



HAL
open science

Mise en place de la spectroscopie proche infrarouge selon les approches Quality By Design et Lean Six Sigma pour le pilotage en ligne de l'humidité d'une poudre

Camille Bertaux

► To cite this version:

Camille Bertaux. Mise en place de la spectroscopie proche infrarouge selon les approches Quality By Design et Lean Six Sigma pour le pilotage en ligne de l'humidité d'une poudre. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109550

HAL Id: dumas-01109550

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109550>

Submitted on 26 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N° 112

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par BERTAUX Camille
Née le 31 août 1989 à Bordeaux

Le 24/10/2014 à Bordeaux

**Mise en place de la spectroscopie proche infrarouge selon
les approches Quality By Design et Lean Six Sigma pour le
pilotage en ligne de l'humidité d'une poudre.**

Directeur de thèse

Monsieur **Gilles LEMAGNEN**

Jury

Monsieur **Luc GRISLAIN**, Professeur

Madame **Pascale GUEROULT**, Maître de conférences

Monsieur **Gilles LEMAGNEN**, Maître de conférences

Madame **Aline SERREAU**, Responsable Amélioration Continue

Président

Juge

Juge

Juge

REMERCIEMENTS

A Aline SERREAU,

Pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe de fabrication chez Bristol-Myers Squibb à Agen et pour m'avoir accompagné tout au long de mon apprentissage ainsi que de ma thèse. Je vous remercie également pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute.

A Monsieur Gilles LEMAGNEN,

Pour avoir accepté d'être le Directeur de cette thèse. Vous avez contribué à son organisation et je vous remercie pour vos conseils.

A Monsieur le Professeur Luc GRISLAIN,

Pour avoir accepté d'être le Président de cette thèse et pour la richesse des cours que vous m'avez apportés lors de ma spécialisation en industrie à la faculté de Bordeaux.

A Madame Pascale GUEROULT,

Pour avoir accepté de faire partie du jury et pour m'avoir accueillie au sein de votre Master 1 « Développement Pharmaceutique et Fabrication Industrielle des Produits de Santé ».

A Didier CASTEL, Didier PAQUET, Michel CHARTIER, Séverine BUCCELLI

Je vous remercie pour votre collaboration dans la mise en place de la SPIR. La réussite de projet est due à votre motivation et participation active.

A mes parents et mes sœurs,

Pour leur dévouement, leur soutien et leur patience au cours de ces 6 années d'étude. Vous avez toujours su trouver les mots pour me motiver et m'aider à avancer.

A Guillaume,

Pour ta présence, ton encouragement et ton soutien dans l'écriture de cette thèse.

A tous mes amis,

Qui m'ont soutenu tout au long de mes études de Pharmacie.

A toutes les personnes de l'entreprise Bristol-Myers Squibb,

Qui ont aidé et participé à la réalisation de ce projet.

Et pour finir je pense à tous ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES FIGURES.....	6
ABREVIATIONS ET SYMBOLES	8
INTRODUCTION.....	9
PARTIE I : LA SPECTROPHOTOMETRIE DANS LE PROCHE INFRAROUGE (SPIR)	11
1. Théorie de la spectrophotométrie proche infrarouge	12
1.1. Historique.....	12
1.2. Contexte réglementaire.....	12
1.3. Le spectre électromagnétique	13
1.4. Principe de la spectrophotométrie proche infrarouge (SPIR).....	15
2. Acquisition spectrale et appareillage	20
2.1. Les spectrophotomètres : « une source et un détecteur »	20
2.2. Les 3 modes d'acquisition d'un spectre	21
2.3. Les principaux types d'appareillage	24
3. Traitement de l'information spectrale : la chimiométrie.....	30
PARTIE II : LA SPIR DANS UNE DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE.....	31
1. Contexte	32
1.1. Définition de la problématique.....	32
1.2. Objectifs et attentes	32
1.3. La fabrication du produit	33
1.4. L'atelier de granulation et de compression	34
2. La SPIR : un outil PAT dans une approche QbD	36
2.1. Définition du PAT et du QbD.....	36
2.2. La SPIR comme un outil PAT dans le contrôle en ligne de l'étape de séchage.....	37
2.3. Avantages et inconvénients de la démarche	38

3.	La mise en place du projet selon la démarche Lean Six Sigma	39
3.1.	Le principe du Lean Six Sigma	39
3.2.	Application du DMAIC au projet	40
PARTIE III : ETUDE EXPERIMENTALE		57
1.	Matériel et planification	58
1.1.	Les produits	58
1.2.	Le sécheur et le refroidisseur à lit d'air fluidisé (LAF)	59
1.3.	Le réseau informatique	62
1.4.	Le four infrarouge	63
1.5.	Le spectrophotomètre NIR SARTORIUS PMD 511-000U	63
1.6.	Planning : diagramme de Gantt	65
2.	Méthode et résultats	66
3.	Discussion	78
CONCLUSION		80
BIBLIOGRAPHIE		81
ANNEXES		84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les grandeurs physiques d'une onde électromagnétique.....	14
Tableau 2 : Matériaux de détection et longueurs d'onde associées.....	21
Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la spectroscopie proche infrarouge	38
Tableau 4: Voice Of Customer (VOC)	44
Tableau 5: Les CTQ's pour le projet « Améliorer la capabilité des pertes a dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »	48
Tableau 6: Matrice QFD pour le projet « Améliorer la capabilité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »	50
Tableau 7: Quality event 2013/2014.....	52
Tableau 8: Formulations du PARA104 et PARA63.....	58
Tableau 9: Paramètres de séchage du PARA104 et PARA63.....	58
Tableau 10 : Bilan et plans d'action du pilotage du séchage PARA 104 et PARA 63.....	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le spectre électromagnétique.....	13
Figure 2: Nature et propagation d'une onde électromagnétique.....	14
Figure 3: Vibration d'une molécule diatomique.....	16
Figure 4: Courbe de potentiel de l'oscillateur harmonique	17
Figure 5: Courbe de potentiel de Morse montrant les énergies de dissociation spectroscopique (De) et chimique (Do).....	18
Figure 6: Courbe anharmonique et transitions de vibration.....	18
Figure 7: Exemple de vibrations atomiques : la chaîne hydrocarbonée	19
Figure 8: Bandes d'absorption dans le proche infrarouge	20
Figure 9: Principe d'une mesure par transmission.....	22
Figure 10: Principe d'une mesure par réflexion	23
Figure 11 : Principe d'une mesure par transflexion	23
Figure 12: Classification des spectrophotomètres proche infrarouge selon leur principe de fonctionnement.....	24
Figure 13: Principe du spectrophotomètre à filtres interférentiels.....	26
Figure 14: Principe d'un appareil à monochromateur	27
Figure 15: Principe de l'interféromètre de Michelson	28
Figure 16: Principe du spectrophotomètre à barrette de diodes	29
Figure 17: La constitution d'un lot de PARA 104.....	33
Figure 18: Etapes du procédé de fabrication du PARA 104	34
Figure 19: Schématisation de la démarche DMAIC et des principaux objectifs.....	40
Figure 20: La pyramide des rôles et niveaux de certification dans la mise en œuvre de Lean Six Sigma en entreprise	41
Figure 21: Schéma de pensée de la phase Define pour le projet « Améliorer la capabilité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »	43
Figure 22: Le four infrarouge Mettler	52
Figure 23: Analyse de capabilité des LOD MF sur 2013/2014.....	53
Figure 24: Carte de contrôle des LOD MF de janvier à mai 2014.....	54
Figure 25: Analyse de capabilité des LOD MB sur 2013/2014	54
Figure 26: Carte de contrôle des LOD MB de janvier à mai 2014	55
Figure 27: Le process sécheur-refroidisseur et les mesures LOD.....	59
Figure 28: Les différentes pressions au sein du sécheur LAF.....	60
Figure 29: Le cycle de séchage du PARA 104	61
Figure 30: Pupitre du sécheur LAF	63
Figure 31: Spectrophotomètre Sartorius (gauche), bride saphir intégrée au sécheur (milieu) et.....	63
Figure 32: Caractéristiques techniques du spectrophotomètre PMD 511-000U.....	64
Figure 33: Création d'une entrée dans le journal du logiciel	67
Figure 34: Apprentissages en PARA104: décembre 2013 (gauche) et mars 2014 (droite).....	68
Figure 35: Apprentissages en PARA63: mars 2014 (gauche) et avril 2014 (droite)	69
Figure 36: Comparaison des LOD fin de séchage suivant 2 méthodes de mesures différentes	69
Figure 37: Bride saphir encrassée (gauche) et nettoyée (droite).....	70

Figure 38: LOD en sortie de refroidisseur vs Températures d'air de sortie du sécheur	71
Figure 39: Carte de contrôle des températures d'air de sortie du sécheur	71
Figure 40: Variations des LOD entre fin sécheur/ fin refroidisseur.....	72
Figure 41: Diagramme d'ISHIKAWA sur le problème d'encrassement de la sonde en PARA 104	73
Figure 42: LOD NIR de plusieurs sous-lots en cours de séchage	74
Figure 43: Carte de contrôle des LOD NIR fin de séchage.....	75
Figure 44 : Courbe d'humidité en cours de séchage exploitable (gauche) et non exploitable (droite).	75
Figure 45 : Diagramme d'ISHIKAWA sur le problème d'absence de lecture de la sonde.....	76
Figure 46 : Les différences de LOD entre la fin du sécheur et la fin du refroidisseur.....	77

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

AE	Animateur d'Equipe
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AQ	Assurance Qualité
CC	Change Control
CTQ	Critical To Quality
DPI	Développement Pharmaceutique Industriel
EHS	Environnement, Hygiène et Sécurité
EMA	European Medicines Agency
EP	Eau Purifiée
FDA	Food and Drug Administration
HR	Humidité Résiduelle
ICH	International Conference of Harmonization
IRTF	Infrarouge à Transformée de Fourier
LAF	Lit d'Air Fluidisé
LOD	Loss on Drying (Perte à dessiccation)
LOD NIR	Si la mesure LOD est réalisée par le spectrophotomètre
LOD FIR	Si la mesure LOD est réalisée au four infrarouge
MB	Mélange de base
MF	Mélange final
MP	Matières Premières
NIR	Near Infrared
OOS	Out of Specification
PA	Principe Actif
PAT	Process Analytical Technology
PF	Produit fini
PSO	Produit Semi-Ouvré
QbD	Quality by Design
QE	Quality Event
QFD	Quality Function Deployment
SIPOC	Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers
SPIR	Spectroscopie proche infrarouge
TW	Trackwise
VOC	Voice Of Customer
WIP	Work In Process
Xi	Variables d'entrée
Yop	Variables de sortie
Big-Bag	Contenant pour les comprimés pelliculés, non-pelliculés et pour les gélules
Flobin	Contenant de poudre

INTRODUCTION

La granulation est un procédé de fabrication couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour augmenter la taille des particules d'une poudre et améliorer ses propriétés d'écoulement. Elle peut être également utilisée dans de nombreuses autres applications comme l'amélioration de la libération d'un principe actif.

Elle a pour objectif final de faciliter le mélange de ses composants et d'augmenter la compressibilité de la matière pour la fabrication de comprimés.

Les grains issus de ce procédé doivent ensuite passer par une étape de séchage. La surveillance et le contrôle de ce séchage nécessite donc une bonne connaissance des variables associées au processus et au produit.

En effet, une humidité trop ou peu importante du produit peut affecter sa qualité, sa durée de vie, sa stabilité chimique ainsi que sa réactivité. Sa détermination dans les produits pharmaceutiques est importante à démontrer pour être en conformité à la Pharmacopée et aux normes de qualité. De plus, elle peut affecter le comportement de la poudre pendant le mélange final et la compression. Traditionnellement, ce paramètre est suivi en utilisant des procédures visuelles et manuelles tel que le four infrarouge (mesure de la perte de poids par chauffage infrarouge d'une quantité de poudre). Cependant, ces dernières nécessitent des quantités importantes de produit, du temps, des moyens humains et matériels et n'assurent pas une maîtrise totale de l'humidité. De plus, les mesures sont peu représentatives car les prélèvements sont réalisés off line, il y a donc un délai entre la prise d'échantillon et le résultat des analyses.

L'objectif principal de la spectroscopie proche infrarouge est d'analyser le produit judicieusement tout au long de son processus de fabrication afin de garantir sa qualité finale tout en essayant de réduire au maximum le coût d'analyse.

En 2004, la Food and Drug Administration (FDA) a initié la démarche Process Analytical Technology (PAT) auprès des industries et des laboratoires pharmaceutiques. Cette démarche consiste en des contrôles continus en cours de fabrication afin d'alléger le contrôle final et d'acquérir une assurance de la qualité du produit optimale. Ce concept est ainsi associé à la notion de Quality by Design (QbD), basée sur le fait que la qualité d'un produit doit être intimement liée et intégrée à sa fabrication.

Le PAT en spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est devenu un outil utile pour l'extraction rapide en temps réel d'informations de qualité sur les propriétés physiques et chimiques des préparations pharmaceutiques. Ces informations peuvent être obtenues online (en temps réel sur une dérivation du produit) voire inline (en temps réel sur le flux principal).

Cette technique a permis l'élaboration de méthodes non invasives en ligne qui fournissent des résultats analytiques rapides permettant au processus de gérer la surveillance, de raccourcir les temps de cycle, d'augmenter la qualité du produit final et de diminuer le nombre de rejets de lots.

Cette démarche aboutit donc à une meilleure connaissance de la chaîne de production permettant une maîtrise objective des paramètres critiques et une optimisation de sa productivité.

C'est ainsi que le PAT contribue depuis quelques années au développement de l'utilisation de la SPIR dans l'industrie pharmaceutique.

A l'heure actuelle, l'implantation de la SPIR dans les laboratoires pharmaceutiques est loin d'être généralisée mais commence depuis ces dix dernières années à être utilisée suite à l'initiative de la FDA.

Nous cherchons ici à mettre en place la SPIR pour mesurer en continu et en temps réel l'humidité d'une poudre au sein d'un sécheur et ainsi de pouvoir déterminer le moment d'arrêt du processus. En effet, cette poudre pose de nombreux problèmes depuis plusieurs années tels que des prises en masse ou encore des phénomènes de clivage et collage en compression. C'est pourquoi il a été décidé de contrôler de plus près son humidité par des analyses inline.

Cette étude sera intégrée à une démarche Lean Six Sigma. En effet, ce projet a été mis en place dans le but d'améliorer la capacité des pertes à dessiccation d'une poudre.

Nous chercherons à déterminer si la SPIR peut être une méthode alternative au four infrarouge actuellement utilisé en contrôle de routine pour la mesure de l'humidité résiduelle de la poudre.

PARTIE I : LA SPECTROPHOTOMETRIE DANS LE PROCHE INFRAROUGE (SPIR)

1. Théorie de la spectrophotométrie proche infrarouge

1.1. Historique

Historiquement, la découverte de la région proche infrarouge est attribuée à William Herschel (astronome, 1738-1822) en 1800. En déplaçant un thermomètre à alcool sur le spectre solaire du violet vers le rouge, il a démontré que la température augmente et présente un maximum au-delà du rouge où l'œil ne discerne aucun éclaircissement. Il a donc découvert que le spectre électromagnétique s'étendait au delà du rouge vers les grandes longueurs d'ondes, entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes.

De nombreuses expériences sur le proche infrarouge ont été conduites dans les années 1920, mais ce n'est qu'au milieu des années 1960 que la spectrophotométrie en proche infrarouge a été couramment utilisée. Karl Norris, ingénieur au ministère de l'agriculture des Etats-Unis, a identifié le potentiel de cette méthode analytique et a introduit son utilisation dans les pratiques industrielles. Il a notamment étudié l'influence de la température sur la mesure du taux de protéines et de l'humidité présente dans le blé par la SPIR.

Ces dernières années, la SPIR a donc pris une place importante dans l'industrie pharmaceutique pour la rapidité de ses contrôles sur les matières premières et produit fini, son faible coût, son caractère non destructif ainsi que pour sa fiabilité dans le suivi des procédés de fabrication.

Plus récemment, des études spectaculaires dans le domaine médical sont aussi signalées. Les progrès dans l'instrumentation et en chimométrie, joints à la baisse de prix de l'informatique devraient permettre une croissance soutenue de cette technique.

Dans le proche infrarouge de nombreux produits peuvent être étudiés sans préparation et des mélanges complexes peuvent être dosés avec une grande précision grâce aux méthodes de calculs disponibles. [1,2]

1.2. Contexte réglementaire

Actuellement, la SPIR est répertoriée comme une méthode d'analyse dans trois référentiels réglementaires européens qui sont:

La Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition : chapitre 2.2.40. « Spectroscopie dans le proche infrarouge »,

Un Guideline de l'EMA: "The use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations" 2012.

Une fiche pratique de l'ANSM : « Identification des matières premières à réception par proche infrarouge », 06/09/2007. [3, 4, 21]

1.3. Le spectre électromagnétique

Les radiations infrarouges sont de nature électromagnétique. Le spectre électromagnétique se compose de plusieurs régions qui sont les rayons gamma, les rayons X, l'ultraviolet, le visible, l'infrarouge, les micro-ondes et les ondes radios fréquences.

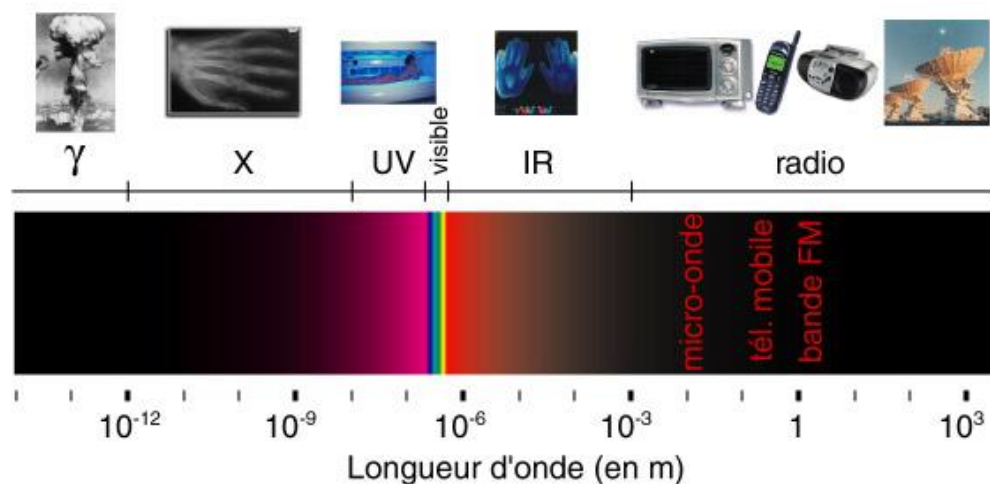


Figure 1 : Le spectre électromagnétique [5]

Le domaine infrarouge s'étend de 0.8 μm à 1000 μm et est arbitrairement divisé en 3 catégories :

- Le proche infrarouge (le plus énergétique) compris entre 0.8 et 2.5 μm , soit des nombres d'ondes compris entre 12500 et 4000 cm^{-1}
- Le moyen infrarouge entre 25 et 1000 μm soit 4000- 400 cm^{-1}
- Le lointain infrarouge compris entre 25 et 1000 μm soit 400-10 cm^{-1} [6]

Une onde électromagnétique comporte à la fois un champ électrique (E) et un champ magnétique (B) perpendiculaires et oscillant à la même fréquence. Ils se propagent dans un milieu selon une direction orthogonale et à une vitesse qui dépend du milieu considéré. Cette onde

électromagnétique est représentée comme un mouvement ondulatoire de forme sinusoïdale se déplaçant à une vitesse constante dans le vide (vitesse de la lumière $c = 3.10^8 \text{ m.s}^{-1}$).

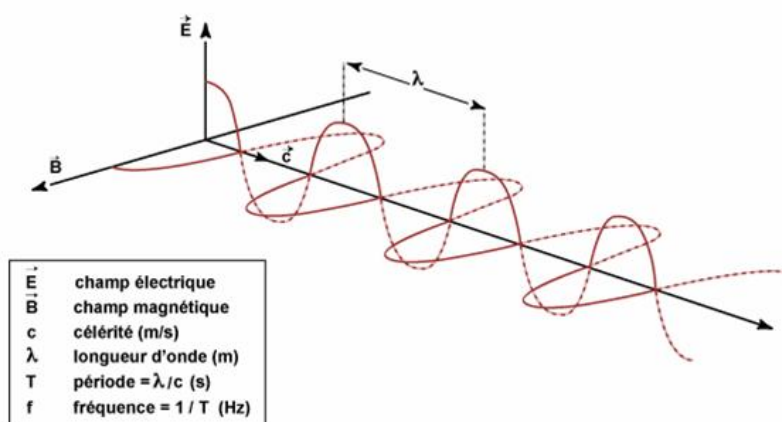


Figure 2: Nature et propagation d'une onde électromagnétique

Une onde électromagnétique est caractérisée par plusieurs grandeurs physiques :

	Longueur d'onde	Période	Fréquence	Nombre d'onde
Symbole	λ	T	ν	ν'
Unité	Mètre (m) Nanomètre (nm) Angstrom (Å)	Secondes (s)	Hertz (Hz)	Centimètre moins 1 (cm ⁻¹)
Définition	Longueur d'un cycle d'une onde, distance séparant deux crêtes successives.	Temps nécessaire pour que l'onde effectue un cycle.	Nombre de cycles par unité de temps.	Nombre d'oscillations de l'onde par centimètre.
Relation	$\lambda = c/\nu$	$T = 1/\nu$	$\nu = 1/T = c/\lambda$	$\nu' = 1/\lambda$

Tableau 1: Les grandeurs physiques d'une onde électromagnétique

Il est démontré qu'une radiation de fréquence ν transporte une énergie E selon l'équation suivante :

$$E = h\nu = hc/\lambda$$

Où h = constante de Planck ($h = 6.6262.10^{-34} \text{ J.s}$).

L'énergie transportée est d'autant plus élevée que sa fréquence et son nombre d'onde sont grandes.
[7]

1.4. Principe de la spectrophotométrie proche infrarouge (SPIR)

1.3.1. L'absorption dans le proche infrarouge

Le principe de la SPIR est basé sur l'interaction d'un rayonnement proche IR avec la matière. En effet les liaisons chimiques sont capables d'absorber les rayonnements correspondant à certaines fréquences particulières. C'est cette propriété des liaisons chimiques de la matière organique que va utiliser la spectroscopie dans le proche infrarouge pour établir un lien entre l'absorption de la lumière et la composition de l'échantillon.

Ces rayonnements sont absorbés par les liaisons covalentes asymétriques, c'est-à-dire de type Y-H, avec Y, un atome dont la masse atomique est beaucoup plus importante que celle de H, par exemple : C-H, N-H, O-H,... [8]

1.3.2. Le phénomène vibratoire

La région proche infrarouge fait partie du domaine de la spectroscopie vibrationnelle où seuls les mouvements vibratoires seront pris en compte.

Les atomes d'une molécule sont reliés entre eux par des liaisons covalentes flexibles. Ces liaisons évoluent selon deux phénomènes antagonistes d'attraction et de répulsion atomique entraînant un allongement ou un rétrécissement de la liaison autour d'une position moyenne. C'est pourquoi la liaison est assimilée à un oscillateur électrique suivant un phénomène vibratoire.

L'énergie d'un rayonnement proche infrarouge incident ne pourra être absorbée que lorsque la fréquence de la lumière sera identique à la fréquence de vibration de la liaison entre les deux atomes.

Les liaisons chimiques se comportent comme des oscillateurs qui vibrent en permanence à des fréquences différentes en fonction de leur nature.

Ce phénomène peut être expliqué par deux modèles : l'oscillateur harmonique et l'oscillateur anharmonique. [8,9]

1.4.3. L'origine des bandes en proche infrarouge

1.4.3.1. La molécule diatomique

❖ Le modèle harmonique

Une molécule diatomique peut être modélisée de façon simplifiée par un système de deux masses m_1 et m_2 , reliées entre elles par un ressort de longueur r et de constante de force k .

Les liaisons sont le résultat d'un équilibre de forces de répulsions et d'attractions :

- répulsion entre les noyaux chargés positivement ;
- répulsion entre les nuages d'électrons chargés négativement ;
- attraction entre le noyau d'un atome et les électrons d'un autre atome et vice-versa. [9,10]

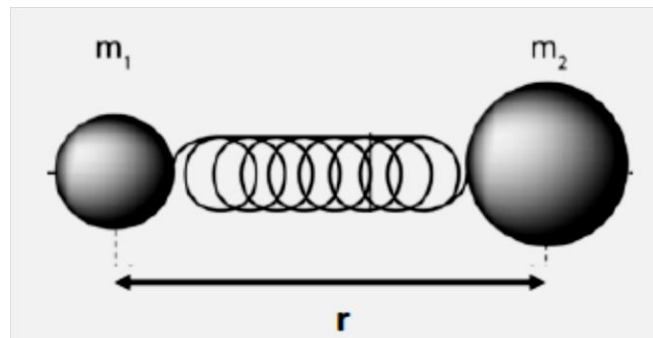


Figure 3: Vibration d'une molécule diatomique

La longueur du ressort (r) peut varier entre une valeur d'équilibre (r_e), une valeur maximale (r_{max}) ou minimale (r_{min}).

Lorsque la molécule vibre, la force f qui s'exerce sur chaque atome suit la loi de Hooke et peut s'exprimer ainsi :

$$f = -k(r - r_e)$$

L'énergie de la liaison est alors parabolique, symétrique et centrée autour de r_e et donnée par l'équation suivante :

$$E = \frac{k(r - r_e)^2}{2}$$

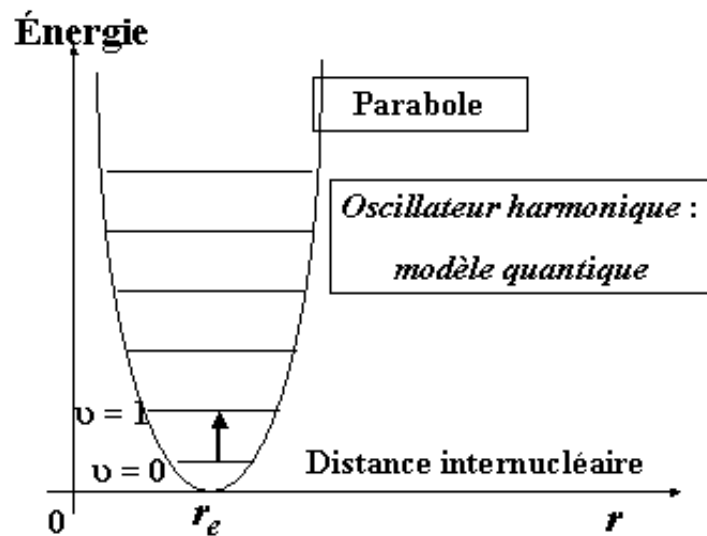


Figure 4: Courbe de potentiel de l'oscillateur harmonique

La fréquence ν de l'énergie absorbée est alors donnée par :

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Avec μ , la masse réduite du système constitué des deux atomes 1 et 2 :

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

Cependant, ce modèle ne prend pas en compte les phénomènes de résonance et les bandes de combinaison. De plus, la valeur expérimentale de la fréquence absorbée est toujours légèrement différente de la valeur théorique, ce qui est expliqué par le modèle anharmonique. [11]

❖ Le modèle anharmonique

En effet la nature réelle des liaisons est loin d'être parfaite. Les niveaux de vibration ne s'inscrivent pas dans la fonction potentielle parabolique mais dans une courbe osculatrice dite de Morse où les niveaux d'énergie ne sont plus régulièrement espacés : plus ν augmente, plus la différence entre deux niveaux énergétiques devient faible.

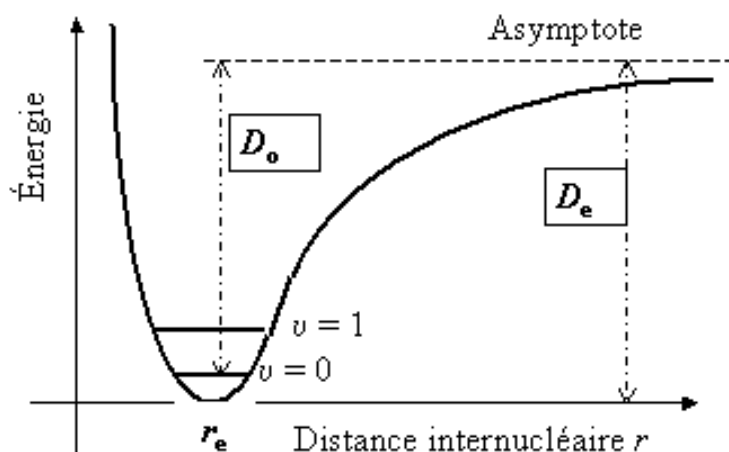


Figure 5: Courbe de potentiel de Morse montrant les énergies de dissociation spectroscopique (D_e) et chimique (D_0)

Une des conséquences de l'anharmonicité est que la vibration d'une liaison donnée se fait à plusieurs fréquences : la bande fondamentale et les harmoniques.

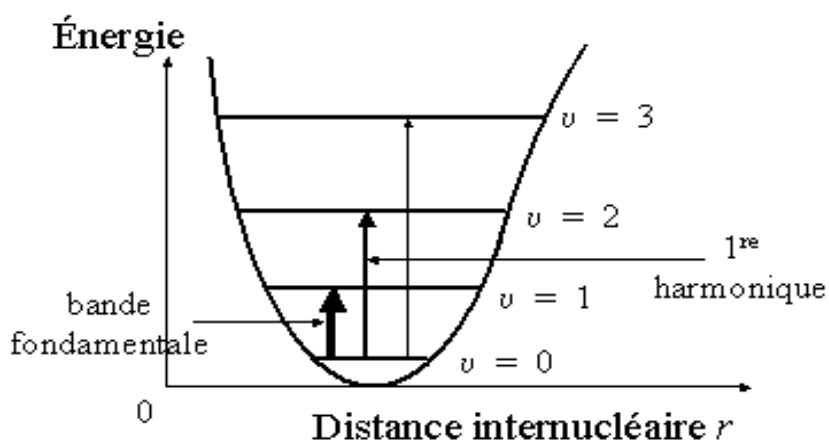


Figure 6: Courbe anharmonique et transitions de vibration

Les relations sont les suivantes :

- la fondamentale (ou première harmonique) : $\nu_1 = \nu_0 (1 - 2 x_e)$
- la deuxième harmonique : $\nu_2 = 2\nu_0 (1 - 3 x_e)$
- la troisième harmonique : $\nu_3 = 3\nu_0 (1 - 4 x_e)$

Où ν_0 = la fréquence de référence qui dépend de la nature de la liaison,

x_e = la constante d'anharmonicité.

Comme x_e prend de petites valeurs :

- la fréquence fondamentale $\nu_1 = \nu_0$
- la première harmonique $\nu_2 = 2\nu_0$
- la deuxième harmonique $\nu_3 = 3\nu_0$

De plus, à partir de la relation $\lambda = c / \nu$ les longueurs d'onde correspondantes se situent respectivement à $\lambda_0, \lambda_0/2, \lambda_0/3$. [9,11]

1.4.3.2. La molécule polyatomique

Une molécule polyatomique est une molécule possédant N atomes à $3N-6$ degrés de liberté de vibration. Seules les liaisons qui présentent un moment électrique dipolaire oscillant absorbent dans le proche infrarouge. Elles sont généralement représentées de la forme X-H, avec X correspondant aux atomes de carbone, d'oxygène ou d'azote, et H à l'atome d'hydrogène.

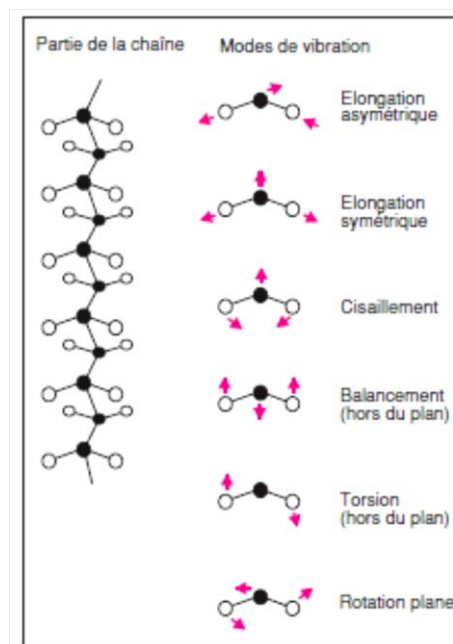


Figure 7: Exemple de vibrations atomiques : la chaîne hydrocarbonée

A chaque mode de vibration correspond une fréquence fondamentale et des harmoniques.

Ces différents modes peuvent interagir entre eux et former des bandes de combinaison. Ces bandes résultent de l'interaction entre deux ou plusieurs modes de vibration pour un même groupe fonctionnel donnant lieu à une absorption dans le proche infrarouge. Elles apparaissent à des fréquences qui sont des combinaisons linéaires des bandes fondamentales.

Par exemple, $\nu = a\nu_1 + b\nu_2$ (a et b sont des nombres entiers). [11]

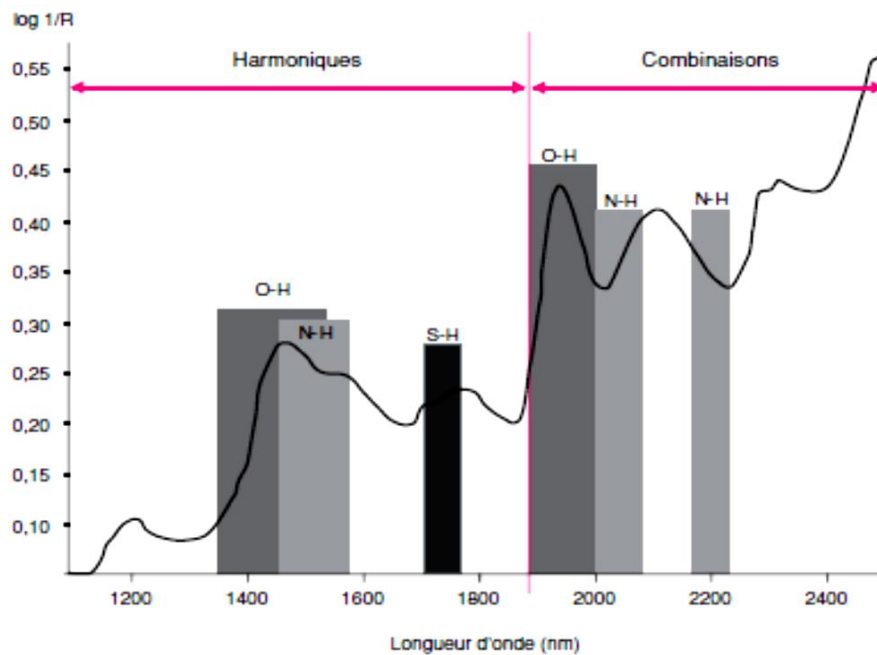


Figure 8: Bandes d'absorption dans le proche infrarouge

2. Acquisition spectrale et appareillage

2.1. Les spectrophotomètres : « une source et un détecteur » [8]

2.1.1. Une structure commune

Tous les spectrophotomètres ont une structure commune, composée de quatre éléments essentiels qui sont :

- une source lumineuse
- un dispositif permettant la séparation des longueurs d'onde lumineuses
- un ou plusieurs capteurs photosensibles
- un système de présentation de l'échantillon

Il n'y a que le principe de fonctionnement qui diffère d'un appareil à l'autre.

2.1.2. La source lumineuse

La source lumineuse la plus courante et utilisée dans le cadre du projet est de type halogène-tungstène. Elle émet une lumière polychromatique qui couvre toutes les longueurs d'onde du proche infrarouge.

2.1.3. Le système de détection

Le détecteur est un matériau semi-conducteur de type photoélectrique qui permet de transformer le signal lumineux en signal électrique d'intensité proportionnelle. Nous retrouvons sur le marché différents types de matériaux en fonction des longueurs d'onde sur lesquelles on désire travailler.

Voici quelques exemples :

Matériaux	Longueurs d'onde (nm)
Silice	400-1100
PbS	900-2500
InGaAs	800-1700
InSb	850-5500
PbSe	1000-5000
AsIn	1500-4000

Tableau 2 : Matériaux de détection et longueurs d'onde associées

Le spectrophotomètre que nous utilisons dans le cadre du projet possède un détecteur à barrettes de diodes InGaAs (Indium Gallium Arsenic). Il permet de mesurer directement l'absorbance sur plusieurs longueurs d'onde à la fois.

2.2. Les 3 modes d'acquisition d'un spectre [8,9]

Tous les types d'appareillage permettent de travailler selon un des trois modes d'acquisition suivant :

- La transmission
- La réflexion diffuse
- La transfexion

Chaque mode apporte ses propres informations et l'étude de divers paramètres des échantillons.

2.2.1. Mesure par transmission

La mesure par transmission est la méthode d'analyse la plus simple.

Le faisceau lumineux traverse l'échantillon, toute la lumière non absorbée par l'échantillon est ensuite récupérée par le détecteur. Il va mesurer la transmittance T correspondant à la décroissance de l'intensité du rayonnement proche infrarouge à des longueurs d'onde données après passage à travers l'échantillon. Elle est donnée par la relation suivante :

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Où I_0 : intensité du rayonnement incident

I : intensité du rayonnement transmis

L'absorbance est égale à :

$$A = \log \frac{1}{T} = \log \frac{I_0}{I}$$

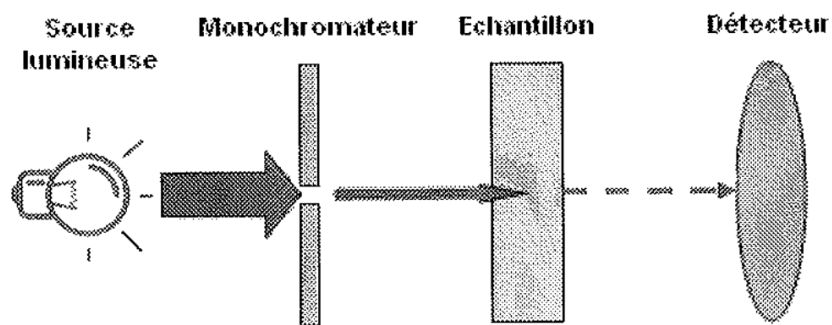


Figure 9: Principe d'une mesure par transmission

L'échantillon peut mesurer plusieurs millimètres d'épaisseur et peut être solide (sans aucune préparation préalable) ou liquide (dans une cuve transparente au rayon proche infrarouge).

2.2.2. Mesure par réflexion

Le faisceau lumineux traverse l'échantillon à analyser de façon perpendiculaire. Le rayonnement est ensuite réfléchi de manière diffuse dans toutes les directions et capté par les détecteurs situés de part et d'autre de l'échantillon à un angle de 45°.

Les détecteurs récupèrent ainsi l'énergie non absorbée par l'échantillon.

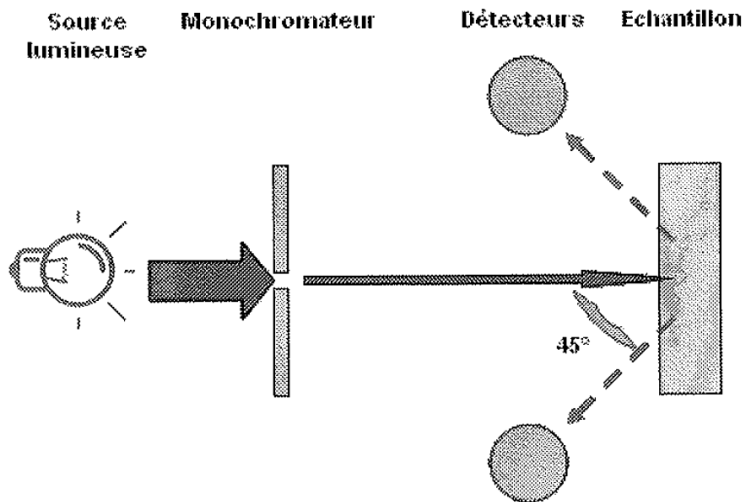


Figure 10: Principe d'une mesure par réflexion

L'épaisseur de l'échantillon peut mesurer jusqu'à un demi centimètre et est principalement utilisé pour l'analyse et l'identification des poudres et des solides (sans préparation préalable).

2.2.3. Mesure par transfexion

Le système source/échantillon/détecteur garde la même disposition que dans le système de mesure par réflexion.

Un réflecteur est placé dans l'axe du faisceau lumineux, derrière l'échantillon, et permet au rayon incident de se réfléchir totalement sans absorption d'énergie au niveau des détecteurs.

Ce type de mesure est principalement utilisé pour les liquides.

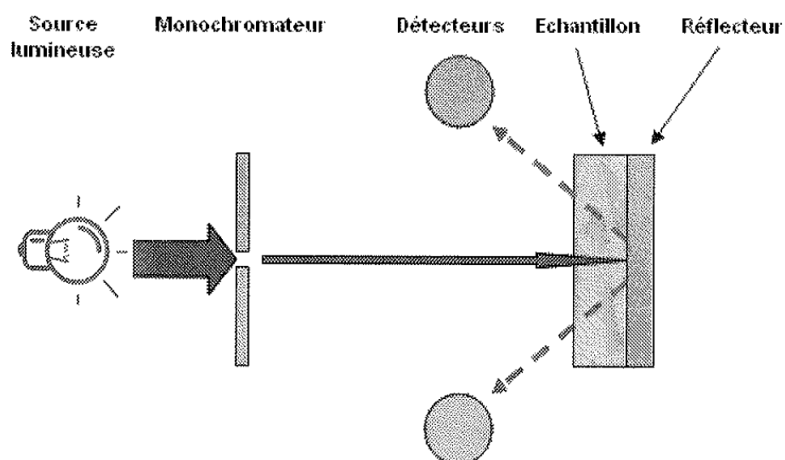


Figure 11 : Principe d'une mesure par transfexion

2.3. Les principaux types d'appareillage

Ils sont classés selon leur type de fonctionnement :

- **A un seul canal (un détecteur) :**

- Les appareils séquentiels collectent les signaux séquentiellement dans le temps (exemple : les spectrophotomètres à filtres ou à bandes)
- Les appareils multiplexés collectent les signaux simultanément provenant de plusieurs longueurs d'onde (exemple : les spectrophotomètres à transformée de Fourier).

- **Multicanaux (plusieurs détecteurs) :**

Ils enregistrent indépendamment l'absorption de la lumière à des longueurs d'onde spécifiques (exemple : les appareils à barrette de diodes et les caméras). [11,12]

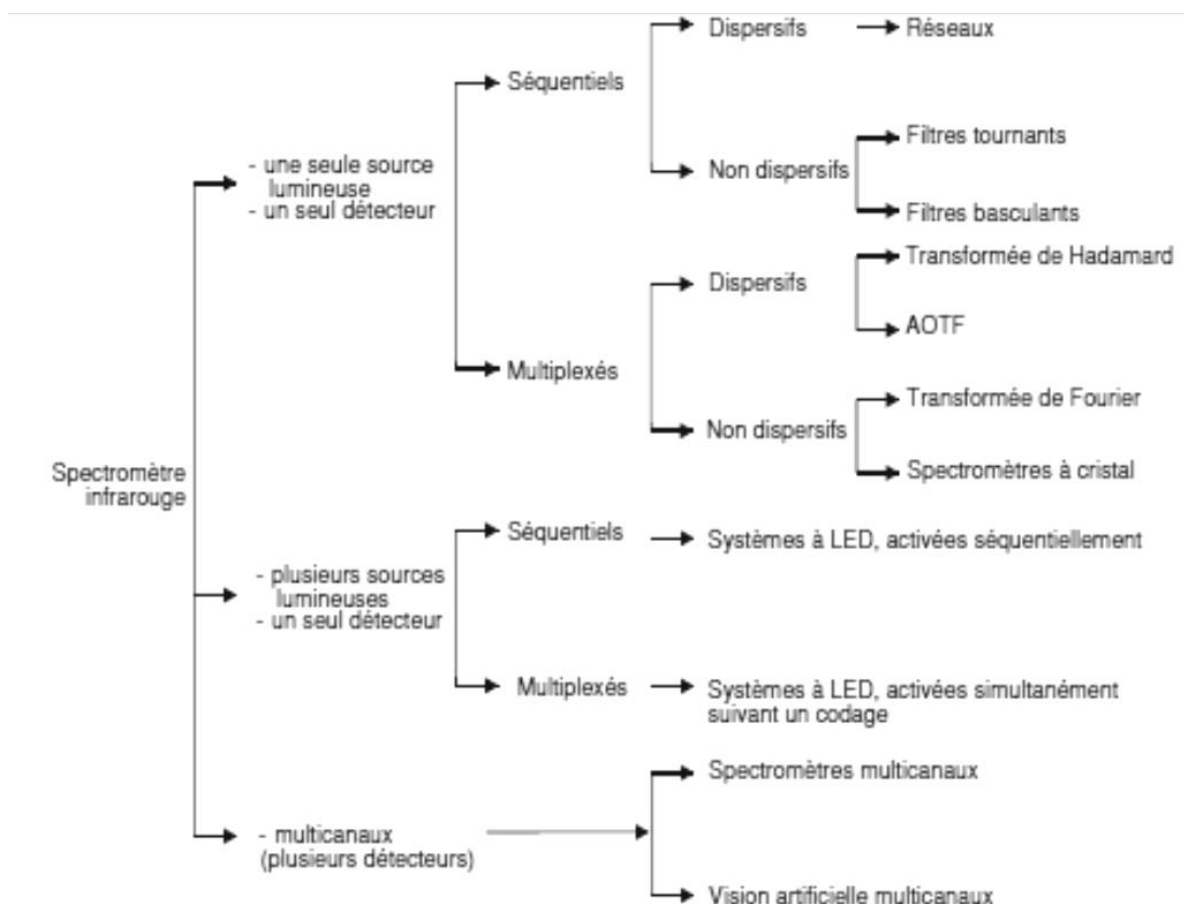


Figure 12: Classification des spectrophotomètres proche infrarouge selon leur principe de fonctionnement

Le spectrophotomètre proche infrarouge utilisé pour l'analyse en ligne de l'humidité de la poudre est un appareil à barrette de diodes avec deux sources lumineuses et plusieurs détecteurs.

Nous décrivons ci-dessous son fonctionnement ainsi que celui des principaux types d'appareils retrouvés sur le marché.

2.3.1. Les appareils de type séquentiel

2.3.1.1. Appareils à filtres

Le faisceau lumineux passe au travers d'une roue composée de plusieurs filtres interférentiels. C'est le nombre de filtres (de 2 à 20) qui détermine le nombre de longueurs d'onde nécessaires.

Ils sont constitués de couches semi-transparentes et le faisceau qui en ressort est monochromatique. La roue tourne à une vitesse de 50 Hertz de manière à ce que le faisceau traverse chaque filtre et que la mesure soit réalisée de manière continue.

Les analyses ne peuvent être réalisées que sur un nombre restreint de longueurs d'onde (entre 2 et 20).

En revanche il possède des avantages tels que :

- Un bon rapport signal/bruit
- La robustesse du procédé
- Des contrôles en ligne ou en routine satisfaisants
- La mesure de produits de granulométrie fine avec des tailles de particules régulières.

Le détecteur qui réceptionne le faisceau est un semi-conducteur au sulfure de plomb. [8,11]

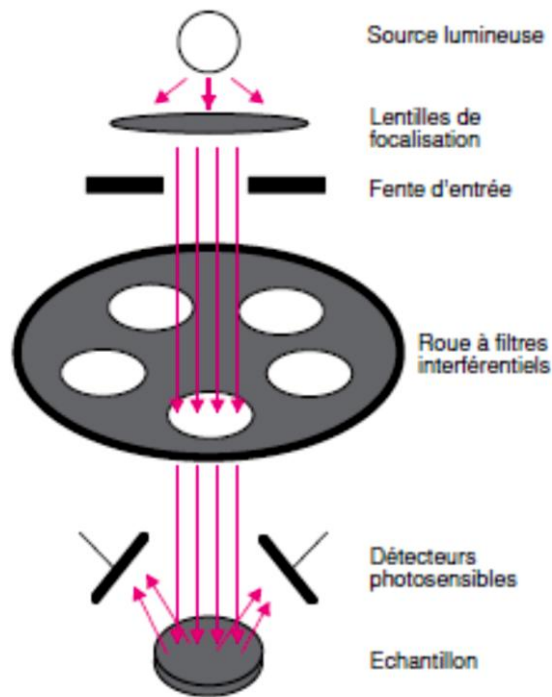


Figure 13: Principe du spectrophotomètre à filtres interférentiels

2.3.1.2. Appareils à monochromateur

Le faisceau lumineux émis par la source est polychromatique. Il passe par le monochromateur, un réseau holographique, qui va diffracter la lumière en la séparant par longueur d'ondes (fonctionnement semblable à un prisme pour la lumière visible).

La longueur d'onde à étudier sera envoyée dans la fente du détecteur en modifiant l'inclinaison du réseau. L'acquisition n'est pas limitée à un nombre restreint de longueurs d'onde.

Les détecteurs sont composés de semi-conducteurs au sulfure de plomb.

Les avantages de cet appareil sont les suivants :

- Un bon rapport signal/bruit
- La robustesse du procédé
- Une faible sensibilité aux vibrations.

L'absorption de la lumière se fait entre 1100 et 2458 nm. [11,13]

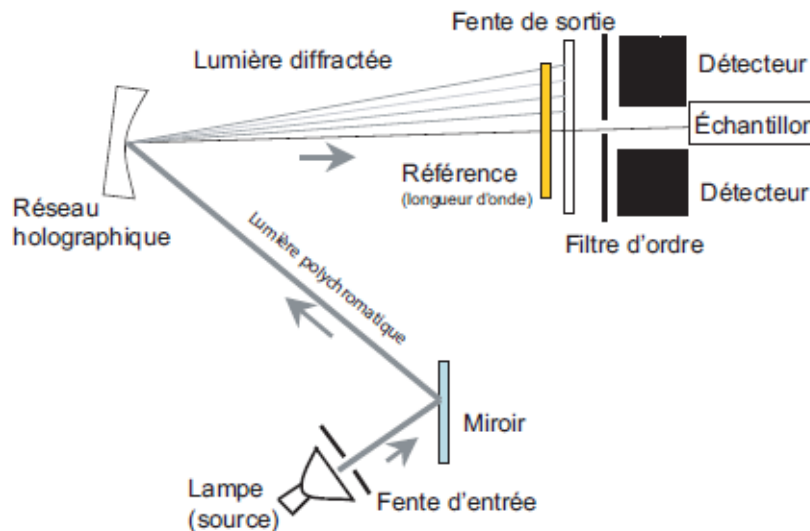


Figure 14: Principe d'un appareil à monochromateur

2.3.3. Appareils multiplexés à transformée de Fourier (IRTF) : interféromètre de Michelson

Ce sont les spectromètres les plus utilisés dans l'industrie et la recherche. Le disperser est ici un interféromètre.

Leur fonctionnement repose sur le principe que le rayon lumineux peut prendre deux trajets optiques différents, ce qui crée alors une interférence.

Cette différence de trajet est réalisée par une séparatrice et deux miroirs, un fixe et un mobile.

50% de la partie réfléchi atteint le miroir fixe et 50% de la partie transmise atteint le miroir mobile.

Ces faisceaux sont ensuite captés par l'échantillon puis par le détecteur.

Le signal rendu par le détecteur se présente sous la forme d'un interférogramme, correspondant à la somme des signaux sinusoïdaux rendus pour chaque longueur d'onde.

Le spectre classique (intensité lumineuse fonction de la longueur d'onde) est ensuite traduit par la transformée de Fourier.

Ils possèdent de nombreux avantages tels que :

- Une grande résolution
- Une grande vitesse d'acquisition
- Une bonne reproductibilité et fiabilité des résultats
- Une précision de la position des longueurs d'ondes [11,13]

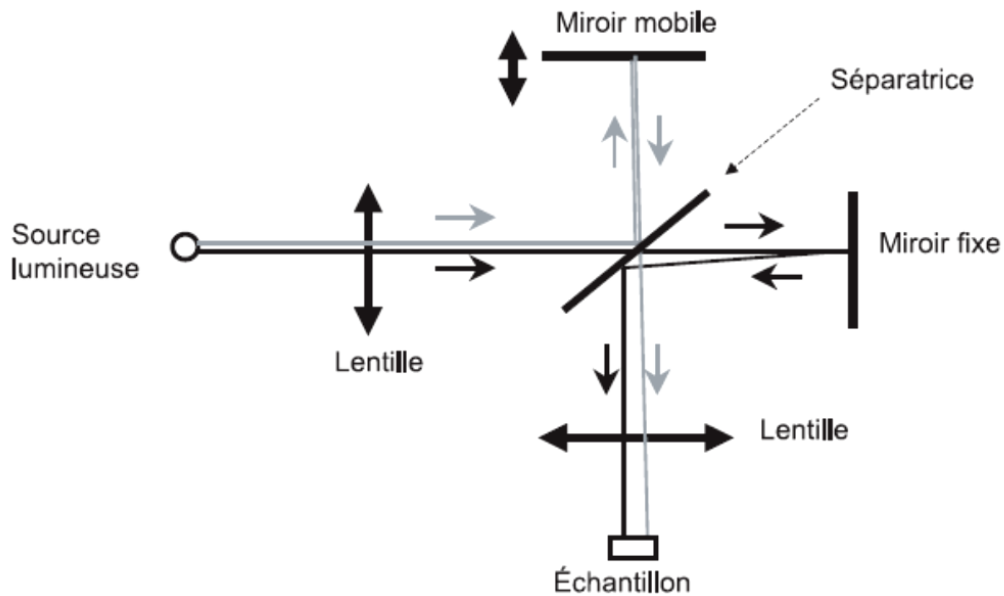


Figure 15: Principe de l'interféromètre de Michelson

2.3.4. Les appareils multicanaux : le spectrophotomètre à barrettes de diode

Dans le cadre de notre projet, nous utiliserons ce type de spectrophotomètre.

Le faisceau de lumière incident est polychromatique dans ce type d'appareil. Après avoir traversé l'échantillon, la lumière transmise est ensuite dispersée par un monochromateur ou un réseau afin d'être projetée sur le détecteur.

Le détecteur est constitué d'une rangée de diodes photosensibles. Chaque diode est capable d'enregistrer l'intensité de la lumière correspondante à une longueur d'onde donnée. Le détecteur peut contenir plusieurs centaines de diodes.

Les diodes les plus couramment utilisées sont des semi-conducteurs de type InGaAs, pouvant couvrir une gamme allant de 800 à 1700 nm.

Ces appareils possèdent de nombreux avantages :

- Ils sont très rapides
- Ils possèdent une vitesse d'acquisition de 100 spectres/seconde
- Leur rapport signal/bruit est très satisfaisant. [9,11]

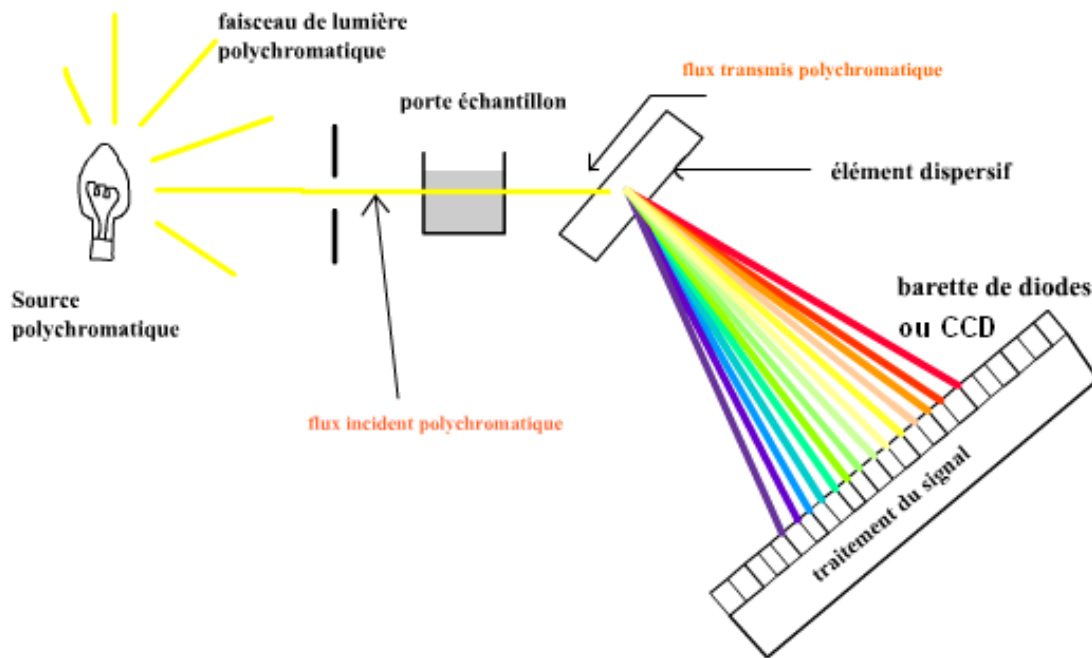


Figure 16: Principe du spectrophotomètre à barrette de diodes

Il permet la mesure simultanée de composants chimiques et de propriétés physiques.

Ses applications sont diverses :

- Suivi et contrôle multiparamètres du point final d'un mélange
- Dilution en ligne
- **Mesure d'humidité en ligne**
- Déterminer une homogénéité
- Contrôle de recette
- Optimisation de composants
- Contrôle de la pureté de substances,
- Identification d'échantillons
-

3. Traitement de l'information spectrale : la chimiométrie

Les méthodes spectroscopiques sont largement utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative. Contrairement à des techniques telle que la pHmétrie ou à chaque mesure on obtient un seul point (analyse monovariante), chaque spectre contient de nombreux points expérimentaux (les variables). Si le nombre de spectre est assez faible avec des pics bien séparés, l'analyse quantitative sera aisée par l'utilisation de la loi de Beer Lambert.

Au contraire dans de nombreux cas, les pics sont mal séparés. L'identification et la quantification des composants d'un mélange complexe deviennent alors beaucoup moins évidentes.

Les spectroscopistes se sont alors orientés vers des méthodes « statistiques » : l'analyse multivariante ou encore appelée la chimiométrie.

La chimiométrie est un outil mathématique et statistique qui permet d'extraire des informations pertinentes et utiles à partir de données physico-chimiques. Elle est capable d'analyser simultanément les variations de plusieurs variables et permet de caractériser, modéliser et comprendre les systèmes réactionnels ou les échantillons physico-chimiques complexes.

Les méthodes chimiométriques peuvent être classées selon leur nature linéaire ou non linéaire :

- La méthode linéaire fait l'hypothèse que l'information utile peut être extraite à partir de combinaisons linéaires de variables prédictives.
- La méthode non linéaire appartient au domaine de l'intelligence artificielle.

Elles peuvent également être classées selon leur nature supervisée ou non supervisée :

- La méthode supervisée ou descriptive possède des données spectrales proche infrarouge qui sont exploitées dans le but de prédire une variable quantitative ou qualitative.
- La méthode non supervisée ou non descriptive ne dispose que de données spectrales, sans autres informations supplémentaires sur la nature des données.

Les méthodes les plus couramment utilisées et que nous exploiterons dans cette thèse sont les méthodes supervisées et linéaires.

Le traitement chimiométrique sera directement intégré au logiciel d'acquisition du spectrophotomètre. [9,12]

PARTIE II : LA SPIR DANS UNE DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE

1. Contexte

1.1. Définition de la problématique

Le PARA104 est une poudre actuellement fabriqué sur le site de Bristol-Myers Squibb à Agen spécialisé dans les formes sèches et effervescentes. Cette poudre pose de nombreux problèmes en compression tels que :

- Des prises en masse engendrant des problèmes d'écoulement de la poudre pour alimenter les presses,
- Des phénomènes de clivages et collages des comprimés lors de la compression.

Parmi les paramètres identifiés, l'humidité résiduelle (ou perte à dessiccation ou LOD) de la poudre est un des plus impactant. En effet, ce paramètre contrôlé sur la poudre en fabrication à la fin du cycle de granulation (au niveau du refroidisseur) est instable et non reproductible.

Cette poudre est granulée dans un mélangeur-granulateur puis séchée et refroidie dans des lits d'air fluidisé (LAF).

Actuellement, le séchage du grain au sein du sécheur LAF se déroule en deux phases :

- La première (phase 4) qui possède un temps fixe de 30 minutes,
- La deuxième (phase 5) qui possède un temps variable de +/- 500 secondes, ajusté par les opérateurs en fonction des résultats de pertes à dessiccation obtenues à la fin du refroidisseur.

L'effet de cette opération manuelle n'est donc effectif que sur le deuxième sous-lot qui suit.

Le process n'est donc pas fiable et reproductible puisque le temps de séchage est aléatoire et doit être réglé tout au long de la campagne.

1.2. Objectifs et attentes

L'objectif du projet est de mettre en place un système de mesure de l'humidité qui permette d'améliorer la capacité des pertes à dessiccation de la poudre.

Une sonde NIR (Near Infrared) a été installée pour mesurer l'humidité de la poudre en temps réel au sein du sécheur.

Nous passerions ainsi d'un pilotage manuel à automatique du process afin d'assurer une humidité résiduelle fiabilisée avec une variabilité réduite sur le mélange final de PARA 104.

Ainsi, on éviterait des risques d'erreur dûs à une sur ou sous humidité de la poudre ; ce projet entre donc dans une démarche « Product Robustness ».

Cette sonde a nécessité la mise en place d'une bride sur le lit d'air fluidisé (LAF) avec des opérations de perçage et de soudure.

La valeur d'humidité déclenchant le transfert, ainsi que le choix d'utiliser cette valeur sera intégrée aux recettes de fabrication.

1.3. La fabrication du produit

Le PARA 104 est une poudre blanche granulée destinée par la suite à être comprimée puis pelliculée pour une utilisation par voie orale.

Un lot de PARA 104 est constitué de 4 sous-lots, ce qui signifie que le processus de granulation doit être réalisé 4 fois d'affilé afin d'obtenir le mélange base du produit (MB).

Le seul paramètre contrôlé sur ces poudres avant compression est la perte à dessiccation (LOD) sur le mélange de base en sortie du refroidisseur (LOD MB) et sur le mélange final après ajout des excipients de phase externe (LOD MF) après passage du flobin au mélangeur par retournement.

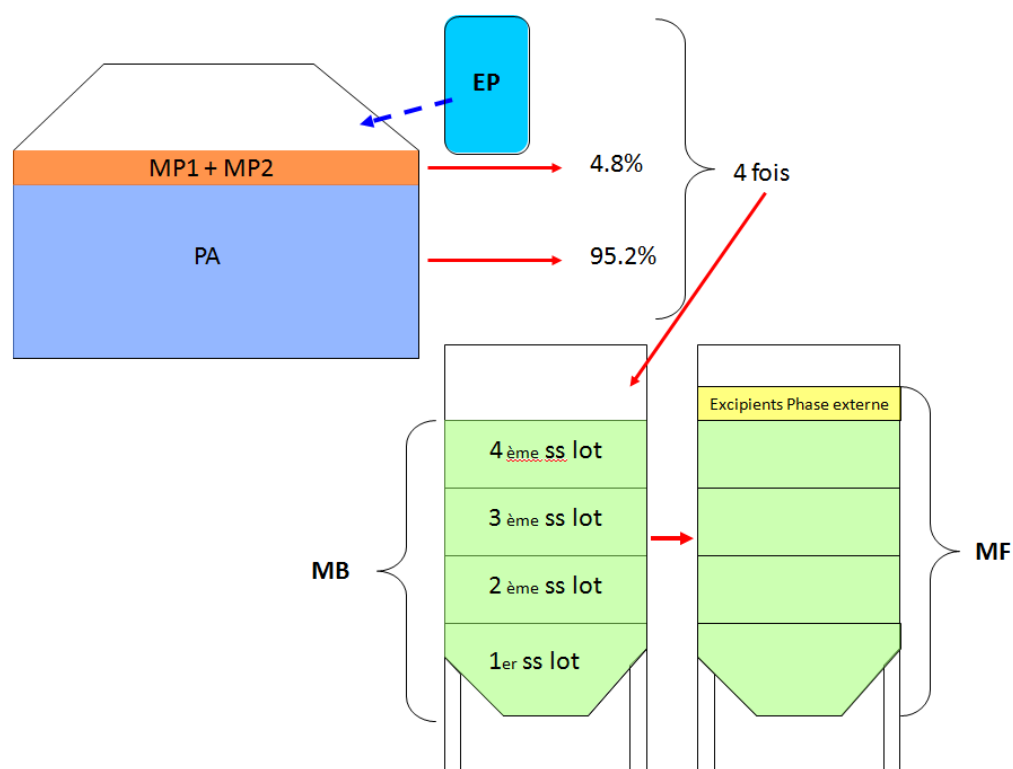


Figure 17: La constitution d'un lot de PARA 104

1.4. L'atelier de granulation et de compression

La poudre est fabriquée au niveau de l'atelier de granulation humide dont le schéma de fonctionnement est décrit dans l'annexe 1.

ANNEXE 1: SCHEMA DE L'ATELIER DE GRANULATION HUMIDE

Les paramètres environnementaux de l'atelier sont les suivants :

- Une température entre 15 et 25°C
- Une hygrométrie $\leq 4,5$ g/Kg
- Une pression absolue dans l'atelier (pression mesurée par rapport au vide)
- Une pression différentielle entre sas personnel/matériel et l'atelier ≥ 9 Pa

Les étapes principales de la fabrication sont les suivantes :

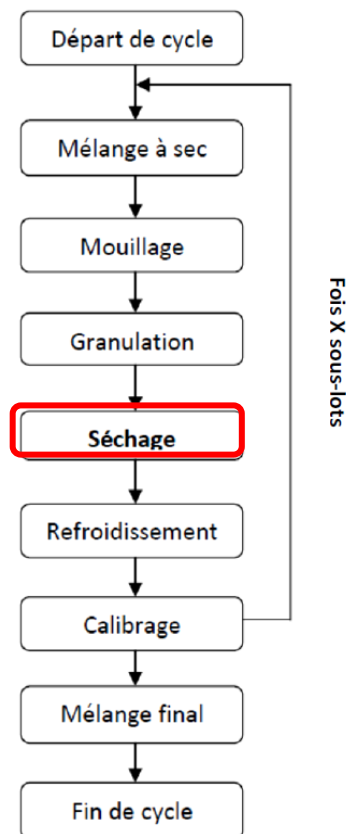


Figure 18: Etapes du procédé de fabrication du PARA 104

- **Départ de cycle par la pesée des matières premières :**

Tout débute par la centrale de pesée qui va servir à la pesée des matières premières pour la constitution du MF. Les opérateurs approvisionnent les différentes matières premières nécessaires au déroulement de la recette. Les produits sont ensuite vérifiés (intégrité, code SAP...) puis dévidés

dans des trémies de dépotage. Les matières premières sont ensuite incorporées dans un mélangeur granulateur PMA (Pharma MAtrix de chez GEA Niro).

- **Mélange à sec, mouillage et granulation dans le mélangeur granulateur PMA à lit d'air fluidisé:**

Chaque pesée est introduite dans un puits de chargement conduisant au mélangeur granulateur, appelé PMA, d'une capacité de 1200L.

Les matières sont mélangées selon des temps et puissances déterminés par la recette. Les étapes du mélange sont les suivantes :

- Mélange de la poudre sèche
- Pulvérisation de solution issue de la station de pulvérisation au sein du PMA
- Granulation de la poudre : la poudre est mélangée à la solution de façon homogène et les mottes sont cassées. On forme alors des grains de poudre humides.
- Mélange
- Déchargement du PMA vers un calibreur humide qui empêche le passage d'agrégats vers le sécheur. Ce déchargement est facilité par la mise en dépression du sécheur.

Le mélangeur granulateur PMA va permettre ainsi de créer une granulation qui va donner la taille du granulé. Ces granulés sont ensuite acheminés dans un sécheur à lit d'air fluidisé.

- **Séchage dans le sécheur à lit d'air fluidisé :**

Le sécheur d'une capacité de 1250L est à lit d'air fluidisé. La poudre est mise en fluidisation par de l'air chaud pour être séchée.

Le séchage des grains permet la transformation des ponts liquides en ponts solides et ainsi la croissance des agglomérats. Ce process est fonction du débit, de la vitesse et de l'humidité relative de l'air dans le lit et de l'aptitude au séchage de la solution de liant.

- **Le refroidissement et calibrage :**

La poudre séchée va être par la suite transférée vers le refroidisseur afin de refroidir et stopper la déshumidification. A l'issue du refroidisseur, un prélèvement est effectué afin de mesurer l'humidité de la poudre (LOD MB). C'est cette mesure d'humidité que va déterminer la validation ou non du sous-lot.

La poudre va être ensuite transférée vers un calibreur sec permettant d'obtenir la granulométrie désirée et d'éviter les mottes. Le mélange de base (MB) est ainsi réalisé. Le refroidisseur fonctionne de la même manière que le sécheur mais avec de l'air froid.

Une fois calibré, le MB va être stocké dans un flobin sur une plateforme de pesées MB, transféré sur la plateforme MF et va recevoir via un puits MF les adjuvants nécessaires (calculés selon le rendement du MB).

- **Plateformes et mélangeur par retournement CMA :**

Le Flobin va être ensuite transporté jusqu'au Mélangeur par retournement CMA afin de mélanger le MF.

Un deuxième prélèvement est effectué afin de mesurer l'humidité de la poudre (LOD MF).

- **Stockage et compression :**

La poudre ainsi fabriquée est stockée dans des flobins puis envoyée aux ateliers de compression du WIP (Work In Process) sur deux presses différentes: la KORSCH XL800 (59 poinçons/double sortie) et la FETTE P3100 (37 poinçons/double sortie). Enfin, les comprimés seront pelliculés puis conditionnés.

ANNEXE 2: SCHEMA DES ATELIERS DE COMPRESSION - MODELE DE LA KORSCH XL800

2. La SPIR : un outil PAT dans une approche QbD

2.1. Définition du PAT et du QbD

C'est en 2003 que la notion de Quality by Design (QbD) est apparue pour la première fois dans les guidelines ICH (ICH Q8). C'est une approche scientifique basée sur la maîtrise des risques, conduisant à une amélioration continue.

Le QbD vise à mieux explorer les caractéristiques des molécules, à mieux connaître le procédé de fabrication en l'explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques.

Lorsqu'il est correctement mis en œuvre, le QbD améliore la vitesse de la mise sur le marché en réduisant les variabilités au niveau du produit ainsi qu'en améliorant l'efficacité de fonctionnement et en réduisant les coûts à tous les stades du processus.

Sa finalité est que la qualité ne soit plus assurée par l'atteinte d'une valeur cible, mais par une plage de valeur, dénommée Design Space, espace de conception dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

En somme, tout changement de paramètre de procédé à l'intérieur de cet espace de design ne nécessitera pas de nouveau dossier réglementaire. [19]

Cette approche QbD est soutenue par le développement d'outils PAT (Process Analytical Technology) qui ont pour objectif de faciliter la compréhension et la meilleure maîtrise des formulations et/ou des procédés de fabrication afin d'assurer la qualité finale du produit.

Le terme « Analytical » inclut aussi bien les analyses chimométriques que les analyses de risques.

L'approche du contrôle qualité basés sur des tests réalisés en laboratoire à partir d'échantillons prélevés en cours de production est consommatrice de temps, de réactifs et de moyens humains. De plus, elle ne permet pas de suivre en continu les paramètres critiques du procédé de fabrication.

L'approche PAT permet de réaliser trois types de mesures :

- At-line : tests réalisés à proximité du procédé de fabrication,
- On-line : mesures réalisées au niveau d'une boucle d'échantillonnage,
- In-line : mesures réalisées directement au cœur du procédé pouvant ou non être intrusives par rapport au procédé.

Les tests réalisés en laboratoires sont ainsi réduits voir supprimés. [10]

2.2. La SPIR comme un outil PAT dans le contrôle en ligne de l'étape de séchage

L'étape de séchage est essentielle après la granulation humide d'une poudre. Elle joue un rôle important sur la qualité du produit fini, la facilité de mise en œuvre des étapes suivantes (compression, conditionnement) voire même l'efficacité finale du médicament.

La détermination de l'humidité résiduelle d'une poudre fait partie des applications de la SPIR.

L'objectif est de suivre l'évolution de l'humidité résiduelle du produit au cours du temps de séchage et de déterminer le point d'arrêt du procédé afin d'obtenir une poudre aux qualités désirées.

Elle permet ainsi de supprimer les étapes de prélèvements réalisées par l'opérateur, destinées à mesurer et contrôler les pertes à dessiccation de la poudre.

Cette application est intéressante dans le cas où, par exemple, l'opérateur est exposé à des produits très actifs. Ici, elle nous permet d'améliorer la capabilité des pertes à dessiccation (LOD) de la poudre car le séchage ne sera plus piloté par un temps variable.

De plus, il n'y aura plus non plus de variabilité des mesures en fonction de l'opérateur qui les réalise ou du four infrarouge utilisé [14].

La SPIR permet de déterminer de façon non invasive les attributs de qualité critiques (CQAs) d'un granulé pharmaceutique telle que son humidité résiduelle, en vue de réduire son temps de fabrication et d'obtenir une meilleure connaissance de l'influence de certaines variables du process de séchage.

2.3. Avantages et inconvénients de la démarche [14, 15,16]

Dans le cadre de la mise en place d'outil PAT en production, la SPIR est l'outil analytique privilégié du à ses nombreux avantages. Néanmoins, cette technique possède également des limites.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Permet le dosage quantitatif et qualitatif de produits	Manque de corrélation structurale (difficultés pour l'interprétation des spectres).
Pas de préparations d'échantillon nécessaires.	Besoin de calibration pour les mélanges (analyse directe très difficile en général) utilisation de méthode de chimométrie et phase d'étalonnage longue et délicate.
Analyses en transmission sur des échantillons relativement épais.	En réflexion la composition de la surface de l'échantillon doit être identique à celle du cœur (faible pénétration du faisceau dans l'échantillon).
Analyse en réflexion sans contact.	Taille et orientation des particules modifient les spectres (même problème qu'en IR moyen)
Ne nécessite pas l'utilisation de solvant ou de gaz.	Problème de transfert de calibration d'une méthode d'un appareil à l'autre.
Non destructive (l'échantillon est inchangé).	Manque de bibliothèques de spectres diversifiées.
Rapide (de quelques secondes à 2 minutes).	N'est généralement pas une technique d'analyse de traces sauf cas particuliers.
Utilisable en ligne.	
Coût d'analyses réduit (consommables, temps...)	
Applicable en analyse de routine sans compétence spécifique.	
Possibilité d'analyse de produits toxiques ou dangereux à distance.	
Méthode puissante pour l'étude de la liaison hydrogène.	

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la spectroscopie proche infrarouge

Les objectifs principaux de l'intégration des PAT au sein de l'industrie pharmaceutique sont les suivants :

- Réduire les cycles de production grâce aux contrôles on-line,
- Améliorer la robustesse des procédés,
- Prendre des actions correctives en temps réel, pour limiter au maximum la production de lots défectueux ou hors spécifications,
- Libérer les lots de façon paramétrique et en temps réel immédiatement à la fin du processus de fabrication.

La méthodologie PAT n'a pour l'instant aucun caractère obligatoire mais pourrait constituer la référence réglementaire en termes de normalisation de l'industrie pharmaceutique dans les années à venir.

3. La mise en place du projet selon la démarche Lean Six Sigma

3.1. Le principe du Lean Six Sigma

Le Lean Six Sigma est une méthode globale d'amélioration des performances alliant les statistiques à la démarche. Elle a été développée dans les années 80 chez Motorola.

Se basant sur des données, la démarche DMAIC est un processus de résolution des problèmes permettant de réaliser des activités spécifiques dans un ordre déterminé. Les données recueillies à chaque phase vont permettre d'étayer les décisions et veiller à ce que les solutions mises en place éliminent les causes du problème à résoudre.

Son objectif est de diminuer la variabilité des processus et donc le nombre de défauts, mais il faut d'abord débarrasser les processus de tous les superflus : la méthode associe donc deux concepts : le Lean et le Six Sigma.

Le Lean : « *Quantité => problème de flux et gaspillage* ».

C'est une méthodologie qui identifie et élimine les gaspillages, améliore la qualité et les flux. Le gaspillage est tout ce qui augmente le coût sans ajouter une valeur que le client est prêt à payer.

Le Six Sigma : « *Qualité, robustesse => réduction de la variation du processus* ».

C'est une méthodologie d'amélioration de la qualité fondée sur une analyse statistique.

Le Sigma est une lettre grecque (σ) indiquant la variation de distribution autour de la moyenne (écart type) pour tous types de processus. Le Six Sigma est basé sur la mesure, c'est une valeur qui indique

la performance du processus : pour une loi normale, il y a 99,73% des valeurs dans l'intervalle $m \pm 3 \sigma$. C'est une manière efficace pour contrôler nos procédés, accélérer des améliorations de processus, et résoudre des problèmes avec une méthodologie structurée : le **DMAIC** (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler). [20]



Figure 19: Schématisation de la démarche DMAIC et des principaux objectifs.

Se basant sur des données, la démarche DMAIC est un processus de résolution des problèmes permettant de réaliser des activités spécifiques dans un ordre déterminé. Les données recueillies à chaque phase vont permettre d'étayer les décisions et veiller à ce que les solutions mises en place éliminent les causes du problème à résoudre.

Les parties suivantes développeront la démarche DMAIC à savoir la phase Define, la phase Measure, la phase Analyse, la phase Improve pour finir par la phase Control.

3.2. Application du DMAIC au projet [17, 18]

Les projets Lean Six Sigma sont des projets de grande ampleur dont les gains apparaissent parfois à court terme (Quick Win) mais surtout dans la durée. Je ne développerai que les trois premières étapes de ce projet.

Il est important de comprendre que chaque projet Lean Six Sigma est unique. Par conséquent, il n'est pas utile d'utiliser de façon systématique l'ensemble des outils.

Il existe différents niveaux d'acteurs dans l'application d'un DMAIC tels que le Champion, le Master Black Belt, le Black Belt, le Green Belt et le Yellow/White Belt.



Figure 20: La pyramide des rôles et niveaux de certification dans la mise en œuvre de Lean Six Sigma en entreprise

Le projet aura une certification Green Belt, nous serons accompagnateurs du projet Lean Six Sigma. Nous avons suivi une formation spécifique aux méthodes et aux outils du Lean Six Sigma et reportons le travail effectué directement au Black Belt basé aux Etats-Unis. Nous sommes en charge de conduire un groupe dans le but d'améliorer un processus.

Chaque année, le comité de pilotage Continuous Improvement se réunit pour exposer les différents projets d'amélioration continue qui auront lieu au cours de l'année. Un point sur l'avancement des projets en cours est réalisé chaque mois. Le comité de pilotage est constitué de dirigeants chargés de veiller au bon fonctionnement d'une entreprise.

3.2.1. La phase Define

3.2.1.1. La définition du projet

Plusieurs outils peuvent être utilisés pour définir le projet, nous nous appuyons ici de la charte projet et du schéma de pensée.

- La charte projet

La charte projet (project charter) est un outil permettant de mettre par écrit ce qui sera demandé à l'équipe de travail et de clarifier les points suivants du projet:

- La justification du projet, les objectifs, la définition, les risques et les contraintes ;
- L'équipe projet ;
- Le planning du projet ;
- Les aspects financiers du projet, les gains escomptés, les moyens appropriés et les dépenses.

C'est une valeur d'engagement vis-à-vis des clients et sponsors mais aussi des sponsors vis-à-vis du groupe projet en termes de ressources sur les objectifs à atteindre. Ce document n'est pas figé dans le temps et peut être modifié à tout instant lors du déroulement du projet.

La charte du projet du pilotage en ligne du séchage a été réalisée par le sponsor et présentée à l'équipe projet pour validation. On y retrouve l'ensemble des rubriques citées précédemment.

ANNEXE 3 : CHARTE PROJET AMELIORER LA CAPABILITE DES PERTES A DESSICCATION D'UNE POUDRE PAR LE PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE

➤ Le schéma de pensée

Cet outil permet de structurer et d'organiser son projet avec tous les acteurs concernés. Le schéma de pensée doit aider à identifier les données, les méthodes et les outils à utiliser dans la démarche DMAIC.

Il est strictement spécifique au projet, doit être souple et, tout comme la charte projet, peut évoluer en fonction de l'avancement et de l'exploitation des données. Dans le schéma de pensée doivent apparaître les actions à accomplir (classées chronologiquement), les réponses associées, les questions à se poser et les données et outils permettant de répondre aux questions.

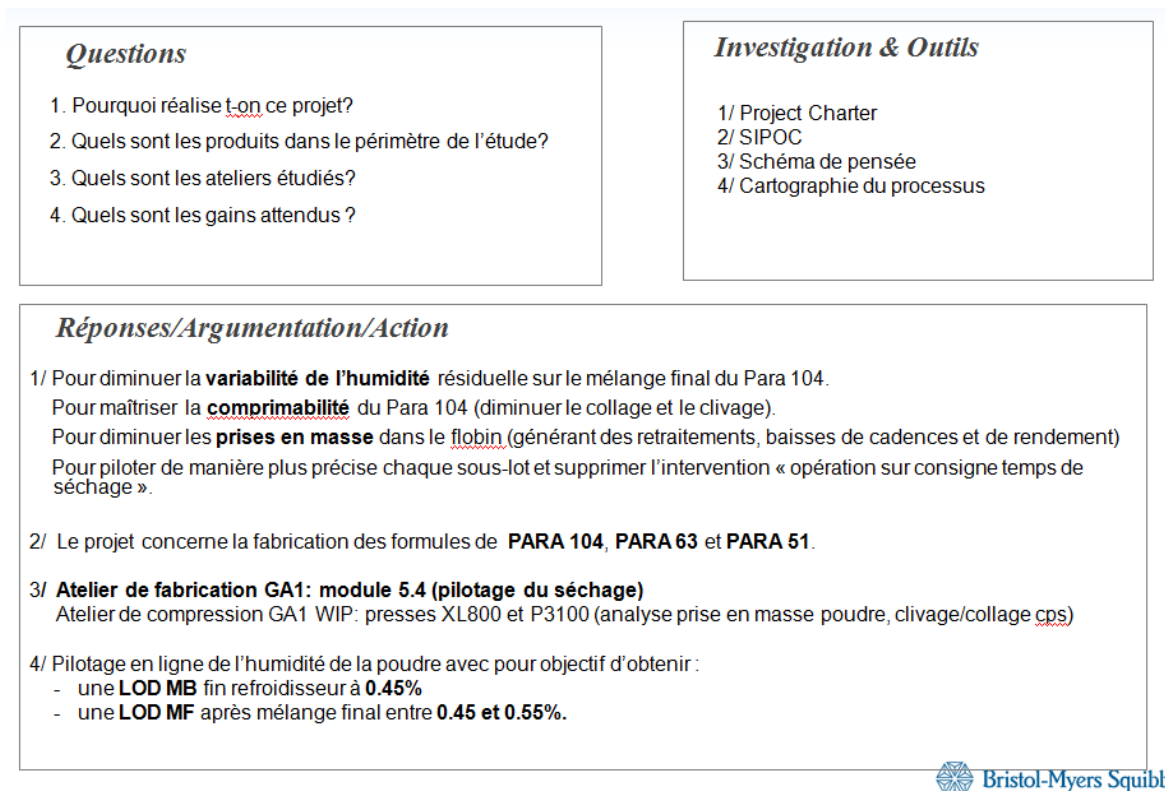


Figure 21: Schéma de pensée de la phase Define pour le projet « Améliorer la capacité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »

Les objectifs et le périmètre de la phase Define sont ainsi clairement définis.

Le but du projet est de diminuer la variabilité de l'humidité résiduelle sur le mélange de PARA104 dans l'atelier de granulation. Les gains espérés sont clairement établis : se situer dans les spécifications LOD MF (sur mélange final après mélangeur à retournement) entre 0.45 et 0.55% et LOD MB (sur mélange de base après refroidissement) à 0.45%. Le projet s'appliquera également aux autres produits de l'atelier, le PARA 63 et le PARA 51.

Les outils sont notés dans la partie supérieure droite et sont choisis en fonction de la problématique.

3.2.1.2. L'expression des besoins du client (VOC)

La Voix du client (Voice of Customer) permet d'identifier les exigences du client en termes de qualité, prix et délais ainsi que les CTQ (Critical to Quality).

Les analyses sont plus ou moins approfondies en fonction des processus analysés et de la typologie de demande. L'analyse peut être une simple vérification des attentes auprès des clients internes, ou plus complexe en établissant une relation entre attentes clients et caractéristiques spécifiques du process.

Client	Objectif	Caractéristiques de sortie (Y)
Autorités Auditeurs internes	Conformité aux spécifications du dossier d'AMM	Conforme
Fabrication	LOD MB: 0.45-0.55% (cible interne) LOD MF: 0.4-0.9% (norme interne)	LOD MB: 0.49% LOD MF: 0.65%
Compression	0 clivage, 0 collage, 0 prise en masse	1 clivage, 13 prises en masse
Pelliculage	0 clivage, 0 collage	0 clivage, 0 collage
AQ production	0 fiche incident, 0 TW	14 fiches incident

Tableau 4: Voice Of Customer (VOC)

3.2.1.3. L'identification du processus

➤ Le SIPOC: *Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers*

Le SIPOC permet de créer une représentation illustrée du processus en définissant :

- Les fournisseurs (**S**uppliers) qui apportent au processus les entrées nécessaires pour qu'il puisse se dérouler. C'est autant du Matériel que de l'Information.
- Les entrées (**I**nputs) qui sont les éléments nécessaires au fonctionnement du Processus.
- Le process (**P**rocess), qui représente de manière globale les étapes ou activités principales du processus.
- Les sorties (**O**utputs), qui sont les éléments sortants du processus. Elles peuvent être matérielles ou immatérielles (Compte-rendus par ex).
- Les clients (**C**ustomers), ce sont eux qui vont utiliser une ou plusieurs sorties du Processus.

Il est nécessaire de rajouter les spécifications limites aux entrées et sorties.

Le SIPOC est applicable à chaque projet, car il conditionne tout le projet en complément du Project Charter.

Le SIPOC est nécessaire afin de cadrer le projet, il :

- Définit précisément l'étendue du projet et ses limites d'Entrée et de Sortie
- Rassure les participants que les variables influentes sont bien incluses dans le périmètre du projet
- Etablit un consensus entre les acteurs

- Lève les incertitudes et minimise les éventuels conflits
- Identifie les éléments manquants, en particulier les spécifications des entrées et des sorties

L'ordre de rédaction est à suivre scrupuleusement.

Méthodologie :

- 1) Définir l'étendue du projet : quand le processus démarre-t-il ? Quel est le processus ? Quand s'arrête-t-il ? (ex : des matières premières au produit fini en passant par les étapes de pesée, granulation, séchage,...)
- 2) Définir les sorties du processus (ex : rapport de lot, rendement, documents de suivi process, humidité...)
- 3) Définir quels sont les clients des sorties du processus (ex : l'humidité a pour destinataire la production et l'assurance qualité)
- 4) Définir quelles sont les exigences des clients pour chaque sortie de processus (ex : l'humidité de la poudre a pour exigence de répondre à des spécifications).
- 5) Définir les entrées dont le processus a besoin pour fonctionner (ex : matière première, process de fabrication, temps de cycle, outils de calcul statistique,...)
- 6) Définir les fournisseurs associés à ces entrées dont le processus a besoin pour fonctionner (ex : ce sont les fournisseurs qui vont fournir les matières premières)
- 7) Définir les besoins pour chaque entrée (ex : tout process de fabrication doit être sous contrôle).

Un SIPOC bien rédigé est la première étape d'un projet bien défini. En effet, il montre une vision globale des fournisseurs aux clients en incluant le processus. Il oriente sur les variables d'entrées, nommées X_i , et sur les variables de sorties, appelées Y_{op} .

ANNEXE 4 : SIPOC DU PROJET « AMELIORER LA CAPABILITE DES PERTES A DESSICCATION D'UNE POUDRE PAR LE PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE »

➤ La cartographie du processus

La cartographie se base sur le SIPOC, les schémas de fabrication et les procédures existantes. Après avoir défini un type de représentation graphique, la première étape consiste à identifier toutes les étapes indépendantes puis de rechercher les sorties (Y_{op}) et entrées (X_i) pour chacune d'entre elles. Il est primordial de suivre ces étapes de façon rigoureuse pour aboutir à un résultat satisfaisant.

La cartographie du processus concernant le projet « améliorer la capabilité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage » a été établie en se basant sur le SIPOC ainsi que sur les procédures et modes opératoires existants. Elle décrit le processus général de la granulation au transfert du PSO en compression.

C'est une représentation graphique du processus qui traitera des non-conformités qualité des produits fabriqués qu'on mesure en ppm (partie par million). C'est la colonne vertébrale du projet qui va permettre de rechercher les variables influentes, les Xi, classées selon le vocabulaire typique suivant :

- Pour les variables d'entrée Xi :
 - **PC : Paramètre critique** : qui a été identifié par les Experts comme influents (par exemple le temps de séchage)
 - **PB : Paramètre de Bruit** : qui est non maîtrisable, comme l'opérateur, l'environnement (par exemple la vitesse de rotation du calibreur)
 - **PR : Paramètre réglable** : qui est contrôlable (par exemple la température d'air de séchage)
 - **PS : Procédure Standard applicable au Procédé** (par exemple le seuil de pression lors du transfert de la poudre du sècheur au refroidisseur)

- Pour les variables de sortie Yop :
 - Matière semi-finie, PSO, produits finis, documents,
 - Déchets, rebuts

Méthodologie :

L'ordre des étapes doit être suivi avec rigueur:

1. Reprise du SIPOC;
2. Identifier toutes les étapes (granulation, calibrage, séchage, refroidissement...) et choisir le type de cartographie (linéaire, hiérarchique,...);
3. Rechercher toutes les sorties Yop pour chaque étape (exemple au niveau de la phase 5 de séchage les sorties sont les ΔP cuve et filtres, les températures air de sortie et produit, et l'enregistrement de la durée de phase) ;
4. Recherche des entrées Xi (les entrées pour la phase 5 de séchage sont le temps de séchage de 500s, le débit d'air, la température d'air de séchage et l'humidité résiduelle d'air d'entrée);
5. Classer chaque entrée par nature (Critique, Bruit, Réglable et Procédure) ;

6. Rechercher les spécifications des différents procédés pour satisfaire la qualité du produit ou du service ;
7. Noter toute donnée complémentaire du processus.

ANNEXE 5 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS DE GRANULATION – SECHAGE - REFROIDISSEMENT

La phase Define est terminée, le périmètre du projet est ainsi délimité par :

La charte projet qui définit le problème, le périmètre de l'étude, la team et le sponsor. Nous travaillerons avec l'AQ, la Maintenance, la Métrologie, l'EHS, le Développement Pharmaceutique Industriel, la Validation,...

L'objectif va donc être de diminuer la variabilité de l'humidité résiduelle sur le mélange final du Para 104 afin de maîtriser les prises en masse du produit ainsi que sa comprimabilité.

Le schéma de pensée qui permet de se poser les bonnes questions et de déterminer les limites du projet. L'étude concernera les trois produits de l'atelier de fabrication (le PARA63, 51 et 104). Les principaux gains attendus sont d'obtenir une humidité résiduelle de la poudre correspondant aux spécifications.

Le SIPOC qui décrit le processus, les entrées/sorties et leurs spécifications ainsi que les besoins clients/fournisseurs. L'humidité de la poudre est un paramètre déterminant pour la production et l'assurance qualité.

La cartographie générale du processus qui définit chaque étape détaillée avec ses entrées/sorties correspondantes de l'étape de granulation au transfert final du PSO à l'atelier de compression. Il en ressort plusieurs paramètres critiques et donc pouvant avoir une influence sur la phase 5 de séchage tels que le temps de séchage de 500s (sur laquelle nous interviendrons), le débit d'air et la température d'air de séchage.

3.2.2. La phase Mesure

La phase Mesure permet de comprendre le process et de mesurer sa performance actuelle par le biais de recueil de données, la mesure des pertes et l'évaluation de la capabilité du processus.

Nous allons tout d'abord affiner la cartographie de processus par l'identification des CTQ's, l'approche QFD (Quality Function Deployment) et le récapitulatif des « Quality Event » sur 2013 et

2014. Puis nous définirons les moyens de mesure et les procédures associées, et enfin, nous terminerons par la mesure de la capacité du processus.

3.2.2.1. Affiner la cartographie du processus

A partir de la cartographie du processus, il est possible de déterminer les Yop critiques pour le client (LOD et rendement), de rapporter leurs spécifications actuelles, de déterminer le type de données et de classer les paramètres.

➤ L'identification des CTQ's (Critical To Quality)

Les besoins que l'on a définis précédemment sont déclinés en CTQ's (caractéristiques mesurables avec des spécifications).

Dans la démarche Six Sigma, la recherche de CTQ est un élément essentiel réclamé par le client qui permet de cibler précisément les attentes et le niveau d'exigence du client. Il est donc important de cibler les besoins et attentes du client pour ne pas dépenser des sommes considérables dans des améliorations inutiles.

Les LOD (Loss of Drying = pertes à dessiccation) sont les paramètres les plus impactants que l'on cherche à mieux maîtriser.

Définition opérationnelle	Unité de mesure	Valeur actuelle	Plage mini-maxi	Valeur souhaitée
Norme interne LOD MF	%	0,65	0,4-0,9	0,45-0,55
Norme AMM LOD MF	%	0,65	0,4-1,5	0,45-0,55
Norme interne LOD MB	%	0,49	0,3-0,8	0,45
Rendement MB	%	99	≥ 90	≥ 90
Rendement MF	%	98,9	99-101	99-101
Incidents	/	13 remélanges de janvier à juin	0	Réduire de 70% (3 remélanges max)
Mode opératoire	/	/	/	À jour
Recette	/	/	/	modifiée
Productivité	kg/h	Para 104 et para63 Au budget	Para 104 Budget 2014: 290 kg/h Para63 Budget 2014: 220 kg/h	Inchangée
Capabilité LOD MF	/	0,47	≥ 1,33	≥ 1,33
Capabilité LOD MB	/	0,44	≥ 1,33	≥ 1,33

Tableau 5: Les CTQ's pour le projet « Améliorer la capacité des pertes a dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »

Bilan :

En ce qui concerne les pertes à dessiccation, nous constatons que la moyenne des valeurs LOD MF actuelles à 0.65% est bien comprise dans les spécifications mais est supérieure à la tranche ciblée (0.45-0.55%). De même pour la moyenne des valeurs LOD MB qui est à 0.49% pour une cible fixée à 0.45%.

Pour ce qui est du rendement MB, il atteint 98.9%, ce qui est légèrement inférieur à la cible souhaitée entre 99 et 101 %.

Nous souhaitons à ce jour diminuer de 70% les incidents avec actuellement début 2014 13 remélanges de flobin.

Enfin, nous pouvons conclure que nos capacités LOD MB et MF actuelles sont très faibles ($C_p < 1.33$), c'est ce que nous chercherons à améliorer.

➤ L'approche QFD (Quality Function Deployment)

Le QFD (Déploiement des fonctions de qualité) est une approche matricielle qui consiste en l'analyse plus complexe de la relation entre les attentes clients et les caractéristiques spécifiques du process.

Ce travail en équipe consiste à déterminer :

- Comment satisfaire une attente du client,
- Mettre en évidence les relations entre deux séries de facteurs (process et produit),
- Comparer les caractéristiques d'un produit ou d'un service aux attentes clients et aux solutions concurrentes,
- Aider au choix de solutions, faire mieux, plus vite et moins cher que la concurrence.

3- Identifier les process qui impactent ce que le client veut

2- Ce que le client veut (CTQ's)

		MP Paracétamol	MP Croscarmellose	MP HPC	Granulation	Durée de séchage 1	Durée de séchage 2	Durée de refroidissement	Opérateurs
LOD MF	5	3	9	3	1	1	9	1	9
LOD MB	5	3	9	3	1	1	9	1	9
Rendement MB	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Rendement MF	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Productivité	4	1	1	1	1	1	9	1	1
Capabilité LOD MF	4	3	9	3	1	1	9	1	9
Capabilité LOD MB	4	3	9	3	1	1	9	1	9
Total		66	174	66	30	30	206	30	174

1- Niveau d'importance (1 à 5, du plus bas au plus haut)

5- Calculer le total de l'impact

4- Evaluer l'impact de chaque process (9 = haut, 3= moyen, 1= bas)

Tableau 6: Matrice QFD pour le projet « Améliorer la capabilité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage »

Le total est la somme des produits du niveau d'importance par l'impact de chaque process.

Il en ressort 3 paramètres qui vont avoir un impact important sur les CTQ's :

✓ **La matière première : la croscarmellose**

En effet, BMS utilise deux fournisseurs différents pour cette matière : Retenmeir et FMC.

Après diverses études réalisées, il a été constaté une différence d'absorption d'humidité de l'ordre de 5% entre les deux fournisseurs.

La croscarmellose du fournisseur FMC aurait besoin de plus d'eau pour arriver à un même résultat car les grains ont des cavités. Lorsque l'on produit avec une croscarmellose venant de chez FMC, les LOD sont plus élevées qu'avec Retenmeier.

Le fournisseur de croscarmellose est donc un paramètre critique sur le pilotage du séchage du PARA104 et ses LOD.

✓ **La durée de séchage phase 5**

Actuellement, le séchage du PARA 104 est composé de deux phases. La phase 4 de séchage est une phase incompressible durant laquelle la poudre est séchée durant 30 minutes. La phase 5 est une

phase d'une durée de 500 secondes, qui peut être modifiée en fonction de l'humidité du sous-lot précédent. La fin de séchage est donc pilotée sur un temps de séchage (entre 30 et 37min).

Il a été déterminé par un plan de collecte de données que l'humidité « idéale » de ce produit est de 0,45%. La valeur obtenue lors de cette mesure d'humidité va donc impacter le sous-lot suivant selon plusieurs critères :

- Si l'humidité est de $0,45\% \pm 0,05\%$, le temps de séchage va être gardé constant.
- Si l'humidité est inférieure à 0,4%, c'est-à-dire que le produit est trop sec, le temps de séchage va être réduit de 50 secondes.
- Si l'humidité est supérieure à 0,45%, le produit est trop humide et le temps de séchage va être augmenté de 50 secondes.

Ce sont les opérateurs qui remplissent cette information dans un fichier Excel retraçant également d'autres informations tels que le rendement, le numéro de lot et sous-lot ainsi que les problèmes rencontrés.

Ce paramètre est donc critique sur les mesures LOD de notre poudre, la productivité et la capacité LOD de notre process.

✓ **La variabilité des mesures selon l'opérateur**

L'opérateur aura une grande influence sur les mesures de LOD obtenues. En effet la méthodologie est variable d'un opérateur à l'autre :

- Le prélèvement de l'échantillon au niveau du refroidisseur n'est pas réalisé systématiquement au même moment suivant l'opérateur et sa disponibilité.
- La méthode d'utilisation du four infrarouge est très variable

Le changement d'opérateur est donc un paramètre critique sur la fiabilité des mesures de LOD de notre produit.

➤ Quality event (QE)

A partir du suivi des fiches incident, nous avons listé tous les événements 2013/2014 en lien avec une mauvaise maîtrise de l'humidité du PARA 104 : les prises en masse dans les flobins ainsi que les collages et clivages au niveau des presses à comprimer.

	Prise en masse poudre (flobin)	Collage comprimés (compression)	Clivage comprimés (compression)
2013 (janv-dec)	20	2	3
2014 (janv-juin)	13	0	1

Tableau 7: Quality event 2013/2014

Ces prises en masse dans les flobins empêchent le transfert de la poudre au niveau des presses à comprimer puisque la poudre ne s'écoule plus. Il faut alors remélanger les flobins au mélangeur par retournement pendant 15 minutes afin de démotter la poudre. Cette manipulation supplémentaire a un coût puisqu'elle nécessite du temps aux opérateurs et impacte donc la productivité.

Des fiches incidents sont également réalisées lors des phénomènes de collage et clivage en compression, qui provoquent des arrêts de la chaîne et nécessitent une personne supplémentaire pour éliminer les comprimés cassés. De plus, ces phénomènes provoquent de nombreuses pertes de produit.

3.2.2.2. Déterminer les moyens de mesure

Les questions à se poser à cette étape sont les suivantes : « Quels sont les moyens de mesure utilisés? Quelles sont les procédures? ».

L'humidité du PARA 104 est actuellement contrôlée par des fours infrarouges qui mesurent des pertes à dessiccation en pourcentages.

La mesure d'humidité consiste en un prélèvement d'un échantillon de poudre de 15 grammes. En contrôle de routine, cette poudre est broyée manuellement par les opérateurs avant d'être passé au four infrarouge pour la mesure de l'humidité.



Figure 22: Le four infrarouge Mettler

Sur chaque sous-lot, une LOD est mesurée à la fin du refroidisseur au four infrarouge à 85°C pendant 30 minutes.

3.2.2.3. Mesurer la capacité du processus (Cp)

La capacité (Cp) évalue la dispersion du processus par rapport aux limites de spécifications. Un processus est considéré capable si $Cp > 1,33$.

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

Après avoir récupéré les valeurs de LOD MB (mélange de base) et MF (mélange final) réalisées de janvier à mai 2014 en PARA104 dans l'atelier, une analyse de capacité et une carte de contrôle ont été réalisés.

➤ Bilan des LOD sur le mélange final (MF)

La norme interne LOD MF se situe entre 0.4-0.9 % avec une cible entre 0.45-0.55%.

La norme AMM LOD MF se situe entre 0.4-1.5%.

Les limites de spécifications sont tracées en rouge sur le graphe ci-dessous.

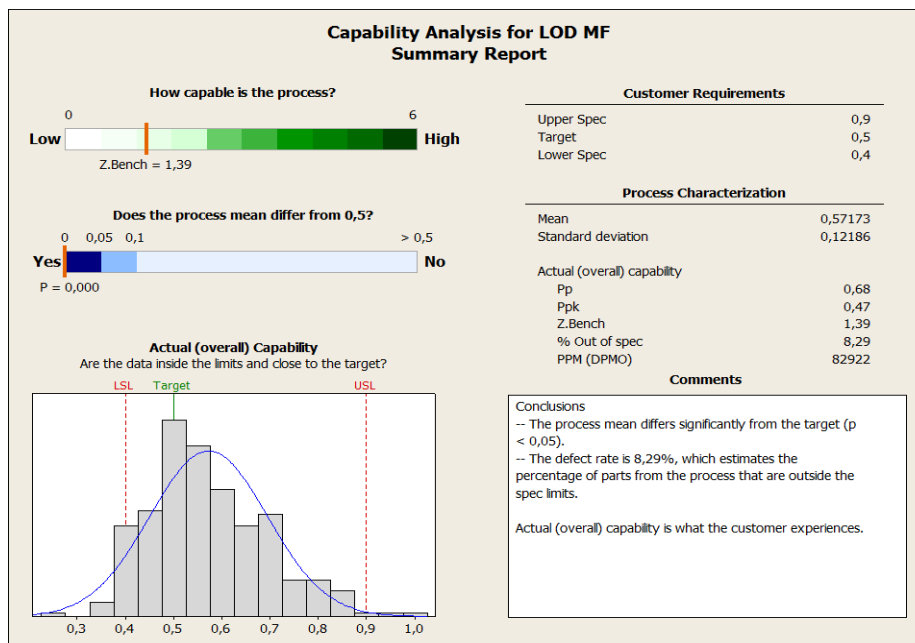


Figure 23: Analyse de capacité des LOD MF sur 2013/2014

La capacité est à 0.47, la performance du processus est donc très faible. Le process n'est pas capable et le risque d'apparition de non-conformités devient significatif.

La mesure de la capacité permet de mettre en évidence le fait que le process de fabrication actuel n'est pas robuste en appliquant les spécifications internes.

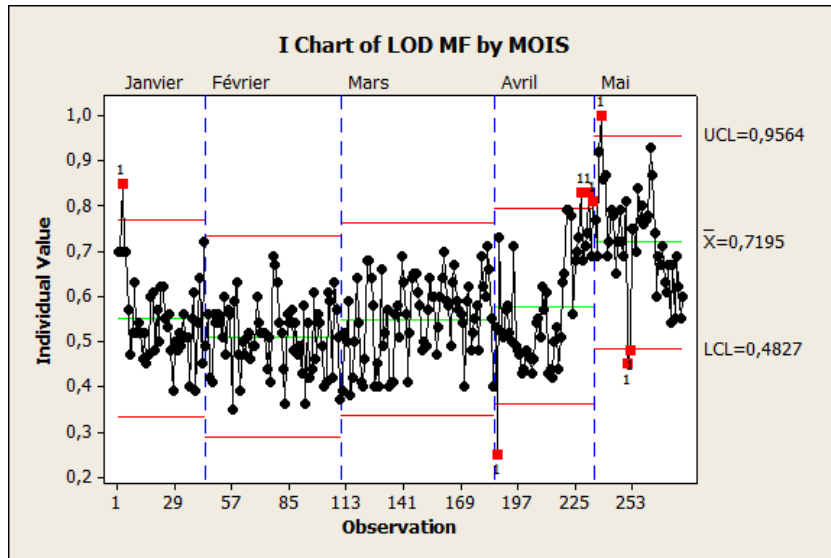


Figure 24: Carte de contrôle des LOD MF de janvier à mai 2014

De plus, la carte de contrôle montre une humidité élevée au mois de mai avec une moyenne LOD MF à 0.72% et des spécifications établies entre 0.48 et 0.95%, notre cible se situant entre 0.45 et 0.55%.

➤ Bilan des LOD sur le mélange de base (MB)

La norme interne LOD MB se situe entre 0.3-0.8 % avec une cible à 0.45%.

Il n'existe pas de norme AMM LOD MB.

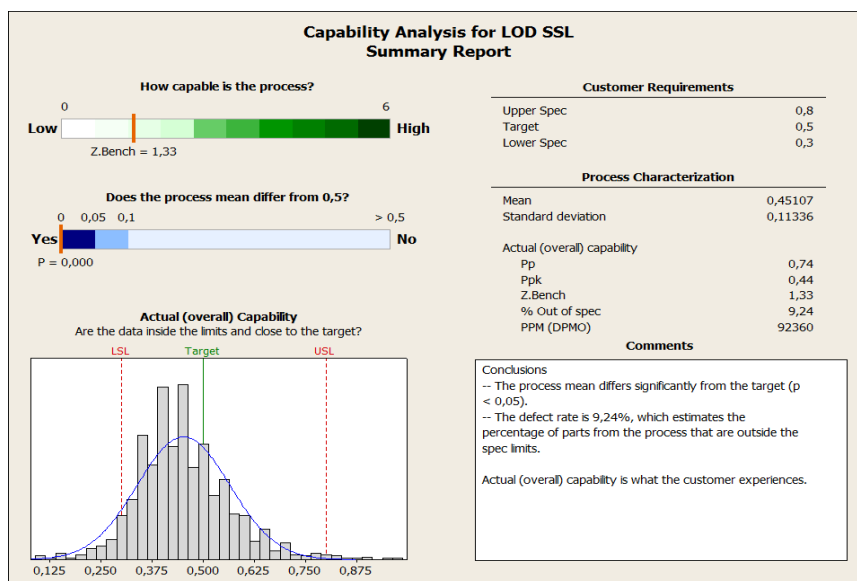


Figure 25: Analyse de capacité des LOD MB sur 2013/2014

La capacité est à 0.44, la performance du processus est donc très faible. Le process n'est pas capable et le risque d'apparition de non-conformités devient significatif.

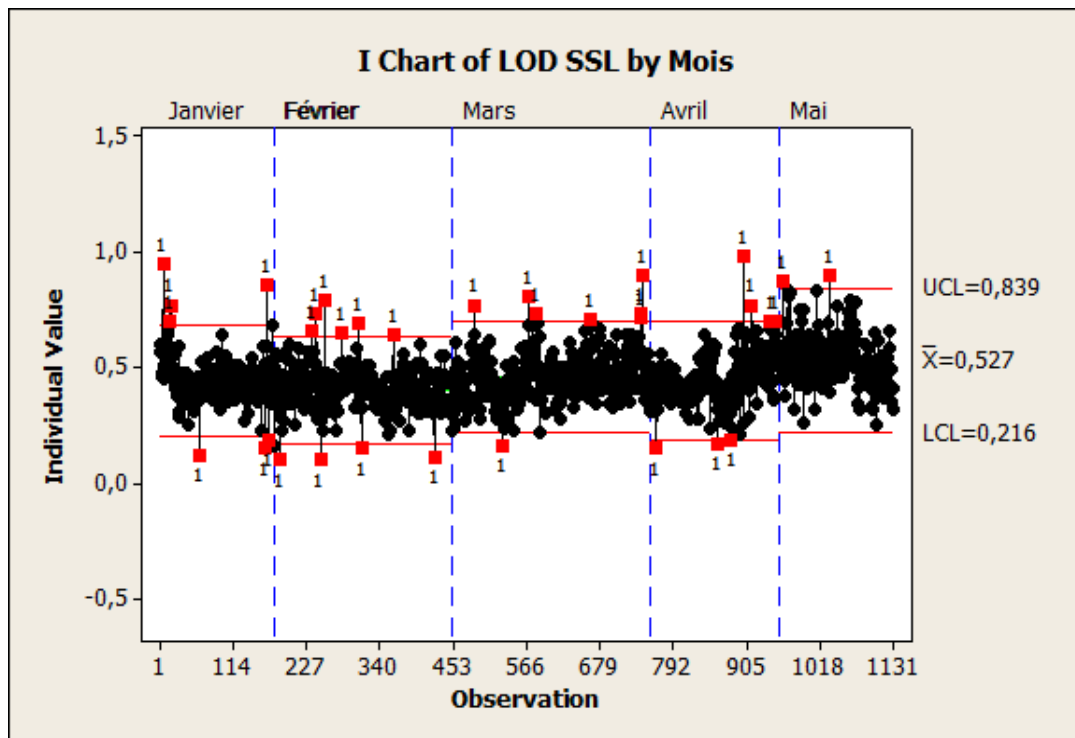


Figure 26: Carte de contrôle des LOD MB de janvier à mai 2014

Les cartes de contrôle montrent une humidité correcte avec une moyenne LOD MB à 0.50%. Nous rappelons que notre cible est à 0.45%.

La phase Mesure est terminée, elle a permis de déterminer les variables critiques telles que le fournisseur de croscarmellose, la durée du temps de séchage ainsi que la variabilité des mesures LOD suivant l'opérateur.

Les moyens de mesure ont ensuite été déterminés et un plan de collecte de données mis en place. L'analyse de la capacité du processus a permis de mettre en évidence une humidité plutôt élevée sur le mélange final.

De plus, le process de fabrication n'est pas assez robuste si l'on applique les spécifications internes. Le risque d'apparition de non-conformités est élevé. La prochaine étape consiste à étudier le pilotage en ligne du séchage par la mise en place d'un spectrophotomètre proche infrarouge.

3.2.3. La phase Analyse

L'objectif de ce projet est donc de diminuer la variabilité de l'humidité résiduelle sur le mélange final du Para 104 afin de maîtriser les prises en masse du produit ainsi que sa comprimabilité.

Pour atteindre cet objectif, diverses études ont été réalisées afin de piloter de manière plus précise l'étape de séchage.

Nous rappelons qu'actuellement, le séchage de ce produit se déroule en deux phases: la première (phase 4) avec un temps fixe, et la deuxième (phase 5) avec un temps variable ajusté par les opérateurs en fonction des résultats de pertes à dessiccation obtenues à la fin du refroidisseur.

L'effet de cette opération manuelle n'est donc effectif que sur le deuxième sous-lot qui suit, et les LOD sont donc très variables d'un sous-lot à l'autre.

Nous désirons intervenir sur ce paramètre critique de la variabilité de la durée de séchage. La solution qui en est ressortie est la mise en place d'un spectrophotomètre proche infrarouge sur le sécheur afin de mesurer en continu tout au long du process les pertes à dessiccation de la poudre. La sonde arrêtera le process lorsque la poudre aura atteint une perte à dessiccation conforme.

Cette nouvelle phase consiste donc en la mise en place de cette sonde à travers des calibrages, des analyses du comportement de la sonde et de divers paramètres du sécheur.

A travers les essais, nous identifierons les paramètres critiques qui ont le plus d'influence sur cette sonde et nous déterminerons les root causes.

Cette phase sera décrite dans la partie III « Etude expérimentale » qui suit.

PARTIE III : ETUDE EXPERIMENTALE

1. Matériel et planification

1.1. Les produits

L'étude est conduite sur le PARA 104 et le PARA 63 qui sont des poudres blanches destinées par la suite à être comprimées pour une utilisation par voie orale. Leurs formulations sont les suivantes :

PARA 104	PARA 63
Paracétamol pulvérisé	Paracétamol pulvérisé
Hydroxypropylcellulose	Méthyl hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique	Polyvidone K90
Matière première 1	Matière première 1
Matière première 2	Matière première 2
Matière première 3	Matière première 3
Matière première 4	Matière première 4
	Matière première 5

Tableau 8: Formulations du PARA104 et PARA63

Le seul paramètre contrôlé sur ces poudres est la perte à dessiccation sur le mélange de base en sortie du refroidisseur (LOD MB) et sur le mélange finale (MF) après passage au mélangeur par retournement.

Les principaux paramètres qui vont nous intéresser ici sur ces produits sont les suivants :

Produits	PARA 104	PARA 63
Paramètres		
Pilotage du séchage actuel	Sur une durée de séchage (phase 5 de 500s variable)	Sur la température d'air de sortie du sécheur (35°C)
Temps de séchage	33 à 35 minutes	22 minutes
Paramètres four infrarouge	85°C – 30 minutes	85°C – 12 minutes
Cible LOD MB fin refroidisseur (%)	0.45-0.55	0.5-1.6

Tableau 9: Paramètres de séchage du PARA104 et PARA63

1.2. Le sécheur et le refroidisseur à lit d'air fluidisé (LAF)

- L'installation

Le process sur lequel la sonde a été implantée est un sécheur LAF Aeromatic Fielder 1250 L.

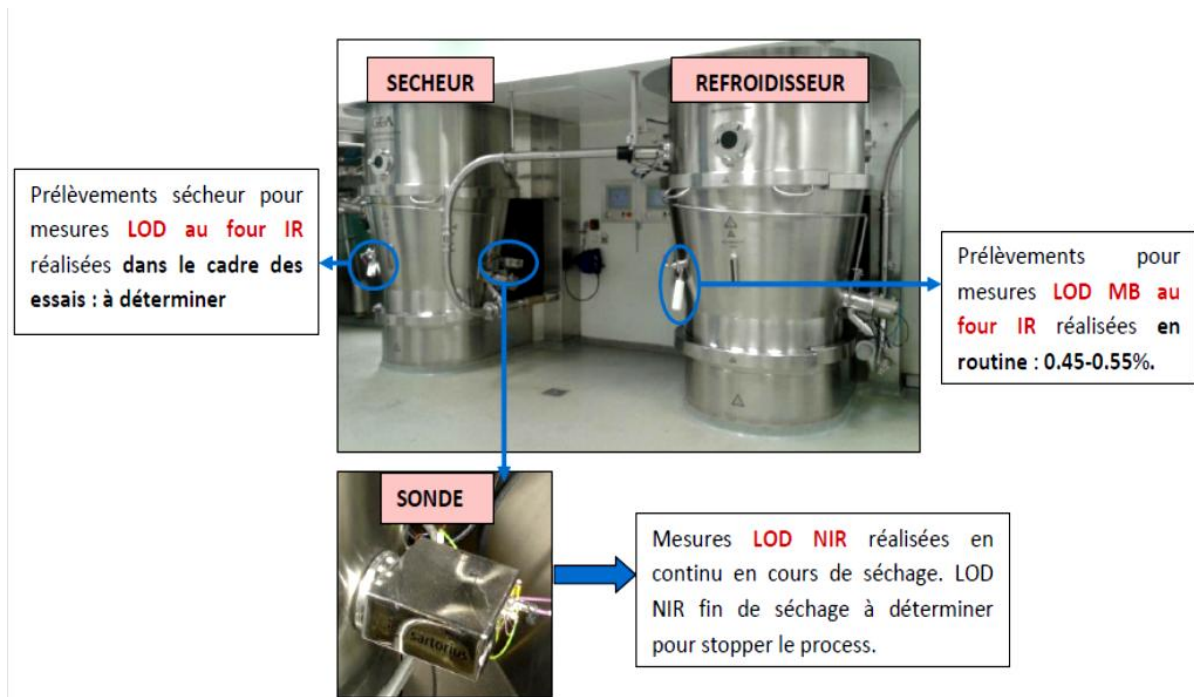


Figure 27: Le process sécheur-refroidisseur et les mesures LOD

Le premier objectif de l'étude est de calibrer cette sonde pour chaque produit de l'atelier de granulation.

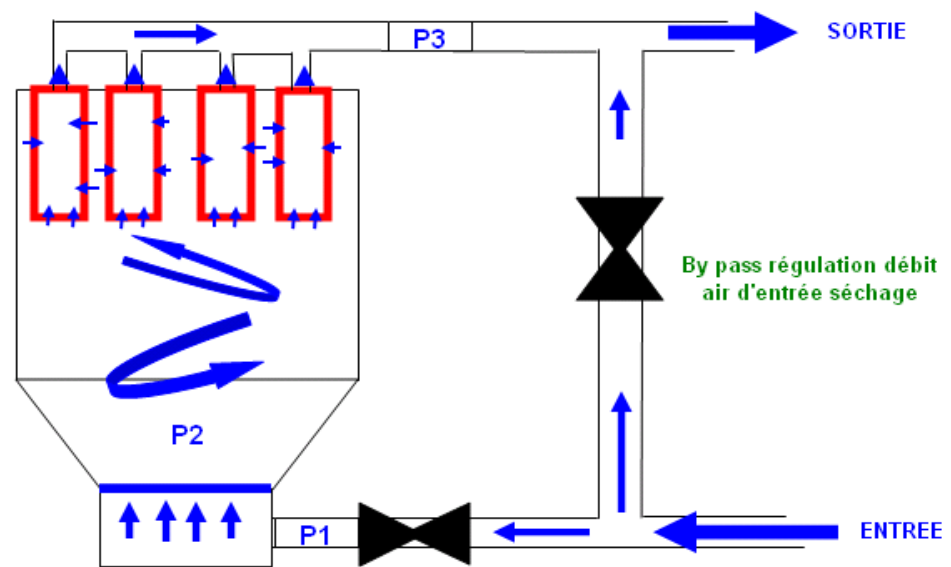
Dans un second temps, nous analyserons le comportement des LOD lues par la sonde (LOD NIR) en cours de séchage afin d'étudier la reproductibilité des cycles et de fiabiliser les données lues par la sonde.

Enfin, il faudra établir une LOD NIR fin sécheur qui nous permette d'obtenir une LOD MB fin refroidisseur entre 0.45 et 0.55%. Il faudra donc trouver une corrélation entre la fin du sécheur et la fin du refroidisseur. Cette LOD NIR fin sécheur sera le paramètre qui déterminera la fin de l'étape de séchage avant le transfert de la poudre vers le refroidisseur.

- Le fonctionnement du sécheur

L'air de séchage (air chaud déshumidifié, filtré et mis à température) arrive au bas du sécheur avec une pression P1. Son débit constant de 5400 m³/h est régulé avec une vanne by pass.

Il passe au travers de la grille du fond de cuve, soulève la poudre en la faisant tourbillonner dans le corps cylindrique. L'air a alors une pression P2. L'air de séchage passe au travers de 4 filtres inox et s'évacue avec une pression P3 comme nous pouvons le voir sur la figure 20. Le nettoyage des quatre filtres inox se fait par contre soufflage alternatif.



P1 = Pression entrée air de séchage

P2 = Pression air de séchage dans la cuve tronconique et le corps

P3 = Pression de sortie air de séchage après les filtres inox

Delta P grille cuve= P1 - P2

Delta P filtres inox = P2 - P3

Figure 28: Les différentes pressions au sein du sécheur LAF

- Le cycle de séchage

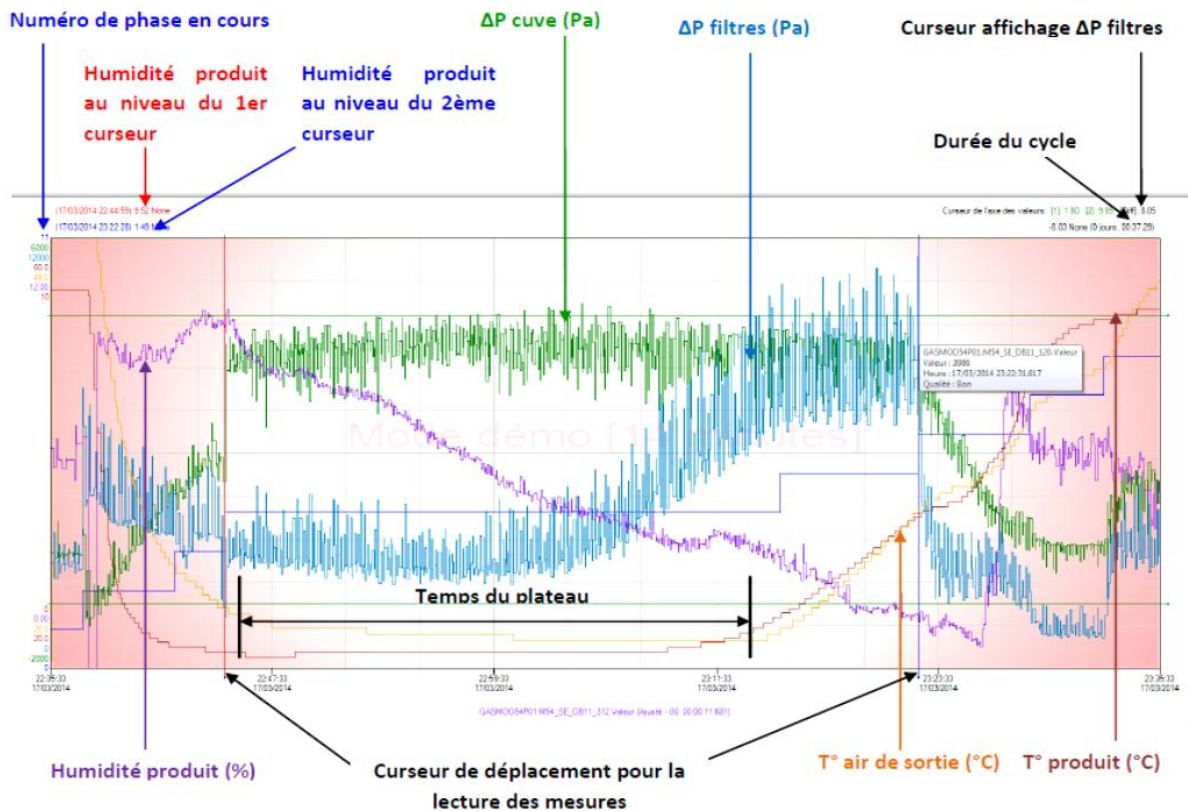


Figure 29: Le cycle de séchage du PARA 104

Les températures d'air de sortie (orange) et températures produit (rouge) suivent la même tendance, elles décroissent jusqu'à atteindre un plateau. C'est pendant cette phase que la poudre emmagasine la chaleur. Ensuite arrive la phase de plateau des températures au cours de laquelle l'humidité du produit va décroître (violet). Seule la courbe de l'humidité du produit est fournie par la sonde.

Enfin, la température air de sortie réaugmente puisque la poudre est séchée et ne puise plus l'énergie de l'air du sécheur.

Le delta P cuve permet de montrer quand le cycle de séchage démarre et se finit et représente le niveau d'encrassement du sécheur. Quand il augmente, cela indique que la grille de la cuve est encrassée et empêche l'air de séchage de passer.

Le delta P filtres représente le niveau d'encrassement des filtres. Quand il augmente, cela indique que les filtres sont encrassés ou colmatés et empêche l'air de séchage chargé en humidité de s'évacuer.

- Le refroidisseur

La poudre séchée va être par la suite transférée vers le refroidisseur LAF afin de refroidir et stopper la déshumidification. A l'issue du refroidisseur, un prélèvement est effectué afin de mesurer l'humidité de la poudre (LOD MB). C'est cette mesure d'humidité qui va déterminer la validation ou non du sous-lot et qui va servir de base à nos essais.

1.3. Le réseau informatique

La supervision, (window viewer), est un écran relié à un automate central qui va gérer tout le déroulement de la fabrication de l'atelier. Elle répartit les informations sur les automates de chaque équipement. De même, toutes les informations venant des différents ensembles de production y sont centralisées (vitesse de rotation mélangeur, température grille calibre, ΔP filtres...).

L'automate central (appelé automate Fauché du nom de la société qui l'a conçu) interagit avec tous les autres automates machines dans l'atelier. Il transmet les données de la recette de fabrication du produit à ces automates machines et récupère les différentes informations des étapes s'étant déroulées dans les différents appareils. Les données de l'automate central sont accessibles aux opérateurs via un superviseur.

L'automate sécheur va enregistrer les informations de tous les capteurs présents au sein du process : pression, numéro de phase, ΔP , températures d'air et de produit,... Ces paramètres seront reportés en temps réel sur le cycle de séchage figure 29 au niveau du superviseur ainsi que sur le pupitre du sécheur figure 30.

L'automate du spectrophotomètre proche infrarouge Sartorius

Le spectrophotomètre est directement connecté :

- A la supervision, où nous retrouverons la courbe d'humidité de la poudre sur le cycle de séchage figure 29,
- A un poste de travail dédié à la mise en place de la sonde où nous récolterons toutes les données de nos essais.

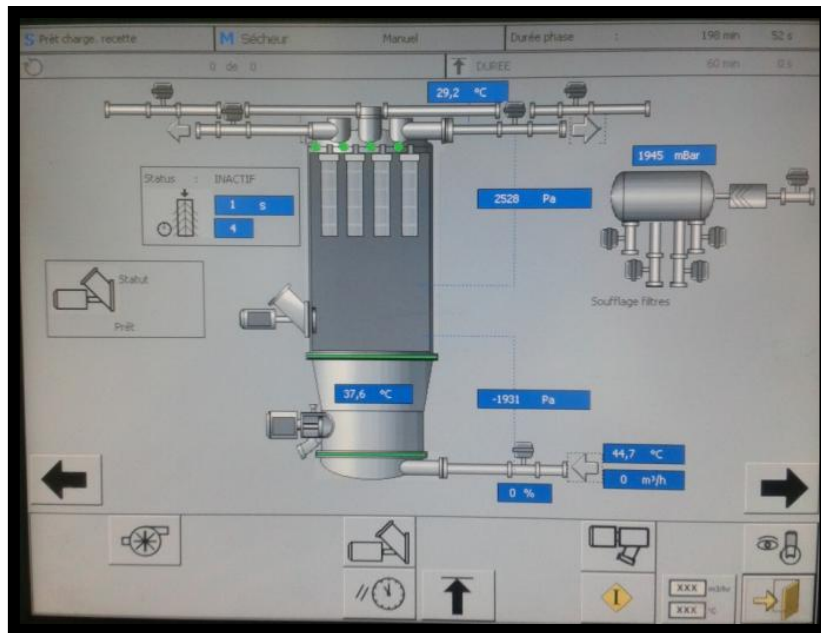


Figure 30: Pupitre du sécheur LAF

1.4. Le four infrarouge

Cf 3.2.2.2. Déterminer les moyens de mesure

1.5. Le spectrophotomètre NIR SARTORIUS PMD 511-000U

La méthode de mesure sélectionnée pour le projet Lean Six Sigma pilotage en ligne du séchage est le spectrophotomètre proche infrarouge Sartorius PMD 511-000U. Cette nouvelle méthode permettra d'analyser en temps réel l'humidité de la poudre et de fiabiliser nos mesures LOD.



Figure 31: Spectrophotomètre Sartorius (gauche), bride saphir intégrée au sécheur (milieu) et capteur fixé sur l'extérieur (droite)

Ses principales caractéristiques sont les suivantes :

Toutes		Interfaces	BlueTooth jusqu'à 10 m RS232 RS422 jusqu'à 2 km
Dimensions (L x P x H)	220 x 220 x 135 mm	Indice de protection	ATEX : EX II D 1/2 IP65 T80 Sur demande : ATEX : EX II G 1/2 IP67 T80
Poids	7 kg	Durée de la mesure	Habituellement 10 ms
Plage de températures	-10... +40°C	Surface de mesure optique (sauf PMD-Beam, PMD-Light)	d=4 cm
Humidité de l'air	Humidité relative maximale < 90 %, sans condensation	Type de détecteur (spectromètre)	Réseau de diodes
Pression de service	30 bars	Particularité	Référencement automatique, correction noir et blanc
Vibrations	0,2 G pour 0,1- 150 Hz		
Type d'éclairage Durée de vie	2 halogènes Wolfram redondants Intervalle entre défaillances > 18 000 h		

Figure 32: Caractéristiques techniques du spectrophotomètre PMD 511-000U

L'analyseur NIR SARTORIUS PMD 511-000U a été monté sur bride sur le sécheur à lit d'air fluidisé de l'atelier. Ses mesures dans le proche infrarouge se font entre 950 et 1750 nm.

Un piquage a été réalisé sur le sécheur après analyse par un bureau de contrôle afin de conserver la conformité ATEX de l'équipement et sa résistance à l'explosion ($p_{max} = 10$ bars).

Il est capable de mesurer des LOD en continu et en temps réel toutes les 2-3 secondes. Il contrôle les variantes du spectre du séchage à 50 cm et sans contact. Lorsque la valeur LOD désirée est atteinte, le séchage peut être arrêté. Le processus prend fin dès l'obtention d'un séchage homogène, et non pas après un délai prédéfini.

Le spectrophotomètre utilisé est un appareil à barrette de diodes, qui permet de mesurer simultanément toute l'étendue du spectre. Le détecteur est composé d'un alignement de photodiodes de petites dimensions ($14\mu\text{m} \times 14\mu\text{m}$) qui fonctionnent en intégrateur de lumière.

La charge qui apparaît dans une photodiode est proportionnelle à l'exposition, c'est-à-dire au produit de l'éclairement par le temps de pose et elle dépend de la longueur d'onde.

Couplé à un ordinateur, le spectrophotomètre permet de tracer très rapidement des spectres d'absorption. [23]

1.6. Planning : diagramme de Gantt

La gestion opérationnelle d'un projet se déroule en 4 phases :

- 1) **La définition du projet:** elle est décrite dans la partie 2 suivant la démarche Lean 6 sigma. On y retrouve l'objectif du projet, l'état des lieux, le point de départ, les ressources, environnement,...
- 2) **La planification :** Dans cette partie je décrirai la phase de planification avec la mise en œuvre d'un diagramme de Gantt. La planification consiste à organiser en séquence les activités, ainsi que les ressources requises pour atteindre les objectifs du projet.
- 3) **La réalisation:** C'est la phase de mise en œuvre du plan de projet pour atteindre les objectifs dans les délais et budget prévus. C'est la phase où la majeure partie du budget sera dépensée, les activités réalisées et les performances analysées par rapport à la référence du projet. Cette partie comprend l'installation et les essais de notre sonde.
- 4) **Fin et contrôle :** C'est la phase finale d'acceptation du produit (retour d'expérience, mise en place d'un suivi). Cette dernière phase n'a pas pu être réalisée avant la fin de mon apprentissage.

Ce type de diagramme est pratique pour l'échange d'information sur un projet simple, il est peu utilisé lorsque le projet est complexe. Il permet de planifier les tâches en fonction de la capacité disponible et de visualiser facilement les retards ou avances par rapport au planning.

ANNEXE 6: DIAGRAMME DE GANTT DU PROJET PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE (Réalisé avec le logiciel Gantt Project)

Methodologie: Chaque ligne représente une tâche, chaque colonne une unité de temps.

1- Définir les principales étapes à mettre en œuvre en respectant une chronologie :

- 1) Réaliser l'apprentissage de la sonde en PARA 104 et sur les autres produits de l'atelier.
- 2) Analyser la LOD lue par la sonde (NIR) sur plusieurs campagnes et démontrer sa fiabilité.
- 3) Trouver une corrélation entre la LOD NIR fin sécheur et la LOD à la sortie du refroidisseur fixée.
- 4) Présenter l'étude à l'assurance qualité et valider le projet.
- 5) Réaliser 3 lots de validation.
- 6) Réaliser un change control sur les produits impactés ainsi que sur le process.
- 7) Mise en production avec formation des équipes et mise en place de la documentation associée (procédure, mode opératoire,...).

Ces grandes étapes seront détaillées en sous-étapes. Cependant certaines ont été ajoutées et les délais modifiés du aux d'aléas survenus au cours des essais tel que l'encrassement du hublot de la sonde en PARA 104 qui empêchait une lecture correcte des LOD de la poudre en continu et en temps réel.

2- Représenter sur une échelle de temps la durée de la tâche par une barre :

Ici l'échelle de temps est fixée à la semaine. A chaque tâche et sous-tâche est attribuée une durée, représentée par un rectangle de couleur. La durée peut être étendue sur plusieurs jours ou semaines ou bien être ponctuelle sur une journée. Il faut également faire apparaître les contraintes antérieures, en effet certaines tâches ne peuvent être réalisées si la précédente n'est pas terminée (axes verticaux). Le chemin critique est tracé en rouge. Les axes bleus représentent les dates de début et de fin du projet, l'axe rouge la date actuelle.

3- Identifier les actions qui pourraient permettre de réduire la durée :

Il faut travailler en parallèle sur plusieurs tâches à plusieurs opérateurs, les durées vont se superposer au lieu de se succéder. Par exemple nous pourrions avancer les études sur le PARA 63 en même temps que nous analyserons les données en PARA104. Il faut également anticiper et optimiser des temps de traitement.

Les objectifs fixés ont été difficiles à réaliser dans les temps à cause des problèmes rencontrés durant les essais (encrassement de la fenêtre de lecture, absence de lecture, fonctionnement du logiciel...) et des aléas de la production (panne, nettoyage, modifications des plannings,...).

Cette thèse comporte les deux premières étapes : l'apprentissage de la sonde sur plusieurs produits et l'analyse de la LOD NIR.

2. Méthode et résultats

2.1. Apprentissages du spectrophotomètre proche infrarouge

Tout d'abord, la SPIR nécessite une phase d'étalonnage (ou « calibration » ou « apprentissage ») basée sur des mesures de référence obtenues en atelier (humidité résiduelle) et l'établissement des modèles mathématiques qui permettront de relier le spectre infrarouge au résultat de ces mesures.

Une calibration est une régression linéaire entre les caractéristiques des échantillons (humidité résiduelle) et l'information « infrarouge » (valeurs de l'absorbance de la lumière à différentes longueurs d'onde). L'interprétation des résultats utilise donc les critères statistiques « classiques » pour évaluer la qualité d'une équation de régression linéaire.

2.1.1. Une méthode commune

L'objectif de cette première étape est d'obtenir un spectre de référence (ou courbe d'étalonnage) du produit lors de sa phase de séchage. Ce n'est qu'une fois cet étalonnage réalisé que nous pourrons exploiter les données LOD fournies par la sonde en cours de séchage pour chaque produit. Cet apprentissage se déroule en cinq grandes étapes qui sont les suivantes :

- 1) Une pression sur le bouton arrière de l'appareil pendant le process crée une entrée dans le « journal » du logiciel du spectrophotomètre.

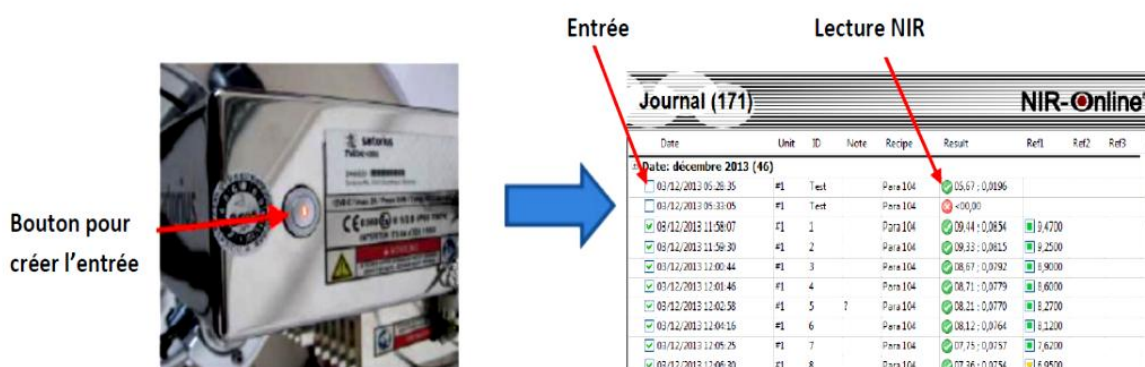


Figure 33: Création d'une entrée dans le journal du logiciel

- 2) Nous pouvons alors prélever l'échantillon sur le sécheur.
- 3) La LOD de l'échantillon est mesurée avec le four infrarouge.
- 4) Le résultat obtenu est alors entré dans le « journal » aux entrées correspondantes.
- 5) Le processus d'autocalibration est alors lancé.

ANNEXE 7 : PRESENTATION DU JOURNAL DU LOGICIEL DU SPECTROPHOTOMETRE

2.1.2. Résultats du PARA 104

Deux apprentissages ont été réalisés sur des cycles de séchage de 35 et 38 minutes avec un prélèvement toutes les minutes.

Chaque perte à dessiccation a ensuite été mesurée au four infrarouge (30 min à 85°C) puis intégrée au logiciel Sartorius à chaque entrée correspondante. Le logiciel calcule ainsi les lectures de pertes à dessiccation de la sonde et les écarts avec celles mesurées au four infrarouge.

Ci-dessous la corrélation entre les LOD de la sonde et celles obtenues au four infrarouge en cours de séchage :

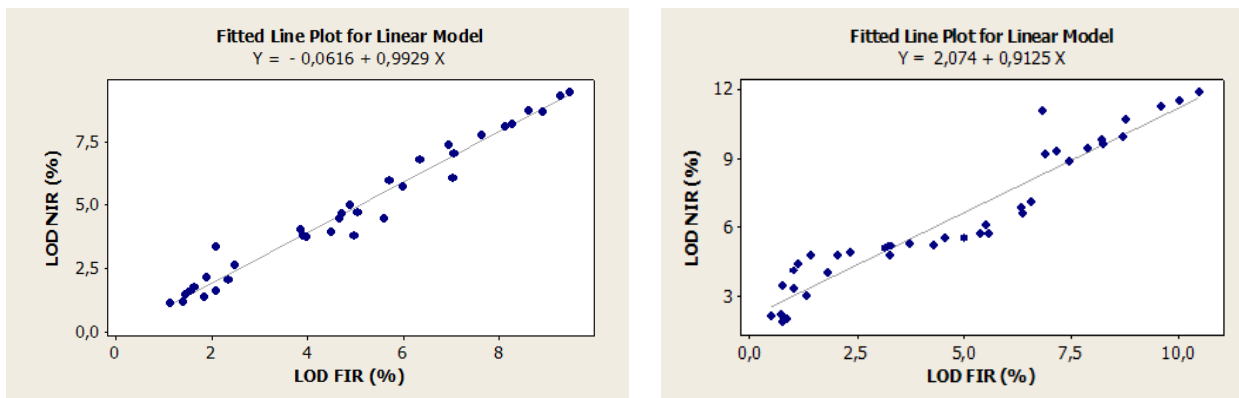


Figure 34: Apprentissages en PARA104: décembre 2013 (gauche) et mars 2014 (droite)

Sur le premier apprentissage, nous observons une bonne corrélation des données ($r = 0.99$) entre les deux méthodes de mesure.

Concernant le deuxième apprentissage, la relation entre les deux types de mesure de LOD est statistiquement significative ($r = 0.95$).

Nous intégrerons donc les deux apprentissages du PARA 104.

2.1.3. Résultats du PARA 63

Le protocole d'apprentissage pour le PARA 63 reste le même que celui du PARA 104.

Les seules variations entre les deux produits sont les suivantes :

- Le pilotage du séchage est actuellement basé sur la température d'air de sortie (35°C) et non pas sur un temps de séchage.
- Le temps de cycle de séchage est réduit : une vingtaine de minutes
- Les paramètres de mesures au four infrarouge : 85°C pendant 12 minutes

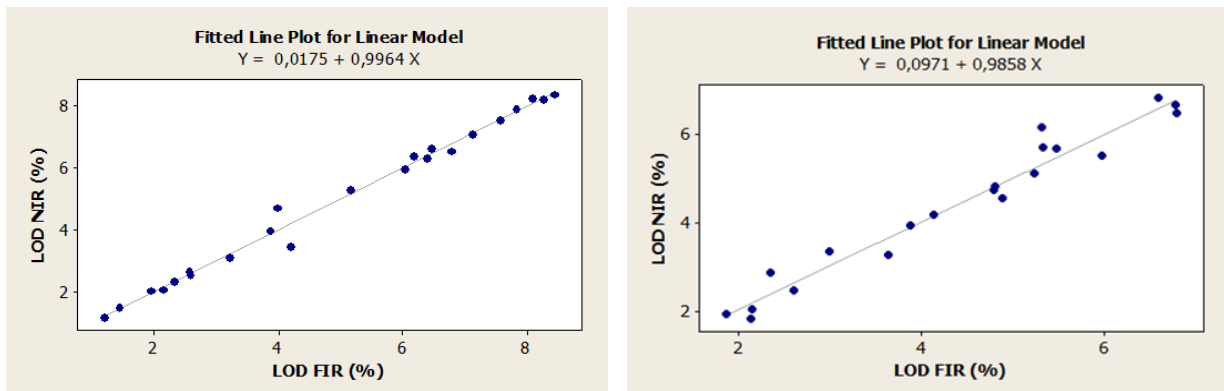


Figure 35: Apprentissages en PARA63: mars 2014 (gauche) et avril 2014 (droite)

Nous obtenons de très bonnes corrélations des LOD obtenues par la sonde et le four infrarouge ($r = 0.99$ et 0.98). Toutes les données sont cohérentes et intégrées à la sonde.

2.2. Essais

2.2.1. PARA 104

- Détermination d'un paramètre de pilotage du séchage

❖ LOD NIR :

Malgré ces apprentissages et après divers essais sur 18 échantillons, nous constatons que la lecture de la LOD par la sonde (LOD NIR) est incohérente.

En effet, nous ne pouvons pas établir de lien entre la LOD NIR et LOD FIR (four infrarouge) fin sécheur. Ces deux valeurs mesurées avec des méthodes différentes devraient être sensiblement les mêmes.

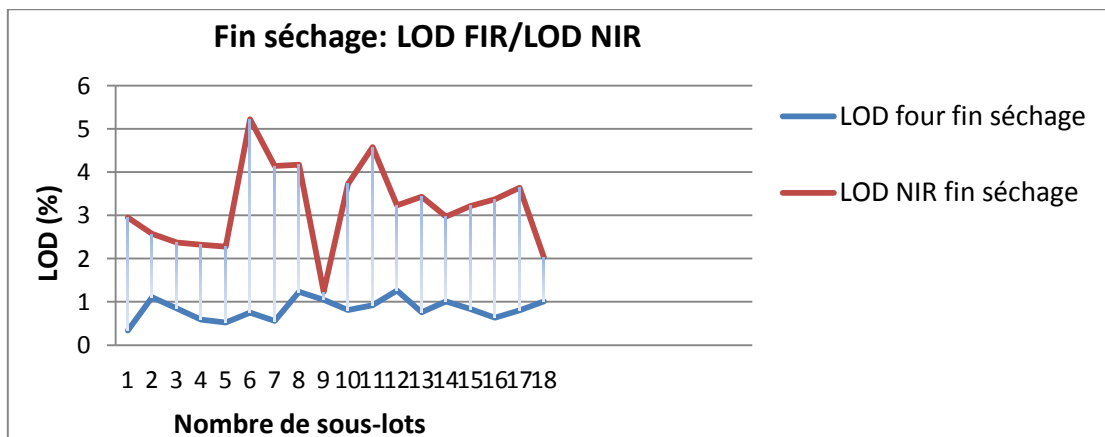


Figure 36: Comparaison des LOD fin de séchage suivant 2 méthodes de mesures différentes

La LOD obtenue avec le four infrarouge oscille entre 0.34 et 1.26% contre 1.11 et 5.22% pour les mesures obtenues avec la sonde NIR. Les résultats sont donc incohérents avec des écarts importants entre deux mesures réalisées sur le même sous-lot.

De plus, la plupart des cycles de séchage obtenu à la suite de la campagne sont inexploitable, les courbes sont plates, inexistantes ou incohérentes.

Nous avons alors déterminé l'origine du problème. Cette mauvaise, voire absence de lecture de la sonde, proviendrait d'un encrassement de la bride saphir par le produit. En effet le PARA 104 est un produit qui colle, ce qui empêche une lecture correcte de l'humidité de la poudre par la sonde.

Sur une campagne de PARA 104, nous avons donc nettoyé la bride saphir pendant une semaine quotidiennement. En analysant les cycles de séchage, nous avons pu constater que le hublot s'encrassait au bout de 2 à 3 sous-lots.

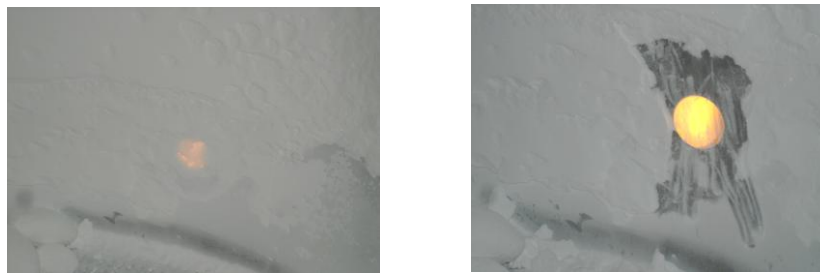


Figure 37: Bride saphir encrassée (gauche) et nettoyée (droite)

Toutes les données étant erronées, le pilotage de l'humidité du PARA 104 par la sonde n'est donc pas envisageable tant qu'une solution de nettoyage en continu du hublot n'est pas mise en place (buse à air comprimé par exemple).

Afin d'éviter une nouvelle installation, nous avons cherché un nouveau paramètre de pilotage du séchage autre que la LOD fournie par la sonde.

Les paramètres fixes sur lesquels nous ne pouvons pas intervenir sont les protocoles de fabrication et les formules.

Les différents paramètres variables en fin de séchage sont les suivants :

- La température produit,
- La température d'air de sortie,
- Le ΔP cuve,
- Le ΔP filtre.

Après analyse de ces paramètres seule la température d'air de sortie semble pertinente à étudier car indépendante de l'état de la matière que nous ne maîtrisons pas. En effet la matière peut être très variable et instable en cours de process.

❖ Température d'air de sortie

Après une étude sur 160 sous-lots, nous n'avons pu établir aucune corrélation entre la température d'air de sortie du sécheur et la LOD mesurée à la sortie du refroidisseur.

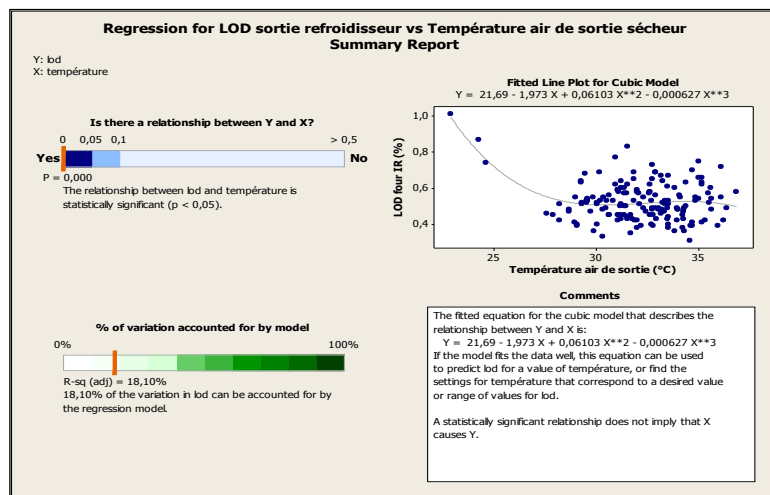


Figure 38: LOD en sortie de refroidisseur vs Températures d'air de sortie du sécheur

De plus, la température d'air de sortie n'est pas un paramètre stable, il existe de grandes variations d'un sous-lot à l'autre en PARA 104. La carte de contrôle sur les 160 sous-lots indique que 78 points sont OOS soit 48.8%. Ce paramètre n'est donc ni fiable ni robuste.

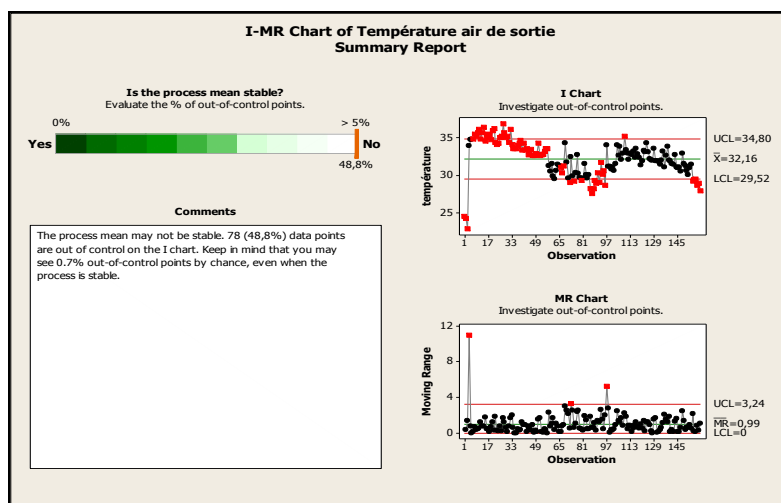


Figure 39: Carte de contrôle des températures d'air de sortie du sécheur

➤ Ecart LOD FIR entre sécheur et refroidisseur

Après mesure des LOD au four infrarouge en fin de séchage, nous avons comparé ces valeurs à celles mesurées en sortie du refroidisseur pour déterminer les écarts entre les deux process.

En effet cet écart est important à connaître pour établir une corrélation entre les deux process, puisque la sonde nous fournit une mesure LOD fin sécheur alors que nos mesures et spécifications sont établies à la fin du refroidisseur (0.45-0.55%). L'étude a été réalisée sur 27 sous-lots.

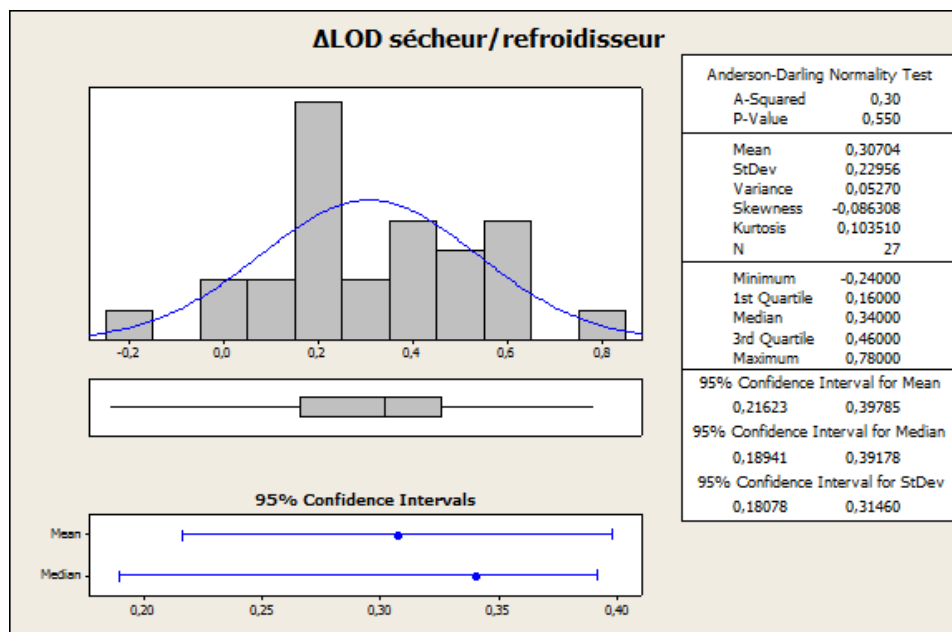


Figure 40: Variations des LOD entre fin sécheur/ fin refroidisseur

La poudre perd en moyenne 0.31% d'humidité entre la sortie du sécheur et la sortie du refroidisseur. Les écarts oscillent entre - 0.24% et 0.78%. Cette étude sera à poursuivre afin d'obtenir un nombre d'échantillon plus représentatif.

➤ Origine de l'encrassement

Le hublot de la sonde continue de s'encrasser sur chaque campagne de PARA104. Il faudra trouver une solution de nettoyage en continu et en temps réel. Nous avons réalisé un 5M (diagramme d'Ishikawa) et recontacté le fournisseur de la sonde afin de comprendre l'origine de ce problème.

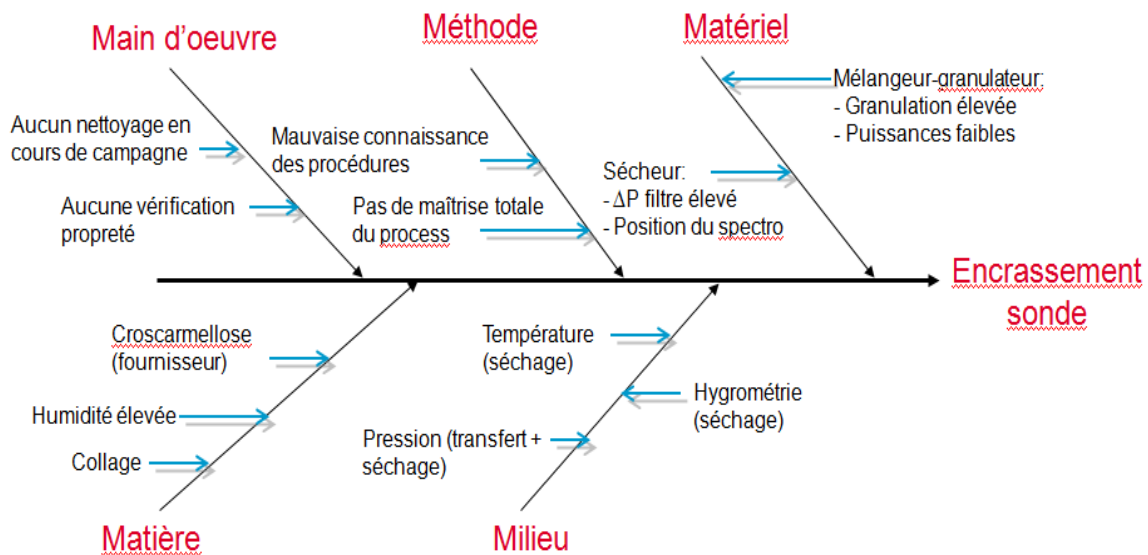


Figure 41: Diagramme d'ISHIKAWA sur le problème d'encrassement de la sonde en PARA 104

Main d'oeuvre : Les nettoyages et vérifications de propreté du hublot en routine ne sont pas gérables, cela nécessiterait des arrêts permanents de la fabrication et beaucoup de manutentions pour les opérateurs.

Méthode : Nous ne possédons pas une maîtrise totale du spectrophotomètre et de son logiciel, nous n'écartons donc pas cette hypothèse.

Matériel : Au niveau du sécheur, le positionnement de la sonde peut être à l'origine de l'encrassement. En effet, lors du transfert du mélangeur-granulateur au sécheur, la poudre humide est projetée sur la fenêtre et pourrait se coller dès le début du cycle de séchage. De plus, des cycles avec des ΔP filtre et une granulation élevés, ainsi que des puissances faibles ont été observé au niveau du mélangeur-granulateur, ce qui indiquerait que la poudre est plus humide qu'à son habitude. Une étude est en cours.

Matière : Le fournisseur de croscarmellose est une hypothèse comme nous l'avons évoqué plus haut (cf 3.2.2.1 Affiner la cartographie du processus), pouvant induire une humidité plus importante de la poudre et des phénomènes de collage.

Milieu : Les conditions environnementales telles que la température et l'hygrométrie au sein du sécheur ne sont pas des hypothèses négligeables.

➤ Bilan PARA104:

LOD NIR: Ce paramètre est inexploitable tant qu'une solution n'est pas envisagée pour décrasser le hublot de lecture de la sonde en cours de campagne.

Δ LOD FIR fin sécheur/ fin refroidisseur : les écarts de LOD sur 27 échantillons sont de 0.31%. L'étude est à poursuivre sur un nombre d'échantillon plus important pour fiabiliser la donnée. De plus, un rappel des pratiques de mesures LOD a été réalisé afin de diminuer la variabilité des prélèvements et des opérateurs.

La température d'air de sortie : elle n'est pas représentative, les variations sont trop élevées d'un sous-lot à l'autre. Par exemple au mois de mars elle se situe entre 21 et 22 °C, au mois de juin-juillet entre 29 et 33°C. Ce paramètre alternatif à la LOD de la sonde suite à l'encrassement n'est donc pas envisageable pour piloter le séchage. Nous devons donc remédier à l'encrassement et aussi comprendre pourquoi nous n'avons pas rencontré ce problème lors de l'apprentissage du PARA 104 avec le fournisseur au mois de décembre.

2.2.2. PARA 63

➤ Etude de la LOD NIR

En PARA 63 nous n'avons aucun problème d'encrassement, les cycles sont lus de manière correcte par la sonde. Après étude de plusieurs lots de PARA 63 sur plusieurs campagnes, nous constatons une bonne reproductibilité des données LOD NIR en cours de séchage.

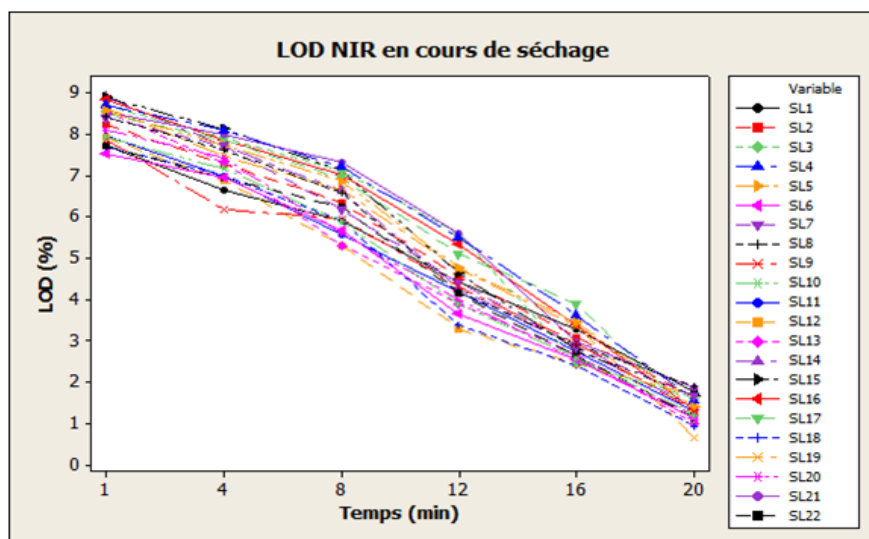


Figure 42: LOD NIR de plusieurs sous-lots en cours de séchage

Nous avons ensuite étudié de plus près les LOD NIR en fin de séchage, et nous constatons que le process est stable sur 27 sous-lots.

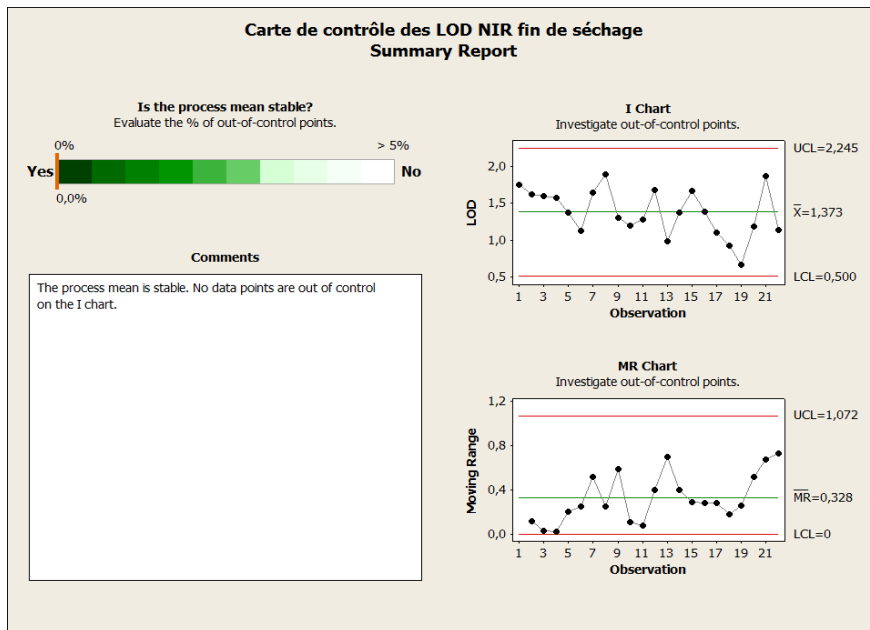


Figure 43: Carte de contrôle des LOD NIR fin de séchage

Aucune donnée n'est en OOS, la moyenne calculée est de 1.37% et les limites établies entre 0,5 et 2,24 %.

L'étude est néanmoins à poursuivre car nous n'avons pu récolter que 27 données suite à un problème de lecture de la sonde.

En effet, nous rencontrons un nouveau problème, la sonde ne s'encrasse pas (tous les cycles apparaissent) mais elle ne lit pas toutes les données au cours d'un cycle. Nous constatons sur certains sous-lots l'absence de lecture de la sonde. La courbe d'humidité apparait en violet sur les cycles de séchage ci-dessous.

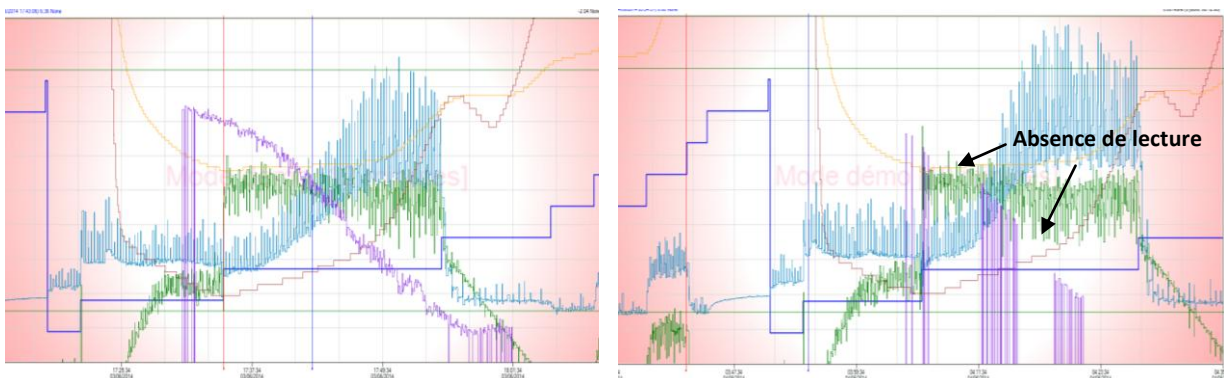


Figure 44: Courbe d'humidité en cours de séchage exploitable (gauche) et non exploitable (droite)

Sur une première campagne, seulement 5 lots sur 9 sont exploitables (soit 16 sous-lots sur 27) et sur une deuxième, seulement 3 lots sur 5 sont exploitables (soit 10 sous-lots sur 15).

Cette absence de lecture est constatée sur des milieux et fins de campagne. Nous avons alors recontacté le fournisseur afin de comprendre si le problème était d'origine technique. Il en ressort le diagramme d'Ishikawa figure 45.

➤ Origine de l'absence de lecture

Nous avons également réalisé un 5M (diagramme d'Ishikawa) afin de comprendre l'origine de ce problème.

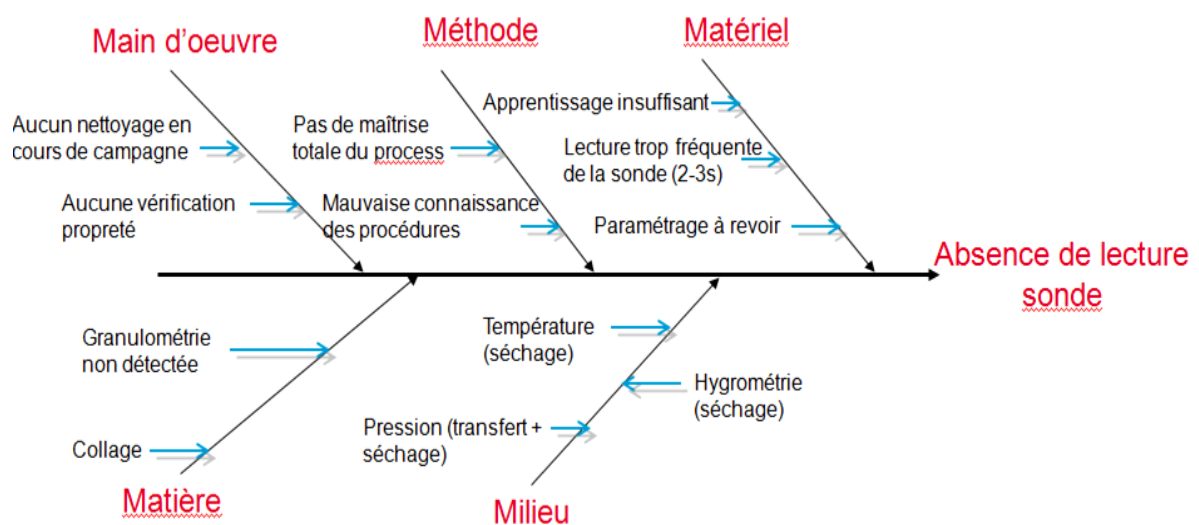


Figure 45: Diagramme d'ISHIKAWA sur le problème d'absence de lecture de la sonde

Main d'œuvre : idem PARA 104

Méthode : idem PARA 104

Matériel et Matière : Nous nous demandons si l'absence de lecture n'est pas due à un mauvais paramétrage de la sonde. Elle est actuellement paramétrée pour lire les LOD en cours de séchage toutes les 2-3 secondes. Il est possible qu'elle n'ait pas la capacité de lire des LOD à des fréquences aussi élevées sur ce produit. De plus un apprentissage de la sonde avec des données trop restreintes pourrait être à l'origine du problème, en effet si la poudre a une granulométrie plus élevée qu'au moment de l'apprentissage, il se peut que la sonde ne détecte plus correctement le grain par manque de reconnaissance et soit incapable de lire sa LOD.

Milieu : idem PARA 104

➤ Écarts LOD FIR entre sécheur et refroidisseur

La poudre perd en moyenne 0.18% d'humidité entre la sortie du sécheur (mesurée par la sonde) et la sortie du refroidisseur (mesurée au four infrarouge). Les écarts oscillent entre -0.21 et 1.51%. Cette étude a été réalisée sur 21 sous-lots et sera donc à poursuivre afin d'obtenir un nombre d'échantillon plus représentatif.

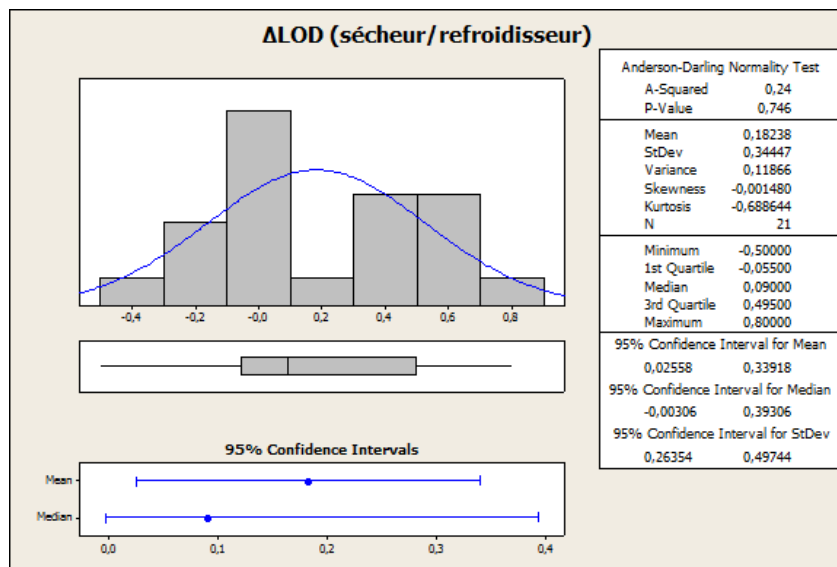


Figure 46: Les différences de LOD entre la fin du sécheur et la fin du refroidisseur

➤ Bilan PARA 63

LOD : La LOD NIR est un paramètre fiable, les courbes d'humidité sont cohérentes. De plus, les écarts de LOD sont de 0.18% entre refroidisseur et sécheur.

Absence de lecture : Nous rencontrons néanmoins un nouveau problème d'absence de lecture de la sonde. Un nouvel apprentissage sera réalisé ainsi qu'un paramétrage des fréquences de lecture augmenté (lecture toutes les 5 secondes au lieu de 2 secondes).

3 Discussion

Sur les deux produits étudiés nous nous retrouvons face à deux problématiques différentes. Concernant le pilotage du séchage du PARA 104, la LOD NIR n'est pas exploitable du à l'encrassement de la sonde et la température d'air de sortie n'est ni fiable ni stable. Nous décidons alors de réétudier le process du spectrophotomètre avec un système de nettoyage continu afin de pouvoir piloter le séchage avec les mesures de LOD lues par la sonde.

Il existe trois systèmes qui pourraient désencrasser le hublot en permanence :

- une buse à air comprimé
- un système vibratoire par ultrasons
- un dévouteur mécanique

Un des trois sera choisi avec l'aide du fournisseur pour résoudre le problème actuel.

Concernant le pilotage du séchage du PARA 63, la LOD NIR est un paramètre fiable. Nous devons cependant réaliser un nouvel apprentissage afin de renforcer les données de son calibrage pour éviter les absences de lecture.

Ci-dessous les plans d'actions mis en œuvre :

Bilan et plan d'Actions	Qui	Date prévue de réalisation	Date de réalisation
PARA 104: Résoudre le problème d'encrassement du hublot afin de pouvoir piloter le séchage à l'aide de la lecture LOD de la sonde et non plus par l'intermédiaire d'un autre paramètre.			
Après discussion avec le fournisseur <u>Sartorius</u> (Didier Paquet), 3 installations sont envisageables: - Buse à air comprimé - Système vibratoire par ultrasons - Dévouteur mécanique A déterminer.	Fournisseur <u>Sartorius</u>	S35	
Fiabiliser les données LOD au niveau du refroidisseur en démontrant que la LOD en cours de refroidissement est inchangée => prélèvements	<u>Prod GA1</u>	S35	
PARA 63: Déterminer l'origine de l'absence de lecture de la sonde sur les fins de campagne.			
Logiciel: Vérifier la couleur du spectre (si vert: lecture correcte de la sonde, si rouge ou orange, il y a bien un problème de lecture) + Extraction fichier pour Mr Paquet.	<u>Prod GA1</u>	S29	S29
Faire des tests en modifiant la fréquence de lecture de la sonde (actuellement toutes les 2-3s, la fixer à 5s)	<u>Prod GA1</u>	S34	
Réaliser un nouvel apprentissage pour élargir les données de calibration sur des fins de campagne et uniquement aux moments critiques.	<u>Prod GA1</u>	S34	
Analyse de la campagne suivant l'apprentissage	<u>Prod GA1</u>	S??	

Tableau 10 : Bilan et plans d'action du pilotage du séchage PARA 104 et PARA 63

Les essais furent longs avec un planning difficile à respecter. En effet nous avons rencontrés de nombreux problèmes tels que :

- L'encrassage du hublot PARA 104
- L'absence de lecture PARA 63
- Les contraintes de la production :
 - ✓ Divers problèmes en atelier,
 - ✓ Nettoyage,
 - ✓ Panne,
 - ✓ Planification de fabrication des produits modifiée,
 - ✓ Matériel non disponible (four infrarouge, flobin ...),
 - ✓ Consignes à passer sur des équipes en 3x8 ou VSD (Vendredi-Samedi- Dimanche : équipes de week-end)
- Le logiciel du spectrophotomètre qui n'intègre pas tout seul la recette de fabrication, ...

Il reste encore de nombreuses étapes à réaliser à la suite de ces plans d'action telles que:

- L'apprentissage et les essais du PARA 51 (autre produit de l'atelier),
- Fixer la valeur LOD NIR qui déterminera la fin de séchage (corrélation avec la LOD FIR fin refroidisseur)
- Et enfin toutes les étapes qui suivent les essais : suivi de routine, validation, change control et mise en production.

CONCLUSION

Peu à peu la spectroscopie proche infrarouge devient la technique de choix pour l'analyse quantitative et qualitative des produits pharmaceutiques.

Comme nous avons pu le constater, la mise en place d'un procédé de séchage en continu n'est pas toujours simple. Cependant une fois fonctionnel, il permettrait l'analyse en ligne rapide de l'humidité de la poudre et ainsi de supprimer les mesures traditionnelles au four infrarouge et diminuer la charge de travail des personnes de l'atelier.

Les calibrations sont mises en place pour le PARA 104 et PARA 63 mais il reste encore le PARA 51 à réaliser.

Concernant les essais, nous devons attendre la mise en place d'un système qui désencrasse la fenêtre de lecture tout au long du processus. De nouvelles manipulations et analyses seront encore nécessaires pour espérer établir un modèle permettant d'utiliser la SPIR comme méthode d'analyse d'humidité résiduelle en ligne.

Il s'agit donc d'un projet de grande ampleur qui n'est encore qu'au début de son développement.

De plus, nous avons réalisé ce projet selon une méthodologie Lean Six Sigma qui a l'intérêt d'associer vitesse et qualité, permettant d'obtenir des gains conséquents qui pourront être réinjectés dans de nouveaux projets. Cette démarche d'amélioration continue permet à un laboratoire pharmaceutique de rester compétitif tout en maintenant un niveau de qualité élevé, indispensable en raison du client final : le patient.

Néanmoins, l'utilisation de la SPIR dans l'industrie pharmaceutique devra fortement être corrélée à l'évolution des compétences techniques des experts. En effet les laboratoires pharmaceutiques devront se spécialiser dans les analyses mathématiques et instrumentales afin de développer l'utilisation de la SPIR dans leur entreprise. Un travail d'équipe entre chimistes, experts en production et mathématiciens experts en chimiométrie sera donc indispensable.

Les autorités devront aussi développer leur expertise sur la mise en œuvre de procédés basés sur la SPIR et les outils chimiométriques afin d'autoriser son utilisation par l'industrie pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

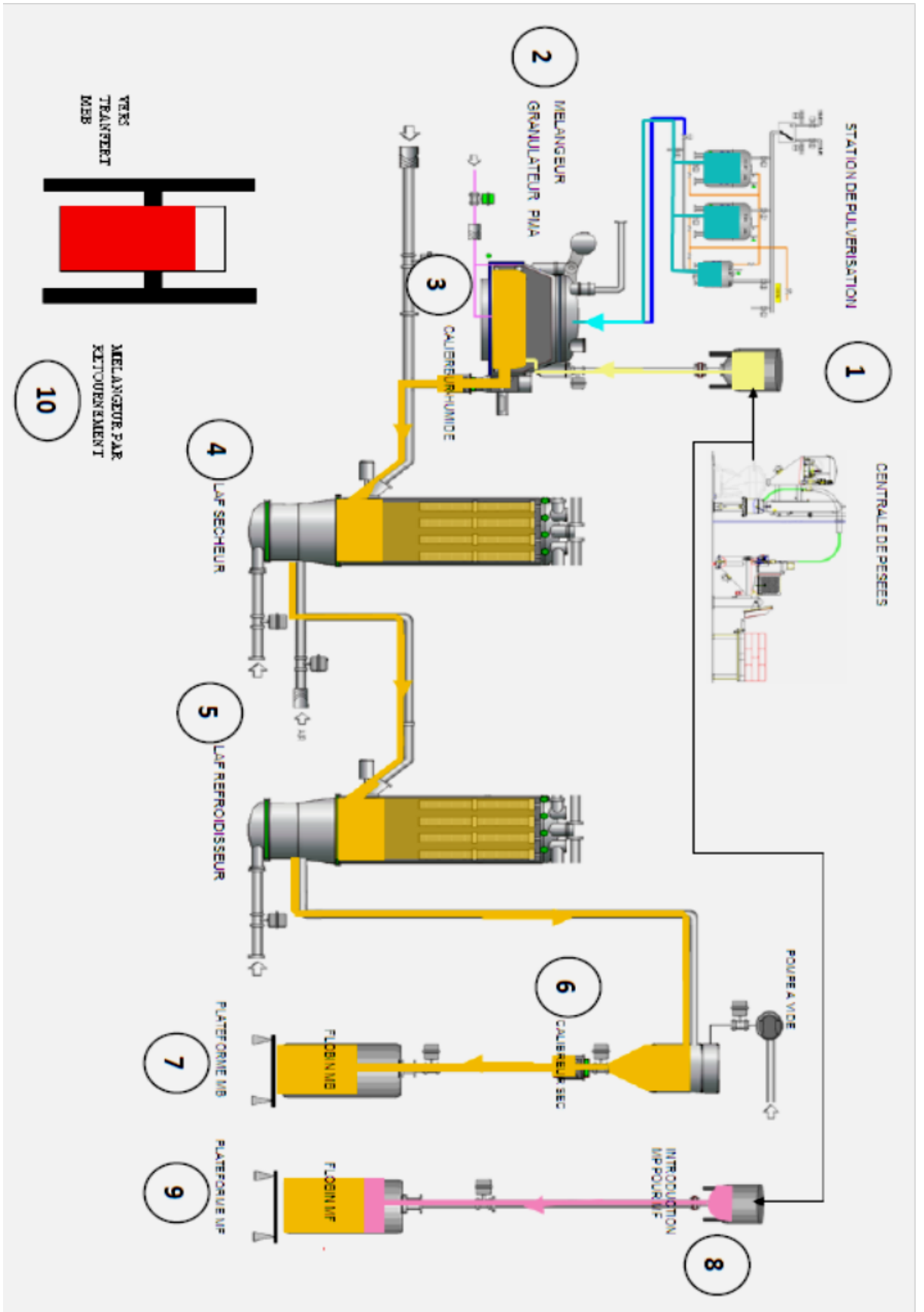
- [1] Hadni A. **L'infrarouge**. Paris: Presses universitaires de France; 1975
- [2] Roggo Y, Chalus P, Maurer L, Lema-Martinez C, Edmond A, Jent N. **A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies**. J. Pharm. Biomed. Anal. 2007; pp. 683–700.
- [3] EDQM, **Rapport annuel**, [en ligne] 2012 [réf. du 11 août 2014]. Disponible sur : http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:n5eI5Z83nZcJ:www.edqm.eu/site/rapport_annuel_d_activites_de_la_deqm_2012pdf-fr-31174-2.html+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr
- [4] EMA, **Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations**, [en ligne], 20 janvier 2012, [réf. 11 août 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500122769.pdf
- [5] A. El Hajji & S.Zaydoun, **La spectroscopie infrarouge**, [en ligne], [réf. du 11 août 2014]. Disponible sur : <http://www.fsr.um5a.ac.ma/cours/chimie/GUEDIRA/Master%20de%20Sciences%20Analytiques-M9%20Spectr.%20UV-visible/Word/Master%20Sc%20Anal%20Cours%20IR.pdf>
- [6] Kénavo, **Le spectre électromagnétique**, [en ligne], [réf. du 11 août 2014]. Article disponible sur : <http://www.pixheaven.net/html/geoman/apprendre/spectre.html>
- [7] Prouteau Matthieu, **Mise en place d'une méthode d'identification des matières premières par spectrophotométrie dans le proche infrarouge**, 106 pages, Thèse d'exercice sous la direction de Battu Serge. Université de Limoges 2008.
- [8] Pettes Brice-Olivier, **Identification des matières premières à réception par proche IR dans l'industrie pharmaceutique**, 93 pages, Thèse d'exercice sous la direction de Mme Boyer. Université de Bordeaux 2012.

- [9] Fatela Laura, **Utilisation de la spectroscopie proche infrarouge comme outil PAT pour la quantification de substances en solution**, [ressource électronique] 91 pages, Thèse d'exercice sous la direction de Mr Pisarik. Université de Grenoble 2012. Disponible sur : http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/76/42/64/PDF/2012GRE17059_fatela_laura_1_D_.pdf
- [10] D. Bertrand ; **La spectroscopie proche infrarouge et ses applications dans les industries de l'alimentation animale** ; [en ligne], INRA Production Animale ; 2002 ; [réf du 11 août 2014]. Format PDF. Disponible sur : <http://www6.inra.fr/productions-animales/2002-Volume-15/Numero-3-2002/La-spectroscopie-proche-infrarouge-et-ses-applications-dans-les-industries-de-l-alimentation-animale>
- [11] Roques Sophie, **Développement d'un procédé de granulation en continu et contrôle en ligne par une méthode proche infrarouge d'une spécialité pharmaceutique**, 85 pages, Thèse d'exercice sous la direction de Mr Dubost, Université de Bordeaux 2003.
- [12] P. chalus, Y. Roggo, S. Freitag, M. Ulmschneider; **Comparaison de spectromètres proche infrarouge pour la détermination de principe actif dans des comprimés à faible dosage** ; Spectra Analyse, 2005 ; N° 247 ; 44-49.
- [13] Cécile Fontange, Fabien Chauchard, **Introduction à l'apport des techniques proche infrarouge pour le contrôle des procédés de l'industrie pharmaceutique et démarche PAT**, [en ligne], Spectra analyse n°269 éditée par Presse communication internationale, septembre-octobre 2009, [réf. 11 août 2014]. Disponible sur : <http://www.ondalys.fr/sites/pages/medias/pdf/presse/fchauchard-et-cfontange-spectra-analyse.pdf>
- [14] F. Davrieux, D. Bastianelli et L. Thuriès, **La spectrométrie dans le proche infrarouge par le CIRAD (Centre de coopération International en Recherche Agronomique pour le Développement)**- [en ligne], [réf. 11 août 2014]. Disponible sur : http://uved-matorg.cirad.fr/html/cours5/cours5-2/cours5-2-1/docs/5.2.1-support-cours_LT.pdf
- [15] Lachenal G, **La spectroscopie proche infrarouge**, [en ligne], [réf. 11 août 2014] , Cours de l'université Lyon 1. Disponible sur : <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/spectroscopie/techniquepir.html>
- [16] Jules Pauline, **La méthodologie Lean Six Sigma au service de la qualité dans une unité de production de formes sèches et effervescentes**, 144 pages, Thèse d'exercice sous la direction de Mr Grimandi. Université de Nantes 2013.

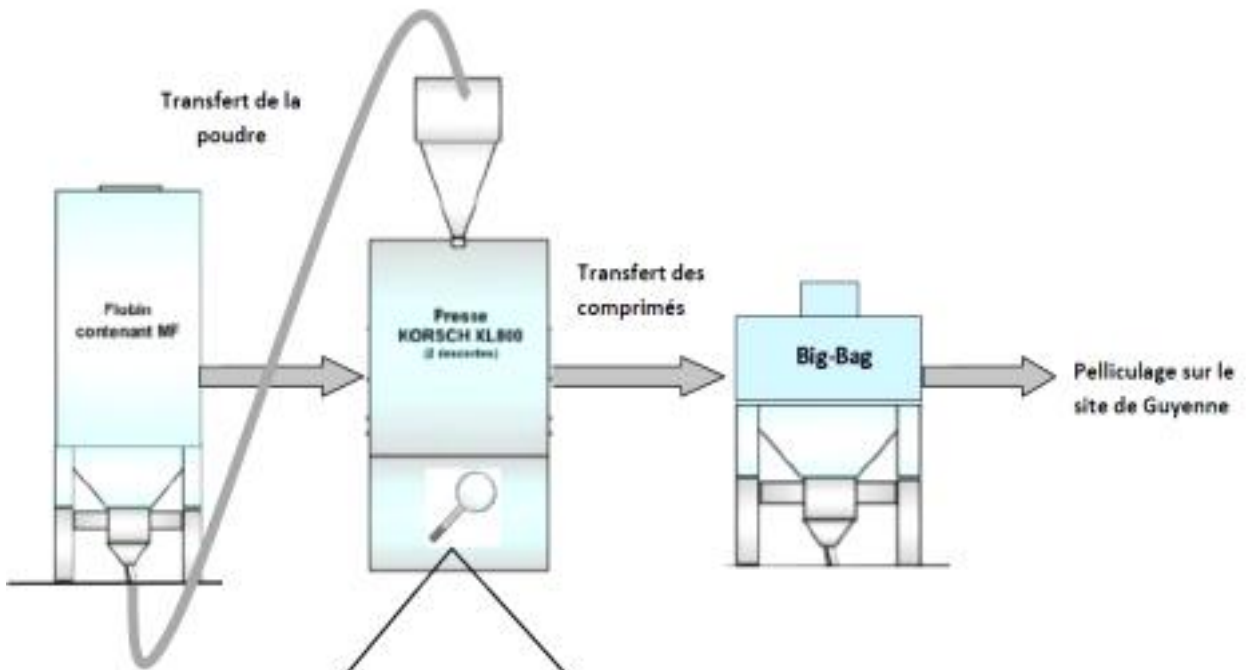
- [17] V. Reix, **Formation d'Amélioration Continue Yellow Belt**, juin 2014. Chez Bristol-Myers Squibb.
- [18] Mr Valentin, **Quality by Design: concept et méthodologie appliquée aux produits de biotechnologie**, décembre 2013, Cours de l'Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon, intervenant de chez Sanofi Pasteur.
- [19] F. Logez, **Amélioration continue et Lean manufacturing**, décembre 2013, Cours de l'Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon, Formation White Belt, intervenant de chez Sanofi Pasteur.
- [20] ANSM, **Identification des matières premières à réception par proche infrarouge**, [en ligne], 13 juillet 2007, [réf. 11 août 2014]. Fiche pratique. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e2afbe3487c713cc8a8fde41f28332a0.pdf
- [21] Sartorius, **Analyseur de processus série PMD500 avec technologie proche infrarouge**, [en ligne], [réf. 11 août 2014]. Fiche technique. Disponible sur : http://www.sartorius-france.fr/fileadmin/media/global/products/DS-PMD500-Serie_technologie_proche_infrarouge-f.pdf
- [22] Dalmeyda V., **UV/Visible**, [en ligne], 2000, [réf. 11 août 2014]. Cours. Disponible sur : <http://dalmeyda.chez.com/cours/spectro/UV-spectro.htm>

ANNEXES

ANNEXE 1 : SCHEMA DE L'ATELIER DE GRANULATION HUMIDE



ANNEXE 2: SCHEMA DES ATELIERS DE COMPRESSION - MODELE DE LA KORSCH XL800



Drives de poudre MF



Galet de compression Galet de pré-compression

Panques inférieures Matrice Panques supérieures

KORSCH XL800

**ANNEXE 3 : CHARTE PROJET AMELIORER LA CAPABILITE DES PERTES A DESSICCATION
D'UNE POUDRE PAR LE PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE**

Site – Business : Agen, gascoigne1		Project Tracking #		Issue Date:
Project Information		Business Case		Revision Number:
Project Name	Pilot the end of drying step with the NIR on the dryer of the module 5.4	Success Criteria	Metrics	
Project Sponsor	Thierry Thil	-Reduce solid Para104 in flobin	1. LOD MB, capability	
Project Champion (if different from Sponsor)	Thierry Thil	-Reduce issue on tableting process (cleaved tablets,...)	2. LOD MF, capability	
Project Lead End User(s)	Aline Serreau	-More product robustness on the new formula (Fenex Night and day)	3. Production rate tableting process	
Problem Statement			4. Number of solids para104 in flobin	
<p>The LOD on para104 was identified as the root cause of tableting issue. The LOD is depending on the drying time in the fluid bed dryer on modules A. This is a fixed parameters in minutes. But depending to the value on sub batches, the operators can change (increase or decrease) the time of drying. But this changing is effective only 2 sub batches after the modification. To be more robust, we have installed a NIR on the fluid bed dryer on mod5.4 end of the year 2013.</p>				
Goal Statement- Objectives				
<p>We have to use this NIR in production and make test, correlation, determine the correct parameters depending on the formula. We want to use this NIR on formula : para104 and para63. We want to use it in routinely by the end of the year 2014. -we want to reduce the variability on LOD</p>				
Key Project Milestones		Project Risk Assessment		
Description	Planned Date	Risk Description	Probability	Severity
Learning step on formula para104	07/30/14	Not enough campaign of para63 to make enough learnings and tests	50%	10%
Learning step on formula para 63	10/30/14	The powder sticks on the windows	50%	80%
Qualification and validation step	12/31/14	<p>Project Assumptions and Exclusions</p> <p>Assumptions : -1-we suppose that the NIR 's got an early and reproducibility learning Exclusions : N/A In Scope The formula and the LOD of Para104 and Para63 on the module 5.4 Out of Scope Para1 (mainly productions are now on the other mod5.3), new formula (Fenex N & D)</p>		
Stakeholders		Project Team Members ... Core Team		
		<p>NAME</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Didier Carrel ▶ Camille Berteaux ▶ Michel Charrier ▶ Severine Buccelli <p>ROLE/FUNCTION</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Coordonnateur production</u> ▶ <u>Traine production</u> ▶ <u>MT technicien</u> ▶ <u>MT manager</u> 		
Approval By		Project Team Members ... Extended Team		
Project Sponsor: Thierry Thil	Signature	<p>NAME</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Nicolas Pommès</u> ▶ <u>Veronique De Zan</u> ▶ <u>Xavier Rouzade</u> ▶ <u>Audrey Costesque</u> <p>ROLE/FUNCTION</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Validation manager</u> ▶ <u>Qualification manager</u> ▶ <u>Project manager</u> ▶ <u>Production manager</u> 		
Project Champion (if appropriate): Thierry Thil				
Project Lead/Manager: Aline Serreau				
Finance :				

ANNEXE 4 : SIPOC DU PROJET « AMELIORER LA CAPABILITE DES PERTES A DESSICCATION D'UNE POUDRE PAR LE PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE »

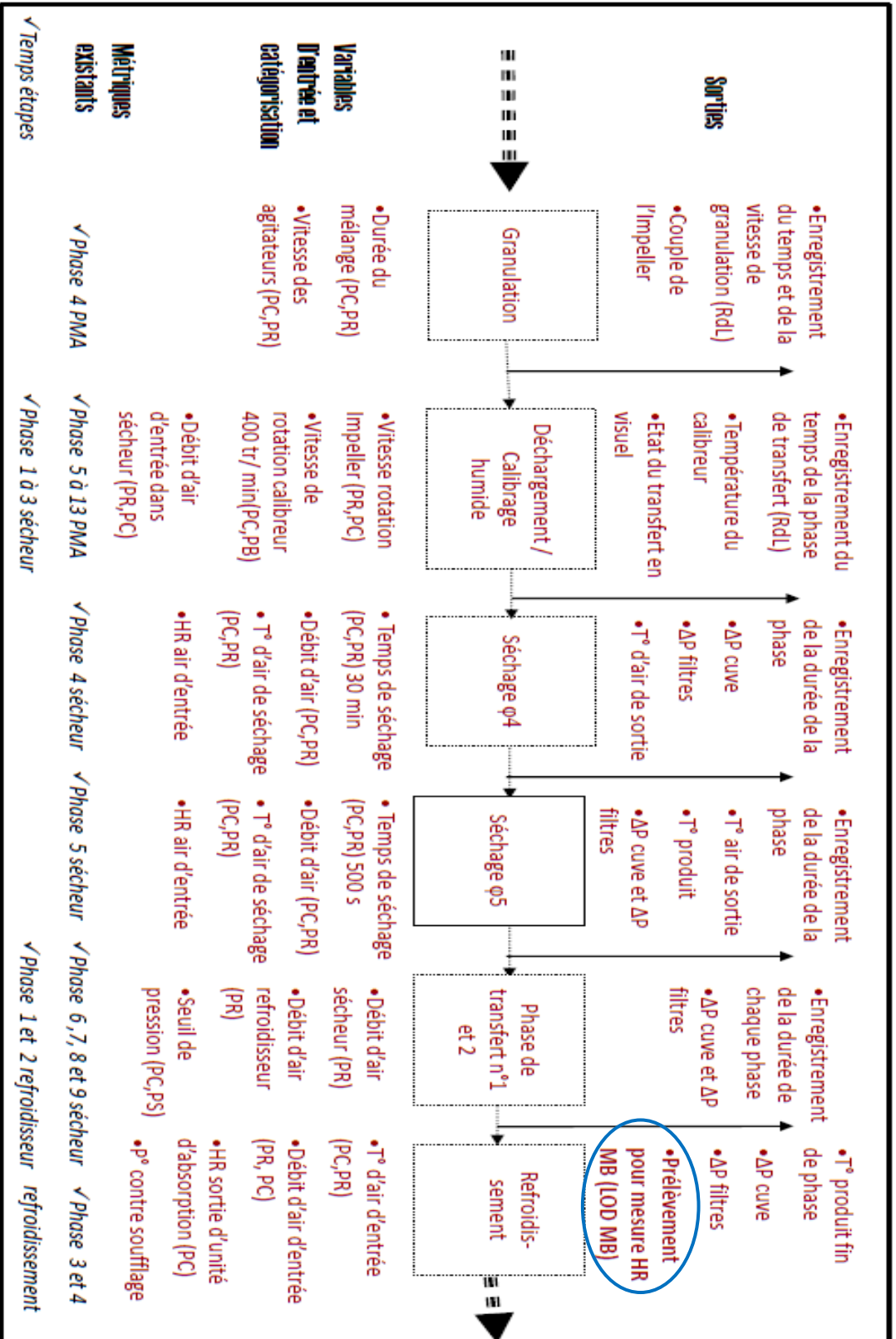
SIPOC						
Projet Para 104: Améliorer la capacité des pertes à dessiccation d'une poudre par le pilotage en ligne du séchage						
PROCESS			CUSTOMERS/CLIENTS			
Supplieurs fournisseurs	Input entrée	Requirements Besoins	description	Outputs	Requirements Besoins	description
6	5	7	1	2	4	3
Fournisseur MIP	Matères premières	Conformes aux spécifications COI / Dépotage et manipulation de la MIP	Matière première	P&O en COIN	Conforme aux spécifications du dossier de lot	Production GA
Equipement	Process de fabrication	Bous console		Dossier de lot	Tracabilité des paramètres	AQ / PROO GA
Management prod GA	Ressources	KU/ Equipe projet - Equipe atelier		Rapport de lot	Tracabilité des paramètres	AQ / PROO GA
COI et/ou DPI	Equipement de caractérisation	Thermobalances / Analyse / Fisco/ mesure découlement, de tassement etc...	<p align="center"> Fabrication Module 5/4: Pesées → Granulation → Séchage → Refroidissement </p>	Humidité	0.45% à 0.03% sur MB 50T 0.55% pour le MIP, BEACIF Compressibilité à 220 000 cpa/h	AQ / PROO GA
COI	Temps de cycle	Gammes		Poudre compressible aux standards compression GA	Pas de clivage	
DPI	Outil de calcul statistique	Personne formée à l'utilisation	<p align="center"> P&O pour transfert Flöbin </p>	Granulométrie / indice de cohésion / coulabilité et autres mesures physiques nécessaires.	Cadences compressions 220000 COIN	Production (compression GA)
MIP	Energies (eau chaude / Air chaud de séchage)	Disponibles en continu notamment eau chaude : bonne pression pour lavage et bonne température pour réchauffer l'air de séchage.				
Prod GA	Recette de fabrication / de lavage	Validées	Rendement	> 95% sur MIP	Faible empoussiérement des presses	AQ / PROO (GA)
Prod GA / service EP	Solution de mouillage	Conforme aux spécifications du dossier de lot	Documents de suivi process	Tracabilité process		AQ / PROO / Team CI
DPI	Spécifications granulométrique / Cohésion	A définir	Disponibilités et performances	> 270 kg/h		 Bristol-Myers Squibb Prod et COI

BMS Confidential

ANNEXE 5 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS DE GRANULATION – SECHAGE -
REFROIDISSEMENT

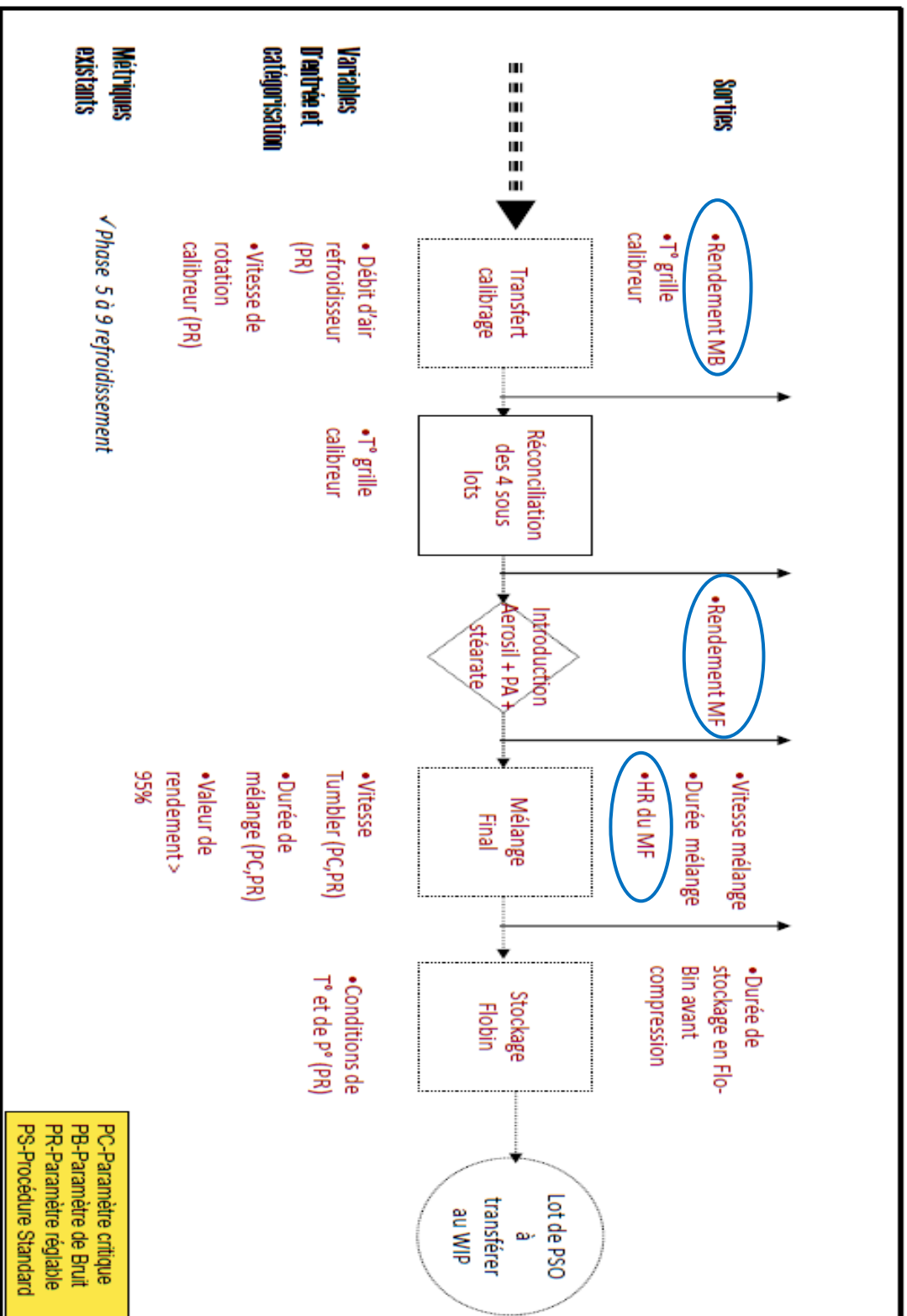
Cartographie du processus

Nom du processus : Granulation – Séchage – Refroidissement Papa 104

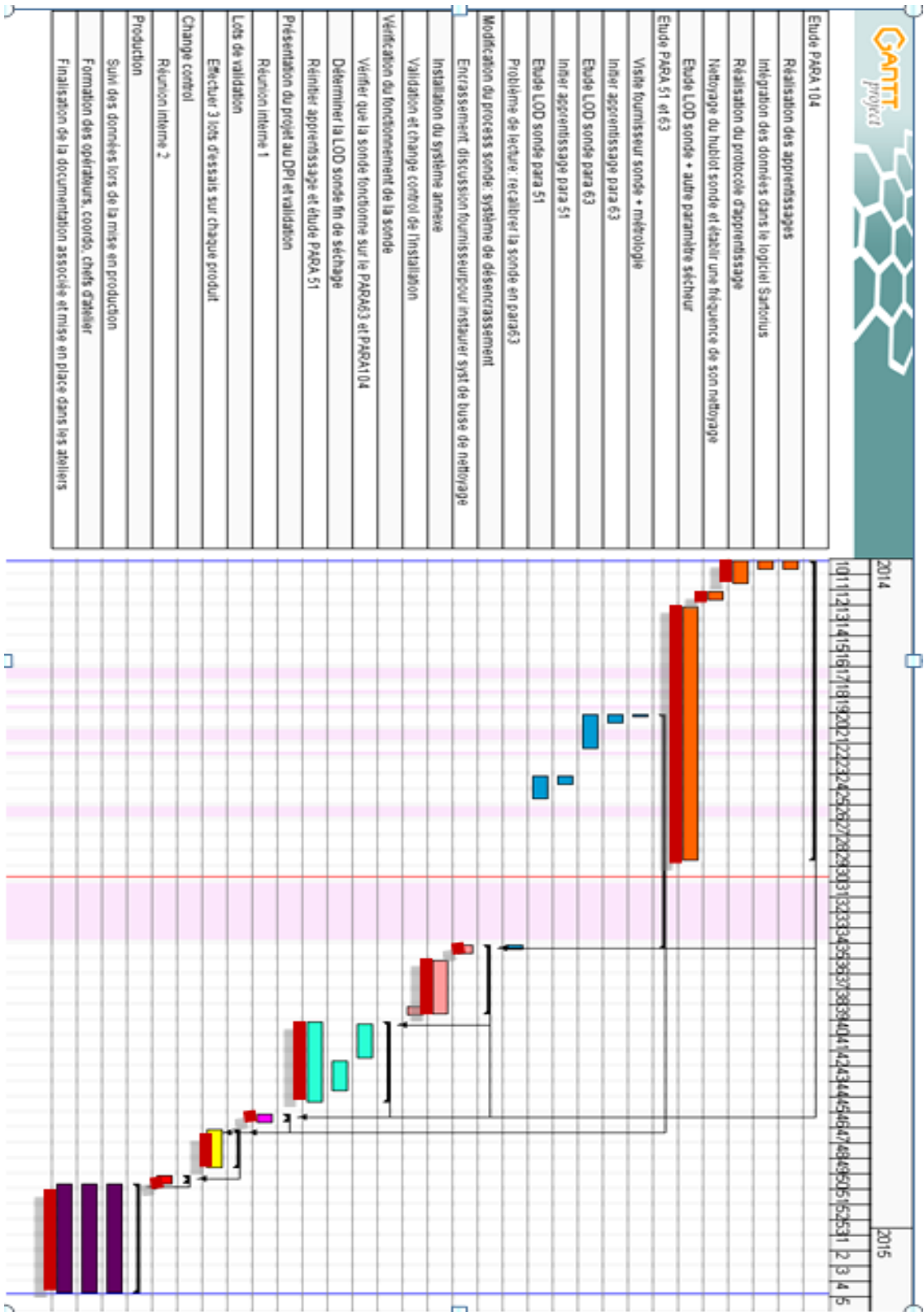


Cartographie du processus

Nom du processus : Granulation - Séchage - Refroidissement Para 104



ANNEXE 6: DIAGRAMME DE GANTT DU PROJET PILOTAGE EN LIGNE DU SECHAGE (Réalisé avec le logiciel Gantt Project)



ANNEXE 7 : PRESENTATION DU JOURNAL DU LOGICIEL DU SPECTROPHOTOMETRE

Date et heure (Date and time)

Produit (Product)

LOD NIR (NIR LOD)

Fréquence NIR (NIR Frequency)

LOD mesurée au four IR (LOD measured at IR oven)

Recette (Recipe)

Lecture de la sonde en direct (Direct probe reading)

Valeur trop basse rejetée (Rejected low value)

Valeur trop haute rejetée (Rejected high value)

Valeur bonne (Good value)

Autocalibration (Autocalibration)

Date	Unit	ID	Date	Recipe	Result	Freq.	Ref.	Ref.
10/12/2013 05:28:35	g	1	Test	Para110	0.0167	0.0296		
10/12/2013 06:33:05	g	1	Test	Para110	-0.0000			
10/12/2013 11:58:07	g	1	Produit	Para110	0.0944	0.0854	9.2400	
10/12/2013 11:59:30	g	2	Produit	Para110	0.0933	0.0815	9.2500	
10/12/2013 11:00:46	g	3	Produit	Para110	0.0667	0.0792	8.0000	
10/12/2013 11:01:46	g	4	Produit	Para110	0.0871	0.0779	8.0000	
10/12/2013 11:02:30	g	5	Produit	Para110	0.0821	0.0770	8.2700	
10/12/2013 11:04:10	g	6	Produit	Para110	0.0812	0.0794	8.1200	
10/12/2013 11:05:25	g	7	Produit	Para110	0.0775	0.0757	7.6200	
10/12/2013 11:06:30	g	8	Produit	Para110	0.0728	0.0754	6.6900	
10/12/2013 11:07:37	g	9	Produit	Para110	0.0742	0.0753	7.0500	
10/12/2013 11:08:40	g	10	Produit	Para110	0.0682	0.0752	6.3400	
10/12/2013 11:09:47	g	11	Produit	Para110	0.0669	0.0752	7.0200	
10/12/2013 11:10:54	g	12	Produit	Para110	0.0599	0.0749	5.6900	
10/12/2013 11:11:59	g	13	Produit	Para110	0.0573	0.0749	5.9700	
10/12/2013 11:13:02	g	14	Produit	Para110	0.0499	0.0749	4.8800	
10/12/2013 11:14:08	g	15	Produit	Para110	0.0472	0.0748	5.0500	
10/12/2013 11:15:12	g	16	Produit	Para110	0.0430	0.0748	4.6600	
10/12/2013 11:16:17	g	17	Produit	Para110	0.0447	0.0746	5.6000	
10/12/2013 11:17:21	g	18	Produit	Para110	0.0466	0.0744	4.7100	
10/12/2013 11:18:25	g	19	Produit	Para110	0.0464	0.0743	3.8400	
10/12/2013 11:19:30	g	20	Produit	Para110	0.0393	0.0737	4.4700	
10/12/2013 11:20:35	g	21	Produit	Para110	0.0378	0.0737	4.6700	
10/12/2013 11:21:39	g	22	Produit	Para110	0.0377	0.0735	3.9800	
10/12/2013 11:22:44	g	23	Produit	Para110	0.0364	0.0736		
10/12/2013 11:23:47	g	24	Produit	Para110	0.0381	0.0736	3.9000	
10/12/2013 11:24:52	g	25	Produit	Para110	0.0335	0.0737	2.1000	
10/12/2013 11:25:57	g	26	Produit	Para110	0.0265	0.0721	2.9800	

RESUME FRANCAIS :

Cette thèse présente l'initiation de la mise en place de la spectroscopie proche infrarouge sur un process de séchage pour l'analyse en ligne de l'humidité d'une poudre.

De nos jours, les procédés de fabrication comportant des étapes discontinues connaissent des limites en termes de productivité et de qualité. Il est donc nécessaire de faire appel à des procédés innovants.

Afin de démontrer la conformité et l'homogénéité permanente de la poudre tout au long du procédé de fabrication par ce nouveau système, il est indispensable de réaliser des étapes de calibrations et d'essais afin de s'assurer d'un résultat final de qualité.

L'objectif est donc d'améliorer la capabilité de l'humidité résiduelle des produits d'un atelier de granulation humide. Pour cela, nous nous sommes appuyés de la méthodologie Lean Six Sigma pour réaliser ce projet.

Cette mise en place rentre également dans une démarche de Quality by Design, puisque le but est d'explorer les caractéristiques de la poudre, à mieux connaître le procédé de séchage en l'explorant aux limites et en identifiant ses paramètres critiques.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES: Spectroscopie Proche Infrarouge, PAT, Quality By Design, Lean Six Sigma, Granulation humide, Pertes à dessiccation, Sécheur à lit d'air fluidisé, Analyse en ligne

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex