



HAL
open science

Étude des spécifications de rendement d'un comprimé. Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique

Aïchatou Reïhana Ouattara

► **To cite this version:**

Aïchatou Reïhana Ouattara. Étude des spécifications de rendement d'un comprimé. Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01803360

HAL Id: dumas-01803360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803360>

Submitted on 14 Jun 2018

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017/2018

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 2017

Par

OUATTARA Aïchatou Reihana

Né(e) le 25 décembre 1993

à Bondoukou (Côte D'Ivoire)

***Etude des spécifications de rendement d'un comprimé :
Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique***

Président du jury : *VERITE, Philippe, Professeur en Pharmacie*

Membres du jury : *GUERBET, Michel, Professeur en Pharmacie*

HAMMAD, Najette, Docteur en Pharmacie

CHARRIERE, Amandine, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à débiter la rédaction de ce document en exprimant mes sentiments de reconnaissance envers l'ensemble des personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Qu'il me soit permis de remercier tout d'abord Mme Hammad Najette ma directrice de thèse, membre du Jury et pharmacienne responsable Assurance Qualité produits solides, ainsi que Mme Anglard Laurane et Mme Feld Anne-Claire, deux autres pharmaciennes membres de l'Assurance Qualité produits solides, pour l'aide précieuse et efficace qu'elles m'ont apportée.

Mes remerciements s'adressent également à toute l'équipe de l'Assurance Qualité produits, particulièrement Mme Challabi Fatma, Mme Ykrelef Fadila, Mr Quenioux Geoffray, ainsi qu'à la pharmacienne responsable du service Mme Charrière Amandine Beauvais aussi membre du Jury de thèse.

Mes pensées vont également à l'ensemble des collaborateurs m'ayant aidé dans l'accomplissement de mes tâches notamment Mr Couquelet Emmanuel, Mme El-Mhef Halima et Mr Ouali Nassim.

Je remercie par ailleurs Mme Yagoubi Najet responsable du Master 2 Management de la Qualité à Châtenay-Malabry et Mr Jubeli Emile mon tuteur pédagogique.

Un grand merci à Mr Vérité Philippe, mon co-directeur de thèse, président du jury et Responsable de la filière industrie à la faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen, avec à ses côtés Mr Guerbet Michel, quatrième membre du Jury et responsable de la toxicologie dans la même faculté.

Pour le soutien moral, j'adresse des remerciements à l'ensemble mes amis qui ont su m'encourager durant ce travail.

Enfin mon plus grand merci s'adresse à toute ma famille pour leur confiance et leur soutien tout au long de mes études de Pharmacie et plus encore, particulièrement à ma grand-mère Mme Kangouté Fatouma, ma mère Mme Ouattara Adja Fatouma, et ma tante Madame Ouattara Aliman.

MISE EN GARDE

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie Réanima-
M. Benoît MISSET	HCN	tion Médicale Pneumologie
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET** Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH) Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) Toxicologie Mr
Michel **GUERBET** Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET** Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN** Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH) Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER** Statistiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation pharmaceutique et économie de
la santé Mme Elizabeth **CHOSSON** Botanique
Mme Cécile **CORBIERE** Biochimie
Mr Eric **DITTMAR** Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP** Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC** Pharmacologie

Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de
la santé Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité In-
serm 905) Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
1079)	
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la repro-
duction Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité In-
serm 1076)	
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé

du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

RESUME

Cette thèse est le fruit d'investigations et d'analyses menées au sein d'une entreprise de façonnage pharmaceutique, en tant que membre du service Assurance Qualité produits solides.

La première partie est dédiée à la présentation du façonnage pharmaceutique, à celle du processus de fabrication des comprimés et à des généralités sur les rendements et leur pertinence.

Quant à la deuxième partie, elle est dédiée à l'explication des démarches suivies afin de proposer des limites de rendement de compression réellement adaptées à l'état actuel de la production du comprimé concerné.

Le projet a donné lieu à une étude historique des rendements des lots produits en 2014, 2015 et 2016, suivie de calculs statistiques réalisés avec les données recueillies avec à la clef la proposition de nouvelles spécifications.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
MISE EN GARDE	3
RESUME.....	13
TABLE DES MATIERES	14
LISTE DES FIGURES	16
GLOSSAIRE.....	18
INTRODUCTION.....	19
PARTIE I :	20
PRESENTATION DU FAÇONNAGE PHARMACEUTIQUE, DE LA COMPRESSION PHARMACEUTIQUE ET DES RENDEMENTS ASSOCIES.....	20
1. LE FAÇONNAGE PHARMACEUTIQUE	21
1.1. Description d'un façonnier pharmaceutique	21
1.2. Cadre réglementaire	22
1.3. Evolution du façonnage pharmaceutique depuis les années 1990	23
2. LA FABRICATION DE COMPRIMES	26
2.1. Le comprimé	26
2.1.1. Généralités sur le comprimé	26
2.1.2. Définition du comprimé.....	27
2.2. Mélange et Granulation.....	28
2.2.1. Le Mélange	28
2.2.2. La Granulation.....	29
2.3. La Compression	33
3. LES RENDEMENTS	36
3.1. Généralités sur les rendements.....	36
3.1.1. Pourquoi calcule-t-on le rendement ?.....	36
3.1.2. Formules de calcul du rendement.....	38

3.2.	Comment construit-on les limites de rendement ?.....	39
3.2.1.	Quelques généralités.....	39
3.3.	Le rendement : un indicateur qualité ?.....	41
3.3.1.	Qu'est-ce qu'un indicateur qualité ?.....	41
3.3.2.	Le suivi des rendements	43
PARTIE II :		45
ETUDE DES SPECIFICATIONS DE RENDEMENT D'UN COMPRIME		45
1.	PRODUIT X.....	46
1.1.	Phase de mélange	46
1.2.	Phase de compression	48
2.	RENDEMENTS NON CONFORMES	50
3.	REEVALUATION DES SPECIFICATIONS DE RENDEMENT	52
3.1.	Recueil des données	52
3.2.	Analyse en fonction des 1ers lots de campagne / lots en cours de campagne	59
3.3.	Analyse par presse	61
3.4.	Origine des rendements non conformes.....	63
3.5.	Normalité de la variable rendements	64
3.6.	Révision des limites de rendement	66
4.	INTERPRETATION DES RESULTATS.....	67
CONCLUSION		69
BIBLIOGRAPHIE		70
ANNEXES		73

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fusions acquisitions laboratoires pharmaceutiques en 1996 et 2007 (9)	24
Figure 2 : Evolution du marché du façonnage pharmaceutique. (12)	25
Figure 3 : Evolution du chiffre d'affaires des façonniers (13).....	26
Figure 4 : Processus de mélange pour compression directe (18)	29
Figure 5 : Granulation par compactage (12)	30
Figure 6 : Processus de Granulation par voie sèche (18)	31
Figure 7 : Salle avec quelques équipements de granulation par voie humide.....	32
Figure 8 : processus de granulation par voie humide (18)	32
Figure 9 : Compression d'un granulé.....	33
Figure 10 : Cycle de compression d'une presse rotative (14).....	35
Figure 11 : Schéma 3D d'une presse rotative (21)	36
Figure 12 : Exemple de carte de contrôle (16)	41
Figure 13 : 5 caractéristiques des objectifs d'un bon indicateur (27).....	42
Figure 14 : Vue partielle de la salle de mélange du produit X.....	46
Figure 15 : Feuille de calcul du rendement intermédiaire (16)	47
Figure 16 : Formulaire de rendement en fin de compression (16).....	49
Figure 17 : Presse 2 du produit X.....	49
Figure 18 : Jeu de Poinçons + Matrice du produit X	50
Figure 19 : Carte de contrôle du rendement produit en 2014.....	54
Figure 20 : Carte de contrôle du rendement produit en 2015.....	56
Figure 21 : Carte de contrôle du rendement produit en 2016.....	58
Figure 22 : Carte de contrôle du rendement produit sur trois ans	58
Figure 23 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2014	59
Figure 24 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2015	60
Figure 25 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2016	60
Figure 26 : Comparaison des rendements par presse 2014	61
Figure 27 : Comparaison des rendements par presse 2015	62
Figure 28 : Comparaison des rendements par presse 2016	62
Figure 29 : Courbe en cloche des rendements en 2014.....	64
Figure 30 : Courbe en cloche des rendements en 2015.....	65
Figure 31 : Courbe en cloche des rendements en 2016.....	65
Figure 32 : Carte de contrôle des rendements produits avec les limites à redéfinir.....	67
Figure 33 : Carte de contrôle des rendements produits avec les limites recalculées.....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Anomalies de rendement 2014	51
Tableau 2 : Anomalies de rendement 2015	51
Tableau 3 : Anomalies de rendement 2016	51
Tableau 4 : Recueil des données du produit X en 2014	53
Tableau 5 : Recueil des données du produit X en 2015	55
Tableau 6 : Recueil des données du produit X en 2016	57
Tableau 7 : Tableau de calcul de l'estimation des nouvelles limites	66

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes pratiques des médicaments à usage humain

Campagne : Production successives de plusieurs lots d'un même produit, au même dosage et à la même forme galénique.

CAPA : Corrective Action Preventive Action / Action corrective action préventive

Criticité : Produit de la probabilité d'occurrence d'un incident par la gravité de ses conséquences et par la détectabilité de sa survenue.

Ennovprocess : logiciel de traitement des processus qualité (anomalies, déviations, réclamations, CAPA)

ICH Q10 : International Conference on Harmonization, le Q10 est la partie des ICH donnant les lignes directrices d'un Système Qualité Pharmaceutique. Un ICH est une recommandation et non une exigence réglementaire.

IPC : In Process Control = Contrôles en cours de fabrication

LAF : Lit d'Air Fluidisé = équipement de granulation ou de séchage

Logbook : Cahier d'enregistrement de toute opération menée sur un équipement donné (un cahier par équipement)

Master : Dossier de lot vierge, avant toute inscription des opérations réalisées (dates, visas, tickets de pesées...)

MSP : Maîtrise statistique des procédés

PA : Principe actif = Substance active dans une formulation médicamenteuse

Tendance : Terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s).

Thermolabile : Se dit d'une substance qui subit des modifications ou qui perd de ses propriétés lorsque se produit une élévation de température.

Vide de salle : Opérations de nettoyage d'une salle suite à la fabrication d'un lot de produit en vue d'éliminer tout élément du produit précédent pour éviter toute contamination croisée

INTRODUCTION

La fabrication des médicaments, notamment celle des comprimés correspond à une série d'étapes dont les plus importantes sont la granulation (ou le mélange) et la compression. En fin de réalisation de chacune de ces étapes critiques, un rendement est calculé et sa conformité est évaluée en fonction des limites acceptables. Ces limites, autrement appelées spécifications de rendement constituent l'objet de l'étude développée et présentée dans cette thèse. Mais avant tout propos, il est essentiel de remettre cette étude dans son contexte.

Le travail présenté dans ce document est une étude réalisée dans une structure de façonnage pharmaceutique, au sein du service Assurance Qualité des produits de forme solide, dans le cadre d'un apprentissage marquant la fin de ma sixième et dernière année des études de Pharmacie.

Dans cet environnement, un dynamisme permanent s'impose aux façonniers, dû à la forte exigence des clients et des autorités de santé, mais également à la forte compétitivité des autres sous-traitants de production. Ainsi une grande expertise Qualité leur est nécessaire, et c'est dans cette optique que suite à des anomalies récurrentes concernant les rendements de compression non conformes d'un comprimé donné, un projet d'amélioration continue a été mis en place afin de réévaluer les spécifications de rendement pour les réadapter à l'état actuel du fonctionnement des équipements.

Dans le but de faciliter une compréhension optimale de cette thèse, dans une première partie axée sur la théorie, le façonnage pharmaceutique sera présenté fonctionnellement et historiquement, ensuite le processus d'obtention d'un comprimé sera décortiqué avant de se focaliser sur les rendements en eux-mêmes. La deuxième partie sera consacrée à la démarche mise en œuvre pour recalculer et proposer des nouvelles spécifications de rendement de compression du produit étudié. Ce produit par soucis de confidentialité sera appelé produit X.

PARTIE I :

PRESENTATION DU FAÇONNAGE PHARMACEUTIQUE, DE
LA COMPRESSION PHARMACEUTIQUE ET DES
RENDEMENTS ASSOCIES

1. LE FAÇONNAGE PHARMACEUTIQUE

1.1. Description d'un façonnier pharmaceutique

Fareva, Delpharm, Famar, Cenexi, Unither, Catalent, pour ne citer que ceux-là, sont les grands représentants du façonnage pharmaceutique en France. Avec environ 1/3 du marché industriel, les façonniers fabriquent environ 25% des médicaments sur le marché français(1).

Autrement appelé sous-traitant pharmaceutique, un façonnier est un laboratoire fabricant de produits médicamenteux pour le compte d'autres laboratoires pharmaceutiques détenteurs de l'AMM de ces produits. Cela renvoie directement à la définition de la sous-traitance selon les Bonnes Pratiques de Fabrication en industrie pharmaceutique qui est l'exécution par un organisme indépendant (le sous-traitant) de tout ou partie d'une activité (ici la fabrication) pour le compte d'une entreprise pharmaceutique (le donneur d'ordre) (2).

Le façonnier entre ainsi dans la catégorie des établissements de fabrication industrielle du médicament.

Les activités du façonnier concernent de ce fait toutes les démarches liées à la production à grande échelle d'un médicament ou de toute autre substance entrant dans la composition d'un médicament. Il s'agit de :

- l'achat des matières premières et des articles de conditionnement,
- des opérations de production à proprement dites,
- du contrôle de la qualité,
- la libération des lots (certification des lots),
- et du stockage des produits (tels que matières premières, articles de conditionnement, produits finis) (3).

Les activités de certains façonniers peuvent aller au-delà de la fabrication et toucher des domaines tels que :

- le développement analytique,
- les études de stabilité,
- le transfert de procédés
- et la réalisation de dossiers d'enregistrement. (4) (5)

Le statut particulier du façonnier le place dans une position où ce dernier est sans cesse à la recherche d'un progrès perpétuel, tant au niveau des technologies de production que de son expertise Qualité. Car il doit répondre aux exigences de ses donneurs d'ordre, aux exigences des autorités réglementaires et faire face à la forte concurrence.

Il est important de préciser que la Qualité au sein des structures de façonnage pharmaceutique a une place primordiale car elle est le reflet de l'efficacité et de la sécurité des médicaments qui y sont produits. Cela s'expliquant par le fait que le destinataire final est le patient.

1.2. Cadre réglementaire

Le façonnier est un intermédiaire mais n'en demeure pas moins un fabricant, il doit ainsi se soumettre d'une part aux mêmes contraintes qu'une entreprise de production pharmaceutique classique et d'autre part aux contraintes liées à la sous-traitance en elle-même.

En France, Les exigences réglementaires concernées sont référencées dans le code de la santé publique et dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.

En tant que fabricant le façonnier est visé par L'article L5121-5 du code de la santé publique qui donne les dispositions générales suivantes :

“ La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ” (6).

Hormis les aspects de la fabrication décrits tout au long des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, dans le chapitre 7 de ce même guide, la référence à la sous-traitance est faite de la manière suivante :

“ 7.1 Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.

7.2 Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu" (2).

" 7.9 Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

7.10 Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.

7.11 Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre le donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.

7.12 Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.

7.13 Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes" (2).

Les paragraphes 7.4 à 7.8 et 7.14 à 7.17 parlent respectivement des obligations du donneur d'ordre et des modalités du contrat de sous-traitance. Le contrat est indispensable entre les deux parties et doit définir avec clarté les rôles et responsabilités de chacun vis-à-vis des activités externalisées.

1.3. Evolution du façonnage pharmaceutique depuis les années 1990

Phénomène révolutionnant le secteur de l'industrie pharmaceutique, le façonnage n'a connu un réel essor qu'à partir des années 1990. Avant cette date les laboratoires pharmaceutiques qui conservaient presque toutes leurs activités en interne ne faisaient appel aux façonniers

qu'occasionnellement. Par exemple en cas de manque de capacité dans leurs usines pour amortir d'éventuels pics de production. (7) (8)

Toujours dans les années 1990 et après l'an 2000, l'industrie pharmaceutique a connu une grande phase de restructuration avec un grand nombre de fusions-acquisitions donnant lieu à une concentration des entreprises pharmaceutiques. (Voir figure 1)

Date	Firme acquéreuse	Firme cible	Montant de la transaction (millions de dollars)
2000	Pfizer Inc. (États-Unis)	Warner-Lambert Co (États-Unis)	89 167,72
2000	Glaxo Wellcome PLC (Royaume-Uni)	SmithKline Beecham PLC (Royaume-Uni)	75 960,85
2004	Sanofi-Synthelabo SA (France)	Aventis SA (France)	60 243,38
2003	Pfizer Inc. (États-Unis)	Pharmacia Corp (États-Unis)	59 515,02
1999	Zeneca Group PLC (Royaume-Uni)	Astra AB (Suède)	34 636,78
1996	Sandoz AG (Suisse)	Ciba-Geigy AG (Suisse)	30 090,15
2000	Monsanto Co (États-Unis)	Pharmacia & Upjohn Inc. (États-Unis)	26 485,96
2006	Bayer AG (Allemagne)	Schering AG (Allemagne)	20 564,83
2002	Amgen Inc. (États-Unis)	Immunex Corp (États-Unis)	16 900,01
2006	Johnson & Johnson Inc. (États-Unis)	Pfizer Consumer Healthcare (États-Unis)	16 600,00
2007	AstraZeneca PLC (Royaume-Uni)	MedImmune Inc. (États-Unis)	14 554,63
1999	Sanofi (France)	Synthelabo SA (France)	11 117,67

Source : données Thomson Financial, 2007

Figure 1 : Fusions acquisitions laboratoires pharmaceutiques en 1996 et 2007 (9)

Cette grande vague de fusions acquisitions a créé une situation dans laquelle les grands groupes pharmaceutiques se trouvaient en surcapacité en termes d'unités de production. Cela a ainsi conduit à un grand nombre de cessions de sites de production à des façonniers.

D'autre part, dès 1998, la croissance rapide des génériques appuyée par la loi de financement de la sécurité sociale a donné un deuxième coup d'accélérateur à l'essor des façonniers. Les autorités dans un soucis d'économie à travers cette loi ont conféré aux pharmaciens le droit de

substitution des médicaments princeps par des génériques pour encourager la production de ces derniers et baisser ainsi les coûts des médicaments. (10) (11)

La figure 2 résume l'évolution des entreprises de façonnage de 1990 à 2010 avec une courbe de croissance ascendante.

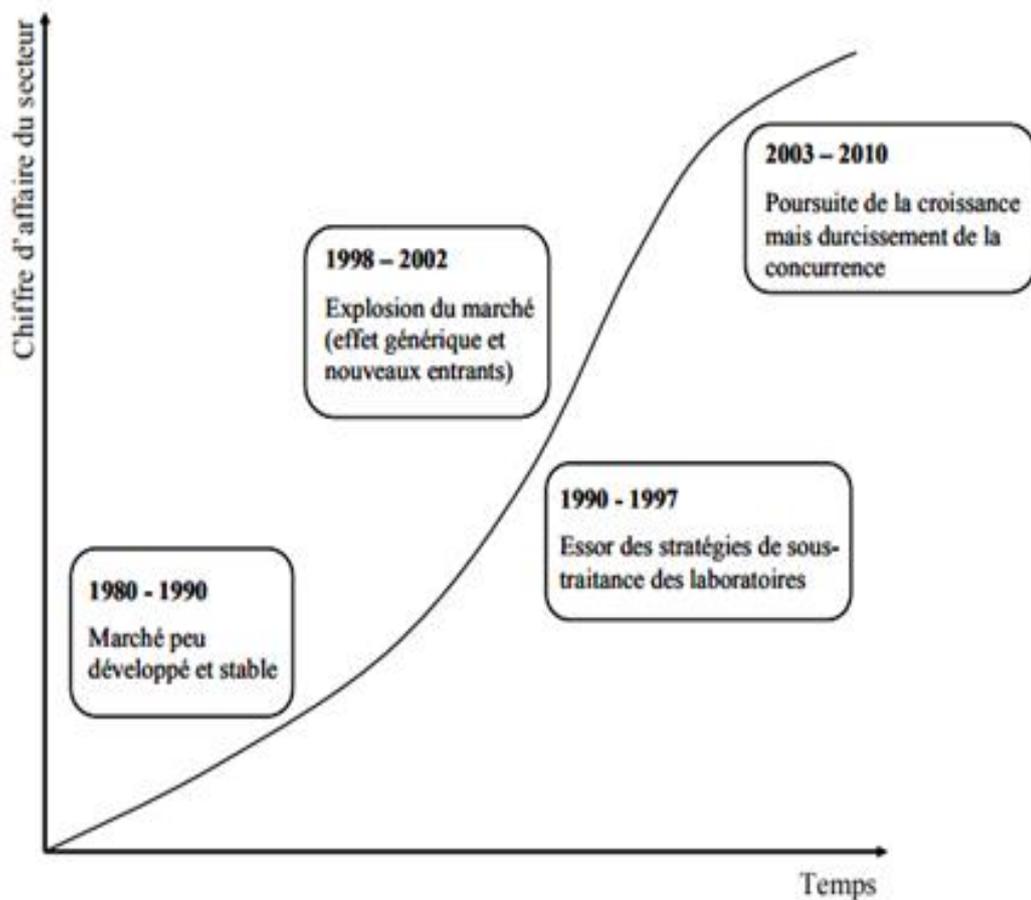


Figure 2 : Evolution du marché du façonnage pharmaceutique. (12)

En termes de chiffre d'affaires de l'ensemble des sous-traitants de production, de 1997 à 2015 la croissance est admirable et prometteuse, elle a sextuplé comme le montre le graphique de la figure 3.

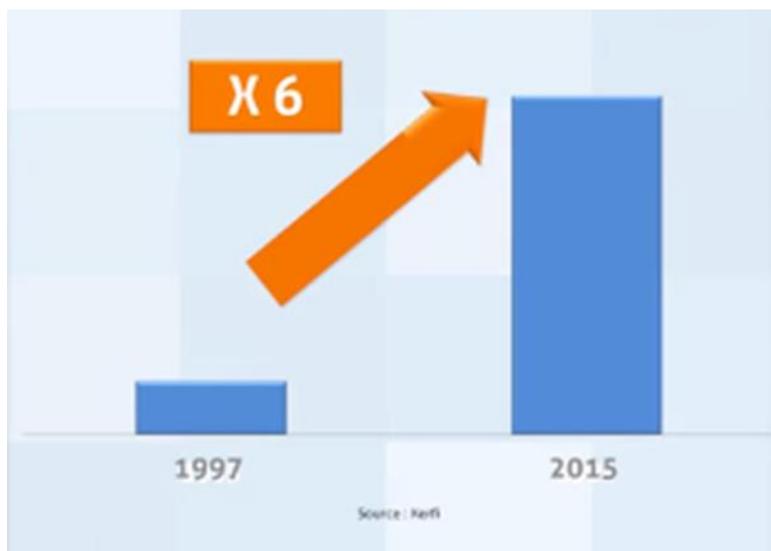


Figure 3 : Evolution du chiffre d'affaires des façonniers (13)

Mais aujourd'hui l'avenir du façonnage réside dans une conquête du marché international.

2. LA FABRICATION DE COMPRIMÉS

2.1. Le comprimé

2.1.1. Généralités sur le comprimé

Existant depuis la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, le comprimé pharmaceutique est historiquement la forme galénique emblématique de la pharmacie. Comparativement aux autres formes galéniques, sa facilité de confection, sa facilité d'utilisation et d'administration font du comprimé la forme galénique la plus utilisée. Le comprimé représente environ 50 % des substances médicamenteuses administrées (14).

En effet, il présente plusieurs avantages non négligeables :

- le dosage du principe actif est précis avec une possibilité d'administration de quantités importantes de principes actifs sous un volume restreint
- la conservation est excellente avec un risque de contamination microbiologique allégé par rapport aux formes injectables par exemple et des propriétés physico-chimiques en général plus stables du fait de sa forme sèche.
- Une grande diversité avec des technologies et des fonctionnalités variées

- Pour le patient une identification aisée par des gravures, la taille, la couleur avec en plus la possibilité de fractionner les dosages par la présence de barres de sécabilité. Cet aspect du comprimé est ainsi favorable à une bonne observance du traitement.
- Enfin comme mentionné plus haut, les procédés de fabrication sont plus simples à mettre en œuvre et génèrent un coût de revient industriel relativement faible.

Néanmoins toutes les molécules ne peuvent être comprimables pour des raisons diverses telles que leur stabilité dans le tube digestif les rendant inaptes à atteindre la circulation sanguine.

2.1.2. Définition du comprimé

Selon l'Académie nationale de Pharmacie, un comprimé est défini comme suit :

“ Préparation solide contenant une unité de prise d'une (ou de plusieurs) substance(s) active(s). Obtenue en agglomérant un volume constant de particules par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage (Pharmacopée européenne).

Outre la (ou les) substance(s) active(s), les comprimés contiennent généralement un ou plusieurs excipients : diluants, liants, désagrégants, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants autorisés, aromatisants, composés pouvant modifier la libération de la substance active dans le tube digestif. Quand ils sont administrés par voie orale, les comprimés sont destinés à être soit avalés, soit croqués, soit dissous ou désagrégés dans de l'eau avant leur administration. Certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassure, un sigle ou une autre marque“ (15).

Selon la Pharmacopée européenne il en existe huit classes : les comprimés non enrobés, les comprimés enrobés, les comprimés effervescents, les comprimés solubles, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles, les comprimés à libération modifiée, et les comprimés gastro-résistants.

Il est important néanmoins de spécifier qu'en tenant compte de la voie d'administration on peut distinguer des comprimés vaginaux, oculaires, ou même sous-cutanés.

La fabrication de comprimés en général se fait par compression. En industrie pharmaceutique, selon les propriétés physico-chimiques des composants, on rencontre trois principales techniques d'obtention des comprimés :

- La compression directe
- La compression suite à une granulation par voie humide
- La compression suite à une granulation par voie sèche

Parmi les techniques citées ci-dessus, les trois premières sont de loin les plus utilisées dans le milieu industriel. Quel que soit le procédé mis en œuvre, deux grandes étapes de fabrication peuvent être distinguées : la granulation ou le mélange pour la compression directe, et la compression.

2.2. Mélange et Granulation

2.2.1. Le Mélange

Lorsqu'un principe actif permet la compression directe, la première étape de son procédé de fabrication est le mélange. Il consiste à associer entre elles toutes les matières premières entrant dans la composition du comprimé, c'est-à-dire le principe actif et tous les excipients. L'objectif de cette étape est d'obtenir une répartition parfaite des particules du ou des principe(s) actif(s) au sein des autres ingrédients de la formulation que sont les excipients. (16) (17)

La figure 4 schématise de façon simplifiée les étapes d'un mélange jusqu'à la compression, en indiquant les types de contrôles réalisés en cours de process.

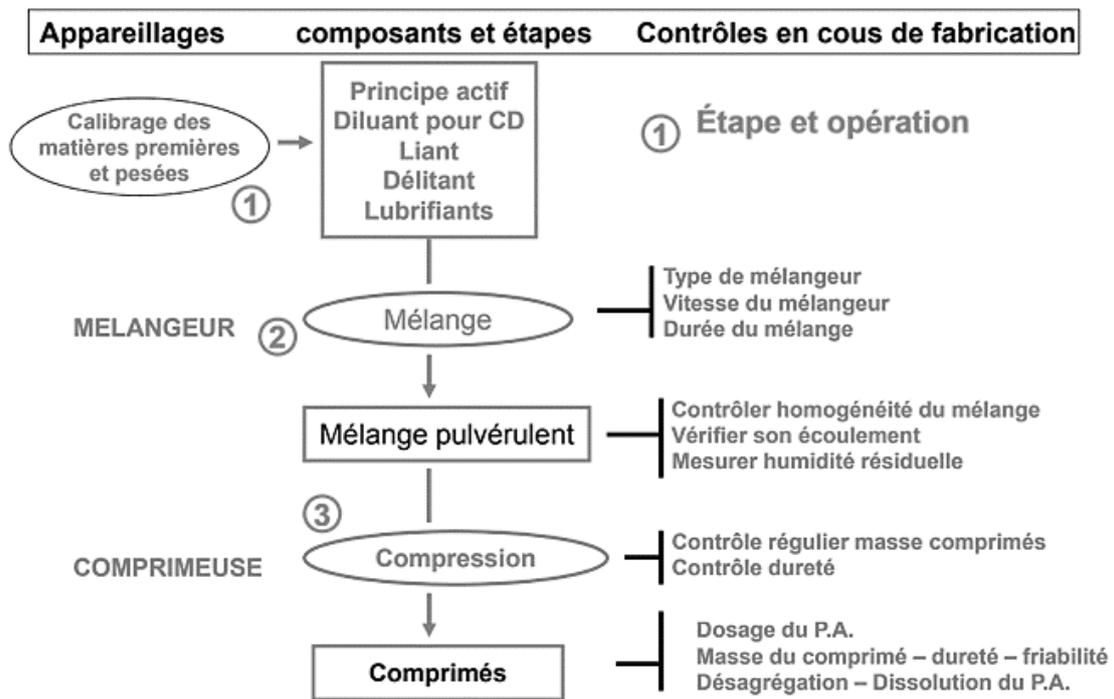


Figure 4 : Processus de mélange pour compression directe (18)

2.2.2. La Granulation

La granulation est la transformation d'un mélange de poudres (principes actifs + excipients en agrégats de fines particules solides appelés grains. Le but de cette phase est de simplifier la compression en améliorant les propriétés d'écoulement du mélange, en augmentant la densité des particules et en maintenant l'homogénéité du mélange par l'évitement de la ségrégation des poudres de granulométries différentes. (14)

Plusieurs procédés permettent l'obtention des grains pour compression, ils seront détaillés dans les prochains paragraphes.

- La granulation par voie sèche (19)

Lorsqu'elle est faite par voie sèche, comme l'indique l'adjectif il n'y a pas d'apport de phase liquide dans la préparation. La granulation par voie sèche est utilisée lorsque le principe actif est thermolabile et hydrolysable. Dans ce cas le granulé s'obtient par compactage (figure 5) ou briquetage suivi d'une réduction de la taille du mélange afin de produire un grain de taille uniforme avec un écoulement libre. La figure 6 détaille de façon synthétique ces différentes

étapes. Les principaux équipements utilisés pour ce type de granulation sont des granulateurs-mélangeurs à flottement ou à grand cisaillement.

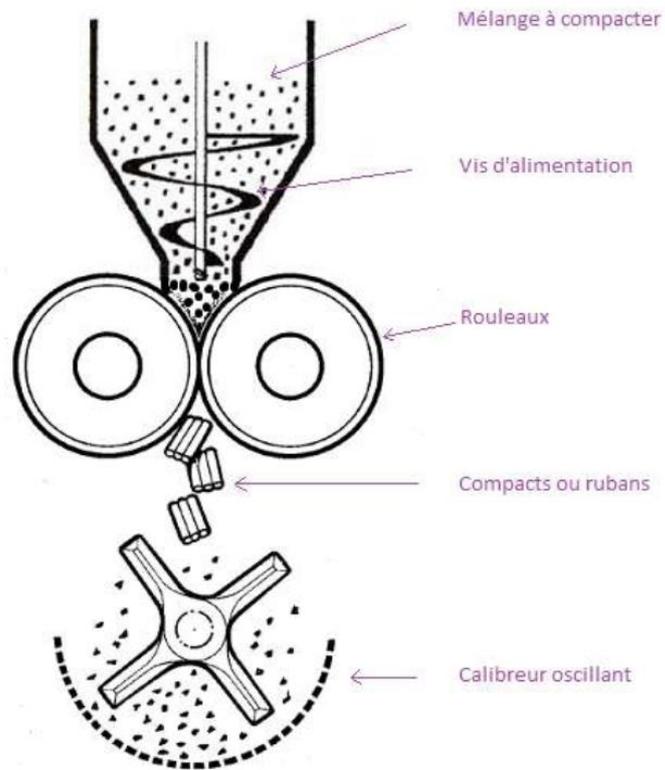


Figure 5 : Granulation par compactage (12)

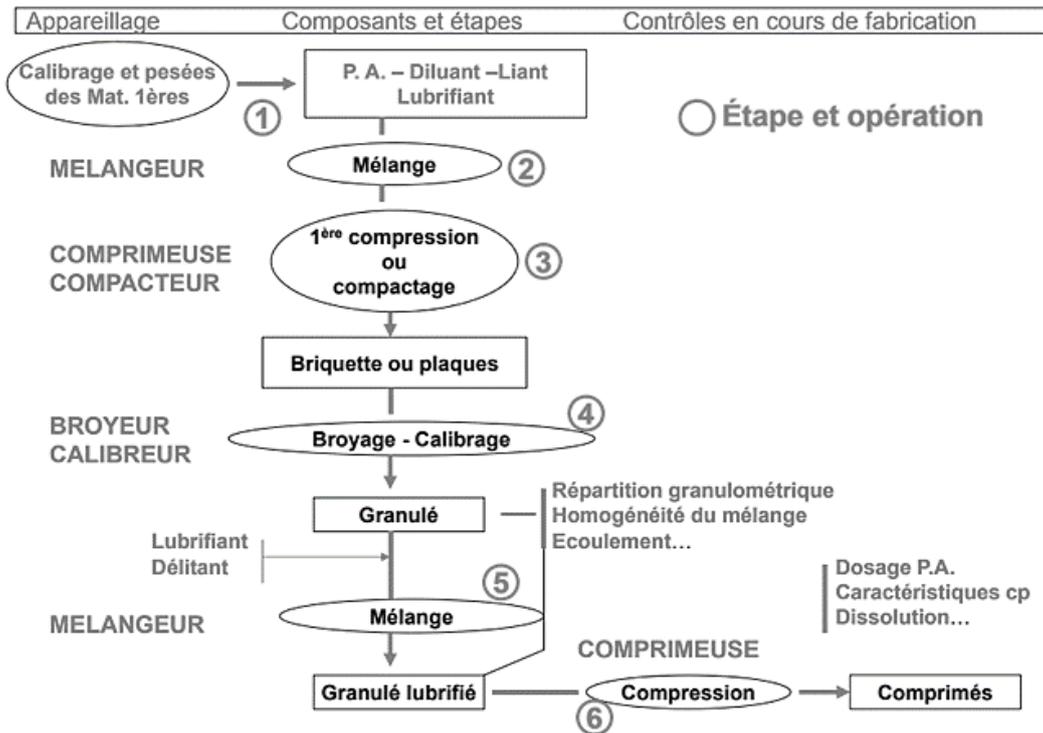


Figure 6 : Processus de Granulation par voie sèche (18)

- La granulation par voie humide (19)

En industrie pharmaceutique, il s'agit de la technique la plus courante et la plus efficace pour agglomérer les mélanges de poudres ayant des propriétés physico-chimiques favorables.

Le mélange de poudres de principe actif et d'excipients est humidifié par une phase liquide afin d'obtenir une masse qui sera séchée et broyée par la suite ou tamisée avant d'être séchée selon l'équipement utilisé. Les phases liquides contiennent le plus souvent des solvants tels que l'eau, l'éthanol, l'isopropanol utilisés seuls ou en association les uns avec les autres.

La granulation humide est mise en œuvre grâce à quatre principaux procédés : le malaxage humide, l'utilisation du lit-d'air-fluidisé, l'atomisation, et l'extrusion. Les équipements usuels sont des mélangeurs-malaxeurs et des lits-d'air-fluidisés.

La photo suivante (figure 7) et la figure 8 montrent respectivement une salle de granulation par voie humide et le procédé de la granulation humide.



Figure 7 : Salle avec quelques équipements de granulation par voie humide

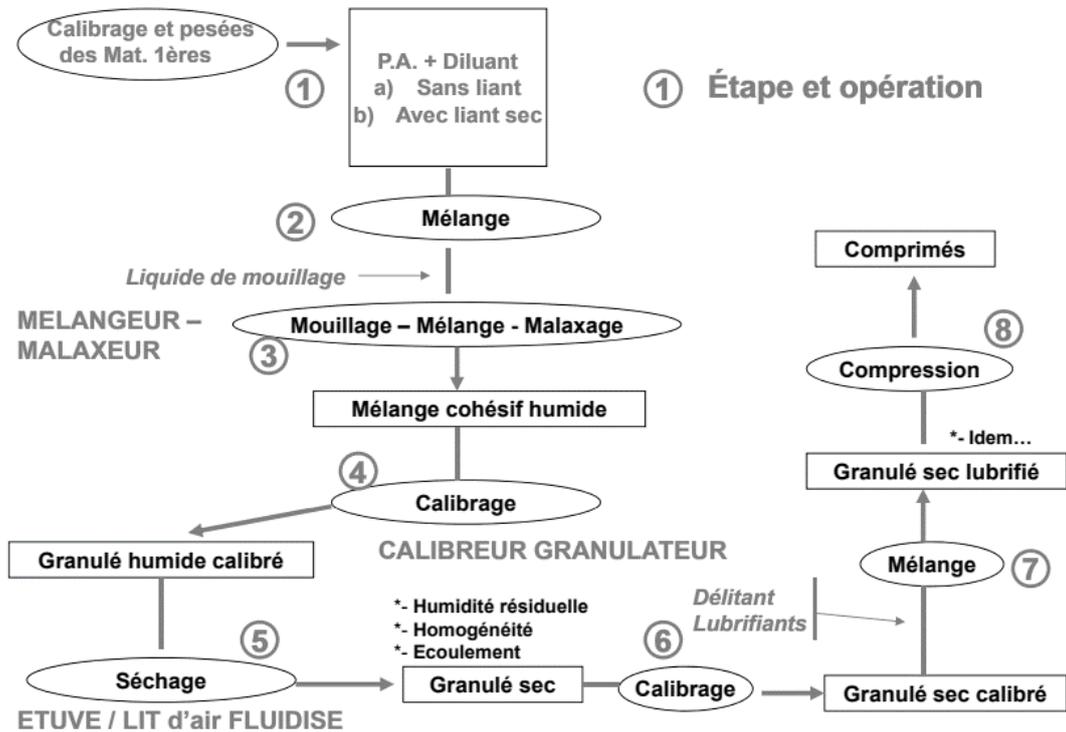


Figure 8 : processus de granulation par voie humide (18)

- La granulation par « prilling » ou « spray chilling » (20) :

Il s'agit d'une méthode très peu connue et par laquelle dans un courant d'air froid une suspension ou une émulsion est pulvérisée à au moins 50°C dans une tour. Les grains obtenus sont des mini billes sphériques d'une taille assez précise comprise entre 20µm et 3mm.

En somme, la granulation ou le mélange ont pour but ultime de faciliter la compression. Ils doivent permettre d'obtenir un mélange de compression homogène avec une répartition régulière du principe actif. Ces préparations intermédiaires doivent également être fluides, faciles à agglomérer mais aussi assurer le relargage du principe actif en respectant les normes de la pharmacopée.

Hormis ces aspects qualitatifs, qu'il s'agisse de granulation ou de mélange, il existe des aspects quantitatifs dont les calculs de rendement qui doivent être faits à la fin du procédé implémenté.

2.3. La Compression

Il s'agit de l'étape finale de la transformation des matières premières poudreuses en doses unitaires : les comprimés. Le mélange à comprimer est tassé puis l'air entre les particules est chassé à l'aide de la force de compression, créant une cohésion entre les particules qui restent liées (Voir figure 9).

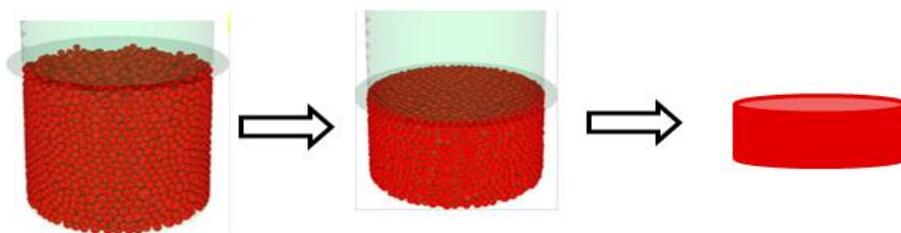


Figure 9 : Compression d'un granulé

Les comprimés sont ainsi obtenus à l'aide de presses à comprimer qui appliquent le mécanisme précédemment cité.

Il existe des presses alternatives et des presses rotatives, mais en industrie pharmaceutique seules les presses rotatives sont utilisées du fait de leur grande cadence. Les éléments principaux d'une presse rotative sont la tourelle, la trémie d'alimentation, les matrices montées sur la tourelle, les poinçons supérieurs et inférieurs formant des paires associées chacune à une matrice. En effet, la matrice et le poinçon inférieur forment un volume représentant la chambre de dosage, celle-ci accueille le mélange de poudres ou le granulé. Ensuite arrive le poinçon supérieur chargé de fermer le volume et de comprimer la quantité de mélange se trouvant dans la chambre de dosage. Le comprimé ainsi formé est éjecté par le poinçon inférieur. (21)

Le cycle compression débute par la fin de l'éjection du comprimé précédent, à ce stade les poinçons inférieur et supérieur se trouvent en position haute maximale. Le cycle se fait en 5 étapes (21) : (Voir figure 10)

- 1) Le remplissage

Par un mouvement rotatoire, la tourelle positionne l'outillage au niveau du distributeur de grains, le poinçon inférieur reprend sa position la plus basse pour recréer la chambre de dosage. Puis l'espace créé est complètement rempli.

- 2) Le dosage + l'arasage

Dans la suite de sa trajectoire rotative, la tourelle emmène le poinçon inférieur sur la came de dosage dont l'amplitude est réglée automatiquement par l'évaluation de forces de pression ou encore en jugeant le déplacement du poinçon supérieur. Une fois le volume de grain (ou poudre) ajusté, une barrette d'arasage vient racler l'excédent de matière qui est ensuite récupéré par l'intermédiaire d'une goulotte.

- 3) La pré-compression

Après l'arasage, le poinçon inférieur qui était légèrement remonté pour le dosage reprend sa position maximale basse. Le poinçon supérieur commence sa descente vers le poste de pré-compression et entre dans la matrice. A ce niveau, selon le procédé de fabrication, ce poste s'active ou s'inactive.

- 4) La compression

A cette étape, l'outillage se situe au poste de compression et à l'aide du poinçon supérieur, la transformation du grain en comprimé est réalisée.

- 5) L'éjection

L'étape finale du cycle est atteinte, le poinçon supérieur remonte en position maximale, le poinçon inférieur remonte également et éjecte le comprimé lui-même convoyé vers la sortie machine par le biais d'une barrette d'éjection. En outre il existe sur les presses un aiguillage permettant d'écarter les comprimés hors normes détectés.

En fin d'éjection, l'outillage se retrouve ainsi dans la position de départ le cycle reprend.

Aspect important en fabrication industrielle, après la compression des calculs de rendement doivent être effectués, les raisons seront détaillées dans les paragraphes suivants.

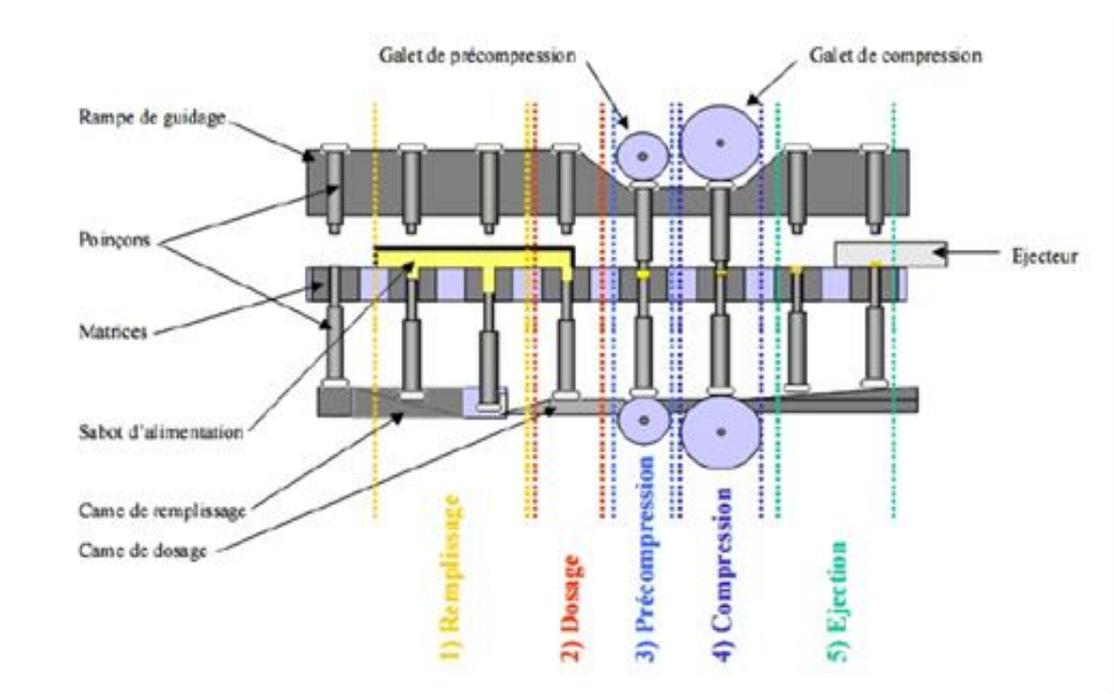


Figure 10 : Cycle de compression d'une presse rotative (14)

La figure 11 montre le schéma d'une presse rotative en trois dimensions :

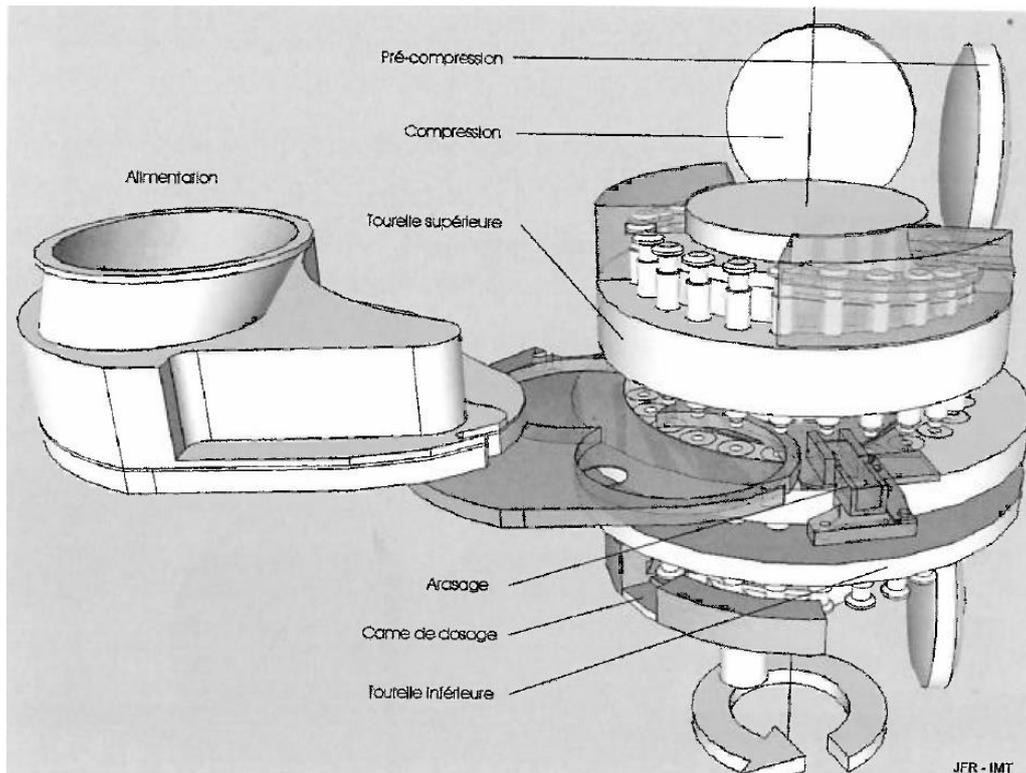


Figure 11 : Schéma 3D d'une presse rotative (21)

3. LES RENDEMENTS

3.1. Généralités sur les rendements

Rentabilité, productivité, pourcentage, rapport, performance, quantité produite, sont autant de termes utilisés pour faire référence au rendement dans les domaines de l'économie, l'énergie, l'agriculture, sans omettre l'industrie notamment l'industrie pharmaceutique. En général le rendement est le ratio entre la quantité engagée dans un procédé et la quantité obtenue en fin de ce procédé. D'ordinaire, il est exprimé en pourcentage.

3.1.1. Pourquoi calcule-t-on le rendement ?

En Production pharmaceutique le rendement est un indicateur important permettant en fin de production d'évaluer le résultat du process qui a été mis en œuvre. Cette importance peut se voir au travers des textes réglementaires pharmaceutiques que sont les Bonnes Pratiques de

Fabrication des médicaments à usage humain. En effet le rendement est mentionné plusieurs fois dans les BPF de la façon suivante :

“Rendement attendu

Quantité de matière ou pourcentage du rendement théorique escompté, à tout stade approprié de la production, basé sur les données précédentes issues du laboratoire, du pilote ou de la fabrication.

Rendement théorique

Quantité qui serait produite à tout stade approprié de la production, basée sur la quantité de matière qui doit être utilisée, en l'absence de toute perte ou d'erreur dans la production réelle“(2).

“4.17. La formule de fabrication doit comporter :

d) le rendement final attendu, avec les limites d'acceptation, et, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents“. (2)

“5.8. Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables“. (2)

“OPERATIONS DE FABRICATION : PRODUITS INTERMEDIAIRES ET VRAC

5.44. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé“ (2)

“Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés“. (2)

3.1.2. Formules de calcul du rendement

Dans notre cas : la compression pharmaceutique, nous distinguons trois types de rapports de fabrication qui sont le rendement de granulation (ou de mélange), le rendement produit et le rendement matière encore désigné sous le terme de réconciliation.

- Le rendement de granulation est le rapport entre la masse totale de matières premières chargées et la masse finale de grain pesée.

$$R1 = \frac{Mg}{Mt} \times 100$$

R1 = rendement de granulation

Mg = masse grain

Mt = masse totale mise en œuvre

- Le rendement produit est le rapport entre la masse de comprimés conformes obtenue et la masse de grain précédemment obtenue.

$$R2 = \frac{Mcp}{Mg} \times 100$$

R2 = rendement produit

Mcp = masse comprimés conformes

Mg = masse grain

- La réconciliation tient compte des déchets générés lors de la compression, c'est donc le rapport entre la somme des masses de comprimés conformes et de déchets générés et la masse de grain obtenue.

$$R3 = \frac{Mcp + Md}{Mg} \times 100$$

R3 = rendement matière (réconciliation)

Mcp = masse comprimés conformes

Md = masse déchets

Mg = masse grain

Ces résultats sont exprimés en pourcentage (%), leur conformité est évaluée grâce aux limites acceptables. Avant d'aller plus loin définissons quelques termes :

- Limite maximale de rendement : Pour un lot donné, il s'agit de la valeur au-dessus de laquelle le résultat du rendement ne devrait pas se trouver. En général elle est fixée à 100,0% qui est la valeur de rendement idéale à atteindre. (22)
- Limite minimale de rendement : Pour un lot donné, il s'agit de la valeur en-dessous de laquelle le résultat du rendement ne devrait pas descendre (22). Cette limite inférieure est fixée au cas par cas.

En somme, la notion de rendement renvoie à la capacité d'un procédé de transformation, à restituer des matières premières dans leur totalité sous forme de produits finis.

3.2. Comment construit-on les limites de rendement ?

3.2.1. Quelques généralités

Avant tout propos, voici comment les BPF définissent les spécifications dans son chapitre 4 : « *Spécifications : décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité* » (2). Plus précisément et toujours selon les BPF chapitre 4, les spécifications produits finis doivent comporter les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation. C'est donc dans cette dernière catégorie de spécifications que rentrent nos limites de rendement.

Pour tout paramètre de suivi, il faut donc spécifier des limites, le rendement ne déroge pas à la règle. En Industrie pharmaceutique les paramètres de suivi ont des spécifications déterminées selon les caractéristiques du produit mais également selon des référentiels tels que les

pharmacopées française, européenne voir américaine et japonaise. Mais pour les rendements il n'existe pas de référentiels officiels dictant ou donnant une méthode validée pour définir les spécifications. Dans les BPF un paragraphe parle brièvement du rendement et ses limites :

“Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés“ (2).

En pratique, la détermination des spécifications de rendement s'appuie sur les connaissances que l'on a du produit durant la phase de développement, surtout lors de la transposition industrielle. On peut également se baser sur les connaissances que l'on a d'autres produits avec un profil galénique similaire au produit en développement.

Les caractéristiques du produit jouent énormément dans la détermination de ces spécifications. Par exemple pour un produit solide donné, si malgré toutes les améliorations galéniques et technologiques possibles on a toujours un mélange qui colle facilement aux parois des équipements on lui attribuera des spécifications de rendements plus faibles qu'un produit qui n'adhère pas aux parois, car ce dernier aura tendance à générer naturellement plus de pertes.

Il faut noter que dans le cas d'un organisme de sous-traitance de production, l'avis du client sur les spécifications de rendement a un poids non négligeable. Parfois le sous-traitant récupère le produit avec des limites d'acceptation déjà posées pouvant être en décalage avec ses capacités techniques réelles.

Par ailleurs après la transposition industrielle du produit, pendant son cycle de vie industriel, on acquiert des connaissances suffisantes sur le comportement du produit à l'échelle industrielle, permettant de procéder à une étude historique pour réévaluer de façon plus précise et plus pointue les spécifications de rendement.

3.2.2. La Maîtrise statistique des procédés (MSP) (16) (23) (24)

La MSP constitue l'ensemble des méthodes et des actions permettant d'évaluer de façon statistique les performances d'un processus de production, et de décider de le régler, si nécessaire, pour maintenir les caractéristiques des produits stables et conformes aux spécifications retenues. L'objectif est de contrôler les paramètres influant du processus.

Dans l'industrie pharmaceutique la MSP s'applique par exemple à la validation des procédés, à la qualification des équipements de production de comprimés, de sachets, de seringues, de flacons, gélules et autres. La MSP est très adaptée pour améliorer la performance du processus, pour maîtriser les coûts de production car elle aide à fixer les valeurs cibles et les limites de contrôle permettant de garantir la qualité de la production tout en limitant la « sur-Qualité ».

L'outil de base de la MSP est la carte de contrôle, outil simple et efficace pour visualiser les tendances du paramètre suivi en fonction des limites posées (voir figure 12). Sur la figure 12, LCL est l'abréviation de « Lower control limit » qui signifie limite inférieure de contrôle et UCL est l'abréviation de « Upper control limit » signifiant limite supérieure de contrôle.

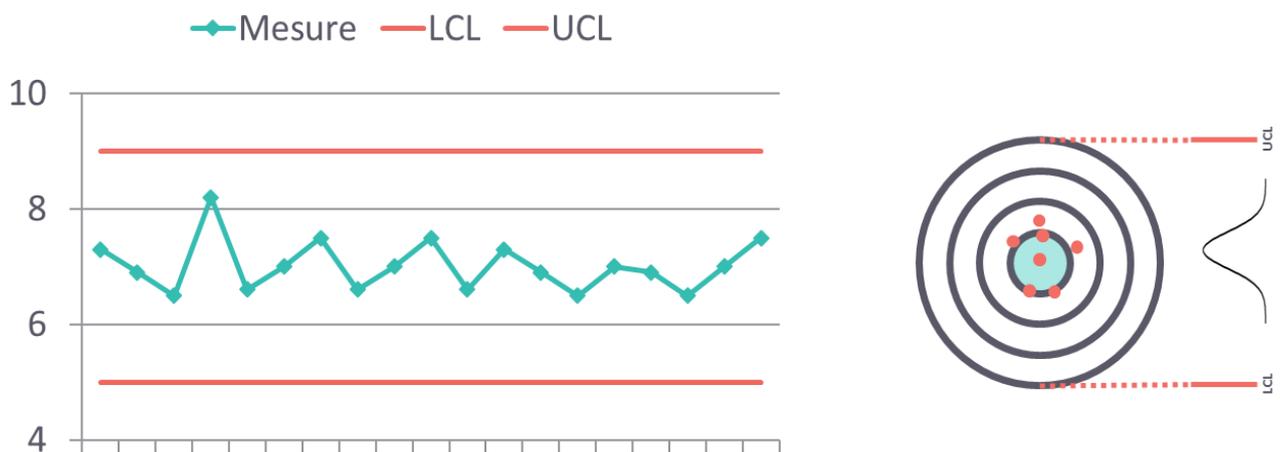


Figure 12 : Exemple de carte de contrôle (16)

Dans notre étude, la MSP va être appliqué aux valeurs du rendement via le recueil de données historiques et le tracé de cartes de contrôle par année pour un suivi des tendances annuelles et la comparaison de celles-ci.

Mais pour le calcul à proprement dit des nouvelles limites la méthode choisie est issue de la loi normale.

3.3. Le rendement : un indicateur qualité ?

3.3.1. Qu'est-ce qu'un indicateur qualité ?

La qualité est inhérente et essentielle à la manufacture et à l'usage des produits de santé, en l'occurrence les médicaments. Pour assurer la qualité de ces produits médicamenteux, il est

primordial de suivre toutes les variations liées à leur fabrication et pouvant impacter leur efficacité ou encore leur sécurité d'emploi.

D'une façon générale, un indicateur est une grandeur spécifique, observable et quantifiable, pouvant servir à mettre en évidence les changements obtenus ou les progrès accomplis par un processus en vue de la réalisation d'un effet spécifique. (25) (26)

Un indicateur qualité va donc permettre de jauger la qualité et d'apprécier son efficacité ou son inefficacité. Dans le secteur de la pharmacie industrielle, selon l'ICH Q10, la planification de la Qualité, ainsi que le système d'amélioration continue doivent intégrer des indicateurs de performance mesurant les progrès effectués dans la complétion des objectifs qualité. Ces derniers doivent être surveillés, communiqués régulièrement et engagés des actions appropriées.

Toujours selon l'ICH Q10 chapitre 4, paragraphe 4.1., ces indicateurs sont par exemple les réclamations, les déviations, les CAPA, les processus de gestion des changements, les retours d'information sur les activités sous-traitées, les processus d'auto-évaluation parmi lesquels les analyses de risque, de tendances et les audits, les évaluations externes telles les inspections réglementaires et les audits clients.

Un bon indicateur de performance de la qualité doit être objectif, et ces objectifs doivent être S.M.A.R.T. :



Figure 13 : 5 caractéristiques des objectifs d'un bon indicateur (27)

- Spécifique et Simple : ils doivent être précis, clair, facile à comprendre par l'ensemble des collaborateurs
- Mesurable : ils doivent être quantifiables et qualifiables avec la détermination d'un seuil à atteindre (dans le cas des rendements ce seuil peut être assimilé aux spécifications).

- Atteignable : L'atteinte des objectifs va nécessiter un effort considérable de la part des collaborateurs, il doit donc être raisonnable dans le bus de faire adhérer l'ensemble du personnel tout en les motivant.
- Réaliste : Ce critère rejoint le précédent dans la mesure où les objectifs doivent être réalisable
- Temporel : une limite dans le temps doit être définie. (28) (29)

3.3.2. Le suivi des rendements

Comme cela a été décrit dans le paragraphe 3.1. à chaque étape critique du procédé de fabrication des comprimés, un rendement est calculé c'est à dire en fin de granulation ou de mélange et en fin de compression. La valeur obtenue va indiquer si le procédé de fabrication implémenté a été capable d'atteindre l'objectif attendu.

Lorsque le rendement calculé est en dehors des limites acceptables, cela peut témoigner d'un éventuel écart de process :

- Si le rendement est trop bas, par exemple de 90% au lieu de 97% minimum attendu, et qu'en plus la tendance habituelle est autour de 98%, cela signifierait qu'un incident en cours de process ait généré une perte significative de matière. La réflexion s'orienterait ainsi vers la recherche des causes de cette perte pouvant être due à une défaillance du procédé, un dysfonctionnement machine, à une application inattentive des instructions de travail et autres.
- Si le rendement est trop élevé, par exemple 102% au lieu de 100% en limite haute, un risque critique de contamination croisé peut être relevé car cela signifierait que de la matière ait été créée en cours de process. Et dans ce cas l'hypothèse la plus probable serait que de la matière d'un lot précédent ait été retenue dans l'équipement. De plus en investiguant de façon plus poussée des problèmes de nettoyage inadapté pourraient se soulever (procédure non adaptée, formation insuffisante personnel...). Ce simple calcul de rendement peut éviter des problèmes qualité très sérieux car si le produit se retrouvait sur le marché sans ce contrôle, des patients pourraient être mis en danger.

Les rendements sont directement liés à la performance du procédé de fabrication, mais permettent de déceler et de traiter des problèmes directement liés à la qualité du produit fini ou

intermédiaire. Ils peuvent donc être utilisés comme indicateur de productivité mais également comme indicateur de Qualité.

Pour maîtriser le suivi des rendements, il faut que les limites acceptables soient correctement définies. Lorsqu'elles sont déterminées de façon arbitraire, elles ne peuvent plus être utilisées comme indicateur de qualité, et dans ce cas, certains écarts décelés peuvent correspondre à des fausses alertes.

En général les limites de rendement des procédés sont posées lors de la phase de transposition industrielle, elles sont alors basées sur les connaissances à court terme du produit, Au cours de la vie industrielle du produit, l'accumulation de données sur le produit doit faire l'objet d'études périodiques visant à réévaluer la pertinence des limites préalablement posées au risque d'avoir des limites figées qui ne se calquent pas sur les réelles capacités de du procédé.

En définitive le suivi du rendement est un indicateur qualité si et seulement si les spécifications sont déterminées avec maîtrise.

Après avoir décrit en détail le façonnage pharmaceutique, puis la fabrication des comprimés et les rendements associés, la seconde partie de cette thèse va détailler le projet de réévaluation des limites de rendement de compression d'un produit au sein d'une entreprise de façonnage pharmaceutique.

Dans l'état actuel des capacités de l'entreprise, il n'est pas envisageable d'initier un processus d'amélioration des performances des presses. L'option possible est d'ajuster les spécifications pour s'aligner sur nos capacités réelles.

PARTIE II :
ETUDE DES SPECIFICATIONS DE RENDEMENT D'UN
COMPRIME

Cette partie est le développement des investigations menées dans le cadre de la conduite d'un projet d'amélioration continue en entreprise, elle est basée sur la révision des spécifications de rendement d'un produit solide que nous allons nommer produit X. Mais avant d'exposer les investigations à proprement dites, il est intéressant de présenter le produit et son processus de fabrication.

1. PRODUIT X

Le produit X est l'un des produits médicamenteux se prêtant à la compression directe, ce qui simplifie son processus de fabrication qui se fait sans passer par une étape de granulation. Sa forme galénique est un comprimé nu sans pelliculage ni dragéification.

- Processus de fabrication du produit X

La démarche de fabrication à suivre est précisée dans le master du dossier de fabrication et la fiche de spécifications. Après les opérations de vide de salle, de nettoyage, de préparation des salles et de contrôle des pesées, la fabrication en elle-même se déroule en deux grandes étapes : le mélange des matières premières et la compression de ce mélange.

1.1. Phase de mélange



Figure 14 : Vue partielle de la salle de mélange du produit X

Deux prémélanges sont réalisés avant un mélange final :

- Un prémélange n°1 : constitué du principe actif et d'excipients, est préparé dans un fût en inox (voir figure 14).
- Un prémélange n°2 constitué des autres excipients

Puis dans un mélangeur octogonal (voir figure 14) les opérateurs introduisent du lactose et de la cellulose microcristalline préalablement passés au tamiseur rotatif, et y ajoutent le prémélange n°1 avant de mettre en route notre mélangeur pendant trois quarts d'heure. Après cette étape les opérateurs rajoutent le prémélange n°2 et remettent le mélangeur en marche.

Enfin le mélange prêt à la compression est réparti dans des containers en inox, des scellés sont ensuite apposés sur ceux-ci et les opérateurs contrôlent la masse finale du mélange obtenu (repère (B) sur la figure 15). Le rendement intermédiaire peut ainsi être calculé et reporté dans la partie réservée dans le dossier de lot (figure 15).

7. Feuille de rendement		
1. QUANTITÉ LANCÉE : 1 800 000 comprimés = = 540,00 Kg (A)		
2. QUANTITE APRES MELANGE FINAL (Principe actif + excipient)		
Quantité totale incorporée en Kg	(B)=	Kg
RENDEMENT PRODUIT Limites : 99,0 – 100,0 %	(B) x 100 =	% (A)
Nombre de containers	
Observations :		
J'atteste la vérification du rendement produit	Date de vérification	... / ... /20 
	Visa 

Figure 15 : Feuille de calcul du rendement intermédiaire (16)

1.2. Phase de compression

Après les vérifications de vide de ligne, de nettoyage et la préparation des salles, les opérateurs vérifient l'intégrité des scellés apposés en fin de mélange et alimentent les presses en poudre (voir figure 17). Ils effectuent ensuite les réglages de début d'ordre à l'aide de la fiche de spécifications en passant en mode d'utilisation manuelle de la presse. Les paramètres ciblés lors de ces ajustements sont : la masse moyenne des comprimés, l'épaisseur, la dureté, le temps de désagrégation, l'aspect des premières unités produites. Cette étape peut générer beaucoup de perte de matière surtout lorsqu'il s'agit d'un premier lot de campagne. Une fois les contrôles de démarrage conformes, Les opérateurs peuvent basculer en mode de compression automatique et continuer la compression en réalisant tous les IPC indiqués sur la fiche de spécifications ainsi que les prélèvements pour analyse physico-chimique.

En fin de compression, après les derniers contrôles, la quantité de comprimés obtenus ainsi que la quantité de déchets sont pesées et tracées dans le dossier de lot. Le calcul du rendement produit et du rendement matière peuvent ainsi être faits et reportés sur le formulaire de rendement (voir figure 16).

Les déchets correspondent à l'ensemble des pertes de matière survenues pendant la compression, par exemple toutes les éjections de comprimés non conformes aux réglages de démarrage et pendant la production, les pertes de poudre à l'aspiration.

N° de Lot :		
Taille de lot :	: 1 lot = 540,00Kg	= 1 800 000 comprimés
3. MASSE DES COMPRIMÉS		
Quantité obtenue	(C) = Kg	
Quantité à détruire	(D) = Kg	
RENDEMENT PRODUIT Limites : 97,5 – 100,0 %	$\frac{(C)}{(B)} \times 100 = \dots\dots\dots \%$	
RENDEMENT MATIERE Limites : 98,5 – 100,0 %	$\frac{(C) + (D)}{(B)} \times 100 = \dots\dots\dots \%$	
Indiquer la masse moyenne d'un comprimé	(E) = g	
⚠ Reporter la quantité obtenue (C) et la masse moyenne (E) sur la feuille de rendement du conditionnement		
Quantité théorique de comprimés	$\frac{(C)}{(E)} \times 1000 = \dots\dots\dots \text{cps}$	
Observations :		
J'atteste la vérification des calculs et informations ci-dessus	Date de vérification	... / ... / 20...
	Visa

Figure 16 : Formulaire de rendement en fin de compression (16)

Pour le produit X trois presses peuvent être utilisées, dans cette présentation elles sont nommées presse 1, presse 2 (que l'on peut observer sur la figure 17) et presse 3.



Figure 17 : Presse 2 du produit X

La figure 18 représente un jeu de poinçons et leur matrice utilisés pour le produit X.



Figure 18 : Jeu de Poinçons + Matrice du produit X

2. RENDEMENTS NON CONFORMES

Dans cette section, seront listés les anomalies de rendement du produit X ayant conduit à la mise en place du projet d'amélioration continue décrit dans le paragraphe 3 de cette partie II. Un rendement est non conforme si sa valeur est en dehors des spécifications prédéterminées, dans notre cas, nous constatons que les rendements hors limites obtenus sont inférieurs à la limite basse.

Les tableaux présentés donnent des références d'anomalies liées aux rendements non conformes. Dans le système de nomenclature des processus Qualité au sein de l'entreprise, les anomalies sont numérotées d'une façon particulière. Mais dans cette présentation, elles seront nommées selon la structure suivante : Anomalie X ; X étant le chiffre représentant l'ordre de survenue de l'anomalie de rendement pour l'année concernée. Ces anomalies sont traitées et stockées sur un système informatisé.

Anomalies	Rendement produit (97.5%-100.0%)
Anomalie 1	97.3%
Anomalie 2	96.6%
Anomalie 3	97.4%
Anomalie 4	97.3%
Anomalie 5	93.4%
Anomalie 6	93.5%
Anomalie 7	97.4%
Anomalie 8	95.0%
Anomalie 9	97.3%
Anomalie 10	96.4%

Tableau 1 : Anomalies de rendement 2014

10 anomalies sur 90 lots produits, soit 11,11%

Anomalies	Rendement produit (97.5%-100.0%)
Anomalie 1	95.9%
Anomalie 2	96.7%
Anomalie 3	96.8%
Anomalie 4	95.5%
Anomalie 5	97.4%
Anomalie 6	93.1%
Anomalie 7	97.3%
Anomalie 8	96.6%
Anomalie 9	97.2%

Tableau 2 : Anomalies de rendement 2015

9 anomalies sur 82 lots produits, soit 10,98%

Anomalies	Rendement produit (97.5%-100.0%)
Anomalie 1	96.8%
Anomalie 2	97.4%
Anomalie 3	97.2%

Tableau 3 : Anomalies de rendement 2016

Au vu de ces anomalies récurrentes le projet d'amélioration continue consistant à réviser les limites de rendements du produit X a été initié avec comme point de départ l'anomalie n°1 de l'année 2016. A partir de là, il a été décidé avec le donneur d'ordre que les anomalies de rendement concernant ce produit ne seraient ouvertes que si le rendement produit et le rendement matière étaient non conformes ou si le rendement produit était trop bas. En 2016 pour 69 lots produits, 20 avaient un rendement non conforme, soit 28,99%.

3. REEVALUATION DES SPECIFICATIONS DE RENDEMENT

Les limites de rendements du produit X ont été déterminées lors de la validation de son procédé de fabrication, la limite haute a été fixée à 100,0% et la limite basse à 97,5%. Ces limites n'ont pas été révisées depuis. En 2016, il a été proposé de réviser ces limites car considérées comme n'étant plus représentatives de la productivité actuelle.

3.1. Recueil des données

La première étape de notre étude a consisté à recueillir les données brutes permettant d'étudier les rendements de compression du produit X sur 3 années soit du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2016. Il s'agit du numéro de lot, la date de début de fabrication, la presse utilisée, la masse du grain obtenu, la masse des comprimés en sortie de presse, la masse des déchets, les anomalies de rendements en lien, et le fait qu'il s'agisse d'un premier lot de campagne ou non.

Plusieurs bases ont été utilisées pour récupérer ces données. Le numéro de lot, la date de début de fabrication, la masse du grain obtenu, la masse des comprimés en sortie de presse et la masse des déchets ont été extraits des formulaires de rendement envoyés au client. Concernant la presse utilisée et les premiers lots de campagne, pour chaque lot nous avons consulté les logbooks des trois presses de fabrication du produit X : Presse 1, Presse 2 et Presse 3. Enfin pour les anomalies de rendement sur chaque lot nous avons consulté Ennovprocess.

Néanmoins pour certains lots toutes les informations n'ont pas été trouvées dans ces bases donc le recueil a été fait directement dans les dossiers de lot archivés.

Les tableaux suivants ont ainsi été élaborés à partir des données recueillies et ont servi de base aux analyses. Le premier est celui de 2014, le second celui de 2015 et le troisième 2016. Ils ne sont affichés qu'en partie par soucis de lisibilité, les tableaux entiers se trouvent en annexes.

N° lot	Date de fabrication	Presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	Rdt produit(%)	Rdt matière(%)	Anomalie	1er lot?
Lot 1	06/01/2014	Presse 1	540,0	537,5	1,9	99,5	99,9		oui
Lot 2	07/01/2014	Presse 1	540,0	535,5	2,4	99,2	99,6		non
Lot 3	08/01/2014	Presse 1	540,0	534,4	4,0	99,0	99,7		non
Lot 4	08/01/2014	Presse 1	540,0	536,7	3,3	99,4	100,0		non
Lot 5	09/01/2014	Presse 1	540,0	538,2	1,2	99,7	99,9		non
Lot 6	10/02/2014	Presse 2	539,2	524,7	8,3	97,3	98,9	Anomalie 1	oui
Lot 7	12/02/2014	Presse 3	540,0	521,4	13,4	96,6	99,0	Anomalie 2	oui
Lot 8	12/02/2014	Presse 3	539,6	529,5	7,6	98,1	99,5		non
Lot 9	14/02/2014	Presse 3	540,0	531,8	6,5	98,5	99,7		non
Lot 10	17/02/2014	Presse 3	540,0	526,9	8,5	97,6	99,1		non
Lot 11	18/02/2014	Presse 3	540,0	525,7	8,4	97,4	98,9	Anomalie 3	non
Lot 12	18/02/2014	Presse 3	540,0	526,5	9,1	97,5	99,2		non
Lot 13	20/02/2014	Presse 3	540,0	526,6	10,2	97,5	99,4		non
Lot 14	25/03/2014	Presse 3	539,4	528,6	8,3	98,0	99,5		oui
Lot 15	25/03/2014	Presse 3	540,0	525,4	10,1	97,3	99,2	Anomalie 4	non
Lot 16	27/03/2014	Presse 3	540,0	504,4	28,4	93,4	98,7	Anomalie 5	non
Lot 17	27/03/2014	Presse 3	540,0	505,0	28,7	93,5	98,8	Anomalie 6	non
Lot 18	28/03/2014	Presse 3	539,8	527,4	9,3	97,7	99,4		non
Lot 19	01/04/2014	Presse 3	540,0	530,8	6,6	98,3	99,5		non
Lot 20	01/04/2014	Presse 2	540,0	529,4	9,0	98,0	99,7		oui
Lot 21	02/04/2014	Presse 2	540,0	527,4	7,5	97,7	99,1		non
Lot 22	02/04/2014	Presse 2	540,0	535,6	4,4	99,2	100,0		non
Lot 23	03/04/2014	Presse 2	540,0	528,0	5,5	97,8	98,8		non
Lot 24	03/04/2014	Presse 2	540,0	537,1	2,9	99,5	100,0		non
Lot 25	04/04/2014	Presse 2	540,0	531,3	6,0	98,4	99,5		non
Lot 26	08/04/2014	Presse 2	540,0	536,5	3,4	99,4	100,0		non
Lot 27	09/04/2014	Presse 2	540,0	530,8	5,3	98,3	99,3		non
Lot 28	19/05/2014	Presse 2	540,0	532,1	5,5	98,5	99,6		oui
Lot 29	21/05/2014	Presse 2	540,0	529,3	6,6	98,0	99,2		non
Lot 30	22/05/2014	Presse 2	540,0	533,4	2,8	98,8	99,3		non
Lot 31	23/05/2014	Presse 2	540,0	535,7	3,9	99,2	99,9		non
Lot 32	24/05/2014	Presse 2	540,0	533,7	4,2	98,8	99,6		non
Lot 33	28/05/2014	Presse 2	540,0	533,4	3,3	98,8	99,4		non
Lot 34	28/05/2014	Presse 2	540,0	526,0	9,8	97,4	99,2	Anomalie 7	non
Lot 35	29/05/2014	Presse 2	540,0	530,0	9,0	98,1	99,8		non
Lot 36	29/05/2014	Presse 2	540,0	532,5	4,7	98,6	99,5		non
Lot 37	02/06/2014	Presse 2	540,0	529,2	5,6	98,0	99,0		non
Lot 38	02/06/2014	Presse 3	539,4	512,6	21,8	95,0	99,1	Anomalie 8	oui
Lot 39	03/06/2014	Presse 3	540,0	534,6	4,4	99,0	99,8		non
Lot 40	03/06/2014	Presse 3	540,0	531,4	6,6	98,4	99,6		non
Lot 41	04/06/2014	Presse 2	540,0	534,4	3,2	99,0	99,6		oui
Lot 42	05/06/2014	Presse 2	540,0	536,3	2,6	99,3	99,8		non
Lot 43	06/06/2014	Presse 2	540,0	534,0	3,5	98,9	99,5		non
Lot 44	10/06/2014	Presse 2	540,0	534,5	2,8	99,0	99,5		non
Lot 45	12/06/2014	Presse 2	540,0	533,8	5,0	98,9	99,8		non
Lot 46	13/06/2014	Presse 2	540,0	535,4	9,0	99,1	100,8		non
Lot 47	16/06/2014	Presse 2	540,0	527,5	9,4	97,7	99,4		non
Lot 48	07/07/2014	Presse 2	540,0	530,1	7,2	98,2	99,5		oui
Lot 49	07/07/2014	Presse 2	540,0	528,7	7,4	97,9	99,3		non
Lot 50	08/07/2014	Presse 2	540,0	533,0	6,7	98,7	99,9		non
Lot 51	09/07/2014	Presse 2	540,2	525,5	11,6	97,3	99,4	Anomalie 9	non
Lot 52	10/07/2014	Presse 2	540,0	532,3	6,0	98,6	99,7		non
Lot 53	11/07/2014	Presse 2	540,0	530,6	6,4	98,3	99,4		non
Lot 54	15/07/2014	Presse 2	540,0	533,3	5,1	98,8	99,7		non
Lot 55	16/07/2014	Presse 2	540,0	535,6	3,8	99,2	99,9		non
Lot 56	16/07/2014	Presse 3	540,0	520,5	14,5	96,4	99,1	Anomalie 10	oui

Tableau 4 : Recueil des données du produit X en 2014

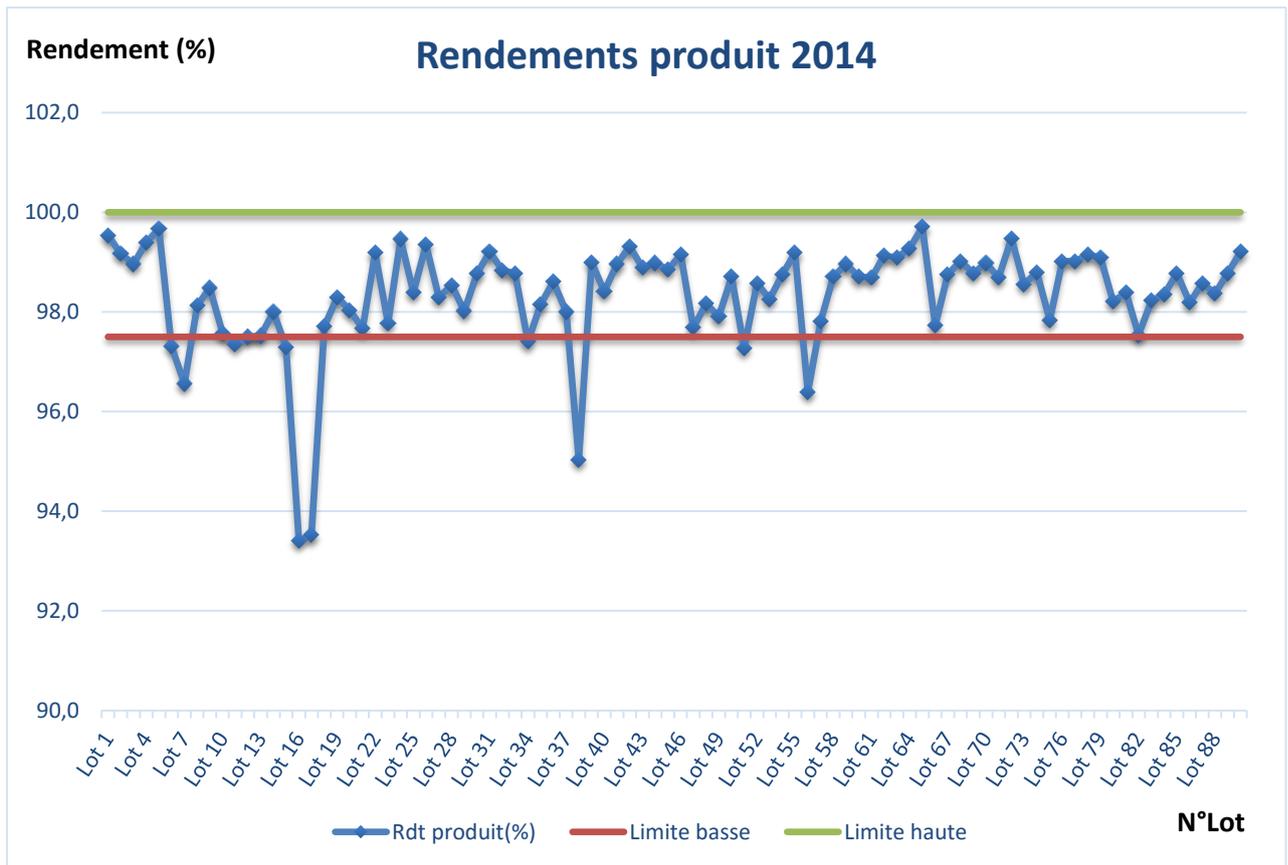


Figure 19 : Carte de contrôle du rendement produit en 2014

N° lot	Date de fabrication	Presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	Rdt produit(%)	Rdt matière (%)	Anomalie	1er lot?
Lot 1	06/01/2015	Presse 3	539,0	530,2	5,736	98,4	99,4		oui
Lot 2	06/01/2015	Presse 3	540,0	530,4	5,020	98,2	99,2		non
Lot 3	07/01/2015	Presse 3	540,0	530,7	7,400	98,3	99,6		non
Lot 4	07/01/2015	Presse 3	540,0	530,2	7,700	98,2	99,6		non
Lot 5	08/01/2015	Presse 3	540,0	517,9	19,700	95,9	99,6	Anomalie 1	non
Lot 6	08/01/2015	Presse 3	540,0	534,7	3,600	99,0	99,7		non
Lot 7	08/01/2015	Presse 3	540,0	531,2	6,600	98,4	99,6		non
Lot 8	09/01/2015	Presse 3	540,0	522,2	16,600	96,7	99,8	Anomalie 2	non
Lot 9	12/01/2015	Presse 3	540,0	533,0	5,900	98,7	99,8		non
Lot 10	12/01/2015	Presse 3	540,0	533,9	5,900	98,9	100,0		non
Lot 11	14/01/2015	Presse 3	540,0	533,6	4,500	98,8	99,6		non
Lot 12	23/02/2015	Presse 3	539,4	522,1	0,300	96,8	96,8	Anomalie 3	oui
Lot 13	23/02/2015	Presse 3	540,0	531,2	6,700	98,4	99,6		non
Lot 14	25/02/2015	Presse 3	540,0	515,7	15,700	95,5	98,4	Anomalie 4	non
Lot 15	25/02/2015	Presse 2	540,0	532,5	5,600	98,6	99,6		oui
Lot 16	02/03/2015	Presse 2	540,0	535,0	2,200	99,1	99,5		non
Lot 17	02/03/2015	Presse 2	540,0	534,3	2,500	98,9	99,4		non
Lot 18	31/03/2015	Presse 2	539,6	533,7	3,800	98,9	99,6		non
Lot 19	01/04/2015	Presse 2	540,0	532,2	5,700	98,6	99,6		non
Lot 20	02/04/2015	Presse 2	538,4	533,7	4,500	99,1	100,0		non
Lot 21	03/04/2015	Presse 2	540,0	536,2	3,000	99,3	99,9		non
Lot 22	07/04/2015	Presse 2	540,0	526,1	11,100	97,4	99,5	Anomalie 5	non
Lot 23	11/05/2015	Presse 3	540,0	502,6	34,400	93,1	99,4	Anomalie 6	oui
Lot 24	11/05/2015	Presse 2	540,0	528,3	10,100	97,8	99,7		oui
Lot 25	12/05/2015	Presse 2	540,0	526,85	11,400	97,6	99,7		non
Lot 26	13/05/2015	Presse 2	540,0	532,4	4,378	98,6	99,4		non
Lot 27	13/05/2015	Presse 2	540,0	526,3	9,400	97,5	99,2		non
Lot 28	18/05/2015	Presse 2	540,0	527,4	8,000	97,7	99,1		non
Lot 29	18/05/2015	Presse 2	540,0	528,9	3,600	97,9	98,6		non
Lot 30	19/05/2015	Presse 3	540,0	536,6	1,900	99,4	99,7		non
Lot 31	20/05/2015	Presse 3	540,0	532,7	6,600	98,6	99,9		non
Lot 32	27/05/2015	Presse 2	540,0	532,6	5,200	98,6	99,6		oui
Lot 33	01/06/2015	Presse 2	540,0	534,3	5,300	98,9	99,9		non
Lot 34	01/06/2015	Presse 2	538,4	530,6	6,700	98,6	99,8		non
Lot 35	02/06/2015	Presse 2	540,0	530,3	5,000	98,2	99,1		oui
Lot 36	02/06/2015	Presse 2	540,0	532,9	3,600	98,7	99,4		non
Lot 37	03/06/2015	Presse 2	540,0	536,1	2,000	99,3	99,6		non
Lot 38	04/06/2015	Presse 2	540,0	534,1	3,100	98,9	99,5		non
Lot 39	08/06/2015	Presse 2	540,0	535,2	4,600	99,1	100,0		non
Lot 40	01/07/2015	Presse 2	539,8	530,0	5,700	98,2	99,2		oui
Lot 41	02/07/2015	Presse 2	540,0	535,2	2,000	99,1	99,5		non
Lot 42	03/07/2015	Presse 2	540,0	534,5	3,400	99,0	99,6		non
Lot 43	04/07/2015	Presse 2	540,0	534,5	2,600	99,0	99,5		non
Lot 44	06/07/2015	Presse 2	540,0	534,6	3,700	99,0	99,7		non
Lot 45	07/07/2015	Presse 2	540,0	533,2	3,400	98,7	99,4		non
Lot 46	08/07/2015	Presse 2	540,0	534,7	2,200	99,0	99,4		non
Lot 47	09/07/2015	Presse 2	540,0	534,0	4,100	98,9	99,6		non
Lot 48	09/07/2015	Presse 2	540,0	533,5	2,200	98,8	99,2		non
Lot 49	10/07/2015	Presse 2	540,0	536,2	2,300	99,3	99,7		non
Lot 50	13/07/2015	Presse 2	540,0	534,2	4,500	98,9	99,8		non
Lot 51	27/08/2015	Presse 2	540,0	527,2	8,600	97,6	99,2		oui
Lot 52	28/08/2015	Presse 2	540,0	530,6	5,900	98,3	99,4		non
Lot 53	31/08/2015	Presse 2	540,0	529,3	7,000	98,0	99,3		non
Lot 54	01/09/2015	Presse 2	540,0	527,8	7,500	97,7	99,1		non
Lot 55	02/09/2015	Presse 2	540,0	525,5	7,700	97,3	98,7	Anomalie 7	non
Lot 56	03/09/2015	Presse 2	540,0	527,2	9,800	97,6	99,4		non

Tableau 5 : Recueil des données du produit X en 2015

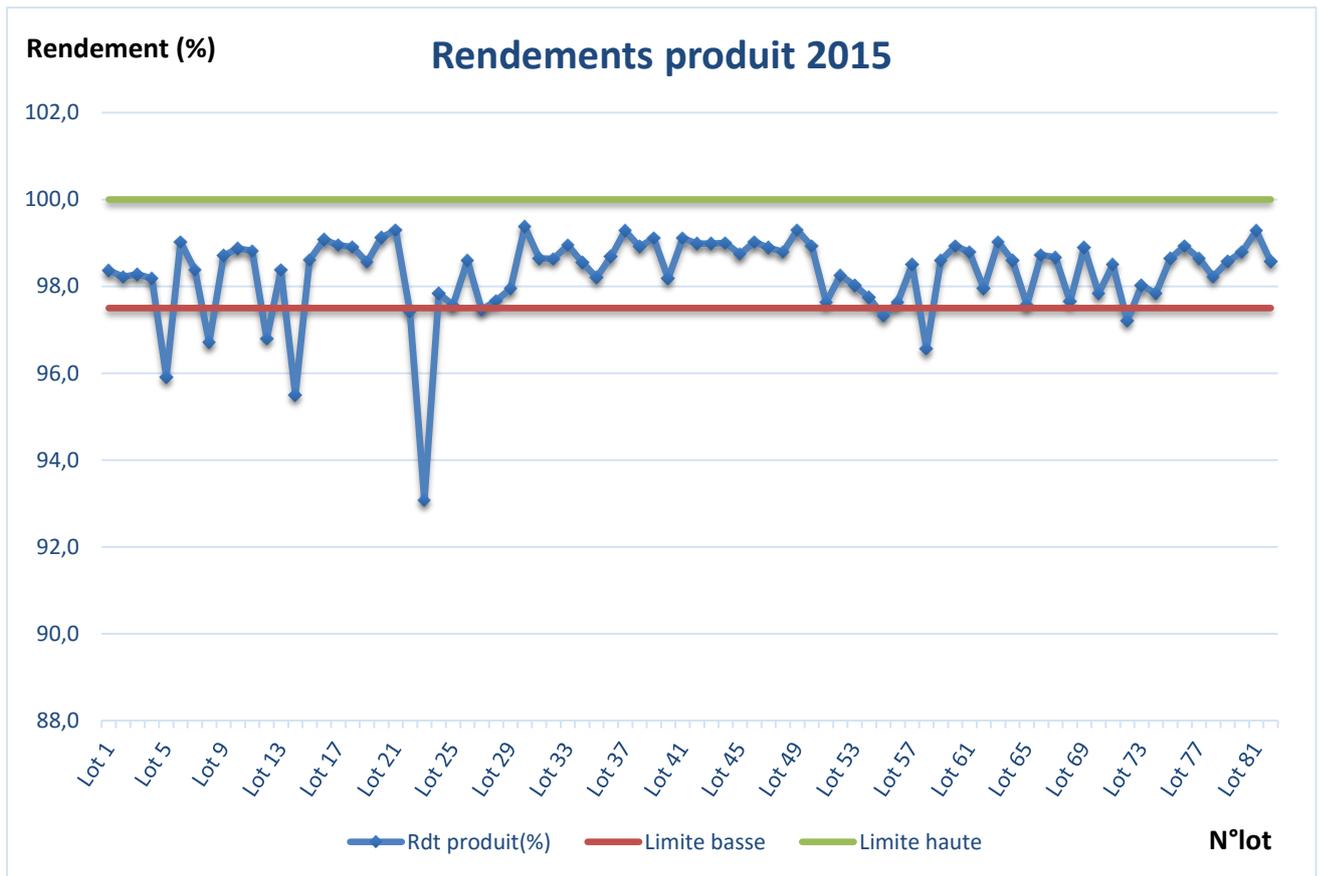


Figure 20 : Carte de contrôle du rendement produit en 2015

N° lot	Date de fabrication	presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	rdt produit(%)	rdt matière(%)	Anomalie	1er lot ?
Lot 1	13/01/2016	presse 3	540,0	374,0	160,2	69,3	98,6	Anomalie 1	oui
Lot 2	14/01/2016	Presse 2	539,4	527,7	9,0	97,8	99,5	-	oui
Lot 3	18/01/2016	Presse 2	538,8	532,1	4,5	98,8	99,6	-	non
Lot 4	18/01/2016	Presse 2	539,8	534,1	2,9	98,9	99,5	-	non
Lot 5	21/01/2016	Presse 2	539,0	533,6	2,8	99,0	99,5	-	non
Lot 6	21/01/2016	Presse 2	540,0	529,3	4,0	98,0	98,8	-	non
Lot 7	22/01/2016	Presse 2	539,2	530,5	5,4	98,4	99,4	-	non
Lot 8	04/02/2016	Presse 2	538,2	525,6	5,7	97,7	98,7	-	oui
Lot 9	05/02/2016	Presse 2	538,6	521,1	13,5	96,8	99,3	Anomalie 2	non
Lot 10	08/02/2016	Presse 2	539,8	528,2	6,1	97,9	99,0	-	non
Lot 11	09/02/2016	Presse 2	540,0	525,8	7,0	97,4	98,7	Anomalie 3	non
Lot 12	10/02/2016	Presse 2	539,0	524,0	13,2	97,2	99,7	Anomalie 4	non
Lot 13	11/02/2016	Presse 2	539,4	527,2	8,0	97,7	99,2	-	non
Lot 14	23/03/2016	Presse 2	540,0	523,2	13,3	96,9	99,4	-	oui
Lot 15	23/03/2016	Presse 2	540,0	528,6	8,2	97,9	99,4	-	non
Lot 16	24/03/2016	Presse 2	540,0	529,4	6,1	98,0	99,2	-	non
Lot 17	24/03/2016	Presse 2	540,0	528,7	7,3	97,9	99,3	-	non
Lot 18	25/03/2016	Presse 2	540,0	531,3	6,1	98,4	99,5	-	non
Lot 19	29/03/2016	Presse 2	540,0	521,4	12,6	96,6	98,9	-	non
Lot 20	29/03/2016	Presse 2	540,0	527,1	8,8	97,6	99,2	-	non
Lot 21	30/03/2016	Presse 2	540,0	526,5	10,5	97,5	99,4	-	oui
Lot 22	31/03/2016	Presse 2	540,0	532,3	4,5	98,6	99,4	-	non
Lot 23	17/05/2016	Presse 2	540,0	513,8	18,5	95,1	98,6	-	oui
Lot 24	17/05/2016	Presse 2	540,0	517,4	19,6	95,8	99,4	-	non
Lot 25	17/05/2016	Presse 2	540,0	518,3	19,1	96,0	99,5	-	non
Lot 26	13/06/2016	Presse 2	539,0	527,4	8,2	97,8	99,4	-	oui
Lot 27	13/06/2016	Presse 2	539,4	522,2	12,6	96,8	99,1	-	non
Lot 28	14/06/2016	Presse 2	540,0	525,2	7,4	97,3	98,6	-	non
Lot 29	14/06/2016	Presse 2	537,8	528,0	4,1	98,2	98,9	-	non
Lot 30	14/06/2016	Presse 2	540,0	531,4	8,6	98,4	100,0	-	non
Lot 31	14/06/2016	Presse 2	539,8	529,4	6,2	98,1	99,2	-	non
Lot 32	15/06/2016	Presse 2	540,0	525,2	8,2	97,3	98,8	-	non
Lot 33	15/06/2016	Presse 2	540,0	530,8	4,1	98,3	99,1	-	non
Lot 34	16/06/2016	Presse 2	540,0	530,8	6,6	98,3	99,5	-	non
Lot 35	16/06/2016	Presse 2	540,0	522,9	9,1	96,8	98,5	-	non
Lot 36	18/07/2016	Presse 2	540,0	525,6	10,3	97,3	99,2	-	oui
Lot 37	19/07/2016	Presse 2	540,0	517,2	15,6	95,8	98,7	-	non
Lot 38	20/07/2016	Presse 2	540,0	522,0	14,9	96,7	99,4	-	non
Lot 39	21/07/2016	Presse 2	540,0	531,5	6,0	98,4	99,5	-	non
Lot 40	22/08/2016	Presse 2	538,8	509,9	21,3	94,6	98,6	-	oui
Lot 41	23/08/2016	Presse 2	540,0	530,0	7,0	98,1	99,4	-	non
Lot 42	23/08/2016	Presse 2	540,0	534,4	3,2	99,0	99,6	-	non
Lot 43	25/08/2016	Presse 2	540,0	531,7	5,8	98,5	99,5	-	non
Lot 44	26/08/2016	Presse 2	540,0	531,5	6,6	98,4	99,6	-	non
Lot 45	31/08/2016	Presse 2	540,0	529,0	9,9	98,0	99,8	-	oui
Lot 46	31/08/2016	Presse 2	540,0	533,4	4,1	98,8	99,5	-	non
Lot 47	01/09/2016	Presse 2	540,0	530,6	7,9	98,3	99,7	-	non
Lot 48	01/09/2016	Presse 2	540,0	536,2	2,8	99,3	99,8	-	non
Lot 49	02/09/2016	Presse 2	540,0	530,6	6,0	98,3	99,4	-	non
Lot 50	02/09/2016	Presse 2	540,0	535,6	4,1	99,2	99,9	-	non
Lot 51	14/09/2016	Presse 2	538,8	535,7	2,1	99,4	99,8	-	non
Lot 52	19/09/2016	Presse 2	540,0	533,5	4,4	98,8	99,6	-	non
Lot 53	20/09/2016	Presse 2	540,0	535,5	3,3	99,2	99,8	-	non
Lot 54	21/09/2016	Presse 2	540,0	536,4	2,5	99,3	99,8	-	non
Lot 55	13/10/2016	Presse 2	538,2	525,6	8,4	97,7	99,2	-	oui
Lot 56	13/10/2016	Presse 2	540,0	529,5	7,4	98,1	99,4	-	non

Tableau 6 : Recueil des données du produit X en 2016

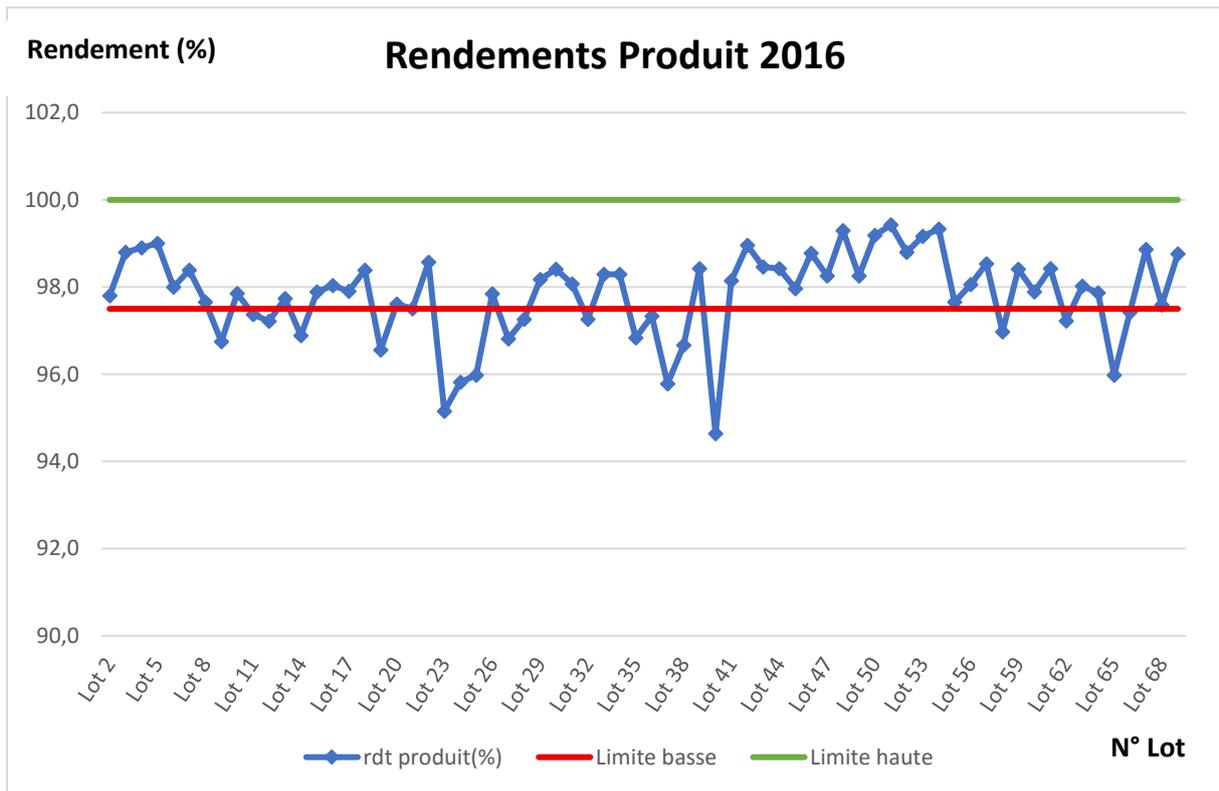


Figure 21 : Carte de contrôle du rendement produit en 2016

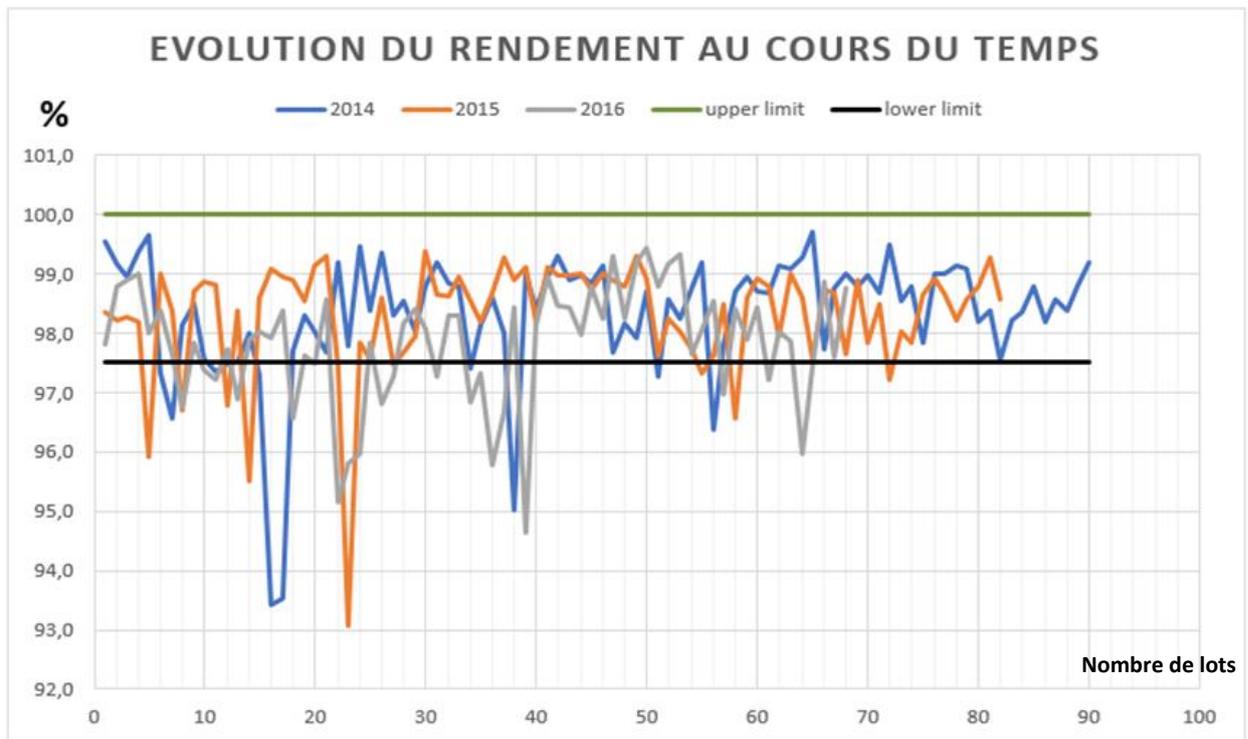


Figure 22 : Carte de contrôle du rendement produit sur trois ans

Le graphique (figure 22) ci-dessus représente la superposition des courbes de tendance des rendements du produit X pour 2014, 2015 et 2016.

Les courbes de l'évolution des rendements de compression du produit X pour 2014, 2015, et 2016 sont superposables. Pour chacune d'elles quelques valeurs sont hors tendance mais l'ensemble reste relativement homogène. Cela traduit donc une constance dans le temps de l'ordre de rendement obtenu.

3.2. Analyse en fonction des 1ers lots de campagne / lots en cours de campagne

Les figures 23, 24 et 25 représentent les proportions de rendements dans les limites (conformes) et celles des rendements hors limites (non conformes) obtenus selon le fait qu'il s'agisse de premiers lots de campagne ou de lots en cours de campagne.

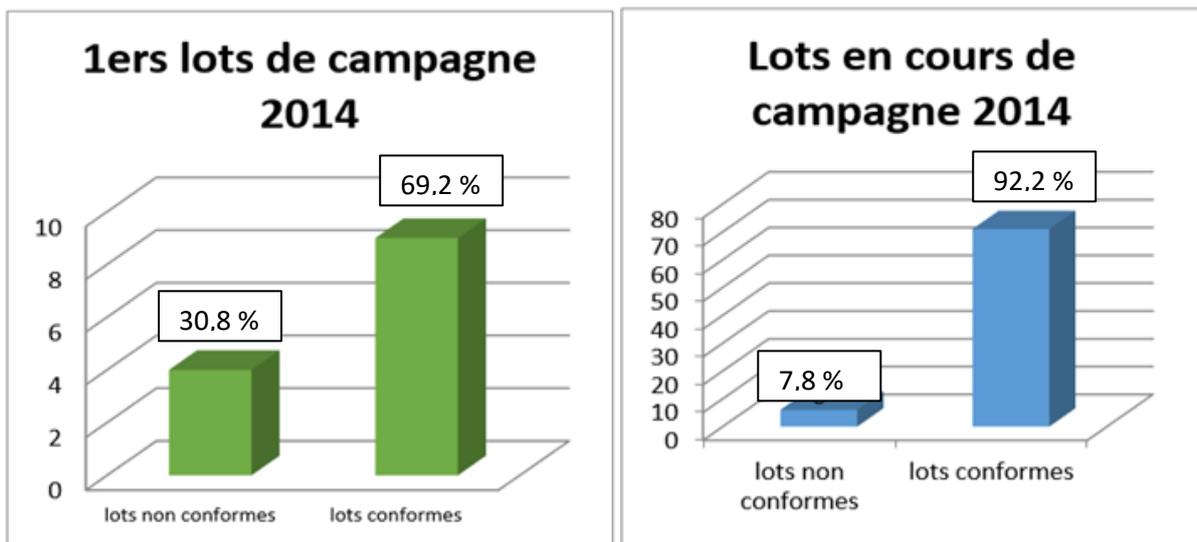


Figure 23 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2014

En 2014 sur 13 premiers lots de campagne 4, soit 30,8% sont en dessous de la limite basse de rendement fixée à 97,5%. En revanche pour les lots en cours de campagne, 6 sur 77 soit 7,8% sont en dessous des limites de rendement fixées. Plus de rendements hors limites ont ainsi été obtenus pour les premiers lots de campagne proportionnellement aux lots en cours de campagne.

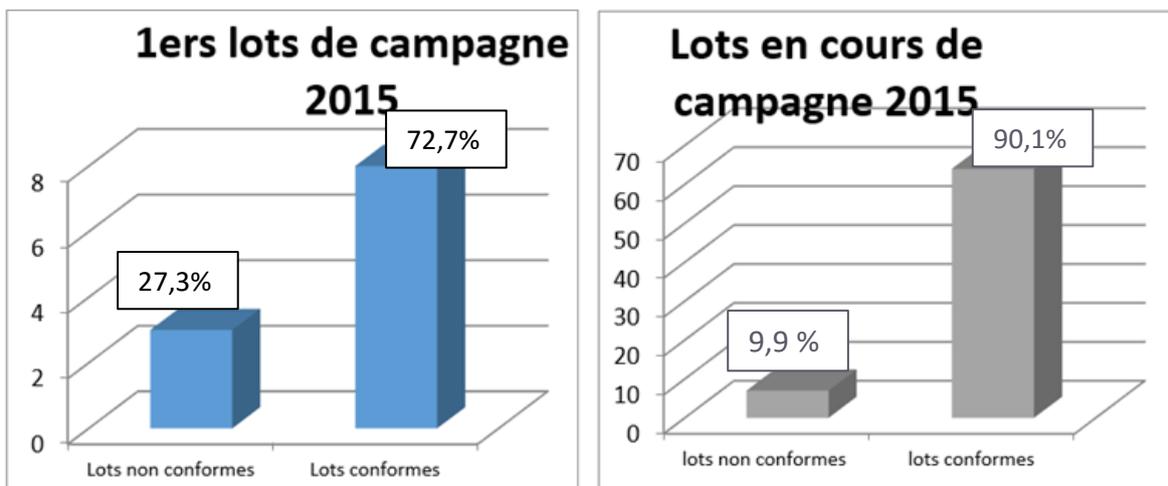


Figure 24 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2015

En 2015 sur 11 premiers lots de campagne 3, soit un tiers sont en dessous des rendements attendus alors que pour les lots en cours de campagne 7 lots sur 71 soit un dixième sont non conformes. Comme en 2014, la proportion de rendements hors limites est plus élevée lorsqu'il s'agit de premiers lots de campagne.

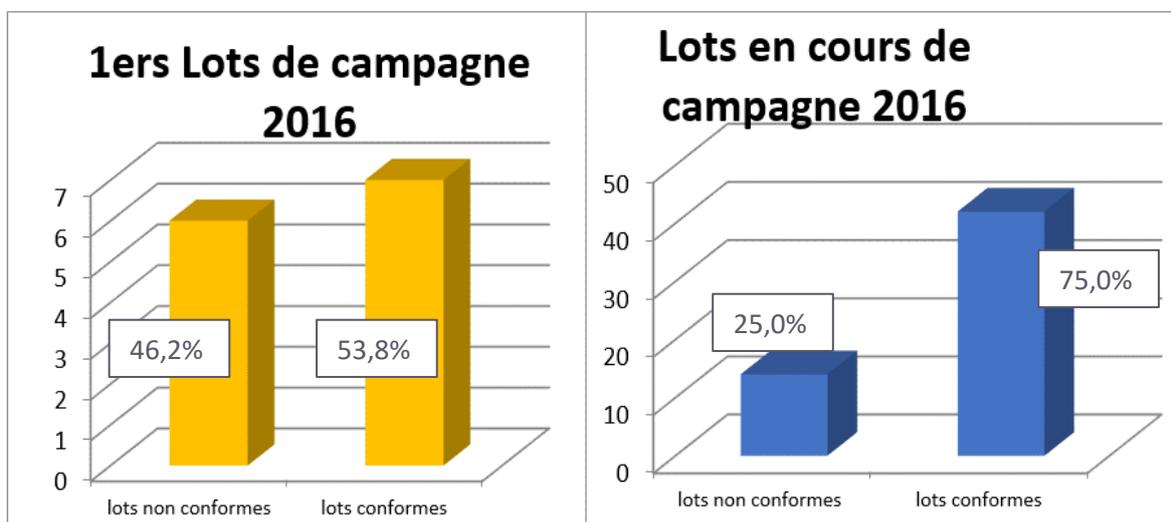


Figure 25 : Comparaison 1ers lots de campagne VS lots en cours de campagne 2016

En 2016 sur 13 premiers lots de campagne 6 soit près de la moitié sont en dessous des limites attendues alors que pour les lots en cours de campagne, 14 lots sur 56 soit un quart sont non conformes. Comme en 2014 et 2015 les rendements hors limite sont en plus grande proportion pour les premiers lots de campagne.

En 2014, 2015 et 2016, les résultats montrent bien que pour les premiers lots de campagne, la proportion de lots avec un rendement non conforme est au moins deux fois plus importante que lorsqu'il s'agit de lots en cours de campagne.

Le facteur premier lot de campagne a donc certainement un impact sur l'obtention de rendements non conformes après la compression du fait des réglages de démarrage de machine à comprimer plus importants.

3.3. Analyse par presse

Les figures 26, 27 et 28 représentent les proportions de rendements dans les limites (conformes) et les proportions de rendements hors limites (non conformes) obtenus selon la machine à comprimer utilisée.

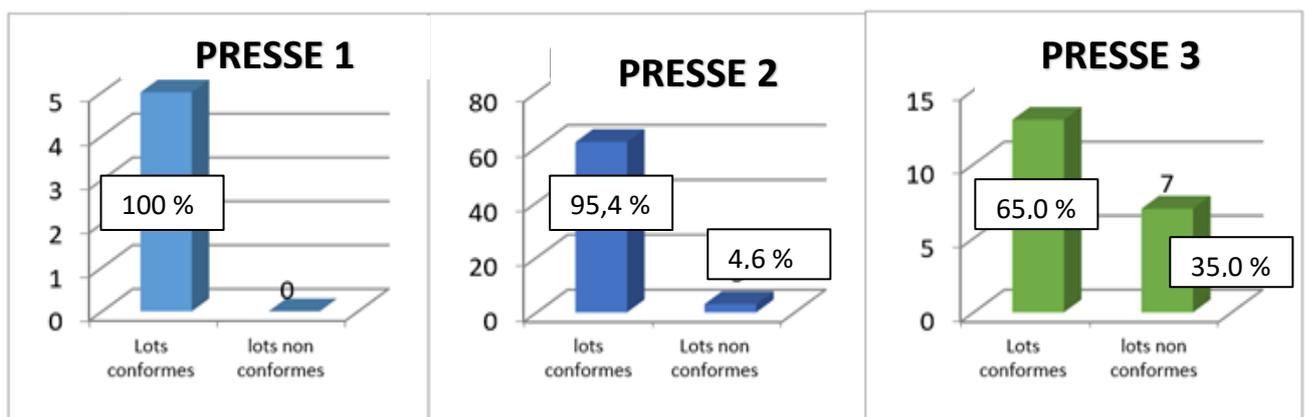


Figure 26 : Comparaison des rendements par presse 2014

En 2014 3 compresseuses ont été utilisées pour la fabrication du vrac de Produit X : la presse 1, la presse 2, et la presse 3. Pour les 90 lots fabriqués en 2014, la presse la plus utilisée était la presse 2 avec 65 lots, dont 3 soit un vingtième avec un rendement non conforme. Ensuite vient la presse 3 avec 20 lots, dont 7 soit près d'un tiers en dessous de 97,5%. Enfin la presse 1 pour seulement 5 lots qui ont tous un rendement conforme.

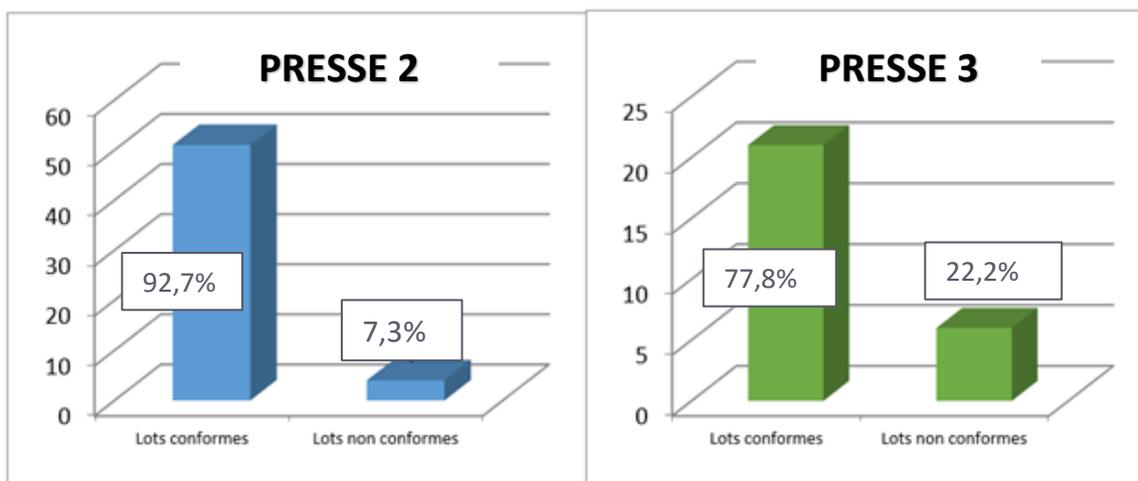


Figure 27 : Comparaison des rendements par presse 2015

En 2015 2 compresseuses ont été utilisées pour la fabrication de 82 lots : La presse 2 avec 55 lots dont 4 soit près d'un quatorzième avec un rendement non conforme. La presse 3 avec 27 lots dont 6 soit près d'un cinquième avec un rendement en dessous de la limite basse fixée.

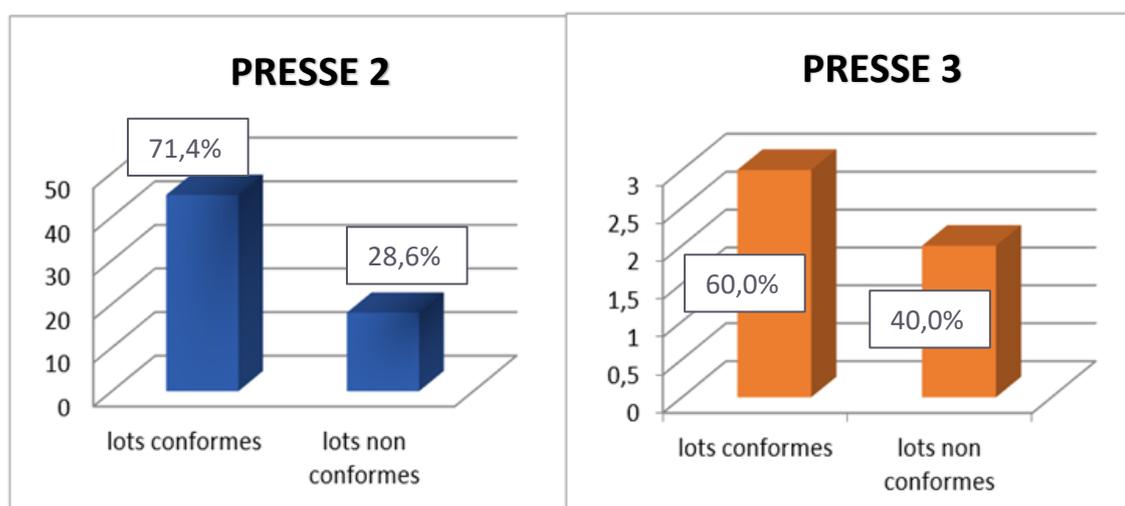


Figure 28 : Comparaison des rendements par presse 2016

En 2016 les 69 lots de produit X ont été comprimés sur la presse 2 et la presse 3. Quasiment tous les lots soit 63 ont été fait sur la presse 2 avec 18 lots au rendement non conforme soit plus d'un tiers des lots fabriqués sur cette presse. Sur la presse 3 seulement 6 lots ont été fabriqués. Sur ces 6 lots le lot 1 n'est pas pris en compte dans les analyses car son rendement très bas de 69,3% est dû à une anomalie qui a conduit à la destruction de plusieurs fûts. En conséquence sur 5 lots, 2 présentent un rendement non conforme.

La presse 1 n'ayant été utilisée qu'en 2014 et pour seulement 5 lots, elle ne fournit pas assez de données pour être comparée de façon significative aux deux autres presses.

En 2016 les données exploitables pour la presse 3 ne sont que sur 5 lots contre 63 pour la presse 2 donc la comparaison de ces 2 presses n'est valable qu'en 2014 et 2015.

Au vu des résultats précédents proportionnellement aux nombres de lots fabriqués sur chaque presse, on observe plus de lots avec un rendement non conforme lorsqu'on utilise la presse 2. Mais il est important de noter que le nombre de lots par presse n'est pas significatif pour une comparaison parfaite.

3.4. Origine des rendements non conformes

Les données recueillies nous permettent d'observer qu'après l'étape de mélange de notre produit X, on récupère quasiment toujours la totalité des quantités introduites donc un rendement de 100%.

Pour être conforme à toutes les spécifications de masse moyenne, d'aspect, de dureté, d'épaisseur, et de temps de désintégrations, les presses doivent être ajustées. Les réglages des paramètres requis génèrent inévitablement beaucoup d'éjections et donc de perte de matière.

Cette affirmation est confortée par le fait que lorsqu'on est en premier lot de campagne, les réglages des presses sont plus importants générant plus de pertes et donc un rendement de compression plus faible. En effet lorsqu'on change de produit sur la presse, les poinçons, matrices et autres équipements à changer sont démontés puis ceux du nouveau produit sont remontés. Naturellement la machine requiert plus de réglages.

La majorité des pertes engendrées au cours de la compression viennent donc des phases de réglages de la presse au démarrage de la production. Les rendements non conformes pris en compte dans cette étude surviennent avec un fonctionnement normal des presses sans survenue d'incident de production.

L'objectif de l'étude n'est pas d'améliorer la productivité des presses mais d'ajuster les limites de rendements aux capacités du procédé de compression.

3.5. Normalité de la variable rendements

Lorsqu'une variable aléatoire suit une loi normale au sein d'une population, le tracé de sa courbe est en forme de cloche (courbe de Gauss). Dans notre cas la variable aléatoire correspond au rendement et la population aux différents lots produits. Les courbes des figures 29, 30 et 31 illustrent le tracé selon la loi normale de la distribution des rendements en 2014, 2015 et 2016

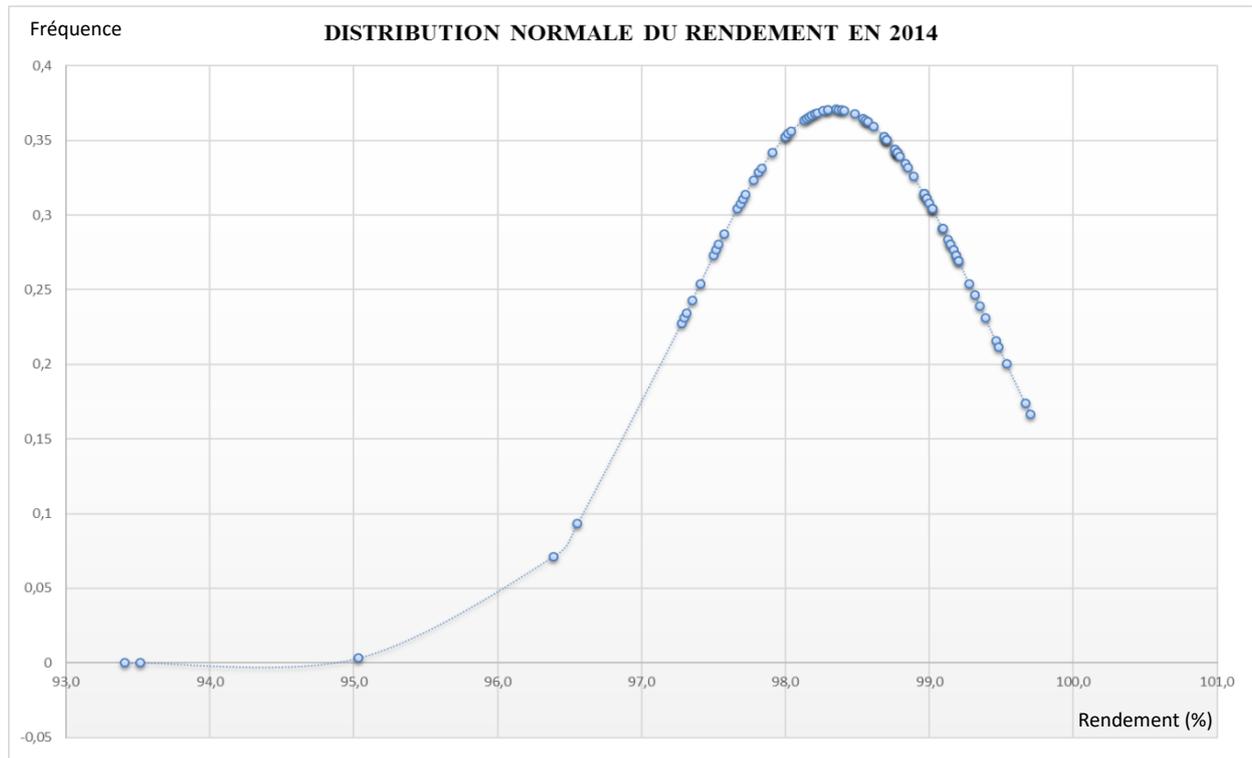


Figure 29 : Courbe en cloche des rendements en 2014

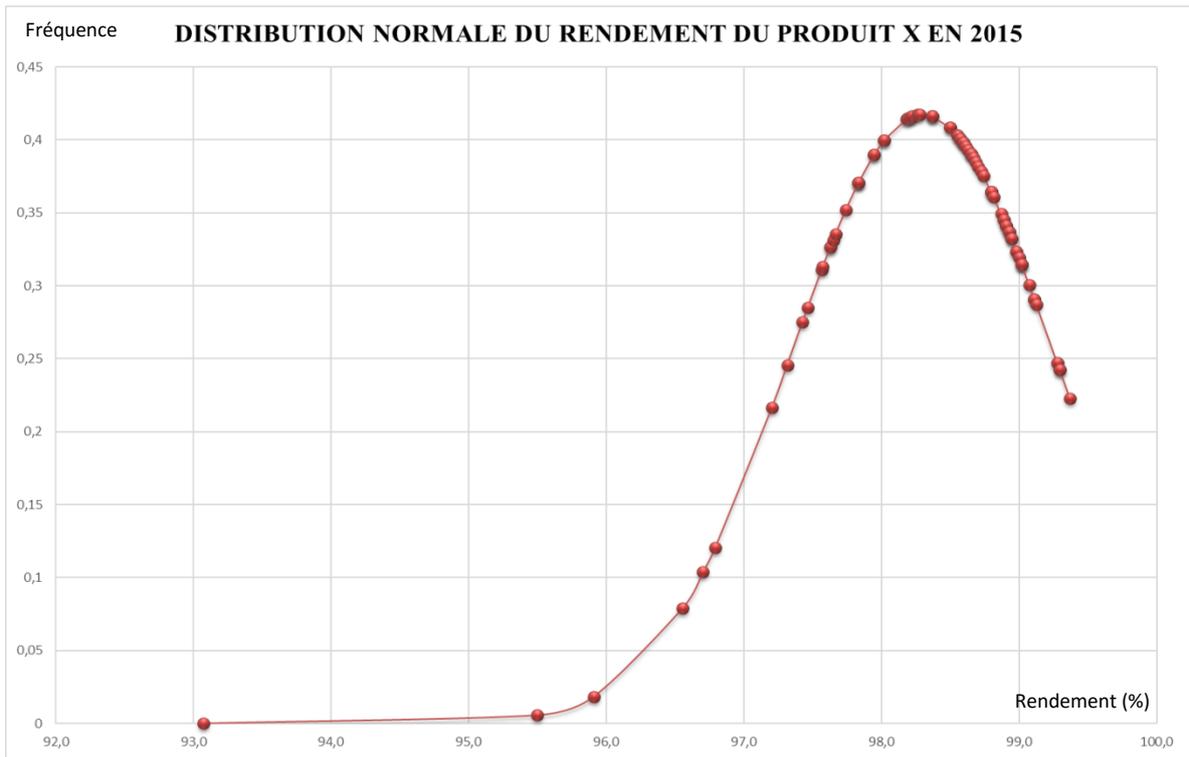


Figure 30 : Courbe en cloche des rendements en 2015

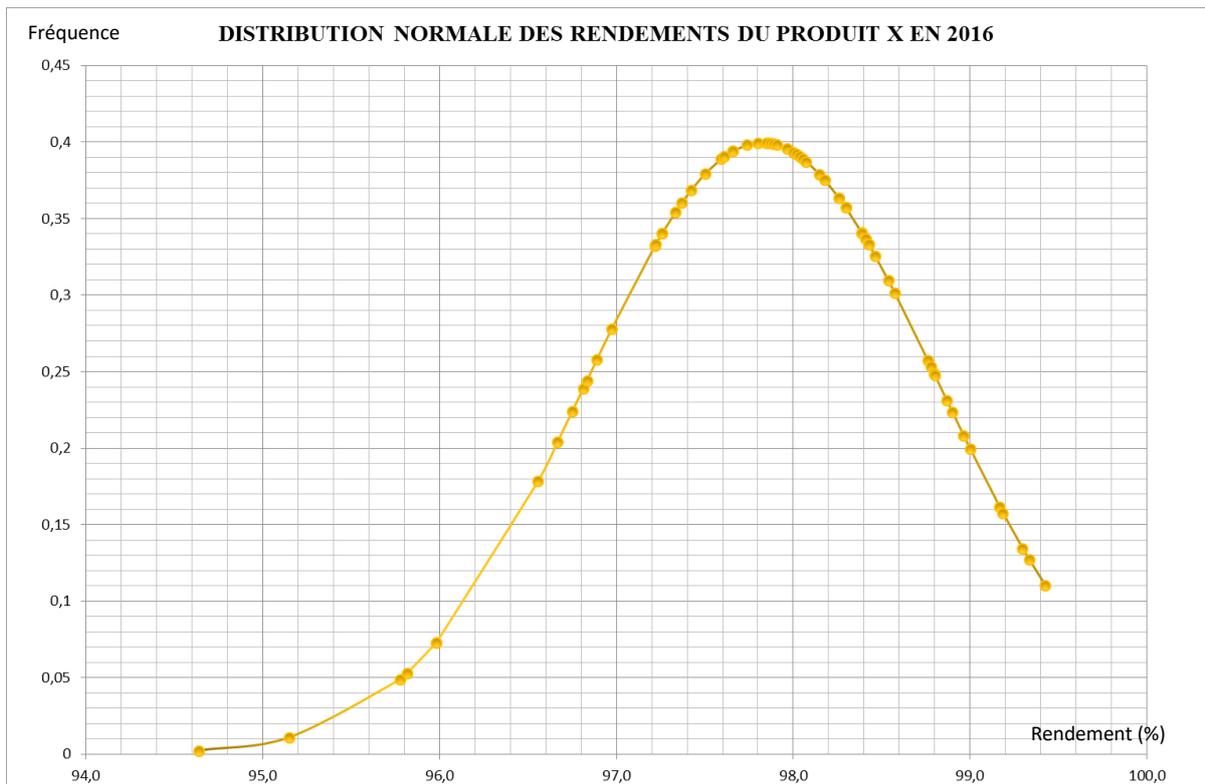


Figure 31 : Courbe en cloche des rendements en 2016

Pour les trois années les précédents graphiques montrent bien des courbes en cloche, notre variable rendement peut être considérée comme suivant la loi normale pour chaque année.

3.6. Révision des limites de rendement

La méthode de calcul choisie est une estimation de la moyenne des rendements avec un intervalle de confiance à 95% en suivant la loi normale. On considère que les rendements suivent chaque année une distribution normale $N(\mu, \sigma^2)$, où μ est la moyenne des rendements produit pour chaque année et σ l'écart type de cette moyenne. La formule utilisée pour calculer Les limites est $[\mu - 2\sigma; \mu + 2\sigma]$.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Année	μ (%)	Σ	$\mu - 2\sigma$	$\mu + 2\sigma$
2014 (μ_1)	98,3	1,069770396	96,2	100,5
2015 (μ_2)	98,3	0,955734804	96,4	100,2
2016 (μ_4)	97,8	0,998212027	95,8	99,8
Moyenne ($\mu_1 / \mu_2 / \mu_3$)	98,2	1,007905742	96,1	100,2

Tableau 7 : Tableau de calcul de l'estimation des nouvelles limites

Avec ces résultats nous pouvons ainsi proposer des nouvelles limites de rendement produit : **[96,5%-100,0 %]**

Nous avons choisi 96,5% plutôt que 96,0% qui est l'arrondi à la décimale près de 96,1% ($\mu - 2\sigma$) pour que l'écart entre la limite basse des nouvelles spécifications et la limite basse des spécifications de rendement préexistantes (97,5%) ne soit pas trop important. Pour la limite haute nous restons à 100,0% car en théorie cette valeur ne doit pas être dépassée.

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

Les deux figures suivantes représentent les cartes de contrôle montrant l'évolution des rendements au cours du temps avec les spécifications à réévaluer, et avec les nouvelles spécifications proposées. En les comparant, nous pouvons observer que la distribution des points des courbes de tendances est bien plus homogène et plus représentative avec les nouvelles limites plutôt qu'avec celles qui sont utilisées actuellement.

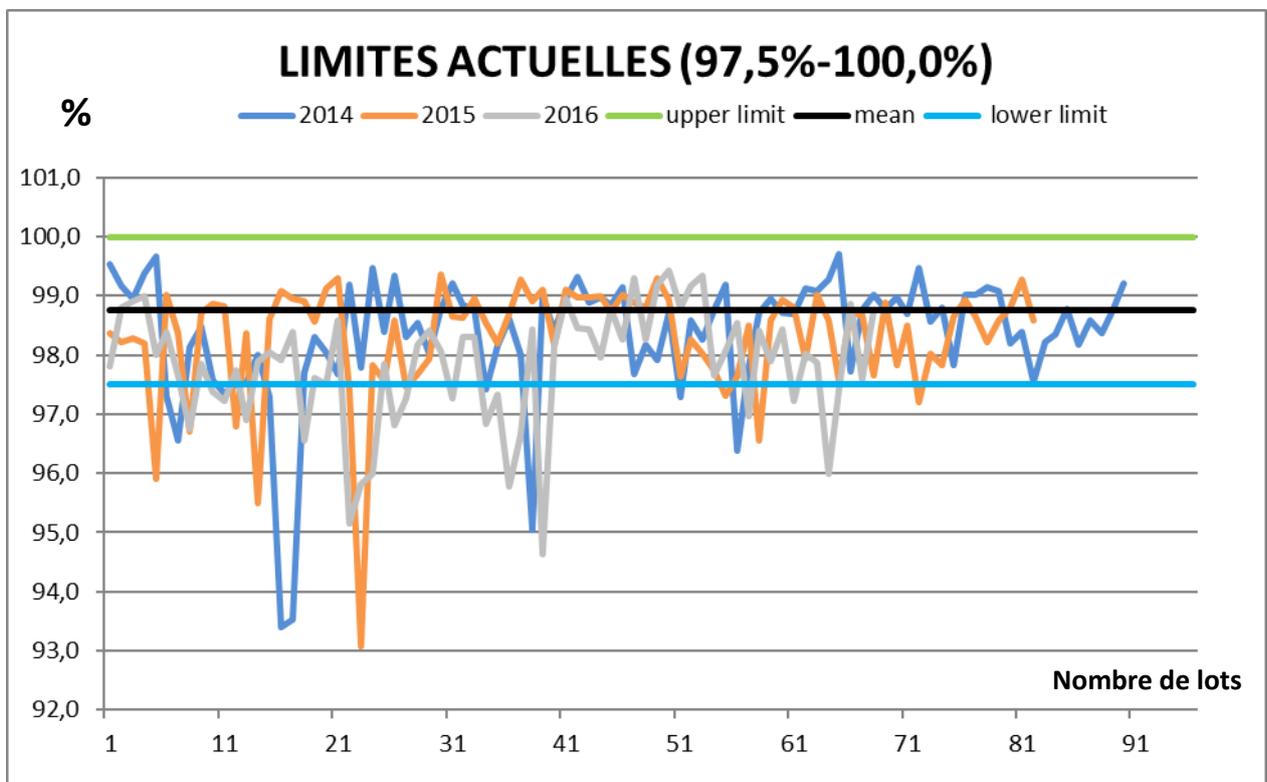


Figure 32 : Carte de contrôle des rendements produits avec les limites à redéfinir

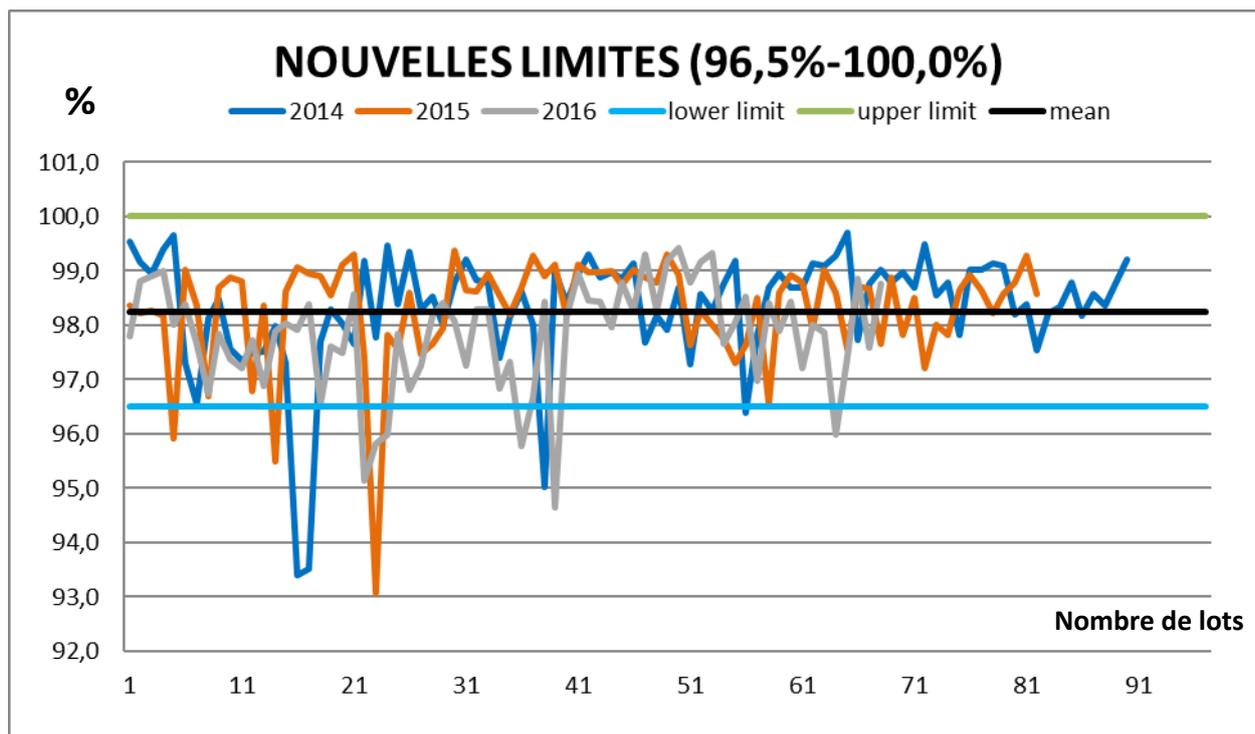


Figure 33 : Carte de contrôle des rendements produits avec les limites recalculées

Comme cité dans la première partie de cette thèse, un bon indicateur qualité doit avoir des objectifs SMART, dans notre étude, l'indicateur est le rendement et ses objectifs sont d'être dans les limites posées. Contrairement aux limites nouvellement déterminées, les limites précédemment posées n'étaient pas totalement SMART car elles n'étaient pas réalistes et n'étaient trop souvent pas atteintes avec un fonctionnement normal des presses à comprimer.

Néanmoins, il est important de noter que malgré le fait que les nouvelles limites soient mieux adaptées aux performances réalisées ces trois dernières années donc plus SMART, certains résultats de rendement restent hors limite. En effet des investigations plus poussées ont à posteriori été réalisées sur ces points et la cause ressortant reste le fait qu'il y ait eu beaucoup de pertes aux réglages de la machine, d'autant plus il s'agit de premiers lots de campagne. Il n'y a pas eu d'autres incidents survenus en cours de compression pouvant expliquer ces rendements.

CONCLUSION

Grâce aux investigations, à l'application de la maîtrise statistique des procédés (MSP) et à la loi normale, les spécifications de rendements de compression du produit X ont été recalculées et proposées au donneur d'ordre : [96,5%-100,0%] au lieu de [97,5%-100,0%]. La future mise en place de ces nouvelles limites va permettre de mieux suivre les rendements. Comme décrit dans le texte, le rendement est un bon indicateur Qualité si ses limites acceptables ont été correctement définies. Désormais avec ces nouvelles spécifications, lorsqu'une non-conformité apparaîtra, elle sera le témoin d'un réel problème et non lié au fonctionnement normal des compresseuses.

Au-delà de l'aspect qualité, le fait de poser des spécifications plus fiables augmentent la confiance et la satisfaction du donneur d'ordre, dans la mesure où le façonnier est dans une optique d'amélioration continue de la qualité. En effet le fait de procéder à une réévaluation d'un paramètre d'un procédé déjà validé, permet de confirmer ou de remettre en cause sa pertinence. C'est exactement ce que permet de faire les revues annuelles produits prescrites dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Cet aspect est d'autant plus important que l'entreprise est un sous-traitant et qu'elle est constamment soumise à une forte pression réglementaire, à la satisfaction des laboratoires clients et à la concurrentialité des autres façonniers.

Toujours dans un souci d'amélioration de la qualité, il n'est pas inintéressant de réaliser une étude plus poussée sur les valeurs de rendement restant en dessous des nouvelles limites proposées. Pour aller encore plus loin, le façonnier étant un sous-traitant devant rendre des comptes à son donneur d'ordre, l'évaluation de l'impact financier de ces rendements hors limites pourrait déclencher la mise en place d'actions plus fortes axées sur les équipements comme par exemple l'achat de presses dont les réglages de démarrage serait automatiques et génèreraient moins de pertes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nouvelle L. Les façonniers au chevet de la pharmacie. usinenouvelle.com/ [Internet]. 6 févr 2014 [cité 3 nov 2017]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/les-faconniers-au-chevet-de-la-pharmacie.N237380>
2. ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION [Internet]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/1)
3. Code de la santé publique - Article L5124-1. Code de la santé publique.
4. Façonnage : Roche : le site de Fontenay sous Bois devient Cenexi et s'ouvre à la production à façon - Industrie Pharmaceutique [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/faconnage-roche-le-site-de-fontenay-sous-bois-devient-cenexi-et-s-ouvre-a-la-production-a-facon,11578>
5. Services [Internet]. Cenexi. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cenexi.com/services/>
6. Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique.
7. A3P - La sous-traitance et l'industrie pharmaceutique (La Vague 36) [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.a3p.org/index.php/articles-techniques-et-scientifiques/1170-la-sous-traitance-et-l%E2%80%99industrie-pharmaceutique-la-vague-36.html>
8. Le façonnage, un nouveau modèle pharmaceutique. La Croix [Internet]. 4 mai 2014 [cité 12 oct 2017]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Actualite/Economie-Entreprises/Economie/Le-faconnage-un-nouveau-modele-pharmaceutique-2014-05-04-1145388>
9. Abecassis P, Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. Horiz Strat. 2008;7(1):111-39.
10. Code de la santé publique - Article L5125-23. Code de la santé publique.
11. plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_medicaments_generiques_24mars2015.pdf
12. BELGTRAND M. Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche.
13. xerfi. Etude façonnage pharmaceutique [Internet]. [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: http://www.xerfi.com/presentationetude/Le-faconnage-pharmaceutique_5CHE39
14. FELD Anne-Claire. Technologies et intérêts des comprimés bicouches. Université de Strasbourg; 2017.
15. Comprimé - Acadpharm [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprim%C3%A9>
16. Documentation interne à l'entreprise.

17. Compression.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur:
<http://www.pharmaetudes.com/ressources/3-annee-pharmacie/galenique/Compression.pdf>
18. wouessi_djewe_denis_p05.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2017]. Disponible sur:
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p05/wouessi_djewe_denis_p05.pdf
19. Granulation.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2017]. Disponible sur:
<http://www.pharmaetudes.com/ressources/3-annee-pharmacie/galenique/Granulation.pdf>
20. prilling spray chilling ou spray cooling | Innov IA [Internet]. 2014 [cité 6 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.innov-ia.com/notre-savoir-faire/prilling>
21. LEVACHER Eric, BAFLIN Jean-Yves, BROSSEAU Eloi, BROSSIER Pascal, CHEVALIER Gérard, DE GROOTE Kristof, et al. Bonnes pratiques d'utilisation des outillages de compression. 1^{re} éd. France: IMT Editions; 2013. 88 p.
22. Liow YHJ. Framework for the determination of yield limits In pharmaceutical operations [Internet] [Thesis]. Massachusetts Institute of Technology; 2010 [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/62672>
23. Les principes de la maîtrise statistique des procédés [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.bluelean.fr/blog/outils-6-sigma/la-maitrise-statistique-des-procedes-et-les-cartes-de-contrrole.html>
24. MSP / SPC - Maîtrise statistique des processus [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.commentprogresser.com/msp.html>
25. Indicateurs [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur:
<http://www.endvawnow.org/fr/articles/336-indicateurs.html>
26. Indicateurs de performance | Seratec [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur:
<http://www.serateclab.com/indicateurs-de-performance>
27. smart [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur:
<http://www.performancemagazine.org/setting-targets-in-performance-measurement-how-do-numbers-work/smart/>
28. L'élégance de l'indicateur - SMART KPI [Internet]. Lean Digestion. 2014 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.leandigestion.fr/elegance-des-indicateurs-smart-kpi/>
29. [Définition] Les objectifs S.M.A.R.T (Spécifique, Mesurable, Accessible, Réaliste, Temporel) [Internet]. Digital Insiders. 2016 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur:
<https://digitalinsiders.feelandclic.com/decouvrir/definition-objectifs-s-m-a-r-t-specifique-mesurable-accessible-realiste-temporel>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ANNEXES

ANNEXE 1 : RECUEIL DES DONNEES DU PRODUIT X EN 2014

Produit X 2014

N° lot	Date de fabrication	Presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	Masse moyenne cp (g)	Rdt produit(%)	Rdt matière(%)	Anomalie	1er lot?
Lot 1	06/01/2014	Presse 1	540,0	537,5	1,9	0,2995	99,5	99,9		oui
Lot 2	07/01/2014	Presse 1	540,0	535,5	2,4	0,3011	99,2	99,6		non
Lot 3	08/01/2014	Presse 1	540,0	534,4	4,0	0,3001	99,0	99,7		non
Lot 4	08/01/2014	Presse 1	540,0	536,7	3,3	0,3001	99,4	100,0		non
Lot 5	09/01/2014	Presse 1	540,0	538,2	1,2	0,2998	99,7	99,9		non
Lot 6	10/02/2014	Presse 2	539,2	524,7	8,3	0,2989	97,3	98,9	Anomalie 1	oui
Lot 7	12/02/2014	Presse 3	540,0	521,4	13,4	0,3010	96,6	99,0	Anomalie 2	oui
Lot 8	12/02/2014	Presse 3	539,6	529,5	7,6	0,2986	98,1	99,5		non
Lot 9	14/02/2014	Presse 3	540,0	531,8	6,5	0,2976	98,5	99,7		non
Lot 10	17/02/2014	Presse 3	540,0	526,9	8,5	0,2993	97,6	99,1		non
Lot 11	18/02/2014	Presse 3	540,0	525,7	8,4	0,2999	97,4	98,9	Anomalie 3	non
Lot 12	18/02/2014	Presse 3	540,0	526,5	9,1	0,3002	97,5	99,2		non
Lot 13	20/02/2014	Presse 3	540,0	526,6	10,2	0,2979	97,5	99,4		non
Lot 14	25/03/2014	Presse 3	539,4	528,6	8,3	0,2988	98,0	99,5		oui
Lot 15	25/03/2014	Presse 3	540,0	525,4	10,1	0,2990	97,3	99,2	Anomalie 4	non
Lot 16	27/03/2014	Presse 3	540,0	504,4	28,4	0,2994	93,4	98,7	Anomalie 5	non
Lot 17	27/03/2014	Presse 3	540,0	505,0	28,7	0,2997	93,5	98,8	Anomalie 6	non
Lot 18	28/03/2014	Presse 3	539,8	527,4	9,3	0,2995	97,7	99,4		non

Lot 19	01/04/2014	Presse 3	540,0	530,8	6,6	0,3003	98,3	99,5		non
Lot 20	01/04/2014	Presse 2	540,0	529,4	9,0	0,2996	98,0	99,7		oui
Lot 21	02/04/2014	Presse 2	540,0	527,4	7,5	0,3008	97,7	99,1		non
Lot 22	02/04/2014	Presse 2	540,0	535,6	4,4	0,3004	99,2	100,0		non
Lot 23	03/04/2014	Presse 2	540,0	528,0	5,5	0,3010	97,8	98,8		non
Lot 24	03/04/2014	Presse 2	540,0	537,1	2,9	0,3008	99,5	100,0		non
Lot 25	04/04/2014	Presse 2	540,0	531,3	6,0	0,2994	98,4	99,5		non
Lot 26	08/04/2014	Presse 2	540,0	536,5	3,4	0,3023	99,4	100,0		non
Lot 27	09/04/2014	Presse 2	540,0	530,8	5,3	0,2977	98,3	99,3		non
Lot 28	19/05/2014	Presse 2	540,0	532,1	5,5	0,3019	98,5	99,6		oui
Lot 29	21/05/2014	Presse 2	540,0	529,3	6,6	0,3000	98,0	99,2		non
Lot 30	22/05/2014	Presse 2	540,0	533,4	2,8	0,3011	98,8	99,3		non
Lot 31	23/05/2014	Presse 2	540,0	535,7	3,9	0,3006	99,2	99,9		non
Lot 32	24/05/2014	Presse 2	540,0	533,7	4,2	0,2998	98,8	99,6		non
Lot 33	28/05/2014	Presse 2	540,0	533,4	3,3	0,3000	98,8	99,4		non
Lot 34	28/05/2014	Presse 2	540,0	526,0	9,8	0,3000	97,4	99,2	Anomalie 7	non
Lot 35	29/05/2014	Presse 2	540,0	530,0	9,0	0,3016	98,1	99,8		non
Lot 36	29/05/2014	Presse 2	540,0	532,5	4,7	0,3012	98,6	99,5		non
Lot 37	02/06/2014	Presse 2	540,0	529,2	5,6	0,3015	98,0	99,0		non
Lot 38	02/06/2014	Presse 3	539,4	512,6	21,8	0,2993	95,0	99,1	Anomalie 8	oui
Lot 39	03/06/2014	Presse 3	540,0	534,6	4,4	0,3033	99,0	99,8		non
Lot 40	03/06/2014	Presse 3	540,0	531,4	6,6	0,3013	98,4	99,6		non
Lot 41	04/06/2014	Presse 2	540,0	534,4	3,2	0,3009	99,0	99,6		oui
Lot 42	05/06/2014	Presse 2	540,0	536,3	2,6	0,3021	99,3	99,8		non
Lot 43	06/06/2014	Presse 2	540,0	534,0	3,5	0,3018	98,9	99,5		non
Lot 44	10/06/2014	Presse 2	540,0	534,5	2,8	0,3028	99,0	99,5		non
Lot 45	12/06/2014	Presse 2	540,0	533,8	5,0	0,3010	98,9	99,8		non

Lot 46	13/06/2014	Presse 2	540,0	535,4	9,0	0,3023	99,1	100,8		non
Lot 47	16/06/2014	Presse 2	540,0	527,5	9,4	0,2990	97,7	99,4		non
Lot 48	07/07/2014	Presse 2	540,0	530,1	7,2	0,2995	98,2	99,5		oui
Lot 49	07/07/2014	Presse 2	540,0	528,7	7,4	0,3021	97,9	99,3		non
Lot 50	08/07/2014	Presse 2	540,0	533,0	6,7	0,3012	98,7	99,9		non
Lot 51	09/07/2014	Presse 2	540,2	525,5	11,6	0,3000	97,3	99,4	Anomalie 9	non
Lot 52	10/07/2014	Presse 2	540,0	532,3	6,0	0,3019	98,6	99,7		non
Lot 53	11/07/2014	Presse 2	540,0	530,6	6,4	0,3009	98,3	99,4		non
Lot 54	15/07/2014	Presse 2	540,0	533,3	5,1	0,2986	98,8	99,7		non
Lot 55	16/07/2014	Presse 2	540,0	535,6	3,8	0,3002	99,2	99,9		non
Lot 56	16/07/2014	Presse 3	540,0	520,5	14,5	0,3021	96,4	99,1	Anomalie 10	oui
Lot 57	17/07/2014	Presse 3	540,0	528,2	10,4	0,3004	97,8	99,7		non
Lot 58	19/07/2014	Presse 3	540,0	533,0	4,8	0,2982	98,7	99,6		non
Lot 59	19/07/2014	Presse 3	539,8	534,2	4,2	0,3031	99,0	99,7		non
Lot 60	19/09/2014	Presse 2	540,0	533,0	4,8	0,2989	98,7	99,6		oui
Lot 61	22/09/2014	Presse 2	540,0	532,9	3,0	0,2993	98,7	99,2		non
Lot 62	22/09/2014	Presse 2	540,0	535,3	4,4	0,3003	99,1	99,9		non
Lot 63	23/09/2014	Presse 2	539,0	534,1	3,8	0,3014	99,1	99,8		non
Lot 64	24/09/2014	Presse 2	540,0	536,1	1,9	0,2993	99,3	99,6		non
Lot 65	24/09/2014	Presse 2	540,0	538,4	1,1	0,3016	99,7	99,9		non
Lot 66	25/09/2014	Presse 2	540,0	527,7	11,2	0,3045	97,7	99,8		non
Lot 67	26/09/2014	Presse 2	540,0	533,3	4,9	0,2974	98,8	99,7		non
Lot 68	27/09/2014	Presse 2	540,0	534,7	2,3	0,2980	99,0	99,4		non
Lot 69	30/09/2014	Presse 2	540,0	533,4	4,0	0,3000	98,8	99,5		non
Lot 70	01/10/2014	Presse 2	540,0	534,5	3,9	0,3003	99,0	99,7		non
Lot 71	02/10/2014	Presse 2	540,0	532,9	5,1	0,2989	98,7	99,6		non
Lot 72	02/10/2014	Presse 2	540,0	537,2	2,6	0,3001	99,5	100,0		non

Lot 73	03/10/2014	Presse 2	540,0	532,2	3,1	0,3011	98,6	99,1		non
Lot 74	03/10/2014	Presse 2	540,0	533,5	2,9	0,3009	98,8	99,3		non
Lot 75	27/10/2014	Presse 2	540,0	528,3	8,1	0,2992	97,8	99,3		oui
Lot 76	28/10/2014	Presse 2	540,0	534,7	2,1	0,3000	99,0	99,4		non
Lot 77	29/10/2014	Presse 2	540,0	534,7	2,9	0,3008	99,0	99,6		non
Lot 78	03/11/2014	Presse 2	540,0	535,4	3,1	0,3003	99,1	99,7		non
Lot 79	05/11/2014	Presse 2	540,0	535,1	3,2	0,2984	99,1	99,7		non
Lot 80	06/11/2014	Presse 2	540,0	530,3	7,7	0,2992	98,2	99,6		non
Lot 81	06/11/2014	Presse 2	540,0	531,3	5,1	0,3001	98,4	99,3		non
Lot 82	24/11/2014	Presse 2	540,0	526,7	6,8	0,2995	97,5	98,8		oui
Lot 83	24/11/2014	Presse 2	540,0	530,4	3,8	0,2997	98,2	98,9		non
Lot 84	25/11/2014	Presse 2	539,8	530,9	7,5	0,3013	98,4	99,7		non
Lot 85	25/11/2014	Presse 2	540,0	533,4	3,1	0,2989	98,8	99,4		non
Lot 86	25/11/2014	Presse 2	539,6	529,8	6,3	0,2984	98,2	99,4		non
Lot 87	26/11/2014	Presse 2	540,0	532,3	4,3	0,2994	98,6	99,4		non
Lot 88	26/11/2014	Presse 2	540,0	531,2	5,8	0,3012	98,4	99,4		non
Lot 89	27/11/2014	Presse 2	538,8	532,2	4,1	0,2999	98,8	99,5		non
Lot 90	27/11/2014	Presse 2	540,0	535,7	3,7	0,2994	99,2	99,9		non

ANNEXE 2 : RECUEIL DES DONNEES DU PRODUIT X EN 2015

Produit X 2015

N° lot	Date de fabrication	Presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	Masse moyenne cp (g)	Rdt produit(%)	Rdt matière (%)	Anomalie	1er lot?
Lot 1	06/01/2015	Presse 3	539,0	530,2	5,736	0,3003	98,4	99,4		oui
Lot 2	06/01/2015	Presse 3	540,0	530,4	5,020	0,3001	98,2	99,2		non
Lot 3	07/01/2015	Presse 3	540,0	530,7	7,400	0,2994	98,3	99,6		non
Lot 4	07/01/2015	Presse 3	540,0	530,2	7,700	0,2993	98,2	99,6		non
Lot 5	08/01/2015	Presse 3	540,0	517,9	19,700	0,3020	95,9	99,6	Anomalie 1	non
Lot 6	08/01/2015	Presse 3	540,0	534,7	3,600	0,2998	99,0	99,7		non
Lot 7	08/01/2015	Presse 3	540,0	531,2	6,600	0,3030	98,4	99,6		non
Lot 8	09/01/2015	Presse 3	540,0	522,2	16,600	0,2989	96,7	99,8	Anomalie 2	non
Lot 9	12/01/2015	Presse 3	540,0	533,0	5,900	0,2998	98,7	99,8		non
Lot 10	12/01/2015	Presse 3	540,0	533,9	5,900	0,3013	98,9	100,0		non
Lot 11	14/01/2015	Presse 3	540,0	533,6	4,500	0,2991	98,8	99,6		non
Lot 12	23/02/2015	Presse 3	539,4	522,1	0,300	0,2997	96,8	96,8	Anomalie 3	oui
Lot 13	23/02/2015	Presse 3	540,0	531,2	6,700	0,2994	98,4	99,6		non
Lot 14	25/02/2015	Presse 3	540,0	515,7	15,700	0,2992	95,5	98,4	Anomalie 4	non
Lot 15	25/02/2015	Presse 2	540,0	532,5	5,600	0,2967	98,6	99,6		oui
Lot 16	02/03/2015	Presse 2	540,0	535,0	2,200	0,2992	99,1	99,5		non
Lot 17	02/03/2015	Presse 2	540,0	534,3	2,500	0,3008	98,9	99,4		non
Lot 18	31/03/2015	Presse 2	539,6	533,7	3,800	0,3015	98,9	99,6		non
Lot 19	01/04/2015	Presse 2	540,0	532,2	5,700	0,3007	98,6	99,6		non
Lot 20	02/04/2015	Presse 2	538,4	533,7	4,500	0,3001	99,1	100,0		non

Lot 21	03/04/2015	Presse 2	540,0	536,2	3,000	0,3018	99,3	99,9		non
Lot 22	07/04/2015	Presse 2	540,0	526,1	11,100	0,2999	97,4	99,5	Anomalie 5	non
Lot 23	11/05/2015	Presse 3	540,0	502,6	34,400	0,2991	93,1	99,4	Anomalie 6	oui
Lot 24	11/05/2015	Presse 2	540,0	528,3	10,100	0,2986	97,8	99,7		oui
Lot 25	12/05/2015	Presse 2	540,0	526,85	11,400	0,3014	97,6	99,7		non
Lot 26	13/05/2015	Presse 2	540,0	532,4	4,378	0,3018	98,6	99,4		non
Lot 27	13/05/2015	Presse 2	540,0	526,3	9,400	0,3021	97,5	99,2		non
Lot 28	18/05/2015	Presse 2	540,0	527,4	8,000	0,3005	97,7	99,1		non
Lot 29	18/05/2015	Presse 2	540,0	528,9	3,600	0,2988	97,9	98,6		non
Lot 30	19/05/2015	Presse 3	540,0	536,6	1,900	0,2993	99,4	99,7		non
Lot 31	20/05/2015	Presse 3	540,0	532,7	6,600	0,3023	98,6	99,9		non
Lot 32	27/05/2015	Presse 2	540,0	532,6	5,200	0,3009	98,6	99,6		oui
Lot 33	01/06/2015	Presse 2	540,0	534,3	5,300	0,2996	98,9	99,9		non
Lot 34	01/06/2015	Presse 2	538,4	530,6	6,700	0,2990	98,6	99,8		non
Lot 35	02/06/2015	Presse 2	540,0	530,3	5,000	0,3020	98,2	99,1		oui
Lot 36	02/06/2015	Presse 2	540,0	532,9	3,600	0,3020	98,7	99,4		non
Lot 37	03/06/2015	Presse 2	540,0	536,1	2,000	0,3015	99,3	99,6		non
Lot 38	04/06/2015	Presse 2	540,0	534,1	3,100	0,2989	98,9	99,5		non
Lot 39	08/06/2015	Presse 2	540,0	535,2	4,600	0,3016	99,1	100,0		non
Lot 40	01/07/2015	Presse 2	539,8	530,0	5,700	0,3031	98,2	99,2		oui
Lot 41	02/07/2015	Presse 2	540,0	535,2	2,000	0,3022	99,1	99,5		non
Lot 42	03/07/2015	Presse 2	540,0	534,5	3,400	0,3020	99,0	99,6		non
Lot 43	04/07/2015	Presse 2	540,0	534,5	2,600	0,3004	99,0	99,5		non
Lot 44	06/07/2015	Presse 2	540,0	534,6	3,700	0,3010	99,0	99,7		non
Lot 45	07/07/2015	Presse 2	540,0	533,2	3,400	0,3010	98,7	99,4		non
Lot 46	08/07/2015	Presse 2	540,0	534,7	2,200	0,3004	99,0	99,4		non
Lot 47	09/07/2015	Presse 2	540,0	534,0	4,100	0,2995	98,9	99,6		non

Lot 48	09/07/2015	Presse 2	540,0	533,5	2,200	0,2989	98,8	99,2		non
Lot 49	10/07/2015	Presse 2	540,0	536,2	2,300	0,3022	99,3	99,7		non
Lot 50	13/07/2015	Presse 2	540,0	534,2	4,500	0,3026	98,9	99,8		non
Lot 51	27/08/2015	Presse 2	540,0	527,2	8,600	0,3012	97,6	99,2		oui
Lot 52	28/08/2015	Presse 2	540,0	530,6	5,900	0,3018	98,3	99,4		non
Lot 53	31/08/2015	Presse 2	540,0	529,3	7,000	0,3031	98,0	99,3		non
Lot 54	01/09/2015	Presse 2	540,0	527,8	7,500	0,3013	97,7	99,1		non
Lot 55	02/09/2015	Presse 2	540,0	525,5	7,700	0,3013	97,3	98,7	Anomalie 7	non
Lot 56	03/09/2015	Presse 2	540,0	527,2	9,800	0,3013	97,6	99,4		non
Lot 57	03/09/2015	Presse 2	540,0	531,9	5,500	0,3033	98,5	99,5		non
Lot 58	13/10/2015	Presse 3	540,0	521,4	13,900	0,3019	96,6	99,1	Anomalie 8	oui
Lot 59	14/10/2015	Presse 3	540,0	532,4	3,000	0,3010	98,6	99,1		non
Lot 60	15/10/2015	Presse 3	540,0	534,2	4,500	0,3013	98,9	99,8		non
Lot 61	16/10/2015	Presse 3	540,0	533,5	6,100	0,3033	98,8	99,9		non
Lot 62	19/10/2015	Presse 3	540,0	528,9	6,800	0,3026	97,9	99,2		non
Lot 63	19/10/2015	Presse 3	540,0	534,7	2,900	0,3005	99,0	99,6		non
Lot 64	20/10/2015	Presse 3	540,0	532,4	5,600	0,2989	98,6	99,6		non
Lot 65	21/10/2015	Presse 3	540,0	526,9	10,900	0,3003	97,6	99,6		non
Lot 66	22/10/2015	Presse 3	540,0	533,1	5,600	0,3000	98,7	99,8		non
Lot 67	23/10/2015	Presse 3	540,0	532,8	4,700	0,3021	98,7	99,5		non
Lot 68	04/11/2015	Presse 2	540,0	527,3	6,420	0,3007	97,6	98,8		oui
Lot 69	05/11/2015	Presse 2	540,0	534,0	5,160	0,3013	98,9	99,8		non
Lot 70	05/11/2015	Presse 2	540,0	528,3	4,300	0,3032	97,8	98,6		non
Lot 71	06/11/2015	Presse 2	540,0	531,9	2,200	0,3025	98,5	98,9		non
Lot 72	06/11/2015	Presse 2	540,0	524,9	11,000	0,2990	97,2	99,2	Anomalie 9	non
Lot 73	09/11/2015	Presse 2	540,0	529,3	7,700	0,3007	98,0	99,4		non
Lot 74	09/11/2015	Presse 2	540,0	528,3	7,200	0,3039	97,8	99,2		non

Lot 75	10/11/2015	Presse 2	540,0	532,7	4,200	0,2992	98,6	99,4		non
Lot 76	10/11/2015	Presse 2	540,0	534,2	2,600	0,3013	98,9	99,4		non
Lot 77	12/11/2015	Presse 2	540,0	532,7	4,900	0,3015	98,6	99,6		non
Lot 78	14/12/2015	Presse 2	539,2	529,6	6,600	0,3006	98,2	99,4		oui
Lot 79	14/12/2015	Presse 2	540,0	532,3	2,600	0,3008	98,6	99,1		non
Lot 80	15/12/2015	Presse 2	540,0	533,5	2,200	0,3016	98,8	99,2		non
Lot 81	15/12/2015	Presse 2	540,0	536,1	3,000	0,3009	99,3	99,8		non
Lot 82	16/12/2015	Presse 2	540,0	532,3	4,800	0,3016	98,6	99,5		non

ANNEXE 3 : RECUEIL DES DONNEES DU PRODUIT X EN 2016

Produit X 2016

N° lot	Date de fabrication	presse	Masse grain (Kg)	Masse Comprimé(Kg)	Déchets cp(Kg)	Masse moyenne cp (g)	rdt produit(%)	rdt matière(%)	Anomalie	1er lot ?
Lot 2	14/01/2016	Presse 2	539,4	527,7	9,0	0,2968	97,8	99,5	-	oui
Lot 3	18/01/2016	Presse 2	538,8	532,1	4,5	0,2972	98,8	99,6	-	non
Lot 4	18/01/2016	Presse 2	539,8	534,1	2,9	0,2987	98,9	99,5	-	non
Lot 5	21/01/2016	Presse 2	539,0	533,6	2,8	0,2986	99,0	99,5	-	non
Lot 6	21/01/2016	Presse 2	540,0	529,3	4,0	0,2998	98,0	98,8	-	non
Lot 7	22/01/2016	Presse 2	539,2	530,5	5,4	0,2997	98,4	99,4	-	non
Lot 8	04/02/2016	Presse 2	538,2	525,6	5,7	0,2986	97,7	98,7	-	oui
Lot 9	05/02/2016	Presse 2	538,6	521,1	13,5	0,2999	96,8	99,3	Anomalie 2	non
Lot 10	08/02/2016	Presse 2	539,8	528,2	6,1	0,2991	97,9	99,0	-	non
Lot 11	09/02/2016	Presse 2	540,0	525,8	7,0	0,2982	97,4	98,7	Anomalie 3	non
Lot 12	10/02/2016	Presse 2	539,0	524,0	13,2	0,3003	97,2	99,7	Anomalie 4	non
Lot 13	11/02/2016	Presse 2	539,4	527,2	8,0	0,3002	97,7	99,2	-	non
Lot 14	23/03/2016	Presse 2	540,0	523,2	13,3	0,3009	96,9	99,4	-	oui
Lot 15	23/03/2016	Presse 2	540,0	528,6	8,2	0,3014	97,9	99,4	-	non
Lot 16	24/03/2016	Presse 2	540,0	529,4	6,1	0,3010	98,0	99,2	-	non
Lot 17	24/03/2016	Presse 2	540,0	528,7	7,3	0,3037	97,9	99,3	-	non
Lot 18	25/03/2016	Presse 2	540,0	531,3	6,1	0,3025	98,4	99,5	-	non
Lot 19	29/03/2016	Presse 2	540,0	521,4	12,6	0,3007	96,6	98,9		non
Lot 20	29/03/2016	Presse 2	540,0	527,1	8,8	0,3016	97,6	99,2	-	non
Lot 21	30/03/2016	Presse 2	540,0	526,5	10,5	0,2981	97,5	99,4	-	oui

Lot 22	31/03/2016	Presse 2	540,0	532,3	4,5	0,3008	98,6	99,4	-	non
Lot 23	17/05/2016	Presse 2	540,0	513,8	18,5	0,3025	95,1	98,6		oui
Lot 24	17/05/2016	Presse 2	540,0	517,4	19,6	0,3000	95,8	99,4		non
Lot 25	17/05/2016	Presse 2	540,0	518,3	19,1	0,3013	96,0	99,5	-	non
Lot 26	13/06/2016	Presse 2	539,0	527,4	8,2	0,3015	97,8	99,4		oui
Lot 27	13/06/2016	Presse 2	539,4	522,2	12,6	0,3006	96,8	99,1		non
Lot 28	14/06/2016	Presse 2	540,0	525,2	7,4	0,3012	97,3	98,6		non
Lot 29	14/06/2016	Presse 2	537,8	528,0	4,1	0,2992	98,2	98,9		non
Lot 30	14/06/2016	Presse 2	540,0	531,4	8,6	0,3006	98,4	100,0		non
Lot 31	14/06/2016	Presse 2	539,8	529,4	6,2	0,3018	98,1	99,2		non
Lot 32	15/06/2016	Presse 2	540,0	525,2	8,2	0,3024	97,3	98,8		non
Lot 33	15/06/2016	Presse 2	540,0	530,8	4,1	0,3000	98,3	99,1		non
Lot 34	16/06/2016	Presse 2	540,0	530,8	6,6	0,3019	98,3	99,5		non
Lot 35	16/06/2016	Presse 2	540,0	522,9	9,1	0,3023	96,8	98,5		non
Lot 36	18/07/2016	Presse 2	540,0	525,6	10,3	0,3023	97,3	99,2		oui
Lot 37	19/07/2016	Presse 2	540,0	517,2	15,6	0,3042	95,8	98,7		non
Lot 38	20/07/2016	Presse 2	540,0	522,0	14,9	0,3035	96,7	99,4		non
Lot 39	21/07/2016	Presse 2	540,0	531,5	6,0	0,3013	98,4	99,5		non
Lot 40	22/08/2016	Presse 2	538,8	509,9	21,3	0,3031	94,6	98,6		oui
Lot 41	23/08/2016	Presse 2	540,0	530,0	7,0	0,3002	98,1	99,4		non
Lot 42	23/08/2016	Presse 2	540,0	534,4	3,2	0,3004	99,0	99,6		non
Lot 43	25/08/2016	Presse 2	540,0	531,7	5,8	0,3018	98,5	99,5		non
Lot 44	26/08/2016	Presse 2	540,0	531,5	6,6	0,2999	98,4	99,6		non
Lot 45	31/08/2016	Presse 2	540,0	529,0	9,9	0,3018	98,0	99,8		oui
Lot 46	31/08/2016	Presse 2	540,0	533,4	4,1	0,3012	98,8	99,5		non
Lot 47	01/09/2016	Presse 2	540,0	530,6	7,9	0,3007	98,3	99,7		non
Lot 48	01/09/2016	Presse 2	540,0	536,2	2,8	0,3003	99,3	99,8		non

Lot 49	02/09/2016	Presse 2	540,0	530,6	6,0	0,2987	98,3	99,4		non
Lot 50	02/09/2016	Presse 2	540,0	535,6	4,1	0,3007	99,2	99,9		non
Lot 51	14/09/2016	Presse 2	538,8	535,7	2,1	0,3006	99,4	99,8		non
Lot 52	19/09/2016	Presse 2	540,0	533,5	4,4	0,3009	98,8	99,6		non
Lot 53	20/09/2016	Presse 2	540,0	535,5	3,3	0,2990	99,2	99,8		non
Lot 54	21/09/2016	Presse 2	540,0	536,4	2,5	0,3009	99,3	99,8		non
Lot 55	13/10/2016	Presse 2	538,2	525,6	8,4	0,3010	97,7	99,2		oui
Lot 56	13/10/2016	Presse 2	540,0	529,5	7,4	0,3007	98,1	99,4		non
Lot 57	14/10/2016	Presse 2	540,0	532,1	4,7	0,3005	98,5	99,4		non
Lot 58	02/11/2016	Presse 2	538,6	522,3	11,6	0,3011	97,0	99,1		oui
Lot 59	02/11/2016	Presse 2	540,0	531,4	5,9	0,2995	98,4	99,5		non
Lot 60	04/11/2016	Presse 2	540,0	528,6	7,7	0,3010	97,9	99,3		non
Lot 61	05/11/2016	Presse 2	540,0	531,5	4,8	0,3008	98,4	99,3		non
Lot 62	05/11/2016	Presse 2	540,0	525,0	13,2	0,3006	97,2	99,7		non
Lot 63	07/11/2016	Presse 2	540,0	529,3	7,6	0,3011	98,0	99,4		non
Lot 64	07/11/2016	Presse 2	540,0	528,5	8,6	0,3011	97,9	99,5		non
Lot 65	14/12/2016	Presse 3	540,0	518,3	14,8	0,3001	96,0	98,7		oui
Lot 66	14/12/2016	Presse 3	539,4	525,5	10,3	0,2990	97,4	99,3		non
Lot 67	16/12/2016	Presse 3	538,6	532,5	4,9	0,3012	98,9	99,8		non
Lot 68	20/12/2016	Presse 3	540,0	527,0	5,7	0,2990	97,6	98,6		non
Lot 69	21/12/2016	Presse 3	540,0	533,3	4,9	0,3007	98,8	99,7		non

OUATTARA Aïchatou Reihana

Etude des spécifications de rendement d'un comprimé : Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique.

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 84 p.

RESUME

Cette thèse est le fruit d'investigations et d'analyses menées au sein d'une entreprise de façonnage pharmaceutique, en tant que membre du service Assurance Qualité produits solides.

La première partie est dédiée à la présentation du façonnage pharmaceutique, à celle du processus de fabrication des comprimés et à des généralités sur les rendements et leur pertinence.

Quant à la deuxième partie, elle est dédiée à l'explication des démarches suivies afin de proposer des limites de rendement de compression réellement adaptées à l'état actuel de la production du comprimé concerné.

Le projet a donné lieu à une étude historique des rendements des lots produits en 2014, 2015 et 2016, suivie de calculs statistiques réalisés avec les données recueillies avec à la clef la proposition de nouvelles spécifications.

MOTS CLES : Rendement – compression – comprimé – spécifications – industrie pharmaceutique – sous-traitance

JURY

Président : Mr VERITE, Philippe, Professeur en Pharmacie

Membres : Mr GUERBET, Michel, Professeur en Pharmacie

Mme HAMMAD, Najette, Docteur en Pharmacie

Mme CHARRIERE, Amandine, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 17 Novembre 2017