



**Université Aboubakr Belkaïd de Tlemcen**

Faculté de Médecine      Faculté de Technologie

Département de Pharmacie

# **MEMOIRE**

PRÉSENTÉ PAR

**Souâd BENSAAIDA et Wassim KHELIL**

Pour l'Obtention du Diplôme de

## **MASTER de PHARMACIE INDUSTRIELLE**

**OPTION : PRODUCTION**

Sous la direction du **Pr. Katia TAOULI**

Intitulé

### **OPTIMISATION DE LA TAILLE DE LOT D'UNE FORME SECHE**

Président de jury : **Pr. Z. SARI**

Examineurs : **Pr. A. ALLAL, Dr. H. BENAMARA, Pr. A. BAKRI, Dr. D. CHIKH**

Encadreur universitaire : **Pr. Katia TAOULI**

Suivi de stage assuré par : **Dr. Dalila HAMRA-KROUHA**

2011/2012

**Professeur TAOULI K.M.**  
*Médecin Chef Service  
Laboratoire Hématologie  
C.H.U TLEMCEN*

## Remerciements

C'est avec un grand plaisir que nous voudrions exprimer ici notre profonde gratitude envers tous ceux qui ont collaboré de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons avant tout à exprimer nos plus respectueux remerciements à Mme D.HAMRA-KROUHA, notre maîtresse de stage et formatrice de ce travail, pour la qualité de l'encadrement qu'elle nous a assuré et pour nous avoir guidé, encouragé et conseillé pendant toute la durée du stage, malgré ses innombrables responsabilités au sein de *Pfizer* Saïdal Manufacturing. Nous souhaitons souligner le plaisir d'avoir eu le privilège de travailler sous sa responsabilité eu égard à la bienveillance, confiance et estime précieuse qu'elle nous a témoignées. Nous apprécions à sa juste valeur qu'elle nous ait donnée l'opportunité d'effectuer ce stage au sein de *Pfizer*.

Nous sommes reconnaissants envers Madame le Professeur K. TAOULI pour l'encadrement universitaire de ce travail et pour sa participation à ce jury. Nous la remercions également de nous avoir assuré une formation de qualité qui nous a permis de profiter pleinement de ce stage. Malgré les charges hospitalo-universitaires qui lui incombent, elle a géré avec dévouement et conviction ce master, en veillant toujours à l'intérêt des étudiants et en concertation avec eux. Sans elle, ce master n'aurait pas été ce qu'il est.

Nous exprimons nos sincères remerciements à Monsieur le Professeur Z. Sari, de nous faire l'honneur de présider ce jury et de porter un intérêt à ce projet de fin d'études. Notre reconnaissance va également au Pr. A. BAKRI, au Dr. H. BENAMARA, au Dr. D. CHIKH et au Dr. A. Allal d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour tous les efforts fournis durant notre formation.

De même, nous adressons un grand merci à toute l'équipe de *Pfizer* Saïdal Manufacturing notamment à tout le personnel du département de production. Nous pensons ici en particulier à Samir et Rabah qui ont su nous mettre en confiance dès le début du stage et sans qui ce mémoire ne serait pas ce qu'il est, aussi bien par les discussions que nous avons eu la chance d'avoir avec eux que par leurs suggestions ou autres contributions.

Notre gratitude s'adresse également à Monsieur le Professeur M. MANSOURI (Directeur Général du LNCPP) pour son engagement indéfectible dans l'organisation du master et d'avoir veillé à ce que nous bénéficions du meilleur encadrement possible.

Nous tenons à mentionner le plaisir que nous avons eu à étudier à l'Université Aboubakr Belkaid en raison des excellentes conditions de travail mises à la disposition des étudiants. Nous remercions ici Monsieur le Professeur N. BERBER (Doyen de la Faculté de Médecine de Tlemcen) pour son aide pour le bon déroulement du master et plus particulièrement des stages.

Nos plus respectueux remerciements vont également à tous ceux qui ont contribué à l'ensemble de notre formation.

## Dédicaces

### De Souâd Bensaâda

A ma mère pour son aide inestimable, qu'elle soit humaine ou scientifique, pour ce mémoire ou dans ma vie, pour ses conseils dont je ne regrette jamais l'application, pour son amour, pour ses encouragements, pour son dévouement et pour avoir réussi à être encore mon modèle

A mon père pour son soutien indéfectible et pour savoir me faire rire

A Iliès pour son assistance si particulière et pour nos débats interminables

A Hichem pour sa présence, pour avoir atténué mes inquiétudes et prolongé mes joies

A mes amis qui savent être une épaule, une oreille et un sourire. (Hayat, Akim, Nadia, Amel, Amina, Anès, Ilhem, Newfel, Ismahene, Fayçal, Amine, Mehdi ...)

Aux Nomades Algériens, pour ce que j'ai appris avec eux, grâce à eux, pour le sentiment d'utilité qu'ils donnent à mon existence, pour me permettre de continuer à croire que nous pouvons changer les choses et pour tout ce qu'ils font pour réaliser cet objectif

Aux personnes exceptionnelles que j'ai eu la chance de rencontrer et qui ont à jamais bouleversé ma vision des choses : à M. Allal, à M. Mouffokes, à M. Berkani, à Kamel Daoud, à Lila Mehdaoui, à M. Sebbagh, à José Maria Cantal Rivas et à Malika Remaoun.

### De Wassim Khelil

A la mémoire de mon père ;

A ma mère qui a toujours été là pour moi, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études et qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Ce mémoire représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'elle m'a prodigués tout au long de mes études. Qu'elle en soit remerciée par cette modeste dédicace. J'espère qu'elle trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour ;

A mes chers frères et sœur, pour leur soutien moral et leurs sacrifices le long de ma formation ;

A mes deux grands-mères, à mon oncle ;

A mes meilleurs amis ;

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## Résumé

L'optimisation est une des actions envisageable pour atteindre l'efficience nécessaire à une entreprise pharmaceutique dans l'environnement très concurrentiel de l'industrie pharmaceutique. Optimiser une taille de lot, élément important pour l'élaboration de la stratégie de production, a de nombreux avantages tant du point de vue du gain en capacité des équipements, qu'en augmentation du rendement de fabrication.

La démarche entreprise dans ce travail consiste à élaborer des scénarii d'optimisation en fonction des données actuelles, puis de juger la faisabilité de chaque scénario en fonction du rapport gains vs contraintes qu'il implique. Le choix des produits à optimiser se base sur des ratios heures productives et non productives faibles. Cette méthodologie a permis d'aboutir à une optimisation des tailles de lots de 2 produits sur 3 initialement étudiés.

**Mots clés :** optimisation, taille de lot, capacité, cycle-time, temps d'occupation, goulot d'étranglement, ratios heures productives et heures non productives.

✓

# Sommaire

Liste des tableaux .....	v
Liste des figures .....	vii
Liste des abréviations/anglicismes .....	viii
Introduction .....	1
Présentation de <i>Pfizer</i> .....	3
I. Etat des lieux .....	6
A. Généralités sur les produits examinés .....	6
B. Recueil et analyse des données .....	6
II. Scénarii.....	13
A. Elaboration des scénarii .....	13
B. Faisabilité .....	21
III. Choix.....	31
IV. Mise en Pratique.....	34
V. Travaux supplémentaires.....	35
Conclusion .....	36
Références bibliographiques .....	38
Annexe 1 : Autres missions .....	39
Annexe 2 : tableaux des données de simulation .....	39
Annexe 3 : Temps réels .....	51
Annexe 4 : protocole de validation.....	52

## Liste des tableaux

Tableau 1	Taux de remplissage des conteneurs	p.9
Tableau 2	Temps d'utilisation et de nettoyages des équipements entrant dans les process étudiés	p.10
Tableau 3	Temps d'occupation par lot de produit et par équipement	p.10
Tableau 4	Temps d'utilisation des équipements entrant dans les process étudiés	p.12
Tableau 5	Nombre annuel de lots de Diflucan 50mg, Feldène 20mg et Zoloft 50mg.	p.14
Tableau 6	Temps de chaque étape de production (h) d'un lot optimisé de Zoloft 50 mg du scénario 1	p.15
Tableau 7	Temps de chaque étape de production (h) d'un lot optimisé de Zoloft 50 mg du scénario 2	p.16
Tableau 8	Temps optimisé de chaque étape de production (h) d'un lot de Zoloft 50mg du scénario 3	p.17
Tableau 9	Temps optimisé de chaque étape de production (h) d'un lot de Feldène 20mg du scénario 4	p.18
Tableau 10	Temps optimisé de chaque étape de production (h) d'un lot de Feldène 20mg du scénario 5	p.19
Tableau 11	Temps optimisé de chaque étape de production (h) d'un lot de Diflucan 50mg du scénario 6	p.20
Tableau 12	Temps optimisé de chaque étape de production (h) d'un lot de Diflucan 50mg du scénario 7	p.20
Tableau 13	Données par produit de la ligne de conditionnement	p.21
Tableau 14	Simulations concernant la ligne de conditionnement	p.22
Tableau 15	Données par produit de la ligne de production CDP/CMS®	p.22
Tableau 16	Simulations concernant la ligne de production CDP/CMS®	p.23
Tableau 17	Données par produit de la ligne de granulation sèche	p.23
Tableau 18	Simulations concernant la ligne de granulation sèche	p.24
Tableau 19	Données par produit de la géluleuse	p.24
Tableau 20	Simulations concernant la géluleuse	p.25
Tableau 21	Données par produit de la presse à comprimer	p.25

## Optimisation de la taille de lot d'une forme sèche

Tableau 22	Simulations concernant la presse à comprimer	p.25
Tableau 23	Nombre de fûts métalliques (vrac) par lot de produit avant et après optimisation	p.26
Tableau 24	Nombre de fûts plastiques (vrac) par lot de produit avant et après optimisation	p.26
Tableau 25	Données des conteneurs actuelles et optimisées	p.27
Tableau 26	Ratios HP et HNP par ligne de production pour Zoloft 50mg	p.28
Tableau 27	Ratios HP et HNP par ligne de production pour Feldène 20mg	p.28
Tableau 28	Ratios HP et HNP par ligne de production pour Diflucan 50mg	p.28
Tableau 29	Données actuelles et optimisées pour Zoloft 50mg	p.29
Tableau 30	Données actuelles et optimisées pour Feldène 20mg	p.29
Tableau 31	Données actuelles et optimisées pour Diflucan 50mg	p.30

## Liste des figures

Figure1	Organigramme fonctionnel de PSM	p. 4
Figure2	Flux de matières à PSM	p. 5
Figure3	Flowchart du process de fabrication de Feldène 20mg	p.7
Figure4	Flowchart du process de fabrication de Zoloft 50mg	p.8
Figure5	Flowchart du process de fabrication de Diflucan 50mg	p.8
Figure6	Temps d'occupation des équipements entrant dans les process de Diflucan 50mg, Feldène 20mg et Zoloft 50mg	p.11
Figure7	Temps d'occupation des équipements des process de Feldène 20mg, Zoloft 50mg et Diflucan 50mg	p.11
Figure8	Diagramme comparatif des cycle-times de Feldène 20mg actuel et après l'optimisation choisie	p.32
Figure9	Diagramme comparatif des cycle-times de Zoloft 50mg actuels et après l'optimisation choisie	p.33



# Liste des abréviations/anglicismes

AC	Articles de conditionnement
Alu.	Aluminium
CDP	Centrale de Pesée
Cps	Comprimés
DCI	Dénomination Commune Internationale
H.	Heure
Maj.	Majeur
Min.	Mineur
MP	Matières Premières
Nbr.	Nombre
PF	Produits Finis
Process	Procédé de fabrication
Prod.	Production Pharmaceutique
SOP	Procédures Opératoires Standardisées
U.	Utilisation
UV	Unités de vente (boites)

# Introduction

Ce mémoire de fin d'études marque l'aboutissement du Master de Pharmacie Industrielle option Production ainsi que l'achèvement d'un stage professionnalisant au sein de l'entreprise de production pharmaceutique *Pfizer* Saïdal Manufacturing.

La production est au cœur de l'industrie pharmaceutique qui doit s'accommoder aussi bien des contraintes industrielles que réglementaires et économiques. Ainsi, l'unité de production est conçue de manière à fabriquer et conditionner des médicaments en quantités suffisantes et dans les délais requis tout en répondant aux exigences qualitatives. Au regard de cette réalité, l'augmentation des capacités de l'outil de production s'impose comme un élément incontournable pour toute entreprise souhaitant être efficiente dans un environnement aussi concurrentiel que celui de l'industrie pharmaceutique. Et pour ce faire, les unités de fabrications peuvent procéder par trois approches différentes : investir, adapter leurs stratégies de planification (nombre d'équipes, heures de travail ...) ou optimiser la productivité (optimiser un flux, un cycle-time, une étape particulière d'un process donné, une taille de lot...). C'est à ce dernier point que nous allons nous intéresser particulièrement.

L'optimisation est par définition<sup>1</sup> une démarche consistant à rendre optimal le fonctionnement d'un système. En ce qui concerne la stratégie de production de médicaments, un des facteurs les plus importants est la taille de lot<sup>2</sup>. Ce dernier signifie une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération (ou une série d'opérations), telle qu'elle puisse être considérée comme homogène<sup>3</sup>. Pourquoi mettre en avant le lot ? Simplement parce que sa taille conditionne de manière importante la productivité. De ce fait, tenter d'optimiser la production en optimisant la taille de lot est une conduite constructive. Par conséquent, la question essentielle à laquelle nous essayerons de répondre dans le contexte particulier de l'unité de production *Pfizer* Saïdal Manufacturing (PSM) est la suivante : quelle nouvelle taille de lot, en comparaison avec l'actuelle, serait optimale ? L'objectif global du travail effectué en procédant à l'analyse des données sur les lignes de production est d'aboutir à des propositions susceptibles de parvenir à des gains en capacités sur les lignes en question.

---

<sup>1</sup> Larousse [en ligne] [consulté le 10/05/2012], <http://www.larousse.com/en/dictionaries/french/optimisation>

<sup>2</sup> HADJ-MESSAOUD, Ammar. Optimisation de la stratégie de production : comment aligner vos opérations de production sur les enjeux compétitifs de votre entreprise. Alger : SCQUOM, 2012.64 pages.

<sup>3</sup> *Bonnes Pratiques de Fabrication*, 2007, N° 1 bis. Paris : bureau de la politique documentaire et des systèmes d'information documentaires

En effet, les indicateurs de productivité tels que la capacité ou taux d'occupation (output pouvant être produit sur une certaine période avec une utilisation maximale des ressources, autrement dit c'est le rapport entre l'output réel et le théorique), le cycle-time (temps total du début de la production jusqu'à son achèvement), temps d'occupation (comprenant l'utilisation proprement dite de l'équipement en question ainsi que les nettoyages et mises en route), les heures productives (temps de la fabrication proprement dite) et non productives (temps n'apportant aucune valeur ajoutée au produit tels que les temps de nettoyage et de mise en route) vont permettre de définir l'optimisation adéquate. A PSM, les ratios heures productives et heures non productives sont bas pour trois produits : Feldène 20mg, Zoloft 50mg et Diflucan 50mg. C'est le rapport des heures productives sur le temps total d'occupation que nous allons tenter d'augmenter en optimisant la taille de lot de ces trois Produits Finis.

La notion de goulot d'étranglement (poste avec le plus long délai de cycle de la gamme de produit) est également importante dans la définition de la démarche préconisée. Effectivement, «*L'efficacité des autres postes est une illusion si elle dépasse celle du goulot*» (Hadj-Messaoud, 2012) car c'est le goulot d'étranglement de la production du site qui établit la cadence de l'usine. A PSM, c'est la ligne de conditionnement (primaire et secondaire) CAM® qui est en cause. Ceci est dû aux faits qu'elle soit la plus ancienne ligne de l'entreprise (acquise en 2002), de faible cadence et actuellement la seule à utiliser la technologie Alu./Alu. qui ralentit encore plus la cadence, sans compter que 10 autres produits en font usage. Ainsi, il s'agit de cibler cette partie comme étant la priorité dans l'optimisation apportée. En effet, toute optimisation n'affectant pas le goulot ne servirait à rien<sup>4</sup>.

Pour atteindre notre objectif, la méthodologie suivante a été retenue. En premier, il est nécessaire de collecter les données concernant les différents process, équipements, temps et contraintes de production ainsi que les capacités actuelles. La deuxième étape consiste à élaborer différents scénarii d'optimisation afin d'identifier par produit la taille de lot assurant le meilleur rapport gain vs contraintes. Ensuite, une étude de faisabilité doit être mise en œuvre afin de choisir le meilleur scénario qui pourrait être avantageusement mis en place. Enfin, un plan d'action de cette optimisation est préparé pour clôturer l'étude.

---

<sup>4</sup> Tan Jully, Dominic Foo Chwan Yee, Sivakumar Kumaresan, Ramlan Abdul Aziz. *Modelling, optimisation, and debottlenecking of a pharmaceutical production process utilising a batch process simulator*. MSMBB Scientific Meeting.Melak.2004.

# Présentation de Pfizer

*Pfizer* est une société pharmaceutique américaine née en 1849 par l'association du chimiste Charles Pfizer avec son cousin ; le confiseur Charles Erhart, En 1928, à Londres, Alexander Fleming avait découvert la pénicilline. Mais, faute d'un procédé permettant de la synthétiser en grande quantité, elle était demeurée une simple curiosité de laboratoire. Mais en 1942, année où *Pfizer* est inscrite en Bourse, l'entreprise met à profit son expertise en fermentation pour devenir la première à réaliser la production de masse de ce médicament. C'est alors qu'en 1945, *Pfizer* devient le plus grand producteur de pénicilline au monde.

Au début des années 1960, *Pfizer* est le principal fabricant du nouveau vaccin contre la poliomyélite.

Appelée tout simplement «*Pfizer Inc.*», la société continue de mettre au point des médicaments novateurs tout au long des années 1970 et 1980. *Pfizer* est aussi connu pour ses fusions avec de nombreuses sociétés concurrentes Warner-Lambert en 2000, Pharmacia en 2003 et Wyeth en 2009.

De par son environnement interne, les forces de *Pfizer* peuvent être résumées par sa grande expérience, par sa force de vente, par sa présence mondiale, par son chiffre d'affaires conséquent et par ses nombreux blockbusters. Par contre, il a de nombreuses faiblesses dont les plus importantes sont sa forte dépendance à un seul médicament (Tahor), la fin de vie de la plupart des blockbusters et le nombre réduits de nouveaux ainsi que sa présence limitée dans le marché des biotechnologies.

L'environnement externe influence également la société. Parmi les nombreuses opportunités qu'il lui offre, peuvent être citées le développement de partenariats, le vieillissement global de la population et donc augmentation de la consommation de médicaments pour les maladies chroniques, la demande croissante des pays en voie de développement, le recours de plus en plus important à l'automédication, la difficulté d'accès au marché de nouveaux concurrents étant donné les fortes dépenses de R&D et en communication, sans compter l'amélioration de la couverture sociale. Mais cet environnement crée aussi plusieurs menaces : la forte concurrence dans ce secteur, la grande croissance des entreprises de biotechnologies, l'essoufflement de la R&D, la présence sur le marché de plus en plus de génériques de blockbusters ainsi que la baisse des prix des princeps.

Le groupe *Pfizer* possède 89 sites de production dans le monde. Actuellement *Pfizer* possède une filiale en Algérie : PPA (*Pfizer* Pharm Algérie). Cette dernière se compose de trois entités distinctes. D'abord, il y a PSM (*Pfizer* Saïdal Manufacturing) qui est une unité de production de médicaments de diverses classes thérapeutiques sous forme sèche (Comprimés, gélules) se situant dans la zone industrielle de oued

Smar à Alger. Ensuite, il y a PPA distribution (chargée de l'importation et de la distribution des produits pharmaceutiques à travers le territoire national) et PPA (qui s'occupe des affaires réglementaires, du commercial, des ressources humaines, etc. ...).

PSM est un site *Pfizer* Global Supply, issu d'une joint-venture en 1998 entre le groupe *Pfizer* (à 70%) et Saïdal (à 30%). La production effective a commencé en 2003. PSM est formé de 56 employés ainsi que de 30 sous-traitants. Le site a une capacité annuelle de 15 Millions d'unités ventes en deux équipes.

Dans la figure 1 est représenté l'organigramme structurel interne de PGS Algiers.

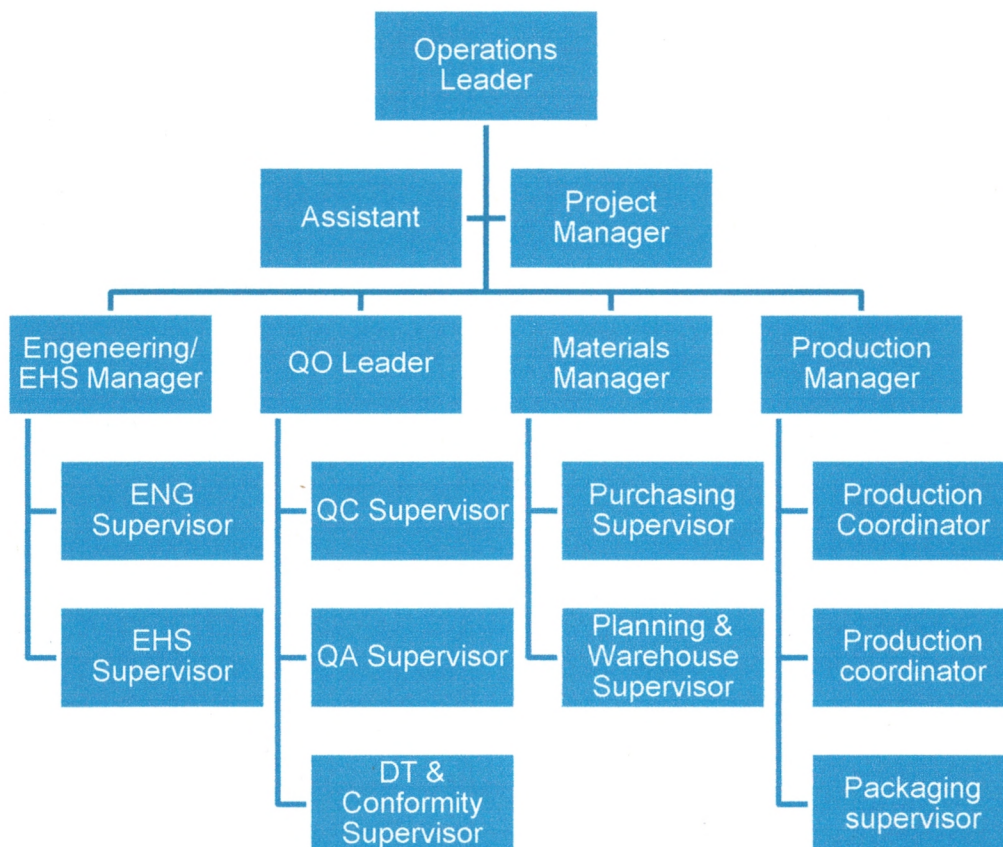


Figure 1. Organigramme fonctionnel de PSM



## Etat des lieux

Il est évident qu'aucun changement ne peut être effectué tant que l'état des lieux n'est pas connu et maîtrisé. Cette première étape consiste donc, à recueillir et analyser les données (process, cycle time, temps d'occupation des équipements...) concernant Feldène 20mg®, Zoloft 50mg® et Diflucan 50mg®.

### A. Généralités sur les produits examinés

#### 1. Feldène 20mg 20 mg (DCI : Piroxicam)

Il s'agit d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien de la famille des Oxicams. Il agit par inhibition de la cyclo-oxygénase et possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires.

Il est essentiellement prescrit en rhumatologie mais aussi en O.R.L. ou en médecine générale.

Sa durée de validité est de 3 ans.

Sa taille de lot actuelle est de 110 kg (mélange) soit 20 000 Unités de Vente (boîtes).

#### 2. Zoloft 50mg 50 mg (DCI : Sertraline)

C'est un antidépresseur de type inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS).

Il est indiqué dans les cas de dépressions majeures ainsi que des troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Il a une durée de validité de 3 ans.

Sa taille de lot actuelle est de 32.55 kg (mélange) soit 15 500 UV.

#### 3. Diflucan 50mg 50 mg (DCI : Fluconazole)

Il s'agit d'un antifongique de la classe des imidazolés. Il est indiqué pour le traitement de certaines mycoses graves ou résistantes.

Il possède une durée de validité de 5 ans.

Sa taille de lot actuelle est de 51.11 kg (mélange) soit 145 000 UV.

### B. Recueil et analyse des données

#### 1. Process de fabrication et équipements utilisés

Avant de pouvoir procéder à l'optimisation proprement dite, il est important de connaître les process de fabrication actuels de Feldène 20mg, Zoloft 50mg et Diflucan 50mg ainsi que les équipements utilisés. Pour cela, un travail d'observation puis de participation aux tâches des opérateurs de production a été nécessaire. Cet

entrainement a non seulement permis de nous familiariser avec les process et les équipements ainsi que les calculs des différents temps de production, mais aussi de porter à notre connaissance d'autres aspects, tels que la documentation de production.

Les flowcharts suivants (Figures 1-3) décrivent les différentes étapes des process de fabrication des trois produits en question. Ils ont été mis au point grâce à l'analyse des SOP et de l'observation de la fabrication de plusieurs lots de ces 3 médicaments.

◆ Feldène 20mg ®

Après la pesée de toutes les matières premières, ces dernières sont mélangées dans un conteneur de 300l (CMS®), puis ce mélange passe sur la ligne de granulation. Le mélange ainsi obtenu est comprimé, stocké dans 04 fûts métalliques (ou 05 fûts en plastique) puis conditionné.

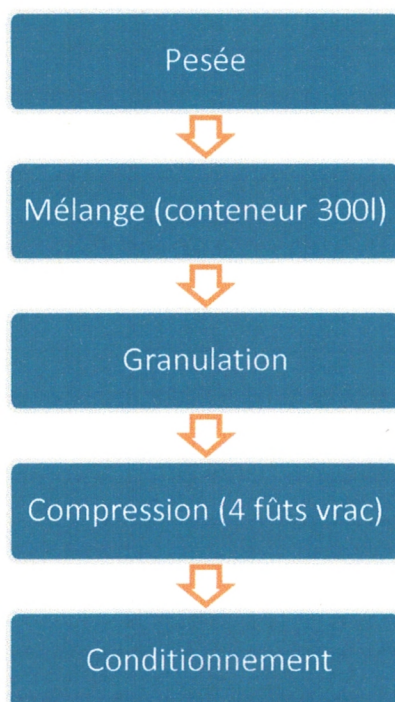


Figure 3. Flowchart du process de fabrication de Feldene ®

◆ Zoloft 50mg ®

Dans ce cas, le process est comparable à celui du Feldene 20mg, sauf en ce qui concerne la capacité du conteneur de 150l (CMS®), le nombre de fûts de stockage (02 métalliques ou 03 en plastique) ainsi que l'étape de gélulage.



## Optimisation de la taille de lot d'une forme sèche

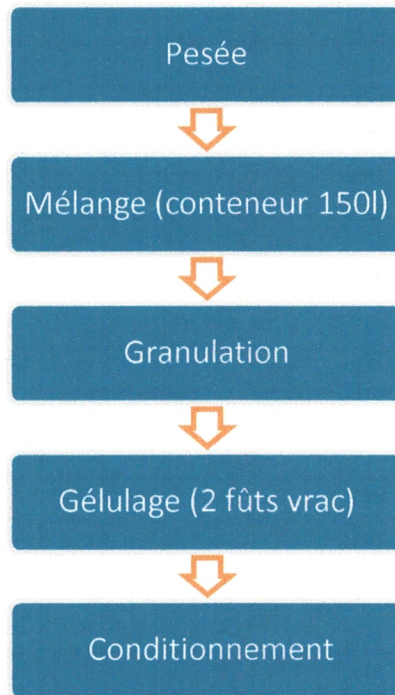


Figure 4. Flowchart du process de fabrication de Zoloft 50mg ®

### ◆ Diflucan 50mg

Dans ce cas aussi le process est identique à celui du Zoloft 50mg, sauf en ce qui concerne le nombre de fûts de stockage (03 métalliques ou 04 en plastique).

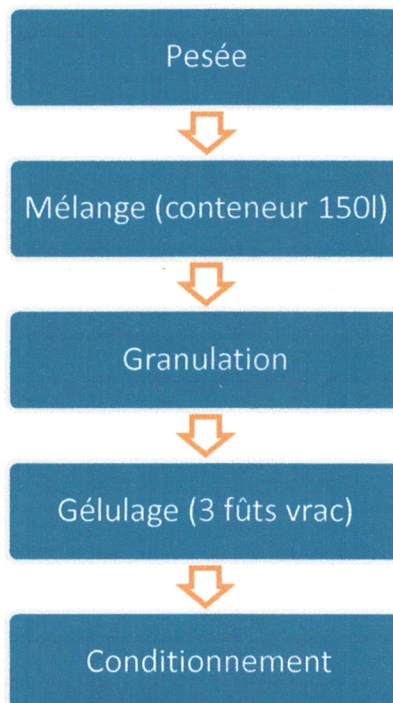


Figure 5. Flowchart du process de fabrication de Diflucan 50mg®

## 2. Contraintes de production

Il est important d'identifier les contraintes régissant la production et qui vont constituer un important critère de choix des tailles de lots optimisées.

En effet, la disponibilité et les volumes des conteneurs, l'espace de stockage des produits vrac (matérialisé par le nombre de fûts), ainsi que les temps d'utilisation des équipements constituent des facteurs limitant le nombre de possibilités d'optimisation.

### a) Espace de stockage du produit vrac (Nombre de fûts) :

Le produit vrac (ayant subi toutes les opérations de fabrication, c.à.d. avant conditionnement) est stocké dans des fûts en attendant d'être conditionné. Les besoins en fûts pour les produits à optimiser sont regroupés ci-dessous :

- ◆ Diflucan 50mg : 03 fûts métalliques ou 04 fûts en plastique.
- ◆ Feldène 20mg : 04 fûts métalliques ou 05 fûts en plastique.
- ◆ Zoloft 50mg : 02 fûts métalliques ou 03 fûts en plastique.

### b) Volume et taux de remplissage des conteneurs :

Le tableau 1 contient les données permettant le calcul du taux de remplissage des conteneurs assignés à chaque médicament. Les volumes des produits sont déduits des valeurs des densités et tailles de lots correspondantes. Le taux de remplissage le plus faible est obtenu pour le Zoloft 50mg, alors que pour les deux autres il se situe entre 57%(Diflucan 50mg) et 73%( Feldène 20mg).

Tableau 1. Taux de remplissage des conteneurs

	Diflucan 50mg ®	Feldène 20mg ®	Zoloft 50mg ®
Taille de lot (Kg)	51.11	110	32.55
Densité [d]	0.60	0.50	0.74
Volume produit (l) [masse/ρ] [avec ρ=d]	85.2	220	44.0
Volume conteneur (l)	<b>150</b>	<b>300</b>	<b>150</b>
Taux remplissage	<b>57%</b>	<b>73%</b>	<b>30%</b>

## 3. Cycle-time

Le cycle-time signifie la durée totale entre le début de la production jusqu'à son achèvement. Le temps d'occupation se calcule pour chaque équipement en tenant compte des temps productifs (utilisation de l'équipement) et non productifs. L'addition des temps d'occupation de tous les équipements entrant dans le process de production d'un produit permet de calculer son cycle-time.

Dans cette section seront exposés d'une part, les temps théoriques qui seront employées pour l'élaboration des scénarii d'optimisation, et d'autre part les temps réel. Ces derniers, issus d'une collecte de données sur le terrain, serviront ultérieurement, par comparaison avec les théoriques, à mettre le doigt sur les étapes problématiques et donc à tenter d'y remédier.

### a) Temps théoriques

Les données qui vont servir de base pour l'élaboration des scénarii d'optimisation sont présentées dans le tableau 2. Ce dernier regroupe les temps théoriques d'occupation (utilisation [U], plus nettoyages [min. et maj.]) par équipement pour chacun des trois produits. Les temps d'utilisation ont été calculés à partir des vitesses de fonctionnement des équipements et des tailles de lots actuelles. Par exemple, la presse à comprimer produit (théoriquement) 100 000 cps/h de Feldène 20mg, dont la taille de lot est de 200 000 cps, ce qui donne donc 2h de compression.

Tableau 2. Temps d'utilisation et de nettoyages des équipements servant dans les process étudiés

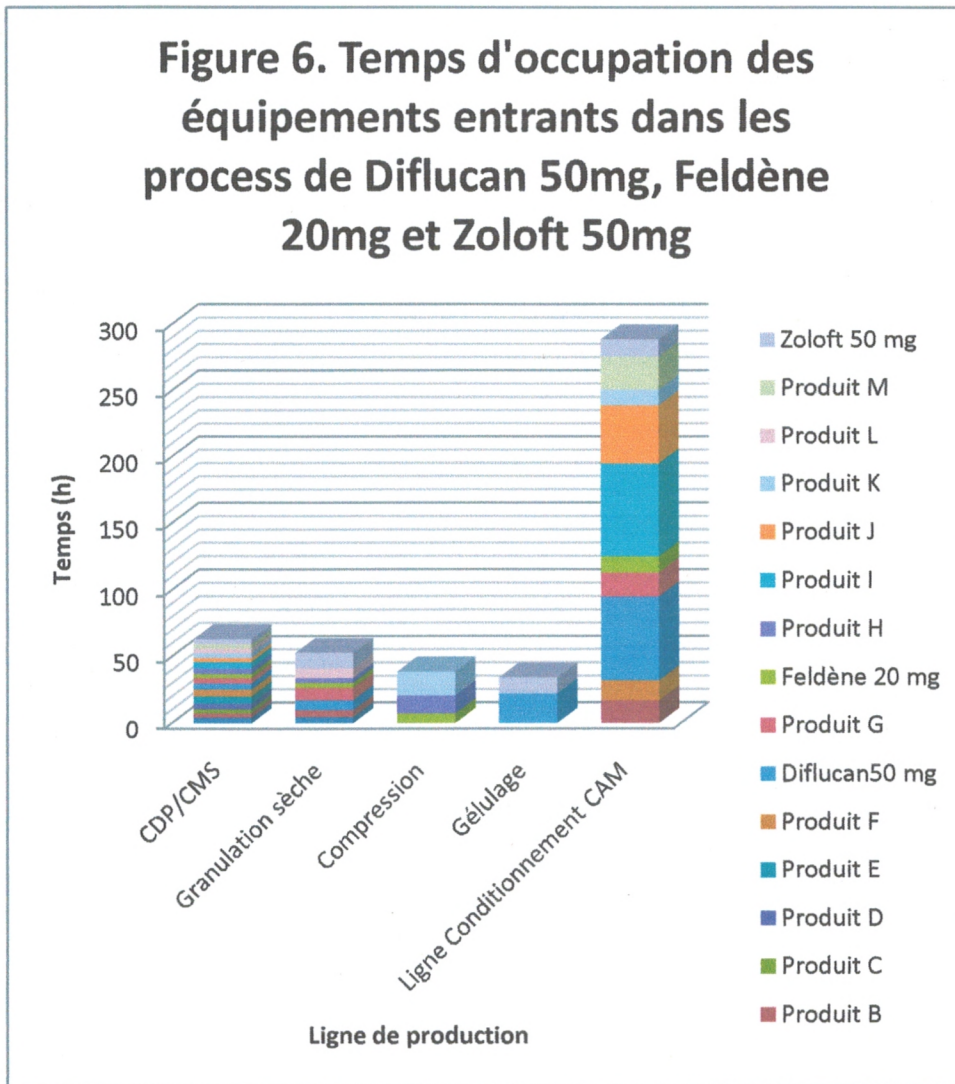
Temps (h)	CDP/CMS®			Granulation			Gélulage/Compression			Conditionnement		
	U.	Min.	Maj.	U.	Min.	Maj.	U.	Min.	Maj.	U.	Min.	Maj.
Diflucan 50mg	1			4			11			50		
Feldène 20mg	1.5	0.25	1.5	2	1	2	2	1.5		1.2	8.75	2.5 7
Zoloft 50mg	1			7	2	7	5.5			10	8	

L'exploitation de ces données a permis d'obtenir les temps d'occupation par lot de produit et par équipement contenus dans le tableau 3. La méthode de calcul de ces paramètres sera expliquée dans la partie II. A.

Tableau 3. Temps d'occupation par lot de produit et par équipement

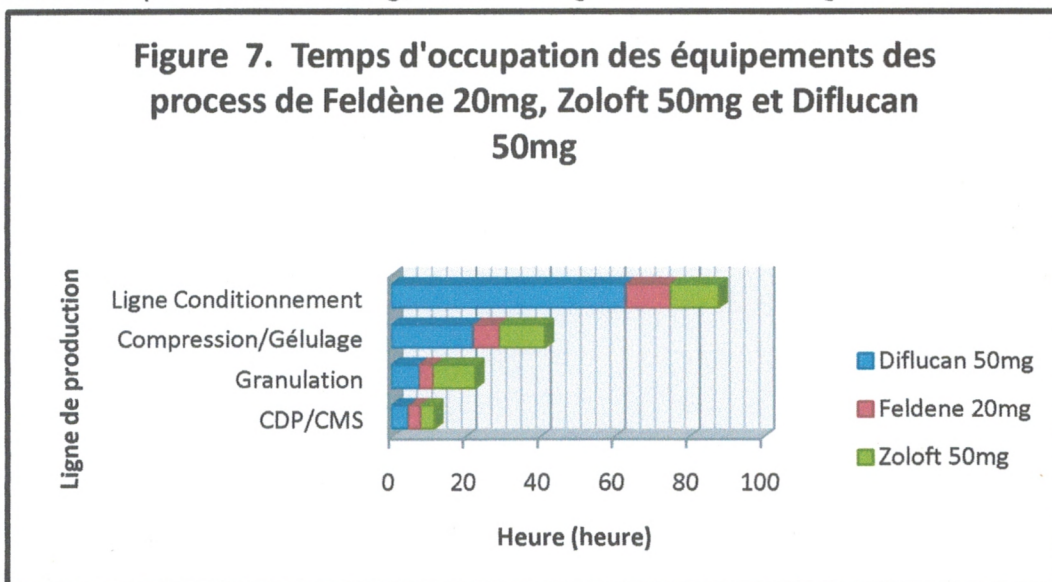
	CDP/CMS®	Granulation	Compression/Gélulage	Conditionnement
Diflucan 50mg	4.5	7.5	22	63
Feldene 20mg	3.25	3.62	7.1	12
Zoloft 50mg	3.8	11.5	12.25	13

La figure 6 est un histogramme représentant les temps d'occupation (théoriques) des équipements (lignes de production) concernés par l'étude, en l'occurrence ceux entrant dans les process de Feldène 20mg, Zoloft 50mg et Diflucan 50mg



Cet histogramme permet de mettre en évidence le goulot d'étranglement que représente la ligne de conditionnement CAM. En effet, c'est à ce poste-là que le temps de cycle est le plus long. Le poste CDP/CMS® vient en deuxième position.

La figure 7 représente les temps d'occupation (théoriques) des lignes de production par Feldène 20mg, Zoloft 50mg et Diflucan 50mg.



## b) Temps réels d'utilisation des équipements

Le tableau 4 regroupe les moyennes des temps d'utilisation de chaque équipement entrant dans les process de fabrication de Feldène 20mg, de Zoloft 50mg et de Diflucan 50mg. Il rassemble des données issues des dossiers de lots. Pour la collecte de données, le nombre de dossiers par médicament a été fixé à 25 afin d'assurer une bonne représentativité.

Tableau 4. Temps d'utilisation des équipements entrant dans les process étudiés

Temps (heures)	Centrale de pesée	Mélangeur CMS®	Granulateur	Tamiseur	Compacteur	Broyeur	Presse à comprimer FETTE	Géluleuse BOSCH700	Ligne de conditionnement CAM®
Produit A	1.2	0.91	0.95						
Produit B	1	0.68		0.46					13.5
Produit C	2.7	0.34							
Produit D	2.8	0.44							11
Diflucan 50mg	<b>0.8</b>	<b>0.95</b>	<b>3.2</b>					<b>12.6</b>	<b>60</b>
Produit E	1.7	1.45			1.98				13
Feldène 20mg	<b>1.1</b>	<b>0.75</b>		<b>1.61</b>			<b>2.1</b>		<b>12</b>
Produit F	1.8	0.34		0.44			7.9		
Produit G	0.49	1.5				0.43			
Produit H	2.3	0.38							70
Produit I	1.9	0.25							50
Produit J	1.9	0.25					10.3		12
Produit K	1.5	0.34	1.58						
Produit L	1.5	1.48							18
Zoloft 50mg	<b>0.9</b>	<b>1.46</b>			<b>2.84</b>	<b>4.51</b>		<b>6</b>	<b>10</b>

# I. Scénarii

L'étape préliminaire de collecte des données sur chacun des trois produits étant achevée, il s'agit à présent d'élaborer des scénarii d'optimisation puis d'étudier la faisabilité de chacun d'eux et ce dans le but de choisir l'optimisation la plus avantageuse par rapport aux contraintes engendrées.

En premier, la méthode ainsi que les calculs ayant permis d'élaborer les différents scénarii d'optimisation seront exposés par produit.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, les éléments dont il faut tenir compte pour choisir le scénario idéal, avant de s'engager dans la mise en œuvre de ces optimisations, seront présentés. Il y sera fait mention des notions de capacités des équipements et de contraintes de production telles que l'espace de stockage (matérialisé par le nombre de fûts de produit vrac), la disponibilité et le volume des conteneurs, l'organisation du travail, le temps d'utilisation des équipements (qui devrait augmenter bien que le nombre d'heures non productives baisse), les coûts de stockage des PFs, ainsi que la gestion plus complexe de rappels de lot éventuels. Ces paramètres vont limiter considérablement le choix du meilleur scénario en termes de faisabilité.

## A. Elaboration des scénarii

La notion de capacité ou taux d'occupation, dont l'augmentation est l'objectif ultime de ce travail, est essentielle à la compréhension de la démarche entreprise pour l'élaboration des scénarii d'optimisation. Sachant que la capacité d'une ligne de production représente un pourcentage d'utilisation par rapport au temps disponible en prenant en considération la planification des campagnes ainsi que les volumes (nombre de lots) annuels, il est clair que nos scénarii doivent se référer à ces éléments.

Dans chaque scénario, le changement de la taille de lot modifie le cycle-time. C'est du calcul de ce temps optimisé dont il s'agit dans cette section, chaque scénario représentant une optimisation d'un seul produit.

Le calcul des temps d'occupation tient compte de la planification annuelle des campagnes. Le tableau 5 montre le nombre total de lots de Diflucan 50mg, Feldène 20mg et Zoloft 50mg répartis par années (de 2009 à 2011).

- Zoloft 50mg : fabriqué par campagnes de 3 lots.
- Feldène 20mg : fabriqué par campagnes de 5 lots.
- Diflucan 50mg : n'est pas fabriqué par campagnes.

Tableau 5. Nombre annuel de lots de Diflucan 50mg, Feldène 20mg et Zoloft 50mg.

	Diflucan 50mg	Feldène 20mg	Zoloft 50mg
2009	3	16	12
2010	2	20	14
2011	2	25	16
Moyenne	2	20	14

Il faut signaler ici que la définition des volumes pour l'année 2013 a permis de décider du nombre de lots à fabriquer au cours de l'année à venir. Il s'agit de :

- 18 lots de Zoloft 50mg,
- 05 lots de Diflucan 50mg,
- 27 lots de Feldène 20mg.

Par conséquent, il est préférable pour nos calculs de tenir compte de ces prévisions plutôt que des moyennes précédemment calculées. Même si, une visibilité à plus long terme aurait été préférable, l'instabilité de l'environnement de l'industrie pharmaceutique ne laisse de choix que de se contenter des volumes prévus pour 2013.

Le temps d'utilisation de chaque ligne de production pour chaque produit est multiplié par le facteur d'optimisation étant donné que les cadences de ces équipements restent inchangées.

Une exception est toutefois notée pour la ligne CDP/CMS®. En effet, le temps de mélange sera considéré comme inchangé sous réserve d'une validation postérieure, alors que le temps de pesée sera majoré en fonction du nombre de sacs supplémentaires par pesée. Effectivement, une analyse des données de l'ID7 (logiciel de la centrale de pesée qui donne, dans l'ordre, les quantités de matière à peser par sac) ainsi que des temps de pesée de tous les produits PSM a permis d'obtenir un temps de pesée moyen par sac de 10 minutes (soit 0.2h). En outre, le poids maximal de manutention par sac est de 25 Kg. De ce fait, si en augmentant les quantités de MP, un produit dépasse cette limite, il faudra tenir compte du temps que prendra la pesée de deux sacs au lieu d'un seul.

## 1. Scénario 1

**En première hypothèse**, nous proposons de **doubler la taille de lot de Zoloft 50mg** en raison du taux de remplissage actuel de son conteneur qui est de 30% alors que le taux optimal se trouve entre 60 et 75% (voir tableaux 1 et 9).

Nous rappelons qu'une campagne de Zoloft 50mg se compose de 3 lots. Ce qui correspond, en temps, à trois utilisations et trois nettoyages, deux mineurs et un majeur.

◆ Pesée/Mélange

Le temps nécessaire à cette étape ne change pas beaucoup, car nous considérons que la durée du mélange n'est pas modifiée et un seul composant dépassera les 25Kg dans l'hypothèse du doublement de la taille de lot du Zoloft 50mg. Donc, le temps de pesée/mélange d'un lot optimisé de Zoloft 50mg serait égal à **1.2 h** (temps actuel de 1h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.2h).

◆ Granulation/Gélulage/Conditionnement

Ces temps sont nécessairement multipliés par deux étant donné que les vitesses de fonctionnement des équipements concernés restent inchangées.

De ce fait, d'après le tableau 2, les durées de ces étapes deviennent :

- granulation :  $7 \times 2 = 14 \text{ h}$
- gélulage :  $5.5 \times 2 = 11 \text{ h}$
- conditionnement :  $8 \times 2 = 16 \text{ h}$

Le temps d'occupation optimisé de Zoloft 50mg par ligne de production et par an peut à présent être calculé. Le tableau 6 regroupe les temps (optimisés) correspondant à une utilisation, deux nettoyages (un mineur et un autre majeur), un total annuel (3 campagnes) ainsi qu'à une moyenne par lot.

Tableau 6. Temps de chaque étape de production (h) d'un lot optimisé de Zoloft 50 mg du scénario 1.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
U.	1.2	14	11	16
Min.	0.25	2	1.5	2.5
Maj.	1.5	7	10	7
Annuel	16.8	159	138	180
par lot	1.9	17.7	15.3	20.0

## 2. Scénario 2

En deuxième hypothèse, nous proposons de **quadrupler la taille de lot du Zoloft 50mg** en raison du taux de remplissage optimal qu'on ne peut atteindre dans un conteneur de capacité supérieur qu'en multipliant le lot par 4 (voir tableau 9).

En quadruplant la taille de lot, il faudra fabriquer 4.5 lots optimisés par an. Majoré à 5, ce nouveau nombre de lots pourrait être obtenu en cumulant une campagne de 3 lots et une autre de 2 lots.



#### ◆ Pesée/Mélange

Le temps correspondant proposé ne sera pas très différent de l'actuel pour les raisons invoquées précédemment. Selon les données de l'ID7, 3 sacs supplémentaires seront pesés. Donc, le temps de pesée/mélange d'un lot optimisé de Zoloft 50mg serait égal à **1.5 h** (temps actuel de 1h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.5h).

#### ◆ Granulation/Gélulage/Conditionnement

Pour les raisons citées plus haut et d'après le tableau 2, les durées de ces étapes deviennent :

- granulation :  $7 \times 4 = 28 \text{ h}$
- gélulage :  $5.5 \times 4 = 22 \text{ h}$
- conditionnement :  $8 \times 4 = 32 \text{ h}$

Le tableau 7 présente une synthèse des temps (optimisés) correspondant à une utilisation, deux nettoyages (un mineur et un autre majeur, un total d'occupation annuel ainsi qu'à une moyenne par lot de Zoloft 50mg, et ce par ligne de production.

Tableau 7. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Zoloft 50 mg du scénario 2.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
U.	1.5	28	22	32
Min.	0.25	2	1.5	2.5
Maj.	1.5	7	10	7
Annuel	11.25	160	134.5	181.5
par lot	2.3	32.0	26.9	36.3

### 3. Scénario 3

**En troisième hypothèse**, dans le but d'éviter de majorer le nombre de lots optimisés à fabriquer par an, nous proposons de **tripler la taille de lot du Zoloft 50mg** (voir tableau 9).

En triplant la taille de lot, il faudra fabriquer 6 lots optimisés par an. Ce nouveau nombre de lots sera fabriqué en 2 campagnes de 3 lots.

#### ◆ Pesée/Mélange

Pour les raisons invoquées précédemment, le temps proposé requis pour cette tâche ne sera pas très différent de l'actuel. Selon les données de l'ID7, 2 sacs supplémentaires seront pesés. Donc, le temps de pesée / mélange d'un lot optimisé de Zoloft 50mg serait égal à **1.4 h** (temps actuel de 1h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.4h).

#### ◆ Granulation/Gélulage/Conditionnement

Ces temps sont multipliés par 3. De ce fait, d'après le tableau 2, les durées de ces étapes deviennent :

- Granulation :  $7 \times 3 = 21 \text{ h}$
- Gélulage :  $5.5 \times 3 = 16.5 \text{ h}$
- Conditionnement :  $8 \times 3 = 24 \text{ h}$

Le calcul de la durée d'occupation optimisée de Zoloft 50mg par équipements et par an est effectué. Le tableau 8 collecte les temps (optimisés) correspondants à une utilisation, deux nettoyages (un mineur et un autre majeur), à un total annuel ainsi qu'à une moyenne par lot.

Tableau 8. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Zoloft 50mg du scénario 3.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
U.	1.4	21	16.5	24
Min.	0.25	2	1.5	2.5
Maj.	1.5	7	10	7
Annuel	12.4	148	125	168
par lot	2.1	24.7	20.8	28.0

## 4. Scénario 4

En quatrième hypothèse, nous proposons de **doubler la taille de lot de Feldène 20mg**. Effectivement, pour obtenir un taux de remplissage optimal (entre 40 et 70%) du conteneur de volume supérieur, il faut multiplier la taille de lot actuelle par un facteur 2 (voir tableau 9).

En doublant la taille de lot, le nombre de ces derniers à fabriquer devient égal à 13.5 (majoré à 14). Sachant qu'une campagne de Feldène 20mg se compose de 5 lots, il faut donc 2 campagnes de 5 lots additionnées d'une campagne de 4 lots par an.

#### ◆ Pesée/Mélange

Dans ce cas le nouveau temps de pesée est différent de l'ancien mais le temps de mélange reste inchangé. En effet, selon les données de l'ID7, six produits dépasseront les 25Kg, si la taille de lot de Feldène 20mg est doublée. Ce qui fait que le temps de pesée / mélange d'un lot optimisé de Feldène 20mg serait de **2.5 h** (temps actuel de 1.5h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 1h).

◆ Granulation/Compression/Conditionnement

Ces temps sont multipliés par deux. Ainsi, les temps dévolus aux différentes opérations deviennent :

- granulation :  $2 \times 2 = 4 \text{ h}$
- compression :  $2 \times 2 = 4 \text{ h}$
- conditionnement :  $8.75 \times 2 = 17.5 \text{ h}$

Le tableau 9 rassemble les temps optimisés correspondant à une utilisation, à deux nettoyages (un mineur et un autre majeur), un total d'occupation annuel, ainsi qu'une moyenne par lot pour chaque opération du process de Feldène 20mg.

Tableau 9. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Feldène 20mg du scénario 4.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Compression	Conditionnement
U.	2.5	4	4	17.5
Min.	0.25	1	1.5	2.5
Maj.	1.5	2	12	7
Annuel	42.25	73	108.5	293.5
par lot	3.0	5.2	7.8	21.0

## 5. Scénario 5

En cinquième hypothèse, nous proposons de **multiplier la taille de lot de Feldène 20mg par un facteur 1.8**. En effet, afin d'éviter de majorer le nombre de lots, tout en ne dépassant pas un facteur d'optimisation égal à 2 (l'indisponibilité de conteneurs de capacité supérieure à 600 l étant une contrainte), 1.8 est un facteur approprié car il divise le nombre 27 qui est le nombre de lots de Feldène 20mg à produire en 2013 (voir tableau 9).

Comme une campagne de Feldène 20mg se compose de 5 lots et que dans le cas de ce scénario, le nombre de ces derniers à fabriquer devient égal à 15, il faut donc 3 campagnes pour répondre aux besoins annuels.

◆ Pesée/Mélange

Dans ce cas le nouveau temps de pesée est différent de l'ancien mais le temps de mélange reste inchangé. En effet, 4 produits dépasseront les 25Kg, dans le cas de cette optimisation. Le temps de pesée/mélange d'un lot optimisé de Feldène 20mg serait donc de **2.3 h** (temps actuel de 1.5h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.8h).

◆ Granulation/Compression/Conditionnement

Ces temps sont nécessairement multipliés par 1.8. Ainsi, les temps dévolus aux différentes opérations seraient :

- Granulation :  $2 \times 1.8 = 3.6 \text{ h}$
- compression :  $2 \times 1.8 = 3.6 \text{ h}$
- conditionnement :  $8.75 \times 1.8 = 15.75 \text{ h}$

Procédons à présent à présent au calcul du temps total annuel optimisé de Feldène 20mg. Le tableau 10 synthétise les temps correspondant à une utilisation, deux nettoyages (un mineur et un autre majeur), un total annuel et un lot pour chaque ligne de production.

Tableau 10. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Feldène 20 mg du scénario 5.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Compression	Conditionnement
U.	2.3	3.6	3.6	15.75
Min.	0.25	1	1.5	2.5
Maj.	1.5	2	12	7
Annuel	42	72	108	287.25
par lot	2.8	4.8	7.2	19.2

## 6. Scénario 6

En sixième hypothèse, la taille de lot de Diflucan 50mg est doublée. Ce scénario est inspiré par la volonté d'obtenir un taux de remplissage optimal du conteneur de volume supérieur (voir tableau 2). Sachant que le nombre de lots de Diflucan 50mg (fabriqués de manière non successive) prévu pour la production de 2013 est de 5, par conséquent, dans le cadre de cette optimisation, 3 lots (majoration de 2.5) devront être produits par an.

◆ Pesée/Mélange

Ce temps optimisé n'est pas très différent de l'actuel. En effet, deux produits dépasseront les 25Kg, si la taille de lot est doublée. Par conséquent, le temps de pesée/mélange d'un lot optimisé de Diflucan 50mg serait de 1.4 h (temps actuel de 1h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.4h).

◆ Granulation/Gélulage/Conditionnement

Ces temps sont doublés :

- granulation :  $4 \times 2 = 8 \text{ h}$
- gélulage :  $11 \times 2 = 22 \text{ h}$
- conditionnement :  $50 \times 2 = 100 \text{ h}$

Le tableau 11 synthétise les temps optimisés d'une utilisation, d'un nettoyage majeur, d'occupation d'un lot ainsi que du total annuel pour le Diflucan 50mg, et ce par équipement.

Tableau 11. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Diflucan 50mg du scénario 6

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
U.	1.4	8	22	100
Maj.	1.5	2	10	7
par lot	2.9	10.0	32.0	107.0
Annuel	8.7	30	96	321

## 7. Scénario 7

En septième hypothèse, la taille de lot de Diflucan 50mg est multipliée par un facteur égal à 1.67. Il s'agit de ne pas majorer le nombre annuel de lots optimisés. En effet, cette optimisation permet de fabriquer 03 lots par an, sans aucune majoration.

### ◆ Pesée/Mélange

Ce temps ne varie pas beaucoup par rapport à l'actuel. En effet, selon les données de l'ID7, deux sacs sont à ajouter dans le cadre de ce scénario. Par conséquent, le temps de pesée/mélange d'un lot optimisé de Diflucan 50mg serait de **1.4 h** (temps actuel de 1h [voir tableau 2] plus temps supplémentaire de 0.4h).

### ◆ Granulation/Gélulage/Conditionnement

Ces temps sont multipliés par un facteur 1.67 :

- granulation :  $4 \times 1.67 = \mathbf{6.67 \text{ h}}$
- gélulage :  $11 \times 1.67 = \mathbf{18.3 \text{ h}}$
- conditionnement :  $50 \times 1.67 = \mathbf{83.3 \text{ h}}$

Le tableau 12 regroupe les temps optimisés d'une utilisation, d'un nettoyage majeur, d'un lot ainsi que du total annuel pour le Diflucan 50mg, par ligne de production.

Tableau 12. Temps optimisés de chaque étape de production (h) d'un lot de Diflucan 50mg du scénario 7.

Temps(h)	CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
U.	1.4	6.6664	18.3	83.3
Maj.	1.5	2	10	7
par lot	2.9	8.7	28.3	90.3
Annuel	8.7	26.1	85.0	270.9

## B. Faisabilité

Cette deuxième partie des travaux consiste à repérer les contraintes pouvant influencer chaque scénario et donc le choix final des nouvelles tailles de lot. Après leur identification, ces contraintes seront confrontées aux bénéfices présumés du scénario en question. Cette démarche devrait permettre l'élimination des scénarii irréalisables et faciliter ainsi le choix de la meilleure optimisation.

### – Taux d'occupation ou capacité :

Le principal critère d'évaluation des scénarii proposés est en rapport avec la disponibilité gagnée. Par conséquent, les scénarii n'apportant pas de gain en capacités seront d'office rejetés.

#### 1. Ligne de conditionnement :

Le tableau 13 présente le temps actuel de conditionnement par lot pour chaque produit passant sur la ligne de conditionnement CAM, ainsi que le nombre de lots produits annuellement. La multiplication de ces deux valeurs donne un total annuel par produit. La somme de ces totaux donne le volume horaire total annuel d'occupation de la ligne de conditionnement.

Tableau 13. Données par produit de la ligne de conditionnement

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357
<b>Zoloft 50mg</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>234</b>
Produit M	25	7	175
Produit E	18	2	36
<b>Diflucan 50mg</b>	<b>63</b>	<b>5</b>	<b>315</b>
Produit H	70	15	1050
Produit I	44	20	880
Produit J	12	28	336
<b>Feldene 20mg</b>	<b>12</b>	<b>27</b>	<b>324</b>
Produit D	15	27	405
		<b>Total</b>	<b>4112</b>

Dans le tableau 14 se trouve les simulations du temps global d'occupation de la ligne de conditionnement CAM® pour les différents scénarii proposés. Ce tableau présente le temps d'occupation d'un lot optimisé, le nombre de lots à produire par ans, le temps annuel d'occupation de cette ligne par produit ainsi que le total annuel tenant compte de tous les autres produits non concernés par cette étude et dont les paramètres restent invariables quel que soit le scénario d'optimisation.

Tableau 14. Simulations concernant la ligne de conditionnement

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)	Temps total d'occupation annuel (h)
Zoloft 50mg (scénario 1)	20	9	180	4058.0
Zoloft 50mg (scénario 2)	36.3	5	181.5	4059.5
Zoloft 50mg (scénario 3)	28	6	168	4046.0
Feldene 20mg (scénario 4)	21	14	294	4082.0
Feldene 20mg (scénario 5)	19.2	15	288	4076.0
Diflucan 50mg (scénario 6)	107	3	321	4118.0
Diflucan 50mg (scénario 7)	90	3	270	4067.0

Les tableaux complets de simulation des temps d'occupation annuels pour chaque scénario (synthétisés dans le tableau 14) sont exposés en annexe.

## 2. Centrale de Pesée/CMS® :

Le tableau 15 présente le temps actuel de pesé / mélange par lot pour chaque produit, ainsi que leur nombre annuel. La multiplication de ces deux valeurs donne un total annuel par produit. La somme de ces totaux donne le volume horaire total d'occupation de la ligne CDP/CMS® par an.

Tableau 15. Données par produit de la ligne de production CDP/CMS®

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>4.50</b>	<b>5</b>	<b>22.50</b>
Produit E	4.10	2	8.20
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>3.25</b>	<b>27</b>	<b>87.75</b>
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>3.80</b>	<b>18</b>	<b>68.40</b>
Total			1545.08

Dans le tableau 16 se trouve les simulations du temps global d'occupation de la ligne CDP/CMS® pour les différents scénarii proposés. Ce tableau rassemble le temps d'occupation d'un lot optimisé, le nombre de lots à produire par ans, le temps annuel d'occupation de cette ligne par produit ainsi que le total annuel tenant compte de tous les autres produits non concernés par cette étude et dont les paramètres restent invariables quel que soit le scénario d'optimisation.

Tableau 16. Simulations concernant la ligne de production CDP/CMS®

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)	Temps total d'occupation annuel (h)
Zoloft 50mg (scénario1)	1.9	9	17.1	<b>1493.78</b>
Zoloft 50mg (scénario 2)	2.3	5	11.5	<b>1488.18</b>
Zoloft 50mg (scénario 3)	2.1	6	12.6	<b>1489.28</b>
Feldene 20mg (scénario 4)	3.0	14	42.0	<b>1499.33</b>
Feldene 20mg (scénario 5)	2.8	15	42.0	<b>1499.33</b>
Diflucan 50mg (scénario 6)	2.9	3	8.7	<b>1531.28</b>
Diflucan 50mg (scénario 7)	2.9	3	8.7	<b>1531.28</b>

### 3. Ligne de granulation :

Le tableau 17 présente le temps actuel d'occupation de la ligne de granulation par lot pour chaque produit ainsi que le nombre de lots par an et le total annuel en heures d'occupation.

Tableau 17. Données par produit de la ligne de granulation sèche

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>11.50</b>	<b>18</b>	<b>207.00</b>
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>7.50</b>	<b>5</b>	<b>37.50</b>
<b>Feldene 20 mg</b>	<b>3.62</b>	<b>27</b>	<b>97.74</b>
		<b>Total</b>	<b>1045.80</b>



Dans le tableau 18 se trouve les simulations du temps global d'occupation de la ligne de granulation pour les différents scénarii proposés. Ce tableau regroupe le temps d'occupation d'un lot optimisé, le nombre de lots à produire par an, le temps annuel d'occupation de cette ligne par produit ainsi que le total annuel tenant compte de tous les autres produits non concernés par cette étude et dont les paramètres restent invariables quel que soit le scénario d'optimisation.

Tableau 18. Simulations concernant la ligne de granulation sèche

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)	Temps total d'occupation annuel (h)
<b>Zoloft 50mg (scénario1)</b>	17.7	9	159.3	<b>998.10</b>
<b>Zoloft 50mg (scénario 2)</b>	32.0	5	160.0	<b>998.80</b>
<b>Zoloft 50mg (scénario 3)</b>	24.7	6	148.2	<b>987.00</b>
<b>Feldène 20mg (scénario 4)</b>	5.2	14	72.8	<b>1020.86</b>
<b>Feldène 20mg (scénario 5)</b>	4.8	15	72.0	<b>1020.06</b>
<b>Diflucan 50mg (scénario 6)</b>	10.0	3	30.0	<b>1038.30</b>
<b>Diflucan 50mg (scénario 7)</b>	8.7	3	26.1	<b>1034.40</b>

#### 4. Géluleuse BOSCH700 :

Le tableau 19 présente le temps actuel de gélulage par lot de produit utilisant la BOSCH700, ainsi que le nombre de lots produits annuellement et le temps total d'occupation annuel de la géluleuse, par produit.

Tableau 19. Données par produit de la géluleuse

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Zoloft 50 mg	12.25	18	220.5
Diflucan 50 mg	22.00	5	110.0
		<b>Total</b>	<b>330.5</b>

Dans le tableau 20 se trouvent les simulations du temps global d'occupation de la géluleuse pour les différents scénarii proposés.

Tableau 20. Simulations concernant la géluleuse

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)	Total d'occupation annuel (h)
Zoloft 50mg (scénario 1)	15.3	9	137.7	<b>247.7</b>
Zoloft 50mg (scénario 2)	26.9	5	134.5	<b>244.5</b>
Zoloft 50mg (scénario 3)	20.8	6	124.8	<b>234.8</b>
Diflucan 50mg (scénario 6)	32.0	3	96.0	<b>316.5</b>
Diflucan 50mg (scénario 7)	28.3	3	84.9	<b>305.4</b>

### 5. Presse à comprimer FETTE :

Le tableau 21 présente le temps actuel de compression par lot pour chaque produit passant sur la FETTE, ainsi que le nombre de lots produits annuellement. La multiplication de ces deux valeurs donne un total annuel par produit. La somme de ces totaux donne le volume horaire total d'occupation de la presse à comprimer par an.

Tableau 21. Données par produit de la presse à comprimer

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit F	13.5	33	445.5
Produit J	18.0	28	504.0
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>7.1</b>	<b>27</b>	<b>191.7</b>
		<b>Total</b>	<b>1141.2</b>

Le tableau 22 rassemble les temps d'occupation de la presse à comprimer FETTE par lot optimisé de Feldène 20mg selon les deux scénarii proposés, le nombre de lots à produire par an, le temps d'occupation annuel par scénario ainsi que le temps total annuel d'occupation de cet équipement (tenant compte des autres produits).

Tableau 22. Simulations concernant la presse à comprimer

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)	Total d'occupation annuel (h)
<b>Feldene 20mg (scénario 4)</b>	7.8	14	109.2	<b>1058.7</b>
<b>Feldene 20mg (scénario 5)</b>	7.2	15	108.0	<b>1057.5</b>

## - Volume de stockage (Fûts) :

Le tableau 23 regroupe le nombre de fûts (métalliques) nécessaires pour le stockage du vrac de chaque lot actuel de Diflucan 50mg, Feldène 20mg et Zoloft 50mg, ainsi que celui hypothétique pour chaque optimisation.

Tableau 23. Nombre de fûts métalliques (vrac) par lot de produit avant et après optimisation

	Actuel	Après optimisation				
		Scénario 1, 4 et 6	Scénario 2	Scénario 3	Scénario 5	Scénario 7
Feldène 20mg	4	8			8	
Zoloft 50mg	2	4	8	6		
Diflucan 50mg	3	6				5

Le tableau 24 ne diffère du précédent que par le fait qu'il dénombre les fûts en matière plastique.

Tableau 24. Nombre de fûts plastiques (vrac) par lot de produit avant et après optimisation

	Actuel	Après optimisation				
		Scénario 1, 4 et 6	Scénario 2	Scénario 3	Scénario 5	Scénario 7
Feldène 20mg	5	10			9	
Zoloft 50mg	3	6	12	9		
Diflucan 50mg	4	8				7

## - Conteneurs :

Le tableau 25 rassemble les données (poids du mélange ainsi que volume et taux d'occupation des conteneurs) actuelles et optimisées, pour chaque produit.

Tableau 25. Données des conteneurs actuelles et optimisées

		Diflucan 50mg	Feldene 20mg	Zoloft 50mg
	Densité	0.6	0.5	0.74
Actuel	Mélange (Kg)	51.11	110	32.552
	Conteneur (L)	<b>150</b>	<b>300</b>	<b>150</b>
	taux de remplissage%	57	73	30
scénario 1	Mélange (Kg)*2			65.104
	Volume (L) [masse/d]			87.98
	Conteneur (L)			<b>150</b>
	taux de remplissage%			59
scénario 2	Mélange (Kg)*4			130.208
	Volume (L) [masse/d]			175.96
	Conteneur (L)			<b>300</b>
	taux de remplissage%			59
scénario 3	Mélange (Kg)*3			97.656
	Volume (L) [masse/d]			131.97
	Conteneur (L)			<b>150 300</b>
	taux de remplissage%			88 44
scénario 4	Mélange (Kg)*2		220	
	Volume (L) [masse/d]		440	
	Conteneur (L)		<b>600</b>	
	taux de remplissage%		73	
scénario 5	Mélange (Kg)*1.8		198	
	Volume (L) [masse/d]		396	
	Conteneur (L)		<b>600</b>	
	taux de remplissage%		66	
scénario 6	Mélange (Kg)*2	102.22		
	Volume (L) [masse/d]	170.37		
	Conteneur (L)	<b>300</b>		
	taux de remplissage%	57		
scénario 7	Mélange (Kg)*1.666	85.14926		
	Volume (L) [masse/d]	141.92		
	Conteneur (L)	<b>300</b>		
	taux de remplissage%	47		

## - Ratios heures productives et heures non productives

Comme précisé précédemment, le ratio des heures productives est particulièrement bas pour les 3 produits de l'étude. Ce ratio est calculé en divisant le temps d'utilisation de chaque équipement sur son temps d'occupation par lot de produit. Le ratio des heures non productives est simplement déduit.

Les tableaux 26, 27 et 28 présentent les ratios d'heures productives (HP) et non productives (HNP) actuels et optimisés pour Zoloft 50mg, Feldène 20mg et Diflucan 50mg.

Tableau 26. Ratios HP et HNP par ligne de production pour Zoloft 50mg

		CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
Actuel	HP	26%	61%	45%	77%
	HNP	74%	39%	55%	23%
Scénario 1	HP	63%	79%	72%	80%
	HNP	37%	21%	28%	20%
Scénario 2	HP	65%	88%	82%	88%
	HNP	35%	13%	18%	12%
Scénario 3	HP	67%	85%	79%	86%
	HNP	33%	15%	21%	14%

Tableau 27. Ratios HP et HNP par ligne de production pour Feldène 20mg

		CDP/CMS®	Granulation	Compression	Conditionnement
Actuel	HP	46%	55%	28%	73%
	HNP	54%	45%	72%	27%
Scénario 4	HP	83%	77%	51%	83%
	HNP	17%	23%	49%	17%
Scénario 5	HP	82%	75%	50%	82%
	HNP	18%	25%	50%	18%

Tableau 28. Ratios HP et HNP par ligne de production pour Diflucan 50mg

		CDP/CMS®	Granulation	Gélulage	Conditionnement
Actuel	HP	22%	53%	50%	79%
	HNP	78%	47%	50%	21%
Scénario 6	HP	48%	80%	69%	93%
	HNP	52%	20%	31%	7%
Scénario 7	HP	66%	77%	65%	92%
	HNP	34%	23%	35%	8%

◆ Récapitulatif :

Cette section résume l'ensemble des données qui serviront de base au choix de la meilleure optimisation.

Les tableaux 29, 30 et 31 regroupent les tailles de lots (en poids et en nombre d'unités de ventes), le temps total annuel d'occupation de la ligne goulot, le volume du conteneur ainsi que son taux de remplissage, le nombre de fûts de stockage du vrac, et les temps d'utilisation de la ligne de conditionnement et de la géluleuse, et cela respectivement pour Zoloft 50mg, Feldène 20mg et Diflucan 50mg.

Tableau 29. Données actuelles et optimisées pour Zoloft 50mg

	Actuel	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Taille de lot (kg)	32.552	65.104	130.208	97.656
Taille de lot (UV)	15500	31000	62000	46500
Temps total occupation annuel ligne CAM	4112	4058	4059.5	4046
Conteneur (l)	150	150	300	300
taux de remplissage (%)	30	59	59	44
Espace stockage vrac (fûts)	3	6	12	9
Temps d'utilisation ligne CAM® par lot	8	16	32	24
Temps Utilisation géluleuse par lot	5.5	11	22	16.5

Tableau 30. Données actuelles et optimisées pour Feldène 20mg

	Actuel	Scénario 4	Scénario 5
Taille de lot (kg)	110	220	198
Taille de lot (UV)	20000	40000	36000
Temps total occupation annuel ligne CAM	4112	4082	4076
Conteneur (l)	300	600	600
taux de remplissage (%)	73	73	66
Espace stockage vrac (fûts)	5	10	9
Temps d'utilisation ligne CAM® par lot	8.75	17.5	15.75
Temps Utilisation presse à comprimer par lot	2	4	3.6

Tableau 31. Données actuelles et optimisées pour Diflucan 50mg

	Actuel	Scénario 6	Scénario 7
Taille de lot (kg)	51.11	102.22	85.15
Taille de lot (UV)	145000	290000	241570
Temps total occupation annuel ligne CAM	4112	4118	4067
Conteneur (l)	150	300	300
taux de remplissage (%)	57	57	47
Espace stockage vrac (fûts)	4	8	7
Temps d'utilisation ligne CAM® par lot	50	100	83.3
Temps Utilisation géluleuse par lot	11	22	18.3

## II. Choix

Il est utile de rappeler que le principal objectif de ce travail consiste à gagner en disponibilité sur les équipements de PSM, plus particulièrement sur la ligne de conditionnement CAM®. Mais ce paramètre n'est pas le seul dont nous devons tenir compte. En effet, comme expliqué précédemment, certains de nos outils de travail (tels que conteneurs et temps d'utilisation des équipements, taille de lot, etc. ...) constituent des facteurs limitant dans nos choix d'optimisation. Ces derniers peuvent simplement bloquer l'application d'un des scénarii envisagés mais analysés correctement, ils permettent également d'identifier les stratégies de planification et les investissements futurs.

Après avoir visualisé les gains et les contraintes inhérentes à chaque scénario, il est possible de procéder au choix de l'optimisation la plus avantageuse.

La sélection se fera par comparaison inter-scénarii, par produit.

### ◆ **Feldène 20mg**

Au regard des résultats regroupés dans le tableau 30, les scénarii 4 et 5 apportent tous deux un gain non négligeable en temps d'occupation sur la ligne de conditionnement CAM® particulièrement.

Les temps d'utilisation correspondant (moins de 18 et 16 h, respectivement) restent relativement courts et ne mobilisent pas la ligne CAM® de manière pénalisante pour les autres produits.

Les deux scénarii en question font appel à un conteneur de 600l, rempli à 73% pour l'optimisation 4 et à 66% pour l'optimisation 5. Nous savons qu'un remplissage de 73% ne présente pas d'inconvénients pour ce produit (cf. taux de remplissage actuel dans le tableau 1). Ce pourcentage est optimal pour ce produit.

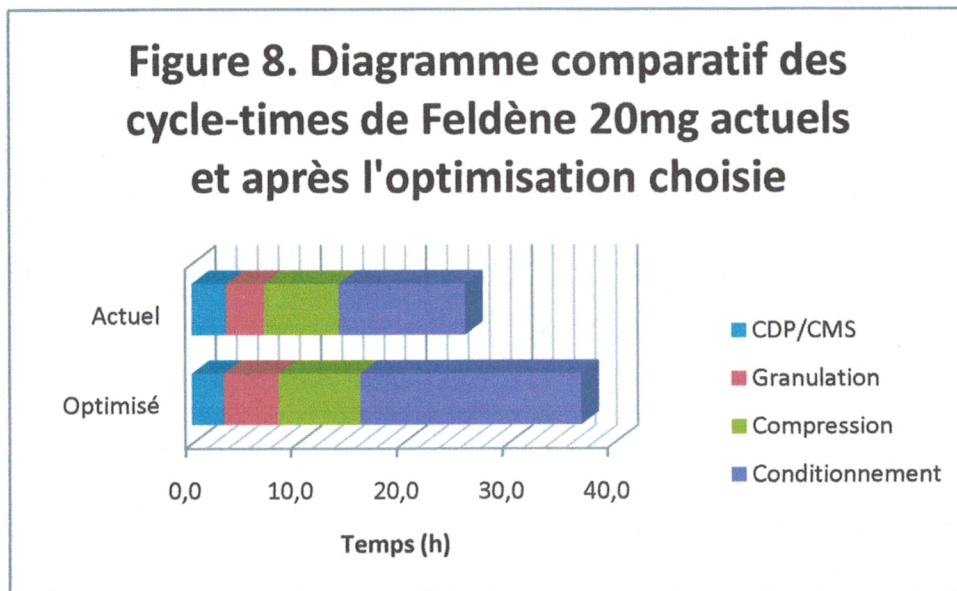
Il est important également de mettre en exergue le fait que le scénario 4 permet de produire une quantité supplémentaire de 20000 UV par an (en raison de la majoration du nombre de lots à produire).

Enfin, cette optimisation assure le meilleur ratio d'heures productives.

De ce fait, **l'optimisation selon le scénario 4 (doublement de la taille de lot de Feldène 20mg)** apparaît comme étant la plus judicieuse.



La figure 8 représente la différence entre les cycle-times avant et après la dite optimisation.

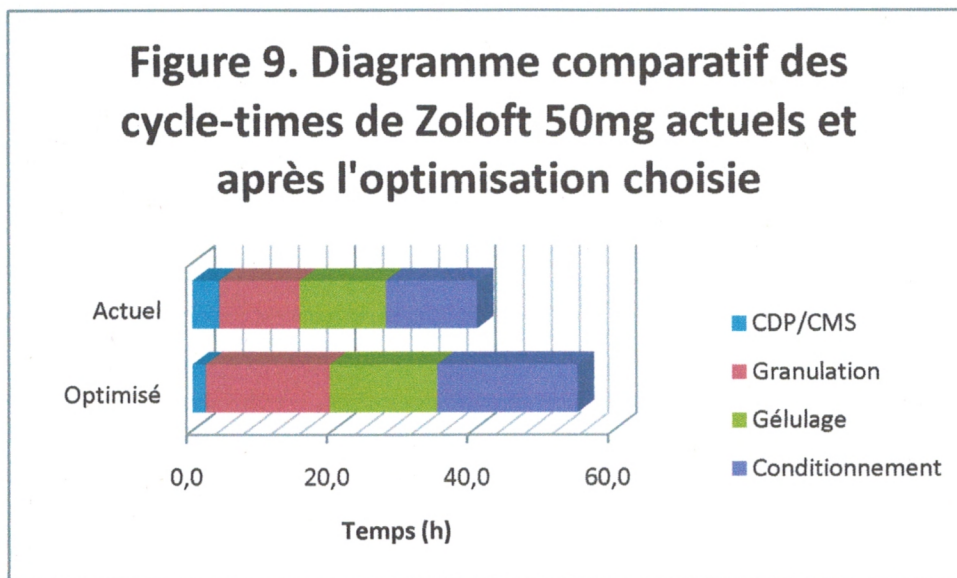


#### ◆ Zoloft 50mg

Le scénario qui a été retenu est le **numéro 1**, c'est-à-dire celui où la **taille de lot de Zoloft 50mg est doublée**. Les raisons sont les suivantes :

- ce scénario est le seul dans lequel le conteneur n'est pas modifié ;
- le temps d'utilisation de la ligne de conditionnement dans le scénario 2 est élevé et traduit une mobilisation importante de la ligne de conditionnement CAM® alors que cette dernière délivre, actuellement, 10 produits, chacun de ses produits ayant une échéance d'acheminement sur le marché.
- le scénario 3 a un taux de remplissage trop faible qui n'exploite pas de manière optimale le conteneur de 300l ;
- Zoloft 50mg étant un psychotrope, sa gestion suit des procédures spécifiques. Par conséquent, une trop grande taille de lot (cas des scénarii 2 et 3) engendrerait une gestion plus complexe.

La figure 9 schématise la différence de plus de 10h entre les cycle-times actuel et optimisé de Zoloft 50mg.



#### ◆ Diflucan 50mg

En se référant au tableau 31, il s'avère que les temps d'utilisation par lot, de la ligne de conditionnement sont très élevés dans le cas des deux scénarii d'optimisation proposés (100 et 83 h). Ceci implique une mobilisation beaucoup trop importante de la ligne de conditionnement CAM®. En outre, les tailles de lots hypothétiques des scénarii 6 et 7 sont trop importantes.

Cependant, ces deux projets d'optimisation doivent être ré-envisagés en tenant compte de la répartition de certains produits sur les autres lignes de conditionnement de PSM. En effet dans ce cas-là, l'allègement de la charge de travail sur la ligne CAM® permettrait d'envisager sa mobilisation par un seul produit pendant presque une semaine.

En conséquence, **aucune optimisation** de la taille de lot n'est envisageable actuellement pour Diflucan 50mg.

### III. Mise en Pratique

La modification de la taille de lot d'un médicament est une variation impactant la qualité du produit et qui doit donc être faite selon une démarche réglementée.

Il est important de signaler que cette modification doit s'accompagner d'un changement réglementaire conditionné par des essais de stabilité bloquants à 3 mois, sur 3 lots de validation, pour chaque produit. En d'autres termes, ces 3 lots de validation (pour chaque produit) seront mis en enceinte climatiques, et ce n'est qu'au bout des 3 mois obligatoires et si les résultats des tests de stabilité sont conformes que la fabrication dans le but d'approvisionner le marché pourrait être lancée.

La démarche préconisée pour la mise en pratique des optimisations sélectionnées peut être décrite comme suit :

- Faire une séance de travail avec le département de Production et les autres départements impactés pour le lancement de l'optimisation ;
- Introduire une demande de changement auprès du département d'Assurance de la Qualité ;
- Planifier la validation prospective des nouvelles tailles de lots conjointement avec le Département des Approvisionnements ;
- Préparer la validation des nouvelles tailles de lots en rédigeant un protocole de validation (qui définit et décrit le procédé à valider) comprenant les paramètres critiques, leurs critères d'acceptation ainsi que les tests à effectuer sur le produit en cours de fabrication et le PF. D'autres changements documentaires devront être faits tel que la modification des SOPs de fabrication et des batch-formulas ;
- Informer et former les opérateurs et autres collaborateurs concernés par ces modifications ;
- Mettre en œuvre la validation ;
- Rédiger le rapport de validation qui résumera les résultats et conclura l'étape de la validation.

Le contenu exact du protocole de validation se trouve en annexe 4.

Cette mise en pratique va permettre de faire un bilan quantitatif sur le bénéfice de ces changements. Nous escomptons un gain plus important que celui obtenu avec nos simulations car ces dernières se basent sur des temps théoriques et les équipements sont plus performants une fois rodés.

## IV. Travaux supplémentaires

Comme indiqué précédemment, les temps réels exposés dans le tableau 4 devraient pouvoir servir à repérer toute défaillance éventuelle dans le but d'y remédier et également de standardiser les opérations. En effet, quand le temps réel est différent du théorique, c'est qu'il existe au niveau de l'action concernée un problème à solutionner. La mise en évidence de ces points de tension est un préalable pour pouvoir entamer les investigations appropriées à la recherche des causes exactes de ces problèmes, et par voie de conséquence des solutions les plus adaptées.

Dans le but de ne pas fausser notre analyse, il sera nécessaire de recalculer les temps réels d'occupation par ligne de production, en fonction des tailles de lots optimisées pour les scénarii retenus. En fait, ce travail préliminaire de calcul des temps réels a été accompli, et sa description ainsi que les résultats font l'objet de l'annexe 3, pour un usage ultérieur.

## Conclusion

L'accroissement des capacités de l'outil de production est devenu une nécessité dans l'environnement très concurrentiel de l'industrie pharmaceutique, particulièrement dans le contexte de la politique de santé en matière de production locale en Algérie. L'investissement ainsi que la stratégie de planification sont les voies principales pour y accéder en dehors de l'optimisation. Cette dernière a le double intérêt de mettre en relief la performance et la productivité. L'optimisation peut concerner aussi bien les flux, que les process ou pour ce qui nous concerne les tailles de lots. Ces derniers sont un élément fondamental dans l'élaboration de la stratégie de production

En effet, modifier la taille de lot d'un produit a de nombreux avantages tant du point de vue du gain en disponibilité annuelle des équipements que de celui de l'augmentation du rendement (car un maximum de perte de produit survient au moment des réglages et des queues de lots) ou encore de celui de la réduction des pertes, des coûts et des temps d'analyse (effectuées par le Laboratoire de Contrôle de la Qualité sur chaque lot) ainsi que de la simplification de la gestion documentaire.

Toutefois cette optimisation est limitée par certains facteurs de production. Effectivement, un lot plus grand occupe plus d'espace de stockage, nécessite un conteneur plus grand, occupe les équipements plus longtemps, etc...

Le choix des tailles de lot optimales pour les produits concernés par cette étude a été conditionné par l'analyse des gains potentiels versus les contraintes qui en découlent pour chaque scénario d'optimisation proposé. Par ailleurs, dans l'élaboration de ces scénarii, les contraintes de production qui limiteraient le choix final ont été prises en considération.

Aux termes de cette étude, nos résultats indiquent que les tailles de lot de Feldène 20mg et de Zoloft 50mg devraient pouvoir être doublées avec bénéfices. Par contre, pour le Diflucan 50mg, une optimisation de la taille de lot n'est pas actuellement envisageable tant que la ligne goulot de l'entreprise délivrera autant de produits.

Ce travail ouvre en perspective le champ à une recherche d'optimisations pour toutes sortes de produits. Par ailleurs, la méthodologie préconisée pourrait servir de base pour répondre aux questions suivantes. A quelles autres améliorations aboutira la comparaison des temps théoriques et réels ? Quelle autre solution pourrait être envisagée dans le cas de Diflucan 50mg ? Quels autres produits pourraient bénéficier d'une optimisation de taille de lot ?

En dehors du gain considérable qu'apporte cette étude à PSM, elle nous a surtout fait prendre conscience de la complexité d'une prise de décision en particulier dans le choix optimal. Elle a également permis de nous familiariser avec les différents facteurs de productivité et ceux intervenant dans le calcul des capacités.

Les cours dispensés au courant des 2 années de master ont été d'une grande utilité pour faciliter ce premier contact avec le monde professionnel de l'industrie. Ne serait-ce que par la connaissance des BPF, des flux en production et surtout la conscience de l'importance de l'optimisation qu'ils nous ont inculqués

## Références bibliographiques

*Bonnes Pratiques de Fabrication*, 2007, N° 1 bis. Paris : bureau de la politique documentaire et des systèmes d'information documentaires

BOUIAD Mohamed et TAHAR-BELARBI Nour El Houda. *Pfizer*. (Rapport) Management. Université Aboubakr Belkaid, 2011,60 pages.

HADJ-MESSAOUD, Ammar. *Optimisation de la stratégie de production : comment aligner vos opérations de production sur les enjeux compétitifs de votre entreprise*. Alger : SCIQUOM, 2012.64 pages.

HO Tuong Vinh. *Guide pratique pour la rédaction d'un mémoire de fin d'études*. Institut de la Francophonie pour l'Informatique. 2003.

HOHMAN Christian. *Techniques de productivité : Comment gagner des points de performance*. Groupe Eyrolles, 2009. 137 pages. ISBN 978-2-212-54295-0

LAURAS, Matthieu. *Méthodes de diagnostic et d'évaluation de performance pour la gestion de chaînes logistiques : application à la coopération maison-mère – filiales internationales dans un groupe pharmaceutique et cosmétique*. Systèmes industriels. Toulouse : Centre de Génie Industriel de l'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2004,195.

*Pfizer* Global Supply Algiers. Document interne. 2010.

Tan Jully, Dominic Foo Chwan Yee, Sivakumar Kumaresan, Ramlan Abdul Aziz. *Modelling, optimisation, and debottlenecking of a pharmaceutical production process utilizing a batch process simulator*. MSMBB Scientific Meeting.Melak.2004.

## Annexe 1 : Autres missions

En parallèle aux travaux liés à la préparation de ce mémoire, nous avons effectué d'autres tâches au sein du département de production :

- Mise à jour de la documentation du département : procédures, documents de référence, SOPs...
- Collecte de données dans le cadre des investigations du département.
- Participation à deux préparations d'audit (EHS et qualité).
- Rangement et classification de documents internes.

## Annexe 2 : tableaux des données de simulation

Tableau I. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 1

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357
Zoloft 50mg	20	9	180
Produit M	25	7	175
Produit E	18	2	36
Diflucan 50mg	63	5	315
Produit H	70	15	1050
Produit I	44	20	880
Produit J	12	28	336
Feldene 20mg	12	27	324
Produit D	15	27	405
	Total		4058



Tableau II. Données de la ligne de conditionnement par produit -pour le scénario scénario 2

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17.0	21	357.0
Zoloft 50mg	<b>36.3</b>	<b>5</b>	<b>181.5</b>
Produit M	25.0	7	175.0
Produit E	18.0	2	36.0
Diflucan 50mg	63.0	5	315.0
Produit H	70.0	15	1050.0
Produit I	44.0	20	880.0
Produit J	12.0	28	336.0
Feldene 20mg	12.0	27	324.0
Produit D	15.0	27	405.0
Total			4059.5

Tableau III. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 3

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357.0
Zoloft 50mg	<b>28</b>	<b>6</b>	<b>168.0</b>
Produit M	25	7	175.0
Produit E	18	2	36.0
Diflucan 50mg	63	5	315.0
Produit H	70	15	1050.0
Produit I	44	20	880.0
Produit J	12	28	336.0
Feldene 20mg	12	27	324.0
Produit D	15	27	405.0
Total			<b>4046</b>

Tableau IV. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 4

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357
Zoloft 50mg	13	18	234
Produit M	25	7	175
Produit E	18	2	36
Diflucan 50mg	63	5	315
Produit H	70	15	1050
Produit I	44	20	880
Produit J	12	28	336
<b>Feldene 20mg</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>294</b>
Produit D	15	27	405
<b>Total</b>			<b>4082</b>

Tableau V. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 5

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357
Zoloft 50mg	13	18	234
Produit M	25	7	175
Produit E	18	2	36
Diflucan 50mg	63	5	315
Produit H	70	15	1050
Produit I	44	20	880
Produit J	12	28	336
<b>Feldene 20mg</b>	<b>19.2</b>	<b>15</b>	<b>288</b>
Produit D	15	27	405
<b>Total</b>			<b>4076</b>

Tableau VI. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 6

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit B	17	21	357
Zoloft 50mg	13	18	234
Produit M	25	7	175
Produit E	18	2	36
Diflucan 50mg	107	3	321
Produit H	70	15	1050
Produit I	44	20	880
Produit J	12	28	336
Feldene 20mg	12	27	324
Produit D	15	27	405
	Total		4118

Tableau VII. Données de la ligne de conditionnement par produit - cas du scénario d'optimisation 7

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	17	21	357
Zoloft 50mg	13	18	234
Produit B	25	7	175
Produit C	18	2	36
Diflucan 50mg	90	3	270
Produit D	70	15	1050
Produit E	44	20	880
Produit F	12	28	336
Feldene 20mg	12	27	324
Produit G	15	27	405
	Total		4067

Tableau VIII. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 1

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
Diflucan 50 mg	4.50	5	22.50
Produit E	4.10	2	8.20
Feldène 20 mg	3.25	27	87.75
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>1.90</b>	<b>9</b>	<b>17.10</b>
Total			1493.78

Tableau IX. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 2

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
Diflucan 50 mg	4.50	5	22.50
Produit E	4.10	2	8.20
Feldène 20 mg	3.25	27	87.75
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>2.30</b>	<b>5</b>	<b>11.50</b>
Total			1488.18

Tableau X. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 3

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
Diflucan 50 mg	4.50	5	22.50
Produit E	4.10	2	8.20
Feldène 20 mg	3.25	27	87.75
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>2.10</b>	<b>6</b>	<b>12.60</b>
Total			1489.28

Tableau XI. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 4

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
Diflucan 50 mg	4.50	5	22.50
Produit E	4.10	2	8.20
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>3.00</b>	<b>14</b>	<b>42.00</b>
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
Zoloft 50 mg	3.80	18	68.40
Total			1499.33

Tableau XII. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 5

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
Diflucan 50 mg	4.50	5	22.50
Produit E	4.10	2	8.20
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>2.80</b>	<b>15</b>	<b>42.00</b>
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
Zoloft 50 mg	3.80	18	68.40
		Total	1499.33

Tableau XIII. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 6

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>2.90</b>	<b>3</b>	<b>8.70</b>
Produit E	4.10	2	8.20
Feldène 20 mg	3.25	27	87.75
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
Zoloft 50 mg	3.80	18	68.40
		Total	1531.28

Tableau XIV. Données de la ligne de production CDP/CMS® par produit – cas du scénario 7

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	4.00	71	284.00
Produit B	3.33	21	69.93
Produit M	3.00	37	111.00
Produit N	4.41	38	167.58
Produit C	5.25	24	126.00
Produit D	5.25	27	141.75
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>2.90</b>	<b>3</b>	<b>8.70</b>
Produit E	4.10	2	8.20
Feldène 20 mg	3.25	27	87.75
Produit F	4.08	33	134.64
Produit H	4.75	15	71.25
Produit I	3.00	20	60.00
Produit J	3.66	28	102.48
Produit K	3.50	19	66.50
Produit L	3.30	7	23.10
Zoloft 50 mg	3.80	18	68.40
		<b>Total</b>	<b>1531.28</b>

Tableau XV. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 1

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>17.70</b>	<b>9</b>	<b>159.30</b>
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
Diflucan 50 mg	7.50	5	37.50
Feldène 20 mg	3.62	27	97.740
		<b>Total</b>	<b>998.10</b>

Optimisation de la taille de lot d'une forme sèche

Tableau XVI. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 2

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit A	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>32.00</b>	<b>5</b>	<b>160.00</b>
Produit C	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit H	9.45	2	18.90
Diflucan 50 mg	7.50	5	37.50
Feldène 20 mg	3.62	27	97.74
	Total		988.8

Tableau XVII Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 3

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>24.7</b>	<b>6</b>	<b>148.20</b>
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
Diflucan 50 mg	7.50	5	37.50
Feldène 20 mg	3.62	27	97.74
	Total		987.00

Tableau XVIII. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 4

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
Zoloft 50 mg	11.50	18	207.00
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
Diflucan 50 mg	7.50	5	37.50
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>5.20</b>	<b>14</b>	<b>72.80</b>
	Total		1020.86



Tableau XIX. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 5

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
Zoloft 50 mg	11.50	18	207.00
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
Diflucan 50 mg	7.50	5	37.50
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>4.80</b>	<b>15</b>	<b>72.00</b>
Total			1020.06

Tableau XX. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 6

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
Zoloft 50 mg	11.50	18	207.00
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>10.00</b>	<b>3</b>	<b>30.00</b>
Feldène 20 mg	3.62	27	97.74
Total			1038.30

Tableau XXI. Données de la ligne de granulation sèche – cas du scénario 7

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit L	7.50	19	142.50
Produit B	5.25	21	110.25
Zoloft 50 mg	11.50	18	207.00
Produit A	4.41	71	313.11
Produit F	3.60	33	118.80
Produit E	9.45	2	18.90
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>8.70</b>	<b>3</b>	<b>26.10</b>
Feldène 20 mg	3.62	27	97.740
Total			1034.30

Tableau XXII. Données de la géluleuse BOSCH 700 – cas du scénario 1

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>15.3</b>	<b>9</b>	<b>137.7</b>
Diflucan 50 mg	22.0	5	110.0
Total			247.7

Tableau XXIII. Données de la géluleuse BOSCH 700 – cas du scénario 2

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>26.9</b>	<b>5</b>	<b>134.5</b>
Diflucan 50 mg	22.0	5	110.0
Total			244.5

Tableau XXIV. Données de la géluleuse BOSCH 700 – cas du scénario 3

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
<b>Zoloft 50 mg</b>	<b>20.8</b>	<b>6</b>	<b>124.8</b>
Diflucan 50 mg	22.0	5	110.0
Total			234.8

Tableau XXV. Données de la géluleuse BOSCH 700 – cas du scénario 6

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Zoloft 50 mg	12.25	18	220.5
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>32.00</b>	<b>3</b>	<b>96.0</b>
Total			316.5

Tableau XXVI. Données de la géluleuse  
BOSCH 700 – cas du scénario 7

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Zoloft 50 mg	12.25	18	220.5
<b>Diflucan 50 mg</b>	<b>28.30</b>	<b>3</b>	<b>84.9</b>
Total			305.4

Tableau XXVII. Données de la presse à  
comprimer FETTE – cas du scénario 4

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit F	13.5	33	445.5
Produit J	18.0	28	504.0
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>7.8</b>	<b>14</b>	<b>109.2</b>
Total			1058.7

Tableau XXVIII. Données de la presse à  
comprimer FETTE – cas du scénario 5

	Temps par lot (h)	Nbr. lots	Temps d'occupation Annuel (h)
Produit F	13.5	33	445.5
Produit J	18.0	28	504.0
<b>Feldène 20 mg</b>	<b>7.2</b>	<b>15</b>	<b>108.0</b>
Total			1057.5

## Annexe 3 : Temps réels

Tableau XXIX : Temps (h) d'occupation réel annuel optimisée de Feldène 20mg par équipement- cas du scénario 5

Temps (h)	1Utilisation	1 Mineur	1 Majeur	Annuel
Pesée	1.100	0.700	1.000	27.900
Mélange	0.760	0.210	0.470	15.330
Tamissage	3.027	0.610	0.810	55.152
Compression	3.948	1.010	6.670	91.350
Conditionnement	16.450	2.500	7.000	297.750

Tableau XXX : Temps (h) d'occupation réel annuel optimisée de Zoloft 50mg par équipement- cas du scénario 1

Temps (h)	1Utilisation	1 Mineur	1 Majeur	Annuel
Pesée	1.10	0.42	0.91	15.15
Mélange	1.51	0.48	0.71	18.60
Compactage	5.68	0.99	1.54	61.68
Broyage	9.02	0.80	1.00	88.98
Mise en gélule	12.00	3.32	10.60	159.72
Conditionnement	16.00	2.50	7.00	180.00

## Annexe 4 : protocole de validation

Le protocole de validation revu et approuvé doit comprendre les informations suivantes :

- Objectifs, objet et contenu de l'étude de validation
- Membres de l'équipe de validation en précisant les qualifications et responsabilités de chacun
- Type de validation
- Nombre et sélection des lots de validation
- Liste des équipements, leur utilisation, leurs rapports de qualification ainsi que rapports d'étalonnage des instruments de mesure
- Paramètres critiques et leurs critères d'acceptation
- Description des étapes de fabrication
- Plans d'échantillonnage comprenant les points, les niveaux ainsi que les méthodes
- Exigences en formation du personnel impliqué
- Méthodes d'analyse validées pour les produits en cours de fabrication et les PFs
- Spécifications des MPs, articles de conditionnement et méthodes analytiques
- Formulaire et tableaux pour l'enregistrement des résultats
- Format de présentation des résultats, documentation, conclusion et approbation des résultats de l'étude.

Ces différentes informations doivent être présentées comme suit :

- a. Objectifs
- b. Responsabilités
- c. Recommandations générales
- d. Matières utilisées
- e. Qualification/calibration
- f. Formules qualitatives et quantitatives utilisées
- g. Plan de validation