

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**  
**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021-2022

N°29

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**Par**  
**Amandine MOREAU**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 juin 2022**

**OPTIMISATION DU PROCESSUS DE PRODUCTION EN INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE POUR LIMITER LE RISQUE DE COMPRIMES  
CASSÉS**

**JURY**

Président : Emilie ALLARD-VANNIER, maitre de conférences, pharmacien, Faculté de Tours

Membres :

- Igor CHOURPA, professeur d'université, Faculté de Tours
- Mathilde MELOT, responsable qualité régional, pharmacien, Air Liquide, Vénissieux

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 17/06/2022

L'étudiant

Mme MOREAU Amandine

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

## Remerciements

A ma présidente de Jury, Mme. Emilie Allard-Vannier, maitre de conférences à l'UFR de sciences pharmaceutiques Philippe Maupas de Tours, de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse

A mon directeur de thèse, M. Igor Chourpa, professeur des universités à l'UFR de sciences pharmaceutiques Philippe Maupas de Tours. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir assisté dans son élaboration.

A Mathilde Melot, jury de cette thèse mais surtout mon amie, toujours présente après ces nombreuses années. Merci de m'avoir guidé et soutenue.

A Laetitia Chapolard, chef de service formulation sur le site de Mylan/Viatris à Chatillon-sur-Chalaronne, de m'avoir permis de réaliser mon alternance au sein du service, et de m'avoir guidé et conseillé en tant que manager au sein de l'équipe.

Un grand merci à Mathieu Lecuelle, responsable Qualité Sécurité Performance sur le site de Mylan/Viatris, tu m'as tout appris, ou presque, tu m'as formé à ton image et je te suis infiniment reconnaissante pour cela.

A mes collègues Jonathan, Guilaine et Benoit, pour la bonne ambiance quotidienne du bureau et pour vos précieux conseils. Merci à mes opérateurs des secteurs pelliculage/enrobage et de préparation de solution, pour votre accueil, votre bienveillance et votre expertise.

A mes parents qui m'ont toujours encouragé et m'ont donné les moyens d'en arriver jusque-là.

A mon Yann, de m'accompagner dans la vie, m'épauler et me conseiller, merci de me pousser à avancer toujours plus loin.

A mes amies : Lissou et Caro, pour toutes ces soirées et tous ces moments partagés ensemble, notre amitié et notre complicité ont encore un bel avenir.

Merci également à tous ceux que je n'ai pas pu citer mais qui ont rendu ces années d'études vivantes et enrichissantes, merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

## Table des matières

Remerciements .....	5
Introduction .....	12
Première partie : la production de comprimés en industrie pharmaceutique .....	13
1. Les comprimés .....	13
1.1. Généralités .....	13
1.1.1. Définitions .....	13
1.1.2. Histoire .....	13
1.2. Caractéristiques .....	14
1.3. Formulation .....	14
1.3.1. Diluant .....	15
1.3.2. Liant .....	15
1.3.3. Lubrifiant .....	16
1.3.4. Désagrégeant .....	16
1.3.5. Correcteur de goût .....	16
2. Le processus de fabrication des comprimés .....	17
2.1. Pesée .....	17
2.2. Mélange et prétraitement .....	18
2.3. Granulation .....	19
2.3.1. Caractéristiques .....	19
2.3.2. Process de la granulation humide .....	20
2.4. Compression .....	22
2.4.1. Presses à comprimer .....	23
2.4.2. Physique de la compression .....	26
2.5. Pelliculage – enrobage .....	27
2.5.1. Dragéification ou enrobage « classique » .....	28
2.5.2. Pelliculage .....	28
2.5.3. Turbine .....	29

2.6.	Conditionnement .....	30
3.	Les contrôles de la qualité des comprimés.....	31
3.1.	Les types de défaut qualité .....	31
3.2.	Les contrôles en cours de fabrication .....	32
3.2.1.	Lors de la granulation.....	32
3.2.2.	Lors de la compression.....	34
3.2.3.	Lors du pelliculage .....	37
3.3.	Les incidents qualités et non-conformité.....	39
3.3.1.	Généralités.....	39
3.3.2.	Méthode d'identification d'une non-conformité .....	39
	Deuxième partie : la démarche Lean.....	42
1.	Le Lean .....	42
1.1.	Histoire .....	42
1.2.	Principe du Lean.....	43
2.	Le Lean dans l'industrie pharmaceutique .....	44
3.	Les outils du Lean.....	46
3.1.	Six sigmas.....	46
3.2.	DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Innover/améliorer et Contrôler) .....	47
3.2.1.	Define - Définir .....	47
3.2.2.	Measure - Mesurer.....	48
3.2.3.	Analyze - Analyser.....	49
3.2.4.	Innovate/Improve - Innover/améliorer .....	49
3.2.5.	Control - Contrôler .....	50
3.3.	La boîte à outils .....	50
3.3.1.	5M – diagramme d'Ishikawa.....	51
3.3.2.	Les 5 pourquoi.....	52
3.3.3.	Les 5S + Sécurité.....	53
	Troisième partie : mise en pratique – limiter le risque de comprimés cassés au sein de Mylan/Viatri Laboratories à Chatillon sur Chalaronne .....	54

1. Le site de production Mylan/Viatris Laboratories .....	54
2. Les comprimés cassés .....	55
3. Application de la méthode DMAIC au sujet des comprimés cassés chez Mylan Laboratories/Viatris.....	58
3.1. Définir .....	58
3.2. Mesurer.....	59
3.2.1. Les rapports d'incident (RI) .....	59
3.2.2. Le tri visuel.....	59
3.2.3. Les temps d'arrêt des lignes de conditionnement.....	60
3.3. Analyser.....	61
3.3.1. Matière.....	63
3.3.2. Matériel .....	63
3.3.2.1. Compression.....	63
3.3.2.2. Pelliculage/enrobage.....	66
3.3.2.3. Chargement/déchargement en minibag .....	67
3.3.2.4. Conditionnement .....	68
3.3.3. Milieu – transport .....	70
3.3.4. Méthode – Main d'œuvre .....	72
3.4. Innover.....	74
3.4.1. Innover au niveau de la compression - Matériel.....	74
3.4.2. Innover au niveau de l'étape du pelliculage .....	77
3.4.2.1. Méthode.....	77
3.4.2.2. Matériel .....	80
3.4.3. Innover au niveau du transport/stockage – Matériel et Méthode .....	81
3.4.4. Innover au niveau du tri – Matériel/Méthode .....	85
3.4.5. Innover au niveau du conditionnement – Matériel.....	85
3.5. Contrôler.....	86
CONCLUSION .....	89
Bibliographie .....	98



## Liste des figures

Figure 1 : Internal Bulk Container (IBC) .....	18
Figure 2 : Mélangeur planétaire avec IBC .....	19
Figure 3 : Schéma d'une ligne de granulation utilisée en industrie pharmaceutique.....	21
Figure 4 : Granulateur humide + LAF + granulateur sec .....	22
Figure 5 : Poinçon supérieur, matrice, poinçon inférieur.....	24
Figure 6 : Principe de fonctionnement d'une presse rotative .....	25
Figure 7 : Presse rotative du laboratoire de Chatillon-sur-Chalaronne (FETTE) .....	25
Figure 8 : Minibag (MBA) posé sur un cadre .....	26
Figure 9 : Schéma de fonctionnement d'une turbine[6] .....	29
Figure 10 : Turbine + rampe de pelliculage .....	30
Figure 11 : Appareil de contrôle en cours automatique (CHECKMASTER) connecté à la presse .....	34
Figure 12 : Roue de Deming (PDCA).....	46
Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa .....	51
Figure 14 : 5S + Sécurité [22] .....	53
Figure 15 : Organisation service formulation Mylan/Viatris Laboratories.....	55
Figure 16 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg cassés.....	56
Figure 17 : Comprimé d'Eprosartan 600mg cassé.....	56
Figure 18 : Comprimé de Bétahistine 16mg cassé.....	56
Figure 19 : Comprimés de Mébévérine 135mg cassés (nu et enrobés).....	56
Figure 20 : Value Stream Mapping du processus de fabrication des comprimés .....	61
Figure 21 : : Les différentes causes des comprimés cassés.....	62
Figure 22 : Comprimé de Fluvoxamine 100mg abimé au niveau de sa barre de sécabilité.....	64
Figure 23 : Comprimé d'Eprosartan 600mg abimé à son extrémité.....	64
Figure 24 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg abimés au niveau de leur barre de sécabilité. 64	
Figure 25 : Diagramme en boîte de la dureté des comprimés cassés et non cassés Bétahistine et Fluvoxamine.....	65
Figure 26 : Schéma d'un MBA en cabine de chargement .....	67
Figure 27 : Plan des comprimés de Fluvoxamine 50mg du fournisseur Elizabeth .....	76
Figure 28 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg avec outillage optimisé.....	76

Figure 29 : Hauteur de découpe maximum de la sache noire par rapport à la peau de tambour pour un écoulement des comprimés optimisé .....	78
Figure 30 : Schéma d'un MBA en cours de déchargement lorsque la sache interne est trop longue .....	79
Figure 31 : Schéma MBA en cours de déchargement lorsque la sache interne est correctement découpée.....	79
Figure 32 : Chistéra utilisée pour décharger la turbine (ancien modèle) .....	81
Figure 33 : Différence cadre bas / cadre haut.....	82
Figure 34 : Superposition d'un cadre MBA bas sur un cadre MBA haut.....	83
Figure 35 : Prototype de la plaque pour le monte-charge optimisée et ergonomique.....	84
Figure 36 : Grille de calibrage de la LC08 (courte) .....	86
Figure 37 : Grille de calibrage de la LC06.....	86
Figure 38 : Durée conditionnement lots pour qualification grille criblage de LC06 .....	88

## Liste des tableaux

Tableau 1 : IPC réalisés lors de la compression.....	36
Tableau 2 : Défauts recherchés lors de contrôle NQA.....	38
Tableau 3 : Description de la méthode QQQQCP .....	40
Tableau 4 : Criticité des non-conformités.....	40
Tableau 5 : Comparaison Lean et BPF [13] .....	45
Tableau 6 : Définition charte projet par la méthode QQQQCP .....	58
Tableau 7 : Nombre de rapports d'incident pour comprimé cassé ouverts dans Trackwise....	59
Tableau 8 : Analyse des temps d'arrêts pour cause de comprimés cassés sur LC08 et LC06..	68
Tableau 9 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC06	69
Tableau 10 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC08 .....	69
Tableau 11 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC02 .....	69
Tableau 12 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC04 .....	69
Tableau 13 : Nombre de MBA par produit et masse moyenne .....	70
Tableau 14 : Dossier « changement de détails » ouvert pour optimisation outillages Fluvoxamine 50mg.....	74

## Liste des abréviations

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- AQP : Assurance Qualité Produit
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CAPA : Corrective Action Preventive Action
- DMAIC : Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler
- GMP : Good Manufacturing Practices (Bonnes pratiques de Fabrication)
- IPC : In Process Control (Contrôle en cours de production)
- ISO : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation)
- KPI : Key Performance Indicator (Indicateur clé de performance)
- LAF : Lit d’Air Fluidisé
- LC : Ligne de Conditionnement
- 5M : Matériel, Méthode, Matière, Milieu, Main d’œuvre
- MBA : minibag
- NQA : Niveau de Qualité Acceptable
- PA : Principe Actif
- PDCA : Plan, Do, Check, Act (planifier, développer/réaliser, controller, agir/ajuster)
- PV : Pharmacovigilance
- QI : Qualification d’Installation
- QO : Qualification Opérationnelle
- QQQQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi
- RI : Rapport d’Incident
- SMART : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporellement défini
- TPS : Toyota Production System (système de production Toyota)
- TRS : Taux de Rendement Synthétique
- UP1 : Unité de Production 1 (service formulation)
- UP2 : Unité de Production 2 (service conditionnement)
- VSM : Value Stream Mapping (cartographie des chaines de valeurs)

## Introduction

L'industrie pharmaceutique est soumise à des réglementations exigeantes et en constante évolution. Ceci est dans le but d'assurer la délivrance d'un médicament de qualité, efficace, tout en garantissant la sécurité des patients. C'est pourquoi, aujourd'hui, des critères de performances sont au cœur même de la production pharmaceutique : chaque industrie cherche à améliorer sa performance de façon à pouvoir approvisionner les marchés avec un médicament de qualité de la manière la plus optimale possible.

La génération de comprimés cassés au sein du processus de production a un impact direct sur les performances à différents niveaux du process. Le comprimé cassé ne respecte pas les critères de qualité, sécurité et efficacité demandés par les Bonnes Pratiques de Fabrication (ou BPF). Ainsi, il est impensable pour toute entreprise pharmaceutique de fournir aux patients un médicament ne délivrant pas la bonne quantité de principe actif et pouvant engendrer un risque pour leur santé.

Dans le contexte concurrentiel actuel du marché pharmaceutique, la maîtrise des coûts de production et l'optimisation de la productivité font parties des principales préoccupations des industries. Par conséquent, le Lean Manufacturing originellement utilisé dans l'industrie automobile est aujourd'hui largement appliqué à la production de médicaments.

J'ai donc choisi de rédiger ma thèse d'exercice à la suite d'une problématique rencontrée sur le site de production Mylan/Viatris à Chatillon-sur-Chalaronne, spécialisé dans les formes sèches (comprimés et gélules). Le site a connu une longue période de casse de comprimés entraînant d'importantes complications en termes de qualité. Avec l'aide d'un groupe de projet, nous avons mis en œuvre des améliorations à différents niveaux de la chaîne de production afin de minimiser le risque de casse des comprimés. Cette thèse a pour objectif dans un premier temps de présenter le processus de fabrication et de contrôle de la qualité d'un comprimé. Puis, dans une deuxième partie, la démarche de Lean Manufacturing sera détaillée. Et enfin, dans une troisième partie, seront développées les méthodes et mesures mises en place dans le cadre du projet de lutte contre les comprimés cassés au sein des ateliers de production du laboratoire de Chatillon.

# **Première partie : la production de comprimés en industrie pharmaceutique**

## **1. Les comprimés**

### **1.1. Généralités**

#### **1.1.1. Définitions**

Un comprimé est une préparation médicamenteuse de consistance solide, contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives [1].

Un lot correspond à une quantité définie d'un produit fabriqué en une opération ou série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène [2].

#### **1.1.2. Histoire**

En 1843, William Brockedon déposa un brevet relatif à la fabrication de comprimés par le compactage de poudre entre deux poinçons. Les premiers comprimés de bicarbonate de potassium à destination thérapeutique étaient fabriqués peu de temps après selon son procédé, alors uniquement constitué d'une matrice, d'un poinçon inférieur et d'un poinçon supérieur. La compression était assurée en frappant le poinçon supérieur avec un maillet. Cependant, les applications étaient limitées car aucun excipient n'était ajouté à la poudre compressée. Brockedon a ensuite industrialisé sa création en créant un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de comprimés.

L'utilisation progressive d'excipients permettra d'augmenter les possibilités de compression.

L'arrivée en France des comprimés fut assez tardive, notamment car plusieurs figures de la chimie française apportèrent une opinion négative de cette nouvelle forme thérapeutique. De même les pharmaciens d'officine, les industriels et l'administration, y trouvent peu d'intérêt. Certains pionniers commencèrent à commercialiser des comprimés en France, voyant leur succès en Grande-Bretagne, Suisse et aux Etats-Unis.

La Pharmacie centrale des armées développa de plus en plus de comprimés, ainsi l'armée démocratisa le comprimé en France. L'arrivée de la Première Guerre mondiale permettra de populariser les comprimés.

Ce n'est qu'après la guerre que l'industrialisation des comprimés va débiter, notamment grâce à Maurice Bouvet et à la publication de son ouvrage « *La fabrication des comprimés* ».

Peu à peu, les presses à comprimer évoluèrent et c'est ainsi que le comprimé tend à s'imposer en France, notamment pour des raisons économiques. En effet, le prix de revient d'un comprimé est alors moins élevé que celui d'une gélule. Le comprimé devient la première forme pharmaceutique et la France devient le premier producteur européen [3].

## 1.2. Caractéristiques

Un comprimé doit présenter une homogénéité de teneur en principe actif, c'est-à-dire qu'il doit y avoir la même quantité de principe actif dans tous les comprimés d'un même lot. De même, les comprimés d'un lot doivent présenter une régularité de masse.

Une fois ingéré par le patient, le comprimé doit se désagréger. Le principe actif sera ensuite dissout dans l'estomac (milieu acide) et va diffuser au niveau des différents sites d'action.

La sécabilité d'un comprimé est également testée lors de la fabrication d'un lot afin d'assurer la délivrance à la juste dose au patient.

On notera donc que les principales caractéristiques d'un comprimé sont sa libération et sa diffusion jusqu'aux différents sites d'action.

## 1.3. Formulation

Lors de la formulation d'un comprimé, on doit tenir compte de la dissolution du comprimé et de la libération du principe actif qui doit être absorbé par l'organisme. Ainsi, les comprimés sont composés d'un ensemble de substances permettant la dissolution, la diffusion et l'absorption.

Un comprimé est constitué d'un principe actif auxquels sont ajoutés des excipients. Le principe actif correspond à la molécule dont l'activité confère au médicament ses propriétés thérapeutiques. Les excipients, quant à eux, permettent de faciliter l'administration, l'absorption, la conservation et le transport d'un principe actif jusqu'à son site d'action et/ou sa cible.

Les excipients pouvant être retrouvés dans les comprimés sont cités ci-après.

### 1.3.1 Diluant

Chaque comprimé est nécessairement composé d'un diluant car celui-ci sert à augmenter le volume du comprimé. Dans la formulation d'un comprimé, il s'agit de l'excipient présent en plus grande quantité.

Un diluant doit également améliorer les qualités mécaniques du mélange en apportant de la dureté, de la compressibilité et une meilleure biodisponibilité au principe actif grâce à ses propriétés de solubilité.

La biodisponibilité correspond à la quantité de médicament atteignant la circulation sanguine après administration extravasculaire (ici administration *per os*) et par la vitesse de ce phénomène, dépendant donc de la vitesse d'absorption à partir du site d'administration [4].

Les diluants classiques composés des amidons, sucres, polyols, cellulose et dérivés ainsi que des sels de calcium. Il y a 2 grandes familles de diluants :

- Les diluants classiques, utilisés lorsqu'une étape de granulation est nécessaire.
- Les diluants pour compression directe sont uniquement utilisés pour les mélanges à compression directe : c'est-à-dire sans étape de granulation. Il s'agit de diluants modifiés pour améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité du mélange. Ce sont des poudres ayant une densité et granulométrie plus importante que les diluants classiques.

### 1.3.2 Liant

Cet excipient joue le rôle de « colle » pendant l'étape de granulation, ainsi il n'est pas retrouvé en cas de compression directe.

Le liant permet de densifier la matière en la rendant plus rugueuse et d'augmenter la granulométrie. Cela permet l'adhésion des poudres entre elles pour former des grains.

Les liants sont d'origine naturelle ou synthétique/semi-synthétique.

### 1.3.3 Lubrifiant

Le lubrifiant permet d'améliorer le phénomène de compression.

Il existe 3 grandes familles aux propriétés différentes :

- Antifriction : diminue la friction particule/particule et matrice/matrice → aide à minimiser le phénomène de grippage.
- Glissant : améliore la fluidité de la masse et aide au glissement des comprimés dans la presse à comprimer ; améliore également les propriétés d'écoulement.
- Antiadhérent : permet d'éviter les phénomènes de collage de la poudre sur les poinçons lors de la compression.

Le grippage est un accident mécanique qui peut se produire pour 2 surfaces frottant l'une contre l'autre. Pour des surfaces métalliques par exemple, des particules de métal se détachent et rayent l'autre surface, entraînant alors un échauffement puis un soudage des surfaces en présence [5]. Le grippage est un phénomène à minimiser lors de la compression car, en plus de la génération de particules métalliques pouvant s'inclure dans les comprimés, cela abîme prématurément le matériel de compression. L'inclusion d'un lubrifiant dans la formulation permet d'éviter ce phénomène.

### 1.3.4 Désagrégeant

Cet excipient est inerte à l'état sec, mais lorsqu'il est au contact de l'eau, il va se dissoudre, détruisant ainsi la cohésion interne du comprimé. Ce dernier va gonfler et éclater. Ce composant est fortement hydrophile.

Les désagrégeants sont par exemple indispensables dans la formulation de comprimés effervescents.

### 1.3.5 Correcteur de goût

Afin de masquer le mauvais goût d'un principe actif, ou de rendre plus attractif la prise d'un comprimé, des édulcorants ou des aromatisants peuvent être ajoutés à la formulation. Ils vont avoir pour rôle de masquer l'amertume et potentialiser les saveurs en jouant sur le pouvoir sucrant, ainsi que d'améliorer la flaveur d'un médicament en apportant un arôme.



L'étape de formulation est donc essentielle dans la fabrication des comprimés, on comprend ainsi que chaque excipient a son rôle à jouer. La liste des excipients cités n'est pas exhaustive. Selon la nature du comprimé, tous les excipients ne sont pas utilisés (par exemple pour les comprimés effervescents, ou ceux à libération prolongée).

## 2. Le processus de fabrication des comprimés

Le processus de fabrication prend son sens une fois que la formulation des comprimés est établie et validée. Le processus peut lui aussi avoir un impact sur la libération, diffusion et absorption du principe actif.

Cette partie détaillera les étapes dites « classiques » de fabrication, de la pesée jusqu'au conditionnement, avant la mise sur le marché du médicament.

### 2.1. Pesée

Afin d'obtenir un mélange de poudre qui servira ensuite à la confection du comprimé, une première étape de pesée s'impose. Les différents composants du comprimé sont pesés en fonction de la quantité finale souhaitée de comprimés.

Cette étape est critique puisqu'une erreur de pesée peut entraîner un surdosage ou un sous-dosage du comprimé en substance active et donc potentiellement nuire à la santé du patient, mais également entraîner des problèmes de libération du principe actif ou de biodisponibilité.

De manière à éviter cela, les matières sont précisément pesées une à une à l'aide d'une balance. Les industries ont également généralement recours à des logiciels permettant d'aider l'opérateur de pesée afin de minimiser le risque d'erreur. Par exemple, en cas d'écart de pesée, le logiciel empêche le passage à la pesée suivante et chaque écart doit être justifié par un responsable de secteur habilité.

Chaque lot est pesé dans un IBC (Internal Bulk Container chez Mylan/Viatris, Figure 1). *L'appellation du contenant de pesée varie selon le site de production.*



*Figure 1 : Internal Bulk Container (IBC)*

## **2.2. Mélange et prétraitement**

Les différentes matières pesées placées dans un container IBC sont mélangées à l'aide d'un mélangeur de container à retournement (Figure 2). Chaque médicament a un temps et une vitesse de mélange déterminés lors de la formulation de manière à former le mélange le plus homogène possible.

Certaines poudres subissent ensuite une étape de prétraitement. La poudre traverse une grille de tamisage afin de former une poudre ayant une granulométrie homogène. Cela permet de casser les potentiels amas de poudre présents dans le mélange, avant l'étape de granulation.



*Figure 2 : Mélangeur de container à retournement avec IBC*

## 2.3. Granulation

### 2.3.1. Caractéristiques

La granulation a pour objectif d'obtenir une poudre ayant un grain homogène à partir d'un mélange initial pulvérulent de particules agglomérées solides. C'est à partir d'un grain qu'est préparé un mélange pour compression, utilisé ensuite dans le but d'obtenir des comprimés.

Les propriétés physiques des grains doivent permettre d'assurer : la meilleure homogénéité, le meilleur écoulement sans démixage, la meilleure cohésion des particules, une amélioration de la désagréabilité et donc la meilleure machinabilité possible par rapport au mélange initial des poudres.

### 2.3.2. Process de la granulation humide

Cette opération a pour but de créer des ponts liquides entre les particules solides de manière à les agglomérer en petits granulés humides, afin d'assurer une proportion de fines et grosses particules adaptée à la compression. La granulation humide consiste en l'ajout d'un liant ainsi que d'un liquide de mouillage. Après séchage, les liants forment des ponts solides entre les particules, permettant de former le grain.

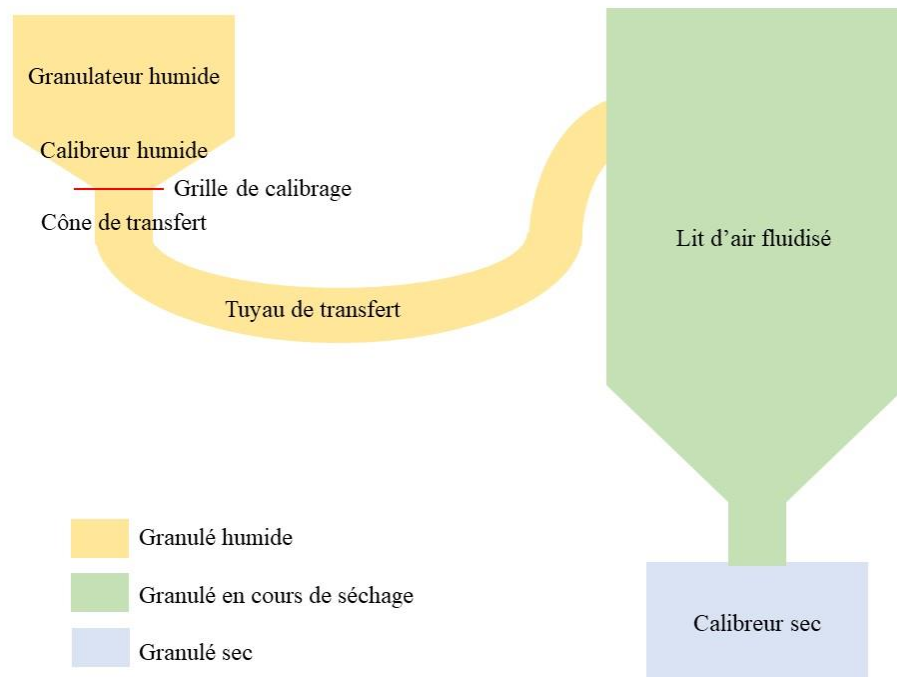
Cette étape est réalisée à l'aide d'un granulateur humide (Figures 3 et 4) : la solution liante est introduite dans le granulateur directement sur la masse pulvérulente en mouvement, jusqu'à l'obtention d'une masse humide présentant des caractéristiques de cohésion.

La masse humide obtenue est ensuite passée en force à travers une grille-tamis ou plaque perforée ou grille de calibrage. Un granulé humide et compact est ainsi obtenu. La finesse et la porosité du grain influencées par le granulateur, peuvent engendrer un temps de désagrégation du comprimé variable et donc faire varier la biodisponibilité de la substance active.

Le granulé passe du cône de transfert au lit d'air fluidisé via un tuyau de transfert.

Il est ensuite séché en lit d'air fluidisé (LAF) où de l'air plus ou moins chaud (selon la sensibilité du produit, du solvant utilisé et des propriétés souhaitées) traverse de bas en haut la poudre en suspension. Lors de cette étape de séchage en LAF, des particules fines sont créées (de taille  $<125\mu\text{m}$ ) à la suite de la friction du grain. Ces petites particules jouent un rôle important puisqu'elles peuvent influencer le comportement de la poudre lors de la compression.

Après le séchage, l'humidité résiduelle du granulé est mesurée celle-ci doit être comprise entre 1 et 4%. Un granulé trop sec donnera un comprimé friable tandis qu'un granulé trop humide engendrera des problèmes d'écoulement et de collage/grippage lors de la compression.



*Figure 3 : Schéma d'une ligne de granulation utilisée en industrie pharmaceutique*



*Figure 4 : Granulateur humide + LAF + granulateur sec*

## 2.4. Compression

Entre l'étape de granulation et compression, il est parfois retrouvé une étape intermédiaire correspondant à l'ajout de la phase externe et de mélange. Cette phase a pour objectif de lubrifier le granulé afin de faciliter son écoulement dans les systèmes d'alimentation de la presse et d'éviter les phénomènes de grippage et de collage au niveau des poinçons. Le stéarate de magnésium, fréquemment utilisé comme lubrifiant, est par exemple ajouté au mélange qu'à ce moment-là, car étant hydrophobe, il ne peut pas être ajouté avant une étape de granulation humide.

La compression consiste à transformer une poudre en un comprimé par réduction du volume du lit de poudre. Sous l'effet de la force de compression, il y a réduction du volume du lit de poudre, éliminant une partie de l'air interparticulaire. Ceci a pour conséquence d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons interparticulaires afin d'obtenir un comprimé. Ce phénomène de compression est obtenu grâce à une presse à comprimer.

#### 2.4.1. Presses à comprimer

Il existe 2 types de presse à comprimer :

- La presse alternative : elle comporte un poste de compression et a une cadence de production faible (1500 à 3600 comprimés/h soit 1 comprimés/s). Ce type de presse n'est actuellement plus utilisé en production à échelle industrielle, car peu performante, mais uniquement en recherche et développement.
- La presse rotative : elle comporte entre 20 et 120 stations de compression, a une cadence de 20 000 à 1 500K comprimés/h. Elle est très largement utilisée par les industries pharmaceutiques.

Cette dernière est constituée de 3 parties (Figure 5) :

- Une partie supérieure sur laquelle sont fixés les poinçons supérieurs : ils vont glisser sur les rampes qui les feront descendre et monter.
- Une partie centrale avec les matrices de remplissage : les poinçons se déplacent à l'intérieur de la matrice pour constituer la chambre de compression à l'intérieure de laquelle le comprimé est formé.
- Une partie inférieure où sont fixés les poinçons inférieurs sur des cames réglables.



*Figure 5 : Poinçon supérieur, matrice, poinçon inférieur*

Le sabot d'alimentation se trouve au-dessus des matrices, il alimente ces dernières par gravité pour la majorité des presses rotatives. *Il existe des presses dont l'alimentation des matrices se fait par force centrifuge et non gravitaire ; ce système d'alimentation n'est pas détaillé ici.*

Le principe de fonctionnement est le suivant : la presse est alimentée par un IBC, et par transfert gravitaire la poudre à comprimer est distribuée dans la matrice grâce au sabot d'alimentation. Une première étape de pré-compression va chasser l'air présent dans la matrice. Cet air sort grâce au jeu fonctionnel entre les poinçons et la matrice (de l'ordre de  $2\mu\text{m}$ ). L'étape de compression est ensuite plus rapide et permet de former le comprimé final. Le comprimé est ensuite éjecté. Il traverse alors un dépoussiéreur afin de se débarrasser au maximum de la poussière présente à sa surface et passe à travers un détecteur de métaux (Figure 6 et Figure 7). Les comprimés conformes sont ensuite stockés dans des minibags (MBA, Figure 8).



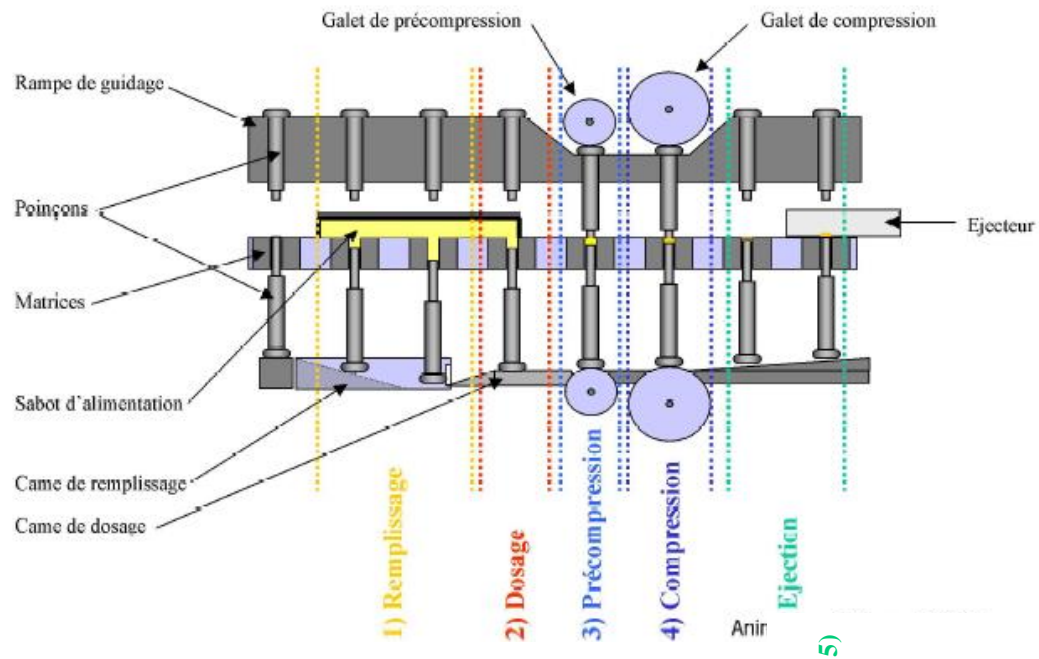


Figure 6 : Principe de fonctionnement d'une presse rotative



Figure 7 : Presse rotative du laboratoire de Chatillon-sur-Chalaronne (FETTE)



*Figure 8 : Minibag (MBA) posé sur un cadre*

#### 2.4.2. Physique de la compression

Un mélange de poudre est isotrope avant la compression, c'est-à-dire que les propriétés mécaniques de ce lit sont les mêmes dans toutes les directions.

Lors de la compression, les 1ères particules à se déplacer sont celles au contact du poinçon, la densification s'opère principalement à la périphérie du comprimé. A la fin de la compression, il y a des zones de fortes densités et des zones très peu denses, ces dernières contiennent de l'air. Cela peut notamment créer des tensions à l'intérieur du comprimé et entraîner un clivage.

Afin de lutter contre ce phénomène, la pré-compression est à présent utilisée car cela permet d'augmenter artificiellement le temps de compression. En effet, pendant le temps de relaxation de pré-compression, l'air aura le temps de s'échapper et les particules auront le temps de se réarranger.

Lors de la compression, les comprimés convexes peuvent également être confrontés au phénomène de collage. L'outillage de compression étant concave, les premières particules à bouger seront celles en contact avec l'empreinte du poinçon, une poche d'air peut donc se former au milieu et les efforts de compression n'atteindront jamais le sommet. Si la cohésion n'est pas totale au sommet, le collage apparaît. La surface du noyau sera alors fragilisée et cela pourra amplifier le phénomène de casse du comprimé. En vue d'éviter ce collage, il est parfois

utile d'appliquer une force de compression supérieure, si cela ne modifie pas la dureté du comprimé.

La qualité du granulé impacte les réglages de la presse, la régularité du remplissage des matrices et la cadence machine. C'est pourquoi, les productions se font en lot : entre différents lots, les réglages de la presse ne seront pas exactement les mêmes.

## 2.5. Pelliculage – enrobage

Le pelliculage ou l'enrobage sont des étapes facultatives, elles ne seront réalisées que pour certains comprimés dans l'intention de :

- Masquer un mauvais goût ;
- Eviter une inactivation de la substance active dans l'estomac ou une irritation de l'œsophage ou de l'estomac ;
- Eviter les pics sériques (plus haute concentration d'une substance dans le plasma) ;
- Améliorer l'efficacité du principe actif.

Souvent, le pelliculage permet d'améliorer l'observance du patient. Il peut également conférer au comprimé des propriétés gastro-résistantes ou de libération prolongée par exemple.

Pour rappel, un comprimé enrobé est recouvert d'une/plusieurs couches de mélange de substances diverses appliquées sous forme de solution ou suspension dans des conditions favorisant l'évaporation du solvant. Un comprimé pelliculé est recouvert d'un enrobage constitué d'un film de polymère très mince.

Le comprimé enrobé/pelliculé est ainsi constitué de 2 parties :

- Le noyau : il s'agit du comprimé nu, ses angles doivent être conçus de manière à faciliter l'enrobage (il est plus facile d'enrober un petit comprimé bombé qu'un grand comprimé plat).
- L'enrobage ou le pelliculage ou appelé plus globalement la « couverture ».

Il existe 3 techniques d'enrobage :

- Dragéification ou enrobage « classique » : enrobage à base de sucre, épaisseur > 1mm, isolement du noyau, coloration.
- Pelliculage : enrobage à base de polymère, épaisseur de 10 à 100µm, permet l'isolement du noyau, la coloration, la gastro-résistance, la libération prolongée du principe actif
- La double compression : le noyau est comprimé puis l'enrobage uniquement constitué de poudre, est comprimé par compression directe autour du noyau.

#### 2.5.1. Dragéification ou enrobage « classique »

Le principe de la dragéification est un enrobage à base de sucre (saccharose) réalisé en turbine.

Le noyau est d'abord isolé, il s'agit de l'étape de vernissage, en vue de le protéger de l'humidité des liquides de montage.

Une première solution de montage ou « grossissage » va donner au comprimé la forme et le volume définit de la dragée grâce à une addition successive de sirop. Chaque couche est séchée par un courant d'air chaud.

Une suspension de lissage est ensuite pulvérisée sur les comprimés : il s'agit d'une suspension de sucre plus diluée que la précédente et pour laquelle le séchage se fait avec un air moins chaud.

Les comprimés sont ensuite séchés avant de passer à l'étape de polissage ou lustrage permettant de leur donner un aspect brillant. Pour le polissage, de la cire sous forme de poudre est directement pulvérisée sur le lit de comprimés.

#### 2.5.2. Pelliculage

Le pelliculage consiste en un dépôt d'une fine pellicule de polymère en une seule étape. Cela permet d'assurer la protection de la substance active, de sa diffusion dans l'organisme, ou peut jouer un rôle uniquement esthétique.

Le liquide de pelliculage est composé de : polymères ou agents filmogènes, plastifiants, charges éventuelles (antiadhérents, tensioactifs, colorants, opacifiants) et d'un solvant (organique ou eau).

### 2.5.3. Turbine

Le pelliculage est réalisé dans une turbine perforée à rotation horizontale. Les parois perforées laissent passer l'air, facilitant le séchage à travers le lit de comprimés.

Les comprimés sont également brassés par des pales fixées à l'intérieur du tambour rotatif.

La suspension de pelliculage est pulvérisée à l'aide d'une rampe équipée de buse de pulvérisation placée à l'intérieur de l'appareil (Figure 9 et 10).

Le principe est le même pour la dragéification, la seule différence réside dans la rampe de pulvérisation de la solution qui ne sera pas identique (pistolets de pulvérisation).

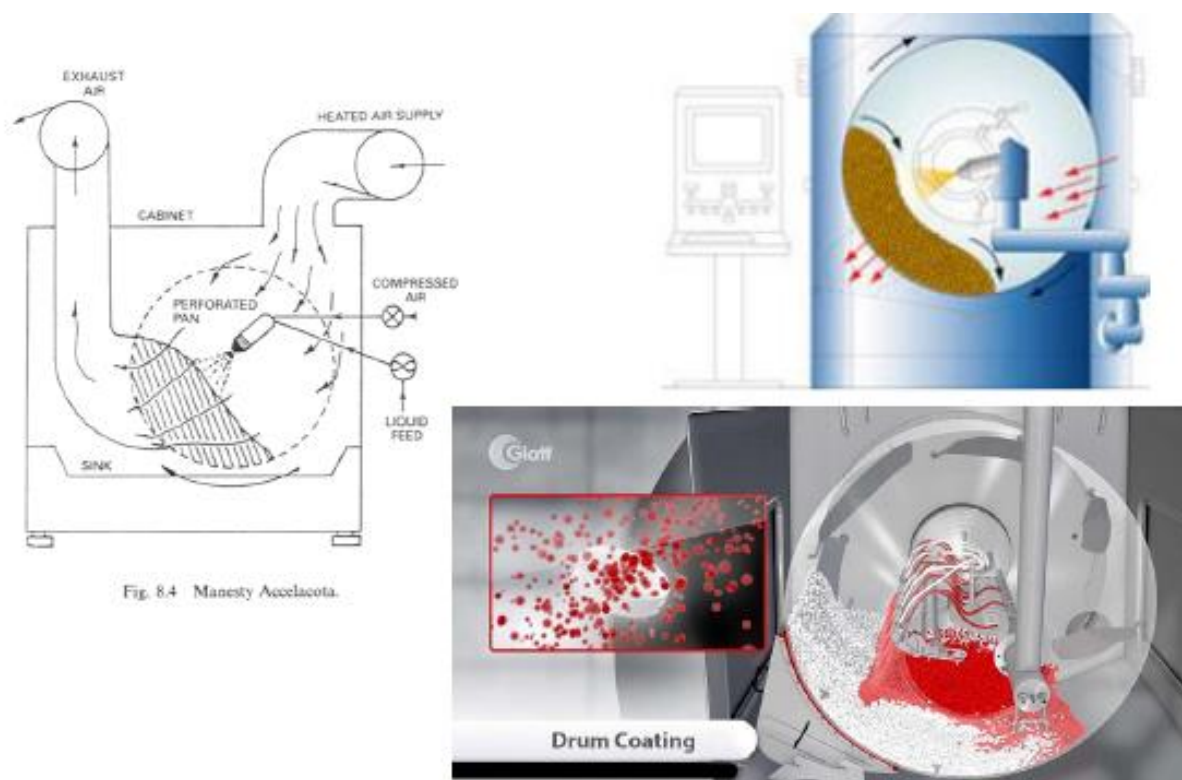


Figure 9 : Schéma de fonctionnement d'une turbine [6]





*Figure 10 : Turbine + rampe de pelliculage*

Le processus de fabrication du comprimé en tant que produit semi-fini s'arrête à cette étape de pelliculage/enrobage. S'en suit ensuite les étapes de conditionnement primaire (contenant au contact direct du comprimé) et secondaire (contenant au contact du conditionnement primaire).

## 2.6. Conditionnement

Le conditionnement est la dernière étape dans le processus de fabrication d'un comprimé avant sa mise sur le marché. Cette étape critique joue un rôle primordial dans la conservation d'un comprimé puisque c'est ce qui confère au produit sa protection contre les agressions externes (lumière, humidité etc.).

Lors du conditionnement, les comprimés vrac approvisionnent la ligne. Certaines lignes sont équipées d'une grille de criblage dans un premier temps afin d'éliminer les morceaux de comprimés cassés. Les comprimés descendent ensuite dans la distribution et sont répartis dans

les alvéoles des blisters préalablement préformés. Une caméra vérifie en continu la présence de comprimés dans le blister et permet d'éjecter celui-ci si elle détecte un comprimé étranger ou un comprimé manquant. Les blisters sont ensuite refermés, découpés puis assemblés, pesés et mis en étuis avec notice. L'étui est à posteriori refermé mécaniquement, les mentions variables du médicament y sont apposées (numéro de lot, date de fabrication et de péremption) ainsi que le numéro de sérialisation accompagné d'une étiquette d'inviolabilité. Les boîtes de médicaments sont ensuite mises en carton.

La sérialisation est un système de vérification de l'authenticité d'un médicament par l'attribution d'un identifiant unique sur chaque boîte de médicaments [7]. Un dispositif d'inviolabilité complète ce numéro unique afin de garantir l'intégrité de la boîte.

Le conditionnement représente la dernière étape du processus de fabrication d'un médicament. Une fois accord de libération d'un lot par le service de l'assurance qualité, celui-ci sera mis sur le marché.

### 3. Les contrôles de la qualité des comprimés

#### 3.1. Les types de défaut qualité

Un défaut qualité correspond à tout défaut, quelle qu'en soit la nature, constaté sur un médicament et susceptible d'en altérer la qualité, comme :

- Le non-respect des spécifications du produit ;
- La contamination chimique, microbiologique ou particulière ;
- Le défaut qualitatif (comprimé cassé, ébréché, aspect anormal du produit...) ou quantitatif (sur ou sous dosage).

Le défaut qualité peut être ou non à l'origine de dommage pour le patient, c'est-à-dire avoir un impact sur l'efficacité et la sécurité du produit.

3 types de défauts sont identifiés :

- 1) Défaut critique : défaut qualité reflétant l'incapacité de respecter les spécifications du produit et qui peut potentiellement mettre la vie du patient en danger ou pourrait causer des risques pour la santé.
- 2) Défaut majeur : défaut qualité reflétant l'incapacité de respecter les spécifications du produit mais qui ne met pas en jeu la vie des patients ou qui ne cause pas de risque pour la santé.
- 3) Défaut mineur : défaut n'étant pas un défaut qualité, mais uniquement un défaut d'ordre esthétique.

### 3.2. Les contrôles en cours de fabrication

#### 3.2.1. Lors de la granulation

Les contrôles sur le grain permettent de vérifier les propriétés de ce dernier.

Les différents paramètres physiques évalués sont ceux cités ci-après.

- Humidité résiduelle :

Ce test est réalisé sur une balance à humidité. Un échantillon du grain est disposé sur un couvercle chauffant, la perte de masse est mesurée pendant un temps donné. Il s'agit de la mesure de la perte à la dessiccation. L'humidité résiduelle doit être comprise entre 1 et 4%.

- Un granulé trop sec (humidité résiduelle  $< 1\%$ ) entraînera des problèmes de friabilité sur le comprimé final.
- Un granulé trop humide (humidité résiduelle  $> 4\%$ ) génèrera des problèmes d'écoulement dans les matrices lors de la compression et des problèmes de collage du granulé sur les poinçons.

- Forme et granulométrie :

Ce test se fait via l'estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique, permettant de déterminer la taille moyenne des grains et la distribution granulométrique avec l'utilisation d'un tamis vibrant.



La forme idéale d'un grain est la forme sphérique, lui permettant un écoulement optimal. Le pourcentage obtenu de fines particules (entre 10 et 20%) permet de combler les interstices entre les grains et ainsi favoriser son écoulement en éliminant l'air inclus dans le mélange. Cependant, un excès de fines particules peut entraîner un écoulement non homogène du grain et un problème de cohésion lors de la compression.

Le pourcentage de fines particules peut également avoir un impact sur l'ajout des excipients de la phase externe après la granulation/avant la compression : si le granulé comporte un pourcentage élevé de fines, la quantité de phase externe sera adaptée.

- Aptitude à l'écoulement :

Cet essai permet de déterminer l'aptitude d'une poudre à s'écouler librement de manière à s'assurer de l'alimentation régulière des presses à comprimer et de la régularité de la masse des comprimés. Une poudre doit s'écouler en moins de 10 secondes. Si le temps d'écoulement est supérieur, il y a un risque d'irrégularité du remplissage de la compression.

- Masses volumiques vrac et après tassement :

Il s'agit de la quantification du comportement rhéologique d'un produit pulvérulent (= aptitude à l'écoulement et à la compression). Cette mesure de masse volumique apparente se fait par tassement de la poudre. Cela permet de mesurer la porosité du grain, soit la présence d'air entre les grains : s'il y a trop d'air, il y a un risque de défaut de compactage lors de la compression, avec notamment l'apparition de phénomène de clivage et décalottage des comprimés.

### 3.2.2. Lors de la compression

Les contrôles en cours de compression sont réalisés sur des comprimés prélevés à des intervalles de temps réguliers. L'aspect, la masse, l'épaisseur et la dureté des comprimés sont ainsi contrôlés. Ces tests sont destinés à vérifier les propriétés du mélange à compresser et la stabilité des réglages de la presse à compresser.

Les contrôles en cours de fabrication sont effectués au sein même de l'atelier de compression, soit par l'opérateur, soit de manière automatique par le biais d'un vérificateur en ligne (Figure 11). Le vérificateur en ligne prélève de manière statistique un échantillon de comprimés, à intervalle régulier et établit une carte de contrôle. Le contrôle automatique permet à la machine de s'auto-réguler en fonction des valeurs mesurées au cours des contrôles. La carte de contrôle permet de s'assurer de la régularité des comprimés tout au long de la production et de vérifier les réglages de la presse.



Figure 11 : Appareil de contrôle en cours automatique (CHECKMASTER) connecté à la presse

Les contrôles de la qualité des comprimés au cours de la compression sont :

- Le contrôle de l'uniformité de masse des comprimés.
- Le contrôle de dureté moyenne des comprimés est réalisé en testant la résistance à l'écrasement/la fracture et le contrôle de la friabilité en testant la résistance des comprimés à l'effritement.
- Les contrôles des propriétés géométriques des comprimés où sont vérifiés le diamètre, l'épaisseur, le rayon de courbure, la dimension ligne de rupture ou la gravure.
- Contrôle d'aspect : en industrie, ce contrôle ne peut être effectué par une machine, il revient donc à l'opérateur de réaliser ce dernier. L'opérateur va vérifier l'absence de défauts comme le collage, grippage, clivage ou décalottage.

Un des critères essentiels à la qualité des comprimés est la masse. En effet, la quantité de principe active administrée au patient dépend directement de ce critère.

En fin de production d'un lot, ou à chaque redémarrage après un arrêt machine, l'opérateur doit contrôler l'uniformité de masse, la résistance à la rupture, la friabilité, la désagrégation et la dissolution d'un échantillon de comprimés avant de redémarrer la presse à comprimer.

Tableau 1 : IPC réalisés lors de la compression

Test	Définition
<b>Uniformité de masse</b>	Selon la masse moyenne déterminée sur un échantillon de 20 comprimés, la pharmacopée européenne attribue un pourcentage d'écart de masse pour un comprimé. Elle tolère 2 comprimés ayant un faible écart de masse, mais aucun comprimé ayant un écart de masse du double du pourcentage.
<b>Résistance à la rupture</b>	Permet de déterminer la force nécessaire pour provoquer la rupture des comprimés par écrasement, essai réalisé à l'aide d'un duromètre sur 10 comprimés.
<b>Friabilité</b>	Résistance des comprimés à l'usure : les comprimés sont disposés dans un tambour en plexiglas rotatif. La perte de masse est mesurée après 100 tours du tambour. Elle doit être inférieure à 1%.
<b>Désagrégation</b>	Aptitude des comprimés à se désagréger dans un milieu liquide approprié en un temps donné. Le temps de désagrégation de 6 comprimés classiques nu dans 1L d'eau à 37°C doit être $\leq 15$ minutes.
<b>Essai de dissolution</b>	Détermination de la vitesse de dissolution du principe actif dans un milieu déterminé dans un appareil de dissolution sur un échantillon de 6 comprimés. Ce test est d'autant plus important pour les formes à libération prolongée.
<b>Uniformité des préparations unidoses</b>	Chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la teneur théorique.

En industrie pharmaceutique, avant d'autoriser le lot au pelliculage/enrobage, un contrôle statistique d'aspect est effectué par les opérateurs. Ce contrôle de niveau de qualité acceptable également appelé contrôle NQA est réalisé sur un échantillon statistique proportionnellement à la taille du lot produit. Différents aspects d'un comprimé sont alors vérifiés.

Les défauts sont ainsi classés en trois catégories de gravité :

- Défauts critiques, inacceptables : aucun défaut de ce type ne doit être retrouvé dans le prélèvement statistique
- Défauts majeurs : une tolérance de 0,65% par rapport à la taille de l'échantillon est tolérée
- Défauts mineurs : une tolérance de 2,50% par rapport à la taille de l'échantillon est tolérée

Un contrôle NQA est donc effectué à la fin de l'étape de compression où un prélèvement de 1250 comprimés par lot est effectué. Les comprimés étant répartis dans différents MBA, un échantillon de chaque minibag est prélevé afin d'atteindre le nombre de comprimés finaux pour le contrôle NQA souhaité.

Les défauts recherchés sont listés dans le tableau n° 2.

Les contrôles en cours permettent de vérifier le bon déroulement de la compression. Les contrôles terminaux, sont quant à eux effectués par le laboratoire de contrôle qualité. Ils ont pour but de vérifier les résultats sur un échantillon représentatif du lot afin de pouvoir s'assurer de sa qualité et ainsi l'autoriser à être commercialisé. C'est notamment à ce moment que va être contrôlée la teneur en principe actif du comprimé.

### 3.2.3. Lors du pelliculage

Lors du pelliculage, les contrôles en cours et en fin de process sont les mêmes que pour la compression, soit :

- Uniformité de masse
- Résistance à la rupture
- Uniformité de teneur
- Uniformité de doses
- Dissolution
- Essai de désagréation – temps limites de désagréation : un comprimé non enrobé doit se désagréger en moins de 15 minutes, un comprimé pelliculé en moins de 30 minutes et un comprimé enrobé en moins de 60 min.

Ces contrôles seront les derniers réalisés sur le comprimé avant le conditionnement puis la mise sur le marché du médicament.

De même que pour la compression, un contrôle NQA est effectué par échantillonnage des comprimés produits en fin de lot. Lors de ce contrôle, les différents défauts listés dans le tableau n°2 ci-dessous sont recherchés (liste non exhaustive).

*Tableau 2 : Défauts recherchés lors de contrôle NQA*

Classes	Défauts	
<b>Critique</b>	Contamination croisée	Présence d'une unité étrangère (comprimé/gélule)
	Contamination particulaire	Particule > 1mm avec risque patient, fragment de métal ou traces sur comprimé
	Tout résultat en dehors des spécifications produits	Aspect : inscription ou gravure incorrecte ou manquante. Inscription présente mais illisible Différence de couleur
		Comprimé cassé, clivé, impactant le dosage
<b>Majeure</b>	Aspect, intégrité	Comprimés ébréchés sans impact dosage
		Amas de comprimés pelliculés/enrobés, manque pelliculage
		Collerette sur le pourtour des comprimés devenant poussiéreux, tranche des comprimés non lisse
	Contamination particulaire	Particule < 1 mm Particule > 1 mm sans risque patient démontré (cheveux, poil...)
<b>Mineure</b>	Inscription, gravure	Inscription présence, abimée mais lisible
	Aspect, intégrité	Défaut esthétique de l'enrobage : surface peau d'orange et sans amas de comprimés pelliculés/enrobés
	Autre	Tout autre défaut

### 3.3. Les incidents qualités et non-conformité

#### 3.3.1. Généralités

Une non-conformité est un écart par rapport à une exigence spécifiée dans des documents internes (spécifications, processus, procédures, modes opératoires, cahiers des charges...) ou des référentiels applicables (BPF, dossier AMM, normes ISO...).

Un incident est un écart pour lequel le recueil des faits permet d'identifier de façon évidente la cause racine. L'écart ne génère pas d'impact sur la qualité du produit.

Une déviation planifiée est un changement temporaire sur un nombre limité de lots ou sur une durée limitée dans le temps. Cette définition couvre tous les changements volontaires et anticipés.

Les incidents qualité peuvent être détectés pendant la production, avant la mise sur le marché du médicament, ou après sa commercialisation. Ainsi, plusieurs catégories d'incidents sont identifiées :

- Réclamation : plainte d'un client final ou intermédiaire (centre de distribution, grossiste, autorité de santé) ayant constaté ou supposé un défaut sur un produit.
- Incident ANSM : notification par l'ANSM d'un incident qualité sur un produit distribué.
- Incident qualité détecté par le site fabricant : non-conformité ou rapport d'incident.

#### 3.3.2. Méthode d'identification d'une non-conformité

La non-conformité doit décrire le problème avec le plus de précision possible, quel que soit le système concerné, en se basant sur la méthode d'aide à la résolution de problèmes comme le QQOQCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Pourquoi) (tableau 3).

Tableau 3 : Description de la méthode QQQQCP

QQQQCP	Description	Questions à se poser
Quoi ?	Description de la problématique, la déviation.	De quoi s'agit-il ? Que s'est-il passé ? Qu'observe-t-on ?
Qui ?	Description des personnes concernées, parties prenantes, intervenants.	Qui est concerné ? Qui a détecté le problème ?
Où ?	Description des lieux.	Où cela s'est-il produit ? Où cela se passe-t-il ? Sur quel poste ? Quelle machine ?
Quand ?	Description du moment, de la durée, de la fréquence.	Quel moment ? Combien de fois par cycle ? Depuis quand ?
Comment ?	Description des méthodes, modes opératoires, manières.	De quelle manière ? Dans quelles circonstances ?
Pourquoi ?	Description des raisons, des causes, des objectifs.	Pourquoi cette problématique ? Quelle est la cause probable ?

Lorsque la cause de la non-conformité n'a pas été déterminée initialement, une investigation est réalisée. L'investigation s'appuie sur des outils appropriés comme les 5M, 5 pourquoi (ces outils seront détaillés dans la deuxième partie de cette thèse). Elle doit permettre d'identifier la cause de la non-conformité, les corrections adaptées et l'impact potentiel sur les lots précédents la production concernée. L'incident est ensuite classé selon son niveau de criticité.

Tableau 4 : Criticité des non-conformités

Criticité	Critère
<b>Critique</b>	Non-conformité qui a produit ou qui entraîne un risque important de fabriquer et distribuer un produit impactant sévèrement la sécurité du patient (risque pour la santé publique). Ou non-conformité dans le système, les pratiques et le processus en pharmacovigilance provoquant des effets allant à l'encontre du droit, de la sécurité ou du bien être des patients, ou entraînant un risque de santé publique, ou indiquant une violation grave des textes réglementaires en vigueur.



<b>Majeure</b>	<p>Non-conformité qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entraîne un risque de fabriquer un produit pouvant impacter la sécurité du patient.</li> <li>- Produit ou peut entraîner la fabrication d'un produit présentant un écart important par rapport aux spécifications de son AMM sans impacter la sécurité du patient.</li> <li>- Indique une défaillance dans la procédure de libération des lots ou une défaillance du pharmacien responsable à remplir ses obligations légales.</li> <li>- Indique un écart important mais non critique par rapport aux référentiels applicables (BPF, cahier des charges clients...)</li> </ul> <p>Ou une combinaison de plusieurs non-conformités, qui prises individuellement, ne sont pas considérées comme majeures, mais qui ensemble peuvent représenter une non-conformité majeure qui doit être traitée et reportée comme telle.</p> <p>Ou non-conformité mineure présentant une récurrence.</p> <p>Ou non-conformité dans le système, les pratiques et les processus en PV pouvant avoir des effets sur le droit, la sécurité ou le bien être des patients.</p>
<b>Mineure</b>	<p>Non-conformité ne pouvant être classée comme critique ou majeure, mais indiquant un écart par rapport aux référentiels applicables ou par rapport à un document issu du système documentaire de l'entreprise. Une non-conformité mineure n'a pas d'impact direct sur la qualité du produit ou sur le système qualité.</p> <p>Non-conformité dans le système, les pratiques et les processus en pharmacovigilance n'entraînant pas d'effet nocif sur le droit, la sécurité ou le bien-être des patients.</p>
<b>Incident</b>	<p>Ecart sans impact qualité produit ou système, pour lequel la cause racine a été identifiée. On qualifie d'incident simple un événement dont la conséquence sera moindre par rapport à une non-conformité.</p>

## Deuxième partie : la démarche Lean

### 1. Le Lean

#### 1.1. Histoire

Le Lean prend naissance dans le secteur de l'automobile. En 1913, Henry Ford met en place au sein de son entreprise une organisation productive autour d'un flux démarrant des matières premières et se terminant au moment où le client partait avec sa voiture. Il a ainsi mis en place au sein d'un service de production les concepts de standardisation, de réduction des pertes et de juste à temps.

Par la suite, en 1924, Sakichi Toyoda, fabricant de machines à tisser, développe un métier à tisser s'arrêtant automatiquement en cas de casse d'un fil. Il invente alors le concept d'automatisation, permettant à un opérateur de ne plus être lié directement à une seule machine et d'en superviser plusieurs. Ceci introduit un des fondamentaux dans la gestion du Lean : le concept humain [8].

Le fils de Sakichi, Kiichiro, créa la division automobile de Toyota Loom Works et adopte les méthodes de production de Ford. Il développe également des méthodes fondées sur la réduction des pertes de valeur ajoutée (muda, muri et mura) et met en place des ateliers (kaizen) [9].

L'après-guerre devient difficile pour Toyota, pour qui le modèle économique de Ford de production en série ne permet pas une rentabilité suffisante. Taiichi Ohno, qui travaillait alors pour Toyota, se rend aux Etats-Unis pour étudier les lignes de montage de Ford. Il invente ensuite le Système de Production Toyota (TPS), précurseur du Lean Manufacturing.

Afin de contrer les effets économiques négatifs de l'après-guerre, T. Ohno définit sept catégories de gaspillage (Muda) :

- 1) Surproduction ou production excessive : produire plus que nécessaire, trop tôt ou trop rapidement.
- 2) Attentes : attentes des matières premières, attentes machine.
- 3) Transports : mouvements inutiles de matériel, marchandise ou personnel entre les différents process de fabrication.
- 4) Usinages inutiles : opérations non strictement nécessaires contribuant à dépasser les attentes client et mobilisant des ressources.

- 5) Stocks excessifs : utilisation d'espace par les matières premières, ou produits semi-finis et gestion de stock coûteuse.
- 6) Mouvements inutiles : déplacements humains inutiles et gestes de travail superflus.
- 7) Défauts et rebuts/rejets : fabrication de produits non conformes ou non bonnes du premier coup entraînant une mise au rebut ou un retraitement.

Ces 7 gaspillages représentent des activités à non-valeur ajoutée, le principe du Lean est donc de minimiser cela [8].

Ces principes ont ensuite été étendus au reste du monde industriel et sont toujours d'actualité.

## 1.2. Principe du Lean

Lean signifie « maigre », « sans gras ». Le Lean Manufacturing s'apparente à une « production allégée » soit une production dépourvue d'étapes inutiles.

Le Lean Manufacturing vise à éliminer tous les gaspillages (mudas) d'un processus de production. Il s'agit d'une démarche d'amélioration continue, kaizen (Kai = changement, zen = meilleur).

La valeur se définit comme étant le service ou produit fourni au client au juste prix, au bon moment et tel que défini par le client. Ainsi, la valeur ajoutée correspond à toutes les activités ajoutant de la valeur (marchande ou fonctionnelle) au produit. Ce sont les activités pour lesquelles le client est prêt à payer. Au contraire, la non-valeur ajoutée représente des activités non nécessaires car n'ajoutant aucune valeur marchande ni fonctionnelle au produit [10].

Ainsi, il est défini que tous les systèmes de production comprennent :

- Des tâches à valeur ajoutée
- Des tâches à non-valeur ajoutée nécessaires
- Des tâches à non-valeur ajoutée, mais non nécessaires = les gaspillages.

L'objectif est d'augmenter la part des activités à valeur ajoutée en éliminant les gaspillages et en réduisant les non-valeurs ajoutées non nécessaires.

## 2. Le Lean dans l'industrie pharmaceutique

Toute industrie pharmaceutique fabrique des médicaments ou produits de santé en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP's ou Good Manufacturing Practices en anglais). Ces BPF permettent de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit pour le patient. Le Lean se focalise davantage sur la fabrication comme point d'amélioration et de création de valeur du point de vue du client.

Les principaux objectifs du Lean sont de réduire ou éliminer les déchets et de créer de la valeur tandis que les BPF ont pour objectif de garantir que tous les niveaux de contrôle sont en place pour délivrer un produit efficace et en toute sécurité [11].

Dans l'industrie pharmaceutique, le Lean s'entremêle avec les BPF en suivant les principes suivants (tableau 5) :

- Standardisation du travail : les procédures de travail/modes opératoires sont les outils les plus fiables pour garantir une reproductibilité. La standardisation du travail est recherchée par tous car si un process peut être standardisé, il peut être contrôlé et par conséquent amélioré.
- Relations et communications claires : entre les différents services au sein de l'entreprise, ainsi qu'entre les fournisseurs et les clients.
- Flux simple : les flux produit et services doivent être simples et directs

Certains outils du Lean et certains objectifs des BPF permettent de répondre aux exigences réglementaires [12].

Tableau 5 : Comparaison Lean et BPF [13]

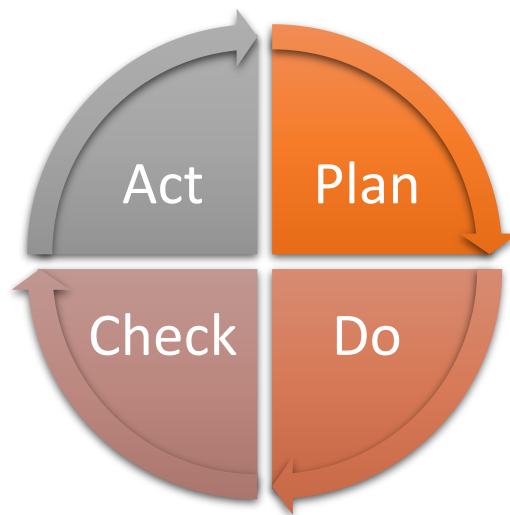
Champ d'application	LEAN	BPF
<b>Objectifs</b>	Réduire les gaspillages Créer de la valeur	Garantir l'efficacité du produit Eviter les désagréments pour le patient
<b>Organisation</b>	Cartographie/flux de valeur	Développement, fabrication et assurance qualité
<b>Amélioration</b>	Continue et permanente	Prudente et régulée
<b>Priorité</b>	Qualité = productivité	Qualité
<b>Objectifs opérationnels</b>	Réduire les coûts Améliorer la qualité Réduire le temps de cycle, les stocks Améliorer le service	Suivre des processus validés Eviter les déviations
<b>Outils</b>	VSM Kaizen Poka Yoke Optimisation des flux Formation et responsabilisation Just in time	Documentation Formation CAPA/Change Control Analyses des risques Qualification et validation Analyse réclamations Audits et inspections

Un système documentaire élaboré à partir d'un manuel qualité duquel découlent des procédures, instructions, modes opératoires et enregistrement permet de s'assurer que toutes les personnes intervenant sur des opérations BPF suivent les mêmes méthodes de travail validées. Le standard décrit dans une procédure ou un mode opératoire doit être l'unique et la meilleure façon de procéder. La documentation doit donc être conçue de manière pluridisciplinaire et par des personnes travaillant sur le terrain. Les explications doivent être simples et ne doivent pas laisser de place à l'interprétation. Cette documentation doit apporter la reproductibilité d'une action et peut être constamment améliorée. Elle servira autant lors des étapes de production, que lors d'un audit ou une inspection [12].

Le système documentaire consolide les améliorations et permet de suivre l'avancement d'un projet ou d'une action grâce à la roue de Deming, également appelé cycle PDCA ou Plan (Préparer) Do (Agir, Faire) Check (contrôler) Act (Améliorer).

Le principe du PDCA est relativement simple à mettre en place au quotidien et permet d'apporter une méthode managériale logique dont chaque étape entraîne la suivante.

- Plan : définir un but, un objectif, ainsi que les moyens d'y parvenir ;
- Do : s'instruire, s'entraîner et exécuter les tâches définies ;
- Check : contrôler, mesurer les écarts et comprendre les résultats obtenus ;
- Act : décider des mesures nécessaires et des améliorations possibles [14].



*Figure 12 : Roue de Deming (PDCA)*

### 3. Les outils du Lean

Le Lean apporte avec lui une multitude « d'outils ». Ces outils sont généralement en lien les uns avec les autres et sont permettent d'organiser de façon logique la conduite d'un projet.

#### 3.1. Six sigmas

Le Lean Six Sigma est une méthode de conduite de projet s'appuyant sur la complémentarité des outils du Lean et du Six Sigma.

Le Six Sigma est une méthodologie structurée basée sur l'utilisation d'outils statistiques visant à une amélioration de la qualité et de l'efficacité des processus [15].

La démarche Six Sigma est une démarche de résolution de problème inductive. Divers outils permettent d'identifier les problèmes, de remonter jusqu'à leur source. Ceci a pour but d'optimiser le process en vue de satisfaire les besoins des clients, de la façon la plus rentable possible, d'améliorer le fonctionnement opérationnel des organisations et impliquer l'entreprise dans une dynamique de progrès tout en répondant aux enjeux stratégiques.

Le Six sigma est avantageux autant pour la productivité que pour la qualité d'une entreprise/un service. Le processus doit éviter de fabriquer des rebuts/défauts ayant un impact sur le coût des produits, tandis que le processus doit être capable de fabriquer des produits répondant aux attentes du client [16].

La première étape pour l'utilisation du Six Sigma en industrie est de comprendre et accepter le besoin de changement.

### 3.2. DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Innover/améliorer et Contrôler)

Le Six Sigma propose une méthode de résolution des problèmes pour piloter les projets. Cette méthode se rapproche et complète la méthode PDCA tout en suivant une ligne conductrice en 5 étapes afin d'obtenir des résultats fiables : la méthode DMAIC [17].

Le sigle DMAIC signifie Définir, Mesurer, Analyser, Innover/améliorer et Contrôler.

Chacune des étapes de cette démarche utilise les outils du Lean.

Cette méthode analyse précisément le problème à régler et identifie la solution la plus efficace pour le résoudre. Afin d'atteindre les objectifs de satisfaction client, d'économie de moyen, de protection de l'environnement ou encore d'amélioration des conditions de travail, il faut en amont connaître et résoudre les problèmes rencontrés [18].

#### 3.2.1. Define - Définir

Définir un projet passe notamment par la rédaction d'un mandat de projet ou d'une charte de projet. Ce mandat recense les différents éléments tels que les problématiques soulevées, les personnes concernés, les indicateurs clés et objectifs à atteindre, le périmètre, le planning et l'équipe sans oublier les gains attendus du projet [19].

La définition d'un problème peut être établie grâce à la méthode du QQQQCP, permettant ainsi d'analyser un problème sous tous ses angles.

Le QQQQCP consiste à établir les circonstances d'une situation, en répondant aux questions suivantes :

- Quoi ? Objet, action, phase, opération → sert à définir de manière claire et précise la problématique, détermine la nature du problème ainsi que ses conséquences
- Qui ? Parties prenantes, acteurs, responsables → qui sont les différents protagonistes impliqués
- Où ? Lieu, distance, étape → décrire les lieux et situer précisément les choses dans l'espace
- Quand ? Moment, planning, durée, fréquence → déterminer les circonstances temporelles
- Comment ? Matériel, équipement, moyens nécessaires, manières, modalités, procédures → définir la façon dont le problème survient, mais aussi comment les acteurs agissent et avec quels moyens tout en quantifiant les moyens (humains, financiers, techniques, temporels).
- Pourquoi ? Motivations, motifs → analyser les raisons et utilités par rapport aux différents éléments identifiés.

### 3.2.2. Measure - Mesurer

Il est important de déterminer les mesures pertinentes à collecter pour connaître parfaitement le processus de référence et l'ampleur du problème à résoudre [19].

La Value Stream Mapping ou VSM ou encore Cartographie de chaîne de valeur en français permet de synthétiser, sous forme de carte, un processus plus ou moins complexe, appelé ici une « chaîne de valeur ».

La chaîne de valeur est définie par les processus d'une entreprise, à concevoir, fabriquer, mettre sur le marché et livrer un produit. La valeur correspond au produit fourni au client au juste prix, au bon moment et tel que défini par le client.

Il existe ainsi 2 types de valeurs :



- La valeur ajoutée : toutes les activités qui ajoutent de la valeur (marchande ou fonctionnelle) au produit, c'est-à-dire les activités pour lesquelles le client est prêt à payer.
- La non-valeur ajoutée : toutes les activités non nécessaires n'ajoutant aucune valeur marchande ni fonctionnelle au produit, soit du gaspillage.

Ainsi, la VSM permet de décomposer l'activité de l'entreprise en une séquence d'opérations élémentaires et permet d'identifier les sources d'un problème [11].

Cette cartographie de chaîne des valeurs désigne la réalisation d'une carte, soit la simplification des phénomènes complexes, synthétisés sur un support physique, permettant une compréhension rapide et pertinente d'une chaîne de valeur [20].

### 3.2.3. Analyze - Analyser

Les données collectées à la suite de la phase de mesure sont examinées afin d'analyser le processus en question et de déterminer la/les cause(s) du problème [19].

Lors de l'analyse d'un problème, il est important d'utiliser un indicateur SMART, c'est à dire

- Spécifique au problème rencontré
- Mesurable
- Acceptable par tous
- Réaliste/Réalisable
- Temporellement défini

Cette étape d'analyse va permettre d'identifier les causes induisant le dysfonctionnement étudié et de travailler sur l'origine du problème et non uniquement sur ses « symptômes » [20].

### 3.2.4. Innovate/Improve - Innover/améliorer

Lorsqu'un groupe de projet va réfléchir au(x) solution(s) possible(s), il peut en exister plusieurs. Ainsi, il est nécessaire d'effectuer un arbitrage afin de choisir celle(s) à mettre en place pour permettre d'atteindre les objectifs visés[19]. Il s'agit souvent de l'étape la plus compliquée et la plus longue, car trouver la source d'un problème s'appuie sur des faits avérés, tandis que

l'amélioration s'appuie sur de multiples essais et hypothèses afin de conserver ce qui est le plus pertinent.

La faisabilité de l'innovation est le critère numéro un lors de la recherche d'amélioration. Chaque amélioration doit être réalisable par l'entreprise.

#### 3.2.5. Control - Contrôler

Cette dernière étape consiste à contrôler que les améliorations apportées conduisent bien l'indicateur vers les objectifs définis en amont du projet. Il s'agit d'une prise de recul servant à observer comment le processus évolue.

L'étape de contrôle passe par de l'amélioration continue et de l'excellence opérationnelle. C'est-à-dire qu'il est essentiel de mettre en place un programme de suivi et de pilotage des plans d'actions mis en œuvre dans le cadre de l'amélioration continue. Cela permettra de mesurer le niveau et la pérennité des améliorations obtenues [20].

L'utilisation d'indicateurs est alors indispensable pour suivre l'évolution des améliorations mises en place afin de détecter les éventuelles variations au cours du temps. Tout comme l'étape de mesure du problème, l'indicateur utilisé doit être cohérent et représentatif de ce qui est à contrôler [17].

### 3.3. La boîte à outils

De nombreux outils sont utilisés en Lean Management afin de Définir, Mesurer, Analyser, Innover ou améliorer et Contrôler.

Ainsi, les industries utilisent du management visuel pour suivre leur taux de performance grâce à un tableau de performance permettant de suivre des KPI (Key Performance Indicators ou indicateurs clés de performance). Ceci permet alors de définir des plans d'actions sur les différentes problématiques rencontrées.

### 3.3.1. 5M – diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa (Figure 13) est une méthode visuelle permettant de déterminer la/les cause(s) d'un problème en les classant par catégories. En règle générale, la cause racine d'un problème n'est pas liée à un seul élément ou un seul écart, mais à une multitude de facteurs.

Les 5M représentent :

- Milieu : concerne l'environnement de travail. Sont prises en compte par exemple les conditions environnementales (température, humidité, pression).
- Matière : concerne les éléments relatifs aux matières premières comme les fournisseurs, les dates de péremption, les contenants etc.
- Méthode : concerne les processus inhérents à la fabrication d'un comprimé, que ce soient les procédures, les paramètres liés au process, le nettoyage ou la documentation.
- Matériel : concerne les équipements, notamment leur état qualifié/validé et leur maintenance.
- Main d'œuvre : concerne les intervenants humains dans le processus de fabrication, soit les formations et habilitations, le respect des procédures, mais également tout autre facteur humain [21].

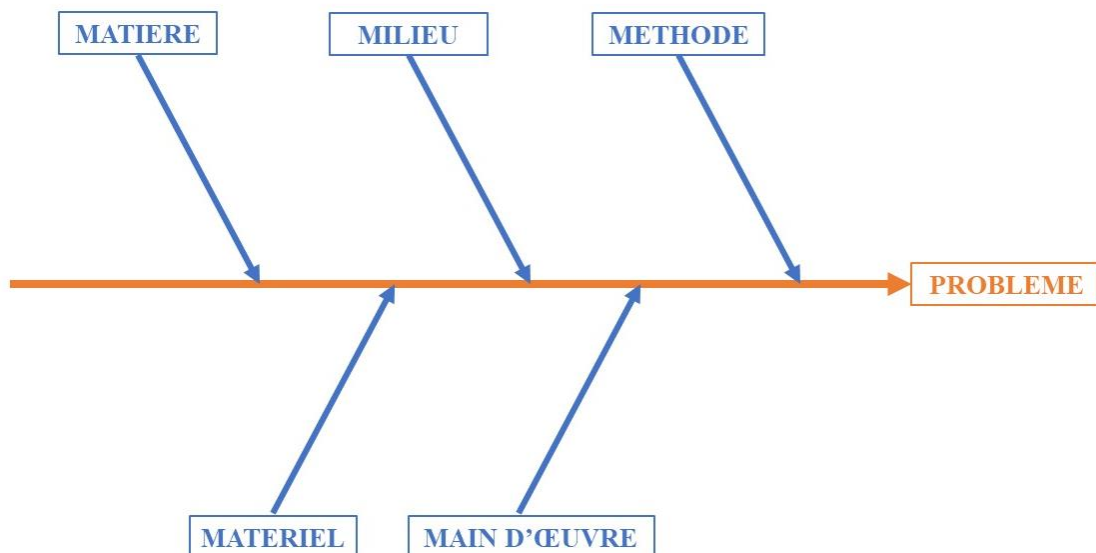


Figure 13 : Diagramme d'Ishikawa

### 3.3.2. Les 5 pourquoi

Cette technique de résolution de problème permet de remonter à la cause première d'un défaut et de comprendre comment il est apparu.

La question « Pourquoi ? » est posée à partir d'un défaut puis est répétée jusqu'à l'obtention de la cause de l'évènement [12].

Prenons l'exemple du défaut d'un petit comprimé retrouvé cassé en sortie de pelliculage, alors que celui-ci n'est pas connu pour présenter ce phénomène :

- Pourquoi a-t-on une non-conformité en fin de lot après passage en turbine de pelliculage ? Car un comprimé a été retrouvé cassé
- Pourquoi le comprimé était-il cassé ? Car il s'est retrouvé coincé entre la chistéra (outil utilisé pour décharger une turbine de pelliculage, Figure 32) et le tambour lors du déchargement
- Pourquoi s'est-il retrouvé coincé ? Car la chistéra n'épouse pas parfaitement le tambour de la turbine
- Pourquoi la chistéra n'épouse-t-elle pas correctement le tambour ? Car celle-ci est déformée
- Pourquoi est-elle déformée ? Car la matière de la chistéra n'a pas résisté à la température du tambour

→ Ici la cause racine concerne le Matériel.

La cause racine doit toujours être mise en évidence afin de déterminer un plan d'actions correctives et d'actions préventives (plan CAPA) pertinent et permettant de prévenir la récurrence du problème [12].

### 3.3.3. Les 5S + Sécurité

Les 5S provenant du japonais Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke permettent d'organiser un atelier de manière ordonnée et logique.

Ces 5S signifient :

- Supprimer – trier : jeter ce qui n'est pas nécessaire.
- Situer – ranger : regrouper de façon logique et fonctionnelle les outils/documents. Il convient également de définir des règles de rangement.
- Soigner – nettoyer : l'atelier doit être exempt de source de salissures et le respect de la propreté doit être contrôlé.
- Standardiser : définir des standards de travail en formalisant des règles. Ceci doit permettre d'éviter le retour aux « mauvaises habitudes ».
- Suivre – entretenir et améliorer : faire respecter et progresser les standards de travail en établissant un suivi de l'application de l'ensemble des règles initiées lors des quatre premières étapes. Cette étape sert également à alimenter le processus d'amélioration continue en modifiant et en faisant évoluer le processus lorsque nécessaire [14].

Un sixième S relatif à la sécurité permet de sécuriser l'espace de travail tout en maintenant un niveau élevé de productivité.



Figure 14 : 5S + Sécurité [22]

## **Troisième partie : mise en pratique – limiter le risque de comprimés cassés au sein de Mylan/Viatris Laboratories à Chatillon sur Chalaronne**

### **1. Le site de production Mylan/Viatris Laboratories**

L'usine située à Chatillon-sur-Chalaronne dans l'Ain a été initialement créée en 1945 [23] par Raymond SARBACH et était appelée alors Laboratoires SARBACH. Elle fabriquait principalement des pommades à base de pénicilline ainsi qu'une gamme d'antibiotiques injectables. Au total, une cinquantaine de spécialités étaient fabriquées sur le site en 1975.

En 1976, le groupe belge SOLVAY, leader de l'industrie chimique, achète l'usine. A la fin des années 90, le laboratoire prend la décision de se spécialiser dans les formes sèches. Cette décision marque un tournant dans l'organisation de l'entreprise : un nouveau site de production, entièrement pensé à la fabrication des formes sèches est alors créé en 2007. Véritable bijou de technologies, l'entreprise américaine ABBOT rachète alors le site en 2010. En juillet 2014, ABBOT cède une partie de son activité au groupe MYLAN. En octobre 2020, MYLAN fusionne UPJOHN, une filiale de l'allemand PFIZER et devient VIATRIS.

A travers ses différentes successions, le site de Chatillon-sur-Chalaronne s'est spécialisé dans divers médicaments destinés aux pathologies du système cardiovasculaire, nerveux, digestif et métabolique, sous forme de comprimés ou sous forme de gélules. Les produits fabriqués sur ce site approvisionnent divers marchés du monde entier, excepté les Etats-Unis.

Le site emploie plus de 350 employés et a une capacité de production annuelle de 110 millions de boîtes, soit 3,5 milliards de comprimés et gélules fabriqués.

La totalité du site a été pensée de façon que la production soit organisée en flux gravitaire et en vase clos, permettant ainsi de maîtriser les risques de contamination croisée et de favoriser le processus de fabrication dans un ordre logique.

L'entièreté du site a été construite en appliquant de nombreux principes du Lean (Figure 15).

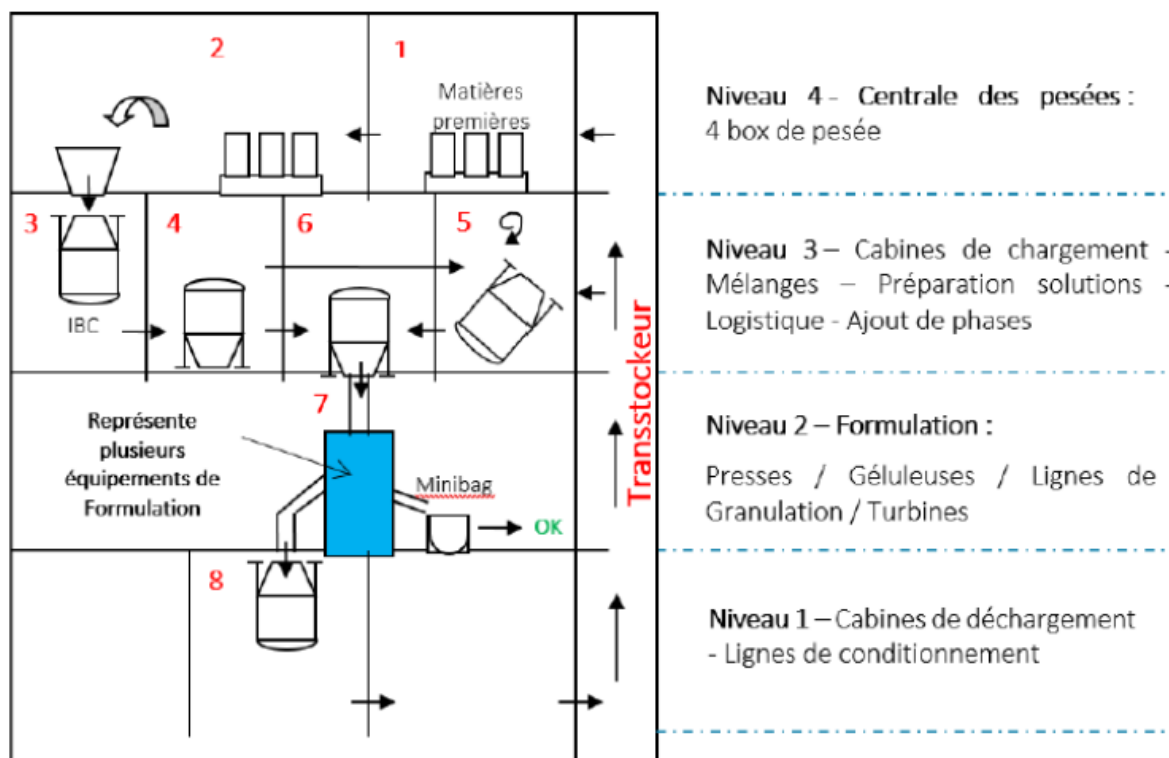


Figure 15 : Organisation service formulation Mylan/Viatris Laboratories

Cette organisation permet de comprendre l'importance du sujet traité de cette thèse. Une industrie produisant en grande majorité des comprimés ne peut avoir sa production impactée par la casse de comprimés. En plus de la non-qualité générée, c'est également la performance et in fine les délais d'approvisionnement à ses clients qui sont touchés.

## 2. Les comprimés cassés

Dans le cadre d'un suivi de performance des différents équipements réalisé entre le secteur de la formulation (UP1) et celui du conditionnement (UP2), il a été constaté un nombre d'arrêt récurrent des lignes de conditionnement pour cause de comprimés cassés. Cette problématique, liée directement à la productivité, a fait l'objet de la mise en place d'un groupe de projet.

Il a d'abord été remarqué une redondance des comprimés ayant tendance à la casse. Cependant, une récurrence a été observée pour les produits suivants :

- Fluvoxamine 50mg (Figure 16) : petit comprimé rond, pelliculé, avec une barre de sécabilité en son centre.
- Eprosartan 600mg (Figure 17) : gros comprimé oblong, pelliculé.
- Fluvoxamine 100mg (Figure 22) : comprimé oblong, pelliculé, avec une barre de sécabilité en son centre.
- Bétahistine (tout dosage) (Figure 18) : comprimé rond, non pelliculé, avec une barre de sécabilité en son centre.
- Mébévérine 135mg (Figure 19) : comprimé enrobé, de forme ronde et concave.



*Figure 16 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg cassés*



*Figure 17 : Comprimé d'Eprosartan 600mg cassé*



*Figure 18 : Comprimé de Bétahistine 16mg cassé*



*Figure 19 : Comprimés de Mébévérine 135mg cassés (nu et enrobés)*



Chaque produit possède des caractéristiques physiques qui lui sont propres. Pour chacun d'entre eux, nous nous sommes questionnés sur le moment d'apparition de la casse comprimé lors du processus de fabrication.

L'une des conséquences majeures de ce dysfonctionnement est l'arrêt des lignes de conditionnement entraînant une baisse de la performance. De même, un comprimé cassé retrouvé lors d'un contrôle NQA après pelliculage/enrobage ou après compression entraîne l'ouverture d'un rapport d'incident et une investigation puisque ce défaut est classé comme critique. La génération d'un nombre conséquent de rapport d'incident lors des différentes étapes du processus de fabrication impacte également la performance UP1. Le temps de résolution de ses rapports d'incident entraîne un retard de livraison des produits aux clients.

Une tolérance « zéro défaut » est appliquée aux défauts critiques.

Les comprimés cassés sont retrouvés à différentes étapes du processus :

- Au moment de l'étape de compression, à la suite d'un défaut de compression ;
- En sortie de la presse, le comprimé est éjecté dans un MBA, lui-même transporté sur un cadre roulant, afin de pouvoir naviguer entre les différents étages du bâtiment de production ;
- Lors du transfert gravitaire vers la turbine de pelliculage via une goulotte de transfert ;
- Lors de l'étape de pelliculage durant laquelle les comprimés seront brassés et chauffés entraînant alors leur fragilisation ;
- Après pelliculage, les comprimés sont de nouveau déchargés dans un nouveau MBA sur cadre roulant à l'aide d'une chistéra permettant de ramasser les comprimés en rotation dans le tambour de la turbine.
- Lorsque le MBA est connecté afin d'alimentera de façon gravitaire la ligne de conditionnement.

Le nombre d'étape de fabrication que subit un comprimé montre également le nombre de possibilités que ce dernier a pour se casser. L'enjeu de ce projet est donc de comprendre quelles sont les étapes les plus critiques, celles sur lesquelles des améliorations peuvent être faites et celles pour lesquelles il n'y a pas de possibilité de modification car inhérentes au process.

### 3. Application de la méthode DMAIC au sujet des comprimés cassés chez Mylan Laboratories/Viatris

#### 3.1. Définir

Pour comprendre comment se cassent les comprimés, à quel endroit du processus et comment faire pour éviter cela, nous avons défini la charte de ce projet d'amélioration continue en utilisant la méthode QQQQCP.

*Tableau 6 : Définition charte projet par la méthode QQQQCP*

<b>Quoi ?</b>	Diminution des performances UP1 et UP2 dues aux comprimés cassés
<b>Quand ?</b>	Problème récurrent depuis plusieurs années. Accentué depuis le changement de classification NQA avec une tolérance de 0 défaut critique (juillet 2019)
<b>Où ?</b>	UP1 : diminution performance liée aux rapports d'incident (RI) UP2 : diminution performance liée aux arrêts des lignes de conditionnement AQP : comprimé cassé = défaut critique = impacte dosage = impacte sécurité
<b>Qui ?</b>	Responsables de secteur UP1 et UP2, responsables qualité sécurité performance UP1 et UP2, chargé d'amélioration continue, pharmacien AQP et responsables d'unité.
<b>Comment ?</b>	Baisse de la performance de manière globale dans tous les services.
<b>Pourquoi ?</b>	Arrêt de la ligne de conditionnement en cas d'anomalies. En cas de bourrage = nombreux arrêts répétitifs. Chaque lot avec comprimé cassé = rapport d'incident = investigation = retraitement complet du lot. Ce retraitement est très coûteux.

Est attendu de ce projet, une nette diminution du nombre de comprimés cassés sur les lots produits à l'avenir permettant ainsi une amélioration des performances UP1 et UP2. L'amélioration de ces performances permettrait de diminuer les coûts de retraitement. La « non-génération » de comprimés cassés permettrait également de livrer les lots aux clients dans les temps impartis.

### 3.2. Mesurer

#### 3.2.1. Les rapports d'incident (RI)

Le logiciel de management de la qualité (Trackwise) nous a permis d'identifier le nombre de rapports d'incident ouverts pour cause de comprimés cassés depuis son installation sur le site en août 2016.

A la suite de recommandations de l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM), une nouvelle classification des défauts en juillet 2019 a été mise en place, plus « stricte » que la précédente. Ainsi, les comprimés cassés, de même que les comprimés comportant des traces ou des particules métalliques par exemple, ne sont plus tolérés. Avant cette date 3 défauts considérés comme critiques étaient tolérés. Le tableau 7 montre que le nombre de rapports d'incident a considérablement augmenté depuis le changement de classification.

*Tableau 7 : Nombre de rapports d'incident pour comprimé cassé ouverts dans Trackwise*

Nombre de RI « comprimé cassé »	UP1	UP2
De 2016 à juillet 2019	8	5
De juillet 2019 à juillet 2021	34	28
Totaux	42	33
	75	

L'ouverture d'un rapport d'incident entraîne une investigation conjointe du responsable chargé du secteur et de l'AQP. Ces investigations sont très chronophages et impactent la libération du lot.

#### 3.2.2. Le tri visuel

Chaque lot comportant un comprimé cassé entraîne un retraitement de celui-ci, c'est-à-dire un tri visuel du lot complet. Ce tri visuel coûte cependant très cher à l'entreprise qui est dans l'obligation d'employer des salariés intérimaires uniquement pour cette mission.

Prenons comme exemple l'année 2021, au total 32 lots ont été triés visuellement à la recherche de comprimés cassés. Tous les lots retraités visuellement ont entraîné une campagne de tri qui s'est étalée sur une durée de 2 ans (soit une soixantaine de lots). Cela a engendré de nombreux

coûts à l'entreprise pour un total de 3 millions d'euros pour une durée de deux ans. En un an de production, il a été généré 2 ans de tri.

Un tel montant montre davantage l'enjeu pour l'entreprise de faire diminuer ces couts de non-qualités.

### 3.2.3. Les temps d'arrêt des lignes de conditionnement

Afin de quantifier l'impact qu'entraîne la casse des comprimés sur la production, les temps d'arrêt des lignes de conditionnement ont été analysés.

Les arrêts de ligne sont renseignés par les opérateurs, directement lors des arrêts de production. Ces données sont habituellement utilisées pour calculer le TRS ou Taux de Rendement Synthétique. Le TRS est un indicateur de suivi des performances des machines mettant en avant le temps de production réelle comparée au temps de production maximum théorique.

Il a été choisi de ne pas utiliser le TRS dans sa totalité pour l'analyse de la problématique, mais uniquement des temps d'arrêt concernant les comprimés cassés afin d'avoir une vision plus précise sur l'impact des comprimés cassés sur les lignes de conditionnement.

Mesurer les temps d'arrêts pour comprimés cassés par rapport aux temps d'arrêts totaux de la ligne a permis de mettre en évidence l'importance de la problématique étudiée. En effet, certains arrêts de la ligne sont inévitables (pauses, changement d'équipe, transmission de consignes), tandis que d'autres sont propres à l'utilisation de la ligne (panne machine, panne automation, panne système de sérialisation, etc...). En revanche certains arrêts peuvent être évités, c'est le cas des comprimés cassés. Si ces derniers n'étaient pas générés en amont, cela n'entraverait pas le bon fonctionnement de la machine.

Seules les lignes utilisées pour le conditionnement des comprimés ayant une tendance à la casse importante ont été étudiées. Quatre lignes sont concernées : LC06, LC08, LC04 et LC02. Les lignes ne sont pas dédiées à un produit mais multiproduits, bien que certaines toutes les lignes ne sont pas en mesure de conditionner tous les produits.

### 3.3. Analyser

Une cartographie des chaînes de valeur (ou VSM) du processus de fabrication des comprimés a été établie, afin de déterminer l'origine et le lieu de la casse (Figure 20).

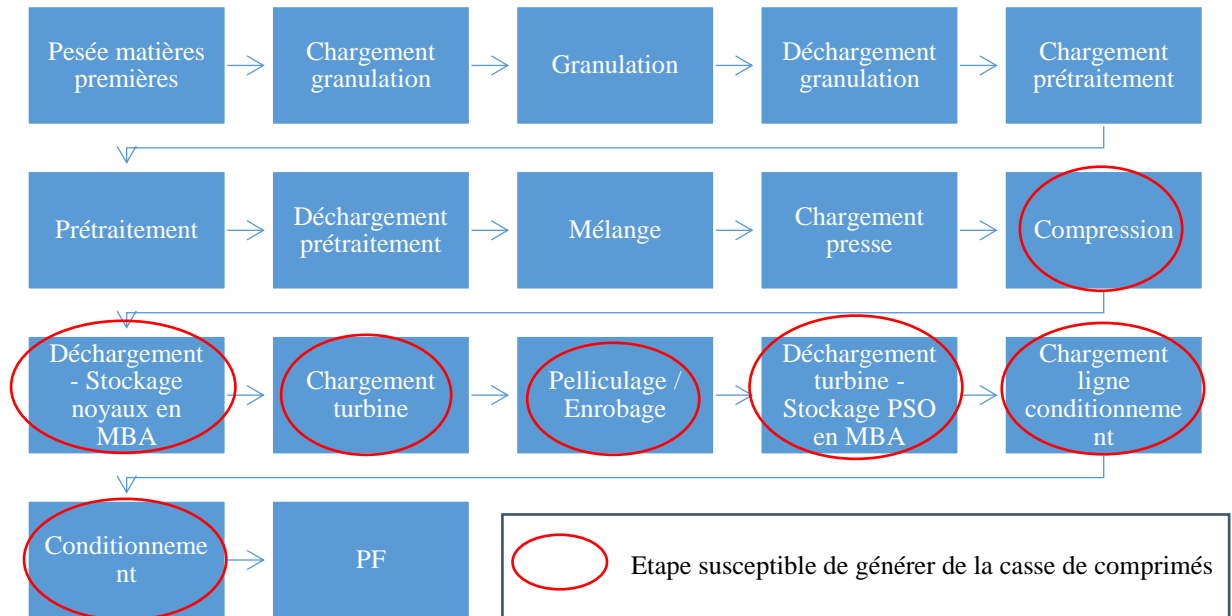


Figure 20 : Value Stream Mapping du processus de fabrication des comprimés

La VSM a permis de mettre en évidence les étapes susceptibles d'entraîner de la casse des comprimés. On remarque que toutes les étapes entre la formation du comprimé et son conditionnement sont susceptibles de générer ce dysfonctionnement. De même, toutes les sous étapes de transport (identifiées sur la figure 20 ci-dessus par des flèches) sont capables de générer de la casse.

Il a également été mis en place des contrôles NQA renforcés pour les étapes de compression et de pelliculage/enrobage. Un NQA est normalement réalisé uniquement en fin d'étape de pelliculage (ou fin d'étape de compression s'il s'agit d'un comprimé non pelliculé). Les contrôles NQA renforcés consistent en la réalisation de plusieurs prélèvements effectués de manière rapprochée durant les étapes de fabrication, soit :

- Dans les MBA avant le chargement,
- Après le chargement des comprimés dans la turbine,
- Lors du contrôle NQA classique avant le début du processus de pelliculage/enrobage.

Le système de contrôle NQA est un indicateur SMART :

- Il est spécifique au processus de fabrication du comprimé.
- Mesurable, car il définit par un seuil et un niveau à atteindre (le niveau de qualité et le seuil de tolérance).
- Acceptable, puisqu'il est garant de la conformité de la production du lot.
- Réaliste, car il est faisable en routine.
- Temporellement défini, car il est réalisé à un instant précis de la production de chaque lot de comprimé.

Utiliser le contrôle NQA pour analyser les tendances des comprimés cassés est l'outil le plus pertinent à mettre à place, notamment du fait de sa simplicité d'exécution par les opérateurs, c'est pourquoi cet outil de mesure a été retenu.

L'organisation du site et de la production a permis d'étudier la problématique de casse des comprimés en analysant chaque composant des « 5M » (Figure 21, détaillés dans les paragraphes suivants).

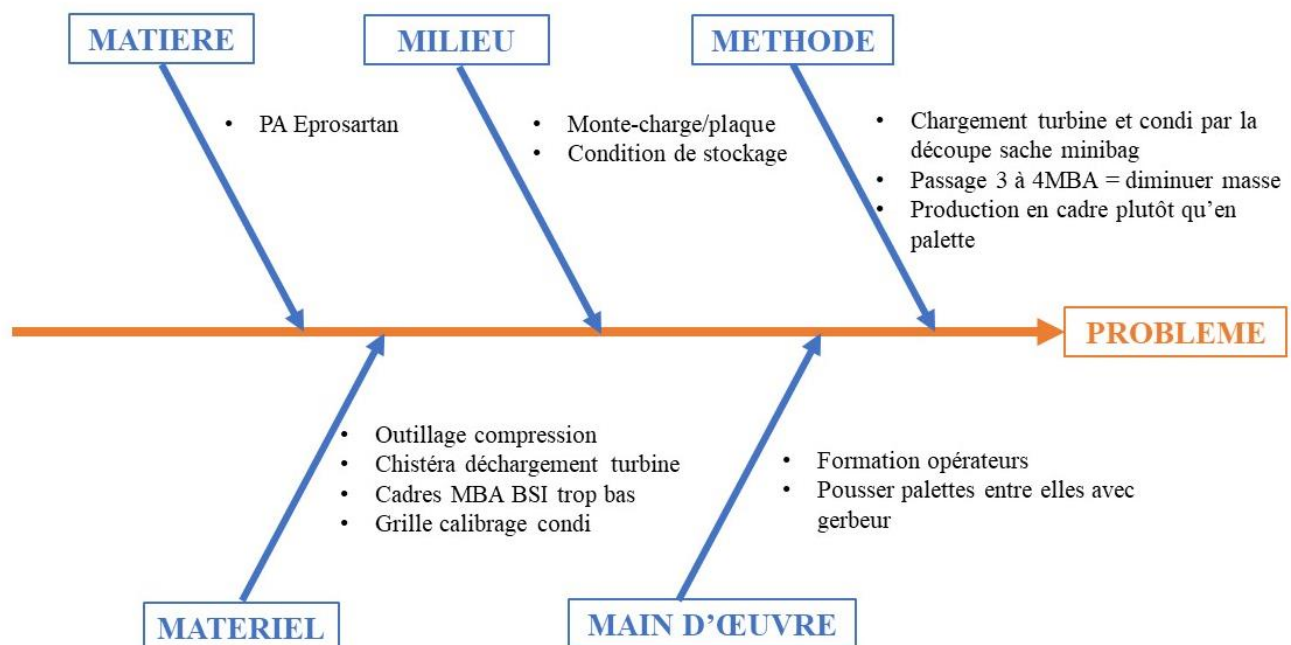


Figure 21 : : Les différentes causes des comprimés cassés

### 3.3.1. Matière

Les matières premières utilisées pour la fabrication des différents comprimés étudiés lors de ce projet n'ont pas révélé de particularité, excepté pour l'Eprosartan.

En effet, l'Eprosartan est le comprimé produit en plus grande quantité au sein d'un même lot. Le nombre de possibilité de générer de la casse de comprimés est très important. Ce produit est principalement destiné à l'export et n'est pas conditionné sur site, mais est envoyé en vrac pour être conditionné dans des pays en voie de développement. Certains lots sont tout de même conditionnés sur site.

Une analyse de risque a permis de montrer que le principe actif de ce comprimé est connu pour fragiliser le comprimé et lui apporte une dureté comprise dans la moyenne basse recommandée dans son dossier d'AMM.

Cette analyse de risque a été menée plusieurs années avant la mise en place du groupe de projet « comprimés cassés », et a permis d'essayer de trouver des solutions pour palier à ce problème, considéré jusqu'alors comme « inévitable ».

### 3.3.2. Matériel

#### 3.3.2.1. Compression

Le comprimé est formé lors de l'étape de compression et sa forme lui est donnée par l'outillage de compression, lui-même constitué :

- D'un poinçon supérieur
- D'une matrice
- D'un poinçon inférieur

Un outillage abimé peut entraîner une fragilisation du comprimé.

Par exemple, lorsque l'outillage est abimé au niveau de la barre de sécabilité d'un des poinçons, cela va générer des comprimés avec un manque matière au même endroit. De même, si l'outillage est abimé au niveau de la bordure, cela va créer un manque matière à l'extrémité du comprimé. Ce phénomène fragilise le comprimé, celui-ci pourra donc se casser durant la suite du process.

Tous les produits étudiés lors de ce projet sont concernés par ce problème, c'est pourquoi avant chaque nouvelle campagne de compression, chaque pièce est méticuleusement vérifiée par un responsable. Si une pièce présente un défaut, celle-ci est écartée. Les Figures 22, 23 et 24 montrent des comprimés fabriqués avec un outillage abimé.



*Figure 22 : Comprimé de Fluvoxamine 100mg abimé au niveau de sa barre de sécabilité*



*Figure 23 : Comprimé d'Eprosartan 600mg abimé à son extrémité*



*Figure 24 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg abimés au niveau de leur barre de sécabilité*



Lors de l'étape de compression, la cause probable identifiée pouvant générer des comprimés est Matériel : l'outillage de compression joue un rôle primordial dans la probabilité de la casse d'un comprimé.

La question de la dureté des comprimés a été étudiée (pour la Bétahistine tout dosage ainsi que pour la Fluvoxamine tout dosage). Un relevé de dureté moyenne des comprimés cassés par rapport à des comprimés conformes a été réalisé : aucun lien de causalité entre la dureté et la casse des comprimés n'a été retrouvé. Les données sont issues de la Bétahistine (tout dosage), ainsi la Fluvoxamine (tout dosage) (Figure 25).

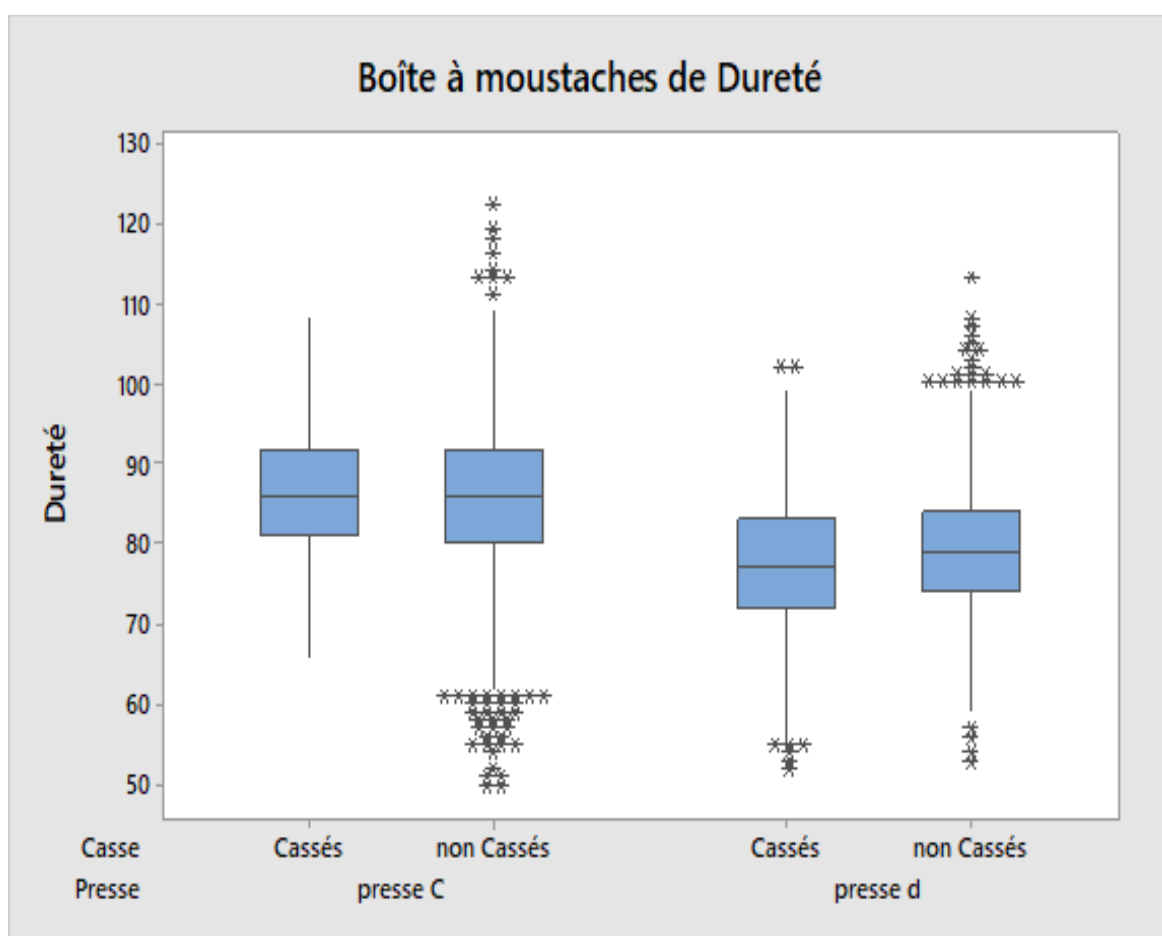


Figure 25 : Diagramme en boîte de la dureté des comprimés cassés et non cassés Bétahistine et Fluvoxamine

### 3.3.2.2. Pelliculage/enrobage

Le process de pelliculage/enrobage commence par une rotation du tambour et une chauffe des comprimés. Les pales présentes dans le tambour permettent un meilleur brassage des comprimés en plus de la rotation. La chauffe permet quant à elle une meilleure adhésion de la solution de pelliculage au comprimé. Ces 2 paramètres entraînent une fragilisation de ces derniers. En effet, la chauffe des comprimés entraîne une diminution de l'humidité présente dans chaque comprimé ce qui a tendance à augmenter sa fragilité et sa friabilité. Un comprimé plus friable présent dans un lit de comprimé compris entre 400 et 800kg projeté sur des pales en inox a tendance à se casser. Cependant ce process est inhérent à chaque médicament et est validé. Aucune action ne peut être apportée sur ce point car cela risquerait d'impacter les paramètres du médicament.

Le déchargement de la turbine se fait à l'aide d'une chistéra (Figure 32). Il s'agit d'une pièce en inox, recouverte d'un revêtement téflon, qui se fixe sur le tambour et qui va permettre un ramassage des comprimés lors de la rotation du tambour et va les accompagner dans un minibag situé en sortie de turbine. Tout comme le chargement de la turbine, ce procédé est également critique.

La chistéra d'origine étant trop abîmée après des dizaines d'années d'utilisation, de nouvelles chistéras ont été achetées. Ces chistéras ont été fabriquées à l'identique des précédentes. Cependant, le revêtement téflon présent sur l'inox est peu résistant à l'abrasion : au fur et à mesure il tend à se dégrader, laissant apparaître l'inox. Ceci n'est pas tolérable car certains médicaments fabriqués sur site sont sensibles à l'inox. Le revêtement des chistéras a donc été refait un an après sa mise en service. La pose d'un nouveau revêtement nécessite un décapage de l'ancien ainsi qu'une chauffe du métal pour permettre l'adhésion de ce dernier. Ceci, ajouté à l'usage répétitif de l'ustensile a entraîné une déformation de l'inox.

Ainsi, un an après son renouvellement, la chistéra n'épouse plus le tambour de la turbine. Il existe donc un jeu entre le tambour et la chistéra, dans lequel des comprimés peuvent venir se loger. Lors de la rotation de la turbine pour le déchargement, les comprimés présents dans cet espace se retrouvent écrasés par la chistéra remplie du lit de comprimés. Ces derniers vont céder sous le poids de la chistéra.

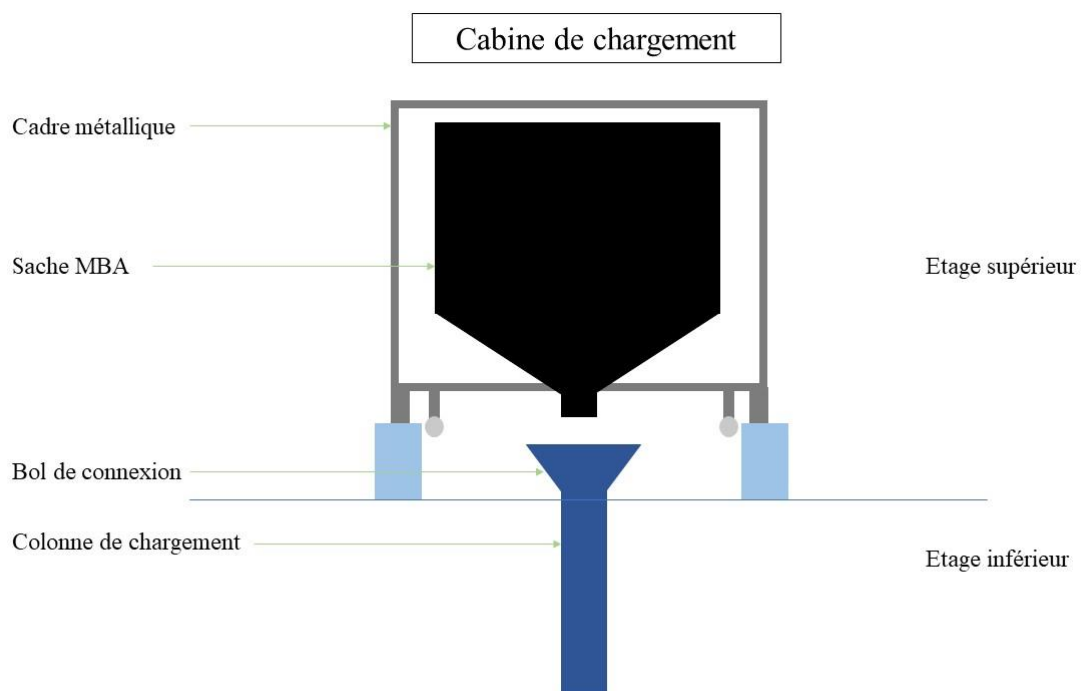
### 3.3.2.3. Chargement/déchargement en minibag

Une fois les comprimés formés, ils sont éjectés de la presse et passent par un dépoussiéreur ainsi qu'un détecteur de métaux avant d'atterrir dans un minibag où ils seront stockés plus ou moins longtemps :

- Entre quelques heures et trois mois maximum pour les comprimés à pelliculer,
- Jusqu'à un an pour les comprimés non pelliculés.

Lorsque les comprimés sont déchargés du tambour de la turbine, ils sont également stockés dans des minibags.

Ce moyen de stockage (Figure 26) permet également de faciliter le chargement et le déchargement entre les différents ateliers. Les saches des minibags sont portées par des cadres métalliques sur roue, permettant de faciliter leur manipulation et sans manutention assistée (transpalette manuel ou électrique). La forme de la sache est optimisée afin de permettre la connexion à l'atelier situé à l'étage inférieur par transfert gravitaire.



*Figure 26 : Schéma d'un MBA en cabine de chargement*

#### 3.3.2.4. Conditionnement

Les temps d'arrêt pour cause de comprimés cassés ont été analysés sur les lignes où sont principalement conditionnés les comprimés connus pour cette problématique.

Par exemple, plusieurs campagnes de Mébévérine ont été conditionnées sur la LC08 et la LC06. La différence entre ces 2 lignes réside dans leur ancienneté, leur cadence et donc les technologies qu'elles abritent.

- La LC08 est ancienne, fonctionne à cadence faible et permet l'utilisation d'une grille de calibrage.
- La LC06 est récente, peut fonctionner à cadence rapide, mais ne possède pas de grille de calibrage, car les grilles existantes sont trop courtes et la cadence élevée de la ligne les rend inutilisables.

L'analyse des temps d'arrêts sur ces deux lignes montre que la LC06 s'arrête beaucoup plus souvent que la LC08 pour cause de comprimés cassés (tableau 8). Les données sont analysées sur les périodes de fonctionnement des lignes pour le conditionnement des différentes campagnes : une même campagne d'un produit n'est conditionnée que sur une seule ligne à la fois.

*Tableau 8 : Analyse des temps d'arrêts pour cause de comprimés cassés sur LC08 et LC06*

Ligne	LC08		LC06
Période	2019	2020	Mars à aout 2020
Temps d'arrêt pour comprimés cassés / temps d'arrêts total	5%	8%	12%

Les chiffres des temps d'arrêt de toutes les lignes de conditionnement concernées ont été analysés : près de 12% des arrêts totaux et 5% du temps d'arrêt des lignes concerne des comprimés cassés (tableaux 9, 10, 11 et 12).

Ces données ont été mesurées sur une année, soit de 2019 à 2020. Elles sont minimisées car les causes d'arrêts sont renseignées par les opérateurs. Ainsi, si un comprimé cassé entraîne le bourrage de l'étuyeuse ou de l'outil de découpe, l'opérateur notera l'arrêt sous un autre motif. Ici il n'a donc pas été pris en compte les arrêts liés à un défaut de composant de la ligne dû à la

casse des comprimés, mais uniquement les défauts listés comme « comprimé cassé » par les opérateurs.

*Tableau 9 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC06*

<b>LC06</b>		
Produit	% nombre d'arrêt/arrêts totaux	% temps d'arrêt/arrêts totaux
Mébévérine 135mg	14%	5%
Fluvoxamine 100mg	15%	6%
Fluvoxamine 50mg	8%	2%
Eprosartan 600mg	10%	5%

*Tableau 10 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC08*

<b>LC08</b>		
Produit	% nombre d'arrêt/arrêts totaux	% temps d'arrêt/arrêts totaux
Mébévérine 135mg	12%	7%

*Tableau 11 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC02*

<b>LC02</b>		
Produit	% nombre d'arrêt/arrêts totaux	% temps d'arrêt/arrêts totaux
Bétahistine 16mg	8%	4%
Bétahistine 16mg	14%	10%

*Tableau 12 : Taux des arrêts en nombre et en temps par rapport aux arrêts totaux de la LC04*

<b>LC04</b>		
Produit	% nombre d'arrêt/arrêts totaux	% temps d'arrêt/arrêts totaux
Fluvoxamine 100mg	11%	4%
Fluvoxamine 50mg	13%	4%

Les chiffres des 4 tableaux ci-dessus montrent que les lignes de conditionnement sont en moyenne arrêtées une fois sur dix pour cause de comprimés cassés. Même si ces arrêts ne représentent pas la majorité des temps d'arrêts des lignes, ils sont trop répétitifs et démontrent une fois de plus l'importance du projet.

### 3.3.3. Milieu – transport

Un lot peut être stocké en 3 ou 4 MBA (6 pour la Mébévérine et 8 pour l'Eprosartan) selon leur taille et selon la forme du comprimé. La taille des lots reste constante entre les différentes campagnes de production d'un même médicament (tableau 13).

*Tableau 13 : Nombre de MBA par produit et masse moyenne*

<b>Produit</b>	<b>Taille du lot (nombre de comprimés)</b>	<b>Nombre de minibags</b>	<b>Masse moyenne d'un minibag</b>
Fluvoxamine 50mg	1 800 000	3	115 kg
Fluvoxamine 100mg	900 000	3	153 kg
Mébévérine	2 500 000	6	175 kg
Bétahistine 8	5 600 000	4	175 kg
Bétahistine 16	2 800 000	4	175 kg
Bétahistine 24	1 866 667	4	175 kg
Eprosartan	1100843	8	137 kg

Parmi tous les produits fabriqués sur le site, la Fluvoxamine 100mg n'est pas le produit pour lequel le MBA a la masse la plus élevée. Cependant, en tenant compte de la forme des comprimés ainsi que de leur fragilité, la masse moyenne d'un MBA est relativement élevée par rapport au Fluvoxamine 50mg.

La Fluvoxamine 100mg est habituellement stockée en 3 MBA, aussi bien en sortie de compression qu'en sortie de pelliculage. La masse moyenne d'un MBA après pelliculage est de 153 kg si le lot est réparti en 3 MBA et de 115kg s'il est réparti en 4 MBA en sortie de pelliculage.

La forme en entonnoir de la sache MBA peut entraîner une surcharge des comprimés localisés dans le bas de celle-ci. De plus, la forme oblongue et la barre de sécabilité du comprimé le rendent d'autant plus fragile.

Le groupe de projet a ainsi produit plusieurs lots en 4 MBA au lieu de 3, de la compression jusqu'en sortie de pelliculage, a étudié la tendance de casse à l'aide des contrôles NQA renforcés et a analysé le nombre de comprimés cassés retrouvés sur la ligne de conditionnement.

Le passage de 4 MBA au lieu de 3 a été étudié sur 27 lots, au total 1 seul lot a été retrouvé avec 4 comprimés cassés avant chargement en turbine. 17 lots ont présenté des comprimés ébréchés sans impact sur le dosage. Ces défauts sont classés comme majeurs et non critiques. Sur un échantillon de 1250 comprimés, 12 défauts majeurs sont tolérés. Parmi ces 17 lots, un seul présente 13 défauts majeurs et a donc un contrôle NQA non conforme.

Ce passage en 4 MBA au lieu de 3 a donc été adopté en sortie de pelliculage et non en sortie de compression, permettant ainsi de diminuer le poids moyen par MBA de 38kg, mais également de diminuer le nombre de comprimés ébréchés car ces derniers présentent une tendance à la casse plus importante.

L'adoption de cette nouvelle pratique a permis de réduire le nombre de comprimés cassés avant conditionnement et ainsi diminuer le nombre d'arrêt des lignes de conditionnement de 4% pour la Fluvoxamine 100mg.

Cette pratique n'a pas été adoptée pour les autres types de comprimés, notamment pour les comprimés de formes rondes. En effet, diminuer la charge des lots de Fluvoxamine 50mg, Mébévérine ou Bétahistine n'a apporté aucun changement notable sur le nombre de comprimés retrouvés cassés. Quant à l'Eprosartan, celui-ci étant déjà stocké dans 8 MBA, il a été jugé plus désavantageux d'augmenter le nombre de manutention plutôt que de réduire le poids moyen par MBA.

Le transport des minibags pleins se fait via des cadres en aluminium roulants (Figure 33). Ces cadres sont transportés d'un étage à l'autre via un monte-charge ; celui-ci s'arrête sur 3 niveaux différents. Le bâtiment étant âgé de plus de 15 ans, les fondations de ce dernier ont bougé. Le monte-charge n'est donc plus parfaitement aligné à la hauteur du bâtiment à chaque étage.

Pour contrer cela, une plaque de liaison avait été mise en place afin de mettre à niveau le monte-charge avec le bâtiment. Cependant, cette plaque n'est plus utilisable, car le jeu entre le bâtiment et le monte-charge est tel que la plaque ne se fixe plus aux ancrages qui lui étaient destinés.

L'obsolescence de cette plaque ne permet plus son utilisation, les cadres MBA ont ainsi un « saut » à faire pour entrer/sortir du monte-charge. Ceci entraîne donc une secousse brutale du MBA et peut donc potentiellement générer de la casse. Les comprimés situés dans le bas de la sache sont alors soumis à un impact pouvant aggraver leur fragilité et/ou les casser. Avec le temps, les opérateurs ont peu à peu stoppé l'utilisation de la plaque du fait de la complexité de sa mise en place, mais également par manque d'ergonomie. En effet, la mise en place de cette dernière demandait à l'opérateur de se baisser pour la positionner.

#### 3.3.4. Méthode – Main d'œuvre

La formation du personnel est une étape clé dans un processus de fabrication et fait partie intégrante des Bonnes Pratiques de Fabrication. En effet, un opérateur « mal formé » engendrera une diversité de problèmes allant de la création de défauts mineurs, jusqu'à la destruction de lots entiers. C'est pourquoi il est impératif de suivre les formations terrain aussi bien que la formation continue, qui se fait notamment par la lecture des procédures régulièrement mises à jour.

Pour rappel, une procédure doit être lisible, claire et compréhensible de tous. Elle doit être simple et ne doit pas laisser place à l'imagination [12].

Ainsi, il a été remarqué que les opérateurs ne procédaient pas tous de la même façon lors de la mise en place des MBA en cabine de chargement, aussi bien avant pelliculage qu'avant conditionnement. Selon l'opérateur qui effectuant la formation, la sache noire des MBA était coupée avec plus ou moins de longueur.

Lors du chargement des comprimés dans la turbine, 2 MBA sont superposés l'un sur l'autre, puis connectés à la colonne de chargement, elle-même reliée au tambour de la turbine via une goulotte de chargement amovible. Cette opération critique est conditionnée par la connexion des MBA à la colonne mais également par la vitesse de chargement dans le tambour, elle-même régulée par l'opérateur.

Une mauvaise connexion des MBA entraîne un appel d'air dans la goulotte, bloquant ainsi le flux de comprimés. Du fait du transfert gravitaire, les comprimés vont donc chuter entre les 2 étages, pouvant entraîner de la casse. Ce phénomène est audible par l'opérateur procédant au



chargement du tambour, mais également visible car il bloque le flux de comprimé, supposé être fluide.

Lorsque la sache est coupée trop courte, les comprimés s'échappent du MBA, le phénomène étant visible, cette erreur n'était pas commise.

Une sache MBA coupée trop longue entraîne un appel d'air dans la colonne. Cette sache vient épouser les parois de la colonne et lors de la vidange des saches, un appel d'air se crée. Si l'air ne circule pas, alors les comprimés ne s'écoulent pas. Le transfert gravitaire est ainsi interrompu.

Le chargement de la turbine est surveillé à la fois par un opérateur en cabine de chargement mais également par un opérateur dans l'atelier, procédant au chargement du tambour.

Ainsi, la vitesse de chargement du tambour est dépendant de l'opérateur turbine, car il régule le flux à l'aide d'une vanne (mucon), mais surtout à l'aide de sa main faisant office de « ralentisseur » de flux. Si un flux de chargement est trop rapide, les comprimés viennent s'impacter dans le tambour et se cassent.

Il en est de même pour l'opérateur présent en cabine de chargement, celui-ci doit surveiller le bon déroulement du chargement et doit « accompagner » le flux en secouant légèrement les saches des minibags.

La méthode de chargement n'étant pas correctement décrite dans la procédure « Utilisation des minibags », les opérateurs n'avaient pas de marche à suivre concernant la découpe de la sache et n'étaient donc pas au fait de cette problématique. C'est pourquoi la formation des opérateurs est essentielle dans la lutte des comprimés cassés.

Par manque de cadre MBA, certains lots de Bétahistine sont mis sur palette. Ces palettes sont ensuite stockées au magasin. Il a été remarqué que les magasiniers « poussaient » les palettes entre elles avec un gerbeur/transpalette électrique par contrainte de temps. Les palettes étaient ainsi fortement secouées et recevaient des chocs. Cette pratique a été abolie après une resensibilisation des magasiniers. Une resensibilisation est un rappel de formation, tracé à l'aide d'un document et signé par les formés. Ces derniers s'engagent donc au respect de la procédure sous peine de sanction.

### 3.4. Innover

#### 3.4.1. Innover au niveau de la compression - Matériel

Les comprimés de Fluvoxamine (50 et 100mg) possèdent une barre de sécabilité permettant de séparer le comprimé en deux. Ceci permet d'adapter le dosage en fonction des besoins du patient. Cependant, cette barre de sécabilité apporte au comprimé une grande fragilité. En effet, un comprimé sans barre de sécabilité est solide en son centre.

Lors de l'étude de l'aspect des comprimés par le groupe de projet, il a été constaté une perte de matière importante au niveau de l'extrémité de la barre de sécabilité. Le comprimé n'est pas réellement cassé mais est ébréché et cela impacte le dosage. D'après la classification NQA, il s'agit d'un défaut critique.

La présence de la barre de sécabilité fait partie du dossier d'AMM du médicament, elle ne peut donc pas être supprimée. En revanche, la forme de celle-ci peut être optimisée afin de réduire la perte matière. L'ouverture d'un dossier « changement de détails ou change details » a été initiée dans un premier temps pour l'outillage de la Fluvoxamine 50mg (Tableau 14).

*Tableau 14 : Dossier « changement de détails » ouvert pour optimisation outillages Fluvoxamine 50mg*

<b>Situation actuelle</b>	Actuellement le jeu d'outillages pour le processus de la Fluvoxamine 50mg utilisé sur presses Fette provient du fournisseur Elizabeth. Lors de productions avec cet outillage sont rencontrés des défauts de comprimés ébréchés (avec impact sur le dosage) aussi bien détectés au niveau des presses qu'au niveau des turbines. A la suite de ces défauts, nous avons échangé avec le fournisseur d'outillages Elizabeth qui a indiqué la possibilité d'une optimisation de l'outillage. Les comprimés ébréchés avec impact sur le dosage représentent un défaut critique lors des contrôles NQA, 0 défaut n'est accepté sur un échantillon de 1250 comprimés.
<b>Changement souhaité</b>	Nous souhaitons mettre en place un nouvel outillage optimisé au niveau de la barre de sécabilité provenant de chez Elizabeth. L'optimisation consiste à augmenter les rayons de raccordement aux extrémités de la barre de sécabilité. Ainsi, le comprimé sera moins fragile à cet endroit : endroit où se produit l'ébréchure. Ceci permettra de réduire/éliminer le défaut des comprimés ébréchés avec impact sur le dosage pour la

	Fluvoxamine 50mg. Le design et la forme du comprimé ne sont pas modifiés.
<b>Impact réglementaire</b>	Pas d'impact réglementaire car outillage non déposé dans le dossier d'AMM, forme et design inchangés.
<b>Impact HSE</b>	Pas d'impact au niveau ergonomie car il s'agit d'outillages dont la manipulation est décrite et appliquée au niveau opérationnel.
<b>Impact performance / supply</b>	Amélioration de la performance, car ces outillages vont permettre de réduire/éliminer la formation de comprimés ébréchés avec impact sur le dosage lors des process de compression.
<b>Impact validation de nettoyage</b>	Pas d'impact sur validation de nettoyage car nettoyage identique et décrits dans les procédures.
<b>Impact qualification</b>	L'outillage a un impact sur la qualité produit, il est donc nécessaire de réaliser une qualification. La procédure de gestion des outillages de compression spécifie que lors de l'optimisation de l'outillage portant sur un changement de revêtement de la partie active de l'outillage et/ou gravures, il doit y avoir la réalisation d'une qualification d'installation (QI) et d'une qualification opérationnelle (QO). La modification portant sur la partie active, un test de contrôle d'aspect/gravure sera réalisé en QO partielle. A l'issue de la réalisation des étapes de QI et QO, un rapport de qualification combiné est attendu.
<b>Impact qualité</b>	Pas d'impact sur le process. L'impact sur la qualité est traité via la qualification de l'outillage. Sans impact validation de procédé.
<b>Impact puretés élémentaires</b>	Pas d'impact car pas de changement de revêtement.
<b>Impact documentaire</b>	Mise à jour de la procédure interne « Outillage de compression Fluvoxamine 50mg ».
<b>Impact filiale Mylan/Viatris</b>	Pas d'impact.
<b>Impact clients externes</b>	Pas d'impact.

La raison du changement est donc de réduire/éliminer la formation de comprimés ébréchés en Fluvoxamine 50mg avec l'optimisation de l'outillage provenant du fournisseur Elizabeth. Ce plan de changement d'outillage n'est applicable que pour la Fluvoxamine car ce sont les seuls comprimés concernés par le problème dont la barre de sécabilité a une forme légèrement arrondie aux extrémités. La Bétahistine comporte également une barre de sécabilité en son centre, mais celle-ci est différente de celle des Fluvoxamine.

La figure 27 montre donne les mesures du comprimé de Fluvoxamine 50mg optimisé avec le nouvel outillage optimisé. La figure 28 quant à elle montre en version 3D l'aspect du comprimé de Fluvoxamine produit avec ce nouvel outillage.

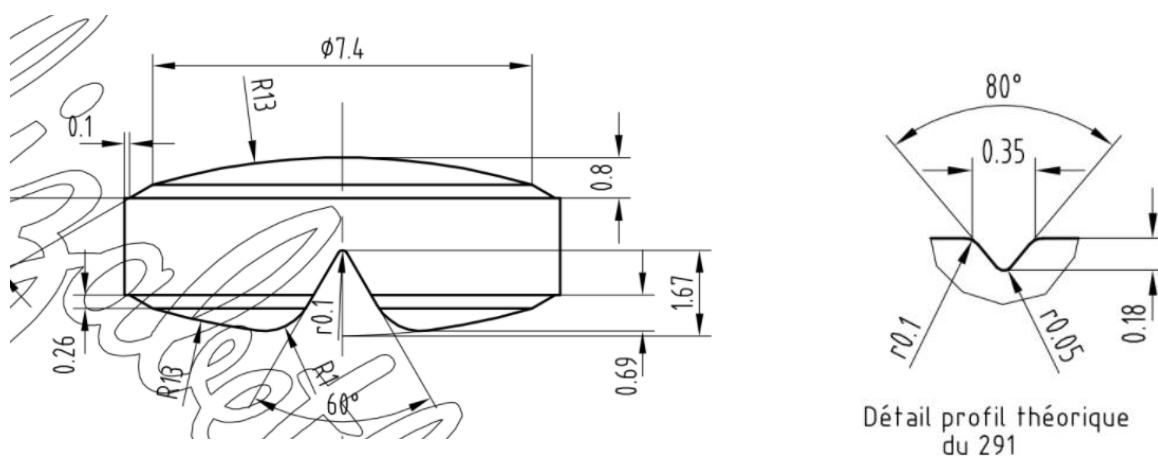


Figure 27 : Plan des comprimés de Fluvoxamine 50mg du fournisseur Elizabeth

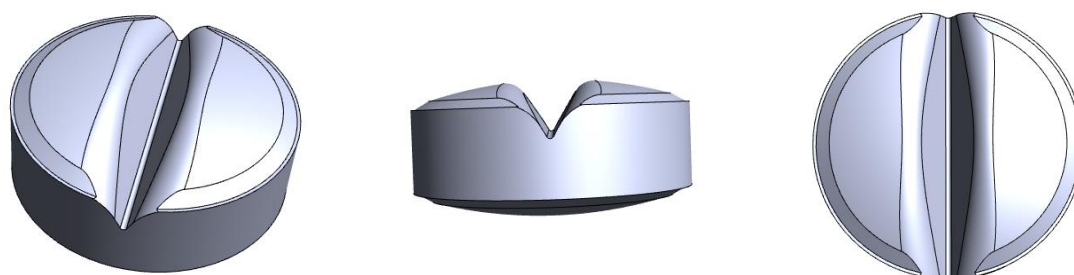


Figure 28 : Comprimés de Fluvoxamine 50mg avec outillage optimisé

L'optimisation de l'outillage a d'abord été réalisée pour la Fluvoxamine 50mg et sera ensuite étendue à la Fluvoxamine 100mg.

Un plan d'action a été mis en place à la suite de ce « changement de détails » :

- 1) Mise à jour de la spécification de l'outillage
- 2) Qualification QI/QO des outillages

Un suivi d'efficacité n'est pas nécessaire car couvert par le contrôle d'aspect d'outillage réalisé avant chaque campagne de production par un responsable ou par l'expert technique, ainsi que par le contrôle des comprimés en cours de lot.

L'ancien outillage n'est pas détruit, il devient le jeu d'outillage de secours.

### 3.4.2. Innover au niveau de l'étape du pelliculage

#### 3.4.2.1. Méthode

Les NQA renforcés ont montré que le chargement des noyaux dans la turbine était une étape critique puisqu'ils avaient tendance à se casser lors de cette opération. Après investigation de plusieurs incidents, un premier défaut a été identifié : les opérateurs signalaient entendre un flux de comprimé discontinu lorsque la sachette interne du MBA était coupée trop longue.

Lorsqu'un opérateur connecte un MBA à la goulotte de chargement de la turbine, il est amené à couper la sachette interne du MBA. Pour rappel, un MBA est constitué :

- D'une sachette externe, blanche, repliée par le fabricant sur elle-même à son extrémité et maintenue par un cordon qui sera détaché au moment du chargement.
- D'une sachette interne noire, scellée hermétiquement à son extrémité : elle doit donc être coupée pour libérer le contenu du MBA.

En effet, la longueur de la découpe est déterminée par l'opérateur lors du chargement. Ainsi, lorsque la sachette noire descend en partie dans la goulotte de chargement de la turbine, l'air ne peut pas circuler et la sachette se plaque contre les parois de la goulotte. Ceci impacte le flux des comprimés : ils s'agglomèrent par endroit et descendent par à-coups (donnés par l'opérateur présent en cabine de chargement). Les comprimés chutent dans la colonne, ce qui a tendance à fragiliser et/ou casser les comprimés pour la suite du process (Figure 30).

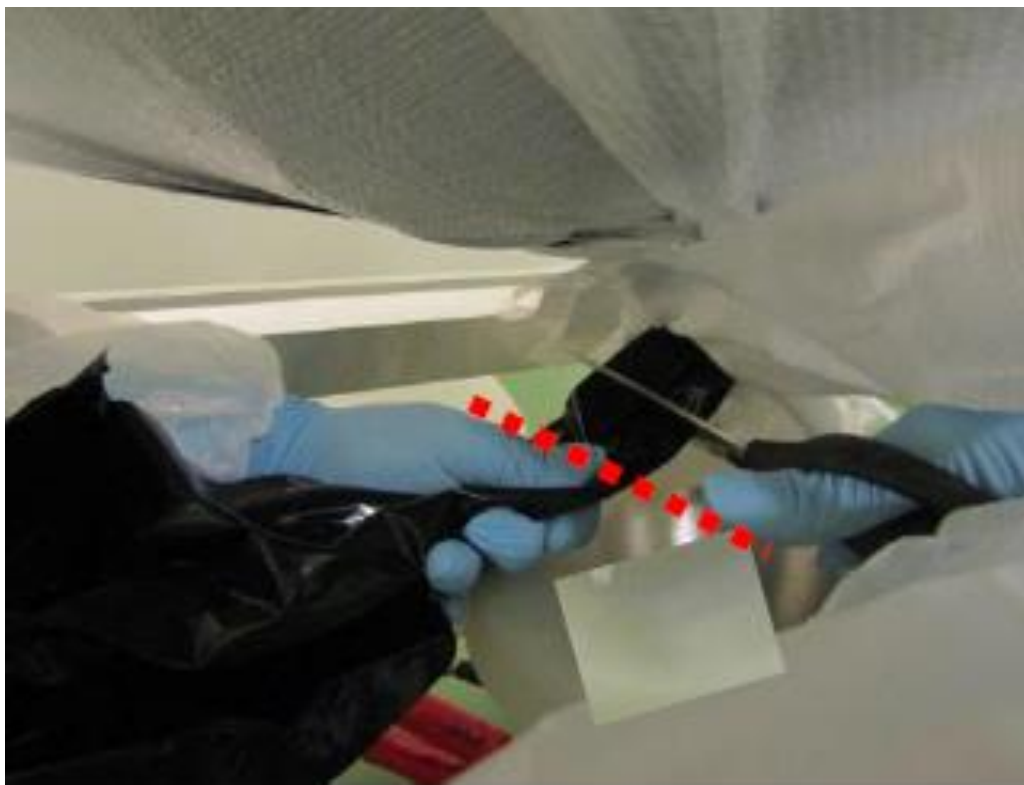
Afin d'éviter ce phénomène, qui est opérateur-dépendant, une action préventive (CAPA) a été mise en place pour modifier la procédure d'utilisation des MBA après avoir déterminé la hauteur de coupe idéale : une indication de hauteur de coupe de la sachette noire a été ajoutée afin

de résoudre ce problème de trou d'air dans la colonne de chargement. La hauteur de coupe idéale a été déterminée de manière à ce que la sache atteigne à peine le bol de connexion.

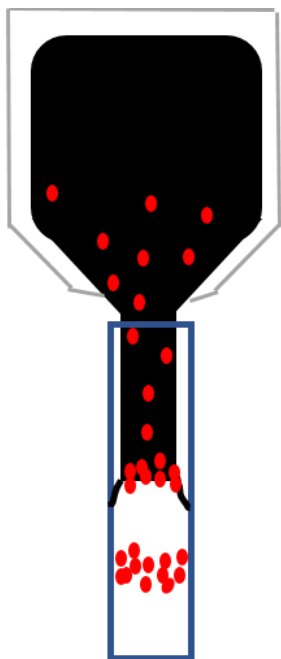
- Une sache trop courte entrainera un déversement des comprimés dans le local
- Une sache trop longue entraine une rétention des comprimés dans le MBA/la colonne de chargement.

La sache doit donc être coupée à environ 2 cm au-dessus de la peau de tambour (Figure 29). Une peau de tambour est un couvercle en silicone troué en son centre, positionné sur le bol de connexion vers la colonne de déchargement. Cette « peau » permet de limiter l'empoussièrement du local, mais également de maintenir la sache noire. La hauteur de coupe idéale a été définie en essayant plusieurs longueurs de découpe de la sache noire. Les cadres MBA utilisés ont tous la même hauteur (excepté les cadres bas type BSi), et les saches MBA ont toutes les mêmes dimensions, ce qui permet d'harmoniser les pratiques.

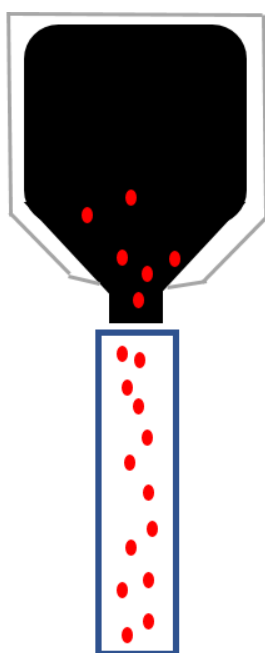
Les opérateurs ont ensuite été formés à cette « nouvelle » pratique, par le biais de la modification de la procédure et les responsables d'équipes de chaque secteur ont, dans un premier temps, vérifié que la procédure était bien respectée.



*Figure 29 : Hauteur de découpe maximum de la sache noire par rapport à la peau de tambour pour un écoulement des comprimés optimisé*



*Figure 30 : Schéma d'un MBA en cours de déchargement lorsque la sache interne est trop longue*



*Figure 31 : Schéma MBA en cours de déchargement lorsque la sache interne est correctement découpée*

#### 3.4.2.2. Matériel

Les chistéras utilisées lorsque le site de Châtillon-sur-Chalaronne a connu un avènement des comprimés cassés ont été remplacées car elles étaient déformées.

Leur remplacement doit cependant respecter plusieurs caractéristiques afin de ne pas réitérer les précédentes erreurs, pouvant entraîner à nouveau la nécessité d'un remplacement trop précoce :

- Inox plus résistant/moins déformable que le précédent ;
- Revêtement de qualité, plus résistant à l'abrasion ;
- Masse de la chistéra à prendre en compte pour sa manipulation (une mauvaise manipulation peut entraîner la chute de la chistéra lors de sa mise en place et donc de la casse de nombreux comprimés) ;
- Chistéra faite sur-mesure en fonction du tambour de chacune des deux turbines et propre à chacune.

Ces chistéras avaient déjà été remplacées par le passé, mais ne respectaient aucune des conditions listées ci-dessus, ce qui leur a valu une usure prématurée au bout de un an d'utilisation.

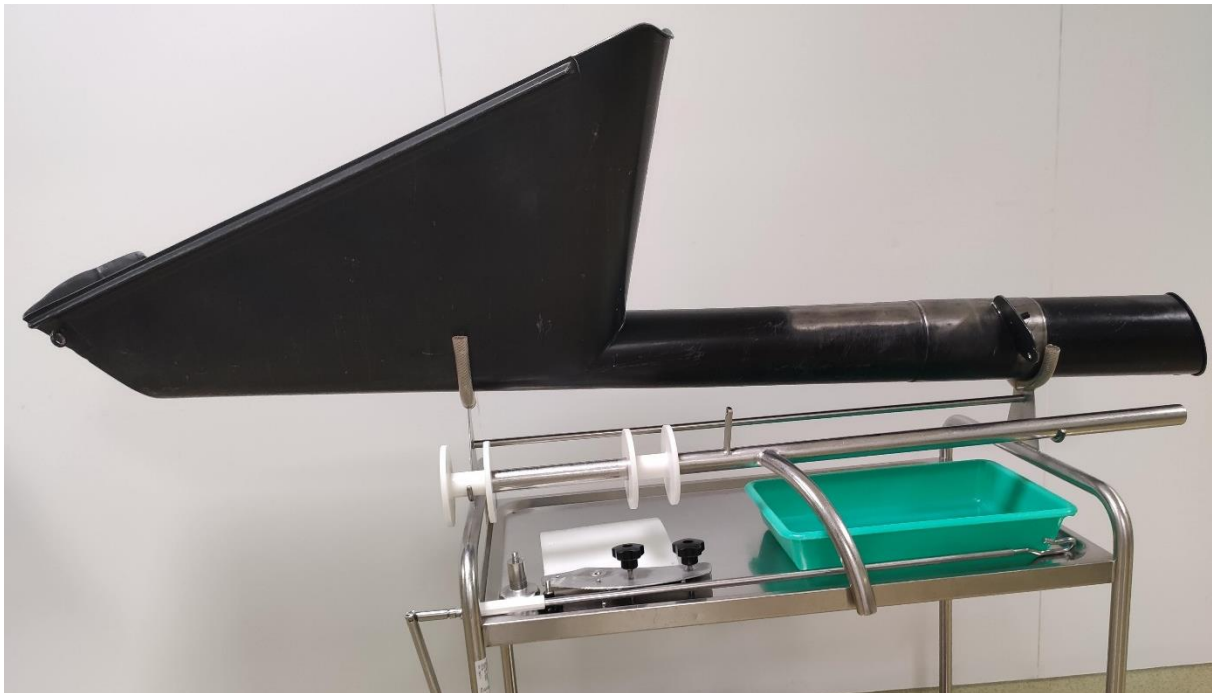
Chaque turbine a une chistéra dédiée. Le fabricant de chistéra est donc venu constater sur site les défauts des anciennes chistéras. Ces dernières avaient été fabriqués à l'identique des précédentes, et donc fabriqués avec les défauts respectifs des anciennes chistéras.

Les mesures du tambour, de la longueur du tube de déchargement ainsi que des angles des futures chistéras ont été prises. Ceci a permis au fabricant de modéliser les chistéras en fonction des deux turbines et de fabriquer les différentes pièces les constituants.

Avant les soudures définitives, le fabricant est intervenu afin de mettre en place les chistéras car les soudures de connexion des pièces entraînent une déformation de l'inox. Pour limiter ce phénomène et améliorer l'usure dans le temps des chistéras, un inox plus épais que celui utilisé pour les précédentes a été utilisé au niveau de la zone de ramassage des comprimés, permettant un renforcement de celle-ci et prévenir une future déformation liée au poids du lit de comprimés. La masse des chistéras n'a que très peu été impacté. Chaque chistéra a donc été soudée sur le site de Chatillon afin de permettre d'ajuster si besoin les soudures en fonction des angles de la turbine. Ceci a permis d'obtenir des chistéras épousant parfaitement les tambours et donc empêchant les comprimés de se glisser entre les 2 surfaces.



Un revêtement téflon a ensuite été appliqué sur l'inox des chistéras de manière à protéger les comprimés des réactions de contact avec l'inox pouvant générer de nouveaux défauts. L'application de ce revêtement pouvant entraîner une déformation de l'inox, une nouvelle étape de mise en place des chistéras à blanc a donc été réalisée par le fabricant directement sur le site. Les chistéras neuves ont ensuite été livrées, qualifiées et utilisées par la production.



*Figure 32 : Chistéra utilisée pour décharger la turbine (ancien modèle)*

### 3.4.3. Innover au niveau du transport/stockage – Matériel et Méthode

Sur le site de Chatillon, deux types de cadres en aluminium sont présents. Ces cadres sont des supports des saches minibags. 2 types de cadre sont retrouvés au laboratoire (Figure 33) :

- Les anciens cadres type « BSI » = cadres bas
- Les nouveaux cadres = cadres hauts

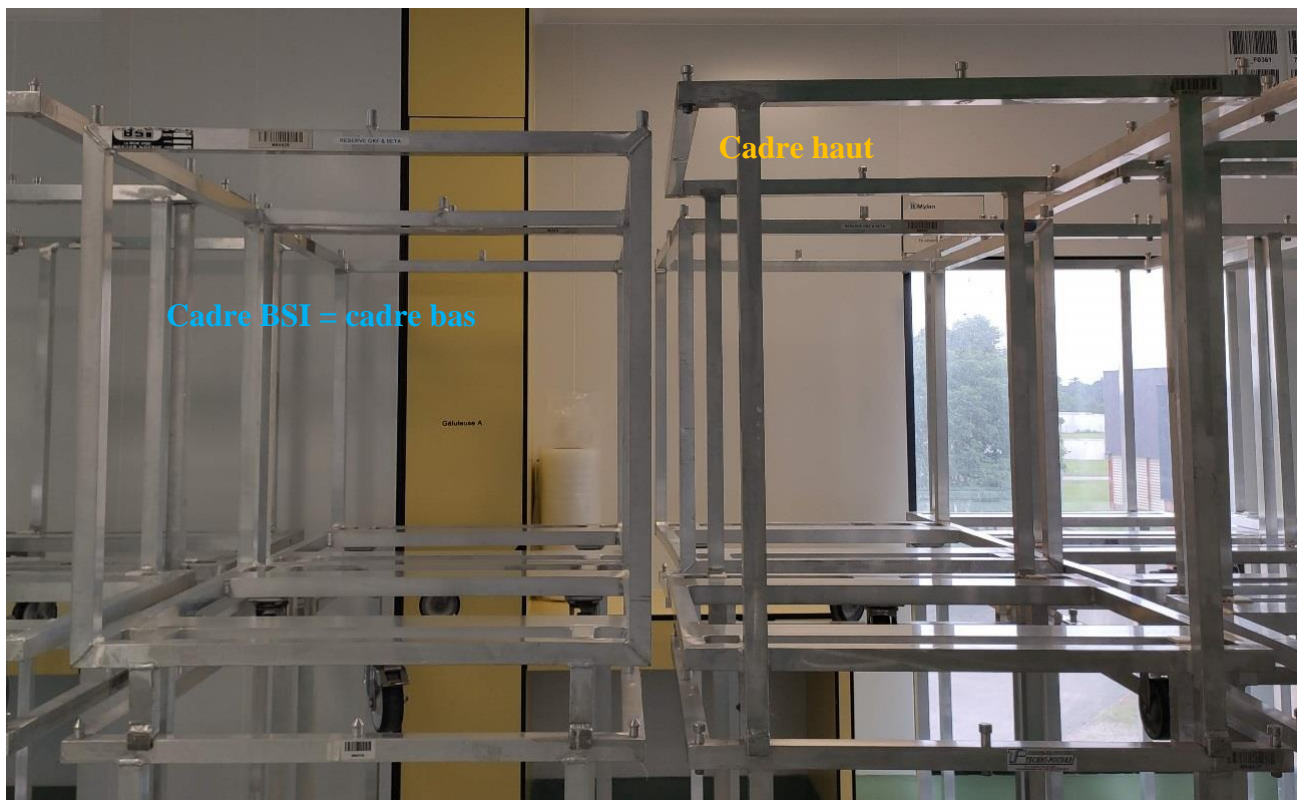
Les cadres BSI étaient les premiers utilisés sur site, à ce jour 90 cadres BSI sont présents sur le site (contre environ 150 nouveaux cadres). La cadence de production entre les différentes étapes de fabrication étant très différente, un nombre important de cadre est nécessaire pour le bon fonctionnement de la production, afin de limiter le plus possible le phénomène de flux tendu sur ce composant.

Dans un premier temps, il a été décidé d'identifier les cadres bas afin de pouvoir les distinguer plus facilement des cadres hauts. L'annotation « réservé GKF et Béta » a été apposée. Cette

annotation signifie que ces cadres doivent en priorité être utilisés pour la production de Bétahistine (qui n'est pas pelliculée), tout en limitant leur utilisation le plus possible.

En effet, l'utilisation des cadres bas en chargement turbine et conditionnement était problématique : le cadre amenant la sache minibag trop bas dans le bol de connexion à la colonne de chargement empêchait une bonne ouverture du minibag. L'opérateur indiquait présenter des difficultés pour découper la sache noire, celle-ci était alors d'office trop longue et cela entraînait le problème d'appel d'air et de chute des comprimés dans la colonne et ainsi, la casse des comprimés.

Après réflexion du groupe de travail, il a été décidé de modifier ces cadres de sorte qu'ils soient de la même hauteur que les cadres « hauts ». Ceux-ci doivent être réhaussés de 75mm afin d'atteindre une taille identique. Cependant, une contrainte de poids est appliquée : la masse des cadres étant qualifiée, ceux-ci doivent respecter une masse de 18kg +/- 200g. Ce projet étant en cours d'essai, sur un premier cadre, il sera ensuite étendu à l'ensemble des 89 autres cadres.



*Figure 33 : Différence cadre bas / cadre haut*

Le nombre important de cadres bas rend inévitable leur utilisation. La procédure interne d'utilisation des minibags a donc été modifiée de façon que si un cadre bas doit être utilisé pour un lot, celui-ci doit être placé en position supérieure lors du chargement de l'atelier (pelliculage et conditionnement). En effet, lors du chargement, deux cadres sont superposés l'un sur l'autre afin de faciliter l'étape et d'éviter une répétition de gestes de manutentions de la part des opérateurs (Figure 34). Ceci permet également un meilleur écoulement du flux des comprimés.



*Figure 34 : Superposition d'un cadre MBA bas sur un cadre MBA haut*

L'amélioration portant sur la plaque du monte-charge a pour but de trouver une solution au problème de nivellement du bâtiment et du monte-charge, tout en trouvant une solution ergonomique pour les opérateurs.

2 améliorations ont été proposées :

- La réfection du monte-charge dans son intégralité.
- La création d'une nouvelle plaque, adaptée à tous les étages et non contraignante à l'utilisation.

La première proposition a été envisagée, mais nécessite un temps d'immobilisation du monte-charge de 6 semaines consécutives, rendant les travaux incompatibles avec la production. La deuxième proposition a donc été adoptée. Une plaque adaptable à tous les étages a donc été pensée (Figure 35), répondant aux critères suivants :

- Être adaptable aux 3 niveaux du bâtiment ;
- Mettre à niveau le bâtiment et le monte-charge de sorte que les MBA n'aient plus de « saut » à faire pour passer du monte-charge au bâtiment ;
- Avoir une utilisation ergonomique par l'ajout d'une poignée en inox rabattable. Ceci permet d'éviter d'avoir à se baisser pour sa mise en place ;
- Être composée d'un matériau léger, résistant et non déformable sous le poids des MBA plein.

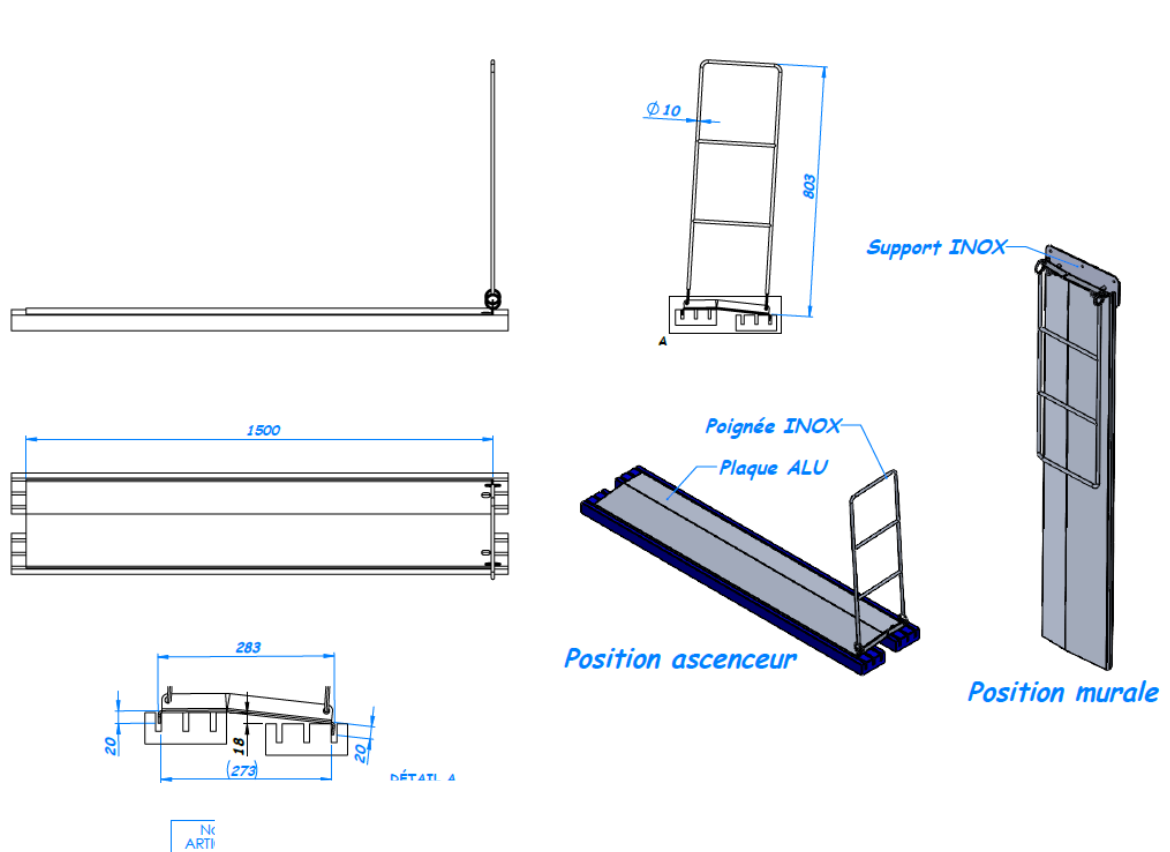


Figure 35 : Prototype de la plaque pour le monte-charge optimisée et ergonomique

Ce deuxième prototype de plaque a donc été adopté de tous et son utilisation a été décrite dans un mode opératoire. Le premier prototype de plaque comportait plusieurs défauts, notamment

une mise en place non ergonomique (absence de poignée) et un l'inox utilisé était trop fin et il n'a pas su résister à la déformation.

#### 3.4.4. Innover au niveau du tri – Matériel/Méthode

Pour la quantité de comprimés cassés retrouvés dans les lots d'Eprosartan, et malgré le multi-sourcing du principe actif, le changement de fournisseur de matière première n'a pas permis de résoudre ce problème.

Ceci est connu depuis 2016 et il a été mis en place un système de tri automatique systématique des lots avant envoi à l'export ou conditionnement sur site. Les lots passent au travers d'une trieuse automatique comportant une plaque criblée, vibrante, permettant de séparer les comprimés entiers des morceaux de comprimés. Cette trieuse est utilisée uniquement pour l'Eprosartan.

Cette trieuse permet de trier un lot entier en deux jours (en trois équipes de huit heures) et permet d'éviter le tri des lots visuellement. En effet, cela durerait trois semaines complètes (en 3 équipes) étant donnée la taille importante d'un seul lot d'Eprosartan.

#### 3.4.5. Innover au niveau du conditionnement – Matériel

La grille de calibrage présente sur la LC08 donnant de meilleurs résultats de performance, a retenu l'attention du groupe de projet afin de mettre en place une grille de calibrage similaire sur la LC06. Cependant, la grille n'étant pas compatible entre les 2 lignes et la cadence élevée de la LC06 ne permettait pas une utilisation optimale de la grille de calibrage de la LC08. En effet, cette dernière étant « courte » et la vitesse du flux de comprimés étant trop importante, les morceaux de comprimés cassés n'ont pas le temps de passer à travers les trous de la grille (Figure 36).





*Figure 36 : Grille de calibrage de la LC08 (courte)*

Une nouvelle grille dédiée à la LC06 a donc été fabriquée, testée, qualifiée et installée pour cette ligne (Figure 37). Cette grille criblée permet aux comprimés cassés de passer à travers ou de rester bloqués dans les orifices. Ainsi, ces derniers seront absents du flux de comprimés conditionnés.



*Figure 37 : Grille de calibrage de la LC06*

### 3.5. Contrôler

L'amélioration « Méthode » concernant la modification de procédure d'utilisation des minibags a engendré une nette diminution du nombre de rapports d'incidents ouverts pour comprimés cassés, visible dès les 2 campagnes de Mébévérine produites à la suite de la mise à jour de la documentation et de la sensibilisation des opérateurs.

Les contrôles NQA ont donc été utilisés pour suivre l'évolution du projet. Ils ont permis de montrer que les différentes améliorations réalisées ont eu un impact positif sur le nombre de NQA non conforme pour comprimé cassé. En effet, depuis la fin de la mise en place des

améliorations listées précédemment, le nombre de NQA non conforme pour comprimé cassé a diminué de près de 75%. L'avantage de cette méthode de contrôle est qu'elle est utilisée en routine et qu'elle est non contraignante. La réalisation d'un contrôle NQA sur chaque lot fabriqué est une obligation pour permettre la libération d'un lot sur le marché.

Les différentes innovations ont également permis de désengorger le tri visuel, puisque dès qu'un lot comportait des comprimés cassés, l'intégralité du lot devait être trié visuellement. Il y a ici un réel gain financier car la majorité des lots présentant des défauts de comprimés cassés sont triés sur le site de Chatillon (flux tendu), ces lots ne pouvant pas être triés par une entreprise sous-traitante. Le principe du flux tendu, utilisé par la majorité des industries afin de limiter les coûts de surstock signifie qu'il se passe très peu de temps entre le moment de la fabrication des lots de comprimés, de leur conditionnement et de leur mise sur le marché. Ceci permet normalement d'honorer à temps les commandes des clients. Cela fait référence au principe du « On Time In Full » (ou OTIF) qui signifie que le client a reçu la quantité demandée, dans les temps, et sans dommages.

De même, une non-augmentation du temps de tri à réaliser sur site permet de diminuer le temps de présence des opérateurs de tri en contrat intérimaire.

Les tests de qualification de la grille de calibrage ont été réalisés en septembre 2020 sur 4 lots. La grille a permis une diminution du nombre d'arrêt sur la ligne, la durée initiale prévue de conditionnement des lots a été respectée.

La grille de calibrage installée sur la LC06 permet de diminuer les temps d'arrêt de manière conséquente, puisque lors des essais, le temps d'arrêt de production pour comprimés cassés ne représentait plus que 2% des arrêts totaux de la ligne, contre 12% avant. Grâce à cette innovation, la performance de la LC06 a été nettement améliorée (Figure 36, respect du temps de fabrication). De même que la performance globale d'UP2 puisque le conditionnement de la Mébévérine sur la LC06 au lieu de la LC08 permet d'avoir une cadence plus élevée et donc d'augmenter le nombre de boîte produit en un temps T.













Article	Désignation article		Lot	Format découpe	Lot vrac	Temps Planifié		Durée Réelle	Date/Heure de fin
400540764	DUSPATALIN 135MG 5X10CP RU Qualif grille de tri		713858	40	3114624	30.35		25.08	Lun 31 Août 2020 21:20
	Changement de lot					1.67		1.67	Lun 31 Août 2020 23:00
400540764	DUSPATALIN 135MG 5X10CP RU		713857	40	3114863	30.2		14.83	Mar 1 Sept 2020 13:50
	Changement de lot					1.67		1.42	Mar 1 Sept 2020 15:15
400540764	DUSPATALIN 135MG 5X10CP RU		713856	40	3114862	30.52		13.75	Mer 2 Sept 2020 05:00
	Changement de lot					1.67		1.67	Mer 2 Sept 2020 06:40
400540764	DUSPATALIN 135MG 5X10CP RU		713854	40	3114627	30.73		24	Jeu 3 Sept 2020 06:40
	Changement de format					8		7.88	Jeu 3 Sept 2020 14:33

Figure 38 : Durée conditionnement lots pour qualification grille criblage de LC06

Cette innovation a permis un passage du conditionnement de plusieurs médicaments fabriqués à Chatillon de la LC08 à la LC06. La LC08 étant ancienne, il s'agit de la prochaine ligne à être remplacée sur le site. Il était donc important de désengorger cette ligne au plus possible, afin de ne pas être impactée par sa non-utilisation lorsque celle-ci sera en cours de remplacement.

La mesure du temps d'arrêt a permis de mettre en évidence que les nombres d'arrêt des lignes pour cause de comprimés cassés, par rapport aux arrêts totaux, sont passés de 12% à une moyenne de 6% et les temps d'arrêts de 5% à 2%. Ces données ont été récupérées par extraction des temps d'arrêts des lignes de conditionnement, utilisées pour le calcul du TRS journalier.

Tout comme les contrôles NQA, les temps d'arrêts des lignes sont mesurés en continu car utilisés pour le calcul du TRS. De manière plus générale, les lignes de conditionnement ont vu leur TRS amélioré car le nombre d'arrêt pour comprimés cassés a diminué sur toutes les lignes impactées jusqu'alors.

Un an après la fin de la campagne de tri à 3 millions d'euros, toutes ces innovations ont permis à l'entreprise de mettre fin aux contrats supplémentaires dédiés à l'absorption du nombre trop important de lots à trier accumulés sur ces dernières années. Les quelques lots à trier le sont désormais par les opérateurs présents sur site. Le temps de tri est donc passé de deux années consécutives à quelques semaines par an.



## CONCLUSION

Lorsqu'un problème est détecté, il est coutume de penser que pour le résoudre, des améliorations coûteuses en termes de temps et d'argent sont nécessaires. La course à la performance, menées par toutes les industries, peu importe leur secteur d'activité, est constamment challengé par des problèmes dit « de fonds » et dont on pense inhérents au processus de fabrication. Cependant, c'est en travaillant sur de multiples « petits » aspects qu'un problème tend à disparaître.

Le Lean Manufacturing promet entre autres, une réduction des coûts de production et une réduction des gaspillages. Son application dans un univers pharmaceutique permet à une entreprise de délivrer aux patients à travers le monde, des médicaments de qualité et fabriqués dans le respect des BPF/GMP.





Cette thèse a permis de soulever qu'un problème récurrent et ayant un impact financier non négligeable avait une cause racine d'origine multifactorielle. Ainsi, il a été noté que la formation du personnel dans les pratiques de tous les jours, à tous les niveaux de la chaîne de production, ont un réel impact sur la performance des lignes, mais surtout sur la qualité des médicaments fabriqués.


La mise en place d'un groupe de projet, la recherche de problème à travers les 5M et l'amélioration des pratiques actuelles ont permis de diminuer de manière significative le problème de comprimés cassés rencontré depuis plusieurs années.






Utiliser une démarche Lean pour tenter de minimiser les comprimés cassés chez Mylan/Viatis Laboratories a permis de réduire ce défaut de manière significative, sans pour autant avoir eu besoin d'investir dans de nouveaux équipements ou d'entamer des démarches coûteuses qui n'auraient probablement pas permis de résoudre le problème en son fond.




## Annexe 1 – Plan d'action du groupe de projet « comprimés cassés »

PLAN D'ACTION COMPRIMES CASSES						
N°	Quoi	Actions	Responsable tâche	Délai	Statut PDCA	Commentaires
1	Utilisation non possible de la plaque de liaison sol/ascenseur; les MBA passent avec secousses dans l'ascenseur	Alain demande devis à ORONA cout et délai de réfection de celui-ci (il s'est décalé dans le temps en hauteur et longitudinalement) : devis  En attendant Mickael refait une plaque de liaison par niveau : proto en cours de fab (délai mercredi 20/01) Le 04/02 : pbm de masse 7kg (objectif : moins de 5Kg) donc fournisseur retravaille les plans. Pas de délai et pbm d'appro matière Proto en place depuis S11 : testé par opérateurs mais besoin de se baisser pour la soulever donc modif du proto envoi chez fournisseur S15 et on fait les deux autres en même temps : attention retour des opérateurs S14 que plaque voilée car pas assez résistante. Alain a rendu la plaque à DEFIMETAL le 16 avril pour renforcer, retour S16. Remise en service S19. Le 28/05 : en attente priorisation de cette action pour ajouter un système évitant de se baisser. le 01/09/21 : remise en place de la plaque avec système évitant de se baisser.	Mickael (engineering)	proto arrive S10 modif proto S15		Reconstruction complète monte-charge de 120 000 à 140 000€ HT et 2 mois d'immobilisation de l'installation. Remplacement de la partie électrique pour ~ 30 000€ et 3 semaines d'immobilisation. La première solution répond à nos attentes mais pas la deuxième. Ces 2 solutions ne sont pas retenues lors de la réunion du 18/01
2	Cadres MBA bas de type BSi (environ 100 cadres) plus bas que les autres donc difficulté à passer la sache correctement dans l'entonnoir et parfois cause la casse des cps	1/ Identifier tous ces cadres « Réservé GKF et Beta » afin de ne plus les utiliser sur les turbines (mais cela ne résoudra pas le pbm sur UP2, vu avec logistique UP2, car ils ont le même pbm) 2/ Il a été décidé le 20/11 de modifier un premier cadre MBA test de façon à le mettre à la même hauteur des autres cadres. Si résultat satisfaisant on fera un devis pour modifier l'ensemble du parc de cadres BSi puis demande de budget Le 02/04/21 : Mickael fait devis pour ajouter rehausse spéciale 75mm par-dessus le cadre MBA à son retour Le 28/05 : attente retour Mickael	Eddy (amélioration continue)   Mickael (engineering)	le 20/11 prise en compte 18/01 : Alain voit Aurélien fevr : relance 04/03 : LCh	  	Voir proto QI des cadres, il faut respecter une masse de 18Kg +/- 200gr. Il faudrait augmenter la hauteur d'environ 75mm (à vérifier sur les plans car les cadres mesurés ne font pas tous la même hauteur)

N°	Quoi	Actions	Responsable tâche	Délai	Statut PDCA	Commentaires
3	Fluvoxamine 100mg	<p>Poursuivre les NQA renforcés réalisés sur UP1.</p> <p>Continuer un suivi précis des lots vrac 3121012 / 3121013 / 31 niveau cabine de chargement et en sortie des tubulures LC06.</p> <p>Production de 5 lots vrac sur 4 MBA au lieu de 3 et ce depuis sortie presse: <b>OK fait S12 S13. Lots à passer sur LC06 en attente de planif : les lots sont finalement passés au vrac export sauf le 3125474 qui passera sur LC06 S16 : le lot va finalement lui aussi aller au vrac export</b></p> <p>Refaire 5 lots en 4 MBA (privilégier les ZCL qui passent toujours sur LC06)</p> <p>Le lot 3114873 en 4 MBA passe sur LC06 le 30/04. Refaire 4 lots en 4 MBA (ZCL ou Nansha car passent sur LC06) infos Benoit et Amandine pour relancer test le 05 mai</p> <p>Réunion David et Clément 4 Mai : les cps non pelliculés sont visibles en sortie de la tubulure donc checker la tubulure + sa cellule.</p> <p>Au 11/06 : 3 des 5 vrac en 4 MBA sont conditionnés; on a 3 fois moins de cps cassés que campagne précédente.</p> <p>Peut être envisager modification de la forme de la barre de sécabilité idem Fluvox50</p> <p>Guilaine regarde la dureté de 3 lots avec peu de cps cassés vs 2 lots avec beaucoup de cps cassés , ainsi que position du lot dans la campagne --&gt; pas de différence significative.</p> <p>Regarder origine des lots ZCL vs LONZA (car deux recettes différentes) et dates de compression dates pelliculage dates de conditionnement = sans différence notable.</p>	Amandine (UP1)	S17	          	<p>lot vrac 3121019 (PF 715244) : 28 morceaux non pell et 18 pelliculés (sur 3h de prod)</p> <p>sur 6 vrac sortie LC06 = 75% des cps cassés sont non pelliculés</p>
4	Fluvoxamine 50mg : optimisation de l'outillage pour réduire le phénomène de cps ébréchés	<p>Antoine voit Céline (affaires réglementaires) pour étudier ce qui est faisable de modifier en termes de forme : OK pour modif les angles du poinçon</p> <p>Antoine contacte le fournisseur d'outillage : Plan des poinçons reçu S14 : <b>Antoine doit maintenant voir Céline pour acceptation ou pas.</b></p> <p>Reunion avec réglementaire planifiée le 30/04 : Cindy est d'accord mais doit demander à sa responsable si elle est OK. Si OK; ouverture demande de changement (on possède un jeu HS et un jeu quasi neuf)</p> <p>Info Antoine le 21/05 : réglementaire est OK = DC et passe en comité 14/06, et ensuite attente OK ABBOT (info FMi le 2juillet21 : sujet non prioritaire pour abbott donc risque attente plusieurs mois).</p> <p>Fin aout : abbott demande infos (qualité matière et plans) et valide projet.</p>	Antoine (UP1 - expert compression)		          	

N°	Quoi	Actions	Responsable tâche	Délai	Statut PDCA	Commentaires
5	Etudier le lien entre les duretés de compression et notre phénomène de cps cassés en Beta et Fluvox 50/100	<p>Compléter les tableaux de suivi des NQA avec les infos de compression (forces, T1, T2, etc)</p> <p>Eddy donne la liste des lots avec cps cassés et sans à Benoit pour sortir les données à analyser par Stephen (forces de compression et duretés : le rapport complet).</p> <p>Pré analyse faite S11 mais on ne peut rien en tirer, il faut faire cette analyse avec Minitab</p> <p>Stephen voit avec Sandrine pour la prochaine réunion : on ne peut pas tirer de conclusion car pas suffisamment de données</p> <p>Eddy envoyé les infos à Stephen le 30avril avec les numéros des lots de beta qui sont passés sur LC01 et LC02 afin de voir si lien entre cps cassés/duretés/ligne de condi</p> <p>Extraire plusieurs vracs avec cps cassés (et sans cps cassés) avec automation pour les valeurs individuelles puis faire le tri avec Stephen pour aide Audrey Minitab</p> <p>Demande au service informatique le 5 juillet extracation audit trail de plusieurs vracs</p> <p>Voir graphique boîte à moustache : il n'y a pas de corrélation entre la dureté et les cps cassés car les valeurs de compression sont quasi identiques pour les cps assés et non cassés pour les presse C et D</p>	Stephen (développement industriel)	Beta S10		

N°	Quoi	Actions	Responsable tâche	Délai	Statut PDCA	Commentaires
6	Les pratiques de chargement MBA UP1 et UP2	Vérifier si on met 2 MBA en fluxox100 sur UP2 : on dock uniquement en gélules + feno + certains opérateurs en epro mono Vérifier si on met 2 MBA en chargement turbine : oui mais avec nouvelle méthode; l'opérateur en cabine de chargement reste jusqu'à ce que le MBA du dessus soit vide, ceci afin d'éviter les bouchons. Est ce suffisant ? En turbine : on n'utilise plus les cadres BSi Suivi des pratiques de chargement UP2 : vu S9 RAS	Eddy (amélio continue) et Amandine (UP1)	S10		Cellule de présence produit réglée différemment sur lc02 vs LC01 et 03 : (checker les autres lignes) Alain regarde possibilité de vérifier réglage de cette cellule S10 pendant l'intervention LC02. OK fait la semaine du 15 avril (la cellule a été mise en retrait de 5mm vers l'intérieur du tube)
7	Casse lors du chargement turbine	Secouer délicatement les MBA en cours de chgt de la turbine et pas en fin de chgt pour éviter la chute de comprimés : procédure mise à jour par Amandine	Amandine (UP1)	ok en place		
8	Pratique de pousser les palettes entre elles avec un gerbeur	Alerte des opérateurs logistique UP2 sur cette mauvaise pratique car les MBA qui débordent de leur palette se touchent => risque de casse comprimés. Guillaume au courant il passe l'info à UP2.	Guillaume (UP2)	S11		UP2 : OK S09 UP3 : OK S11
9	Betahistine	Voir si impact granulé de la granulation A et B différent => spec dureté limitée suite CAPA APR => JO Hirsch/ PBI d'il ya qqs années => encore à regarder avec Sandrine certains points	Développement industriel			stand by : attente retour Stephen
10	Carte NQA	à revoir avec Anne-Laure suite à réévaluation NQA fréquente => @ Anne-Laure/Laëtitia	Laetitia et Amandine (UP1)			Sujet parallèle mais pas en lien direct avec les cps cassés
11	Des comprimés conformes sont identifiés NCF dans les cartes NQA	Défaut en cours sur UP1 pour faciliter l'évaluation	Amandine (UP1)	S11		Sujet parallèle mais pas en lien direct avec les cps cassés
12	LC01 : pbm récurrent de cps qui descendent dans la tubulure car la cellule "manque produit" n'arrête pas la ligne  LC02 : même pbm le 07 Mai	Revoir le bon fonctionnement de cette cellule car elle détecte quelque chose (la sache ?), besoin régler sensibilité ?  Pbm cellule LC02 le 07 Mai : pas d'info sur l'action réalisée par l'automatisme (Lionel) et rien dans le CdR	Lionel (automation)			mail eddy à automation le 01/03 - 3 relances Mail Lionel du 04/04 : J'ai contrôlé la cellule, elle commute bien dans plx. J'ai plaqué la sache dessus, détendu la sache : idem fonctionnement normal. J'ai refait les mêmes manip sur la lc05 avec les mêmes résultats. Donc pour moi la cellule fonctionne sans problème. Donc mail à Laurent de bien vidanger la tubulure lorsque le défaut ré-apparaît

N°	Quoi	Actions	Responsable tâche	Délai	Statut PDCA	Commentaires
13	Production d'une campagne de Beta24 en cadres	<p>autant de cps cassés sur LC01 que sur LC02.  LC01 = sur 13 vracs : 56' d'arrêts pour cps cassés soit 4' / vrac  LC02 = sur 4 vracs : 385' d'arrêts soit 1h36' / vrac  En conclusion : il y a une différence entre LC02 et LC01 car beaucoup plus de cps cassés sur LC02 (même sur des vracs passés à 50% sur chacune des lignes) donc la prochaine étape est d'investiguer la différence LC02 vs LC01 : Eddy organise investigation avec Nico, 1 UP4 et 1 opérateur  Investigation le 19 Mai avec Nicolas et 3 opérateurs LC02 :  1/ Lors de la prochaine campagne on va mettre un obturateur sur le tuyau d'aspiration poudre qui est branché au bac de la distribution afin de réduire le débit (cela est fait sur LC08 car sinon débit trop important qui empêche les cps de descendre correctement dans les canaux)  Clément donne info aux opérateurs de remettre en route l'aspiration au prochain PF car très peu de cps cassés depuis début campagne  2/ Augmentation de la vitesse de la pale (comme sur LC01 et LC08) afin de réduire le nbr de cps coincés dans la distribution  3/ Si action 2 ne donne pas satisfaction ; on envisagera de modifier la forme du bac de récupération poussières de la distribution pour éviter la zone de rétention des cps  4/ Si toujours pas d'amélioration on envisagera de baisser la cadence de 38 à 35 cycles/min comme sur LC01 et LC08  5/ Nicolas a donné l'info au personnel logistique de ne plus transférer de palettes de Beta sur UP3  6/ Utiliser que des cadres MBA lorsque dispo (Clément a donné info, 100 cadres dispo à UP1 le 01/06)  Idée à tester : inverser les tubulures LC01 avec LC02 ? Guillaume en parle à Alain sur faisabilité. Eddy voit Loïc sur ce qui est fait en MN4</p>	Clément (UP2) et Eddy (amélio continue)			<p>Extraction TRS sur les deux 1er mois 2021 : en moyenne on a 10' d'arrêts pour cause cps cassés par millions de doses de B24 sur LC01 vs 110' sur LC02</p> <p>Mail Loïc 01/09/21 : tubulures remplacées sur lc02 en aout 21</p>
14	Ne plus stocker beta sur UP3	info Nicolas B le 19/05 à son équipe logistique de ne plus envoyer de Beta sur UP3 et d'utiliser plus de cadres car des dizaines sont dispos	UP2			
15	Casse lors du déchargement des cps en turbine	2 Chisterra commandées (délai six semaines)	Amandine et Mathieu (UP1)	S22 pour la 1ere chisterra, et S28 deuxième		

## Annexe 2 : Bilan NQA pour recherche de comprimés cassés – Mébévérine 135mg

Bilan NQA supplémentaires pour recherche de comprimés cassés : Mébévérine 135mg (presse A) + turbine								
	Résultat sortie de presse		Résultat en cabine de chargement		Résultat en turbine avant enrobage		Résultat en turbine après enrobage	
N° de lot	NQA charge 1	NQA charge 2	NQA charge 1	NQA charge 2	NQA charge 1	NQA charge 2	NQA charge 1	NQA charge 2
3114625	0	0	Majeur : 1 ébréché	Majeur : 3 ébréchés	3 ébréchés	Critique : 13 traces sur comprimés	Majeur : 1 ébréché Mineur : 7 esthétique	Majeur : 1 particule
3114626	0	0	0	Critique : <b>2 cassés</b> Majeur : 1 ébréché	Critique : <b>19 comprimés cassés</b> Majeur : 6 ébréchés Mineur : 1 défaut d'aspect	Majeur : 7 ébréchés	Critique : <b>65 comprimés cassés</b> cause sache trop longue qui épouse l'entonnoir et empêche l'air de s'évacuer donc trou dans la colone et cps qui tombent de haut	0
3114627	0	0	?	?	Majeur : 4 ébréchés	Critique : 7 traces Majeur : 1 particule	0	0
3114861	Majeur : 7 ébréchés	Majeur : 4 ébréchés	0 (MJDR)	0 (JV)	0 (JV)	Critique : <b>1 cassé</b> Majeur : 3 ébréchés (MJDR)	0	Critique : <b>10 cassés</b> Majeurs : 11 ébréchés
3114862	0	0	0 (MJDR)	0 (MJDR)	0 (JV)	0 (JV)	0	0
3114863	0	0	0 (JV)	Majeur : 4 conta particulaires (MJDR)	0 (MJDR)	0 ((MJDR))	0	0
3114864	0	0	0 (MJDR)	0 (JV)	0 (JV)	0 (GM)	0	0
Total	11 ébréchés		5 ébréchés + 2 cassés		23 ébréchés + 20 cassés		12 ébréchés + 75 cassés	

### Annexe 3 : Bilan NQA pour recherche de comprimés cassés – Fluvoxamine 100mg

Bilan NQA supplémentaires pour recherche de comprimés cassés : Fluvox 100 (presse E) + turbine				
N° de lot	Résultat NQA compression	Résultat NQA en cabine chargement	Résultat NQA après chargement dans turbine avant process	Résultat NQA en fin process
3121019	Mineur : 18 esthétiques	Majeur : 7 ébréchés	Majeur : 3 ébréchés	Majeur : 7 ébréchés
3121020	Majeur : 3 ébréchés	Majeur : 12 ébréchés	Majeur : 8 ébréchés	Majeur : 11 ébréchés + Mineurs : 7 esthétiques
3121021	0	Majeur : 6 ébréchés	Critique : <b>1 cassé</b> + Majeur : 5 ébréchés	Majeur : 13 ébréchés
<b>Total</b>	<b>9 ébréchés</b>	<b>4 cassés + 43 ébréchés</b>	<b>4 cassés + 40 ébréchés</b>	<b>5 cassés + 131 ébréchés</b>
Lots vrac mis en 4 MBA				
3121022	0	Majeur : 5 ébréchés	Majeur : 4 ébréchés	Majeur : 10 ébréchés
3121023	Majeur : 1 ébréché	0	0	Majeur : 3 ébréchés
3121024	0	Majeur : 4 ébréchés	Majeur : 4 ébréchés	Majeur : 11 ébréchés
3121025	0	Majeur : 2 ébréchés	Majeur : 3 ébréchés	Majeur : 8 ébréchés
3121026	Majeur : 11 ébréchés	Majeur : 4 ébréchés	Majeur : 3 ébréchés	Majeur : 8 ébréchés
3121027	Majeur : 4 ébréchés	0	Majeur : 2 ébréchés	Majeur : 3 ébréchés
3121028	0	Majeur : 5 colerettes	Majeur : 2 ébréchés	Majeur : 5 ébréchés
3121029	Majeur : 7 ébréchés	0	Pas de NQA réalisé	0
3121030	0	Majeur : 8 ébréchés	0	0
<b>Total</b>	<b>23 ébréchés</b>	<b>28 ébréchés</b>	<b>18 ébréchés</b>	<b>48 ébréchés</b>



#### Annexe 4 : Bilan NQA pour recherche de comprimés cassés – Fluvoxamine 50mg

##### Bilan NQA supplémentaires pour recherche de comprimés cassés : Fluvoxamine 50mg (presse A) + turbine

N° de lot	Résultat NQA compression	Résultat NQA en cabine chargement	Résultat NQA après chargement turbine avant process	Résultat NQA charge 1 fin process
3118270	Majeur : 3 ébréchés	0	Majeur : 1 ébréché	Majeur : 6 ébréchés
3118271	Majeur : 7 ébréchés	0	0	Majeur : 2 ébréchés
3117348	Majeur : 7 ébréchés	12 ébréchés	Majeur : 5 ébréchés	Majeur : 2 ébréchés
3118260	Majeur : 4 ébréchés	0	pas de NQA réalisé	Majeur : 2 ébréchés
3118272	0	0	0	Majeur : 1 ébréchés
3118273	0	0	0	0
3118274	Majeur : 5 ébréchés	0	0	0
3118261	Majeur : 2 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 13 ébréchés
3111323	Majeur : 3 ébréchés + 1 particule + 60 défauts collage	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 8 ébréchés
3119638	Majeur : 10 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 11 ébréchés
3119639	Majeur : 5 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	0
3119640	Majeur : 6 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 13 ébréchés
3119641	Majeur : 7 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	0
3119642	Majeur : 2 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	0
3119643	Majeur : 5 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 3 ébréchés
3119644	0	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	
3122238	Majeur : 4 ébréchés	pas de NQA réalisé	pas de NQA réalisé	Majeur : 7 ébréchés
3119652	Majeur : 3 ébréchés	Critique : 4 cassés + Majeur : 5 ébréchés	4 ébréchés	Critique : 1 cassé
<b>Total</b>	<b>69 ébréchés</b>	<b>4 cassés + 17 ébréchés</b>	<b>10 ébréchés</b>	<b>1 cassé + 68 ébréchés</b>

## Bibliographie

- [1] Larousse É. Définitions : comprimé - Dictionnaire de français Larousse. <<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/comprim%C3%A9/17785>> (page consultée le 5 juillet 2021).
- [2] Département inspection et Contrôle ANSES - Unité inspection. Réflexion-sur-la-numérotation-des-lots-de-médicaments. <<https://www.anses.fr/fr/content/01012011-%E2%80%93-position-de-l%E2%80%99anses-anmv-sur-la-num%C3%A9rotation-des-lots-de-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaire-1>> janvier 2011 (page consultée le 16 mai 2022)
- [3] FROGERAIS André. Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XX<sup>ème</sup> siècle. 2013 hal-00787009v1
- [4] PHARMACOMEDICALE. Biodisponibilité. <<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/78-biodisponibilite>> (page consultée le 18 janvier 2022).
- [5] Larousse É. Définitions : grippage - Dictionnaire de français Larousse. <<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/grippage/38290>> (page consultée le 18 janvier 2022).
- [6] GLAT Gcc. THE FASTEST TABLET COATING TECHNOLOGY IN THE WORLD <<https://www.glatt.com/en/products/drum-coaters/production-plants/>> (page consultée le 23 mars 2022)
- [7] OMEDIT Ile France. Sérialisation : où en est-on ? 2021. <<http://www.omedit-idf.fr/serialisation/>> (page consultée le 18 janvier 2022).
- [8] OLIVIER Fanny - L'approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592326
- [9] WEVALGO. Historique de la gestion Lean <<https://www.wevalgo.com/fr/savoir-faire/gestion-lean/histoire-lean-management>> (page consultée le 7 juillet 2021).
- [10] Maser Engineering - Les 7 gaspillages du lean manufacturing. 2021. <<https://maser-engineering.com/les-7-gaspillages-du-lean-manufacturing/>> (page consultée le 23 mars 2022).
- [11] LAMBERT Serge, ABDOUL-NOUR Georges, LORTIE Marie-France. Cartographie de la chaîne de valeur : cerner la valeur pour obtenir un avantage concurrentiel. Institut de recherche sur les PME/département de génie industriel. Université du Québec. 2010.

- [12] LEFEBVRE Mathieu. La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02501214
- [13] Pavlovic, Bozanic K Vojislav. Lean and Six Sigma Concepts - Application in Pharmaceutical Industry. 4th Int Qual Conf 2010; Center for Quality, Faculty of Mechanical Engineering, University of Kragujevac.
- [14] AUZEMERY Edouard. Mise en place d'un projet d'amélioration continue sur une ligne de conditionnement secondaire de vaccins, à l'aide de l'outil Lean Six Sigma. Sciences pharmaceutiques. Limoges, 2016.
- [15] Fouque Florent. A la découverte du lean six sigma. 2010.
- [16] AOUADI Hatem. Pratique de Mise en place de la méthode Six Sigma pour la maîtrise d'un processus de production Cas d'entreprise. Rev Gest D'Économie 2016;4:169–87.
- [17] OLIVIER Fanny - L'approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592326
- [18] Kiwili La méthode D.M.A.I.C. en gestion de projet : qu'est-ce que c'est ? 2019. <<https://www.kiwili.com/Blog/post/methode-dmaic-gestion-de-projet-explication/>> (page consultée le 5 octobre 2021).
- [19] Humanperf Softw. Le lexique #cplusclair : DMAIC, la méthode de résolution de problèmes. <<https://www.humanperf.com/fr/blog/lexique-cplusclair/articles/methode-dmaic>> (page consultée le 12 mars 2022).
- [20] GARNIER Davis. La value stream mapping : un outil de représentation des procédés et de réflexion pour l'amélioration Lean appliquée à l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. Grenoble, 2010. dumas-00593118
- [21] Liliana L. A new model of Ishikawa diagram for quality assessment. IOP Conf Ser Mater Sci Eng 2016;161:012099. <<https://doi.org/10.1088/1757-899X/161/1/012099>> 2016.
- [22] SafetyCulture. Qu'est-ce que le 6S Lean ? 5S + Sécurité. <<https://safetyculture.com/fr/themes/methode-6s/>> (page consultée le 18 mars 2022).
- [23] Musee tradition La petite histoire de la pharmacopée. <<https://museetraditionsetvie.wixsite.com/monsite/la-petite-histoire-de-la-pharmacope>> (page consultée le 18 mai 2022).

## ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée MOREAU Amandine

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
(Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisé pour écrire ce mémoire.

Signature :


**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21300958

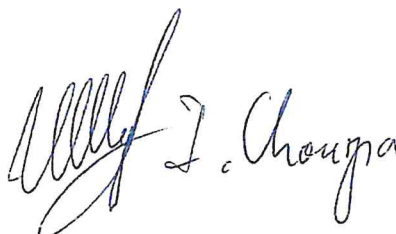
N° Thèse : 29

Nom et Prénom : Moreau Amandine

Sujet : Optimisation du processus de production en industrie pharmaceutique pour limiter  
le risque de comprimés cassés

Tours, le : 04/07/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : MOREAU Amandine

N°

29

### TITRE DE LA THÈSE

**Optimisation du processus de production en industrie pharmaceutique pour limiter le risque de comprimés cassés**

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Dans le secteur concurrentiel actuel de l'industrie pharmaceutique, les critères de performance sont au cœur même des préoccupations. Ainsi, la génération de comprimés cassés au sein d'un processus de fabrication a un impact direct sur les performances à différents niveaux du process. La problématique d'un comprimé cassé est qu'il ne respecte pas les critères de qualité, sécurité et efficacité demandés par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le contexte concurrentiel actuel du marché pharmaceutique amène également à la maîtrise des coûts de production et à l'optimisation de la productivité. C'est pourquoi, le Lean Manufacturing occupe une place de plus en plus importante dans la production du médicament.

Le sujet de cette thèse d'exercice s'appuie sur une problématique rencontrée sur le site de production de forme sèche situé à Chatillon sur Chalaronne (Mylan/Viatris Laboratories). Le site a connu une longue période de casse de comprimés entraînant d'importantes complications en termes de qualité. Par conséquent, un groupe de projet a travaillé sur cette problématique afin de mettre en œuvre des améliorations à différents niveaux de la chaîne de production, en s'appuyant notamment sur les principes et outils du Lean, de manière à structurer le projet et éviter la génération d'efforts inutiles et coûteux. Ceci a été réalisé dans le but de minimiser le risque de casse des comprimés.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

Production – Qualité – Performance – Comprimés – Lean Manufacturing – DMAIC

### JURY

PRÉSIDENT : Mme ALLARD-VANNIER Emilie, maitre de conférences, pharmacien, Faculté de Tours  
MEMBRES :

- M. CHOURPA Igor, professeur d'université, Faculté de Tours
- Mme MELOT Mathilde, responsable qualité régional, pharmacien, Air Liquide, Vénissieux

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 17/06/2022 à TOURS