans un atelier de granulation selon une extraction des données du logiciel LHEESA.	65
Figure 28. Diagrammes circulaires indiquant la répartition du temps de production par granulation (d'une industrie pharmaceutique dont le nom ne peut être divulgué) en fonction de la saisie des données LHEESA.	68
Figure 29. Synthèse du Gemba réalisé sur l'ensemble des ateliers du secteur granulation.....	70
Figure 30. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une production sans panne.....	72
Figure 31. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne avant l'étape de calibrage pour l'Ordre de Fabrication n°1.....	73
Figure 32. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne pendant l'étape de calibrage pour l'Ordre de Fabrication n°1.....	73
Figure 33. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne pour l'Ordre de Fabrication n°2.	74
Figure 34. Diagramme circulaire représentant la répartition du temps selon l'analyse de données TRS sur LHEESA après les actions mises en place.....	75
Figure 35. Schéma de fonctionnement d'un détecteur de métaux pour des comprimés et/ou des gélules. L'exemple pris dans ce schéma est un lot de comprimés (schéma inspiré d'un détecteur de métaux en place dans l'industrie pharmaceutique pris comme exemple pour cette partie : CEIA® THS/PH21-FFV).....	79
Figure 36. Graphique représentant le nombre de réclamations justifiées en fonction du type de janvier 2015 à avril 2017. Les types ont été définis au préalable par le service Assurance Qualité.....	82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : « Corrective action and preventive action » en anglais et « Actions Correctives et Actions Préventives » en français.

EiM : Effets indésirables Médicamenteux

ICH : International Conference of Harmonisation

LAF : Lit d'Air Fluidisé

OF : Ordre de Fabrication

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCA : « Plan, Do, Control and Act » en anglais et « Planifier, Faire, Contrôler et Ajuster » en Français

PSO : Produit Semi-Ouvré

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification des performances

QOQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

SA : Substances Actives

SQP : Système de Qualité Pharmaceutique

Tf : Temps de fonctionnement

Tn : Temps net

To : Temps d'ouverture

Tr : Temps requis

TRS : Taux de Rendement Synthétique

TRG : Taux de Rendement Global

Tt : Temps total

Tu : Temps utile

INTRODUCTION

Avant la première guerre mondiale, l'industrialisation de la Pharmacie en France s'apparente souvent aux ateliers annexes des officines. C'est dans ces établissements qu'apparaissent de nouveaux procédés de fabrication, en partie mécanisés pour la production d'extraits, de pilules ou de pansements. Ces procédés sont le transfert à une plus grande échelle de savoir-faire élaboré à l'officine, mais cela reste encore très proche de l'artisanat (1). La période de la première guerre mondiale aux années 1975 est marquée par un virage important dans l'industrie en générale : la production en très grande série, ou autrement dit la production de masse. C'est aussi à cette période que les premières industries pharmaceutiques telles qu'on les connaît aujourd'hui sont nées. Le travail est découpé en tâches élémentaires simplifiées et rapides pour garantir un enchaînement rapide des opérations (1). La diminution du temps de production est le quotidien du manager qui est soumis à des contraintes budgétaires.

Le médicament possède un statut particulier en termes de législation. Sa définition figure dans le code de la santé publique comme étant une substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés curatives et/ou préventives à l'égard de l'homme ou de l'animal (2). La vente se fait sous le monopole pharmaceutique et trois règles d'or sont indispensables à respecter pour pouvoir produire et vendre un médicament : la qualité, l'efficacité et la sécurité. Il y a quelques années encore, il était inconcevable de parler de productivité en industrie pharmaceutique. Cependant, avec la fin des brevets des blockbusters et l'arrivée de la concurrence par le biais des génériques, il est impossible aujourd'hui d'être rentable dans la fabrication des médicaments sans une bonne gestion de la productivité. Cette notion est souvent perçue comme allant à contre-sens d'une bonne gestion de la qualité. Ce constat est alimenté par les techniques de diminution des coûts de la production de masse. Mais très vite la satisfaction client devient le moteur des industries désirant améliorer leurs ventes (3). Dans le cas d'une industrie pharmaceutique, le client est le patient qui attend son médicament avec la qualité attendue. C'est à partir de là que le processus de progrès permanent émerge avec l'apparition du système de production de Toyota aboutissant au Lean Manufacturing,

aux normes ISO 9001 relatives à la satisfaction du client et en industrie pharmaceutique la norme ICH Q10.

L'amélioration continue, selon le Lean Manufacturing, peut être appliqué dans une industrie de deux manières (2) :

- Le changement drastique, que le Lean Manufacturing appelle le « Kaikaku » (terme japonais) ;
- Le progrès permanent, que le Lean appelle le « Kaizen » (terme japonais).

Le terme « progrès permanent » est plus globale de le terme « Kaizen » puisque cette démarche n'est pas spécifique au Lean Manufacturing. Nous pouvons voir une démarche de progrès permanent dans d'autres processus d'amélioration continue tel que l'ICH Q10, la norme ISO 9001 etc. Eliyahu Moshe Goldratt est la première personne à conceptualiser la notion de processus de progrès permanent dans son livre « Le but ». Le processus de progrès permanent est souvent amené à être standardisé par des principes ou des normes.

L'objectif de ce travail a été de démontrer que le processus de progrès permanent ne peut se faire sans la bonne gestion des connaissances et du procédé de fabrication. Plusieurs entreprises ont tenté d'adhérer au Kaizen du Lean Manufacturing et ont échoué dans les mêmes conditions que Toyota lors de la mise en place de son Système de Production par Taiichi Ohno. Ce système est actuellement une référence dans l'amélioration continue mais cet ingénieur l'a conçu en prenant en compte les procédés de fabrication de ce géant mondial de l'automobile (3). Transposer son travail dans d'autres procédés de fabrication tels que l'industrie pharmaceutique nécessite une adaptation et c'est que nous allons vous montrer tout le long de cette thèse.

Dans une première partie, une opération pharmaceutique sera décrite afin de présenter un procédé de fabrication pharmaceutique. Dans une seconde partie deux méthodologies d'amélioration continue sera présentée. La première concerne l'amélioration continue des chaînes de production avec des outils du Lean Manufacturing et un indicateur de performance : le Taux de Rendement Synthétique. La deuxième méthodologie concerne l'amélioration continue du Système de Qualité

Pharmaceutique décrite dans la norme ICH Q10. Et enfin, deux exemples d'applications industrielles seront présentées pour illustrer les deux méthodes cités ci-dessus : un exemple de suivi du taux de rendement synthétique et un exemple d'une gestion du risque de contamination en éléments étrangers métalliques.

1. GRANULATION : PRINCIPES ET PROCEDES DE FABRICATION

La granulation est une opération pharmaceutique qui a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains (4). Elle est utilisée en production pour un besoin bien particulier (4) :

- Une densification du mélange et un aspect morphologique favorable à un bon écoulement ;
- Une meilleure conservation de l'homogénéité du mélange et par conséquent l'homogénéité de la dose thérapeutique ;
- Une plus grande aptitude à la compression.

Cette opération pharmaceutique précède l'étape de compression lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une compression directe. Plusieurs méthodes sont utilisées pour granuler une poudre ou un mélange de poudres :

- **La granulation humide** : méthode nécessitant l'incorporation d'un liquide de mouillage dans le mélange de poudres pour permettre son agglomération. Cette phase liquide peut être aqueuse ou organique. Le liant peut être ajouté dans le liquide de mouillage ou bien être mélangé à sec dans le mélange de poudres (5).
- **La granulation sèche** : utilisée pour des SA sensibles à l'humidité et/ou incompatibles avec des solvants organiques. La méthode la plus utilisée est le compactage. La poudre est mélangée à un liant ayant une température de fusion basse telle que les macrogols à haut poids moléculaire. Ce mélange est compacté entre deux rouleaux qui, par frottement et par échauffement, permettent la cohésion des particules du mélange entre elles (6).
- **Autres techniques** : nous pouvons citer la granulation par fusion, par extrusion etc.

1.1. Principes de la granulation humide

La granulation humide est la méthode la plus utilisée en industrie pharmaceutique et fait intervenir un liquide de mouillage dans un mélange de poudres.

La phase liquide permet de former des ponts liquides entre les particules solides permettant ainsi l'agrégation de celles-ci. En effet, lors de l'évaporation du liquide, les ponts liquides se transforment en ponts solides. Pour y arriver, plusieurs étapes se suivent de sorte à répondre aux besoins de la production définis en introduction.

Tout d'abord, un mélange à sec des poudres à granuler est effectué. Le mouillage est la seconde étape de la granulation humide : l'incorporation du liquide de mouillage se fait sous agitation de sorte à le répartir de façon homogène dans le mélange. L'objectif est d'atteindre la quantité optimale de mouillage qui permettra d'avoir la qualité finale des grains désirée. Une fois que la consistance du grain humide correspond à nos attentes, il est passé au travers d'un granulateur humide afin d'obtenir la forme et le diamètre des grains désirés. Les grains sont ensuite séchés pour former les ponts solides entre les particules de poudres. La dernière étape de granulation est une étape de calibrage, où les grains secs passent au travers d'une grille perforée pour uniformiser leurs tailles. Les différentes étapes citées ci-dessous sont détaillées dans cette partie. (5)

1.1.1. *Mouillage*

Le liquide de mouillage agglomère les particules solides entre elles par adsorption. Il y a agglutination des particules de poudres entre elles et les ponts liquides se créent par capillarité. La qualité finale des grains (taille, porosité, résistance...) dépend beaucoup de la quantité de liquide de mouillage contenue dans le volume poreux et donc de sa saturation dans le milieu inter-particulaire. Trois états peuvent être distingués en fonction de ce taux de saturation comme résumé dans la Figure 1.

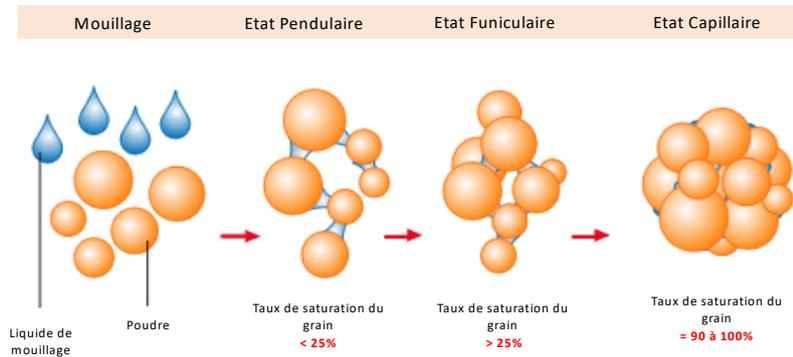


Figure 1. Les différents états du grain en fonction de son taux de saturation en particules solides (5) (image modifiée).

- **L'état pendulaire :** le liquide adsorbé se présente sous forme de lentilles retenues aux points de contact des particules. A ce stade, l'air est la seule phase continue du milieu. Les points de contacts liquides entre les particules sont trop faibles pour une bonne agglutination.
- **L'état funiculaire :** lorsque le taux de saturation de la phase liquide dépasse les 25%, les lentilles coalescent par adsorption et forment une continuité partielle donnant lieu à deux phases continues : l'air et le liquide. Le milieu inter-particulaire se densifie également.
- **L'état capillaire :** cet état est atteint lorsque le taux de saturation de la phase liquide dans l'espace inter-particulaire est entre 90 à 100%. La phase majoritaire dans cet espace est la phase du liquide de mouillage et la densité du grain néoformé augmente fortement. C'est le stade recherché durant le procédé de granulation humide. L'ajout de phase liquide après ce stade peut entraîner une suspension des particules dans des goutelettes de liquides, décomposant les grains et la consistance du mélange. Il s'agit du stade de surmouillage, qui est souvent irréversible (7).

Durant ces trois phases, la phase gazeuse représentée par l'air est remplacée par la phase liquide, entraînant ainsi une densification du mélange. Cela veut dire que la

résistance physique de ce mélange augmente. Pour savoir si la quantité de phase liquide optimale est atteinte, la puissance consommée du granulateur est l'indicateur le plus couramment utilisé. L'intensité augmente jusqu'à l'ampérage désirée et dépassé l'état capillaire, l'ampérage chute. Dans le cas d'une granulation au laboratoire, le liquide de mouillage est inséré petit à petit dans le granulateur et l'ampérage est suivi à l'aide d'un ampèremètre. À l'échelle industrielle, le liquide de mouillage est amené à l'aide d'un système de délivrance automatique tel qu'une pompe péristaltique et avec un débit prédéfini dans l'instruction de fabrication. L'ampèremètre est relié à un automate qui s'arrête automatiquement une fois la puissance atteinte.

1.1.2. Granulation humide

L'étape de granulation à proprement parlé permet de soumettre la masse humide à une pression mécanique qui force son passage à travers une grille. Les pores de cette grille ont un calibre choisi pour avoir la taille de grains désirée. Dans l'industrie pharmaceutique, deux appareils sont souvent utilisés (4) :

- *Le granulateur rotatif* : appareil de forme cylindrique où se trouvent des hélices de mélange. Grâce à la force centrifuge, les grains sont expulsés de ce granulateur rotatif par les orifices de la grille perforée.



Figure 2. Photographie d'un granulateur rotatif classique fabriqué par Colton® (8).

- *Le granulateur oscillant* : des barres métalliques parallèles et animées d'un mouvement de va-et-vient obligent le mélange humide à passer au travers d'une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal comme nous le montre le schéma ci-dessous.

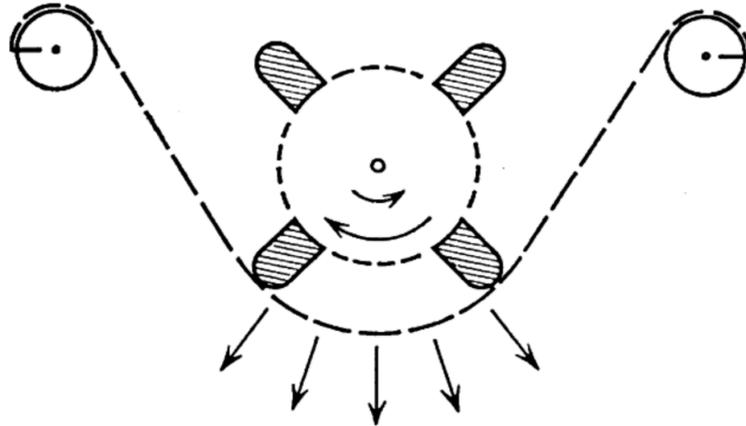


Figure 3. Schéma du fonctionnement d'un granulateur oscillant (4).

1.1.3. Séchage

Le séchage permet de faire évaporer le liquide de mouillage se trouvant dans l'espace inter-particulaire pour transformer les ponts liquides en ponts solides. Les ponts liquides se rétractent suite à l'évaporation du solvant et un grain dense et sec se forme. Le séchage des grains ne doit pas détériorer la substance active (SA), c'est la raison pour laquelle le choix du procédé de séchage dépend pour la majorité des cas, de la sensibilité SA à la chaleur. Deux types de séchage sont principalement utilisés en fabrication :

- **Le séchage à l'étuve à plateaux** : les grains humides sont placés dans des plateaux qui sont insérés par la suite dans une étuve. un fluide gazeux (généralement de l'air) sec et chaud capable de céder ses calories aux substances au contact desquelles il se trouve, vaporise l'eau qui les imprègne. L'air saturé d'humidité est ensuite extrait en continu de l'enceinte (9). Ce procédé ne convient pas à des SA thermolabiles. De plus, la répartition du séchage n'est pas homogène entre les différentes couches du grain, la couche

supérieure sèche plus vite que la couche se trouvant au fond du plateau et ce qui entraîne un phénomène de « croustage ».



Figure 4. Photographie d'une étuve ventilée (10).

- **Le séchage par Lit d'Air Fluidisé** : les grains humides sont mis dans la cuve de l'appareil dont le fond est criblé de pores permettant le passage d'un débit d'air chaud. Les grains sont mis en suspension dans l'air pour être séchés. Ce procédé convient aux SA thermolabiles car l'air permettant le séchage est réparti de manière plus homogène entre les grains. Le temps de contact avec celui-ci est plus court (11).

Le séchage permet l'évaporation de la phase liquide transformant ainsi les ponts liquides en ponts solides et permettant l'obtention de grains arrondis. Cependant, la granulométrie des grains formés n'est pas contrôlée lors du procédé. C'est la raison pour laquelle une ou plusieurs étapes de calibrage supplémentaires sont nécessaires dans certains cas pour une granulométrie homogène. Pour une analyse granulométrique, on superpose un certain nombre de tamis de contrôle dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. Le tamis supérieur est recouvert d'un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier (4) et l'ensemble des tamis sont agités pendant un certain temps. Cette dernière est conforme lorsque la répartition granulométrique des grains forme une courbe de Gauss.

1.2. Appareillages utilisés pour la fabrication par granulation humide

Plusieurs équipements permettant une granulation humide à échelle industrielle existent. Parmi ces équipements, nous pouvons citer les mélangeurs-granulateurs à haut taux de cisaillement tel que les appareils de type Diosna, Glatt, Fielder, Lodige etc. Ces granulateurs possèdent un mobile de brassage à mouvement ample permettant un mouillage homogène sur tout le lit de poudre et un système d'émottage à mouvement rapide pour casser les gros agrégats en faveur des plus petits. Ainsi, ces petits agrégats grossissent en faveur d'une meilleure répartition granulométrique.

Dans cette partie, nous avons fait le choix de développer le fonctionnement d'une série d'appareils rencontrés au cours de mes stages en industrie pharmaceutique:

- le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement de type Fielder pour la partie mouillage/granulation,
- le Lit d'Air Fluidisé (LAF) pour la partie séchage et
- le calibreur rotatif pour le calibrage des grains.

1.2.1. *Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement Fielder*

Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement de Fielder est un appareil industriel qui se présente comme une cuve cylindrique avec deux hélices :

- *Une hélice horizontale, le mélangeur*, servant à mélanger les poudres tout le long du processus de fabrication. La puissance générée par le moteur de celle-ci est un indicateur permettant de quantifier le degré de granulation. En effet, cette hélice présente une résistance liée aux forces de frottement de plus en plus marquées au fur et à mesure que les agglomérats se font. La fin de la granulation est donc signalée par un pic de puissance avec un seuil défini dans l'instruction de fabrication.
- *Une hélice verticale plus petite*, jouant le rôle de l'émoteur possédant des bords tranchants, à haute vitesse de rotation et permettant de cisailer les agglomérats de sorte à éviter leurs prises en masses trop importantes. (6)

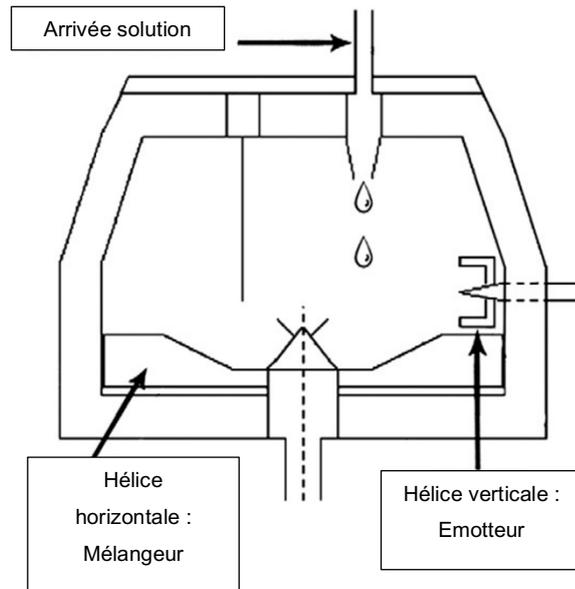


Figure 5. Schéma d'un granulateur à haut taux de cisaillement (6).



Figure 6. Photos d'un granulateur Fielder (à droite l'extérieur du granulateur et à gauche l'intérieur de la cuve).

L'arrivée des matières premières se fait à l'aide d'un système de transfert de poudre à vide ou manuellement en insérant les différentes poudres préalablement pesées. La méthode « manuelle » est très contraignante pour les opérateurs du fait du poids des matières premières. C'est donc le système de transfert de poudre à vide qui est préférentiellement utilisé. Les matières premières sont pesées dans une trémie qui servira de chargement en granulation pour le système de transfert.

La préparation de la solution ou suspension liante se fait dans une cuve annexe. De la même façon, celle-ci est aspirée par le mélangeur granulateur qui possède un col

de cygne à la fin du circuit de sorte à amener délicatement la phase liquide dans le mélange jusqu'à ce que l'hélice servant au mélange atteigne la puissance désirée. L'arrivée de la solution ou suspension liante est contrôlée à l'aide d'un débitmètre. Le débit de cette préparation est un paramètre décrit dans l'instruction de fabrication et elle est contrôlée à l'aide d'un automate pour que ce paramètre soit constant tout le long du procédé de fabrication.

Ces appareils ne peuvent pas sécher le grain humide, il est donc nécessaire de coupler ces derniers avec un appareil de séchage. L'appareil choisi pour ce procédé de granulation est le LAF. Le couple mélangeur-granulateur à fort cisaillement et LAF ne nécessite pas de calibrage humide puisque l'émetteur permet de garder des agglomérats relativement fins. Cela veut dire que le mélange granulé passe directement à l'étape de séchage.

Le transfert entre le granulateur Fielder et le LAF peut se faire selon deux méthodes :

- *La vidange du contenu du Fielder dans la cuve du LAF* : Le Fielder est positionné en hauteur avec une trappe de vidange et une goulotte de déchargement qui permet de vider l'intégralité de sa cuve du vers la cuve du LAF qui est amovible. Cette technique est simple, rapide, ne nécessitant pas d'énergie puisque le déchargement est gravitaire. Cependant, il n'est pas possible de travailler en confiné avec cette méthode ce qui peut générer des risques de contamination du produit et de l'opérateur.
- *Le transfert à l'aide d'une pompe à poudre* : un appel d'air est créé pour transférer son contenu vers la cuve du LAF à l'aide d'un tuyau de transfert. Il n'y a pas de pompe à vide. C'est le LAF qui se met en dépression pour provoquer l'appel d'air. Ce système permet de rester en confiné tout le long du procédé de granulation mais il nécessite l'apport d'énergie pour créer la dépression.

1.2.2. Le Lit d'Air Fluidisé

Le LAF est composé de trois parties comme nous le montre le schéma ci-dessous :

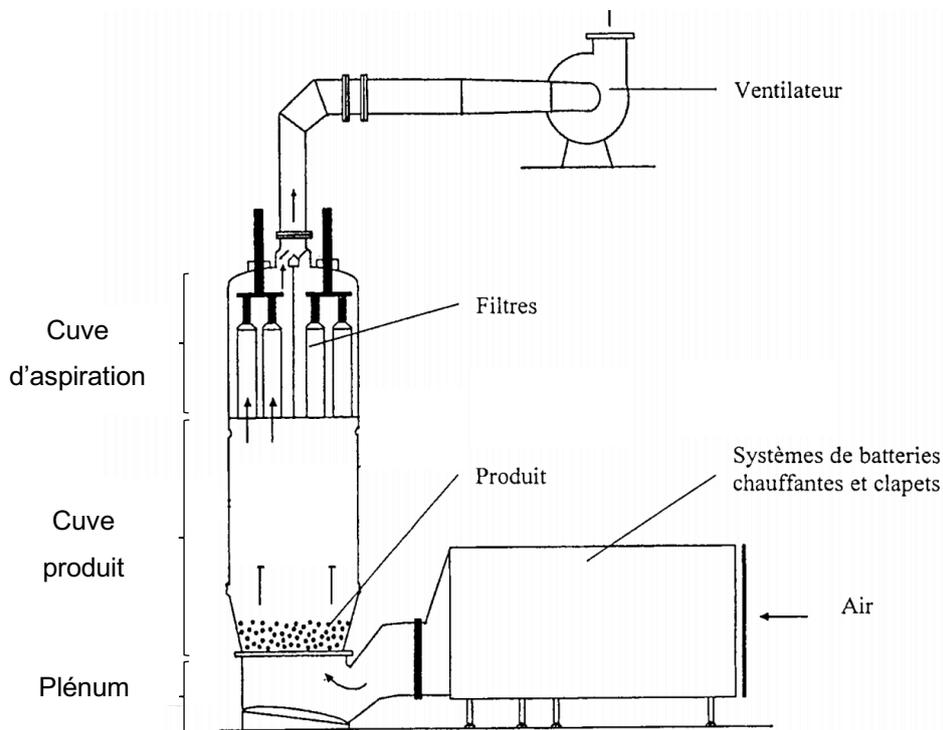


Figure 7. Schéma d'un Lit d'Air Fluidisé utilisé uniquement pour le séchage (image modifiée) (13).

- Le plénum :

Se trouvant à la base de l'appareil, le plénum est la chambre d'arrivée d'air. Elle est composée de filtres permettant de traiter l'air, d'un débit d'air et d'un couple de batteries chauffantes et clapets qui permettent la régularisation de la température. Ces batteries réchauffent ou refroidissent les parois des canalisations (9).

- La cuve produit :

La cuve produit est la partie mobile du LAF dans laquelle le mélange préalablement granulé au mélangeur-granulateur à fort cisaillement est inséré. Elle est délimitée en bas par une grille recouverte d'une toile de fond. Ces derniers permettent à l'air de rentrer sans pour autant faire tomber la poudre dans le plénum. Cette cuve peut être accompagnée d'une buse de pulvérisation qui permet une granulation directement dans le LAF. Les particules de poudres sont en suspension dans l'air et le liquide de mouillage est finement pulvérisé sur celles-ci ce qui permet la formation de ponts

liquides. Une fois l'état capillaire atteint, la buse arrête de pulvériser le liquide de mouillage et le séchage se fait dans la foulée. Ce procédé de granulation est plus économique, plus confiné mais ne permet pas de densifier considérablement le grain. Il est donc utilisé dans des cas de figures où seule une légère granulation est nécessaire. Le lit d'air généré par l'appareil permet de casser les mottes trop importantes et un calibrage sec est réalisé à la fin du procédé afin d'assurer la bonne répartition granulométrique des grains.

- **La cuve d'aspiration :**

Cette partie est le moteur du LAF. Elle permet d'aspirer par le haut l'air amené par le plénum. Elle est précédée d'un système de filtre permettant de retenir la poudre et/ou le grain se trouvant dans la cuve produit. Un système de dé colmatage par secouage des filtres est également présent pour assurer le passage de l'air.



Figure 8. Photographie d'un Lit d'Air Fluidisé AEROMATIC®.

Le paramètre suivi à cette étape de fabrication est le taux d'humidité résiduel du grain. Celui-ci est réalisé à l'aide d'un dessiccateur à disposition dans l'atelier pour l'opérateur. Arrivé au temps de séchage mentionné par l'instruction de fabrication, l'opérateur procède à un prélèvement du grain à l'aide d'une trappe se trouvant dans la cuve produit du LAF et dédié à ce type de prélèvement. Il mesure le taux d'humidité résiduel et s'il est en adéquation avec l'instruction de fabrication, il procède à la

prochaine étape qu'est le calibrage. Si le taux d'humidité résiduel attendu n'est pas atteint, l'opérateur réalise un séchage supplémentaire jusqu'à l'obtention de l'humidité désirée. Le passage du LAF vers le calibre rotatif se fait par mouvement gravitaire que nous allons décrire ci-dessous.

1.2.3. Le calibre rotatif

À l'échelle industrielle le calibrage se fait souvent après séchage car l'émetteur du granulateur à haut taux de cisaillement suffit pour assurer la répartition granulométrique post-mouillage désirée. Pour y arriver, le calibre rotatif à forme conique est une solution adaptée à une production à échelle industrielle puisque le chargement du grain vers celui-ci peut se faire de manière gravitaire. Autrement dit, la cuve produit du LAF peut être retournée grâce un cône retourneur, articulé à l'aide d'un bras mécanique, pour être inséré au niveau du trou d'homme du calibre comme nous le montre le schéma ci-dessous.

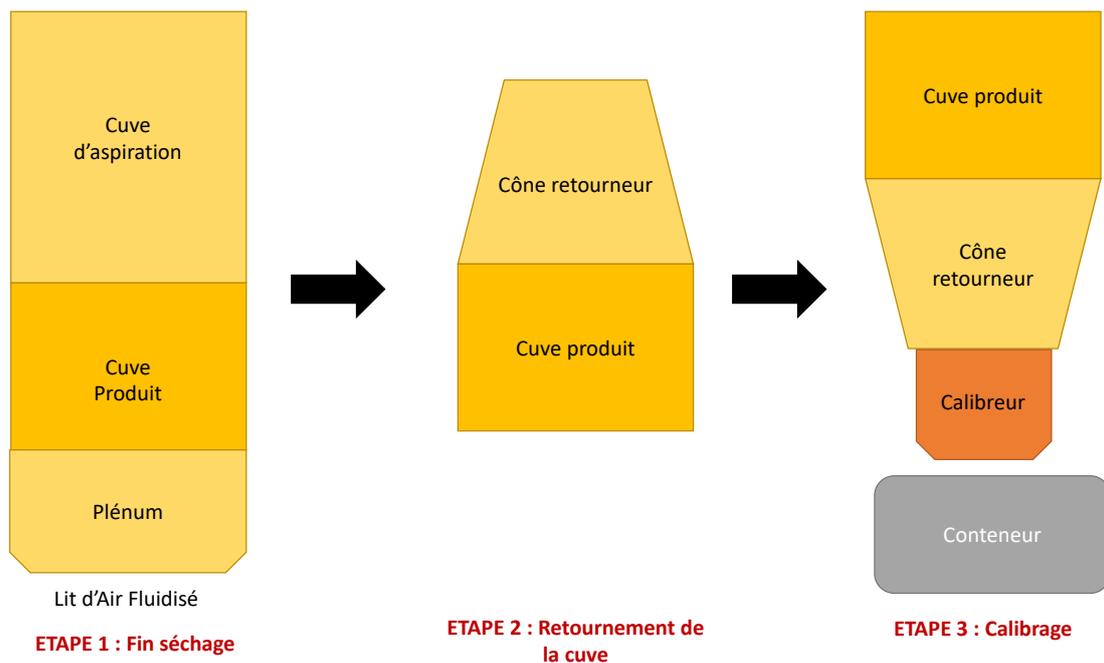


Figure 9. Schéma du chargement du calibre en grains.



Figure 10. Photographie d'une grille de calibrage et de l'hélice du calibreur.

La forme conique de la grille de calibrage permet un bon écoulement du grain et une hélice aide à faire traverser le grain du calibreur vers le container. Le contenu de la cuve produit préalablement retournée se déverse sur le calibreur et la totalité de la poudre passe par la grille de calibrage à l'aide de l'hélice du calibreur. Le grain calibré se déverse sur un conteneur récepteur se trouvant en dessous du calibreur. Pendant cette opération, une autre cuve produit du LAF est installée pour sécher le prochain lot ou l'autre partie du lot si celui-ci est trop volumineux pour être séché en une fois. Cette méthode permet donc de faire du calibrage en temps masqué.



Figure 11. Photographie de la cuve produit d'un Lit d'Air Fluidisé avec le cône retourneur en place.

2. L'AMELIORATION CONTINUE, UN PROCESSUS DE PROGRES PERMANENT

L'amélioration continue est un processus de progrès permanent, autrement dit une démarche permettant à toute entreprise qui y adhère, d'améliorer constamment ses résultats. Quelle que soit la méthodologie utilisée, l'engagement de la direction, la bonne gestion des connaissances (14) ainsi qu'une démarche scientifique de résolution de problèmes (3) sont la clé de la réussite.

Dans cette partie, nous allons décrire deux méthodologies d'amélioration continue en production et en qualité.

2.1. Amélioration continue des chaînes de production

Il est impossible de parler d'amélioration continue sans parler de *la méthode des flux* et de *la démarche de résolution de problème du Lean Manufacturing*. Pour comprendre le succès de ces deux systèmes qui ont révolutionné la production industrielle, il est impératif de décrire le contexte.

2.1.1. *Le Fordisme: naissance de l'optimisation de la productivité*

La méthode des flux, ou communément appelée le *Fordisme*, a pour objectif d'améliorer la chaîne de production pour gagner en cadence de fabrication. Le concept est le suivant : une accumulation du stock génère des frais et une immobilisation financière pour l'entreprise. Les stocks de produits semi-ouvrés (PSO) doivent être mobiles et une manière intuitive d'obtenir un meilleur flux est de limiter l'espace réservé au stock. C'est ce qu'Henry Ford a instauré dans ses lignes de production, ce qui oblige à réfléchir différemment la notion d'efficacité (15).

Le mot *efficacité* est défini dans le dictionnaire Larousse comme étant la « Capacité d'un individu ou d'un système de travail d'obtenir de bonnes performances dans un type de tâche donné ». Dans les chaînes de production, l'efficacité est calculée par la débit des machines utilisées, soit la quantité produite sur la quantité théorique. Pour qu'une machine soit rentable, il faut que son débit soit proche de 100% de son débit maximal. Or, avec le nouveau concept apporté par Henry Ford, les flux vont à l'encontre de la production « traditionnelle » qui affirme que, pour être efficace, chaque

ouvrier et chaque centre de stockage doivent être occupés à 100% du temps. La ligne de production doit produire à la limite de l'espace de son stock, appelé également un en-cours. La notion d'efficacité « locale » a totalement disparu en faveur d'une efficacité « globale », où les cadences de fabrication des lignes de production sont ajustées pour produire à la vitesse du flux global, que l'on appelle également le « throughput » en anglais. L'équilibrage de l'efficacité des machines a permis également de faire remonter des problèmes de fonctionnement de flux cachés par un en-cours trop important. Certains postes arrêtés pour une période prolongée peuvent avoir de lourdes conséquences sur la productivité en faisant arrêter l'ensemble de la ligne (15). Le surplus de stock ne fait que retarder ou camoufler un problème de flux plus profond comme une différence significative de cadence de fabrication entre deux ateliers.

Le Fordisme a porté ses fruits dans les années 30 puisque le temps de traitement entre l'extraction minière du fer et la réalisation d'une voiture complète, de 5 000 pièces, prête à livrer, était de 81 heures (16). Quarante-vingts dix ans plus tard, aucun constructeur automobile au monde n'est capable de rivaliser avec ce délai. En bref, le fordisme peut se résumer en quatre principes :

- L'amélioration du flux (ou du temps de production) est un objectif primordial ;
- La mise en place d'un mécanisme pratique qui stoppe la fabrication en cas de surproduction ;
- La suppression de l'efficacité locale ;
- La mise en place d'un processus d'observation pour équilibrer le flux (15).

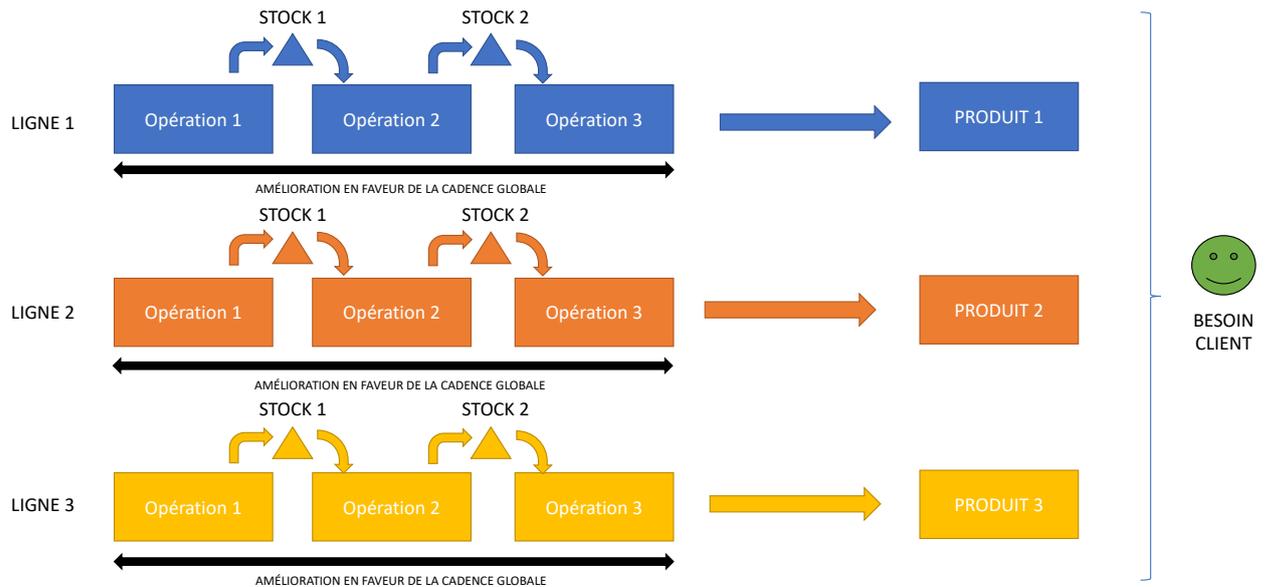


Figure 12. Schéma illustrant le principe du Fordisme.

La figure 12 illustre bien le principe du Fordisme comme décrit par Eliyahu Moshe Goldratt dans son article « debout sur les épaules des géants ». Les lignes sont dédiées à un produit et le stock entre deux opérations est régulé de sorte à éviter des différences de cadence de fabrication trop importantes générant un surstock. Chaque ligne est améliorée indépendamment des autres, avec comme objectif de satisfaire le besoin du client.

La méthode des flux reste une référence dans les industries d'aujourd'hui. Cependant, celle-ci n'est applicable que si l'ensemble des lignes concernées ne produisent qu'un modèle de produit. Comme disait Henry Ford « Le client peut choisir la couleur de sa voiture, pourvu qu'elle soit noire ». Pour un marché où le besoin est diversifié et la demande en petite quantité, ce système peut vite être limité et contreproductif. C'est de cette problématique qu'est né le *Toyota Production System*, théorisé par James Womack et Daniel Jones sous le nom de «Lean Manufacturing».

2.1.2. Le « Lean Manufacturing » et la résolution de problèmes

Le Lean Manufacturing, appelé également Lean, est un système luttant contre le gaspillage de temps, de moyens et de ressources (17). Le terme Lean vient de l'anglais « l'amaigrissement ». C'est un concept venu des États-Unis et qui veut dire littéralement « l'affinement de l'entreprise » en retirant toutes sources de gaspillages

(2). Ce gaspillage est appelé dans cette démarche avec sa traduction japonaise, le « Muda ». Celui-ci se définit par l'ensemble des processus et des activités qui consomment des ressources sans apporter de la valeur au produit. Ces ressources peuvent être matérielles comme immatérielles et représentent des coûts indirects de production, générant une non-valeur ajoutée au produit (18). À la différence du Fordisme, l'objectif n'est pas d'avoir une production avec la plus forte cadence globale. Le flux est lissé de sorte à produire avec le plus de valeur ajoutée et juste à temps. La clé du succès de ce système est la bonne production du premier coup, plus communément appelé le «0 défaut» (18). Pour y arriver, les ressources sont concentrées sur les opérations à forte valeur ajoutée et une méthode de résolution des problèmes est basée sur l'immersion terrain, appelée « Gemba », de sa traduction japonaise « là où se trouve la réalité ».

2.1.2.1. La chasse aux gaspillages

De la conception à la fabrication, le produit ou le service va subir différentes opérations. Certaines répondent à la demande du client, générant de la valeur, d'autres permettent d'aboutir au produit fini selon les contraintes de production. La première étape de la démarche Lean consiste à identifier ces opérations générant de la valeur (2). Prenons l'exemple d'un secteur de production en industrie pharmaceutique. L'opération de granulation humide par exemple, apporte une valeur ajoutée en permettant d'atteindre la forme pharmaceutique désirée (des comprimés par exemple). Le cheminement des matières premières du stock à l'atelier de granulation n'a aucune valeur ajoutée pour le produit fini et est donc considéré comme un Muda.

Le deuxième principe de la démarche Lean consiste à mettre ces opérations générant de la valeur bout à bout pour identifier une chaîne de valeur (2). Les Mudas de chaque maillon de cette chaîne sont listés à ce moment.

Traditionnellement, *sept types* de Muda sont identifiés (17):

- *La surproduction* : tout ce qui est produit en trop ou trop tôt par rapport à la demande du client.
- *Le stock* : l'entreposage des matières premières ainsi que des produits finis nécessite des moyens techniques et humains de gestion et de manipulation. Un stock trop important est source de gaspillage.

- *Le transport* : que ce soit au sein de l'entreprise ou vers le client, il s'agit d'un élément que l'on ne peut supprimer. Mais il ne génère aucune valeur ajoutée et c'est la raison pour laquelle il est considéré comme Muda.
- *Les attentes* : elles peuvent concerner le personnel ou les équipements comme un manque de pièces, ou une attente d'intervention de la maintenance. Si le problème est récurrent et que les processus de fabrications ont des durées définies et non-flexibles, cela peut engendrer des anomalies.
- *Les mouvements* : lorsqu'ils sont pénibles, superflus, non ergonomiques, ils génèrent des pertes de temps et peuvent dégrader les conditions de travail.
- *Les processus* : inutiles ou excessifs, peuvent être sources de gaspillage. En qualité, cela peut être des récurrences sur certaines anomalies qui entraînent l'utilisation en excès d'un processus de gestion de la qualité. Par exemple, le traitement d'un problème de traçabilité documentaire, considéré généralement comme événement mineur, entraîne un processus de traitement de l'anomalie qui peut être aussi long qu'un événement majeur tel qu'une contamination croisée. Dans cette configuration nous sommes dans une source de gaspillage car le processus de traitement de l'anomalie n'est pas adapté à la gravité de la situation.
- *La non-qualité* : sous forme de rebuts, de rejets, de corrections et en général tout ce qui n'est pas « bon du premier coup ».

L'objectif de cette étape n'est pas de retirer la totalité des Mudas identifiés mais de limiter les frais générés par ces derniers. Certaines opérations restent indispensables comme la logistique de stockage des matières premières qui n'ont pas de valeur ajoutée au procédé de fabrication mais qui peuvent être optimisées pour une meilleure gestion des ressources.

2.1.2.2. *Le Gemba*

Le Gemba signifie le « lieu réel », autrement dit l'endroit où se passe l'action (18). L'objectif du Gemba est de traiter une problématique en examinant les objets impliqués dans les incidents. La finalité du Gemba est d'apporter deux types de solutions :

- Une solution immédiate, provisoire, qui permet de circonscrire le sinistre.

- Une solution définitive qui neutralise la cause racine et la réflexion qui permet de prévenir d'autres problèmes du même type. Celle-ci demande plus de temps, avec des ressources plus importantes que la solution immédiate.

Le bon déroulement d'un Gemba se fait en six phases (18) :

- *L'identification du phénomène par l'immersion terrain* : le phénomène est décrit dans cette démarche comme l'action ou l'objet qui amène au problème. Celui-ci est décrit de façon factuelle et sans jugements ou déductions. Voilà pourquoi si un problème est signalé, il est nécessaire de se rendre sans délai sur le lieu où l'action s'est produite.
- *Une fois sur place, examiner le phénomène et questionner sur les faits pour comprendre « l'ampleur des dégâts »*. La personne la plus apte à trouver la solution est celle qui se trouve sur le terrain et qui doit gérer ce problème au quotidien. Il est donc nécessaire de la placer au centre de l'investigation afin d'identifier clairement le phénomène.
- *Si possible, mettre en place des actions immédiates pour stopper le phénomène*. Le client étant la priorité de l'entreprise, il est indispensable de limiter les conséquences de dysfonctionnement pouvant nuire à sa satisfaction. En industrie pharmaceutique, nous ne parlerons pas de client mais de patient et le principal à protéger est la Qualité du produit fini.
- *La technique des 5 Pourquoi est une méthode simple pour remonter à la cause racine du problème*. Les 5 Pourquoi sont une méthode de management qui permet de dialoguer avec les personnes concernées par un événement en posant les bonnes questions (18). L'objectif de cette méthode est de comprendre le « pourquoi » du phénomène en questionnant la personne sur le terrain sur au moins cinq niveaux de réponses de sorte à avoir des premiers éléments de l'investigation.
- Une fois toutes ces étapes réalisées, bâtir un plan d'action sur toutes les actions non immédiates de sorte à trouver la cause racine et/ou stopper le problème à sa source.
- Définir et mettre en place des actions pour éviter la récurrence du problème.

Le Gemba est bref, rapide et ne peut être refait dans les mêmes conditions. C'est la raison pour laquelle il faut être le plus préparé possible avant de rentrer en immersion.

L'objectif principal est de recueillir toutes les informations nécessaires à la résolution de problèmes et à l'identification du phénomène. Une fois l'événement passé, il est difficile de revenir sur des détails non récoltés durant l'enquête sans perdre de l'information. C'est la raison pour laquelle la méthode QQQQCCP (19) est fortement recommandée dans cette situation. La personne réalisant l'enquête prépare en amont une fiche avec sept questions :

- Quelle est la problématique ? (**QUOI**): cette information permet de placer le contexte avec les éléments de réponses de la personne se trouvant sur le terrain.
- La personne concernée (**QUI**): dans le but de valoriser les personnes impactées par la problématique ou pour les besoins de l'enquête.
- L'atelier ou le lieu concerné par l'immersion (**OÙ**): cette information permet de cibler le secteur et l'atelier concerné par l'immersion dans le but de savoir si la problématique y est dépendante ou non.
- Quand est-ce que le problème est survenu (**QUAND**), autrement dit à quel moment du procédé de fabrication.
- Comment cela s'est produit (**COMMENT**) : cette étape permet de décrire l'évènement de manière chronologique.
- Combien (**COMBIEN**) : une des étapes des plus importantes, l'objectif est de quantifier le problème. Cette donnée permet d'apporter à l'investigation une évaluation chiffrée du problème nécessaire à la gestion des priorités par la suite.
- Pourquoi ? (**POURQUOI**) : c'est à ce moment que la technique des 5 pourquoi peut être utilisée pour identifier la cause racine.

2.1.2.3. Analyse des données Gemba et mise en place de plans d'action

Une fois le Gemba réalisé, les informations récoltées sont analysées de sorte à comprendre le phénomène. Le diagramme de Pareto est un outil efficace pour classer et catégoriser les données afin d'en déduire les causes principales de la problématique en question (19). Ce diagramme se base sur le principe des 80-20 : «80% des effets sont le produit de 20% des causes». Les informations chiffrées récoltées lors de l'immersion sont catégorisées puis illustrées sous forme d'un diagramme. L'effectif

cumulé permet d'identifier le nombre de catégories réalisant 80% des effets comme le montre l'exemple ci-dessous.

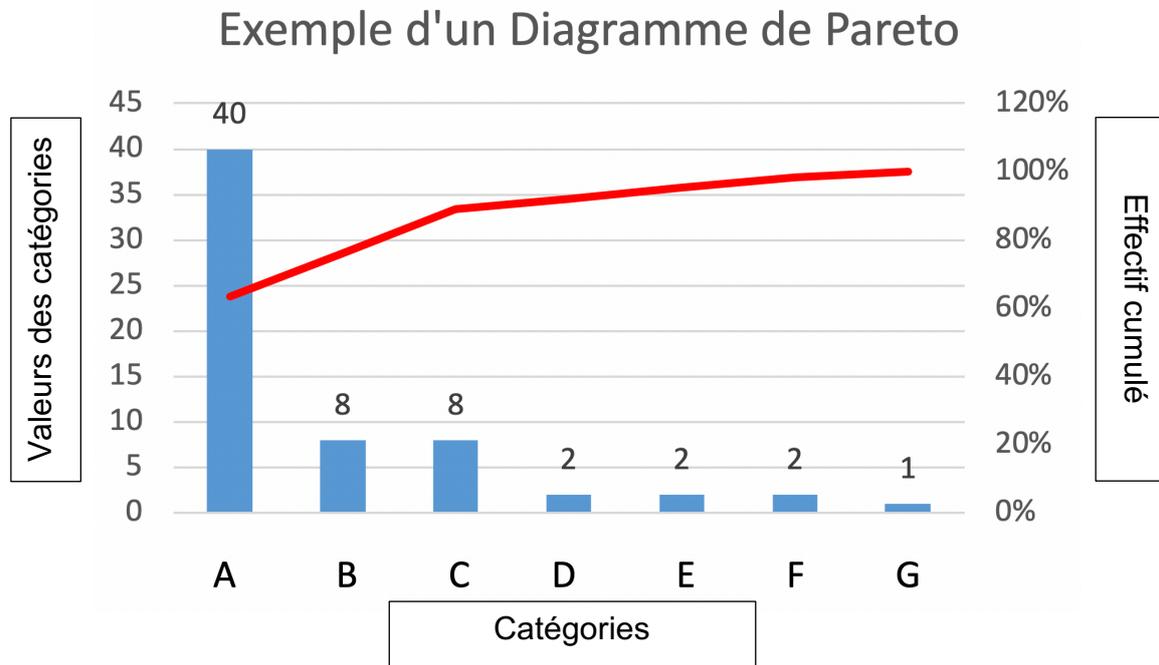


Figure 13. Exemple d'un Diagramme de Pareto.

La Figure 13 est un exemple de diagramme de Pareto. Sur l'axe des abscisses sont représentées les catégories (A, B, C ...) préalablement définies pour réaliser l'analyse de données. Sur l'axe des ordonnées sont représentés les valeurs de mesure des catégories. Une courbe représente l'effectif cumulé. Dans cet exemple, les catégories A et B réalisent 80% des effets en effectif cumulé.

Une fois les causes majoritaires clairement identifiées et la solution au problème trouvée, la mise en place d'un plan correctif ou préventif nécessite une méthodologie d'action permettant un bon suivi. La roue de Deming, appelée également le plan PDCA (Plan, Do, Check, Act, en anglais ou alors Planifier, Réaliser, Contrôler, Ajuster, en français) permet de rythmer les actions en quatre temps (18) :

- La planification (P) : après avoir pris connaissance des résultats de l'analyse Gemba, les actions qui en suivent sont montrées au comité de direction avec toutes les étapes planifiées. Ce comité valide ou non cette planification en apportant des suggestions d'amélioration ainsi qu'en s'engageant sur les ressources à mettre en œuvre.

- La réalisation (D): cette étape correspond à la réalisation des actions planifiées précédemment. Plusieurs interlocuteurs sont sollicités et un coordinateur est présent pour s'assurer que toutes les actions sont réalisées.
- Le contrôle, la vérification (C) : il s'agit de vérifier que le plan d'action a bien été mis en œuvre, mais également que les résultats obtenus sont cohérents avec les objectifs fixés. S'il y a des retards ou des actions non réalisées, l'objectif est de faire un point sur les éléments bloquants ou sur la faisabilité de ce qui a été planifié.
- L'ajustement (A) : la partie la plus longue de cette méthodologie est une phase de capitalisation de ce qui a été fait. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, la phase d'ajustement sera une phase de correction, de mise en œuvre d'actions curatives ou correctives, selon les cas.

Le succès d'un plan d'action vient d'une bonne analyse de données. Celle-ci permet de cerner correctement le problème et de travailler de manière efficace de sorte à éliminer les causes majoritaires.

Il existe des indicateurs de performance en production permettant avant tout d'apprécier la productivité. Parmi ces indicateurs, nous pouvons citer le Taux de Rendement Synthétique qui a l'avantage de générer une base de données pour son calcul. Cette base de données permet d'analyser par la suite les causes majoritaires de non productivité.

2.1.3. La Taux de Rendement Synthétique

Le taux de rendement Synthétique (TRS) est un indicateur de performance permettant de mesurer la productivité d'une ligne de fabrication. Ce taux est originaire de la « Total Productive Maintenance » qui est une évolution des méthodes de maintenance visant à améliorer le rendement des machines par une démarche structurée. Cet indicateur se base sur la norme française NF E 60-182 qui fractionne le temps imparti à la production en entonnoir (6).

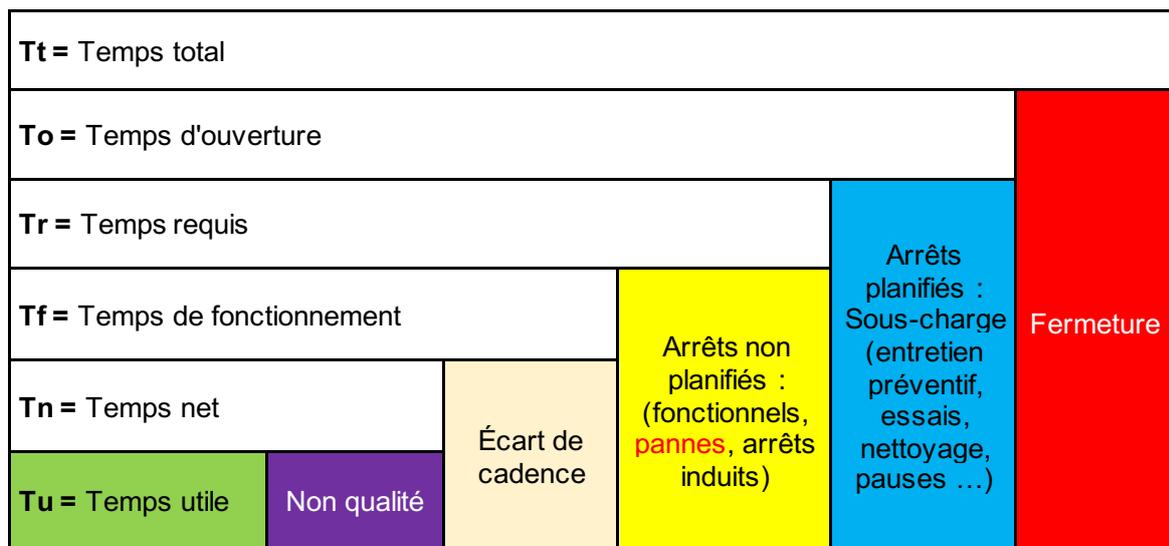


Figure 14. Entonnoir du temps selon la norme NF E-60-182 et vu par Christian HOHMANN (7).

Le temps total (**Tt**) représente le temps potentiel de l'atelier, soit 365 jours dans l'année. Celui-ci n'est pas entièrement à disposition car il faut retirer les fermetures. Par exemple, si l'atelier tourne sur 2 équipes de 8 heures, il sera ouvert 16h sur une journée et fermé 8h. Le temps d'ouverture (**To**) sera donc de 16 heures. Lorsqu'une production est lancée, on évalue le temps requis (**Tr**) est évalué grâce aux débits machines et en soustrayant les arrêts planifiés. Ces derniers sont pris en compte dans la planification et sont inévitables (par exemple : un nettoyage). Le temps de fonctionnement (**Tf**) représente le temps réellement passé à produire déduisant du temps requis les arrêts non planifiés tels que les pannes ou une anomalie de cadence de fabrication non justifiée. Ce type d'arrêt génère des gaspillages et donc une non-valeur ajoutée à la production. En réduisant les écarts de débit entre machine, le temps net (**Tn**) est mesuré. Celui-ci représente le temps durant lequel la production s'est faite, sans différenciation des rejets de production liés à la non-qualité. Pour avoir le temps nécessaire à la production de la quantité désirée, le temps lié à la production des rejets (appelé non-qualité) est soustrait pour donner le temps utile (**Tu**) (8).

Pour rappel, le TRS permet de calculer la productivité de la production, soit la quantité de pièces bonnes sur la quantité théoriquement réalisable. Le TRS peut donc se calculer de la manière suivante (20) :

$$(23) TRS = \frac{\text{Temps utile } (Tu)}{\text{Temps requis } (Tr)}$$

Autrement dit, le TRS est le temps pour produire la quantité « bonne » en termes de qualité que l'on divise par le temps rythmé par le débit théorique des machines. Les arrêts planifiés ne sont pas pris en compte dans ce calcul.

Le Taux de Rendement Global (TRG) est un calcul plus strict que le TRS car il prend en compte le calcul des arrêts planifiés. Cela donne l'équation suivante :

$$TRG = \frac{\text{Temps utile } (Tu)}{\text{Temps d'ouverture } (To)}$$

Pour analyser le TRS, une collecte des données relative au temps de production doit être mise en place par l'entreprise. Plusieurs méthodes sont envisagées pour relever les données TRS :

- **La saisie manuelle** : les opérateurs notent dans un relevé la durée et les causes d'arrêt. Les causes sont standardisées afin de pouvoir faire une analyse des données.
- **La saisie semi-automatique** : cette méthode se base sur le même principe que la saisie manuelle mais avec l'assistance d'outil informatique pour faciliter la saisie des données comme la lecture de code barre, l'utilisation de logiciels de saisie etc.
- **La saisie automatique** : basée sur un système intégré à la machine par le biais de différents capteurs et qui permet de nous donner précisément les temps d'arrêts et la cause. Chaque capteur cible une source particulière, et donc la cause est déduite par l'activation d'un capteur spécifique.

Les données TRS permettent également une analyse de données des arrêts planifiés et non planifiés dans le cadre d'un plan d'amélioration continue.

2.2. Norme ICH Q10 : La mise en œuvre du processus d'amélioration continue en qualité

L'industrie pharmaceutique a un devoir de fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et à un niveau de qualité au moins équivalent à celui

évoqué dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise (21). Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité sont décrits dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit (23).

2.2.1. La norme ICH Q10

L'« International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Cette harmonisation concerne trois régions dans le monde : l'Europe, les États-Unis ainsi que le Japon. Mais les règles qui sortent de ce processus peuvent aussi s'appliquer aux pays et aux organisations ayant rang d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Échange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (22). L'ICH a pour objectif de produire des recommandations pour une meilleure harmonisation en vue de comprendre et d'appliquer les directives techniques et les exigences des différents pays membres. L'enjeu est d'améliorer économiquement l'utilisation de ressources humaines, animales et matérielles afin de réduire les délais inutiles.

Les règles ICH s'appliquent à quatre grands domaines : la qualité, la sécurité, l'efficacité et un champ multidisciplinaire. Onze lignes directrices sont présentes pour une harmonisation de la qualité dans les étapes clés de la vie du médicament :

- Q1 : Étude de la stabilité
- Q2 : Validation analytique
- Q3 : Test de présence d'Impuretés
- Q4 : Harmonisation des Pharmacopées
- Q5 : Qualité des produits issus des biotechnologies

- Q6 : Spécifications
- Q7 : Bonnes Pratiques de Fabrication
- Q8 : Développement Pharmaceutique
- Q9 : Gestion des risques Qualité
- Q10 : Système Qualité Pharmaceutique
- Q11 Développement et Fabrication d'un Principe actif (23)

La norme ICH Q10 est décrite dans la partie III des BPF. Elle reprend le chapitre I du même document, dans la partie I concernant les médicaments à usage humain concernant le Système de Qualité Pharmaceutique (SQP). Cette norme base ses fondements sur la description d'un modèle efficace de système de management de la qualité. L'ICH Q10 cible deux thématiques dans le processus d'amélioration continue : Les performances du procédé et de la qualité du produit. Le modèle de management de qualité est inspiré de la norme ISO 9001 où les exigences du client sont le moteur du système de management de la qualité comme le montre la figure 15 (14).

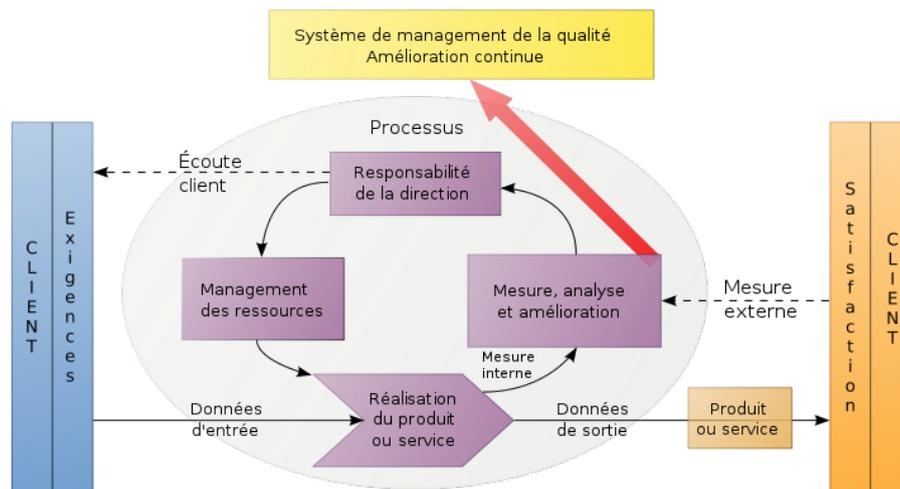


Figure 15. Schéma du système de management de la Qualité pensé par l'ISO 9001 (4).

Selon la norme ISO 9001, les exigences du client sont le cahier des charges pour la réalisation du produit ou du service. L'écoute de ces exigences est de la responsabilité de la direction qui manage les ressources nécessaires à leurs satisfactions. L'indicateur principal de jugement de la performance du produit ou du service réalisé est le degré de la satisfaction client. Celle-ci permet l'amélioration continue de la

Qualité grâce à l'engagement et à l'encadrement de la direction. Ce système est une boucle qui ne s'arrête jamais et qui permet de hausser constamment le niveau de Qualité défini par l'entreprise. Cette norme ISO 9001 est surtout utilisée par les façonniers dans le but de respecter des délais vis-à-vis du client. Cependant, un nombre important d'industries pharmaceutiques ne recherche pas à être certifié ISO 9001 du fait de l'absence d'innovation de cette norme, de l'absence de management de risque, de son application stricte à la réalisation du produit et/ou du service et non au cycle de vie de ce dernier. L'ICH est parti de ce besoin pour créer un document plus spécifique à l'industrie pharmaceutique et plus moderne, l'ICH Q10.

La mise en œuvre de l'ICH Q10 s'associe à trois objectifs principaux qui viennent en complément renforcer les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication :

- **Assurer la réalisation du Produit** : Instaurer, mettre en œuvre et assurer la maintenance d'un système permettant la livraison de produits ayant les attributs de qualité suffisants pour satisfaire : les besoins des patients, des professionnels de santé, de la réglementation, ainsi que d'autres clients en interne et externe.
- **Piloter / Établir et maintenir une phase de maîtrise** : développer et utiliser efficacement les systèmes de surveillance et de contrôle pour mesurer la performance du procédé de fabrication et la qualité du produit.
- **Faciliter l'amélioration continue** : pour identifier et mettre en œuvre l'amélioration de la qualité des produits (21).

La norme ICH Q10 décrit trois principes fondamentaux que nous allons détailler dans les parties suivantes.

2.2.2. Le Système de Qualité Pharmaceutique et l'engagement de la Direction

L'instauration d'un SQP est obligatoire pour toute industrie pharmaceutique puisqu'il est décrit dans les BPF. La taille de l'entreprise et la complexité des activités doivent être prises en considération lors de l'application du SQP et la norme ICH Q10 permet la mise en place de ce système en prenant en compte cette contrainte. Par exemple, la gestion des activités externalisées est un élément du SQP dont la mise en œuvre dépend de la taille de l'entreprise. Les analyses d'impuretés sont une activité

souvent externalisée et la gestion de cette activité varie si l'entreprise demande une analyse par an ou plusieurs analyses par mois. Le SQP concerne tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit et possède un cahier des charges bien défini. La conception, l'organisation et la documentation du SQP doivent être claires et structurées pour être compréhensibles et appliquées de façon cohérente. Au niveau de la structure documentaire, plusieurs niveaux hiérarchiques sont présents comme la montre la figure ci-dessous.

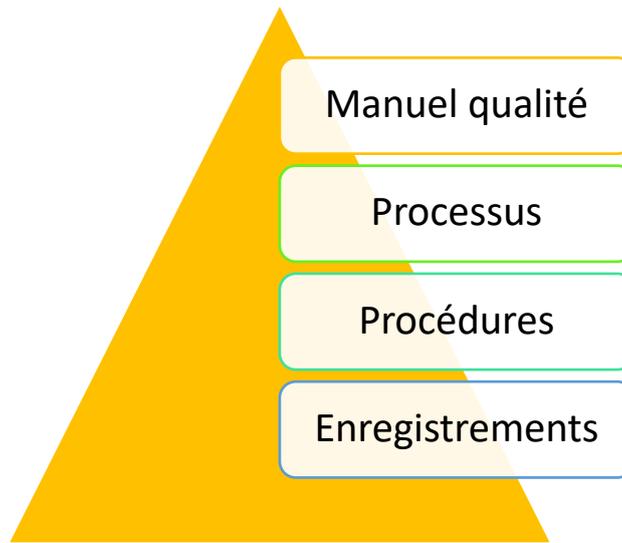


Figure 16. Schéma Organisation hiérarchiques des documents qualité selon le système de qualité pharmaceutique décrit dans les bonnes pratiques de fabrication (5).

Au sommet de la hiérarchie, nous retrouvons le manuel qualité qui permet de décrire le SQP. Ce Manuel est rédigé par le service qualité du site et il inclut la politique qualité, le domaine de d'application de ce système, la responsabilité de la direction, l'identification des processus garantissant le niveau de qualité engagé et la relation entre ces processus. Le deuxième niveau hiérarchique concerne les processus qualité à disposition de l'industrie pharmaceutique. Comme exemple, nous pouvons citer le processus de traitement des déviations ou des réclamations. Par la suite, nous retrouvons les procédures se trouvent au troisième niveau hiérarchique et sont un ensemble de règles internes à l'industrie permettant d'appliquer les BPF. Les enregistrements sont à la base de cette organisation et concernent l'ensemble des données brutes générées lors du processus de fabrication du médicament.

L'efficacité de ce système doit être démontrée à l'aide d'indicateurs de surveillance et la responsabilité de la direction doit être clairement identifiée. Quatre outils sont décrits par la norme ICH Q10 et font partie du SQP (21) :

- *Le système de surveillance du rendement des procédés et de la qualité des produits* : un écart de rendement peut avoir plusieurs causes et l'objectif de cet outil est d'évaluer le risque qualité qu'un écart peut avoir en analysant les causes probables par rapport au procédé.
- *Les « correctives actions and preventives actions » (CAPA)* : outil permettant d'apporter une amélioration de la qualité à l'aide d'actions correctives et préventives et en se basant sur l'analyse de risque d'un événement qui s'est produit et impactant la Qualité du produit.
- *Le système de gestion des changements* : tout changement impactant la Qualité doit faire l'objet d'une étude avec l'ensemble des intervenants concernés. Un comité de gestion des changements est mis en place régulièrement afin de faire des analyses de risque pour prendre une décision. Ces changements sont évalués selon leurs criticités en termes de qualité, l'occurrence et la récurrence de l'événement à l'origine du changement.
- *L'examen par la direction* : concerne les revues annuelles qualité.

Le schéma ci-dessous résume la description du SQP faite par la norme ICH Q10 décrite précédemment.

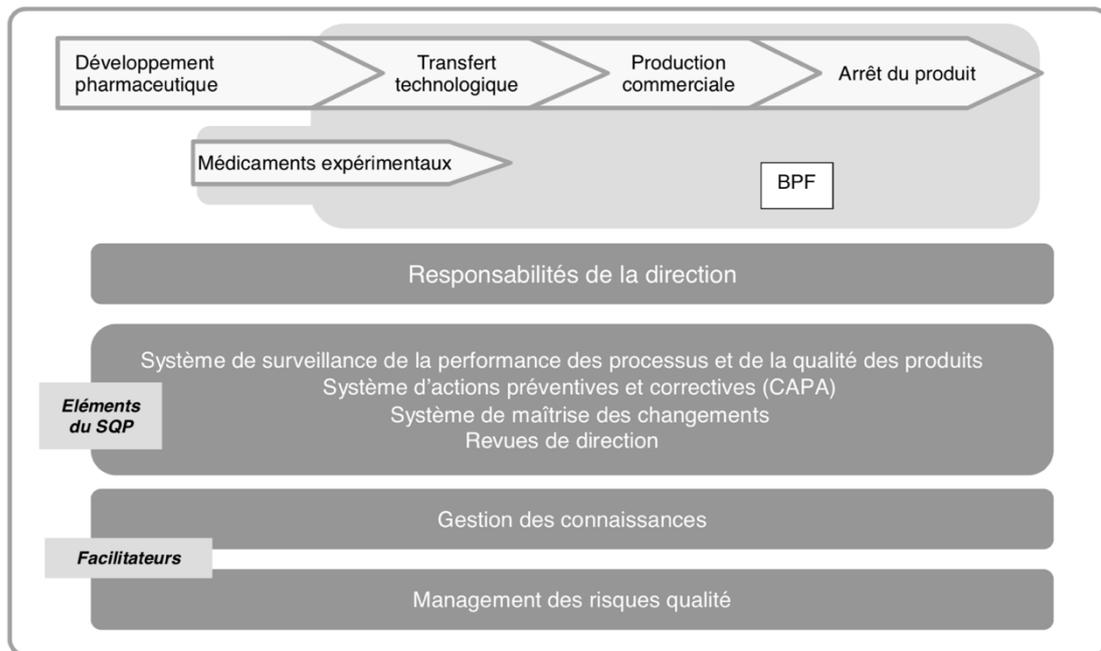


Figure 17. Schéma présentant le système de qualité pharmaceutique selon la norme ICH Q10 (21).I

La direction du site joue un rôle moteur dans la politique qualité en décrivant les orientations et les intentions générales de l'entreprise. La norme ICH Q10 parle d'engagement de la direction sur les points suivants :

- La conception et le maintien du SQP ;
- La définition des fonctions (individuelles et collectives), des responsabilités et des relations existantes entre les unités ;
- La gestion de la communication des problèmes qualité aux encadrements appropriés ;
- L'organisation des réunions de revue de la performance des procédés de fabrication du site ;
- La promotion de l'amélioration continue et
- La mise en place des ressources adaptées pour y parvenir.

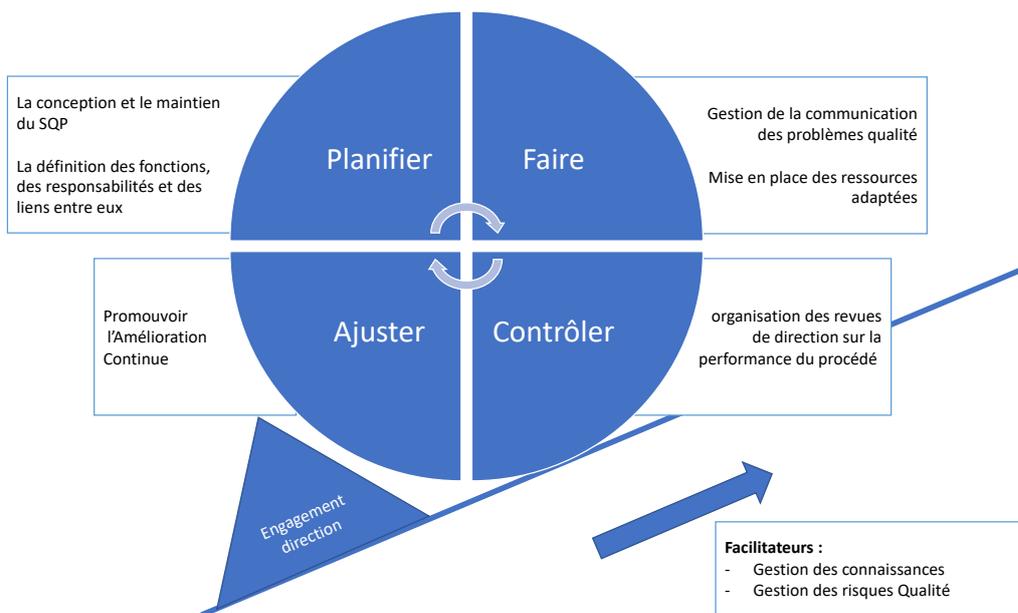


Figure 18. Schéma illustrant le rôle de la direction dans le système de qualité pharmaceutique selon la roue de Deming. (16)

2.2.3. L'amélioration des performances du procédé de fabrication et de la qualité du produit sur un site de production

Comme vu précédemment, l'ICH Q10 intervient sur l'ensemble du cycle de vie du médicament et définit clairement les objectifs de chacune des étapes. Dans cette partie nous nous intéresserons spécifiquement à la partie fabrication commerciale. À cette étape du cycle, la capacité à fabriquer le produit est démontrée et une phase de maîtrise du procédé de fabrication ainsi que de la qualité du produit est assurée. L'amélioration continue est promue par la direction et grâce aux différents outils du SQP.

2.2.3.1. Système de surveillance de la performance du procédé de fabrication et de la qualité du produit

Ce système se base sur l'utilisation des outils de la gestion des risques qualité afin d'établir une stratégie de contrôle de la performance. Sous le terme performance sont regroupées la performance du procédé ainsi que la performance du système de qualité

mis en place par le site. Pour cela, des outils de mesure et d'analyse des paramètres et attributs sont fournis dans la stratégie de contrôle. Prenons l'exemple d'une stratégie de contrôle du nombre de réclamations patients. Les outils de mesures et d'analyse sont une base de données avec la totalité des réclamations traitées et de leurs investigations. Une fois l'analyse faite, la seconde étape consiste à identifier les sources de variation affectant cette performance. Cette identification se fait à l'aide d'outils courants comme l'analyse 5M ou le diagramme de Pareto défini précédemment dans la partie 2.1. Dans cette identification, il faut prendre en compte l'ensemble des retours faits sur la qualité du produit et fournir l'ensemble des connaissances nécessaires au renforcement de la compréhension du produit. De cette analyse est mis en place un plan d'amélioration continue garantissant une amélioration constante de la qualité du produit.

2.2.3.2. Les actions correctives et préventives et les systèmes de gestion des changements

Les actions correctives et préventives (CAPA) sont des outils déjà bien instaurés avec l'ISO 9001 et les BPF. Ils permettent d'éviter l'occurrence et la récurrence d'un événement impactant la qualité du produit. L'ICH Q10 insiste sur le fait que la méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit, du procédé de fabrication et d'améliorer leur compréhension.

La gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue. La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Tout changement doit être évalué en fonction de l'AMM par un comité d'experts garantissant la conformité du procédé de fabrication par rapport à ce qui a été déposé.

Une revue de la direction du site est organisé, avec une périodicité définie selon l'entreprise, et qui permet de reprendre l'ensemble des événements qualité survenues depuis la dernière revue. C'est durant cette réunion que les orientations des actions à mener sont décidés et c'est ce que nous allons voir dans la partie suivante.

2.2.3.3. Revue de la direction sur la performance et du procédé sur la qualité du produit

Trois éléments sont mis à disposition de la direction du site de production pour une évaluation de la performance et du procédé sur la qualité du produit :

- Le résultat des inspections réglementaires, des audits et de toutes les autres évaluations
- Les revues périodiques Qualité
- Toutes les actions de suivi relatives aux précédentes revues de direction

A partir de ces éléments, le système de revue doit identifier clairement des actions appropriées dans le but d'un progrès permanent de la qualité et de la connaissance du produit. C'est dans cette revue que le SQP est remis à niveau en fonction des exigences réglementaires, des forces de propositions innovantes ainsi que des changements d'environnements comme la mise en place d'un nouveau service.

Que ce soit en qualité ou en production, l'amélioration continue doit faire l'objet d'une démarche scientifique de renseignement des problématiques ainsi que l'identification des plans d'actions que nous appelons également le « knowledge management ». La qualité du produit est au centre de toutes les démarches et la bonne compréhension du procédé et des connaissances relatives au produit est le moteur de tout processus de progrès permanent. La norme ICH Q10 est donc une adaptation de ce qui existe déjà dans d'autres domaines comme l'automobile avec le Lean Manufacturing ou l'ISO 9001. Afin de mieux comprendre les concepts présentés durant ce chapitre, nous allons traiter des exemples concrets d'amélioration continue en industrie pharmaceutique.

3. EXEMPLES D'APPLICATIONS INDUSTRIELLES

Dans cette partie sera présentée des exemples d'amélioration continue en industrie pharmaceutique. Dans un premier temps, nous traiterons la problématique des taux d'arrêts techniques en production et ensuite nous présenterons un plan d'amélioration continue élaboré à l'aide d'une gestion des risques qualité. Par souci de confidentialité, les noms des entreprises ne seront pas donnés.

3.1. Suivi du taux d'arrêts techniques à l'aide d'un logiciel de suivi du Taux de Rendement Synthétique

Les arrêts techniques font partie des arrêts non planifiés dans l'entonnoir du temps présenté à la partie « 2.1.3. Le taux de rendement synthétique ». Ces arrêts n'apportent aucune valeur ajoutée, apparaissent de manière imprévisible et peuvent concerner la totalité des équipements de production. Une analyse approfondie de ces arrêts avec un diagramme de Pareto permet d'identifier les types de pannes consommant le plus de ressources. Pour cela, un logiciel de suivi de TRS avec une arborescence bien définie des différents types d'arrêts peut aider cette démarche d'amélioration continue.

Le logiciel présenté dans cette partie s'appelle LHEESA. Il s'agit d'une application développée par une industrie pharmaceutique avec l'aide de son service informatique. Nous nous intéresserons à son utilisation dans une unité de formes sèches.

3.1.1. *Le logiciel LHEESA*

Ce logiciel est spécialisé dans la collecte des données de TRS. Il permet de répertorier dans une base de données toutes les valeurs du temps de production. Il présente deux interfaces :

- **LHEESA temps réel** : utilisé dans les ateliers de fabrication et qui permet de renseigner en temps réel tous les arrêts rencontrés en production. L'opérateur se connecte à un atelier où les horaires et les éléments du produit occupé par

l'atelier sont renseignés également en début de fabrication. A partir de cet instant, le logiciel est configuré pour être en temps utile. Des onglets sont à disposition de l'opérateur pour changer cette configuration en arrêt planifié, non planifié ou arrêt lié à un problème qualité.

- **LHEESA temps différé** : interface servant de « tableau de bord » du logiciel. Cette interface permet de gérer les temps d'ouverture des lignes, l'affectation des ressources humaines et matérielles, mais aussi l'analyse de données. Grâce à la collecte des données en temps réel, l'onglet « saisie des données » dans LHEESA temps différé calcule automatiquement le TRS. Cet onglet donne également la répartition du temps en production selon les différents types d'arrêts et élabore un diagramme de Pareto pour les causes d'arrêts par catégorie.

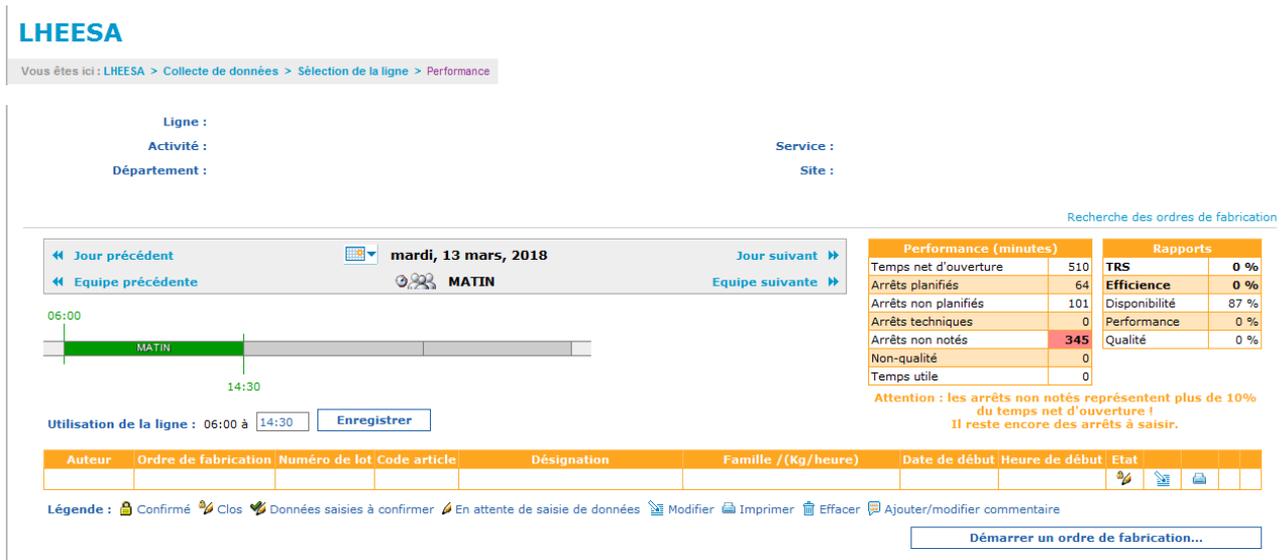


Figure 19. Capture d'écran de l'interface LHEESA temps différé

Pour que l'analyse des données et l'élaboration du diagramme de Pareto se fassent automatiquement sur LHEESA, ce dernier a besoin de l'intégralité des informations suivantes :

- Le temps d'ouverture des ateliers de fabrication que les managers de proximité renseignent en fonction de la planification de production ;
- Les arrêts saisis par les opérateurs sur le temps réel ;
- L'ordre de fabrication produit se trouvant actuellement dans l'atelier ;

- Le débit de production du matériel de fabrication présent dans les ateliers et renseignée dans LHEESA. Cette information est donnée au début du déploiement de ce logiciel sur le site et elle est modifiée si nécessaire au fur et à mesure ;
- Et enfin, la quantité produite pour en déduire ultérieurement, à l'aide des cadences de fabrication, le temps utile de production.

La cadence de fabrication est une donnée fixe, qui peut être modifiée que par l'administrateur du logiciel. Par exemple, pour granuler un lot de produit A d'une taille de 300kg, il faut une demi-heure. La cadence de fabrication du produit A en granulation est donc de 600kg/h. Le reste des informations est renseigné par l'équipe de production.

3.1.1.1. Saisie des temps d'ouverture par le manager de proximité

Cette étape est réalisée en temps différé par les managers de proximité et en fonction de la planification des ateliers. Ces derniers peuvent tourner en :

- 3x8 : Soit 3 opérateurs réalisant 8h de production chacun pour faire tourner l'atelier durant 24h.
- 2x8 : 2 opérateurs réalisant 8h de production, soit 16h d'ouverture d'atelier sur 24h.
- 1x8 : 1 opérateur par jour est affecté sur la ligne, soit 8h d'ouverture sur 24h.

Ligne :
 Activité : Service :
 Département : Site :

Ouverture Ordres de fabrication Performance Résultats Recherche des ordres de fabrication

Planification d'ouverture de ligne pour du : 27/03/2018 Au : 31/03/2018 Chercher

Semaine : 13 Du : mar. 27/03/2018 Au : sam. 31/03/2018

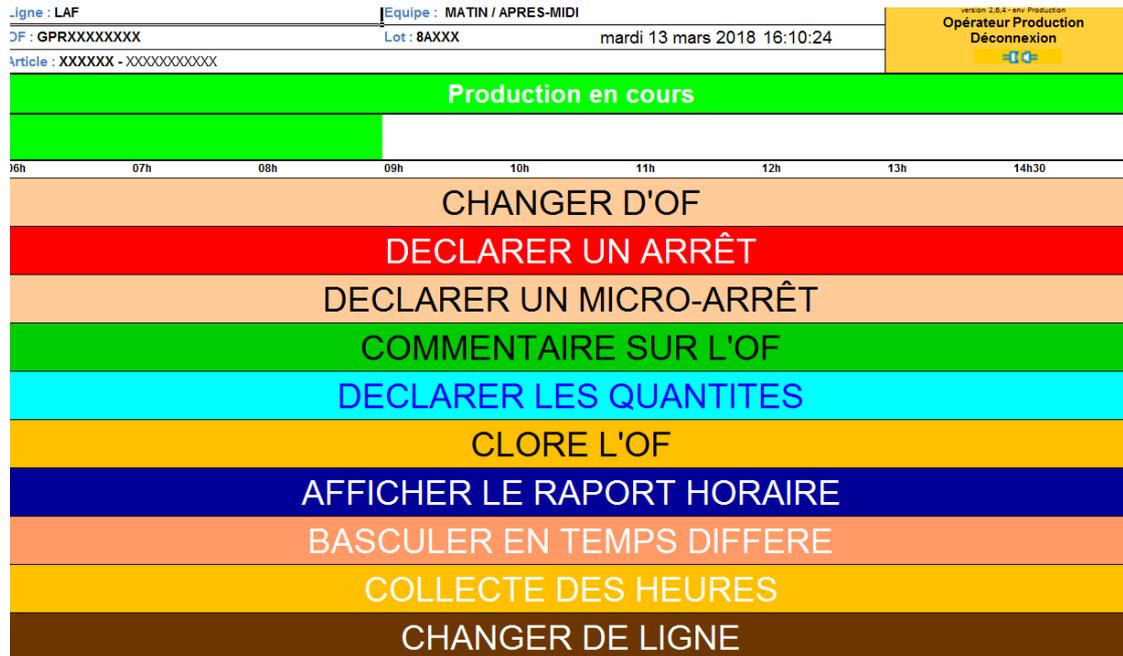
Auteur	Date	Equipe	Ouvert de	Ouvert à	Etat			
	mar. 27/03/2018	MATIN 06h00 à 14h15	06:00	14:15				
	mar. 27/03/2018	SOIR 14:15 à 22:30	14:15	22:30				
	mar. 27/03/2018	NUIT	22:30	06:00				
	mer. 28/03/2018	MATIN 06h00 à 14h15	06:00	14:15				
	mer. 28/03/2018	SOIR 14:15 à 22:30	14:15	22:30				
	mer. 28/03/2018	NUIT	22:30	06:00				
	jeu. 29/03/2018	MATIN 06h00 à 14h15	06:00	14:15				
	jeu. 29/03/2018	SOIR 14:15 à 22:30	14:15	22:30				
	jeu. 29/03/2018	NUIT	22:30	06:00				
	ven. 30/03/2018	MATIN 06h00 à 14h15	06:00	14:15				
	ven. 30/03/2018	SOIR 14:15 à 22:30	14:15	22:30				
	ven. 30/03/2018	NUIT	22:30	06:00				

Légende : Verrouillé Planifié Modifier Effacer

Supprimer toutes les équipes Ajouter des équipes

Figure 20. Exemple de temps d'ouverture d'ateliers dans LHEESA.

L'exemple cité dans la figure 20 concerne un atelier d'enrobage. Cet exemple sera utilisé tout le long de cette partie pour comprendre le logiciel. Il est planifié pour cet atelier une ouverture en « 3x8 » : une équipe de 06h00 à 14h15, puis une autre de 14h15 à 22h30 et enfin une équipe de nuit de 22h30 à 06h00 le lendemain. Tant que l'opérateur ne se connecte par sur une des lignes d'ouverture, celles-ci peuvent être modifiées et/ou supprimées.



3.1.1.2. Saisie des données dans LHEESA temps réel

Figure 21. Aperçu du tableau de bord de LHEESA temps réel.

Lorsque l'opérateur commence sa journée, il se connecte sur LHEESA temps réel et charge le tableau de bord de son atelier comme nous le montre la figure 21. Un Ordre de Fabrication (OF) est attribué par atelier à chaque début de production. Tant que l'opérateur ne saisit pas d'informations relatives à un arrêt, l'interface se met automatiquement en mode « production en cours ». Une barre de progression est située dans la partie haute de l'interface et nous indique la répartition du temps en fonction des arrêts déclarés. Dans la figure 20, aucun arrêt n'est déclaré, la barre de progression est entièrement verte indiquant que l'atelier ne s'est pas arrêté.

La déclaration d'un arrêt se fait par le biais de l'onglet « déclarer un arrêt ». Il existe un onglet « déclarer un micro-arrêt » qui permet d'accéder à des types d'arrêts dont le

temps est prédéfinie comme la mise à jour d'un logiciel présent dans une ligne de fabrication. Pour déclarer un arrêt, une succession d'étapes est demandée à l'opérateur afin de répondre aux questions suivantes :

- **Le type d'arrêt** : Nous retrouvons la même catégorisation des arrêts que dans la partie « 2.1.3. Taux de Rendement Synthétique ». L'arrêt technique est distingué de la catégorie « arrêt non planifié » au vu de sa proportion dans le temps de production.



Figure 22. Aperçu de l'onglet « déclarer un arrêt » de LHEESA.

- **L'équipement concerné** : Une fois l'arrêt technique sélectionné, LHEESA s'intéresse plus précisément à l'équipement concerné. Dans la figure 23, nous retrouvons les quatre principales machines utilisées dans l'atelier d'enrobage pris comme exemple. L'onglet « panne » concerne les autres équipements non référencés dans cette classification.

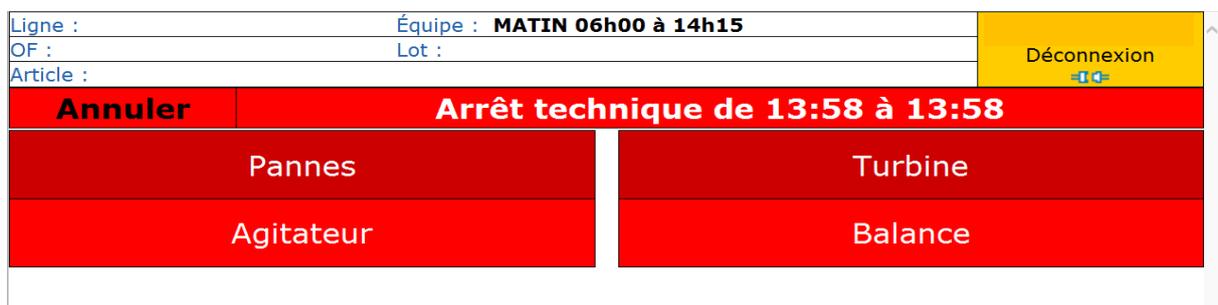


Figure 23. Aperçu de l'onglet "arrêt technique" de LHEESA

- **Le problème et la durée** : Une fois la machine sélectionnée, une nouvelle fenêtre apparaît avec une classification des causes. Cela permet d'automatiser

l'analyse de données. Si une cause n'apparaît pas dans la liste, l'opérateur sélectionnera la catégorie « Divers » en laissant un commentaire (figure 24). Sur la figure 24 sont représentées les causes d'arrêts techniques d'une turbine d'enrobage. La durée peut être modifiée grâce aux onglets « +1 min » et « -1 min » figurés dans le coin supérieur droit de la figure 24.

Annuler	Arrêt technique sur "Turbine"	de	13:58	- 1 min	+ 1 min
		à	13:59	- 1 min	+ 1 min
Commentaire :					
Bras de pulvérisation			Pompe de nettoyage		
Pompe pelliculage			Pulvérisation		
Volet d'extraction			Pupitre de commande		
Pression non conforme			Rotation turbine		
Sabot d'extraction			Soufflage		
Vannes			Panne d'air		
Capteurs			Air de nébulisation		
Divers (commentaires obligatoires)					

Figure 24. Aperçu écran de LHEESA temps réel : les causes d'arrêt pour la machine "turbine" dans un atelier d'enrobage.

3.1.1.3. Déclarer les quantités produites et les arrêts non notés

Une fois la production de l'OF réalisée, la quantité réelle produite est référencée dans l'onglet « Déclarer les quantités » qui se trouve au niveau du tableau de bord LHEESA (figure 22). Cette information permet de calculer le temps de production en fonction des cadences de fabrication de chaque produit référencé sur ce logiciel. Par exemple, si un lot est produit avec une cadence de fabrication de 30kg/heure et que 300kg sont déclarés, le temps réel de production est de 10 heures. Or le lot est resté 15 heures dans l'atelier. Le surplus d'heures est justifié à l'aide des arrêts déclarés par l'opérateur. Si le compte n'est pas bon, le logiciel comptabilise le temps non justifié en « arrêt non noté ». Ce dernier peut être positif s'il y a un oubli de déclaration ou négatif si la cadence de fabrication est mauvaise. Le taux d'arrêt non noté maximum toléré par l'industrie pharmaceutique ayant développé cette application est de 15%. Ce pourcentage toléré est défini par la production, en fonction du nombre d'ouverture de

lignes et du taux de pannes. Au-delà ce de taux, les données sont considérées comme non représentatives de la réalité.

3.1.2. Exploitation des données TRS dans LHEESA

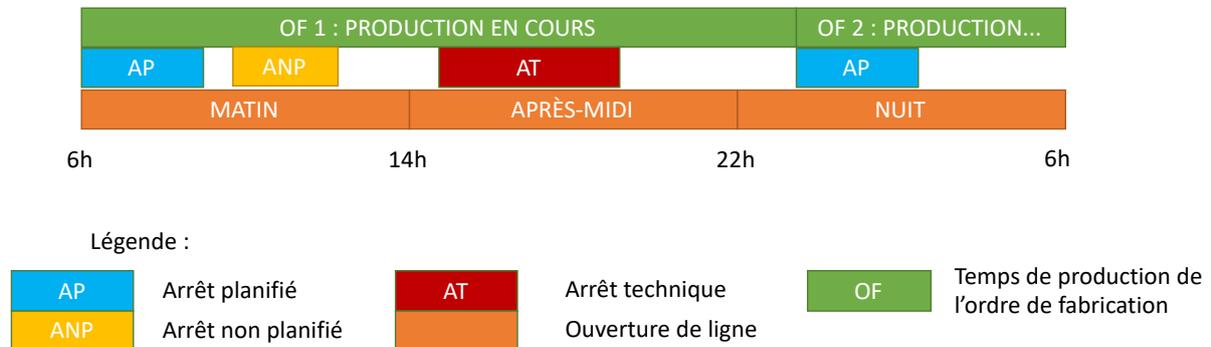


Figure 25. Exemple de répartition du temps de production perçu par LHEESA.

Ce schéma permet d'illustrer de manière synthétique le rôle de chaque donnée saisie dans LHEESA pour le calcul du TRS. Dans ce cas précis, nous sommes dans un secteur compression d'une industrie pharmaceutique, où l'atelier concerné par le calcul du TRS est ouvert en 3x8. Il a fallu 18 heures (de 6h du matin 23h59) pour produire l'OF 1 correspondant à un lot d'une campagne d'un produit X. La cadence de fabrication de celui-ci est de 40kg/h. La quantité déclarée est de 400kg. Il aurait fallu théoriquement 10 heures pour le produire. Pour cet OF nous comptabilisons en plus :

- 2h d'arrêt planifié correspondant à un nettoyage partiel et au montage de la presse à comprimer.
- 1h d'arrêt non planifié correspondant à un contrôle de dureté bloquant, où le manager de proximité doit donner sa validation. Mais ce dernier était occupé par un autre atelier et ne pouvait pas aller directement valider ce contrôle.
- 3h30 d'arrêt technique lié à un défaut de refroidissement du moteur de la tourelle.
- 1h30 d'arrêt non noté qui peut être lié soit à un écart de cadence de fabrication, soit un arrêt technique non noté ou soit une quantité de production final mal renseignée.

Si nous comptabilisons tous ces temps, nous obtenons ce résultat de TRS :

Répartition du temps de production (h)	
Production théorique	10
Arrêt technique	3,5
Arrêt planifié	2
Arrêt non planifié	1
Arrêt non noté	1,5
Total	18

Calcul du TRS	
Temps d'ouverture (h)	18
Temps de production (h)	10
TRS	56%

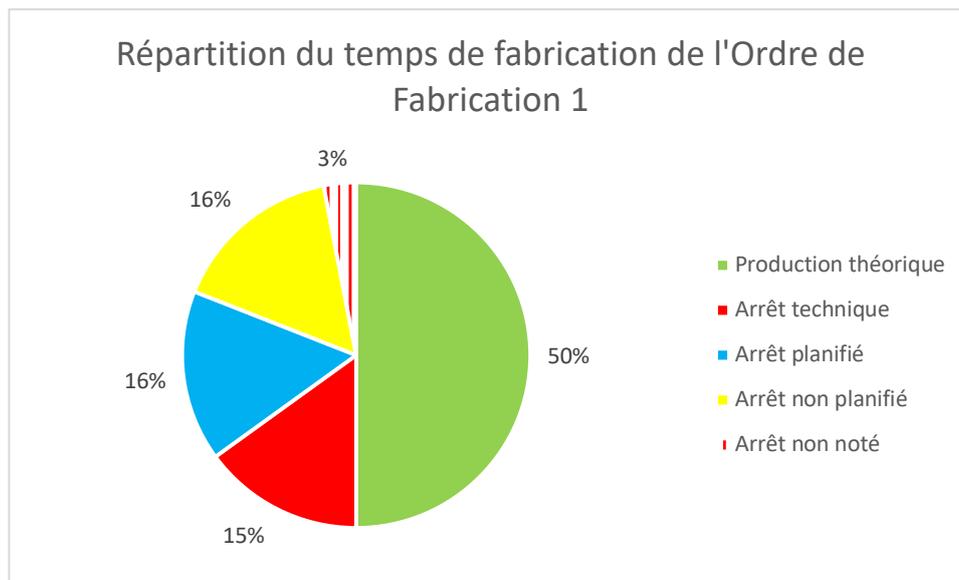


Figure 26. Analyse TRS d'un atelier de compression dans l'entreprise pris comme exemple.

TRS et TRG (rappel des définitions pages 40 à 42) se confondent si l'atelier est destiné à produire sans arrêt durant le temps d'ouverture. Les arrêts planifiés sont perçus comme de la non-productivité. La règle élaborée dans cette entreprise est de confondre ces deux indicateurs. Cela permet d'avoir une vision globale de la répartition du temps de production, bien que les lignes de production en industrie pharmaceutique doivent s'arrêter à minima pour le nettoyage et le vide de ligne.

Pour l'OF 1 le TRS est de 56%. Cela veut dire que seulement 56% du temps consacré à cet OF a généré de la valeur ajoutée, autrement dit à comprimer le grain pour former les comprimés. Il y a 8% d'arrêt non noté, soit inférieur à 15%. Nous pouvons donc

considérer ces résultats comme fiables selon la norme établie préalablement. 19% du temps est consacré à réparer le système de refroidissement du moteur de la tourelle, 6% à attendre la validation d'un contrôle bloquant et 11% au nettoyage et remontage de la presse à comprimer.

En conclusion, l'arrêt le plus important dans la production de l'OF 1 est l'arrêt technique. Afin de diminuer cette part d'arrêt technique, une analyse de donnée sur plusieurs OF est nécessaire afin d'identifier les causes majoritaires. Cela est possible en réalisant un diagramme de Pareto qui se base sur la loi des 80/20 : 80% des effets sont liés à 20% des causes.

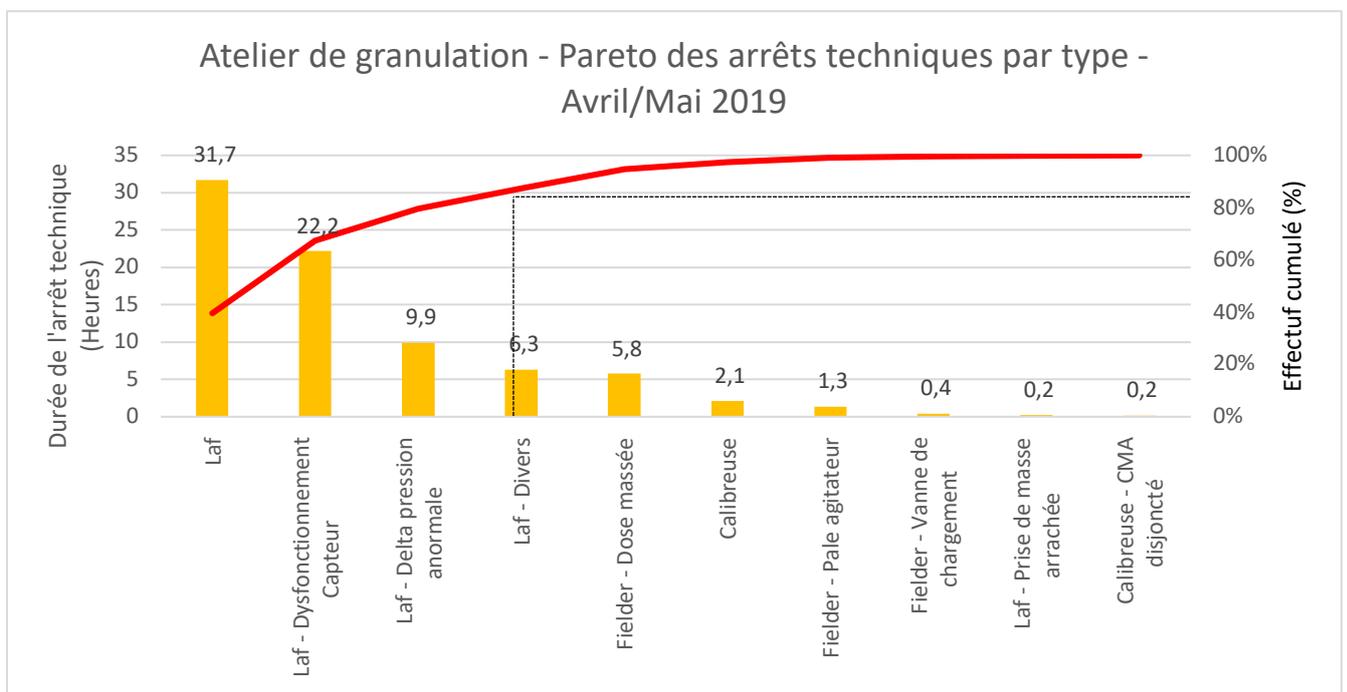


Figure 27. Diagramme de Pareto des causes d'arrêts techniques dans un atelier de granulation selon une extraction des données du logiciel LHEESA.

Afin d'illustrer la démarche d'identification des causes majoritaires par la méthode du diagramme de Pareto, prenons l'exemple de l'analyse des données LHEESA de l'atelier de granulation pour les mois d'avril/mai 2019. Par souci de confidentialité de l'industrie pharmaceutique propriétaire de ce logiciel, nous avons créé des données fictives inspirées de faits réels. Cet atelier permet de granuler un mélange de poudre et est composé de trois principales machines :

- Un mélangeur/granulateur à haut taux de cisaillement de marque Fielder.
- Un LAF de marque Aeromatic®

- Un calibreur de marque de marque CMA.

D'après la figure 27, 80% des arrêts sont liés à trois causes majoritaires :

- **La catégorie LAF** : c'est une catégorie générale qui englobe tous les motifs d'arrêt non catégorisés par LHEESA. Elle représente à elle seule 31,7% des arrêts et englobe l'ensemble des arrêts techniques impactant le LAF. Cette catégorie n'est pas assez pertinente pour identifier la cause racine des arrêts. Il existe d'autres catégories plus précises dans l'arborescence LHEESA.
- **La catégorie : LAF – Dysfonctionnement Capteur** : celle-ci concerne le LAF et la cause racine est clairement identifiée : un dysfonctionnement des différents capteurs du LAF.
- **La catégorie : LAF – Delta Pression anormale** : concernant un arrêt lié à une pression anormale à l'intérieur du LAF.

De cette observation, nous pouvons en déduire que 80% des arrêts concernent les catégories du LAF dont la moitié de ces derniers sans identification de causes racines par le biais de ces catégories. Le gain espéré à la résolution de ces problèmes représente 64 heures de production, soit plus de deux jours et demi en configuration 3x8. Avec ces données chiffrées et quantifiables, nous pouvons déployer des ressources humaines et financières pour mettre en place un plan d'action permettant de diminuer ces arrêts.

Cependant, au vu de cette analyse, il en sort que les catégories référencées dans LHEESA ne sont pas bien exploitées pour cibler la cause racine de ces arrêts. Les valeurs ne sont donc pas exploitables et ne peuvent aboutir à des améliorations. La première étape de ce processus de progrès permanent est de fiabiliser les données.

3.1.3. Amélioration continue de la saisie des données LHEESA

Seule la partie granulation est abordée dans cette partie. Les données sont saisies exclusivement par les opérateurs et les managers de proximités de production. Ce sont les premières personnes concernées par les données TRS. La démarche utilisée pour remédier à cette problématique est la suivante :

- Un état des lieux des données actuelles dans le but d'avoir un point de départ sur la saisie des données,
- Un Gemba pour mieux comprendre les problématiques de l'utilisation du logiciel LHEESA en fabrication,
- L'élaboration d'un plan d'amélioration de la saisie des données,
- La présentation de ce plan à la direction du site pour le déploiement des ressources nécessaires,
- L'exécution du plan d'amélioration sous forme d'un plan PDCA et
- Un retour d'expérience avec la situation actuelle ainsi la situation future souhaitée.

3.1.3.1. État des lieux des données LHEESA saisies en fabrication

Une analyse des données LHEESA a été réalisée sur l'ensemble du secteur formes sèches et sur toute l'année 2017 (Figure 28). 91% des données sont non-remplies en granulation, 26,7% pour la compression et 74% pour l'enrobage. Au vu du fonctionnement du logiciel LHEESA présenté précédemment, trois sources de données non-remplies sont identifiées:

- **Saisie des arrêts techniques par l'opérateur.** 0% des arrêts techniques ont été remplis en granulation comparativement à 3% en compression et 0,3% en enrobage.
- **Des quantités non déclarées** qui ne permettent pas de calculer le temps de production. Le TRS ne représente que 3% en granulation alors qu'il est de 29,9% et 9,9% en compression et enrobage, respectivement.
- **Un temps d'ouverture de ligne** plus long que le réel.

Saisie des données GRANULATION 2017

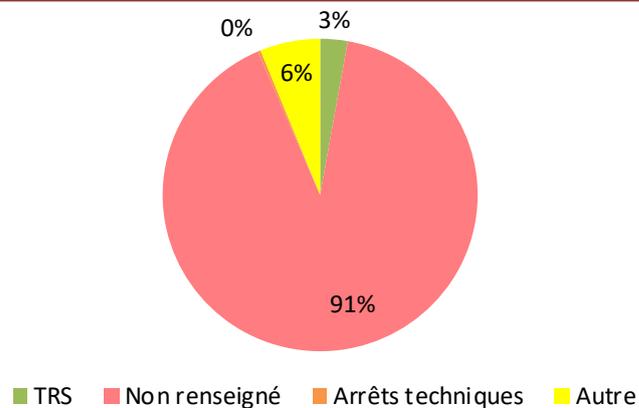


Figure 28. Diagrammes circulaires indiquant la répartition du temps de production en granulation (d'une industrie pharmaceutique dont le nom ne peut être divulgué) en fonction de la saisie des données LHEESA.

Ces données ne peuvent être analysées car le taux de données non renseignées est trop important. Il y a donc une perte d'adhérence à ce logiciel de suivi de TRS. Pour mieux comprendre pourquoi les données ne sont pas saisies correctement, une immersion sur le terrain est nécessaire.

3.1.3.2. GEMBA : Comprendre le phénomène

Une fois dans les ateliers, un échange se fait avec les opérateurs pour répondre à sept items selon la méthode QQQCCP :

- **Quelle est la problématique (QUOI) :** Le manque d'informations dans LHEESA pour analyser les arrêts techniques. L'opérateur de production est informé qu'aucun jugement n'est fait sur la qualité de son travail et que le but est de comprendre les raisons de la mauvaise adhérence au logiciel LHEESA et qu'il peut garder son anonymat s'il le souhaite.
- **La personne concernée (QUI) :** Dans le but de valoriser l'opérateur dans la démarche de résolution de cette problématique, sauf si ce dernier préfère garder l'anonymat.

- **L'atelier concerné par l'immersion (OÙ)** : Dans le secteur granulation.
- **A quel moment l'opération doit être faite (QUAND)** : En temps réel pour la saisie des arrêts.
- **Comment la personne saisit les données (COMMENT)** : Cet item se fait en deux étapes : une observation simple sans prévenir l'opérateur et la deuxième étape consiste à lui demander comment il saisit les données.
- **Combien de fois l'opérateur se rend sur LHEESA (COMBIEN)** : Cette information permet de nous renseigner sur la méthodologie développée par l'opérateur pour saisir les informations.
- **L'intérêt de cette saisie des données (POURQUOI)** : La non-adhérence d'un projet est expliquée dans la majorité des cas par une mauvaise compréhension de son intérêt (18). L'idée derrière cette information est de savoir si l'opérateur sait pourquoi il saisit les données dans LHEESA. La méthode 5S développée par le système de production de Toyota se base sur une phrase de Samuel Smiles « Une place pour chaque chose et une chose pour chaque place » (18). Autrement dit, chaque objet doit avoir une place clairement identifiée. Cela peut s'appliquer également dans les gestes habituels. Si la raison de la saisie des données sur LHEESA n'est pas clairement identifiée, il est normal que les opérateurs de production n'adhèrent pas à 100% à la méthode.

En plus du QQQCCP, une rubrique « suggestions d'amélioration » doit être renseignée au fur et à mesure : Étant donné que ce sont les opérateurs qui saisissent les données, il est préférable que les suggestions d'amélioration viennent d'eux-mêmes.

Après 6 semaines d'immersion, les résultats de cette investigation sont les suivants :

GEMBA GRANULATION		
6 Immersions avec opérateurs		
Ce qui marche	Ce qui ne marche pas	Ressenti opérateurs
Déclaration des heures bien assimilée par les opérateurs, continuer à les encadrer pour qu'ils les saisissent correctement	LHEESA pas adapté à la saisie de temps masqués (quand il y a plusieurs lots en même temps)	Logiciel qui, sur le principe, est intéressant (pour ceux qui ont compris l'intérêt)
	Formation sur le logiciel à revoir, une formation terrain serait peut-être nécessaire	Difficile à gérer en plus de la production
		Un "flicage"
	Ce n'est pas le sujet principal	
Pas de retour sur la saisie des données LHEESA, donc mauvaise compréhension de l'utilité de ce logiciel.	Peut-être bien rempli s'il était adapté à la granulation. Aujourd'hui "75% du logiciel n'est pas adapté"	
Ajout de certains onglets	Création des OF : une "tâche administrative" en plus	

Figure 29. Synthèse du Gemba réalisé sur l'ensemble des ateliers du secteur granulation.

Six immersions ont été réalisées dans sur l'ensemble des ateliers du secteur granulation avec la méthode QQQCCP décrite précédemment. Le secteur granulation comporte 6 ateliers et chaque immersion dure entre un et deux jours. Ce qu'il en ressort principalement est que la saisie des heures est bien assimilée par les opérateurs suite à des formations réalisées précédemment. Mais ce logiciel n'est pas adapté au secteur car il ne prend pas en compte les opérations réalisées en temps masqué comme le calibrage. Lors d'une campagne d'un produit en granulation, la solution ou suspension de mouillage du lot suivant est préparée pendant que la granulation du lot en cours se fait. Lorsque le mélange du grain en cours, avec les excipients de la phase externe, est réalisée, le lot suivant est dans le mélangeur/granulateur pour être granulé. Au final, le temps masqué permet un gain de temps considérable mais il est difficile de le tracer sur LHEESA étant donné qu'une production est dédiée à un OF (autrement dit un lot précis). De plus, d'autres remarques sont récurrentes comme le manque de retour réalisé sur la saisie des données, le côté « surveillance » de la gestion du temps des opérateurs et tout ceci fragilise le projet d'analyse des données LHEESA.

L'axe principal d'amélioration retenu est une formation supplémentaire en travaillant sur les particularités liées au secteur granulation et en expliquant l'intérêt de cette saisie des données.

3.1.3.3. Élaboration du plan d'amélioration continue

En résumé de ces six semaines d'immersion, le logiciel LHEESA est conçu de sorte à standardiser le calcul du TRS et l'analyse des données des différents arrêts. La principale problématique qui freine la saisie des données en production est que le logiciel ne prend pas en compte les particularités de chaque secteur. Il n'est pas possible de saisir les données de la même manière aussi bien en conditionnement qu'en granulation, d'où l'importance de la bonne connaissance du procédé de fabrication de chaque secteur. Il est donc indispensable de définir des règles de saisie des données spécifiques à chaque secteur en collaboration avec les opérateurs. Trois étapes dans la saisie des données LHEESA sont concernées par ce point :

- **La gestion des OF** : LHEESA ne peut prendre qu'un OF en même temps même s'il y a plusieurs étapes de fabrication réalisées en temps masqué comme en granulation. L'objectif est de définir le moment du flux où il faut ouvrir et fermer les OF réalisés en temps masqué.
- **Déclaration des arrêts** : Il faut définir clairement le moment durant lequel il faut saisir les informations.
- **Remontée d'information** : Ce point est commun pour les trois secteurs. L'objectif est de mettre en place un « rituel LHEESA » pour faire partager les décisions prises suite à l'analyse des données. Cette pratique motiverait les opérateurs à remplir correctement LHEESA.

Afin d'améliorer l'adhérence des opérateurs à ce projet, de nouvelles modifications de l'arborescence des arrêts peuvent être fait ajoutés par l'administrateur du logiciel et à tout moment à la demande des opérateurs. La deuxième problématique concernant la saisie des données est la formation des opérateurs. Cette formation a été réalisée il y a quelques années mais elle a été perçue comme incomplète car elle manque de pratique. L'objectif est de réaliser une formation de 20 minutes par petits groupes de quatre opérateurs. Celle-ci se déroule en deux étapes :

- Une première étape théorique permettant d'expliquer l'intérêt de LHEESA pour les arrêts techniques et de montrer le retour d'information espéré.
- Une deuxième étape pratique avec des cas concrets et avec l'aide d'un simulateur créé sur Excel spécialement pour la formation.

Et enfin, la troisième action à réaliser est de définir un flux d'information sur la collecte de données pour mettre en place un retour aux opérateurs et la mise en place de plan d'actions pour diminuer le taux de pannes en fabrication.

3.1.3.4. Définir les règles spécifiques d'utilisation du logiciel pour la granulation

En granulation trois cas sont identifiés :

- **Dans le cas d'une production sans panne** : La durée de l'OF en début de campagne dans LHEESA comportera les étapes de chargement au calibrage. Le mélange qui se fait en temps masqué n'est pas pris en compte. Pour les OF en cours de campagne, leurs ouvertures dans LHEESA se fait lorsque le calibrage de l'OF précédent se termine comme décrit dans la figure 30.

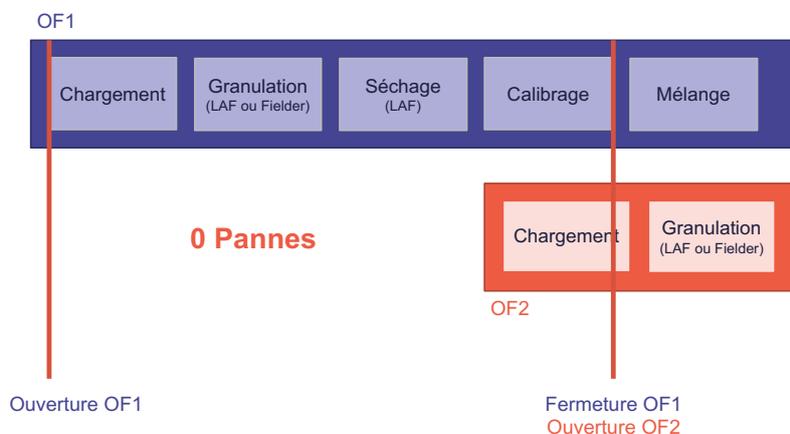


Figure 30. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une production sans panne.

- **Dans le cas d'une panne avant ou pendant le calibrage** : il n'y a pas de chevauchement d'OF, la panne est donc déclarée sur l'OF en cours.

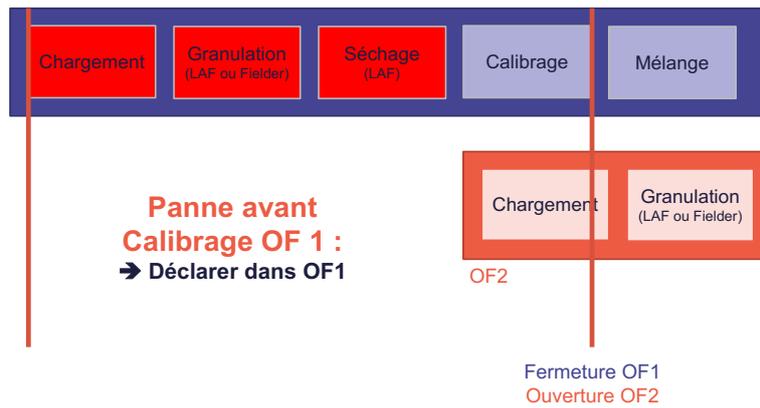


Figure 31. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne avant l'étape de calibrage pour l'Ordre de Fabrication n°1.

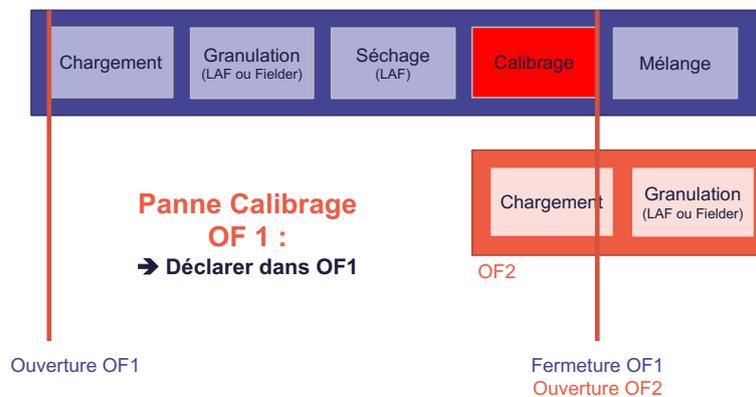


Figure 32. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne pendant l'étape de calibrage pour l'Ordre de Fabrication n°1.

- **Dans le cas d'une panne lors du chargement ou de la granulation du lot suivant :** L'OF en cours est fermé pour déclarer la panne sur l'OF suivant. Cela fausse le temps de production car la cadence de fabrication est préenregistrée dans LHEESA, mais l'objectif de l'analyse TRS en fabrication est le suivi du taux de panne.

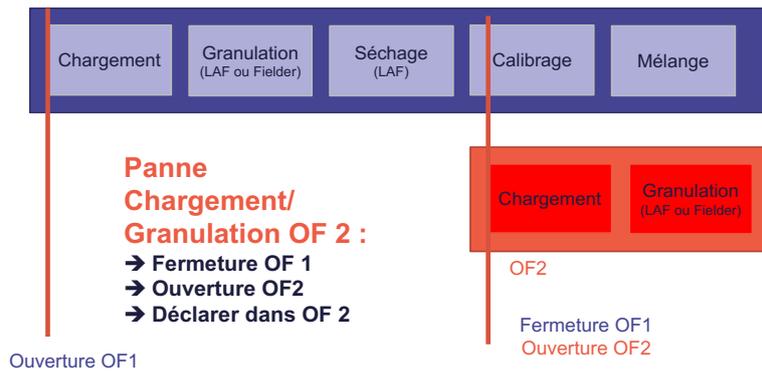


Figure 33. Schéma représentant la saisie des données LHEESA dans le cas d'une panne pour l'Ordre de Fabrication n°2.

3.1.3.5. Les formations LHEESA

Le déroulement de cette action est réalisé selon un plan PDCA :

- **Plan (Planifier) :** Les différentes réunions de formation ont été négociées avec les managers de proximité de sorte à avoir les quatre personnes durant 20 min. Voici en détail les formations réalisées.
- **Do (Réaliser) :** Les formations se sont déroulées comme prévues, avec une partie théorique et une partie pratique. La simulation LHEESA est déployée sur tous les ordinateurs des ateliers avec le support de formation de sorte à ce que les nouveaux arrivants puissent être auto-formés en plus d'un accompagnement de leurs tuteurs de formation.
- **Control (Contrôler) :** Le contrôle de la saisie des données LHEESA s'est fait à l'aide d'audits de 5 min, où des questions relatives à la saisie des données sont posées à l'opérateur pour savoir si la formation a été efficace.
- **Adjust (Ajuster) :** Les contrôles ont été réalisés au fur et à mesure des formations. Cela permet d'ajuster le contenu des formations en fonction des expériences terrains. De plus, des retours d'information sur la saisie des données ont été effectués et qui ont été une occasion d'échange sur l'utilisation de LHEESA.

3.1.4. Résultats et bilan des actions mises en place

Après deux mois d'immersion et de formations, une analyse de données a été réalisée en corrigeant les temps d'ouverture des différents ateliers et en déclarant les quantités des produits fabriqués. Une nette amélioration a été observée en granulation, avec seulement 3% d'arrêts non notés. Le TRS est de 50% et les arrêts techniques saisis par les opérateurs représentent 15% du temps de production. Nous pouvons en déduire que les arrêts en granulation sont correctement saisis et que les proportions des différents arrêts reflètent bien la réalité terrain.

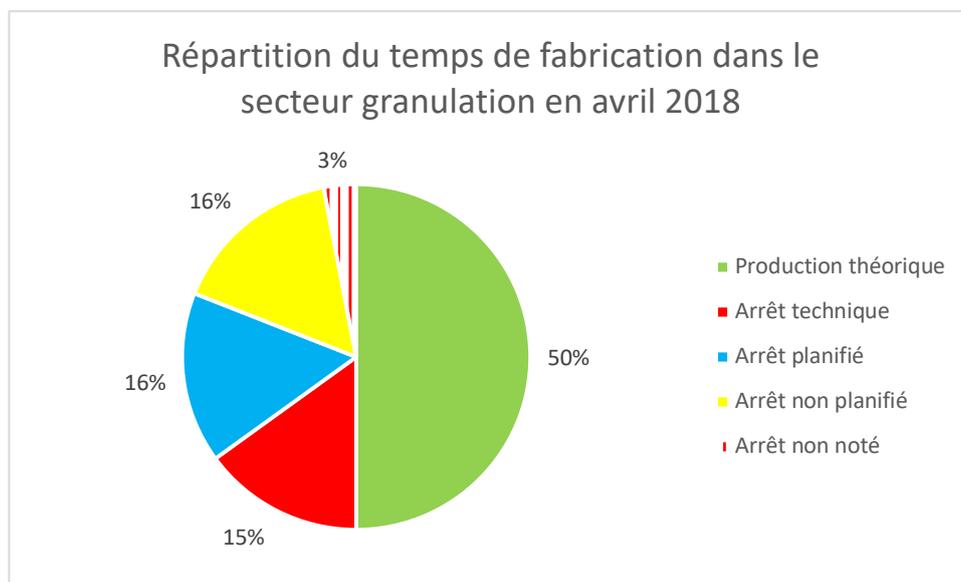


Figure 34. Diagramme circulaire représentant la répartition du temps selon l'analyse de données TRS sur LHEESA après les actions mises en place.

3.2. Gestion des risques qualité et mise en place d'un plan d'amélioration continue

Dans le cadre d'une revue annuelle qualité site, un site de production pharmaceutique (dont le nom n'est pas divulgué) met en place un plan d'amélioration continue sur les motifs de non-qualité générant le plus d'évènements chronophages. Cette application est un exemple concret de la mise en place d'une démarche d'amélioration continue selon l'ICH Q10.

3.2.1. *Méthodologie*

L'étude des risques qualité s'est fait sur cinq types de problématiques :

1. les réclamations,
2. les retraitements,
3. les dérogations,
4. les anomalies de production et
5. les résultats de contrôle qualité hors spécifications ou hors tendances.

L'objectif est d'identifier par la suite les causes majeures de ces problématiques, de sélectionner celles qui correspondent à la définition du risque qualité et d'établir des axes d'amélioration. L'outil utilisé pour les identifier est le diagramme de Pareto et le critère de sélection se fait sur la récurrence des problématiques et les coûts générés pour l'entreprise de ces non-valeurs ajoutées.

3.2.2. *Contamination en particules métalliques des grains vrac*

3.2.2.1. *Approche technico-réglementaire du risque Qualité*

La contamination est définie dans les BPF comme « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. » (1).

Trois types de contamination sont identifiés dans cette définition :

- **La contamination chimique** : due à des substances de composition chimique connue et servant aux différentes opérations de fabrication (2),
- **La contamination microbiologique** : due à l'ensemble des microorganismes pouvant se développer suivant des conditions environnementales propres à l'entité vivante (2),
- **La contamination de matière étrangère** : peut-être soit une contamination d'un produit par un autre (3) (contamination croisée), soit due à une particule non viable et inerte (dans ce cas nous parlerons de contamination particulaire), soit en une matière d'élément étranger à la composition de la formule.

En production, le choix des matériaux en contact direct avec le produit est primordial pour éviter un risque de contamination et assurer la sécurité du patient. Cette contamination peut être liée à une interaction contenu/contenant ou un relargage de particules lié à la corrosion. *Le point 3.39 des Bonnes Pratiques de Fabrication* émet un paragraphe à ce sujet : "Le matériel de production ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée". C'est donc la qualité finale du produit qui est évaluée sur le risque de contamination particulaire. Cependant, comment être conforme à la réglementation en vigueur dans le cas de la contamination en particule métallique alors que la plupart du matériel de production est fait de métal ? Pour répondre à cette question, une approche à trois niveaux est requise (24) :

- *Le premier niveau* est la détection de particules métalliques dans le lot. La contamination existe, elle est détectée et c'est une correction qui est mise en place pour éliminer le risque.
- *Le deuxième niveau* est la suppression du risque de relargage métallique. Le risque existe, il n'est pas encore détecté et des moyens sont mis en œuvre afin de l'éviter.
- *Le troisième niveau* est la prévention. Le risque n'existe pas mais les moyens sont mis à disposition pour prévenir celui-ci.

Un exemple par niveau est donné dans cette partie. Ces exemples ont fait l'objet de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique pris comme exemple dans cette partie.

1. Le détecteur de particules métalliques (premier niveau)

Le détecteur de métaux en production a pour fonction de discriminer des particules métalliques et ferromagnétiques reconnues dans son programme du produit sain non contaminé. Il est placé en fin de production dans le secteur répartition, c'est-à-dire après la compression (dans le cas où ils sont comprimés) ou après la mise en gélule. Un schéma de fonctionnement de cet appareil est représenté dans la Figure 35. Les comprimés ou gélules à contrôler passent par un convoyeur qui les amène vers l'antenne servant à la détection de particules métalliques et ferromagnétiques. Cette dernière est constituée d'une bobine émettrice d'ondes électromagnétiques qui envoie des signaux à une bobine réceptrice. Ce convoyeur continue après l'antenne et répartit les comprimés ou gélules vers une valve mécanique. Celle-ci permet de sélectionner une voie spécifique en fonction du signal émis par la bobine réceptrice :

- *La sortie produit contaminé* : s'il y a présence de particules métalliques au niveau de l'antenne, le champ magnétique sera perturbé et l'alerte sera donnée à la valve qui va sélectionner cette sortie. Le produit sera donc éjecté vers un bac de récupération de « comprimés rejetés » jusqu'à la fin de la perturbation électromagnétique.
- *La sortie produit non contaminé* : lorsqu'il n'y a pas d'alerte, donc pas de variations électromagnétiques, la valve est ouverte du côté de cette sortie.

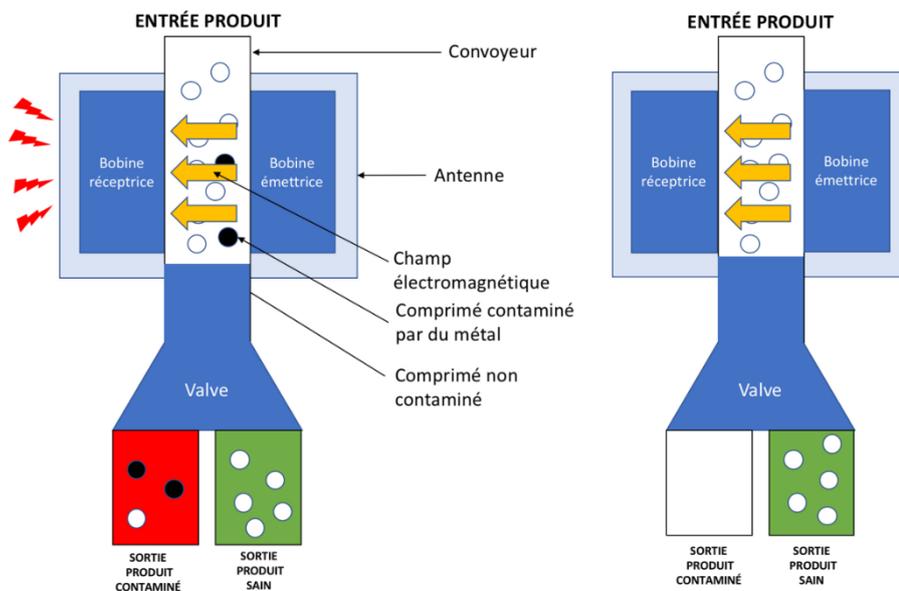


Figure 35. Schéma de fonctionnement d'un détecteur de métaux pour des comprimés et/ou des gélules. L'exemple pris dans ce schéma est un lot de comprimés (schéma inspiré d'un détecteur de métaux en place dans l'industrie pharmaceutique pris comme exemple pour cette partie : CEIA® THS/PH21-FFV).

Trois paramètres sont importants pour la gestion du risque de contamination aux particules métalliques :

- **La sensibilité de l'antenne du détecteur :** Cela correspond à la plus petite variation du champ électromagnétique que l'appareil peut détecter. Cette variation est dépendante du type de métal détecté. Et c'est pour cela que cette sensibilité est exprimée en unité métrique, correspondant au diamètre de la bille métallique ayant la masse nécessaire pour faire varier le champ au-delà du seuil de sensibilité. Par exemple, les éléments ferreux sont détectés à un diamètre minimal de 0,3mm.
- **La vitesse de commutation de la vanne :** Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que la vanne change de position sans qu'il y ait des erreurs contaminations vers la sortie "produit sain".
- **Le débit de passage du produit :** Ce paramètre est dépendant de la méthode d'insertion du produit vers le détecteur de métaux. Les comprimés sont insérés manuellement à l'aide d'une pelle vers la goulotte de chargement du détecteur de métaux.

2. La suppression du risque (deuxième niveau)

Certains containers de stockage intermédiaire des produits semi-ouvrés sont en aluminium. Bien que plus corrosif et plus fragile, ce matériau présente des avantages considérables à l'acier inoxydable, notamment le coût du container et sa légèreté. Cependant, Le risque de relargage de particules est plus important qu'avec l'acier inoxydable. Pour y remédier, une sachet en polyéthylène a été placé à l'intérieur des containers en aluminium durant le stockage intermédiaire. C'est une approche du deuxième niveau parce qu'on a supprimé le risque de relargage de particules métalliques en remplaçant le contenant en contact direct avec le produit. Cependant, il existe toujours des risques qui amènent indirectement à une contamination métallique comme la déchirure du sac en polyéthylène.

3. La prévention du risque (troisième niveau)

La conception d'un matériel de production doit prendre en compte le risque de relargage de particules métalliques. L'acier inoxydable est un exemple de choix. Il s'agit d'un alliage contenant essentiellement du fer et du chrome dont la composition permet de répondre à quatre paramètres (25) :

- **La résistance à la corrosion** : Une fine couche d'oxyde de chrome se forme en contact de l'oxygène ambiant et lui procure cette propriété,
- **Les propriétés mécaniques** : Comme la plasticité, la résistance aux chocs,
- **Les opérations de fabrication** : est-ce que le matériel utilisé a une répercussion sur les opérations de fabrication ?
- **Le prix** : d'achat (incluant la durée de vie du matériel) et d'entretien. Il s'agit du rapport qualité/prix du matériel utilisé.

Il existe différents types d'alliages et la nomenclature par l'American Iron and Steel Institute (AISI) permet de les classer en fonction de leurs compositions chimiques (25). Les aciers inoxydables AISI 316L et 304L sont ceux utilisés en industrie pharmaceutique majoritairement alors qu'il n'y a aucune obligation sur le choix du composant des différents matériaux de production. Les SA et les excipients étant majoritairement des acides et des bases faibles, ces deux types d'acier inoxydable sont un bon compromis entre la résistance à la corrosion et les propriétés mécaniques. *L'AISI 316L* est utilisé pour un contact direct avec le produit car c'est le plus résistant

à la corrosion. En revanche, il présente un risque de relargage de particules plus élevé que l'*AISI 304L*. Ce dernier, plus résistant, est plus à risque de réagir avec le produit. L'*AISI 316L* est donc utilisé majoritairement pour un contact direct avec le produit, et le *304L* pour des opérations de fabrication provoquant des frottements importants ou pour les parties du matériel qui ne sont pas en contact avec le produit. Cependant, ces deux types d'acier sont très coûteux, ce qui peut être un facteur limitant dans les industries.

Tableau 1. Tableau récapitulatif du choix de l'acier inoxydable dans la composition des matériaux de production (25).

Type d'acier	AISI 316L	AISI 304L
Résistance à la corrosion	+++	+
Résistance mécanique	+	+++
Utilisation préférentielle	Pour les parties en contact direct avec le produit	Pour les surfaces subissant des frottements et contraintes mécaniques importants

Dans l'exemple d'application industrielle que nous présenterons, nous sommes dans un cas de premier niveau de risque avec comme difficulté de détecter des particules métalliques dans des grains destinés à la mise en fûts pour expédition en vrac.

3.2.2.2. Contexte et identification du problème

Une analyse de données des réclamations sur des grains expédiés en fûts a été effectuée sur des données allant de janvier 2015 à avril 2017. Le choix de cette durée permet d'obtenir assez de données pour pouvoir prioriser les plans d'action à mettre en place par la suite. De plus, seules les réclamations justifiées, autrement dit les réclamations portées sur des faits prouvés lors de l'investigation qualité, sont prises en compte dans l'analyse de données pour avoir un résultat pertinent à la gestion du risque Qualité. Un diagramme des causes de réclamation les plus fréquentes est représenté dans la figure 36.

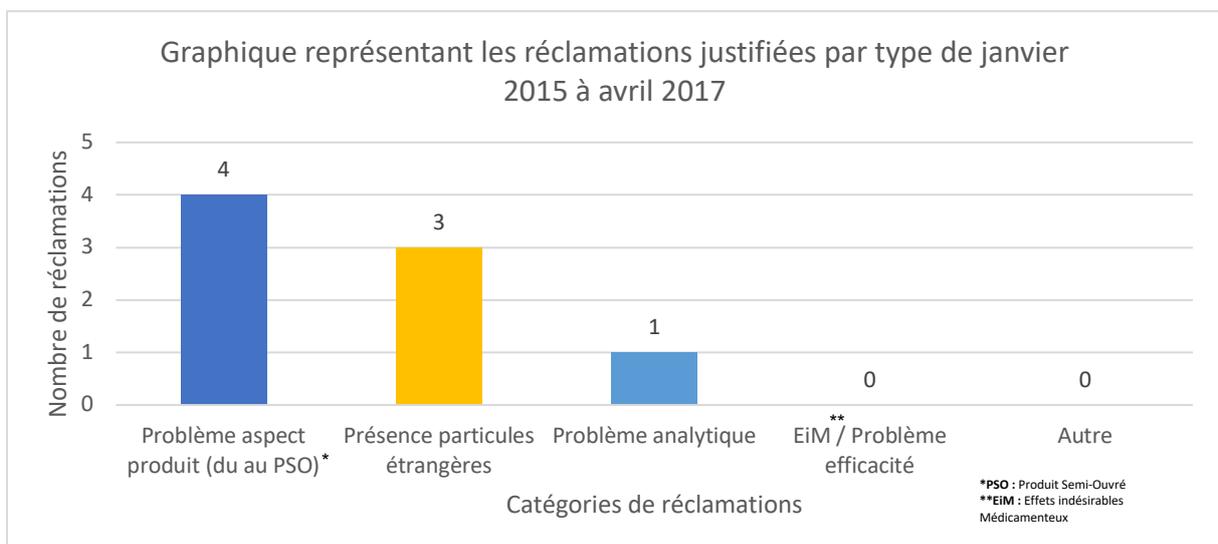


Figure 36. Graphique représentant le nombre de réclamations justifiées en fonction du type de janvier 2015 à avril 2017. Les types ont été définis au préalable par le service Assurance Qualité.

D'après la Figure 36, 8 réclamations justifiées et liées à la mise en fût de grains vrac ont été enregistrées de janvier 2015 à avril 2017. Ces dernières sont réparties en trois types :

- **Le problème aspect produit dû au produit semi-ouvert :** type de réclamation lié à un défaut d'aspect du produit semi-ouvert, autrement dit du produit intermédiaire dans le procédé de fabrication. Seuls les grains vrac mis en fûts sont envoyés en tant que produit semi-ouvert.

- **La présence de particules étrangères** : type de réclamation en lien avec une observation de particules étrangères dans le produit. L'origine de cette particule fait partie de l'étape d'investigation par la suite.
- **Le problème analytique** : type de réclamation en lien avec un problème lors du contrôle qualité telle qu'une dissolution non conforme.

La présence de particules étrangères et le problème d'aspect produit lié au PSO sont les catégories les plus représentées dans cet exemple. De plus, pour la présence de particules étrangères, deux réclamations sont liées à l'observation de particules noires présentes à la surface du fût de grains. L'analyse de ces particules a montré qu'il s'agit de particules métalliques. De plus, des cas similaires ont été observés avant d'être expédiés et ce qui accentue la criticité de cette réclamation. La correction menée suite à cette réclamation a été de rappeler le lot et de faire un retraitement par tri manuel. Cela peut être assimilé à la suppression du risque dans l'approche à trois niveaux présentés dans la partie « 3.2.2.1. Approche technico-réglementaire du risque qualité ». Au vu de la gravité de l'anomalie, la mise en place d'un plan d'action corrective et préventive est nécessaire pour éviter la récurrence de ce problème. En effet, un détecteur de métaux a été placé en fin de granulation pour les produits livrés en vrac.

3.2.2.3. Mise en place du détecteur de métaux

La mise en place d'un détecteur de métaux en fin de granulation nécessite que celui-ci puisse accueillir dans son convoyeur un débit de poudre qui pourrait convenir à la sensibilisation du détecteur. L'objectif est d'éjecter les corps métalliques de la même précision que pour les détecteurs de métaux en fin de compression ou de mise en gélules. Le détecteur de métaux utilisé est le CEIA THS/PH21E-FFV, un détecteur de métaux spécial poudre. Il possède la même structure que celui schématisé dans la figure 35 avec une valve de sélection verticale et un commutateur en « Y » inversé permettant une bifurcation plus adaptée à un débit de poudre (introduit manuellement comme pour les comprimés) qu'une barrette de sélection retrouvée dans des versions pour comprimés. Le convoyeur d'origine en plexiglass est remplacé par un autre usiné sur-mesure et avec un matériau antistatique évitant que le grain colle aux parois : le PE-UHMW (polyéthylène autolubrifiant à ultra haut poids moléculaire).

Au vu des événements générés par la présence de particules métalliques dans le lot, le détecteur de métaux en fin de granulation devient une opération critique puisqu'il est utilisé comme barrière à cette problématique. Sa qualification est donc nécessaire dans le cadre de la gestion du risque. La qualification des équipements, des installations, des utilités et des procédés utilisés pour la fabrication de médicaments est décrite dans l'annexe 15 des BPF. Le processus de qualification est réalisé selon 5 étapes (21) :

- **La qualification de conception (QC)** : Cette partie s'intéresse au respect du cahier des charges client de l'appareil et à sa conformité aux normes réglementaires applicables. Elle permet aussi de vérifier que le matériel présente bien un certificat de conformité et de respect des normes réglementaires.
- **La qualification d'installation (QI)** : Le détecteur doit être installé selon les spécifications du fournisseur et cette étape permet de s'assurer que l'utilisateur est bien aux normes requises. De plus, l'environnement ne doit pas perturber le fonctionnement de l'appareil.
- **La qualification opérationnelle (QO)** : L'utilisateur doit s'assurer du bon fonctionnement de l'appareil dans les conditions normales d'utilisation et celles les plus défavorables.
- **La qualification de performance (QP)** : Cette étape permet d'assurer que l'appareil fonctionne correctement avec les produits concernés. Une série de tests doit prouver que la qualification opérationnelle est fonctionnelle pour les produits concernés.

La qualification des performances fait suite à la qualification d'installation et celle opérationnelle. Elle est réalisée selon un protocole défini en interne par le service Qualification, Développement Industriel, Production et Assurance Qualité. Les tests sont déroulés conformément aux BPF.

Pour respecter les exigences de l'annexe 15 des BPF, deux produits sont choisis par l'industrie pharmaceutique et pour la réalisation de la qualification des performances des détecteurs de métaux :

- Un produit A choisi pour son comportement électrostatique et qui a tendance à donner des faux positifs lors du passage en détecteur de métaux.

- Le produit B choisi pour son procédé de fabrication. C'est le produit qui est le plus en contact avec des matériaux susceptibles de générer des particules métalliques.

Les pires situations sont réunies en utilisant ces deux produits pour la qualification des performances. Un test doit être effectué pour chaque type de matériau susceptible de contaminer le produit :

- Morceaux de containers en aluminium,
- Morceaux de grille du calibre en AISI 304L,
- Morceaux de containers de AISI 316L et
- Pastilles de calibrage du détecteur de métaux.

Ces conditions englobent la totalité des matériaux utilisés lors du procédé de fabrication des grains vrac. Les morceaux de containers et de grille de calibrage sont obtenus à l'aide d'une lame en tranchant ces derniers pour obtenir des copeaux. Chaque test est réalisé deux fois : En vitesse lente (passage doucement avec la pelle de sorte à générer un filet fluide), et en vitesse rapide (colmater l'entonnoir et laisser couler).

3.2.2.4. Bilan de l'action

La mise en place du détecteur de métaux a diminué le risque de présence de particules métalliques dans les lots de grains vrac mis en fûts. Les réclamations sur cet événement ne se font plus et les anomalies en cours de production sont diminuées par trois. Cependant, les éjections sont significatives (plus de 20kg dans certains lots), ce qui nécessite un repassage sur détecteur de métaux pour affiner la quantité de grain réellement contaminée par la présence de particules métalliques. Ces faux positifs sont liés aux bruits électromagnétiques parasitant la détection :

- Le caractère électrostatique du grain,
- Les vibrations environnantes et
- L'introduction manuelle des grains dans le convoyeur, pouvant entraîner des vibrations non-contrôlées.

Une analyse de tendance sur les éjections doit être réalisée pour améliorer les performances de ce procédé de fabrication du grain.

CONCLUSION

Le processus de progrès permanent se définit comme la démarche permettant à une entreprise d'évoluer constamment pour atteindre ses finalités (2). L'industrie pharmaceutique a la particularité de répondre à un besoin de santé publique et doit parvenir à prouver la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit démontrées lors de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché (21). Le processus de progrès permanent permet d'être le plus proche de cet objectif tout en réduisant les gaspillages inutiles en ressources humaines et matérielles.

Un bon processus de progrès permanent nécessite la connaissance du procédé de fabrication et du produit. Par exemple, la granulation est une opération de fabrication permettant d'améliorer les propriétés d'écoulement d'une poudre et d'assurer l'homogénéité des doses de substances actives par unité. L'objectif est donc d'assurer que cette homogénéité soit respectée de la plus efficiente des manières. Pour cela, une démarche scientifique, comme une analyse Pareto, permet d'identifier les sources de gaspillages et les motifs de non-qualité. Une démarche d'amélioration continue est mise en place suite à des observations pour améliorer le procédé de fabrication. Parmi les démarches d'amélioration continue, le Lean manufacturing a fait ses preuves dans l'industrie automobile et commence à en faire en pharmaceutique. Son utilisation nécessite une adaptation de ses fondements aux Bonnes Pratiques de Fabrication. La norme ISO 9001 a été également par la norme ICH Q10 plus adaptée aux sites de production.

Quel que soit la démarche d'amélioration continue utilisée, la bonne gestion des connaissances et des procédés de fabrication est nécessaire pour mieux comprendre les motifs de gaspillage. Cette notion a été prouvée le long des deux exemples d'applications industrielles cités dans la thèse.

La place du pharmacien dans le processus de progrès permanent est centrale. Sa connaissance du médicament, son expertise en galénique et sa capacité de synthèse permet de comprendre la logique d'un procédé de fabrication et d'en déduire ses points d'amélioration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chauveau S. Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale. Histoire, économie et société. 1995;14(4):627-42.
2. Womack JP, Jones DT. Système Lean : penser l'entreprise au plus juste. Montreuil: Pearson. 2012 ; 438 p.
3. Goldratt E.M. Le But, un processus de progrès permanent. Afnor. 2017 ; 422 p.
4. Le Hir A., Chaumeil J-C., Brossard D. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Elsevier Masson. 2009 ; 382 p.
5. Gayot A. Cours du Professeur Anne Gayot. Master 2 Pharmacie Galénique Industrielle. 2018.
6. Chitu TM, Oulahna D, Hemati M. Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties. Powder Technology. 2011;206(1-2, SI):25-33.
7. Boudiaf Y. Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide. Université de Lorraine. 2009 ; 84 p.
8. Frogerais A. La production des formes sèches aux USA après la Seconde Guerre mondiale. 2017 ; 38 p.
9. Gauthier X. Comparaison de deux techniques de granulation humide. Université de Lorraine; 2003 ; 84 p.
10. Rankelli AS, Lieberman HA, Schiffman RF. Drying, the theory and practice of industrial pharmacy. Lea&Febiger. 1986 ; 327 P.
11. Levacher E. Phi 41: pharmacotechnie industrielle. Tours I.M.T. 2016 ; 673 p.
12. Sinko J.P. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. Wolters Kluwer. 2011. 647 p.
13. Ed. Dilip M.Parikh. Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and the pharmaceutical sciences. Vol. 81. 1997. 512 p.
14. Squedin T. Intérêts d'ICH Q10. Relations avec ISO 9001 et les Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutiques. [Faculté de Pharmacie]: Université de Lille; 2012.
15. Goldratt EM. Debout sur les épaules des géants. Afnor. 2017 ; 22 p.
16. Ford H, Crowther S. Today and tomorrow. Cambridge, Mass: Productivity Press.1988 ; 286 p.
17. Demetrescoux, R. La boîte à outils du lean. Dunod. 2019 ; 116 p.

18. Demetrescoux, R. Lean Management : Pour une performance solide et durable. Dunod. 2017 ; 288 p.
19. Gillet-Goinard F., Seno B. Boite à outils responsable qualité. Dunod. 2019. 192 p.
20. Hohmann C. Techniques de productivité : Comment gagner des points de performance pour les managers et les encadrants. Eryolles. 2009 ; 248 p.
21. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication. Journal officiel de la République française; 2019.
22. Sennoun R. Relations de l'ICH Q10 « "Système qualité pharmaceutique" » avec les standards ISO, les GMP et son application chez SGS Life Science Services. 2012 ; 88 p.
23. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication – Partie I Chapitre III ICH Q10 « le système de qualité pharmaceutique ». Journal officiel de la République française; 2019
24. Mercurio L, Henson E. Developing a Comprehensive Approach for Preventing Metal Contamination of Pharmaceutical Products. Journal of GxP compliance. 2013 ; 6 p.
25. Nickel Development institute courtesy of american iron and steel institute and speciality steel institute of north america. Design guidelines for the selection and use of stainless steels. A designer handbook series. 1993 ; 52 p.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de LILLE,

Vu la loi d'orientation de l'Enseignement Supérieur,

Vu l'arrêté du 08 avril 2013 relatif au régime des études en vue du diplôme d'État de Docteur en pharmacie et notamment le chapitre IV,

Vu l'arrêté de l'Université de Lille n°2019-030 du 22 janvier 2019 relatif aux délégations de signature :

DÉCIDE

ARTICLE 1 : Monsieur Youssef BERRADA est autorisé à soutenir une thèse en vue de l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie sur le sujet suivant :

**LA GESTION DES CONNAISSANCES ET DU PROCÉDÉ DE FABRICATION,
UN MOTEUR CLÉ DU PROCESSUS DE PROGRÈS PERMANENT**

ARTICLE 2 : La soutenance aura lieu le :

Mardi 9 juillet 2019 à 14h30 – Amphithéâtre Curie

ARTICLE 3 : Le jury sera composé ainsi qu'il suit :

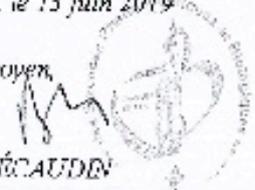
PRESIDENT : Madame le Professeur Anne GAYOT
Faculté de Pharmacie de LILLE - UNIVERSITÉ DE LILLE

ASSESSEUR(S) : Madame le Maître de conférences Mounira HAMOUDI
Faculté de Pharmacie de LILLE – UNIVERSITÉ DE LILLE

MEMBRE(S) EXTERIEUR(S) : Madame Léontine GOURDIN
Pharmacien de production GSK - SAINT-AMAND-LES-EAUX

Lille, le 13 juin 2019

Le Doyen,


B. DÛCAUDEN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : BERRADA

Prénom : Youssef

Titre de la thèse : La gestion des connaissances et du procédé de fabrication, un moteur clé du processus de progrès permanent.

Mots-clés : Amélioration Continue, Gestion des connaissances, ICH Q10, Lean Manufacturing, Bonnes Pratiques de Fabrication, Granulation

Résumé :

Le processus de progrès permanent se définit comme la démarche permettant à une entreprise d'évoluer constamment pour atteindre ses finalités. L'industrie pharmaceutique en charge de la fabrication de médicaments doit parvenir à prouver la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit démontrées lors de l'évaluation de la mise sur le marché. Le moteur de réussite de cette démarche de progrès est la bonne gestion des connaissances et du procédé de fabrication.

Membres du jury :

Président :

Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités en Pharmacotechnie Industrielle,
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Membres extérieurs :

Monsieur Didier MAZZUCATO, Responsable d'équipe de production, SANOFI Ambarès-Et-Lagrange ;

Madame Léontine GOURDIN, Pharmacien de production, GSK Saint-Amand-Les-Eaux.

Directeur de thèse :

Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle,
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.