

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1995



THESE N° 317

UN OUTIL DE LA QUALITE ET DU DIALOGUE:
LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES.
ETUDE DE CAS.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le: 15 Mai 1995

PAR

François DOUERE
24 Janvier 1968, Aix sur Vienne.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le professeur D. CHULIA

- Président

Madame le professeur H. MAILLOLS

- Juge

Monsieur le professeur B. PENICAUT

- Juge

Monsieur B. BERNERON

- Membre invité

Monsieur C. TAUREAU

- Membre invité

A mes parents,

*en reconnaissance de leur soutien durant toutes mes années
d'étude.*

A mon grand-père,

pour ses leçons et son exemple.

A Madame D. Chulia
Professeur de Pharmacotechnie

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous la remercions pour son précieux concours dans la réalisation de ce travail.

A Madame H. Maillols
Professeur de Pharmacotechnie

qui est à l'origine de cette thèse. Qu'elle soit remerciée pour nous avoir fait partager son enthousiasme et sa profonde connaissance.

A Monsieur B. Pénicaut
Professeur de Chimie Analytique

Nous avons pu bénéficier de la richesse de son enseignement et de son expérience. Nous lui savons gré d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur B. Berneron
Directeur Assurance Qualité, Pfizer

j'adresse toute ma reconnaissance pour ses conseils sur la vie d'entreprise ainsi que pour la confiance et les responsabilités qu'il mous a confiées.

A Monsieur C. Taureau
Responsable Assurance Qualité, Pfizer

Pour son accueil et sa disponibilité qui nous ont permis de nous impliquer dans le système qualité Pfizer.

Je remercie toutes les personnes des différents services Pfizer qui ont collaboré à mes travaux. Ces échanges techniques et humains m'ont convaincu que l'esprit d'entreprise ne peut exister sans communication.

A Christine

UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le professeur RABY Claude

ASSESEURS: Monsieur le professeur GHESTEM Axel
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS:**

POMMARET Maryse

PLAN

A) PRESENTATION

1- Problème soumis

2- Caractéristiques et spécifications du produit

3- Extrait du jugement Barr / F.D.A.

B) ETUDE PRELIMINAIRE

I - ETUDE DU DOSAGE ANALYTIQUE

I.1- Recherche des points critiques

I.2- Points de revalidations

I.3- Conclusion

II - CONNAISSANCE DES PARAMETRES DE FABRICATION

II.1- Matériel utilisé

II.2- Etapes

II.3- Résultats de validation

II.4- Recherches des points critiques

III - PREMIERE ETUDE DE LA FABRICATION

III.1- Normes Q.A.P. / Spécifications A.M.M.

III.2- Remise dans le contexte, filiation des lots

III.3- Normes de remplissage

IV - CONCLUSION PARTIELLE

IV.1- Analytique

IV.2- Fabrication

<p>C) ETUDE PAR LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES (Statistical Process Control)</p>

I - DEFINITION

II - UTILISATION ET BUT DE LA M.S.P.

II.1- But de la M.S.P.

II.2- Les étapes dans ce type d'étude

II.3- Vocabulaire propre à la M.S.P.

III - RAPPEL DES BASES STATISTIQUES

IV - GENERALITES SUR LES CARTES DE CONTROLE

V - CARTES DE CONTROLE POUR GRANDEURS MESURABLES

V.1- Généralités

V.1.1- Différents types de cartes

V.1.2- Mise en oeuvre

V.1.3- Fondement statistique

V.1.4- Diagnostic

V.1.5- Récapitulatif

V.2- Application sur le cas

V.2.1- Elaboration des cartes

V.2.2- Diagnostic

V.2.3- Jugement par analyse de variance des lots étudiés

VI - EVALUATION DE LA CAPABILITE

VI.1- Généralités

VI.1.1- Estimation de la proportion de non-conformes

VI.1.2- Indices de capabilité

VI.1.3- Limites des indices de capabilité

VI.2- Application au cas étudié

VI.2.1- Calcul du pourcentage de non-conforme et des indices

VI.2.2- Interprétation

VI.2.3- Calcul de probabilité

VII - AUTRES CARTES DE CONTROLE**VII.1- Carte CUSUM**

VII.1.1- Calcul des sommes cumulées des écarts

VII.1.2- Méthode FIS CUSUM

VII.1.3- Carte CUSUM avec masque en V

VII.2- Carte EWMA**VII.3- Carte de contrôle pour petites séries**

VII.3.1- Problèmes posés par les petites séries

VII.3.2- Possibilité de modification

VII.3.3- Mise en place des cartes de contrôle pour petites séries

VIII - VOIES DE RECHERCHE ENVISAGEABLES**VIII.1- Granulométrie (matière première et mélange)****VIII.2- Dosage du principe actif dans les mélanges**

VIII.3- Volume spécifique

VIII.4- Comparaison des gélules en début et fin de remplissage

VIII.5- Détails du mode de fabrication

VIII.6- Influence des étapes de mélange et de remplissage sur la précision du dosage

VIII.7- Capabilité machine Cm

IX - SUIVI INFORMATIQUE DU REMPLISSAGE : SYSTEME VR₄

D) CONCLUSIONS

I - ETUDE DE K

I.1- Synthèse des observations

I.2- Actions à proposer

II - LA M.S.P.

A) PRESENTATION

1- Problème soumis

L'objectif de ce travail est d'analyser les conditions de sorties des lots d'une spécialité que nous appellerons K (pour une raison de confidentialité), produite par le laboratoire PFIZER sur le site d'Amboise.

Cette spécialité peut se présenter sous 4 formes différentes selon son dosage en principe actif que nous appellerons M_{yFD} (pour la raison précédente).

K_{050} → dosé à 50 mg de M_{yFD}

K_{100} → dosé à 100 mg de M_{yFD}

K_{150} → dosé à 150 mg de M_{yFD}

K_{200} → dosé à 200 mg de M_{yFD}

Bien que ce produit soit commercialisé depuis quelques années, une réanalyse de la production s'est révélée nécessaire. En effet un historique des résultats de dosage du principe actif par unité a permis de constater 3 points :

- des résultats souvent très proches de la limite inférieure des normes internes.
- un nombre de reprises anormalement élevé pour une année de production (c.a.d. redosage du principe actif).
- certains lots libérés sous réserve, car les résultats du dosage, même après reprise, étaient non-conformes par défaut (toujours par rapport à la tolérance de la norme interne) : libération avec weiver (c.a.d. sous réserve).

La toute première hypothèse formulée a été une mise en doute de la méthode analytique de dosage du principe actif dans la forme semi-ouvrée qui expliquerait un sous dosage systématique. Le service de contrôle qualité s'est donc remis en cause. Mais une autre hypothèse devait être vérifiée : la fabrication ne travaillerait-elle pas en zone limite,

avec une marge de sécurité étroite, qui pourrait parfois engendrer des lots comprenant une proportion de non-conformes plus ou moins importante?

Le problème restant posé et les services de fabrication et de contrôle ne disposant pas suffisamment de données objectives, l'étude du dosage puis de la fabrication de ce produit a fait l'objet de ce travail, afin d'amener des éléments nous permettant de mieux connaître et maîtriser les conditions de sorties de cette spécialité : le K.

2- Caractéristiques et spécifications du produit

2.1- Caractéristiques

La spécialité K est un médicament à usage humain sous forme de gélules.

Composition :

M_{yFD}
Amidon de maïs
Lactose
Lauryl sulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale

La formule quantitative est commune à tous les dosages, seule la quantité de mélange par gélule change, la proportion de M_{yFD} reste inchangée.

Nous avons surtout étudié la forme dosée à 50 mg de M_{yFD} (soit la spécialité K_{050}), les problèmes rencontrés étant similaires dans les autres dosages.

La gélule de K_{050} contient donc 50 mg de M_{yFD} dans des gélules N° 4 aux coloris variant selon les pays destinataires.

Le M_{yFD} est synthétisé par une usine du groupe PFIZER selon des normes fixées par le service de contrôle qualité international.

Le conditionnement est fait sous blister PVC/aluminium et distribué dans des boîtes de 7 gélules ou 100 gélules.

2.2- Spécifications

N.B. : Ne seront données ici que les spécifications nécessaires à la suite de l'exposé.

➤ Teneur en M_{yFD} dans le mélange final : [41,3-43,9 %] (soit(42,6% \pm 3)%).

➤ Teneur en M_{yFD} / gélules K_{050} : [48,5-51,5 mg] (soit 50 mg \pm 3% soit \pm 1,5 mg).→

Normes Q.A.P. :

Normes internes

: [47,5-52,5 mg] (soit 50 mg \pm 5% soit 2,5 mg).→

Spécifications

déposées au

dossier A.M.M.

Dans le cas où le résultat du dosage est inférieur à la limite minimale de la norme interne mais supérieur à la limite minimale des spécifications A.M.M., le lot peut être libéré avec weiver.

➤ Teneur en eau dans la gélule : 5,5% maximum

➤ Poids net théorique de la gélule K_{050} remplie : 117,5 mg.

3- Extrait du jugement Barr / F.D.A.

3.1- Introduction

Il apparaît intéressant de faire référence au commentaire du jugement du procès qui a opposé la F.D.A. aux laboratoires Barr (U.S.A.), en Avril 1993.

Il en émerge une nouvelle façon d'appréhender des résultats hors spécifications. Il précise, notamment, le domaine de validité des retests (ou reprises), activité qui ne doit pas être négligée puisqu'elle peut représenter 10 % en temps des tests routine.

Le juge Wolin définit les 3 catégories dans lesquelles des résultats hors spécifications peuvent être classés. Il indique aussi comment doit être analysé un résultat hors spécifications isolé et des résultats multiples hors spécifications.

En tout état de cause un simple retest ne peut suffire à rétablir la preuve de la qualité d'un produit. Les résultats d'une enquête formalisée, conduite dans l'ensemble du laboratoire, doivent servir à renseigner un dossier qui amènera à mieux connaître la cause et les conséquences des résultats hors spécifications.

C'est dans cette optique qu'a été réalisée cette étude. De plus, comme il sera montré dans la partie C) décrivant et explicitant la Maîtrise Statistique des Procédés, les études peuvent être faites *a posteriori*, comme c'est le cas ici, mais aussi *a priori*. En effet nous verrons que la M.S.P. peut être intégrée au processus de validation et/ou d'optimisation, fournissant au service d'Assurance Qualité d'un laboratoire des données objectives et mesurables sur le procédé susceptible d'être mis en doute lors de la découverte de résultats hors spécifications.

Ce procès aura un impact sur la façon de voir des investigateurs de la F.D.A. (et autres: services de certification I.S.O. par exemple) qui demanderont aux laboratoires de ne plus se contenter de retests, mais d'effectuer des enquêtes formelles donc longues et coûteuses. Il sera de l'intérêt des sociétés de mettre en place cet outil de qualité, la Maîtrise Statistique des Procédés, dans le même temps que la validation d'une fabrication. Comme toujours il est moins onéreux, en temps et en argent, de prévenir que de guérir.

3.2- Extraits

« Les résultats *oos* (*out of specification*) se divisent en 3 catégories :

- * erreur de laboratoire
- * erreur de l'opérateur ou erreur non reliée au process
- * erreur de fabrication ou erreur due au procédé de fabrication.

« Les erreurs de laboratoire interviennent quand les techniciens font des erreurs en suivant la méthode d'analyse, utilisent des standards incorrects et/ou simplement font des erreurs de calculs.

« Le tribunal a jugé que l'enquête de laboratoire ne se limite pas à un retest.

« Les données brutes amenant à un résultat *oos* ne doivent pas être évincées ni retranscrites sur des papiers volants afin de faciliter le processus d'enquête.

« pour les résultats *oos* isolés l'enquête doit inclure les étapes suivantes et ces étapes doivent être réalisées avant retest de l'échantillon :

- * le technicien réalisant le test doit faire part du résultat *oos* à son supérieur
- * l'analyste et le supérieur doivent réaliser une enquête couvrant les points suivants :
 - discussion de la procédure de test
 - discussion sur le calcul
 - examen de l'appareillage
 - revue des notes contenant le résultats *oos*.

« si l'enquête ne s'est pas révélée concluante, l'alternative pour invalider un résultat *oos*, est le test d'exclusion statistique (mais avec certaines restrictions).

« une enquête à grande échelle est requise pour les résultats multiples *oos*.

« La société doit :

- * établir la raison de l'enquête
- * fournir un inventaire des séquences du procédé qui peuvent avoir causé le problème
- * déterminer les actions correctives nécessaires pour mettre de côté le lot et prévenir le renouvellement d'un problème similaire.

« un résultat de laboratoire *oos* peut être éliminé quand l'erreur de laboratoire a été documentée.

Cependant les erreurs liées ou non au process et résultant d'erreurs des opérateurs, de mauvais fonctionnement de l'équipement, ou d'un procédé de fabrication qui est fondamentalement déficient, tel que par exemple un temps de mélange inadapté, représentent des défaillances de produit.

« le but du retest est d'isoler des résultats *oos* mais le retest ne peut continuer indéfiniment.

« des tests additionnels ne peuvent à eux seuls infuser la qualité dans le produit.

« Les sociétés ne peuvent se reposer sur des nouveaux prélèvements pour libérer un produit non-conforme ... à moins que l'enquête n'ait mis en évidence que l'échantillon d'origine n'était pas représentatif.

« le retest doit être fait sur le même échantillon et non pas sur un échantillon différent, il peut être fait sur une partie du même échantillon si celui-ci avait été prélevé en quantité suffisante.

B) ETUDE PRELIMINAIRE

Nous avons mis en place un processus de recherches et de vérifications en examinant pas à pas les étapes de la production de ce produit. Le problème peut se subdiviser en deux parties en gardant à l'esprit que les résultats sur un produit émanent d'un ensemble. Ces deux parties sont:

- Le contrôle analytique
- La fabrication.

I - ETUDE DU DOSAGE ANALYTIQUE

Si cette étude a été la première demande du laboratoire Pfizer, elle ne constitue pas le but de ce travail, mais son point de départ. C'est à partir des conclusions positives de ce chapitre que nous nous sommes interrogé sur les performances du procédé de fabrication. Les différentes étapes ne seront donc pas détaillées.

Le dosage du My_{FD} dans les gélules de K se fait par la technique de Chromatographie Liquide Haute Performance sur phase inverse en mode isocratique. 10 gélules sont dosées individuellement après ouverture et mise en solution du contenu dans la phase mobile.

Comme prescrit dans les conclusions du jugement Barr/F.D.A., l'étude de la méthode analytique s'apparente plus à une enquête qu'à une revalidation complète, même si plusieurs vérifications reprennent des chapitres d'une validation C.L.H.P. classique (Cf dossier S.F.S.T.P. dans ce domaine [18]). L'analyse peut se concevoir en différentes étapes critiques. Nous avons examiné les répercussions de dérives, sur le résultat du dosage.

I.1- Recherche des points critiques

I.1.1- La préparation (extraction)

♦ **Pesée** : nous nous sommes tout d'abord assuré que la calibration des balances utilisées était régulièrement et correctement effectuée.

Au niveau de la manipulation si il y a une valeur véritablement aberrante, l'erreur est tout de suite visible et corrigée.

Un autre type de phénomène a été envisagé: l'hydratation rapide, lors de la pesée, de la poudre nous servant de substance de référence (faussant le titre réel de cet étalon). Les études faites à ce sujet, dans le dossier d'expertise, nous permettent d'écarter cette hypothèse.

- ♦ **Extraction de la poudre de la gélule:** il peut y avoir une perte grossière à l'ouverture de la capsule, mais celle-ci étant tout de suite visible, engendre immédiatement une reprise. Néanmoins il peut exister des pertes minimales. Nous avons pensé à des phénomènes électrostatiques retenant le $M_{y_{FD}}$ sur la face interne de la gélule. En effet si l'opérateur ne rince pas les parois avec la phase mobile (indication écrite dans la procédure) on peut voir des grains non prélevés pouvant engendrer un déficit lors du dosage.

- ♦ **Mise en solution :** (dans la phase mobile) bien que le $M_{y_{FD}}$ ait une solubilité correcte dans la phase mobile nous avons étudié l'influence du temps et du type d'agitation sur le dosage. A partir d'un même mélange subissant des extractions différentes, nous avons effectué une analyse de variance. La procédure prescrit une agitation de 30 minutes au barreau magnétique et de 5 minutes aux ultrasons.
 Dans les conditions dictées il n'y a pas de différence significative.
 Jusqu'à 12 minutes d'agitation magnétique et 5 minutes d'agitation ultrasonique, il n'y a pas de différence significative.
 Par contre, 20 minutes d'agitation magnétique sans agitation ultrasonique entraînent une diminution significative d'extraction dans ce cas.
 N.B : tests effectués avec un niveau de confiance de 95%.

- ♦ **Filtration :** ① risque de rétention du principe actif qui engendrerait un déficit au niveau du dosage. Ce problème est "court-circuité" par un traitement strictement identique de l'essai et de l'étalon de travail.
 ② risque de relargage du filtre (constaté par dosage U.V.). Ce problème est évité par une élimination systématique des 15 premiers ml de filtrat.

- ♦ **Dilution :** ① risque de mesure non stricte. Cette dérive provoque soit une augmentation soit une diminution du résultat. Mais cette erreur reste identique pour chaque entité de solution préparée.

② mauvaise homogénéité dans la fiole. Si, après la dilution, la solution n'est pas agitée avec soin, les différents prélèvements dans cette même fiole donnent des résultats soit trop forts (zones plus concentrées) soit trop faibles (zones moins concentrées). Cette erreur n'est plus systématique pour une même entité de solution préparée, elle devient anarchique et suit les différentes injections.

- ♦ **Mini tubes pour échantillonneur automatique** : une interférence entre le verre des mini tubes et le principe actif a été envisagé. Par un repérage de différents tubes passés plusieurs fois dans un ordre différent, et contenant des solutions de My_{FD}, nous pouvons dire que cette interaction n'existe pas.

I.1.2- Technique chromatographique

♦ Conditions chromatographiques

Longueur d'onde :	261 nm
Débit :	1 ml / min
Température :	35°C
Volume d'injection :	20 µl
Colonne :	Waters C18
Longueur :	15 cm
Granulométrie :	7 µm

♦ Phase mobile :

Tampon (acétate) pH 5 :	70
Méthanol :	20 (v:v:v)
Acétonitrile :	10

Le méthanol provoque une réaction exothermique et, inversement, l'acétonitrile provoque une réaction endothermique. Il faut, lors de la préparation, attendre que les différents constituants soient bien mélangés et que les réactions se soient équilibrées. A cause de ces propriétés cette phase mobile a tendance à se regazifier rapidement. Il faut donc après un dégazage à l'hélium, maintenir un bullage à faible débit tout au long de la manipulation. Si ces précautions ne sont pas prises, on constate une augmentation du bruit de fond et des

variations du facteur de symétrie. La variation de ces paramètres engendre une mauvaise intégration du signal.

♦ **Appareillage** : différents éléments de l'appareillage peuvent amener des variations sur les mesures effectuées. Les performances de l'ensemble du système seront vérifiées par les points de revalidation. Plus ponctuellement nous avons vérifié:

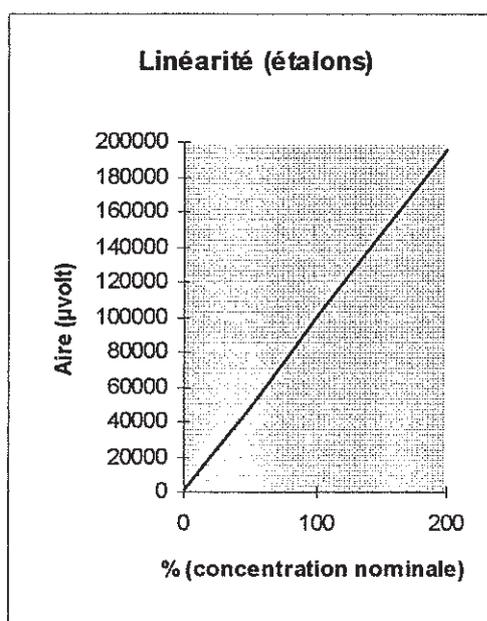
- la pompe : existence ou non d'un bruit cyclique, variation du débit...
- détecteur : bruit dynamique et statique
- traitement informatique du signal.

Ces points particuliers n'ont pas présenté de défauts.

I.2- Points de revalidations

Une fois que tous les points critiques ont été recensés, nous avons effectué différents points de revalidation de la méthode en verrouillant toutes ces possibilités de dérives.

♦ **Linéarité**: essais faits sur une gamme montante et une gamme descendante de 5 points chacune (25%; 50%; 75%; 100%; 200% de la valeur nominale de M_{yFD} dans des gélules de K_{050}).



Coefficient de corrélation = 0,9997

♦ **Stabilité des solutions (24 h)**

Comparaison du résultat de dosage des mêmes solutions au temps 0 et au temps 24 h.

résultat des comparaisons : 99,35%

♦ **Robustesse**

Sans faire une étude poussée par expérimentation factorielle, nous avons pris deux facteurs susceptibles de varier lors des manipulations. Nous avons ensuite regardé les modifications apportées à différents paramètres spécifiques. Ces paramètres sont :

- temps de rétention du pic de $M_{y_{FD}}$: T_r
- nombre de plateaux théoriques du pic de $M_{y_{FD}}$: N
- facteur de symétrie du pic de $M_{y_{FD}}$: F

Dans les conditions chromatographiques décrites dans la procédure, nous avons :

- $T_r = 3,3$ à $3,5$ minutes
- $N = 4500$ à 5500
- $F = 1,2$ à $1,5$

① Variation de pourcentage des constituants de la phase mobile.

Tampon pH 5 / Méthanol / Acétonitrile

60 / 30 / 10	70 / 00 / 30 *	70 / 15 / 15
$T_r = 2,1$ min	$T_r = 1,5$ min	$T_r = 2,7$ min
$N = 3300$	$N = 2200$	$N = 4500$
$F = 1,26$	$F = 1,3$	$F = 1,3$

* Non réalisable car le pic de $M_{y_{FD}}$ sort avec le pic de solvant.

② Variation du pH du tampon de la phase mobile.

pH 6	pH 4**	pH 3
Impossible à réaliser avec le type de tampon décrit dans la procédure (tampon acétate)	Tr = 3,4	Tr = 2,9
	N = 5300	N = 4700
	F = 1,2	F = 1,2

** très similaire à un dosage fait dans les conditions normales.

N.B.: pKa My_{FD} = 1,68

I.3- Conclusion

Cet examen de la méthode analytique semble bien redémontrer la validité de ce dosage. Notre travail a été communiqué au centre de recherche ayant mis au point la technique analytique. Les responsables du suivi de cette technique ont confirmé qu'aucun problème de sous-dosage systématique n'avait été signalé.

La procédure donnée à chaque technicien au moment de la manipulation ne sera pas modifiée d'un point de vue technique, mais les points critiques (surtout au niveau de la préparation) seront listés afin d'attirer la vigilance des opérateurs.

Mais connaissant la qualification et l'expérience du personnel, les possibilités de dérives dues à l'exécution du dosage sont minimales. Un biais systématique dû à la méthode n'ayant pas pu être mis en évidence, une étude qualitative et quantitative du procédé de fabrication a été demandée par l'Assurance Qualité.

II - CONNAISSANCE DES PARAMETRES DE FABRICATION.

II.1- Matériel utilisé

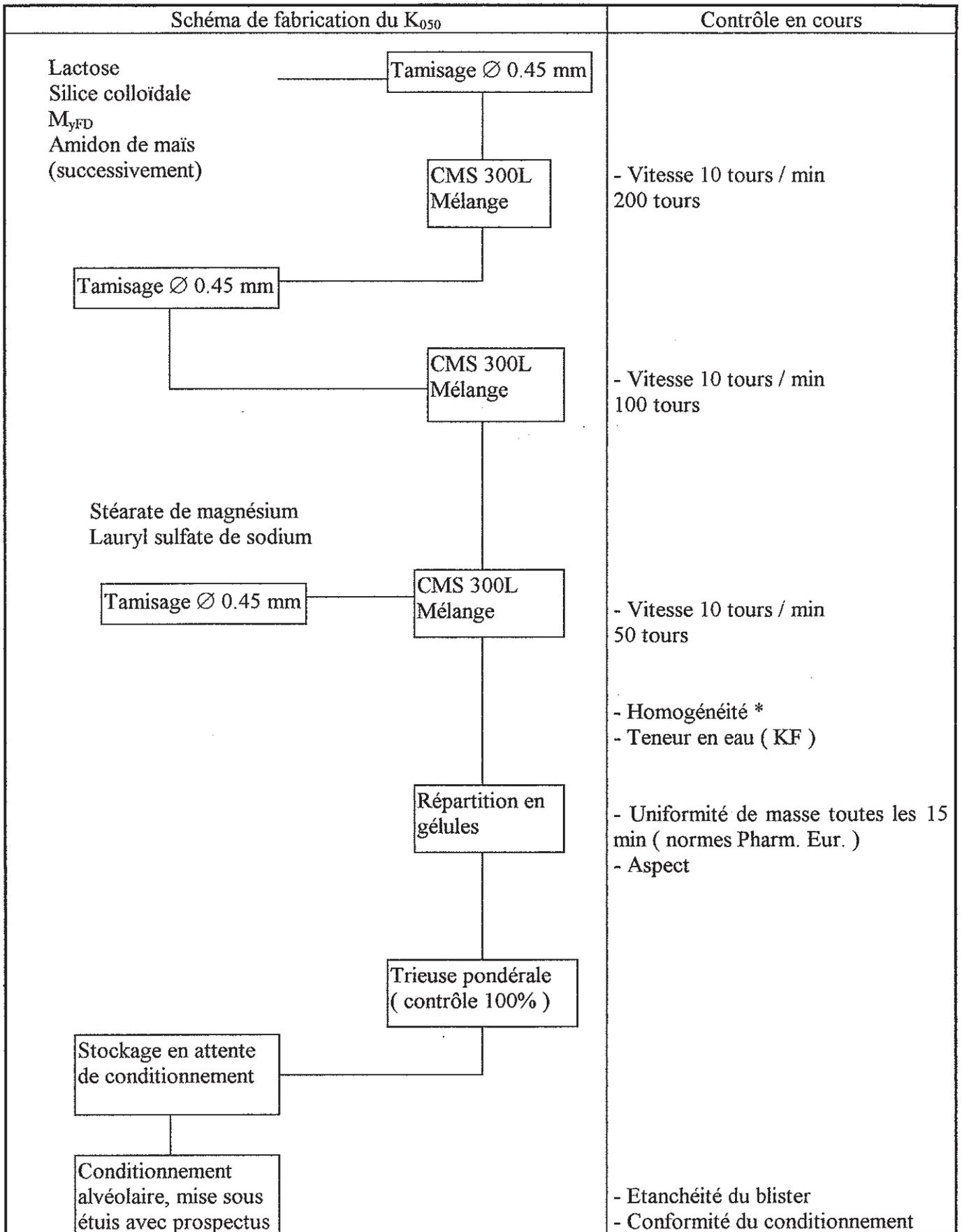
- Containers inox de 300 litres (CMS)
- Dispositif de mise en rotation du container pour les opérations de mélange
- Tamiseur équipé d'un tamis Ø 0.45 mm (Russel)
- Remplisseuse de gélules équipée des formats pour gélules N° 4 pour le K₀₅₀ (MG2 Compact)
- Trieuse pondérale (Bosch KKE 1500)

- Containers inox (150 litres) de stockage de gélules remplies
- Balance de portée 300 kg (Sauter)

Caractéristiques de la remplisseuse MG2 Compact : détails cf annexe

- vitesse maximale : 50 tours / min
- Nombre de postes : 16
⇒ 48000 gélules / heure

II.2- Etapes



* 10 points pour lots de validation / 3 points pour lots routines

II.3- Résultats de validation (partiels: seulement sur le mélange)

Des prélèvements ont été effectués à différents moments, lors de la validation du procédé. Sur ces prélèvements la teneur en M_{yFD} a été déterminée par Spectrophotométrie U.V..

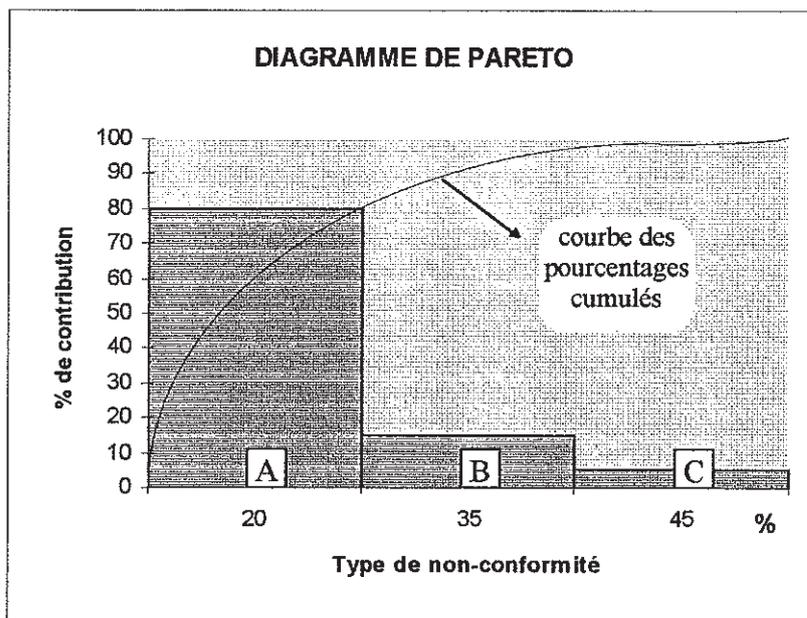
- 1- 1^{er} mélange, après 100 tours : M 100 }
 2- 1^{er} mélange, après 200 tours : M 200 } \Rightarrow Tolérances : $42,98 \pm 3\%$
 3- 2^{ème} mélange, après 300 tours : M 300 } (internes)
- 4- 3^{ème} mélange, après ajout du lubrifiant : L 50 \Rightarrow Tolérances : $42,6 \pm 3\%$
 (internes)

Etapes		Lot 2108	Lot 2009	Lot 2405
M 100	Mini	42,57	42,77	42,18
	Maxi	43,52	43,40	44,39
	<u>Moyenne</u>	<u>42,97</u>	<u>42,99</u>	<u>42,68</u>
	Coefficient de variation	0,70%	0,46%	1,48%
M 200	Mini	42,68	42,59	42,18
	Maxi	44,57	43,80	42,99
	<u>Moyenne</u>	<u>43,27</u>	<u>43,02</u>	<u>42,66</u>
	Coefficient de variation	1,34%	0,85%	0,57%
M 300	Mini	42,74	42,93	42,52
	Maxi	44,24	44,27	43,50
	<u>Moyenne</u>	<u>43,45</u>	<u>43,33</u>	<u>42,88</u>
	Coefficient de variation	0,98%	0,94%	0,71%
L50	Mini	41,96	42,50	42,40
	Maxi	44,22	44,32	43,58
	<u>Moyenne</u>	<u>42,94</u>	<u>42,96</u>	<u>42,91</u>
	Coefficient de variation	1,55%	1,19%	0,85%
	Volume spécifique (vrac)	1,47 ml/g	1,5 ml/g	1,6 ml/g
	Volume spécifique (tassé)	1,15 ml/g	1,2 ml/g	1,2 ml/g

II.4- Recherches des points critiques

II.4.1- Diagramme de Pareto [5], [8]

Cet outil permet d'ordonner en ordre décroissant les types de non conformité entraînant un problème de qualité (abscisse) en dégageant leur contribution en pourcentage (ordonnée) à ce problème. Ce diagramme met en évidence les causes dominantes. c'est à partir de ce type de diagramme que les spécialistes de la qualité ont formulé la loi des 20 / 80. En effet on constate qu'environ 20% des causes produisent 80% des effets. C'est donc ces causes qu'il faut éliminer en priorité.



Dans notre cas le problème de qualité est le pourcentage de reprise trop important des dosages des gélules de K. Les types de non-conformité peuvent être :

A : teneur en M_{yFD}

B : problème d'appareillage.

C : erreur dans l'application de la méthode analytique

Ces chiffres ne sont donnés que pour l'exemple. Dans notre cas, les reprises sont visiblement dues, à un problème de teneur en M_{yFD} .

II.4.2- Diagramme d'Ishikawa [5], [8]

Une fois que la caractéristique principale de non qualité a été identifiée, on peut par ce type de diagramme disposer d'une vue d'ensemble plus ou moins détaillée des causes possibles de cet effet. De plus le diagramme d'Ishikawa permet d'explicitier la relation qui existe entre une caractéristique de qualité et les diverses causes.

Il a été présenté en 1953 par le docteur Kaou Ishikawa, professeur à l'université de Tokyo, pour résumer les opinions d'ingénieurs sur un problème particulier de qualité. Ce diagramme est aussi appelé diagramme causes-effet ou "arête de poisson".

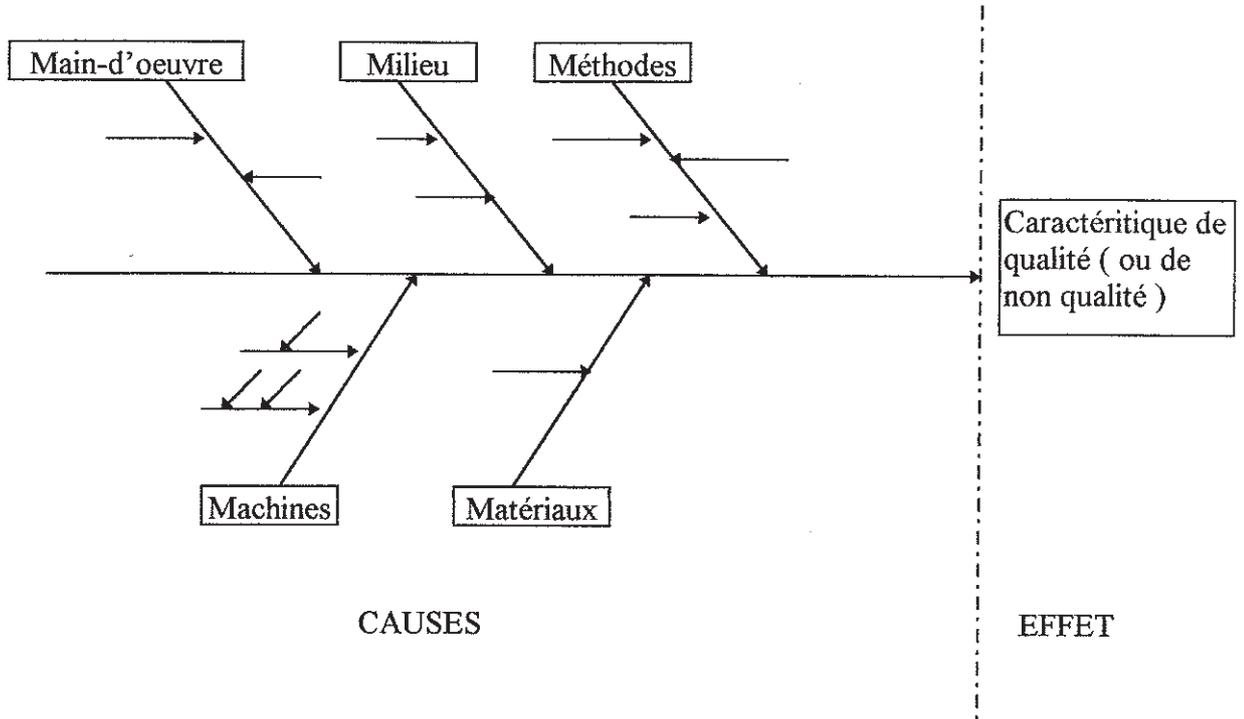
Les 5 causes habituellement mises en avant sont : Milieu, Main-d'oeuvre, Matériaux, Machines, Méthodes \Rightarrow les 5 M.

Ce diagramme peut s'élaborer comme suit :

1- préciser la caractéristique de qualité que l'on veut améliorer (l'effet). On la placera à l'extrême droite.

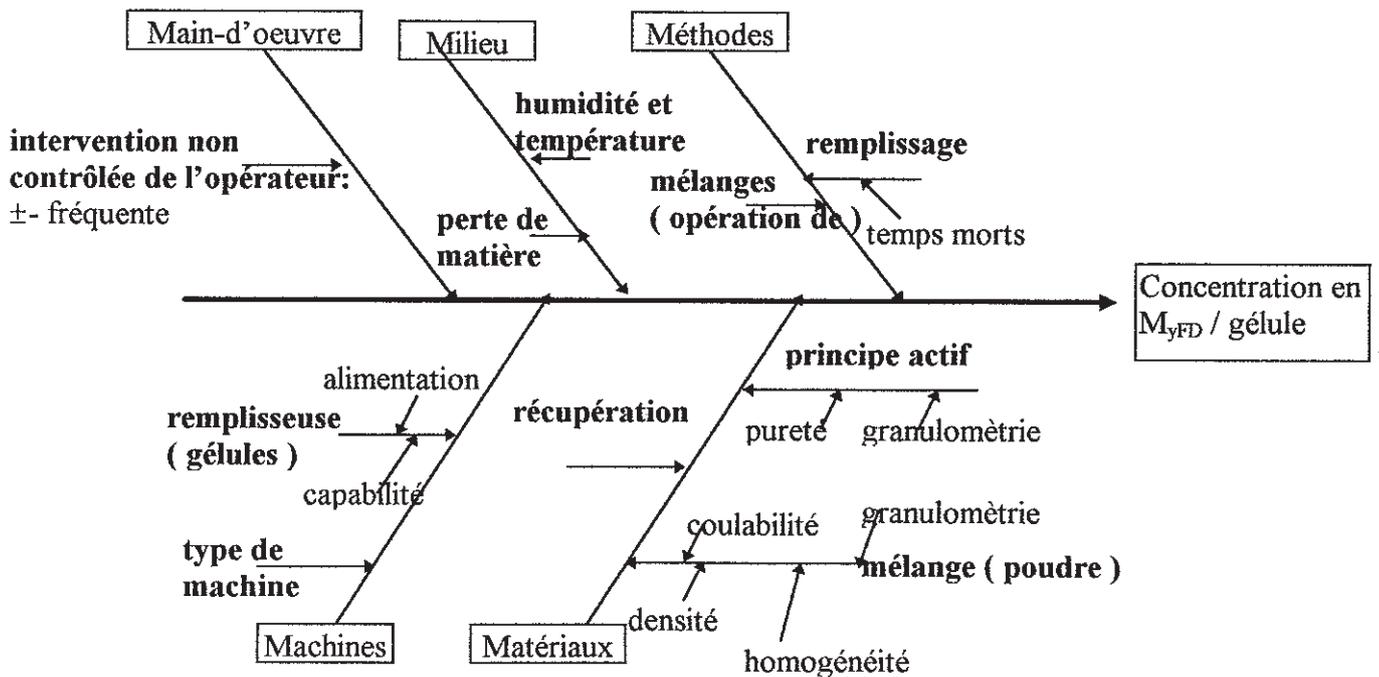
2- identifier sur les branches primaires les facteurs principaux qui affectent la caractéristique de qualité.

3- identifier sur les branches secondaires les facteurs détaillés qui affectent les facteurs principaux. On peut aussi envisager de noter des facteurs plus détaillés affectant les facteurs secondaires.



N.B. : Les différentes causes peuvent être recherchées à l'aide d'un remue-méninges (*brainstorming*) lors d'un travail de groupe.

Voici le diagramme d'Ishikawa adapté à la situation des gélules de K :



II.4.3- Vision par étape de fabrication

Nous avons tenté d'analyser les étapes du procédé qui peuvent concourir à une variation de la concentration en M_{yFD} dans la gélule.

① Synthèse de la matière première:

Le pourcentage de pureté du principe actif va forcément se retrouver en fin de production, donc un pourcentage faible va se répercuter sur le dosage final.

N.B. : La norme de pureté pour le M_{yFD} est : $100 \pm 2\%$.

Les caractères physiques et rhéologiques de cette poudre vont aussi avoir une répercussion sur le dosage, par le biais du remplissage. Il faut rappeler qu'elle représente pratiquement 50% des constituants du mélange. Par rapport aux caractéristiques des autres constituants, sa granulométrie, sa densité ..., vont apporter au mélange des propriétés plus ou moins adéquates au remplissage.

② Mélange.

La **perte de matière** dans l'atmosphère au moment de l'addition des différentes poudres est une hypothèse peu probable dans les conditions de manipulation : remplissage de la cuve de mélange en zone contrôlée, sous aspiration.

Homogénéité : contrôlée par analyse spectrophotométrique sur des prélèvements à différents endroits de la cuve (en routine 3 : haut, milieu, bas centrés). Ce dosage n'est jamais en dehors des normes. Nous avons aussi vérifié que les dosages U.V. et C.L.H.P. donnaient des résultats similaires. Si ce n'était pas le cas, le mélange étant dosé d'une façon et les gélules d'une autre (C.L.H.P.); il pourrait il y avoir un décalage non visible uniquement dû à la méthode.

Nous avons dosé des solutions de mélange reconstitué par les deux méthodes. Nous avons fait une comparaison de moyenne par séries appariées. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de ces deux méthodes (test fait avec un niveau de confiance de 95%)

③ Remplissage.

Le réglage de la machine de remplissage se fait à priori selon le type de gélules à remplir. Mais si lors des contrôles en court, le poids s'écarte trop de la moyenne, l'opérateur est amené à faire des réglages *a posteriori*. Ces reréglages ne sont pas systématiques. Certains lots passent sans pratiquement aucun reréglage, par contre d'autres lots nécessitent plusieurs ajustements de la hauteur de pistons ou bien du volume de bol de trémie. Ces phénomènes peuvent être expliqués :

- en ce qui concerne la poudre, par des variations des caractéristiques physiques et rhéologiques: la **coulabilité** se répercute sur l'**alimentation** de la machine, la **densité** du mélange influe sur le dosage dans le piston. La granulométrie peut être étudiée, mais la mesure demande de la rigueur et l'exploitation des résultats de la prudence. Des mesures plus systématiques de granulométrie seront envisagées ultérieurement (cf.C.VIII- Voies de recherche envisageables). Un lot de mélange peut servir à remplir différents lots de gélules K. Les caractéristiques du mélange pourraient être seules incriminées si le nombre des interventions sur la géluleuse étaient liées aux lots de mélanges et non aux lots de remplissage.

- en ce qui concerne la machine, par une évaluation de sa **capabilité**.

Une autre hypothèse peut être celle de la **récupération**. Ce cas de figure est très rare et le problème étudié ici, apparaît même sans ce type d'opération. Le taux de récupération est d'un maximum de 10%. Mais il est sûr que même après broyage et tamisage il reste des particules de capsules susceptibles de diminuer la densité de la poudre.

Le facteur humain est également à considérer. Les opérateurs selon leur personnalité vont avoir tendance à intervenir sur la machine plus ou moins souvent. Une formation sur un suivi de fabrication par cartes de contrôle pourrait diminuer cette variation.

III - PREMIERE ETUDE DE LA FABRICATION.

III.1- Normes Q.A.P. / Spécifications A.M.M.

Un historique de tous les lots de K sur une année montre que :

- en étant tenu aux normes Q.A.P. de $\pm 3\%$, il a fallu reprendre le dosage analytique de 12 lots. Le temps standard d'analyse sur ce produit étant de 6,5 heures, la consommation de temps supplémentaire fut de 78 heures.

- en ne respectant que les normes A.M.M. de $\pm 5\%$, un seul lot aurait été repris, soit une consommation de temps supplémentaire de 6 h 30.

⇒ différence ≈ 72 heures

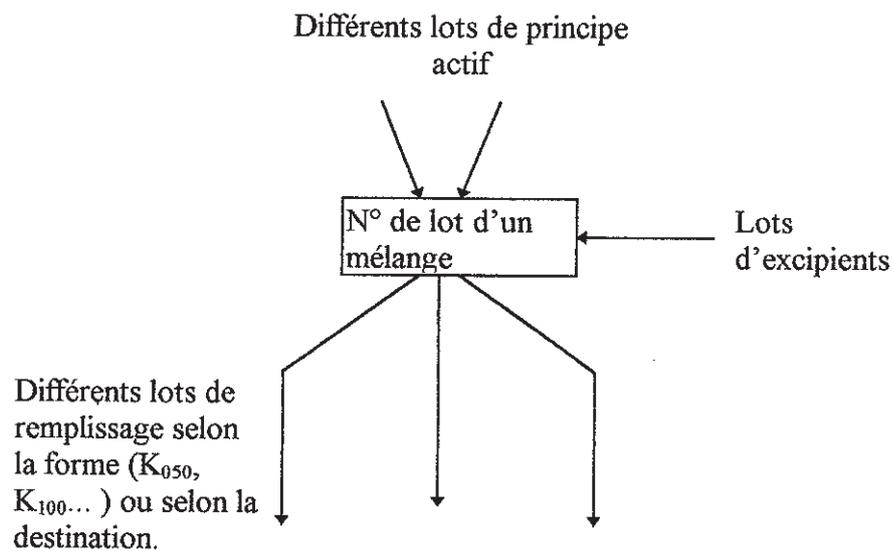
Ces calculs sont faits en prenant le temps standard d'analyse sur ce produit. Mais il est certain qu'à ce temps brut il faut rajouter les heures de discussions, remises en causes et vérifications. Nous pouvons au minimum doubler ce temps de 72 heures soit 144 heures. Ce nombre d'heures équivaut à peu près à 1 mois de travail effectif d'un technicien de laboratoire.

Ceci démontre qu'une réduction des normes doit être bien étudiée. Si cette restriction est faite pour une raison pharmacologique, elle est évidemment impérative. Mais si elle est fondée sur une volonté de rentabilité (en réduisant de 5% à 3% les risques de perte) ou sur un argument marketing, il faut connaître les possibilités de son procédé afin de ne pas occasionner des coûts supplémentaires, supérieurs au gains souhaités.

III.2- Remise dans le contexte, filiation des lots

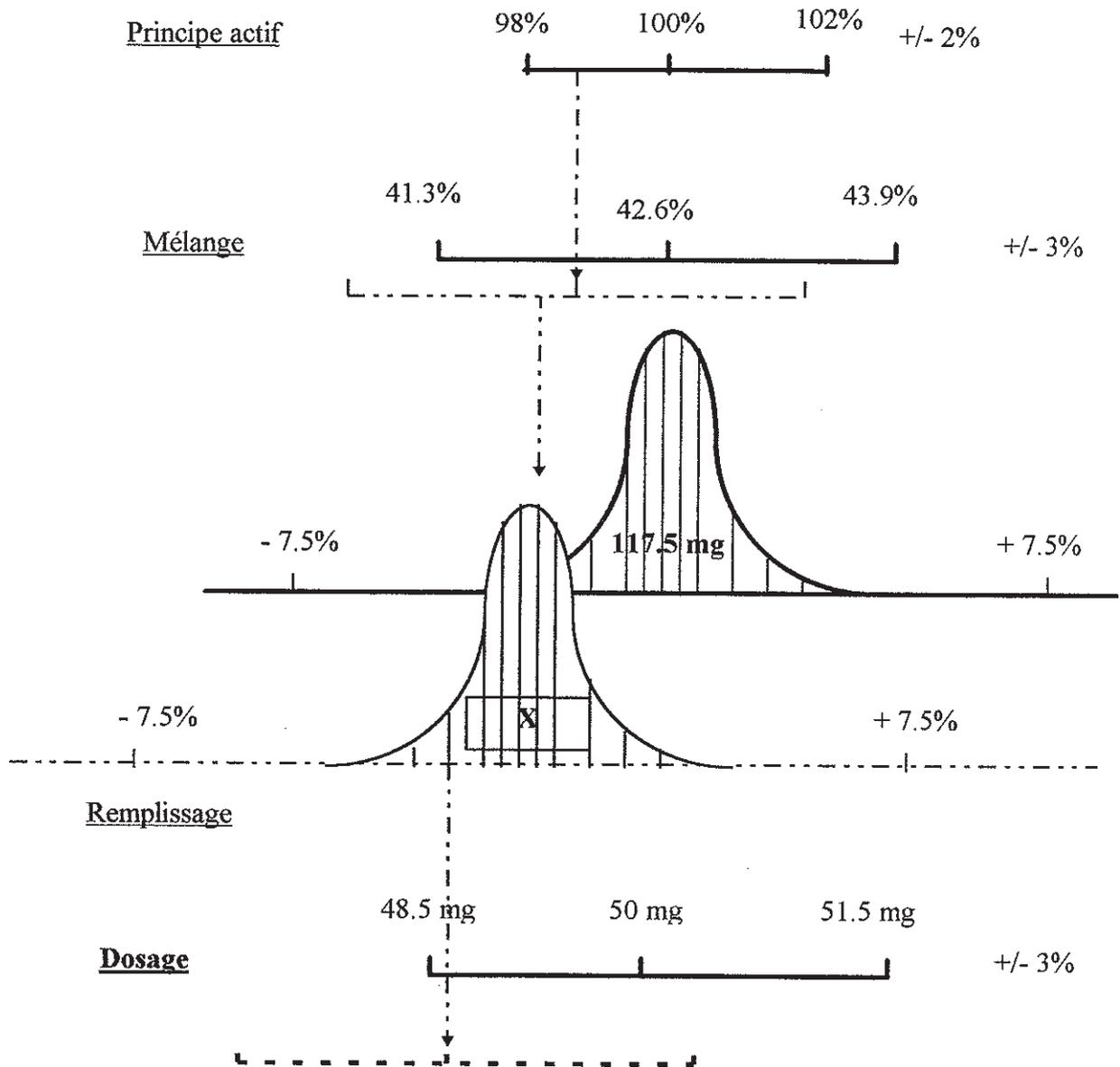
Le dosage analytique est chargé, non seulement de son imprécision propre, mais aussi de toutes les fluctuations du procédé de fabrication. Les résultats du contrôle ne sont pas une simple affiche du laboratoire, mais bel et bien une vitrine de toute la production d'un produit.

Le schéma de filiation est le suivant :



On oublie trop souvent que les conditions de sortie d'un produit émanent d'un tout. Nous proposons un système de schémas en cascade qui permet de visualiser le parcours du produit dans l'ensemble des étapes de production.

Schéma de filiation avec les normes d'acceptation (sur la forme K_{050}) :



Tolérances théoriques, dans l'absolu: _____

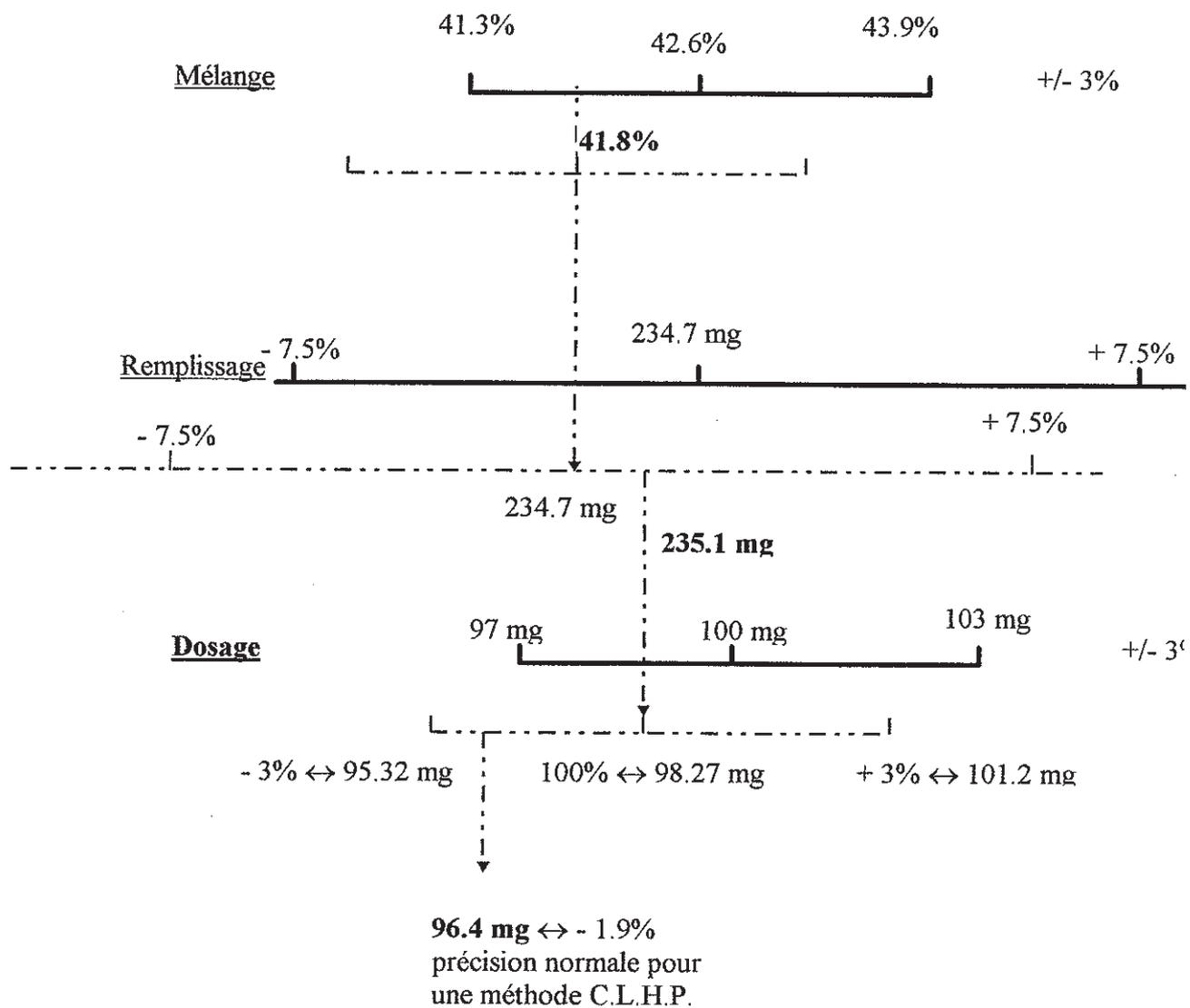
Tolérances décalées dans la réalité: - - - - -

Sur ce schéma les différentes étapes influençant la concentration du M_{yFD} dans la gélule ont été placées de telle sorte que leurs influences successives puissent être visibles. On constate que de légères déviations dans les étapes amont aboutissent à un fort décalage dans l'étape du contrôle : chaque décalage représentant la valeur centrée de l'étape suivante, chaque opérateur ne tenant pas compte de cette variation, lorsqu'il exécute une nouvelle étape.

Concrètement, le réglage des paramètres de la géluleuse se fait par l'opérateur a priori, comme si le mélange comprenait strictement 42,6% de M_{yFD} . Ensuite le technicien effectuant le dosage, recherche une concentration de M_{yFD} pour une gélule de K_{050} de 117,5 mg même si il y a eu une dérive de la valeur centrale de la distribution des poids de remplissage.

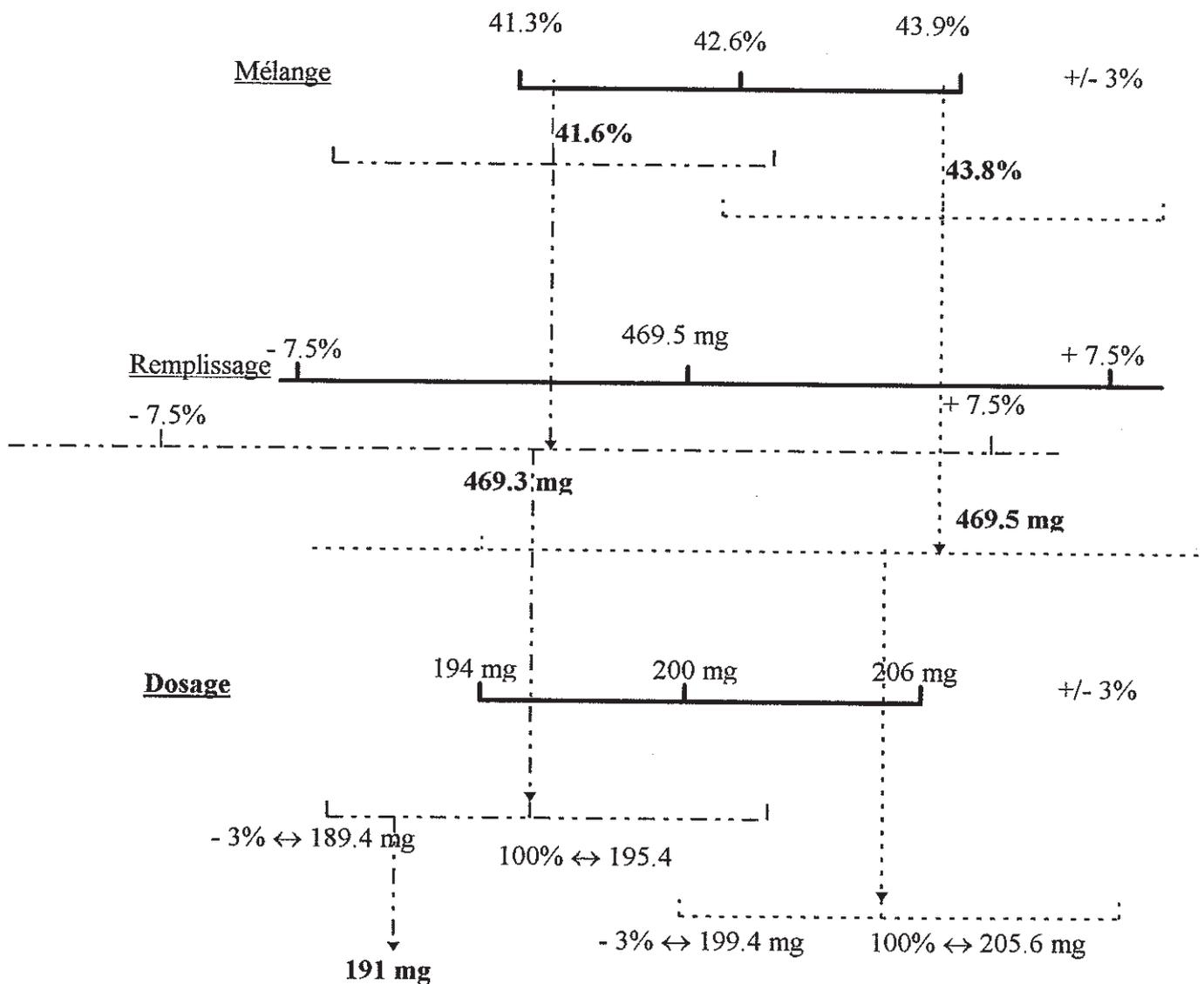
Nous pouvons déjà dire que lorsque l'on veut établir des tolérances vis à vis d'étapes successives il faut considérer non seulement leurs valeurs centrales mais aussi leurs variances et le cumul de celles-ci selon les données statistiques et techniques.

Exemple : Lot de K_{100} repris car le résultat était de 96.4 mg (tolérance : 97 à 103 mg)



Exemple : K_{200} repris car le résultat était de 191 mg (Tolérance: 194 à 206 mg)

Ici nous allons placer les valeurs extrêmes des résultats du dosage sur les prélèvements du mélange (toutes les deux dans la norme).



Ce dernier exemple démontre que les variations du mélange, même dans la norme prévue, amènent une variation du dosage. Dans l'historique, les résultats montrent que la différence de teneur minimale et maximale, entre les prélèvements, varie de 1% à 3%.

III.3- Normes de remplissage

Les normes de remplissage sont elles adaptées au produit?

L'étude, pour être plus claire, ne portera que sur les formes dosées à 50 mg de M_{yFD} . Mais les conclusions valent pour les autres formes.

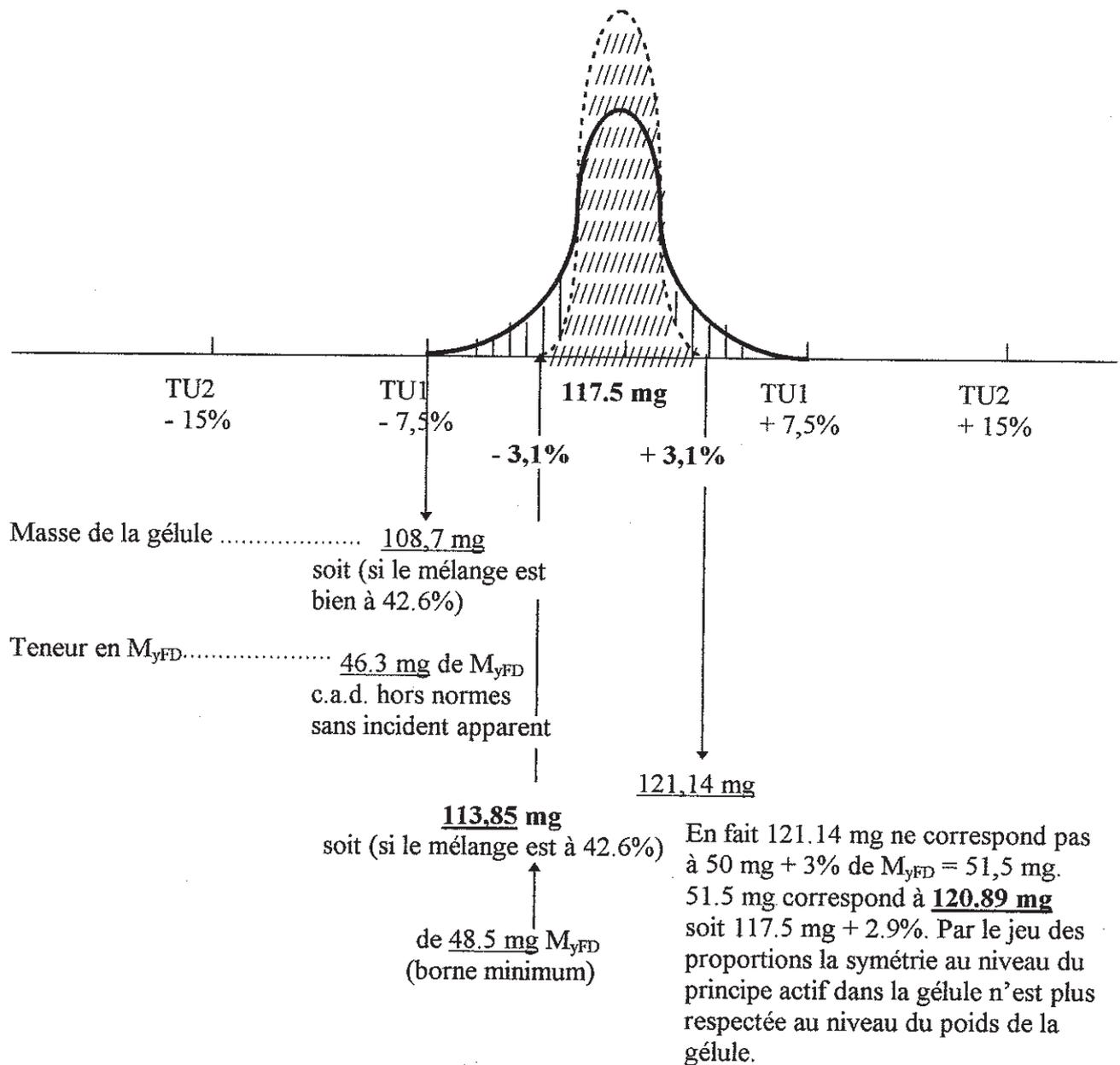
Dans le cas du K_{050} les normes de remplissage selon la pharmacopée Européenne sont:

- TU1 = $\pm 7.5\%$ du poids moyen théorique.

- TU2 = $\pm 15\%$ du poids moyen théorique.

De plus une trieuse pondérale élimine toutes les gélules qui sont supérieures à $\pm 10\%$ (contrôle à 100%).

Nous avons calculé les tolérances supérieures et inférieures de remplissage qui correspondent à une teneur réelle de $50 \text{ mg} \pm 3\%$ dans la gélule. Le dosage minimum permis par les normes Q.A.P. est de 48,5 mg par gélule pour cette teneur. Si le mélange contient 42,6% de M_{yFD} , une gélule aura comme masse (sans le corps de la gélule) : $48,5 * 100 / 42,6 = 113,85 \text{ mg}$. Ce qui veut dire que toutes les gélules dont la masse nette est inférieure à 113,85 mg sont sous-dosées. Le même raisonnement peut se faire en partant du dosage maximum admis (51,5 mg).



On constate que même sans incident apparent, on peut avoir un pourcentage élevé de gélules sous dosées, même avec un mélange parfaitement centré à 42,6% de teneur en M_{yFD} . Pour avoir un risque faible de refuser un lot à cause d'un nombre important de gélules de masse inférieure à 113.8 mg, il faudrait un nombre de non-conforme par défaut (< 113.8 mg) très faible. Ce qui implique une distribution très étroite.

Cette proportion de non-conforme revient à calculer la capabilité de la machine et l'étalement de la distribution correspond au calcul de son écart-type : ce sont ces points qui seront développés par les méthodes statistiques dans le § C).

De plus, les histogrammes montrent que la moyenne a tendance à être décalée vers la gauche (ce qui se justifie parfois par une recherche de rentabilité).

Un report de différents résultats montre le pourcentage de gélules dont le poids est inférieur à 113.8 mg :

Lot 31292310B : 7.14%	Lot 31292303B : 6.25%
Lot 31292311C : 0%	Lot 31292303C : 10.8%
Lot 31292311B : 2.5%	

Par un simple calcul statistique nous pouvons déterminer l'écart-type théorique de la population de gélules pour rester dans les normes précédemment établies : 113,85 mg à 121,14 mg.

La distribution des gélules étant normale on a: $u = \frac{X - m}{\sigma}$

X : borne admise → 113,85

m : moyenne de la distribution

σ : écart-type de la distribution

u : variable auxiliaire de la loi normale réduite dont des tables donnent la correspondance avec les proportions de l'aire située en dehors des limites (détaillée dans le chapitre C).

⇒ Pour une moyenne centrée sur 117,5 mg

♦ pour une probabilité que 95% des gélules soient comprises entre 113.85 et 121,14 mg → $\sigma = 1.9$ mg

♦ pour une probabilité que 99% des gélules soient comprises entre 113.85 et 121,14 mg → $\sigma = 1.44$ mg

⇒ Pour une moyenne centrée sur 116,5 mg

♦ pour une probabilité que 95% des gélules soient comprises entre 113.85 et 121,14 mg → $\sigma = 1.35$ mg

♦ pour une probabilité que 95% des gélules soient comprises entre 113.85 et 121,14 mg → $\sigma = 1.17$ mg

IV - CONCLUSION PARTIELLE.

IV.1- Analytique

Nous avons constaté que la procédure de dosage, revalidée à cette occasion, quoique parfaitement apte, peut être perturbée par différentes déviations au moment de la préparation:

- dilution
- phase mobile
- non observation des tests de contrôle préliminaires à chaque dosage (*suitability test*).

Ces possibilités d'erreurs sont minimales chez les opérateurs formés correctement. De plus, dans n'importe quelle méthode ces influences existent, nous les avons juste mises en exergue ici par l'enquête effectuée. Mais nous avons, pour renforcer la qualité du contrôle, informé le personnel des points critiques de cette manipulation et revu la procédure pour y inclure des précisions et avertissements.

IV.2- Fabrication

Dans la première approche de la fabrication différents points sont apparus. Si nous reprenons les causes décrites par le diagramme d'Ishikawa :

- variation de température et d'humidité (éliminée au vu des relevés fournis)
- méthode de remplissage
- opération de mélange

- perte de matière: éliminée dans les conditions du site
- interruption plus ou moins fréquente de l'opérateur : difficile à appréhender directement et à contrôler
- remplisseuse: alimentation, capacité ...
- principe actif : pureté : peu de conséquence si elle se trouve dans les normes
- caractéristique du mélange : coulabilité, densité, homogénéité, granulométrie...

Si nous regroupons les facteurs principaux, deux ensembles se détachent:

- 1- le mélange : opération, granulométrie, densité ...
- 2- le remplissage : alimentation, capacité (performance de la machine).

Par des méthodes graphiques nous avons constaté que l'histogramme de remplissage des gélules joue un rôle non négligeable sur la répartition du M_{yFD} dans les gélules pour l'ensemble du lot. De plus les caractéristiques du mélange ont une influence sur ce remplissage. Plusieurs travaux ont démontré l'influence de la granulométrie, de la coulabilité et/ou de la densité de la poudre sur les variations de poids des gélules remplies, par exemple les travaux d'Irwin, de Miyake ou Newton démontrant les relations entre les effets mécaniques de la machine et les propriétés de la poudre. Donc le paramètre le plus révélateur et le plus sensible est bien le poids des gélules.

Mais à moins de faire une estimation par rapport à un historique assez large, nous ne connaissons pas véritablement les performances de ce procédé :

- est-ce que la machine se dérègle dans le temps ou durant le remplissage d'un lot?
- la distribution du poids est elle véritablement aléatoire?
- combien de non-conforme produit-elle lors d'une opération de remplissage sans incident?
- est-elle capable de produire dans les bornes fixées et dans quelle mesure?

Tout ce que nous savons à présent c'est que le remplissage peut, selon sa distribution, générer des gélules non-conformes en plus ou moins grande quantité. De plus par audit de l'ensemble de la chaîne de production nous avons constaté qu'il n'existe pas à proprement parler de plan d'échantillonnage. Un prélèvement d'environ 200 gélules est effectué en 1 ou 2 fois. De ces 200 gélules sont tirées 10 gélules qui seront analysées (et c'est la teneur moyenne qui doit être dans la norme). Si le pourcentage de gélules faiblement dosées est important, cet échantillonnage non représentatif, risque de sélectionner uniquement des zones où les gélules sont trop faibles (ou trop fortes).

Cette première partie nous a permis d'orienter notre raisonnement. Mais pour connaître parfaitement le procédé et pour avoir des réponses quantitatives sur les questions soulevées, nous devons continuer nos recherches par une étude statistique plus poussée.

C) ETUDE PAR L'OUTIL DE CONTROLE QUALITE : MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES (Statistical Process Control)

I - DEFINITION [2]

La M.S.P. est un ensemble d'actions pour évaluer, régler et maintenir un processus de fabrication capable de fournir des produits conformes aux spécifications, en s'appuyant sur des méthodes statistiques. La M.S.P. ne se limite pas à établir des cartes de contrôle, mais comprend une réflexion sur le procédé, l'identification des caractéristiques significatives, et la connaissance de l'aptitude du procédé à fournir ce qu'on attend de lui.

II - UTILISATION ET BUT DE LA M.S.P..

II.1- But de la M.S.P.

Le principal effet recherché est l'amélioration du procédé de fabrication afin d'avoir un nombre minimum de non-conformes. Mais cette finalité primordiale, va aussi apporter à tous les acteurs de l'entreprise d'autres bénéfices.

La M.S.P. motive une **analyse poussée** des éléments de production. Elle permet de connaître d'une façon quantifiable et objective (éléments chiffrés) son procédé de fabrication, ce qui fournit un **langage commun** entre toutes les fonctions de l'entreprise. C'est aussi un **outil de mesure des résultats** des actions menées, et donc d'orientation pour des choix techniques.

La M.S.P. est un élément **dynamique** et motivant du système qualité pouvant intervenir à la validation d'un procédé de fabrication et tout au long de son application.

De plus la M.S.P. peut faciliter et rendre plus rapide une certification. Mais au-delà d'une politique qualité, la M.S.P. participe à la politique générale de l'entreprise, en permettant de se placer par rapport à la concurrence, en apportant de nouvelles données à ses clients et en maîtrisant ses coûts par une diminution de ses reprises pour des produits non-conformes.

II.2- Les étapes dans ce type d'étude

Nous avons défini la M.S.P. comme un ensemble d'actions. Cette démarche se subdivise en 3 étapes successives.

① La première étape doit nous permettre **d'approfondir notre connaissance du procédé** par une analyse des éléments du problème. La M.S.P. décrit les caractéristiques du procédé et non pas directement ceux du produit. Nous allons donc analyser et surveiller le processus pour en déduire le niveau de qualité du produit. Le lien se fait par une remise du produit dans le contexte global du procédé de fabrication.

Cette analyse doit utiliser les **outils de résolution de problème** tels que le brainstorming, les diagrammes de Pareto, les diagrammes d'Ishikawa (causes-effet) et les histogrammes. En fait cette étape correspond à notre première approche (partie B). Cette connaissance du procédé et l'étude des causes potentielles du problème de qualité, nous permettent d'identifier le ou les paramètres sensibles afin de choisir la caractéristique qu'il faudra étudier dans l'étape suivante.

Nous avons déduit de la première partie que le paramètre à suivre est la distribution de remplissage des gélules. La caractéristique sensible est donc la masse des gélules.

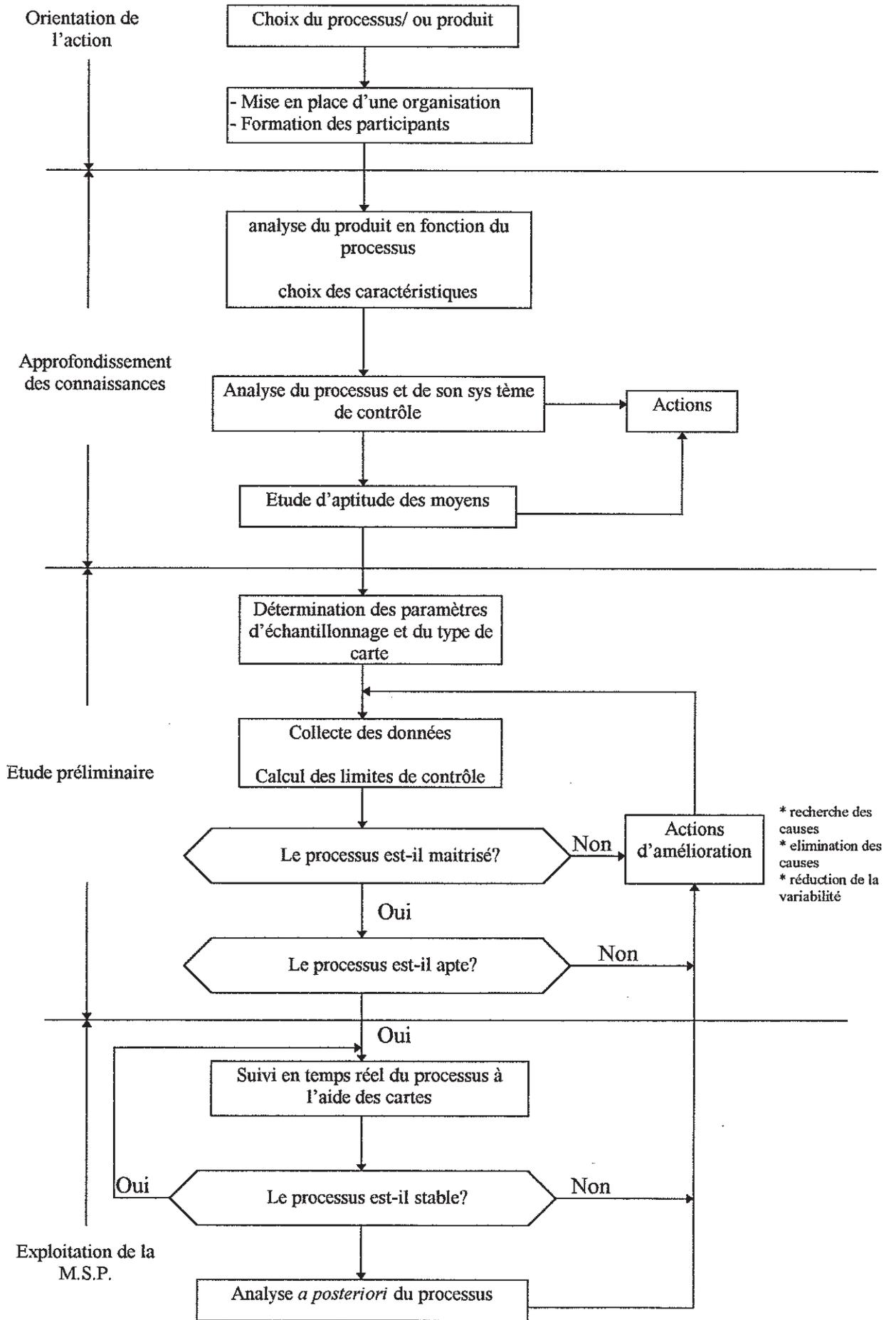
Enfin dans cette première étape nous devons nous assurer des moyens adéquats pour nos mesures (ex : balances qualifiées).

② Lors de la deuxième étape nous allons mettre en place les premières cartes de contrôles. Pour cela nous devons déterminer les paramètres d'échantillonnage et le type de cartes en accord avec les données techniques du procédé. Après la collecte des données et la constitution des cartes de contrôle un diagnostic pourra être donné sur la maîtrise du procédé de fabrication. Si les résultats obtenus sont conformes aux exigences requises, nous passerons à la troisième étape. Sinon nous nous efforcerons d'apporter des améliorations et nous remesurerons les effets des actions correctives par l'établissement de nouvelles cartes.

③ La troisième étape correspond à l'exploitation complète de la M.S.P. par suivi de la stabilité du procédé dans le temps et l'analyse à posteriori.

Toutes ces étapes, cette démarche dynamique ne peut se faire qu'après la mise en place d'une organisation, motivée par une direction familiarisée avec la méthode et ayant défini un plan d'action et un budget. La participation de la maîtrise et des opérateurs est indispensable par leur connaissance du produit sur le terrain. A moyen terme ce sont eux qui feront vivre la M.S.P.. C'est pour cela que toute l'équipe participant à ce travail devra recevoir une formation adaptée. La M.S.P. est un excellent moyen de responsabiliser le personnel en lui donnant un moyen concret et rapide de juger son travail. La qualité n'est pas le rôle d'un seul service. Le service d'Assurance Qualité doit donner l'impulsion, encadrer, aider et surveiller des actions déléguées à tous les acteurs de la production.





II.3- Vocabulaire propre à la M.S.P. [2], [5]

- **Processus sous contrôle statistique ou processus maîtrisé:** processus stable, dont la variabilité n'est due qu'à des causes aléatoires ou naturelles appelées **causes communes**.
- **Processus hors contrôle ou processus non maîtrisé:** processus dont la variabilité montre la présence de causes spéciales dites **causes assignables**.
- **Capabilité:** c'est l'aptitude d'un procédé sous contrôle statistique à fournir, pendant une période suffisamment longue, des produits conformes avec un taux théorique de non-conformes inférieur aux exigences internes de l'entreprise ou contractuelles. Cette aptitude est quantifiée par un pourcentage de non-conformes ou bien par des indices (définis au §.VI).

III - RAPPEL DES BASES STATISTIQUES.

Pour ce rappel nous nous bornerons à un récapitulatif des caractéristiques de la loi de Laplace-Gauss ou loi normale. En effet cette loi de probabilité est celle qui sera rencontrée dans la plupart des cas pratiques. De plus elle sert de modèle mathématique à de nombreuses distributions expérimentales. La distribution normale s'apparente à de nombreuses caractéristiques de qualité, si elles correspondent à des grandeurs mesurables, mesurées sur une échelle continue.

Deux pièces, deux produits ne sont jamais rigoureusement identiques. Si l'on suit une caractéristique du produit, nous obtenons une série de résultats différents. Lorsque nous avons de très légères différences dues à des causes non contrôlables (dits facteurs de fluctuations) nous avons une suite de variables aléatoires. Ces variables dues à des sources aléatoires de variations sont attribuables au hasard, d'effet individuel faible, toujours présentes (une suite d'unités parfaitement identiques, sera suspecte). Ces variations sont dues à l'essence même d'une production industrielle: suite d'opérations automatisées faisant intervenir des jeux mécaniques nécessaires à leur fonctionnement, mais aussi à des phénomènes de dilatation et de vibration, sans oublier les facteurs humains.

Par contre des variations de plus grande envergure, d'effet individuel important, souvent irrégulier ne rentrent pas dans ce domaine. Elles sont absolument à proscrire dans le domaine pharmaceutique et par conséquent doivent être détectées (nous verrons comment dans le §

ERRATUM

Page 44:

remplacer: $m = \frac{1}{N \sum x_i}$; par: $m = \frac{\sum x_i}{N}$

$$\bar{x} = \frac{1}{n \sum x_i} ; \text{ par: } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$S^2 = \frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}{n-1} ; \text{ par: } S^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Page 47

remplacer: "il est préférable de travailler avec des cartes x et S ." par: il est préférable de travailler avec des cartes \bar{x} et S .

diagnostic des cartes de contrôle). Ces variations sont dues à des causes spéciales dites causes assignables de variations qui rendent imprévisible le processus de fabrication.

III.1- Caractéristiques de la distribution normale

La distribution normale est complètement définie par 2 indices :

① Tendances centrale

➤ *Moyenne arithmétique* :

$$\text{- } m \text{ pour une population de taille } N \Rightarrow m = \frac{1}{N} \sum xi$$

$$\text{- } \bar{x} \text{ pour un échantillon de taille } n \Rightarrow \bar{x} = \frac{1}{n} \sum xi$$

➤ *Médiane* : M_e est la valeur de la caractéristique dans la série de données, ordonnées en ordre croissant ou décroissant, qui partage cette série en deux parties, chacune comprenant le même nombre de données de part et d'autre.

② Mesure de la dispersion:

➤ *Etendue* : l'étendue est la différence entre la plus grande et la plus petite valeur de la série. On doit noter qu'elle est indépendante du nombre de données de la série. Toutefois, elle est peu utilisée lorsque le nombre des données est supérieur à 10 car elle peut donner une image faussée de la distribution.

➤ *Variance et écart-type* :

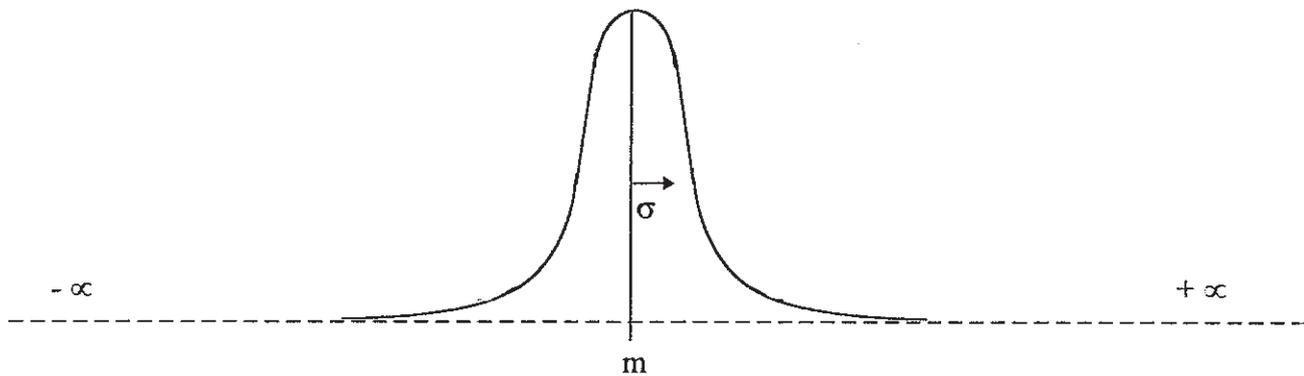
$$\text{- Variance d'une population} \Rightarrow \sigma^2 = \frac{\sum (xi - m)^2}{N}$$

$$\text{- Variance d'un échantillon} \Rightarrow S^2 = \frac{\sum xi^2 - (\sum xi)^2}{n - 1}$$

L'écart-type est égal à la racine carré de la variance.

N.B. : Soit S^2 la variance d'un échantillon et S son écart-type. La variation de la moyenne de la population d où l'échantillon est extrait est caractérisée par un écart-type = S / \sqrt{n} .

III.2- Propriétés importantes de la loi normale



- La caractéristique x qui obéit à cette loi normale peut prendre des valeurs entre $+\infty$ et $-\infty$.
- L'aire sous la courbe correspond à une fréquence relative de sorte que l'aire totale correspond à 1 (100%).
- La courbe est symétrique.
- La fréquence de x (densité de probabilité) s'écrit :

$$y(x) = (1/(\sigma \sqrt{2\pi})) \exp.[-(x - m)^2 / 2\sigma^2]$$

- Pour toute distribution normale de moyenne m et d'écart-type σ :

68,26% des données se situent dans l'intervalle $[m - 1\sigma ; m + 1\sigma]$

95,44% des données se situent dans l'intervalle $[m - 2\sigma ; m + 2\sigma]$

99,74% des données se situent dans l'intervalle $[m - 3\sigma ; m + 3\sigma]$

III.3- La distribution normale réduite

Pour rendre la distribution normale indépendante de l'unité de mesure on effectue un changement de variable. La loi normale centrée réduite a une moyenne de 0 et une variance de 1. Ce changement de variable se fait en appliquant la formule de changement d'échelle:

$$u = \frac{(X - m)}{\sigma}$$

III.4- Vérification de la normalité d'une distribution

Pour rappel nous ne ferons que citer les principaux tests :

- droite de Henry
- test de Shapiro-Wilk.

IV - GENERALITE SUR LES CARTES DE CONTROLE.

La carte de contrôle est une technique graphique permettant d'observer les variations du procédé dans le temps et de juger statistiquement si un dérèglement ou une variation inhabituelle s'est produit. Ses fonctions sont donc de :

- signaler la présence de causes spéciales de variation.
- permettre d'évaluer la performance d'un procédé lorsque celui-ci est sous contrôle statistique, en calculant sa capacité.

Il existe deux grandes catégories de cartes de contrôle selon la caractéristique contrôlée:

- cartes de contrôles pour grandeurs mesurables (poids, durée de vie, densité...)
- cartes de contrôle pour des grandeurs non mesurables ou caractéristiques qualifiables: contrôle de qualité par attribut.

Le suivi de qualité sur un critère qualitatif peut se faire de différentes manières selon que l'on s'intéresse au défaut ou au produit.

Si l'on comptabilise les produits ayant un ou plusieurs défauts, la carte obtenue est une carte de contrôle de produits non-conformes. Si l'on repère le nombre de défauts sur l'ensemble des produits, la carte obtenue est une carte de contrôle des non-conformités.

Les cartes de contrôle par attributs sont rapides à mettre en place et simples. Mais il faut faire attention de bien établir les critères de conformité afin de réduire les variations de jugement. Ces cartes sont essentielles pour suivre par exemple des défauts d'aspect sur un comprimé. On peut aussi simplifier une grandeur mesurable, comme la dureté du comprimé, en critère par attribut (bonne dureté / mauvaise dureté). Toutefois cette simplification apporte une information plus réduite.

Les cartes pour grandeurs mesurables sont plus compliquées à mettre en oeuvre et nécessitent une formation pour les personnes qui doivent les interpréter. Mais le suivi par ce type de cartes permet des interprétations plus poussées.

V - CARTES DE CONTROLE POUR GRANDEURS MESURABLES.

V.1- Généralités

Ce type de carte fut mis au point dès 1930 par un ingénieur américain, pour AT&T Bell Telephone Laboratories.

V.1.1- Différents types de cartes

Dans la catégorie des cartes de contrôle pour grandeurs mesurables il existe différents types de cartes. Il faut tout d'abord savoir qu'un contrôle par cartes se fait toujours par paires afin de suivre les 2 éléments importants de la caractéristique surveillée:

- la tendance centrale
- la dispersion.

les cartes couramment utilisées en milieu industriel sont:

- cartes \bar{x} et R: moyenne et étendue de l'échantillon
- cartes M_e et R: médiane et étendue de l'échantillon
- cartes \bar{x} et S: moyenne et écart-type de l'échantillon.

Lorsque l'on a la possibilité d'avoir des échantillons suffisamment grands ($n > 10$), il est préférable de travailler avec des cartes \bar{x} et S.

V.1.2- Mise en oeuvre

Après avoir déterminé la caractéristique à contrôler et choisi les instruments de mesure qualifiés, nous pouvons commencer à établir les premières cartes de contrôle.

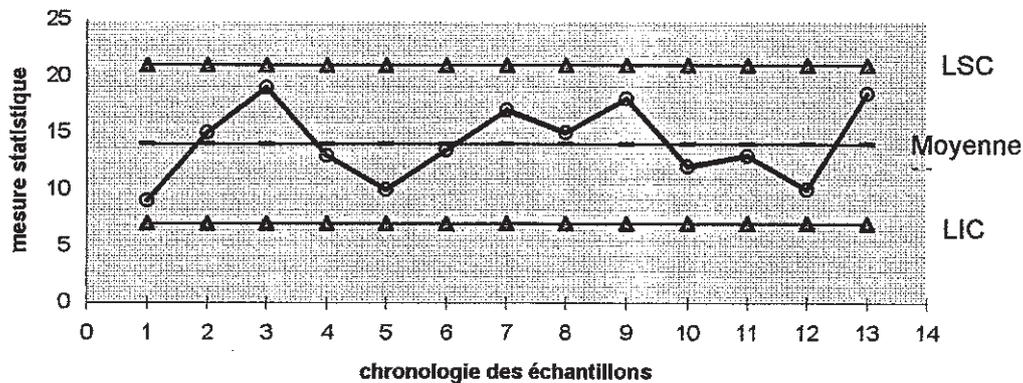
La carte de contrôle se construit ainsi:

- en ordonnées, la donnée statistique que l'on veut maîtriser.
- en abscisse, le numéro d'ordre chronologique de l'échantillon sur lequel a été calculé cette statistique.

Elle comporte les 3 lignes caractéristiques:

- une ligne centrale représentant la moyenne générale de la mesure statistique évaluée sur l'ensemble des échantillons
- 2 lignes correspondant aux limites supérieure et inférieure de contrôle (LSC et LIC).

carte de contrôle type



Pour chacune des cartes, il faut donc calculer:

- pour chaque échantillon:
 - la tendance centrale: \bar{x} ou M_e
 - la dispersion: S ou R
- pour l'ensemble de la carte:
 - la moyenne générale: $\bar{\bar{x}}_m$
 - la dispersion moyenne: S ou R .

Ces données vont nous permettre de calculer la LSC et la LIC.

Avant de commencer réellement, il manque encore deux paramètres à fixer pour assurer la véracité des conclusions statistiques: la grandeur de nos échantillons et la fréquence de leur prélèvement .

V.1.3- Fondement statistique

Ce chapitre permet de comprendre le choix des LSC et LIC ainsi que le type d'échantillonnage.

Dans le cadre de la maîtrise des processus, chaque mesure statistique d'échantillon (moyenne ou écart-type de n mesures individuelles) conduit à décider de ne pas régler ou de régler le processus.

Si la moyenne d'un échantillon est comprise entre les deux limites de contrôle, on décide que le processus n'est pas dérégulé; et inversement dans le cas contraire. Mais prendre une décision c'est en statistique, toujours se confronter à deux risques.

① Le risque α (risque du fournisseur) correspondant au risque de conclure que le processus s'est dérégulé alors qu'il n'en est rien. En règle générale on prend un risque α de 0,27% (soit 0,135% par rapport à la limite supérieure et 0,135% par rapport à la limite inférieure). Nous avons donc 27 (mal)chances sur 10 000 d'obtenir un point en dehors des limites de contrôle alors que tout est normal. Les limites de contrôle basées sur ce risque vont alors englober, si le processus est sous contrôle, 99,73% des caractéristiques des sous-groupes (ou échantillons).

Dans une distribution normale, 99,73% des valeurs sont comprises entre $\bar{x}_m \pm 3 \sigma_x$ qui constitueront les limites supérieure et inférieure de contrôle (LSC et LIC).

Si on a $\bar{x}_m \Rightarrow$ la moyenne générale estimée ou connue de la population

$\hat{\sigma} \Rightarrow$ l'écart-type estimé ou connue de la population

$n \Rightarrow$ la taille de chaque échantillon

on peut en déduire $\bar{\sigma}_x$: écart-type des moyennes = $\hat{\sigma} / \sqrt{n}$.

Pour avoir des calculs plus simples et rapides il existe des tableaux donnant pour chaque type de cartes un coefficient multiplicateur¹ directement applicable à l'étendue moyenne \bar{R} , ou à l'écart-type moyen \bar{S} .

$$\text{Carte } \bar{x}, R: \quad \text{LSC}_{\bar{x}} = \bar{x}_m + A_2 \bar{R} \quad \text{LIC}_{\bar{x}} = \bar{x}_m - A_2 \bar{R}$$

$$\text{LSC}_R = D_4 \bar{R} \quad \text{LIC}_R = D_3 \bar{R}$$

Taille de l'échantillon	A_2	D_3	D_4	d_2
2	1,880	-	3,267	1,128
3	1,023	-	2,574	1,693
4	0,729	-	2,282	2,059
5	0,577	-	2,114	2,326
6	0,483	-	2,004	2,534
7	0,419	0,076	1,924	2,704
8	0,373	0,136	1,864	2,847
9	0,337	0,184	1,816	2,970
10	0,308	0,223	1,777	3,078
11	0,285	0,256	1,744	3,173
12	0,266	0,283	1,717	3,258
13	0,249	0,307	1,693	3,336
14	0,235	0,328	1,672	3,407
15	0,223	0,347	1,653	3,472
16	0,212	0,363	1,637	3,532
17	0,203	0,378	1,622	3,588
18	0,194	0,391	1,608	3,640
19	0,187	0,403	1,597	3,689
20	0,180	0,415	1,585	3,735

d_2 permet l'estimation de $\hat{\sigma}$ à partir de R .
 $\hat{\sigma} = R / d_2$
 $\hat{\sigma}_{\bar{x}} = R / (d_2 \sqrt{n})$

¹ ASTM publication STD - 15D, Manual on the presentation of Data and Control Charts Analysis, 1976.

$$LCx = \bar{x}_m \pm 3 \bar{\sigma}_x = \bar{x}_m \pm A_2 \bar{R}$$

$$\bar{\sigma}_x = \hat{\sigma} / \sqrt{n}; \hat{\sigma} = \bar{R} / d_2$$

$$\Rightarrow \bar{\sigma}_x = \frac{\bar{R}}{d_2 \sqrt{n}}$$

$$\Rightarrow \frac{3\bar{R}}{d_2 \sqrt{n}} = A_2 \bar{R}$$

$$\Rightarrow A_2 = \frac{3}{d_2 \sqrt{n}} \quad \text{par exemple, si } n = 8, A_2 = \frac{3}{2,847 \cdot \sqrt{8}} = 0,373$$

$$\text{Cartes } \bar{x}; S: \quad LSC_{\bar{x}} = \bar{x}_m + A_3 \bar{S} \quad LIC_{\bar{x}} = \bar{x}_m - A_3 \bar{S}$$

$$LSC_S = B_4 \bar{S} \quad LIC_S = B_3 \bar{S}$$

Taille de l'échantillon	A ₃	B ₃	B ₄	c ₄
2	2,659	-	3,267	0,7979
3	1,954	-	2,568	0,8862
4	1,628	-	2,266	0,9213
5	1,427	-	2,089	0,9400
6	1,287	0,030	1,970	0,9515
7	1,182	0,118	1,882	0,9594
8	1,099	0,185	1,815	0,9650
9	1,032	0,239	1,761	0,9693
10	0,975	0,284	1,716	0,9727
11	0,927	0,321	1,679	0,9754
12	0,886	0,354	1,646	0,9776
13	0,850	0,382	1,618	0,9794
14	0,817	0,406	1,594	0,9810
15	0,789	0,428	1,572	0,9823
16	0,763	0,448	1,552	0,9835
17	0,739	0,466	1,534	0,9845
18	0,718	0,482	1,518	0,9854
19	0,698	0,497	1,503	0,9862
20	0,680	0,510	1,490	0,9869

c₄ permet l'estimation de $\hat{\sigma}$ à partir de \bar{S} .

$$\hat{\sigma} = \bar{S} / c_4$$

$$\bar{\sigma}_x = \bar{S} / (c_4 \sqrt{n})$$

$$\begin{aligned}
\overline{LCX} &= \bar{x}_m \pm 3 \bar{\sigma}_x = \bar{x}_m \pm A_3 \bar{S} \\
\bar{\sigma}_x &= \hat{\sigma} / \sqrt{n}; \hat{\sigma} = \bar{S} / c_4 \\
\Rightarrow \bar{\sigma}_x &= \frac{\bar{S}}{c_4 \sqrt{n}} \\
\Rightarrow \frac{3\bar{S}}{c_4 \sqrt{n}} &= A_3 \bar{S} \\
\Rightarrow A_3 &= \frac{3}{c_4 \sqrt{n}} \quad \text{par exemple, si } n = 16, A_3 = \frac{3}{0,9835 \cdot \sqrt{16}} = 0,763
\end{aligned}$$

N.B.: les limites de contrôle des cartes S ou R (D_3, D_4, B_4, B_3) sont plus complexes à calculer et ne seront pas développées dans cet exposé. Nous indiquons simplement que ces calculs sont basés sur la loi du χ^2 .

② Le risque β (risque client) correspond au risque de conclure que tout est normal alors qu'il y a un dérèglement. C'est à dire que la moyenne du processus s'est effectivement décalée et a atteint une des moyennes refusables sans que la méthode de surveillance soit suffisamment efficace pour déceler cette anomalie. Ce risque β correspond à l'efficacité du test statistique.

β dépend de:

- la valeur du risque α
- la nature du test (unilatéral ou bilatéral)
- l'effectif de l'échantillon
- la différence que l'on veut mettre en évidence entre la moyenne théorique (ou cible) et la moyenne "décalée".

Notons que dans notre cas α est fixé à 0,27% et que le test est de type bilatéral.

La détermination de β se fait à partir d'abaques qui sont les "courbes d'efficacité". Pour un type de test donné et un risque α déterminé, ces courbes donnent l'effectif n de l'échantillon, en fonction de δ : déplacement de la moyenne en nombre d'écart-types (cf annexe).

Ainsi, pour un déplacement d'un écart-type par exemple de 1 mg (soit une différence entre la moyenne expérimentale et la moyenne cible de 1 mg) on a pour:

$n = 4$, $\beta = 85\%$. Cela revient à dire que 85 fois sur 100 on ne pourra pas déceler cette différence de 1 mg.

Par contre si $n = 20$, $\beta = 17\%$.

Nous constatons que pour un risque α et une déviation δ fixes, le risque β diminue lorsque n augmente.

En règle générale, le risque α étant de 0,27%, on admet un risque β compris entre 5% et 20%. [13]

N.B.: certaines abaques ne donnent pas δ mais $d = |m - m_c| / \sigma$.

Lors de la construction des cartes de contrôle, il faut vérifier que ce risque β se trouve dans un intervalle raisonnable. Bien souvent nous devons concilier la théorie statistique avec les exigences techniques. La grandeur de l'échantillon, le nombre de compresso-doseurs, le débit d'une machine ou la manipulation de l'échantillon, imposent parfois un compromis. En tout état de cause, β doit être connu.

③ L'AFNOR propose une autre caractéristique pour concrétiser l'efficacité des cartes de contrôle: la P.O.M. qui signifie Période Opérationnelle Moyenne. C'est la traduction du terme anglo-saxon A.R.L.: Average Run Length. [3]

La P.O.M. indique le nombre moyen de prélèvements nécessaires pour détecter une situation hors contrôle. Cette valeur moyenne est donnée par $1/p$, où p est la probabilité de détecter une situation hors contrôle associée à un sous-groupe (échantillon).

Reprenons le raisonnement sur le risque β , celui-ci indique par un pourcentage la probabilité de ne pas détecter un décalage alors que celui-ci existe. Donc $(1-\beta) \cdot 100$ nous donne la probabilité inverse, de détecter ce décalage existant.

Si nous reprenons l'exemple ci-dessus:

$$n = 4 ; \alpha = 0,27\% ; \delta = 1 \text{ écart-type}$$

$$\Rightarrow \beta = 0,85$$

$$\Rightarrow (1 - \beta) \cdot 100 = 15\%$$

P.O.M. = $1/p = 1 / 0,15 = 6,7$. Il faudra en moyenne 7 prélèvements pour mettre en évidence un décalage de 1 écart-type.

$$n = 16 ; \alpha = 0,27 ; \delta = 1 \text{ écart-type}$$

$$\Rightarrow \beta = 0,17$$

$$\Rightarrow (1 - \beta) \cdot 100 = 83\%$$

P.O.M. = 1,2. Il faudra en moyenne 2 prélèvements pour mettre en évidence un décalage de 1 écart-type.

Les cartes classiques ont pour but premier de révéler un décalage de 3 écarts-types.

$$n = 4 ; \alpha = 0,27 ; \delta = 3 \text{ écarts-types}$$

$$\text{P.O.M.} = 1$$

Taille de l'échantillon	1	2	3	4	5	6	7
Décalage = 1 σ	43,5	17,5	9,8	6,3	4,5	3,4	2,8
Décalage = 1,5 σ	14,9	5,3	2,9	2,0	1,6	1,3	1,2
Décalage = 2 σ	6,3	2,3	1,5	1,2	1,1	1,0	1,0
Décalage = 2,5 σ	3,2	1,4	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0

Les parties grisées représentent les cas de figure où le décalage est détecté en un ou deux prélèvements.

Pour des variations fines, de 0,5 à 1,5 écart-type, il convient de faire différents tests qui seront décrits dans le chapitre diagnostic, ou bien mettre en place d'autres types de cartes.

④ Le nombre total de données doit être suffisamment grand pour que la distribution soit correcte et permette des calculs statistiques dont les résultats donneront des informations précises.

Par exemple :

Nombre de valeurs N	50	100	150	300
Incertitude sur la valeur réelle de la capabilité	± 20%	± 14%	± 11%	± 8%

Si on connaît la durée moyenne d'une fabrication, en sachant le nombre total de données nécessaires et la taille des échantillons, on pourra déterminer la fréquence de prélèvement. Il est à noter que plus la fréquence est élevée, plus la surveillance est étroite. Mais la limite économique (coût de la mesure de l'échantillon, perte si l'échantillon n'est pas récupéré, perte de temps) sera bien entendu à considérer.

Une règle a été donnée par R.Cave¹ pour déterminer la fréquence d'échantillonnage, qui est utile lorsque l'on n'est pas sûr de pouvoir travailler avec un minimum de 300 données:

soit M, le nombre d'unité produite entre 2 réglages, la proportion q d'unités à prélever peut être estimée par:

$$q = \sqrt{(n/M)} = n/N$$

- n: taille de l'échantillon

- N: nombre d'unités produites entre 2 échantillonnages

La fréquence d'échantillonnage correspond donc à un prélèvement de n unités toutes les $N = \sqrt{(nM)}$ unités.

Si c est la cadence moyenne de production en unités par heure, la fréquence d'échantillonnage est donc:

n unités toutes les $\sqrt{(nM)} / c$ heures.

V.1.4- Diagnostic

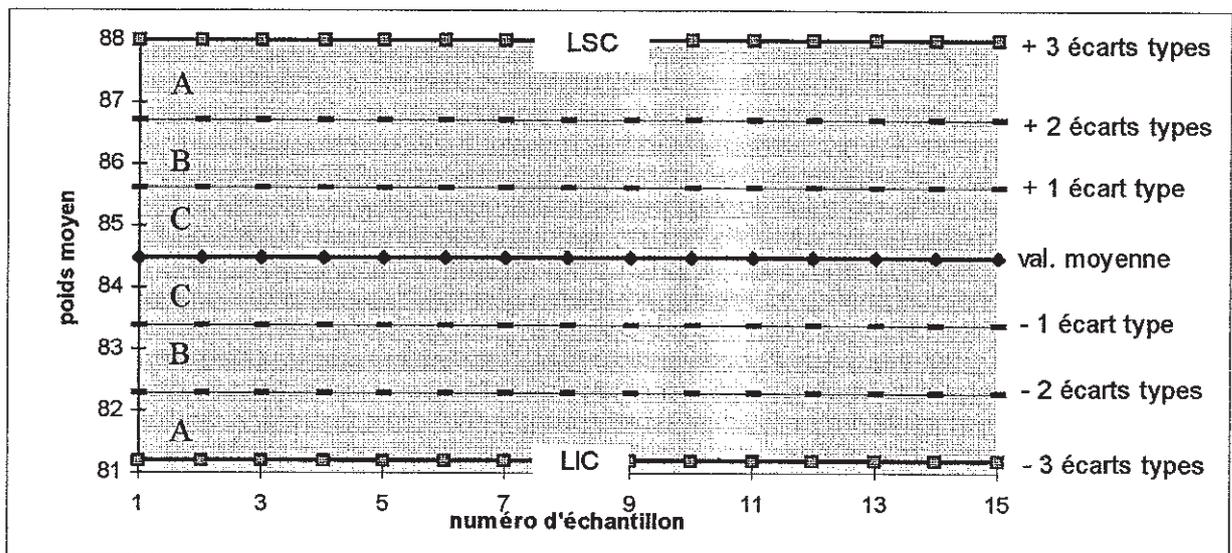
On considère qu'une caractéristique de qualité est sous contrôle statistique si non seulement les points associés aux différents échantillonnages dans le temps se situent à

¹ R Cavé, Le contrôle statistique de fabrication Eyrolles, 1970, p 178.

l'intérieur des limites de contrôle mais également si la carte ne présente pas une suite de points disposés de façon anormale.

Les différents tests qui sont utilisés sont basés sur ceux présentés par Lloyd S. Nelson dans la revue "Journal of Quality Technology". [5]

Nous pouvons diviser une carte de contrôle en 2 fois trois zones de 1 écart-type.

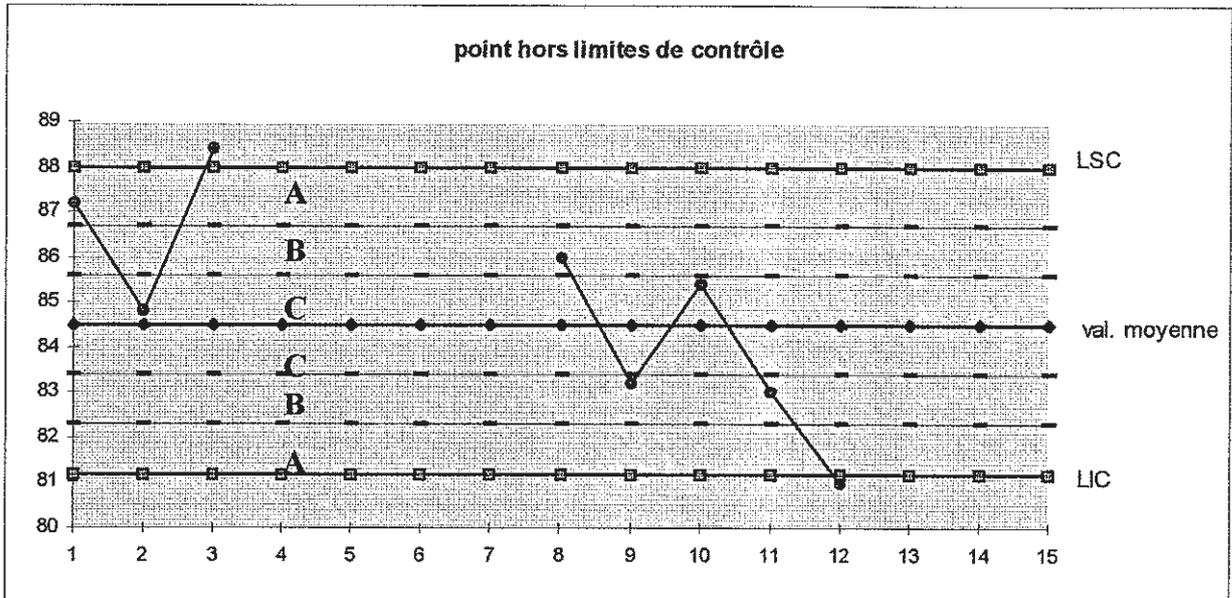


Fluctuation naturelle:

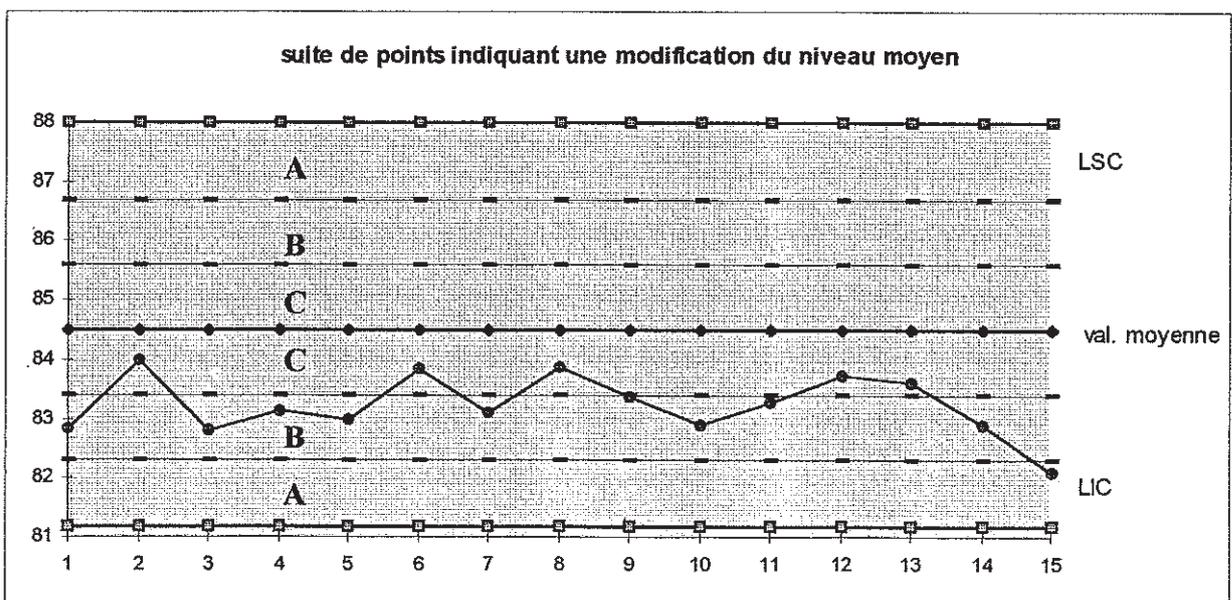
- Zone C: La majorité des points est située entre ± 1 écart-type autour de la moyenne (environ 68%).
- Zone B: Un certain pourcentage de points va se situer au delà de 1 écart-type mais n'excédant pas 2 écarts-types (environ 27%).
- Zone A: quelques points vont se situer près des limites de contrôle (moins de 5%).
- De plus il est très rare qu'un point soit à l'extérieur des limites de contrôle.
- Les points sont disposés de façon aléatoire sans qu'on puisse identifier une tendance, une suite de points ou tout comportement anormal.

Fluctuations anormales:

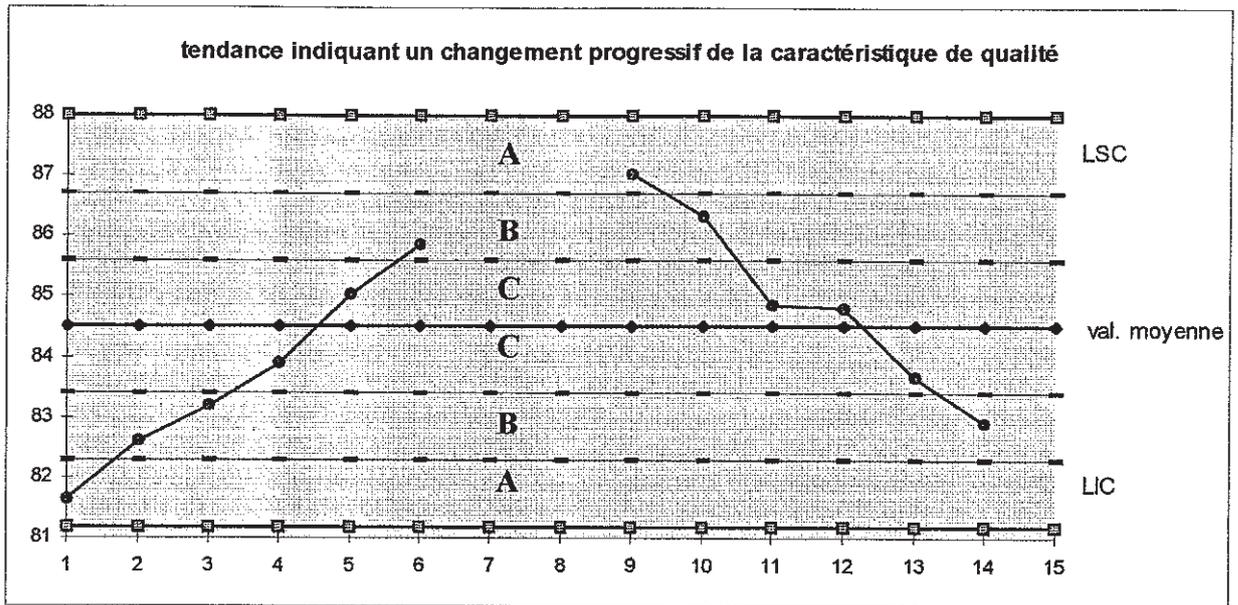
Test 1: une caractéristique n'est pas maîtrisée statistiquement si un point se situe au-delà de la zone A (à l'extérieur des limites de contrôle).



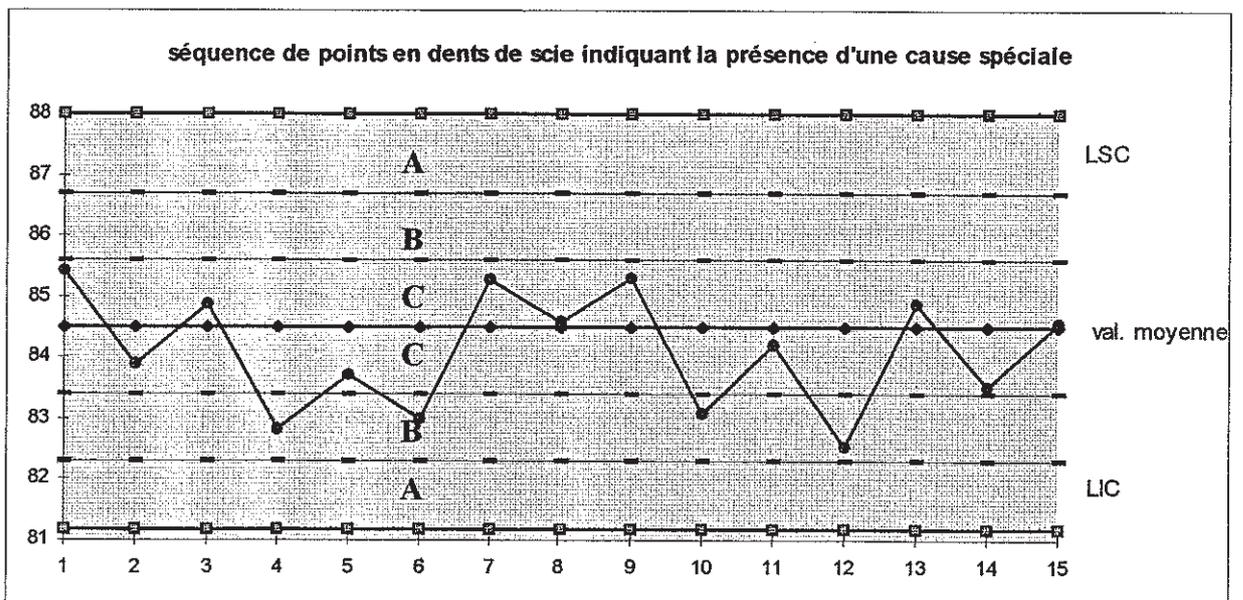
Test 2: une caractéristique n'est pas sous contrôle statistique si 9 points consécutifs se situent dans la zone C, ou au-delà, les points étant positionnés du même côté de la ligne centrale.



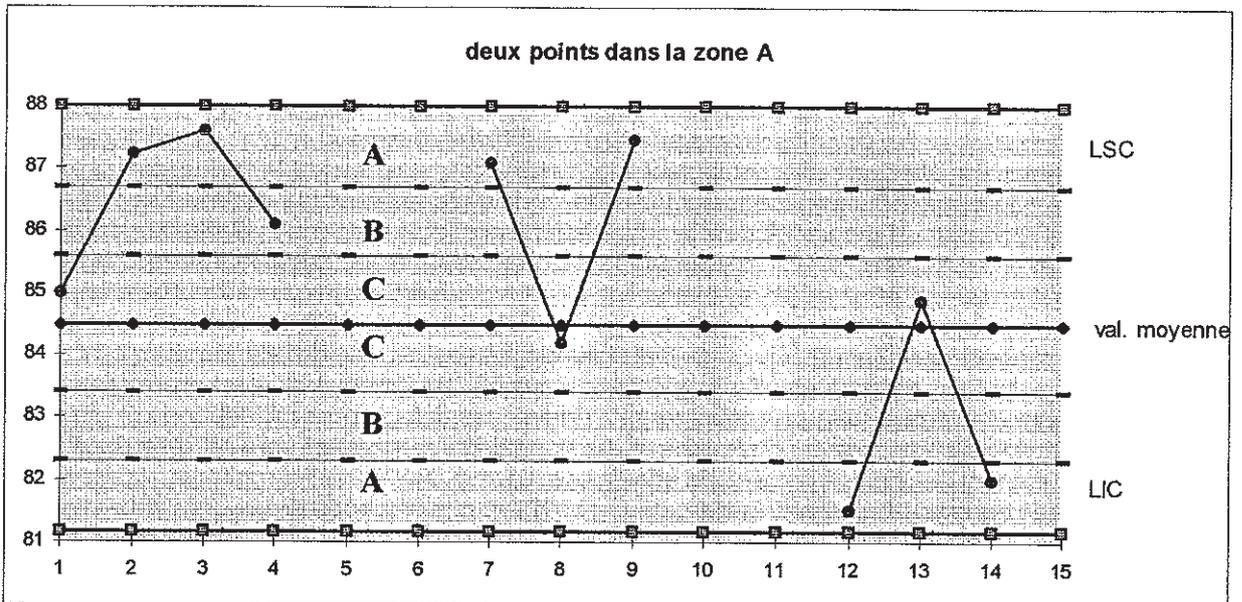
Test 3: une caractéristique indique un manque de contrôle si 6 points consécutifs affichent une augmentation (ou une diminution graduelle).



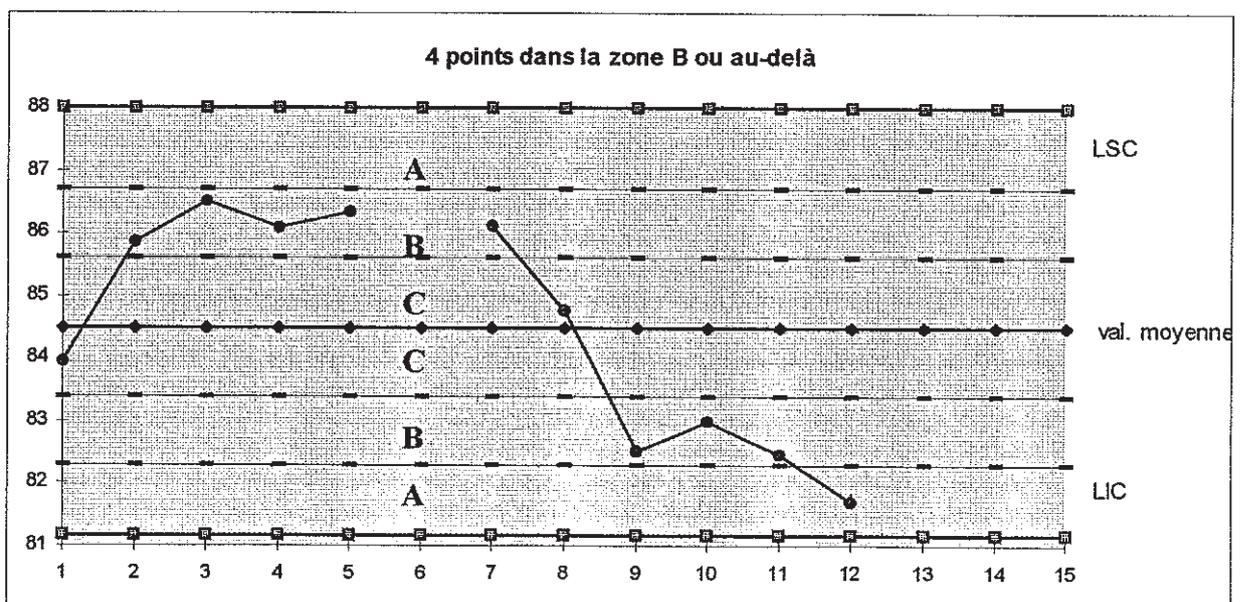
Test 4: une caractéristique affiche un manque de contrôle si 14 points consécutifs alternent en dents de scie sur la carte.



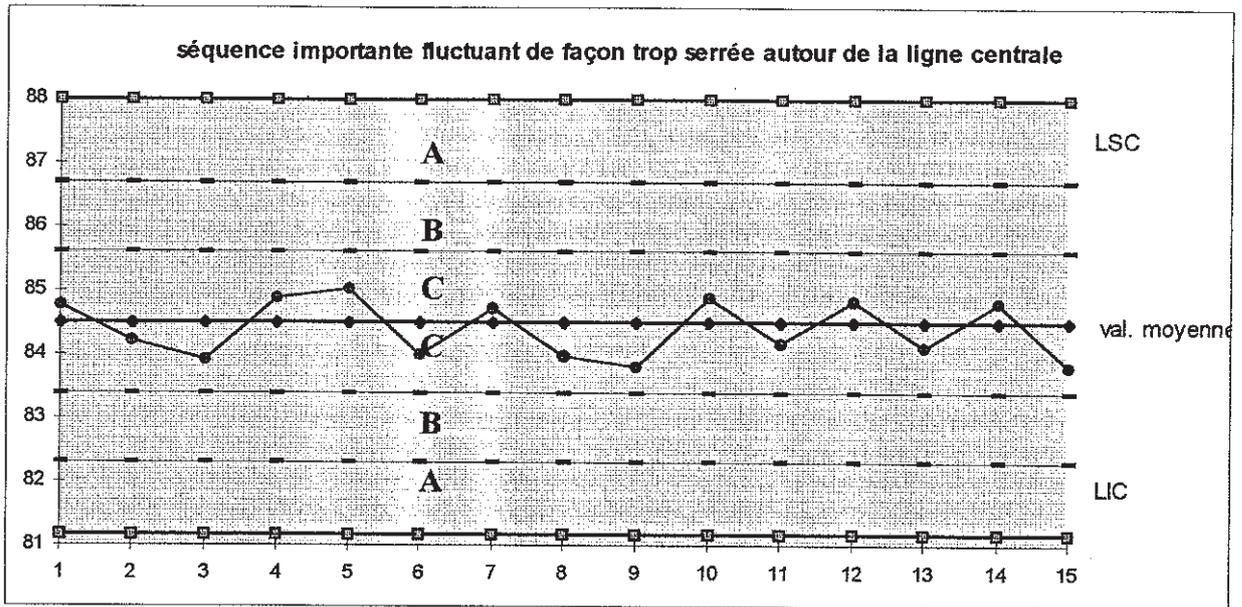
Test 5: une caractéristique affiche un manque de contrôle statistique si 2 points sur 3 consécutifs se situent dans la zone A (ou au-delà); ces 2 points doivent être du même côté de la ligne centrale, le troisième pouvant être n'importe où.



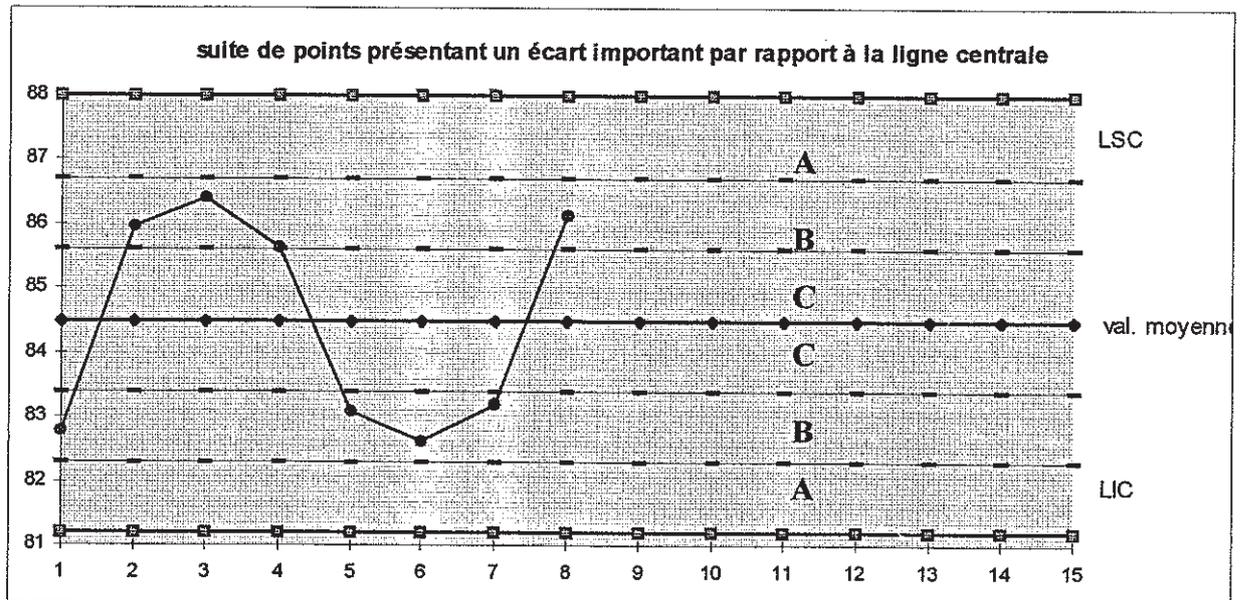
Test 6: une caractéristique affiche un manque de contrôle statistique si 4 points sur 5 consécutifs se situent dans la zone B (ou au-delà); ces 4 points doivent être du même côté de la ligne centrale, le cinquième n'importe où.



Test 7 : une caractéristique affiche un manque de contrôle statistique si 15 points consécutifs se situent de part et d'autre de la ligne centrale, dans la zone C.



Test 8 : une caractéristique affiche un manque de contrôle statistique si 8 points consécutifs se situent de part et d'autre de la ligne centrale, mais n'ayant aucun point dans la zone C.



Causes spéciales envisageables:

Un certain nombre de situations visibles sur les cartes de contrôle peuvent renvoyer à un ensemble de causes connues, fréquemment observées.

➤ **Un point en dehors des limites de contrôle:**

- calcul inexact des limites de contrôle
- pointage inexact sur la carte
- nouvel opérateur ou agent de contrôle
- ajustement inapproprié du procédé
- processus non stabilisé (début de fabrication par exemple)
- variation des caractéristiques de la poudre (par exemple: durant un temps d'attente ou matière première inappropriée)
- modification du système de contrôle.

➤ **Une tendance:**

- usure de l'outillage
- détérioration de une ou plusieurs pièces de la machine
- détérioration de solution chimique
- amélioration de l'habileté de l'opérateur et des méthodes de travail
- introduction graduelle de nouvelles matières premières (plus homogènes ou plus hétérogènes)
- changement graduel de la température, de l'humidité.

➤ **Fluctuation en dents de scie:**

- données provenant de deux machines et plus
- matières premières provenant de deux fournisseurs
- deux opérateurs
- deux agents de contrôle
- deux méthodes de mesure.

➤ **Points se situant près des limites de contrôle ou près de la ligne centrale:**

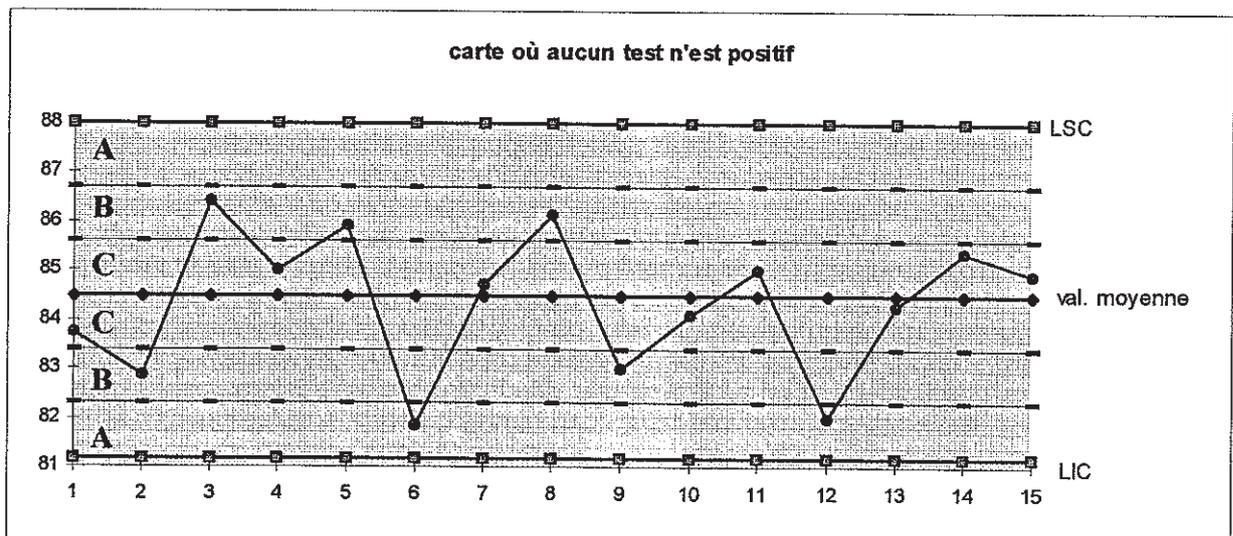
- ajustement incorrect du procédé
- nouvel opérateur
- nouvel agent de contrôle
- nouvelle instrumentation
- erreur de calcul ou mauvais pointage.

➤ **Carte présentant des sommets et des creux:**

- données provenant d'une source de fabrication en particulier, puis d'une autre
- alternance d'instrumentation, d'opérateurs, d'agent de contrôle.

➤ **Effet cyclique ou périodicité:**

- quart de travail
- fatigue
- rotation périodique d'opérateurs



V.1.5- Récapitulatif

Détermination:

- taille de l'échantillon
- fréquence
- nombre d'échantillons minimum

Calcul :

- x ; S ; \bar{x}_m ; \bar{S} ; LSC; LIC

Représentation graphique

Diagnostic

V.2- Application sur le cas

Etude de 3 lots dont 2 suivis sur 1 jour, et 1 suivi sur 2 jours:

I lot n°41292305C	I' lot n°41292305C après correction
II lot n°41292315B j1	
III lot n°41292315B j2	III' lot n°41292315B j2 après correction
IV lot n°4010	IV' lot n°4010 après correction

Les calculs sont faits sur un échantillon de 16 gélules correspondant aux 16 compresse-doseurs.

Soit δ : déplacement de la moyenne en nombre d'écart-type

α : risque fournisseur = 0.27%

β : risque client = 15%; si $\delta = 1$

n : taille de l'échantillon = 16

Les prélèvements ont été faits toutes les 15 minutes environ ce qui nous assure une vingtaine d'échantillons, soit 320 données. Il y a des marges de temps un peu plus grandes qui sont dues à des arrêts machine très brefs le plus souvent à cause de la non éjection d'une gélule. Nous ne parlerons pas ici des arrêts plus longs qui seront traités à part.

V.2.1- Elaboration des cartes

Pour chaque lot, sont décrites :

- données brutes :
 - n° de séquence / l'heure
 - poids des 16 gélules
 - moyenne et écart-type de chaque séquence
 - moyenne générale et écart-type moyen
 - limites de contrôle (LSC et LIC)
 - valeurs maximales et minimales

- carte de contrôle des moyennes

- carte de contrôle des écarts-types

mélange 4005

Lot n°41292305C
K050

22/03/1994

07 13	07 31	07 42	08 00	08 13	08 29	08 39	08 53	09 19	09 33	09 48	10 01	10 16
séquence 1	séquence 2	séquence 3	séquence 4	séquence 5	séquence 6	séquence 7	séquence 8	séquence 9	séquence 10	séquence 11	séquence 12	séquence 13
119.1	111.7	121.3	114.2	116.3	114.2	117.3	117.6	116.7	111.9	115.3	116.7	115.1
118.3	116.5	116.7	119.4	117.3	117.9	113.2	119.7	118.5	115.7	118.8	116.7	116.6
115.1	109.4	122.7	113.3	113.0	113.0	114.9	114.9	114.6	111.7	113.8	112.7	111.6
122.3	115.9	118.1	118.8	119.3	118.6	113.1	121.8	118.9	118.8	121.1	119.9	119.2
117.3	110.5	119.9	112.9	114.9	114.8	119.8	120.0	112.6	114.2	114.6	115.1	116.6
120.7	110.9	117.7	117.4	119.2	118.1	117.1	117.4	119.6	116.1	114.6	115.1	116.7
115.4	105.4	122.9	115.4	114.9	114.4	115.5	117.9	114.1	111.7	116.3	114.4	114.0
118.9	110.3	120.0	114.4	116.7	116.9	116.6	123.2	117.9	116.5	118.2	117.0	116.1
117.7	110.4	118.1	114.6	117.0	116.4	121.6	117.4	114.9	114.5	116.7	115.1	113.7
123.7	117.1	120.7	119.2	121.4	116.4	115.3	121.0	118.9	114.5	116.7	115.1	121.9
120.6	112.2	124.9	118.2	119.1	120.1	118.9	118.7	118.8	120.3	122.4	121.4	119.9
119.2	107.1	120.1	115.6	115.2	118.6	118.9	119.0	115.6	114.7	118.9	118.2	121.9
119.8	119.6	123.2	117.8	118.3	119.4	118.4	114.6	118.4	116.1	118.4	117.9	117.1
124.6	121.6	114.8	120.3	120.1	114.7	114.7	116.6	122.6	118.2	122.0	121.8	119.0
119.1	115.4	118.4	117.7	117.2	115.9	118.5	116.2	115.3	114.9	117.8	115.9	121.6
123.2	118.4	111.8	123.4	121.3	121.3	114.9	119.6	121.2	119.7	122.0	120.1	119.1

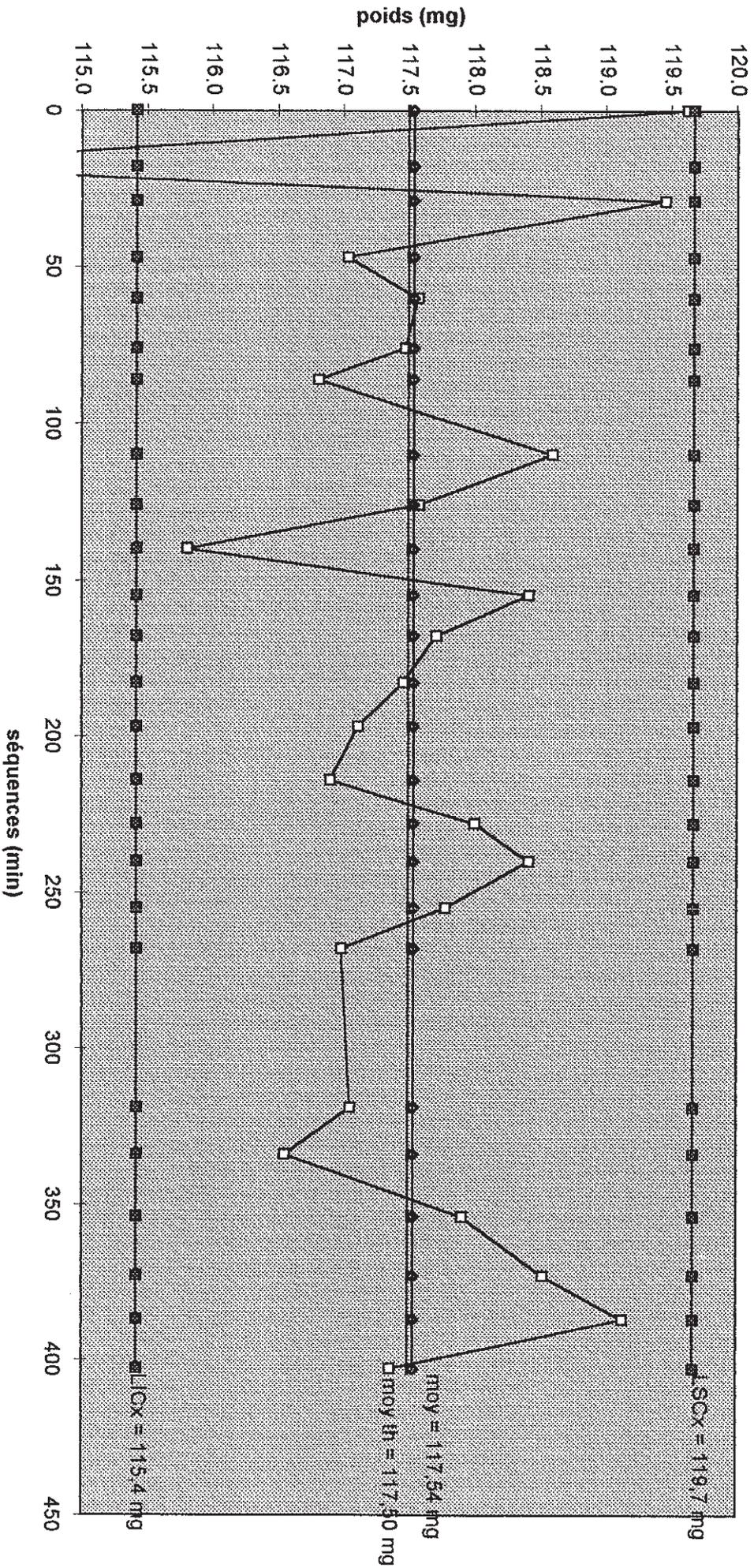
Moyenne	119.6	113.3	119.5	117.0	117.6	117.5	116.8	118.6	117.6	115.8	118.4	117.7	117.5
ecart type	2.8	4.6	3.3	2.9	2.4	2.5	2.5	2.3	2.9	2.7	2.7	2.6	3.0

moy = 117.5	LSCX = 119.7	max X : 119.6
E.T. moy = 2.8	LICX = 115.4	min X : 113.3
	LSCs = 4.3	max s : 4.6
	LICs = 1.3	min s : 2.2

10:30	10:47	11:01	11:13	11:28	11:41	12:32	12:47	13:07	13:26	13:40	13:56
séquence 14	séquence 15	séquence 16	séquence 17	séquence 18	séquence 19	séquence 20	séquence 21	séquence 22	séquence 23	séquence 24	séquence 25
1159	1157	1166	1164	1139	1148	1183	1151	1140	1182	1178	1204
1174	1177	1166	1189	1191	1173	1140	1149	1190	1188	1188	1166
1141	1119	1131	1142	1129	1130	1189	1189	1127	1143	1139	1221
1185	1170	1202	1199	1182	1202	1134	1154	1191	1197	1208	1162
1120	1139	1145	1137	1143	1139	1190	1207	1152	1158	1139	1194
1188	1164	1162	1186	1178	1169	1162	1136	1176	1177	1175	1125
1149	1139	1151	1161	1156	1130	1165	1175	1164	1164	1172	1195
1166	1162	1171	1193	1185	1154	1153	1128	1159	1176	1179	1160
1166	1172	1169	1151	1172	1148	1194	1188	1140	1162	1169	1170
1188	1210	1210	1219	1226	1200	1186	1148	1215	1209	1226	1142
1179	1192	1210	1198	1190	1179	1141	1168	1200	1202	1207	1159
1171	1149	1166	1178	1164	1180	1182	1151	1186	1190	1183	1158
1175	1180	1188	1181	1201	1177	1204	1172	1209	1194	1228	1218
1210	1241	1209	1234	1219	1223	1144	1150	1235	1223	1235	1186
1154	1164	1192	1191	1179	1177	1228	1198	1191	1179	1185	1146
1213	1194	1223	1223	1212	1208	1153	1175	1212	1220	1231	1176
1171	1169	1180	1184	1178	1170	1171	1165	1179	1185	1191	1174
24	30	26	28	28	28	27	23	31	22	30	27

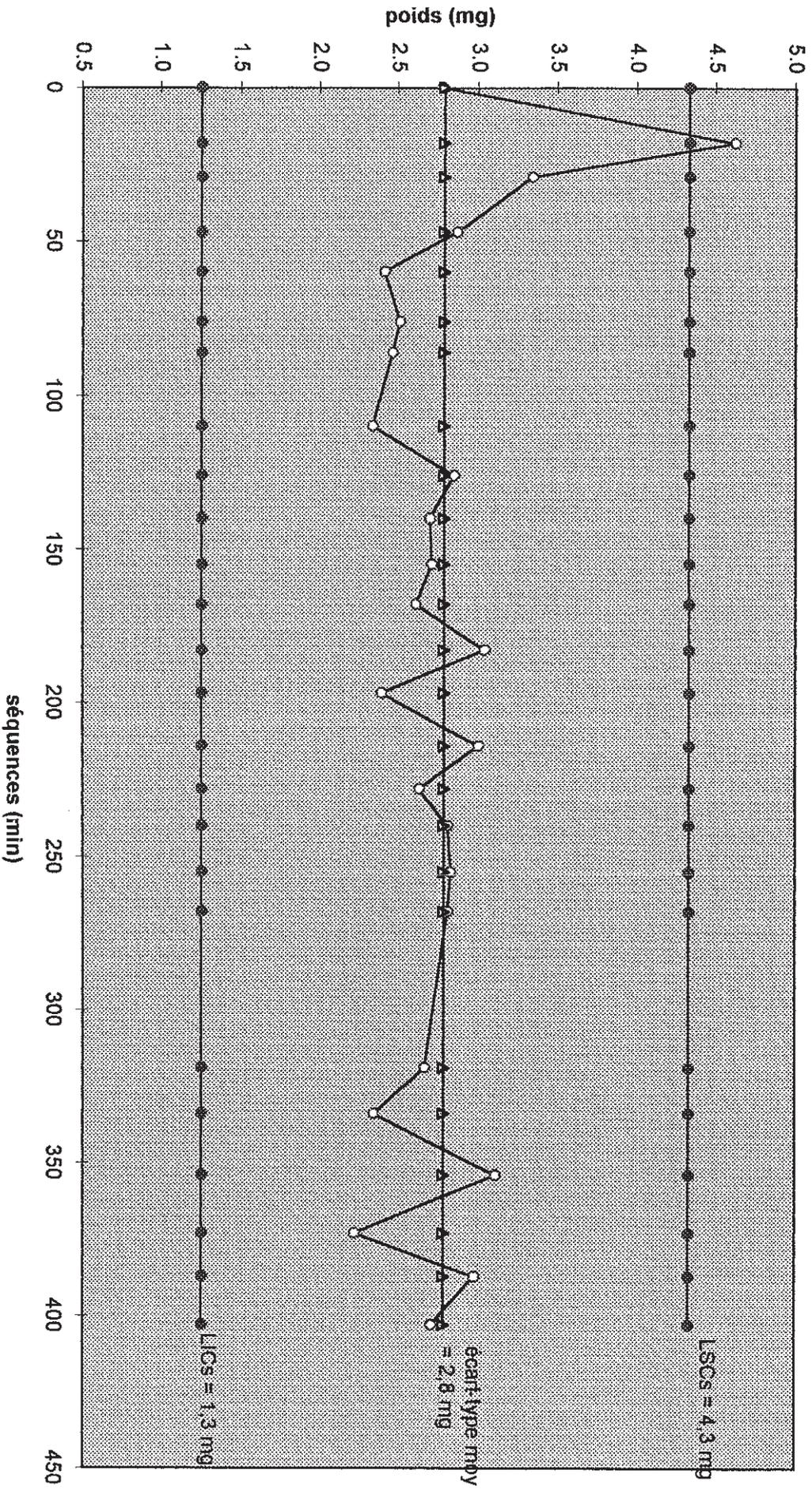
carte des moyennes

Lot n° 41292305C



carte des écarts-types

lot n° 41292305C



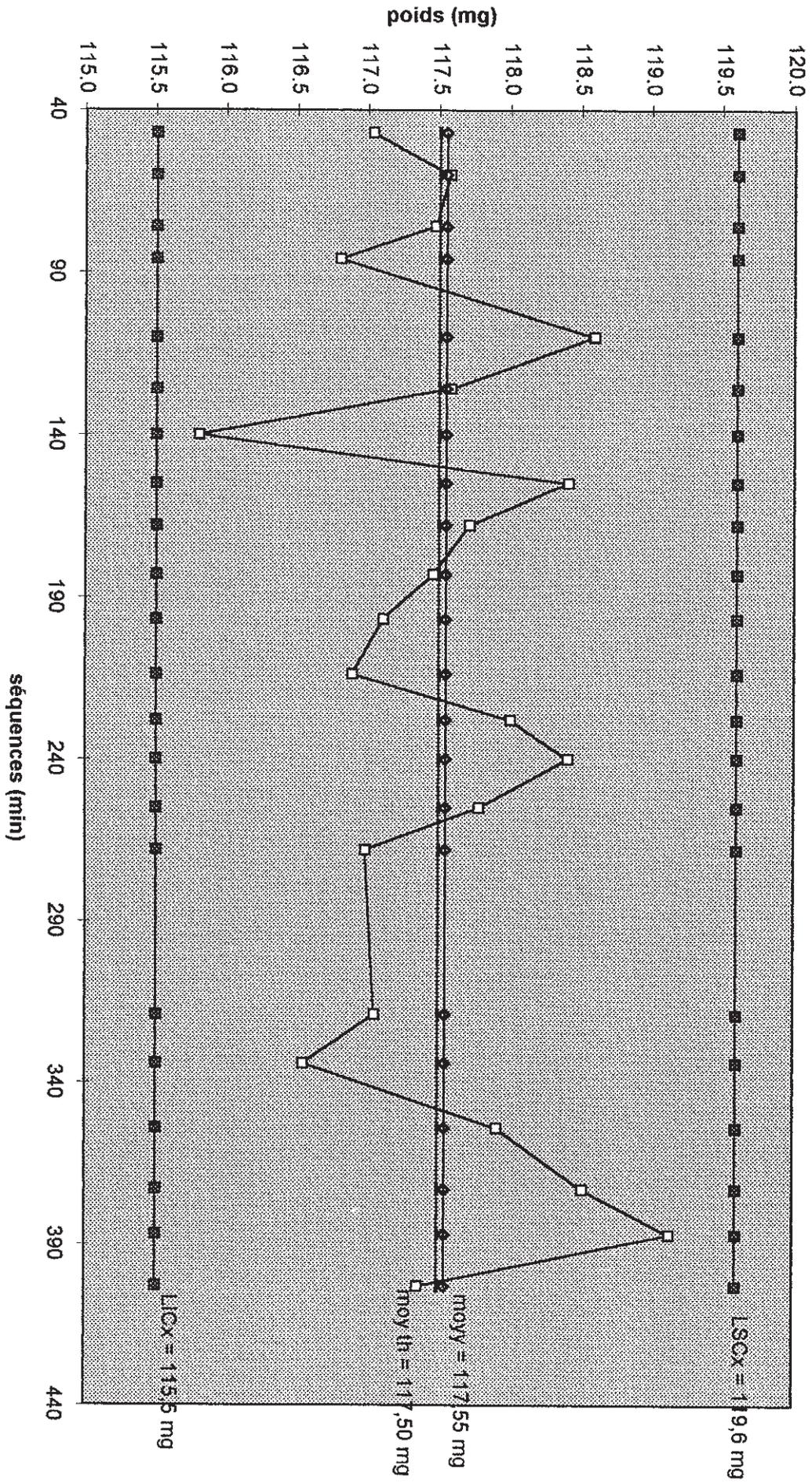
Lot n°41292305C après correction

suppression des séquences 1; 2; 3

Moy = 117.6	LSCX = 119.6	max x : 119.1
E.T. moy = 2.7	LICX = 115.5	min x : 115.8
	LSCs = 4.2	max s : 3.1
	LICs = 1.2	min s : 2.2

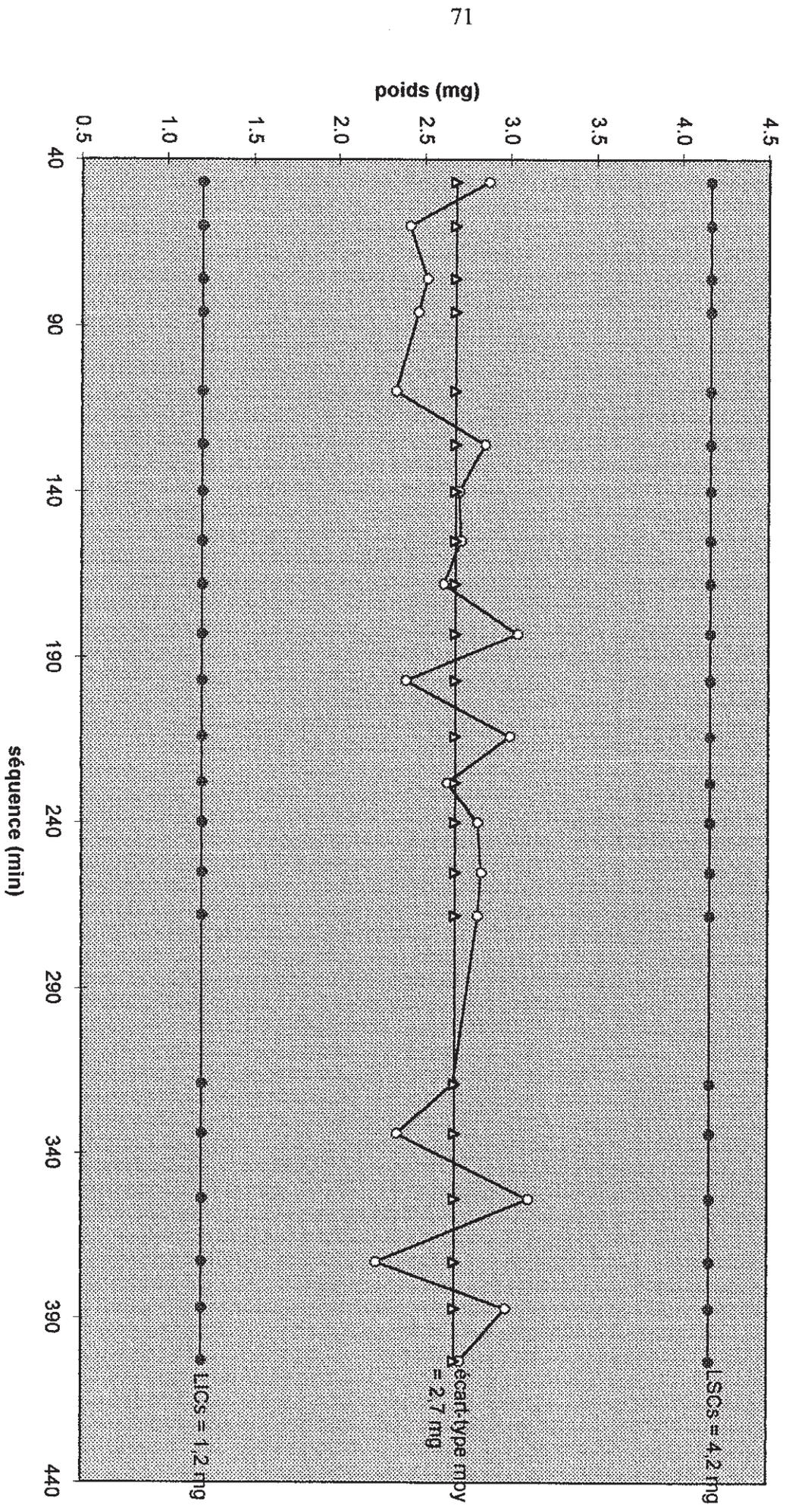
carte des moyennes après correction.

lot n° 41292305C



carte des écarts-types après correction

lot n° 41292305C



mélange 4015

Lot n°41292315B
K050 (11)

07/07/1994

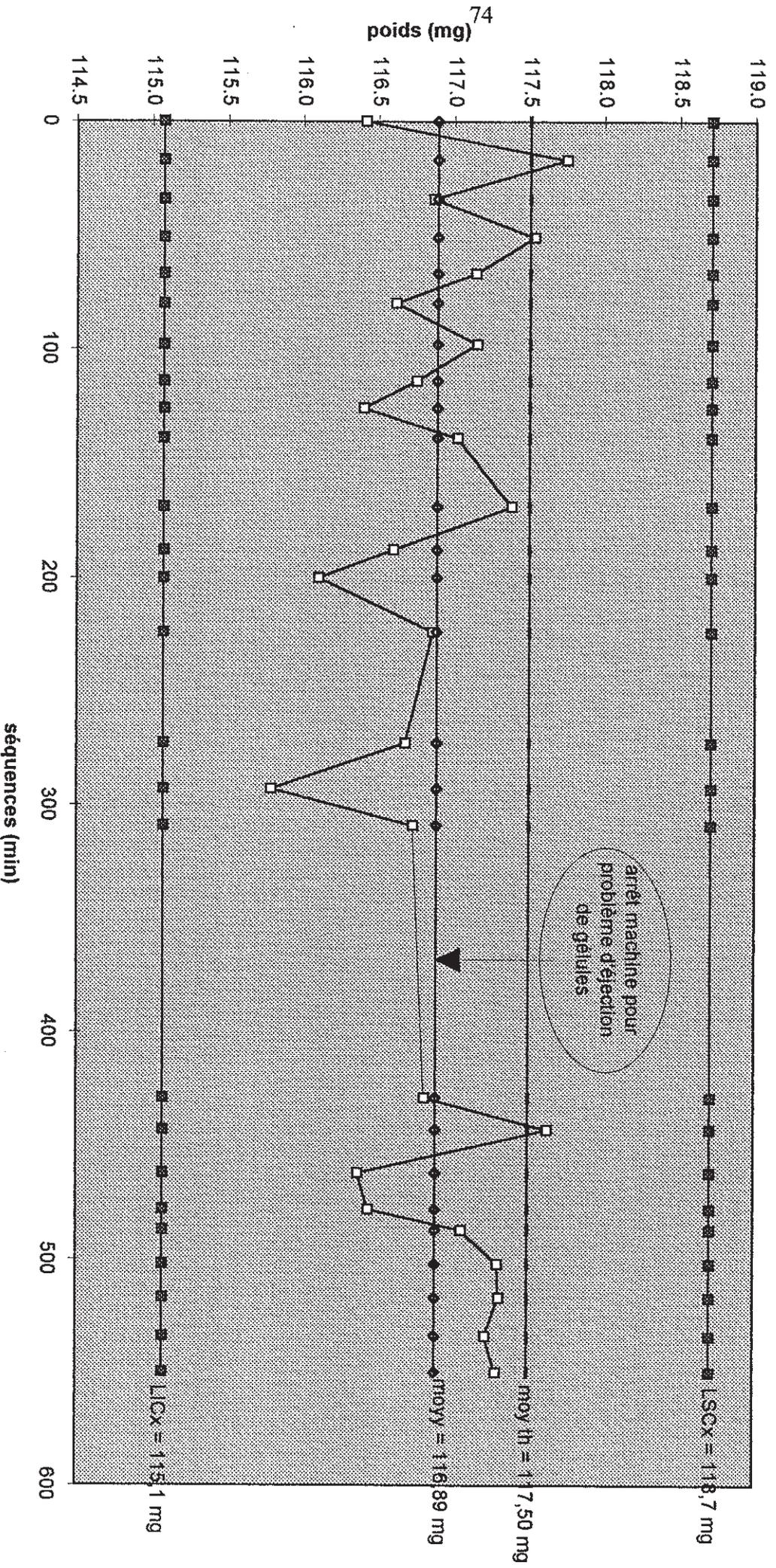
	09:52	10:09	10:26	10:43	10:59	11:12	11:30	11:45	11:58	12:11	12:41	13:00	13:12
	séquence 1	séquence 2	séquence 3	séquence 4	séquence 5	séquence 6	séquence 7	séquence 8	séquence 9	séquence 10	séquence 11	séquence 12	séquence 13
1176	1189	1159	1175	1152	1178	1177	1154	1152	1161	1186	1153	1172	
1114	1129	1213	1220	1139	1128	1148	1164	1159	1140	1180	1145	1194	
1142	1162	1132	1139	1166	1160	1151	1181	1161	1147	1170	1185	1130	
1160	1162	1162	1166	1160	1183	1140	1146	1180	1147	1195	1170	1146	
1191	1169	1174	1176	1176	1183	1140	1146	1180	1147	1195	1170	1146	
1174	1219	1197	1218	1213	1212	1187	1187	1184	1198	1158	1221	1193	
1137	1154	1137	1141	1126	1124	1155	1108	1108	1129	1141	1175	1120	
1165	1172	1171	1151	1165	1159	1146	1167	1167	1147	1165	1177	1149	
1188	1184	1172	1180	1166	1172	1173	1167	1167	1149	1191	1196	1159	
1181	1183	1182	1197	1177	1175	1189	1200	1200	1149	1192	1192	1183	
1155	1194	1191	1182	1182	1171	1174	1177	1177	1171	1134	1147	1172	
1146	1180	1134	1150	1148	1151	1158	1142	1142	1153	1144	1148	1133	
1205	1174	1150	1168	1165	1147	1162	1139	1139	1204	1174	1198	1151	
1150	1194	1187	1178	1165	1176	1180	1194	1194	1207	1203	1180	1187	
1168	1211	1182	1193	1193	1184	1175	1185	1185	1184	1176	1167	1163	
1184	1163	1156	1181	1156	1162	1164	1161	1161	1162	1139	1150	1148	
moyenne	1164	1177	1169	1175	1171	1166	1172	1168	1164	1170	1174	1166	1161
écart type	2.4	2.2	2.3	2.4	2.8	2.4	1.8	2.6	2.7	2.3	2.3	2.4	2.3

moy = 116.9	LSCX = 118.7	max X : 117.7
E.T. moy = 2.4	LICX = 115.1	min X : 115.8
	LSCs = 3.7	max s : 3.2
	LICs = 1.1	min s : 1.8

1336	1425	1445	1501	1701	1715	1734	1750	1759	1814	1829	1846	
séquence 14	séquence 15	séquence 16	séquence 17	séquence 18	séquence 19	séquence 20	séquence 21	séquence 22	séquence 23	séquence 24	séquence 25	séquence 26
1160	1163	1182	1189	1151	1171	1171	1150	1156	1146	1186	1194	1172
1210	1160	1199	1154	1196	1220	1203	1208	1198	1198	1202	1230	1211
1144	1175	1151	1178	1158	1169	1152	1127	1139	1140	1139	1134	1138
1183	1182	1138	1210	1168	1161	1160	1137	1147	1178	1154	1153	1145
1167	1165	1174	1129	1152	1181	1159	1164	1172	1177	1172	1158	1180
1200	1149	1127	1155	1125	1211	1194	1195	1172	1177	1172	1158	1180
1187	1184	1151	1150	1197	1138	1128	1126	1145	1209	1203	1206	1209
1150	1179	1127	1189	1162	1164	1138	1160	1167	1165	1158	1185	1175
1158	1152	1182	1184	1204	1157	1163	1173	1178	1175	1177	1183	1188
1196	1163	1166	1146	1213	1200	1197	1183	1183	1203	1214	1197	1189
1182	1208	1144	1135	1177	1175	1176	1193	1187	1182	1183	1173	1189
1159	1144	1147	1183	1135	1186	1143	1147	1180	1132	1162	1145	1161
1158	1164	1179	1167	1165	1168	1144	1141	1134	1174	1154	1131	1138
1141	1178	1169	1143	1203	1209	1181	1196	1188	1195	1171	1207	1186
1150	1202	1161	1153	1126	1170	1180	1166	1183	1182	1194	1190	1176
1175	1122	1139	1207	1168	1175	1151	1175	1171	1171	1171	1177	1185
1169	1167	1158	1167	1168	1176	1164	1164	1171	1173	1173	1172	1173
21	21	21	25	28	22	22	25	21	23	23	32	26

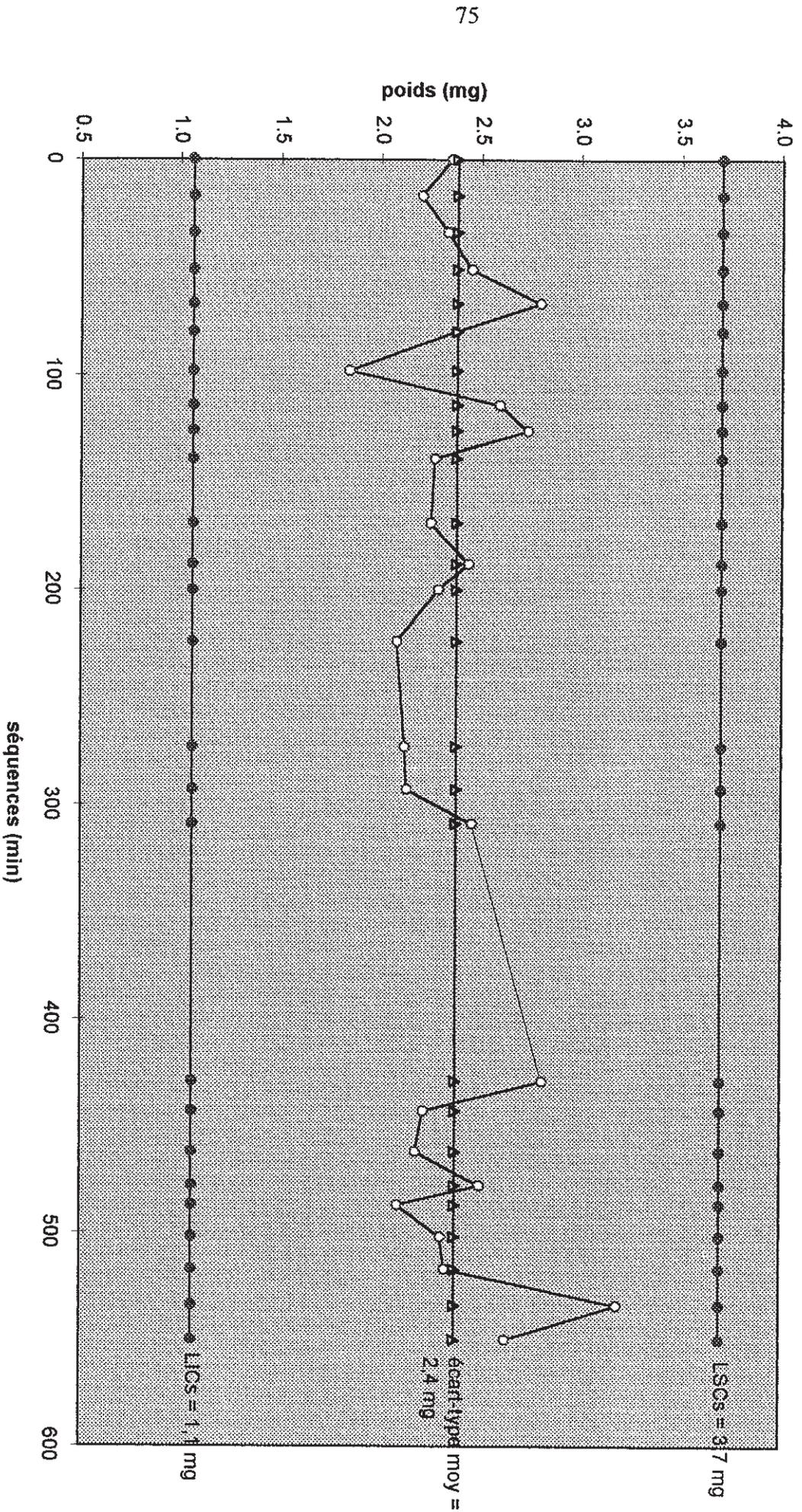
carte des moyennes

Lot n° 41292315B (J1)



carte des écarts-types

lot n° 41292315B (I1)



Lot n°41292315B
K050 (J2)

08/07/1994

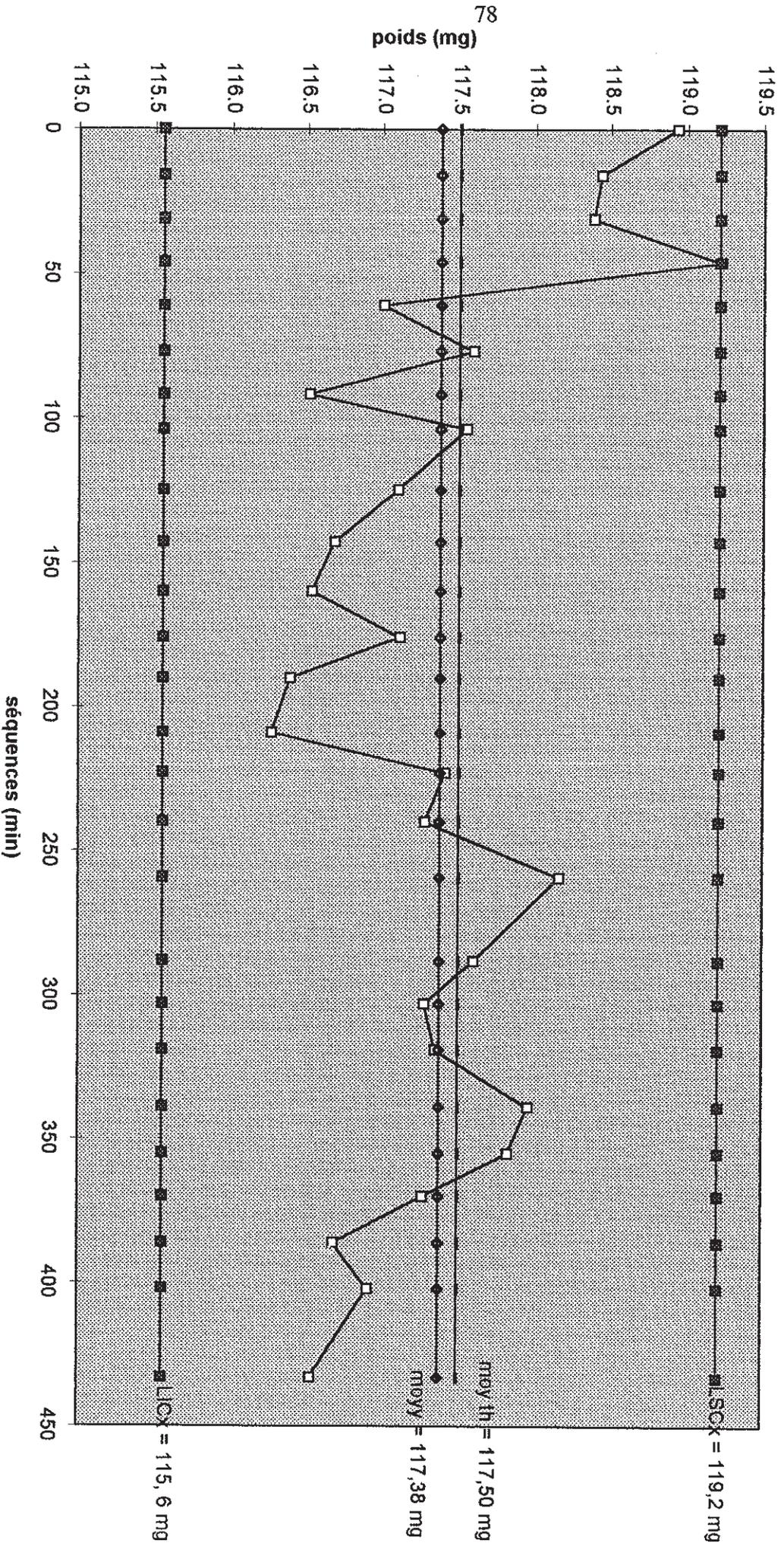
	07:14	07:30	07:45	08:00	08:15	08:31	08:46	08:59	09:19	09:37	09:54	10:10	10:24
sequence 1	sequence 2	sequence 3	sequence 4	sequence 5	sequence 6	sequence 7	sequence 8	sequence 9	sequence 10	sequence 11	sequence 12	sequence 13	
117.7	113.3	120.4	119.5	116.9	116.1	115.9	114.7	117.0	118.2	119.3	118.5	116.7	
124.8	123.3	115.1	122.7	121.8	120.2	120.2	121.7	122.8	120.0	119.3	119.4	116.7	
116.7	114.8	117.5	118.1	113.7	114.8	112.5	115.6	115.5	112.8	113.6	113.4	113.6	
118.8	118.7	119.4	117.6	116.6	117.9	117.2	116.8	116.6	114.6	115.8	117.3	116.6	
119.0	118.9	118.5	120.6	116.3	117.4	116.4	117.7	117.6	115.3	116.8	119.1	114.3	
123.6	122.9	117.7	122.2	119.9	118.2	120.3	120.7	122.0	120.3	119.6	119.7	120.7	
116.2	115.6	117.6	117.4	112.4	115.1	111.8	112.9	112.8	113.5	111.5	112.4	110.9	
116.2	117.0	124.6	117.6	113.4	117.2	115.6	117.5	115.0	114.2	115.7	117.0	115.2	
118.3	117.8	116.2	119.0	116.9	117.1	115.8	117.0	116.8	117.1	117.1	115.8	116.3	
118.3	118.3	118.7	120.6	117.9	118.7	119.3	119.4	118.5	118.6	118.6	117.7	117.0	
118.6	115.2	119.1	119.1	117.8	118.9	118.3	117.9	118.7	117.7	117.7	118.7	117.8	
114.8	115.8	122.4	117.4	116.5	117.9	114.0	117.5	115.2	113.1	114.7	113.9	115.4	
118.4	118.7	114.5	117.1	115.6	116.3	112.7	117.5	115.0	116.6	114.7	114.6	114.5	
122.3	122.1	115.4	121.4	120.6	118.3	119.6	117.9	118.7	119.5	120.2	120.9	118.5	
119.4	119.2	117.1	119.0	119.0	119.3	118.1	119.1	116.5	118.1	116.9	118.5	119.5	
118.8	119.3	119.9	118.3	117.7	116.1	116.6	116.4	116.9	118.5	115.3	118.9	116.1	
Moyenne	118.9	118.4	118.4	119.2	117.0	117.6	116.5	117.6	117.1	116.7	116.5	117.1	116.4
écart type	2.7	2.8	2.7	1.8	2.6	1.5	2.7	2.2	2.5	2.6	2.4	2.5	2.5

moy = 117.4	LSCX = 119.2	max X : 119.2
E.T. moy = 2.4	LICX = 115.6	min X : 116.3
	LSCs = 3.7	max s : 2.8
	LICs = 1.1	min s : 1.5

1043	1057	1114	1133	1202	1217	1233	1253	1309	1324	1340	1356	1427
séquence 14	séquence 15	séquence 16	séquence 17	séquence 18	séquence 19	séquence 20	séquence 21	séquence 22	séquence 23	séquence 24	séquence 25	séquence 26
1189	1135	1209	1176	1219	1162	1153	1174	1203	1165	1149	1181	1152
1179	1187	1141	1222	1149	1209	1204	1231	1205	1197	1180	1213	1206
1178	1147	1173	1165	1171	1149	1154	1163	1160	1140	1132	1162	1141
1150	1165	1183	1190	1170	1180	1164	1182	1151	1158	1168	1175	1177
1201	1175	1180	1175	1219	1185	1157	1189	1165	1172	1172	1174	1171
1130	1207	1174	1221	1180	1205	1216	1221	1165	1206	1215	1201	1195
1168	1144	1139	1156	1161	1110	1145	1138	1147	1124	1118	1122	1118
1147	1165	1145	1178	1173	1158	1170	1171	1167	1167	1155	1146	1156
1189	1182	1145	1187	1199	1157	1161	1171	1167	1164	1152	1165	1170
1117	1203	1182	1197	1175	1193	1208	1175	1184	1199	1181	1186	1173
1161	1190	1186	1192	1188	1173	1184	1180	1189	1184	1182	1182	1177
1163	1146	1171	1154	1147	1170	1173	1146	1167	1186	1158	1137	1149
1175	1146	1223	1172	1198	1143	1180	1199	1164	1172	1172	1131	1144
1181	1203	1157	1186	1127	1210	1200	1182	1210	1201	1192	1204	1183
1158	1196	1148	1156	1170	1200	1185	1180	1177	1171	1181	1190	1174
1129	1195	1174	1180	1171	1182	1182	1185	1173	1154	1187	1176	1172
1163	1174	1173	1182	1176	1173	1174	1180	1178	1173	1167	1169	1165
24	25	24	20	25	27	22	26	22	23	25	26	22

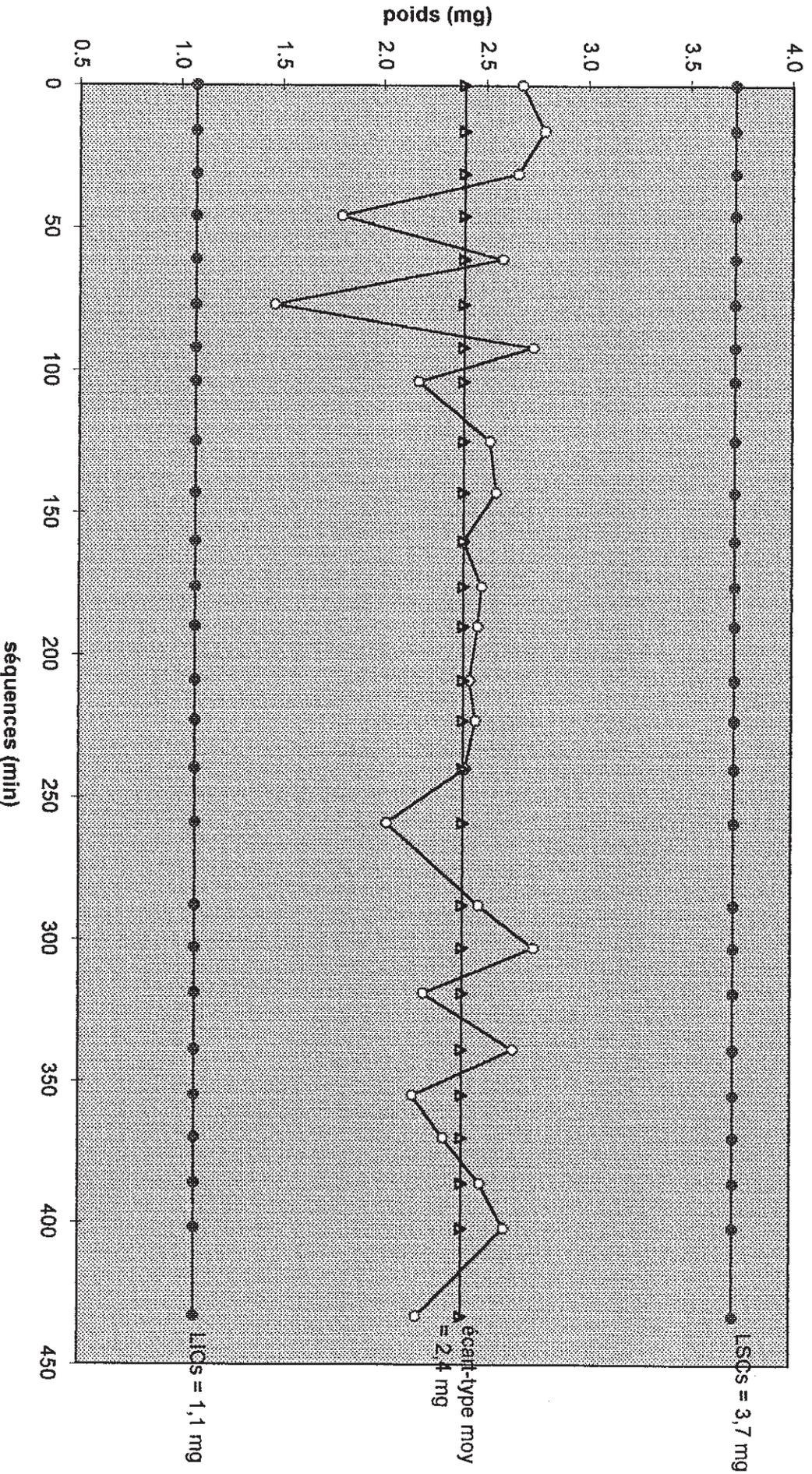
carte des moyennes

lot n° 41292315B (I2)



carte des écarts-types

Lot n° 41292315B (I2)



LIOS = 1,1 mg

écart-type moy = 2,4 mg

LSOs = 3,7 mg

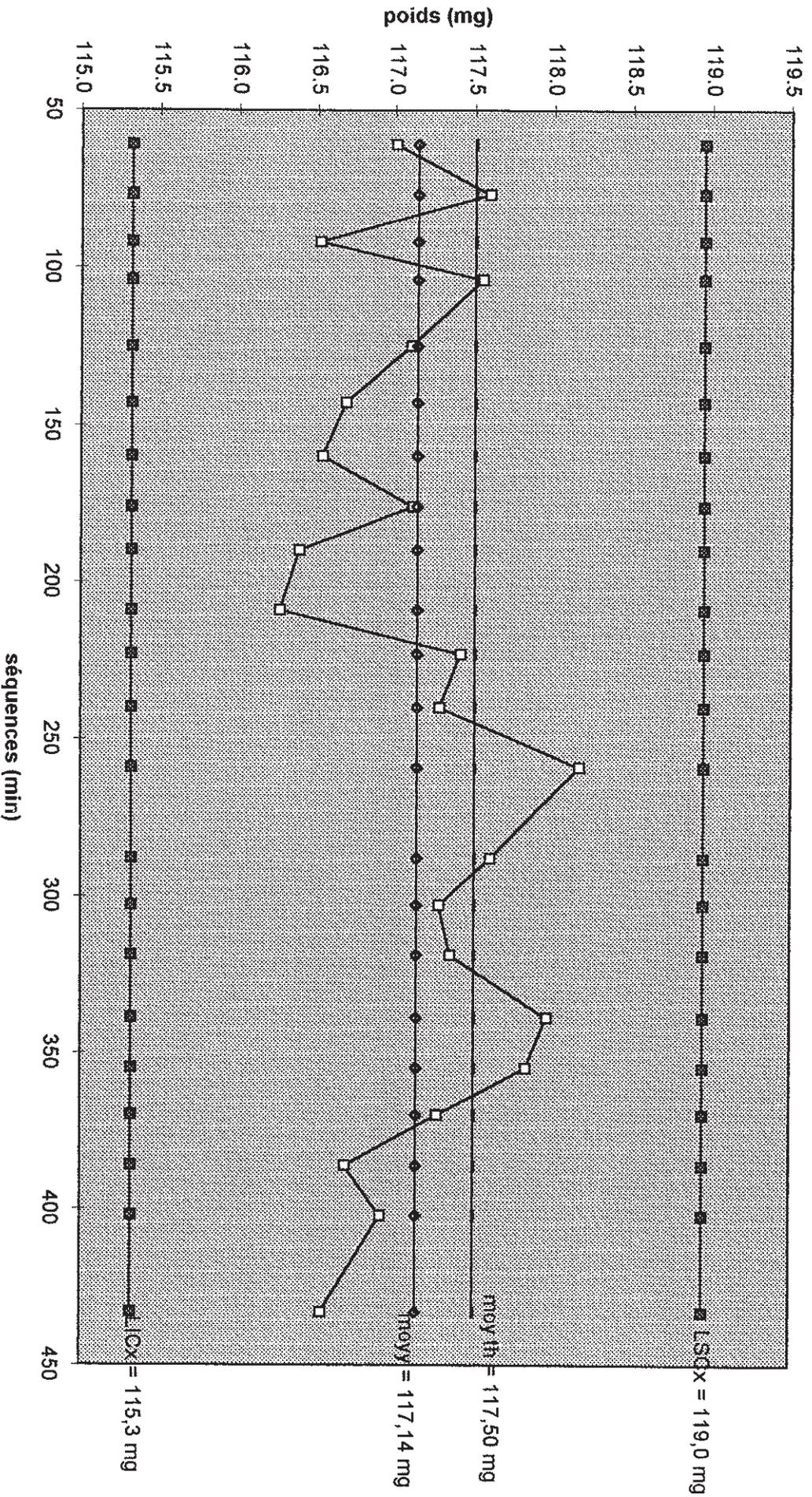
Lot n°41292315B K050 (j2) après correction

suppression des séquences 1; 2; 3; 4

moy = 117.1	LSCX = 119.0	max x : 118.2
E.T. moy = 2.4	LICX = 115.3	min x : 116.3
	LSCs = 3.7	max s : 2.7
	LICs = 1.1	min s : 1.5

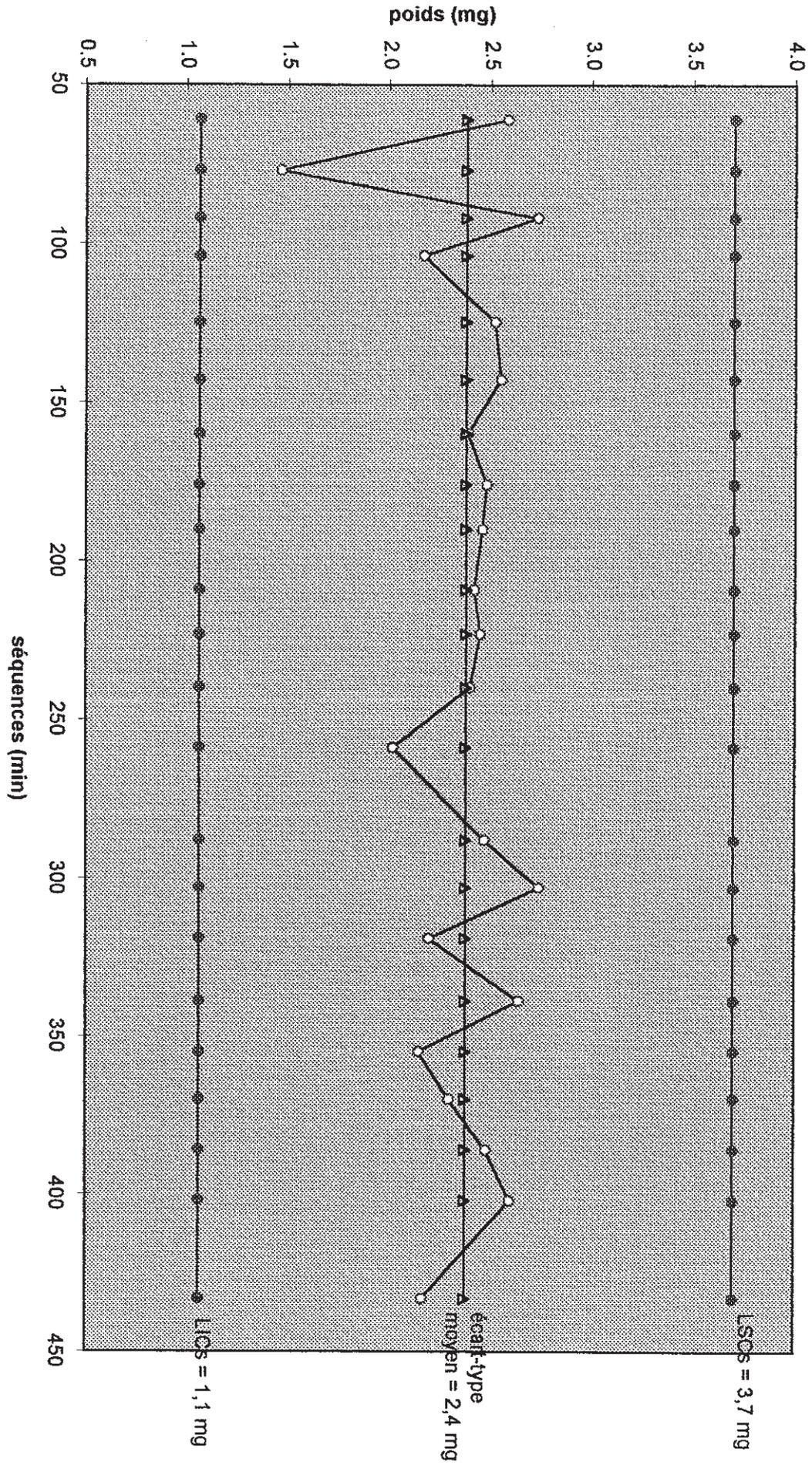
carte des moyennes après correction

lot n° 41292315B (J2)



carte des écarts-types ap correct

lot n° 41292315B (I2)



mélange 4010

Lot n° 4010
K050

04/07/1994

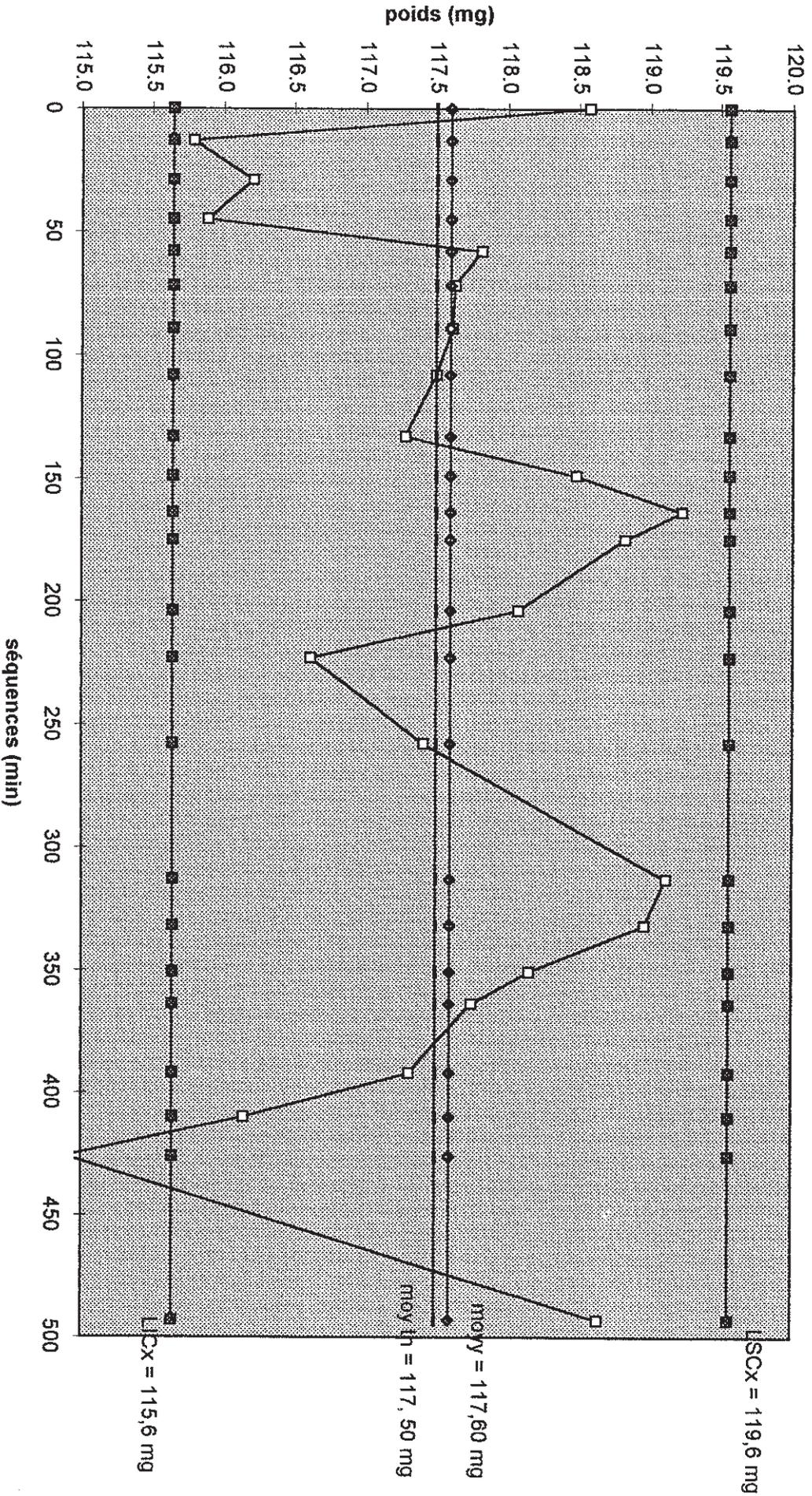
	07:49	08:02	08:18	08:34	08:47	09:01	09:18	09:37	10:02	10:18	10:33	10:44	11:13
sequence 1	sequence 2	sequence 3	sequence 4	sequence 5	sequence 6	sequence 7	sequence 8	sequence 9	sequence 10	sequence 11	sequence 12	sequence 13	
117.7	115.5	116.3	115.5	116.2	117.2	117.6	114.4	116.4	117.4	117.4	118.7	122.3	
119.7	117.1	115.6	115.3	117.7	118.3	118.1	117.7	120.9	119.6	119.6	120.7	122.3	
122.3	120.9	119.9	120.1	120.8	122.4	119.1	117.0	118.0	122.5	120.9	118.1	120.5	
115.9	111.5	114.1	110.4	112.5	113.4	113.9	116.9	118.2	112.3	118.3	120.3	119.1	
117.0	112.5	118.7	114.3	117.0	116.7	116.5	112.5	118.6	115.4	117.4	116.8	118.0	
119.8	115.8	114.6	115.9	117.2	120.0	118.2	115.2	119.9	119.5	120.9	122.3	122.1	
120.3	116.7	116.9	117.4	120.7	117.6	122.1	118.1	115.6	121.5	114.9	120.8	115.3	
119.4	116.7	116.9	117.4	119.0	115.4	117.6	120.8	117.7	120.0	119.5	117.8	118.5	
117.3	113.8	113.9	113.9	115.0	117.1	114.7	118.7	118.2	117.7	117.7	115.9	116.8	
115.8	112.3	115.6	114.0	116.1	115.5	117.8	115.2	120.8	117.6	122.1	122.3	122.1	
120.5	118.4	120.1	116.4	121.0	121.5	120.5	116.6	116.0	119.9	114.8	116.8	116.0	
119.3	116.2	117.8	117.1	119.2	117.3	118.8	118.0	116.5	117.9	116.5	118.3	117.1	
115.5	113.7	113.6	115.6	115.9	115.2	117.4	118.6	117.9	117.0	118.9	118.4	116.7	
117.7	118.2	114.3	116.4	118.7	117.1	115.3	117.8	122.1	119.9	123.2	122.4	118.8	
122.5	119.3	119.8	119.8	122.3	122.0	121.0	118.3	118.0	121.3	118.4	113.7	117.1	
116.5	113.9	111.1	114.6	115.8	115.4	113.3	122.3	116.9	117.5	116.2	117.9	113.4	
Moyenne	118.6	115.8	116.2	115.9	117.8	117.6	117.6	118.3	118.5	119.2	118.8	118.1	118.1
heart type	2.2	2.7	2.6	2.3	2.6	2.6	2.4	1.8	2.6	2.6	2.5	2.4	2.4

moy = 117.6 E.T. moy = 2.6 LSCs = 4.0 LICs = 1.1	LSCX = 119.6 LICX = 115.6 LSCs = 4.0 LICs = 1.1	max X : 119.2 min X : 114.9 max s : 3.8 min s : 1.8
---	--	--

1132	1207	1302	1321	1340	1353	1421	1439	1455	1602
séquence 14	séquence 15	séquence 16	séquence 17	séquence 18	séquence 19	séquence 20	séquence 21	séquence 22	séquence 23
1202	1182	1303	1163	1224	1218	1150	1139	1179	1147
1162	1155	1155	1147	1201	1186	1211	1123	1165	1214
1186	1164	1225	1210	1208	1199	1183	1206	1137	1205
1188	1184	1200	1198	1160	1179	1175	1147	1122	1150
1217	1211	1173	1198	1167	1186	1144	1175	1138	1185
1117	1123	1166	1186	1225	1187	1209	1159	1138	1234
1151	1175	1210	1241	1165	1169	1144	1204	1191	1171
1138	1189	1157	1174	1182	1188	1136	1120	1113	1195
1163	1205	1173	1174	1174	1176	1163	1160	1131	1171
1176	1206	1179	1190	1205	1211	1204	1158	1150	1235
1135	1142	1222	1232	1137	1138	1134	1179	1173	1166
1139	1150	1149	1158	1153	1153	1157	1156	1131	1168
1200	1189	1163	1184	1176	1185	1191	1147	1118	1179
1163	1187	1180	1193	1210	1202	1204	1156	1171	1214
1155	1142	1211	1203	1175	1182	1194	1180	1173	1207
1166	1183	1192	1184	1143	1142	1172	1174	1157	1142
1166	1174	1191	1190	1182	1178	1173	1161	1149	1186
27	26	38	25	28	23	27	24	24	30

carte des moyennes

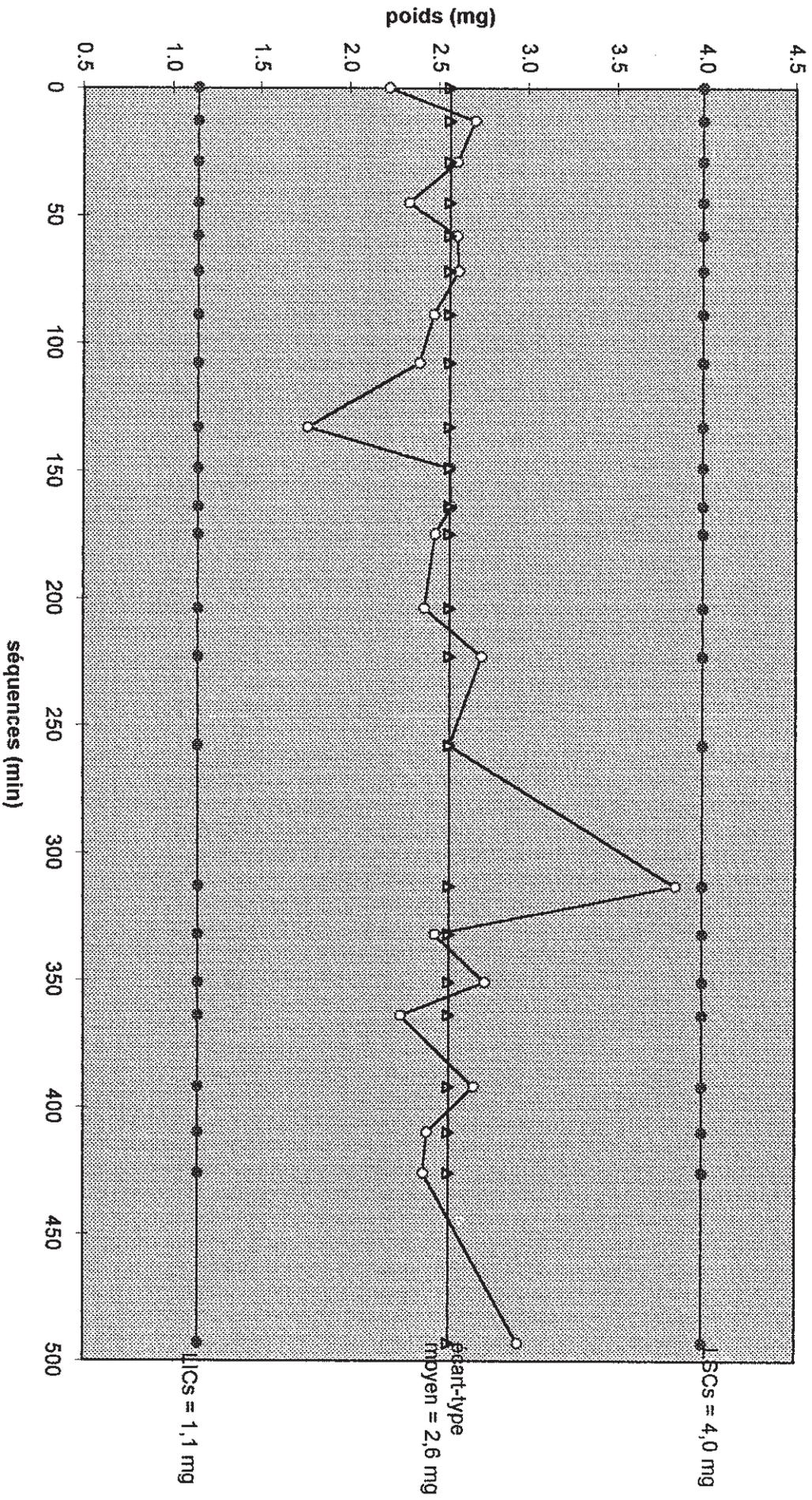
lot n°4010



IV

carte des écarts-types

lot n° 4010



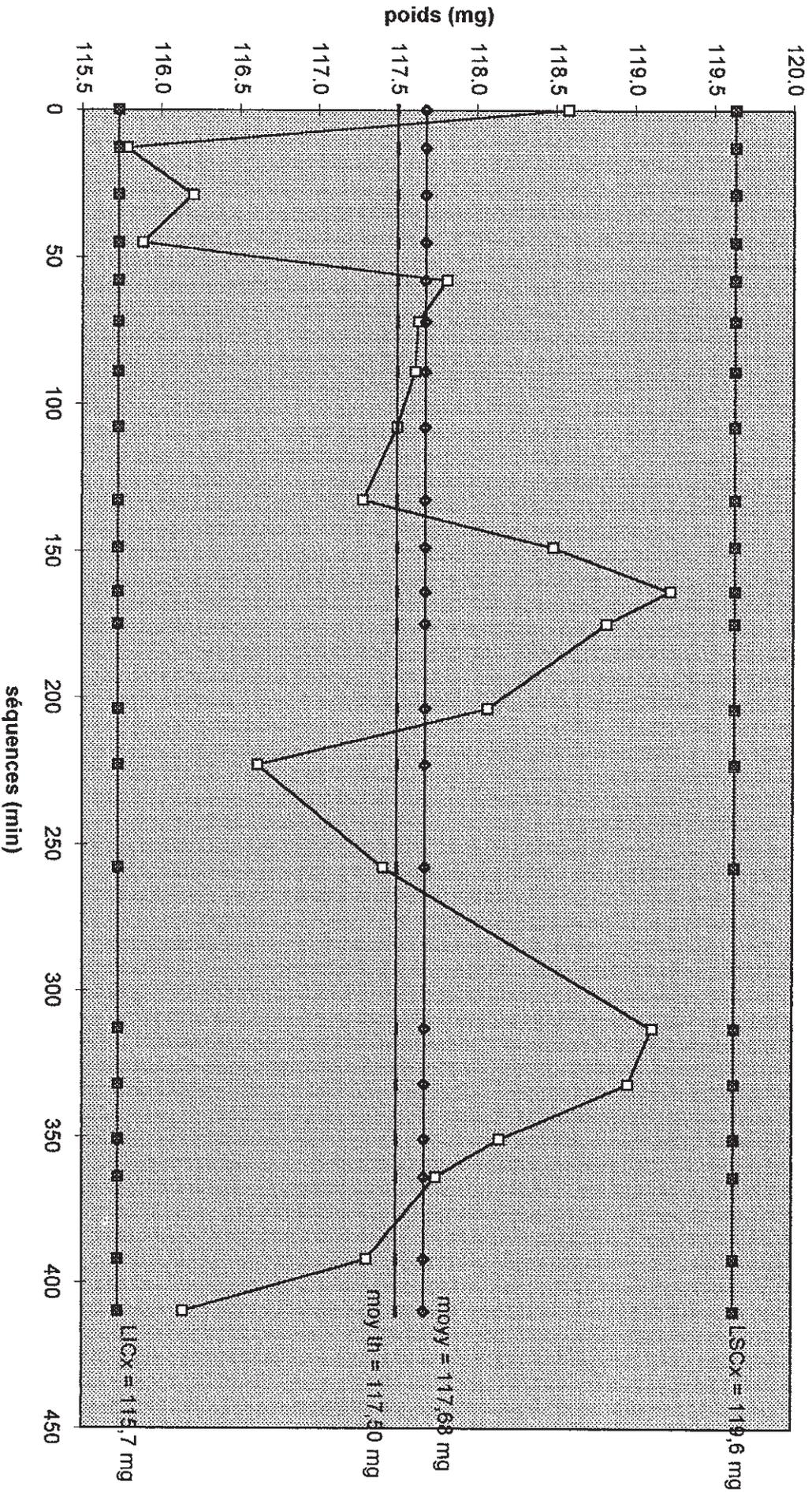
Lot n° 4010 après correction

suppression des séquences 22; 23

mooy = 117.7	LSCX = 119.6	max x : 119.2
E.T. moy = 2.6	LICX = 115.7	min x : 115.8
	LSCs = 4.0	max s : 3.8
	LICs = 1.1	min s : 1.8

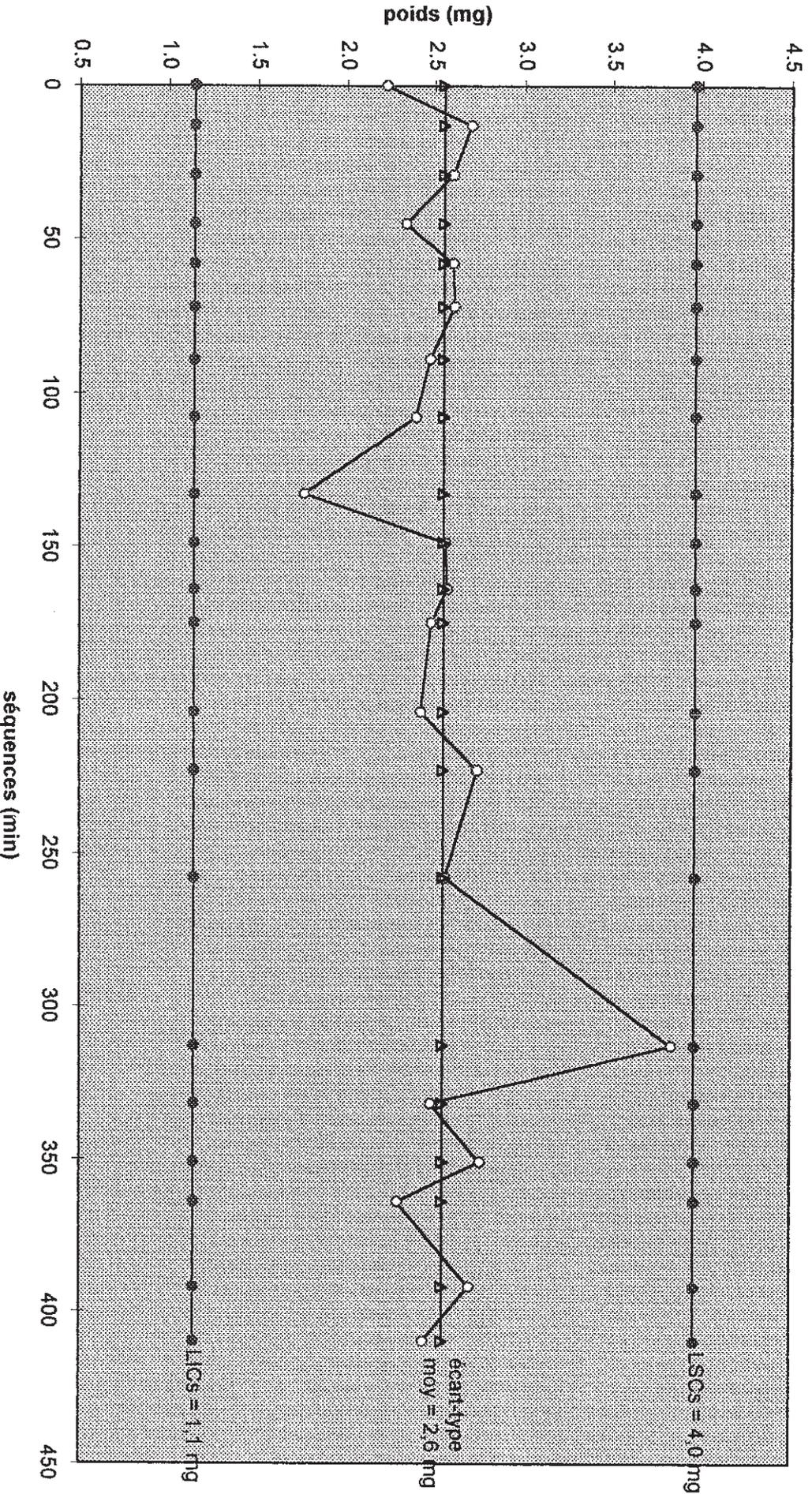
carte des moyennes après correction

Lot n° 4010



carte des écarts-types après correction

Lot n° 4010



V.2.2- Diagnostic

Lorsque les premières cartes de contrôle sont analysées, certains points peuvent être éliminés. C'est ce qui est appelé carte après correction. En effet pour une interprétation correcte, il faut travailler sur des données obtenues quand le processus est en phase stabilisées et travaille dans les conditions normales.

I lot n°41292305C :

les 3 premiers points sont en dehors ou très proches des limites de contrôle. Le processus n'était pas encore stable la première ½ h. Il faut savoir que ce lot de gélules a été réparti, après un autre lot de gélules de K₀₅₀ (41292305B), avec le même lot de mélange. Ce lot de mélange est donc resté trois jours dans le container:

- 1 jour pour l'analyse de l'homogénéité du mélange au laboratoire de contrôle
- 2 jours de remplissage du lot 41292305B.

Les caractéristiques de la poudre alimentant la machine à la reprise du remplissage ont sans doute changé (densification probable), du fait de périodes de vibrations entrecoupées de périodes d'immobilité totale durant la nuit.

I' lot n°41292305C après correction:

en éliminant les 3 premiers points pour les raisons décrites ci-dessus, la carte de contrôle des moyennes ne montre pas de défaut important (attention aux 5 points décroissant: limite d'une dérive). La caractéristique de qualité (la masse des gélules) est répartie d'une façon aléatoire.

II lot n°41292315B (J1):

au niveau de la distribution des masses moyennes, la caractéristique de qualité est répartie de façon aléatoire autour de la moyenne. Mais nous constatons un décalage (d'environ 1 écart-type) par rapport à la moyenne cible.

III lot n° 41292315B (J2):

au début du remplissage nous constatons que les 4 premières séquences donnent des points très proches de la LSC. Pour les mêmes raisons que pour le lot 41292305C, nous ne les prendrons pas en compte.

III' lot n° 41292315B (J2) après correction:

nous constatons là aussi un décalage de la moyenne vers le bas par rapport à la moyenne cible. Mais il n'y a pas d'autre test positif (donc distribution aléatoire autour de la moyenne).

IV lot n° 4010:

un point hors limite inférieure après 7 h de travail. Nous éliminons les derniers points pour voir si le reste de la carte est correcte.

IV' lot n°4010 après correction:

nous pouvons observer 3 points consécutifs dans la zone A (2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} séquence) plus de grandes amplitudes. Ce remplissage a été souvent interrompu pour différentes raisons: recentrage du poids, mais aussi non éjection de gélules, problème de balance, présence de fragment de gélules. Nous conserverons ce lot pour la suite de l'exposé, mais en application ce lot ne pourrait servir à une étude statistique car nous ne sommes pas ici dans les conditions normales de fabrication.

N.B.: nous avons aussi constaté une interruption relativement longue, après 280 minutes environ, pour chaque lot.

V.2.3- Jugement par analyse de variance des lots étudiés

Pour la suite de l'étude (évaluation de la capabilité), il est recommandé de travailler sur plusieurs lots de distribution homogène, pouvant être considérés comme provenant d'une même population.

L'analyse de variance à un facteur sur les moyennes des 4 distributions étudiées (I'; II; III'; IV') permet de voir si il y avait une différence significative entre elle. Il a été repéré 32 gélules au hasard dans chaque relevé de ces distributions.

Résultats :

Source de variation	Sommes des carrés des écarts	d.d.l.	Carré moyen	F
Entre lots de remplissage	17,52	3	5,84	0,82
Résiduelle	883,62	124	7,12	
Total	901,14	127		

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les variances des groupes ($p > 0.05$).

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les moyennes ($p > 0.05$).

⇒ les 4 distributions ne varient pas d'une opération de remplissage à l'autre (au seuil $\alpha = 0.05$).

VI - EVALUATION DE LA CAPABILITE.

VI.1- Généralités

L'étude de la capabilité (ou de l'aptitude) d'un procédé constitue un travail préalable à l'exploitation des cartes de contrôle. Elles permettent de s'assurer que le processus, compte tenu de sa variabilité, est capable de respecter les exigences en matière de qualité, décrites dans les spécifications.

Les spécifications sont établies pour des valeurs individuelles de la caractéristique de qualité. Ces limites indiquent donc la variation permise pour la caractéristique des unités

individuelles alors que les limites de contrôle de la carte des moyennes indiquent la variation permise pour les moyennes évaluées à partir d'échantillons de taille n , ayant eux-mêmes une dispersion propre. Les spécifications sont définies par la tolérance supérieure: T_s et la tolérance inférieure: T_i .

On ne peut quantifier cette capacité que si le procédé est maîtrisé statistiquement. Il va s'agir de comparer la dispersion globale obtenue du procédé de fabrication pour la caractéristique de qualité, avec l'intervalle de tolérance. Cette comparaison permet de déduire un pourcentage de non-conforme et/ou d'obtenir un indice de capacité.

L'évaluation de la capacité d'un procédé suppose les conditions suivantes:

- que la fabrication s'effectue à un rythme régulier et que les cartes de contrôle indiquent que la caractéristique est maîtrisée statistiquement.
- que la caractéristique de qualité est une grandeur mesurable et qu'elle soit distribuée selon une loi normale.

VI.1.1- Estimation de la proportion de non-conformes

① Nous devons tout d'abord estimer l'écart-type de la distribution globale des données.

Pour une carte \bar{x} , R: $\hat{\sigma} = \bar{R} / d_2$

Pour une carte \bar{x} , S: $\hat{\sigma} = \bar{S} / c_4$

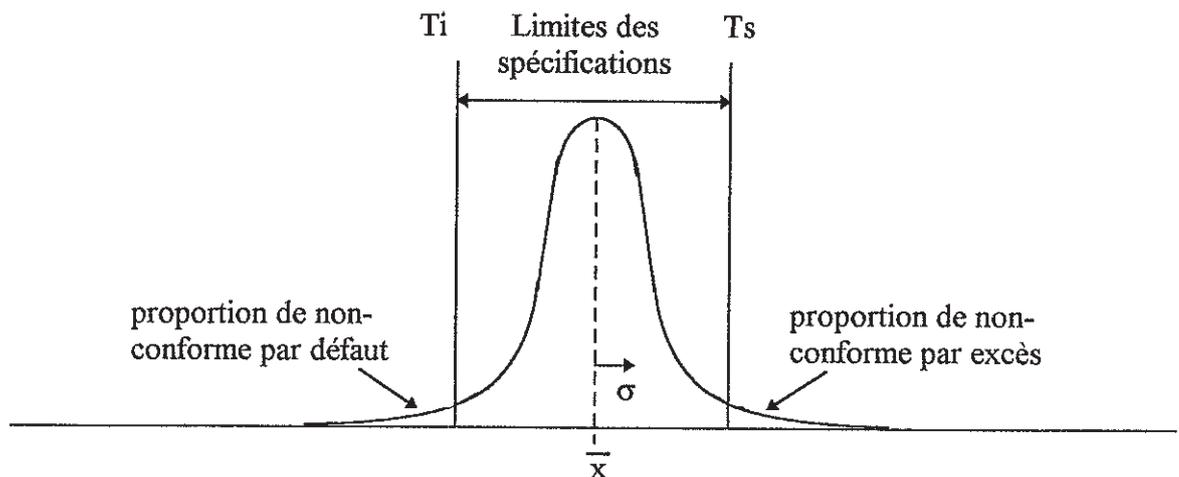
d_2 et c_4 dépendent directement de la taille de l'échantillon¹.

¹ ASTM publication STD - 15D, Manual on the presentation of Data and Control Charts Analysis, 1976.

Taille de l'échantillon	d_2	c_4	Taille de l'échantillon	d_2	c_4
2	1,128	0,7979	12	3,258	0,9776
3	1,693	0,8862	13	3,336	0,9794
4	2,059	0,9213	14	3,407	0,9810
5	2,326	0,9400	15	3,472	0,9823
6	2,534	0,9515	16	3,532	0,9835
7	2,704	0,9594	17	3,588	0,9845
8	2,847	0,9650	18	3,640	0,9854
9	2,970	0,9693	19	3,689	0,9862
10	3,078	0,9727	20	3,735	0,9869
11	3,173	0,9754			

② La tendance centrale est donnée par \bar{x}_m .

Pour obtenir la proportion de non-conforme il faut évaluer l'aire sous la courbe de la loi normale correspondant aux valeurs de la caractéristique de qualité qui se situent à l'extérieur des limites de tolérance T_s et T_i .



Pour cela nous utilisons la fonction intégrale de la loi normale centrée réduite:

$$F(u) = \Pr (U < u)$$

$$u = (T - \bar{x}_m) / \hat{\sigma}$$

Cette variable u correspond , dans les abaques (cf annexe), à une probabilité de trouver les valeurs inférieurs à T .

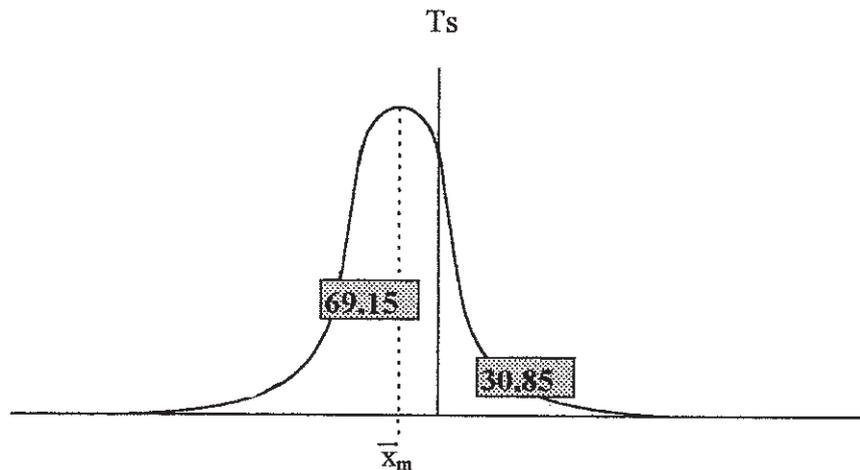
Exemple : une série de résultats donne: $\bar{x}_m = 10,6$ mg

$$S = 0,2 \text{ mg}$$

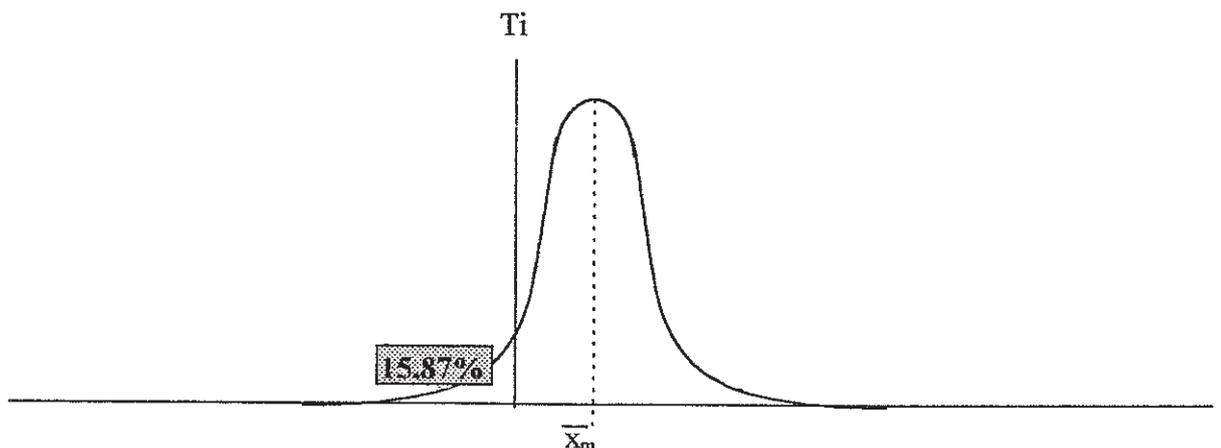
$$T_i = 10,4 \text{ mg}$$

$$T_s = 10,7 \text{ mg}$$

➤ Pour T_s on a: $u = (10,7 - 10,6) / 0,2 = 0,5$ ce qui correspond dans les abaques à une probabilité de 0,6915. Donc il y a 69,15% d'unités inférieures à 10,7 mg. par conséquent $100\% - 69,15\% = 30,85\%$ d'unités dépassant $T_s = 10,7$ mg.



➤ Pour T_i on a: $u = (104 - 10,6) / 0,2 = -1$. On prend dans la table $u = 1$ qui correspond a une probabilité de 0,8413. Comme nous avons changé de signe, il nous faut en tenir compte et donc la probabilité de trouver des unités inférieures à 10,4 mg est de $1 - 0,8413 = 0,1587$. Nous avons 15,87% d'unités inférieures à T_i .



Pour simplifier ces calculs nous pouvons faire appel à une autre table: Z

$$Z_2 = (T_s - \bar{x}_m) / \hat{\sigma} \longleftarrow \text{non-conforme par excès}$$

$$Z_1 = (T_i - \bar{x}_m) / \hat{\sigma} \longleftarrow \text{non-conforme par défaut}$$

Cette table prend directement en compte la symétrie de la courbe de Gauss et nous n'avons plus de changement de signe à faire (cf annexe).

A Z_2 correspond une probabilité P_{Z_2} et la proportion de non-conforme = $0,5 - P_{Z_2}$

A Z_1 correspond une probabilité P_{Z_1} et la proportion de non-conforme = $0,5 - P_{Z_1}$

Au vu de la proportion de non-conforme on peut citer ici, les trois grandes lignes de conduite qui serviront de base de réflexion: [5]

- réduire la dispersion de la fabrication, c'est à dire faire en sorte qu'on obtienne une plus grande homogénéité dans la fabrication. Ceci peut toutefois exiger une amélioration technique importante du procédé.
- élargir l'intervalle de tolérance; Il faut s'assurer néanmoins que cette action corrective ne compromettra pas la qualité du produit dans son ensemble.
- ne rien changer à la situation et s'attendre à produire une certaine quantité d'unités avec une caractéristique de qualité en dehors des spécifications. Ces unités seront alors non-conformes.

VI.1.2- Indices de capabilité

Ces indices intègrent la variabilité globale du procédé. Ils reflètent donc la qualité des unités produites au sortir du processus de fabrication.

① Indice de capabilité Cp (capabilité procédé).

Cet indice est égal au rapport entre l'intervalle de tolérance et la dispersion globale du procédé de fabrication. Au moment de l'établissement des cartes de contrôle nous avons considéré que la dispersion globale admissible, avec un risque α de 0,27% était de ± 3 écarts-types afin d'englober 99,73% de la production, soit une variation possible de $6\hat{\sigma}$.

$$Cp = (Ts - Ti) / 6\hat{\sigma}$$

Si les spécifications dictées par le cahier des charges sont juste en accord avec la dispersion admissible dans ces conditions, on a:

$$Ts - Ti = 6\hat{\sigma} \text{ soit } Cp = 1$$

$Cp < 1$, la dispersion du procédé est supérieure à la précision exigée dans les spécifications.

$Cp > 1$, l'intervalle de tolérance exigé est plus vaste que la dispersion du procédé. Comme nous n'avons que 2,7 (mal)chances sur 1000 de sortir des limites fixées à ± 3 écarts-types. Le procédé est totalement apte à fournir des produits au niveau de qualité voulu.

② Indice de capabilité Cpk.

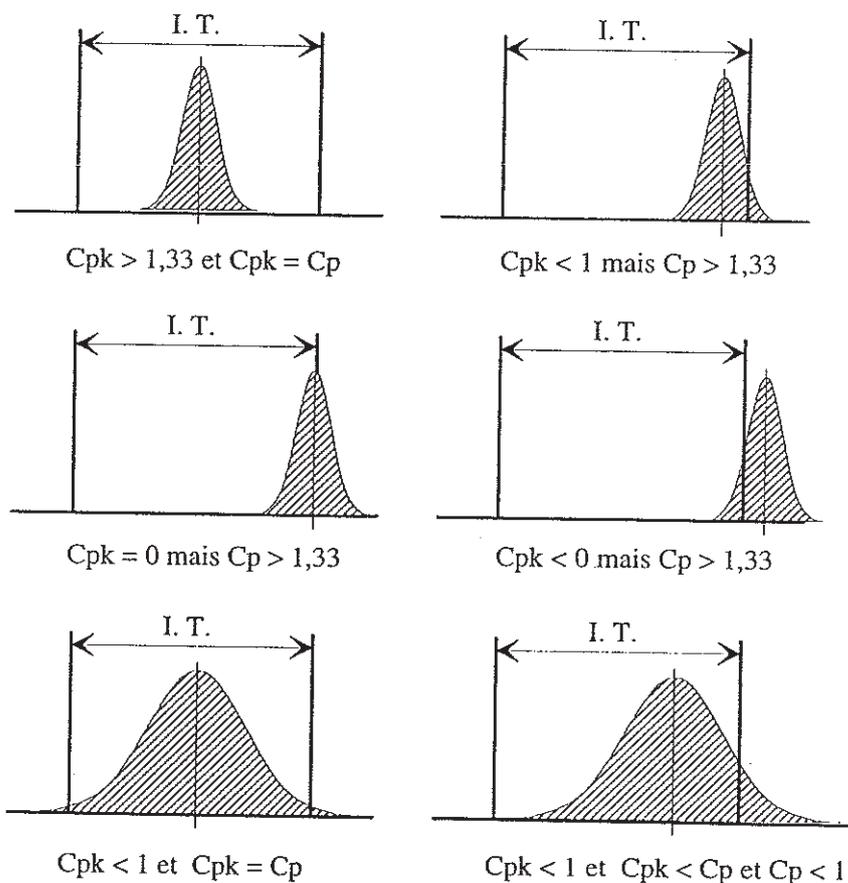
L'indice Cp a comme faiblesse de ne pas tenir compte du centrage de la distribution. L'indice Cpk tient compte de la variabilité (ou dispersion) du procédé, mais aussi de l'écart qui peut exister entre la valeur moyenne de la caractéristique attribuable au procédé de fabrication et les bornes de spécifications.

L'indice Cpk est donc la valeur minimale obtenue, des écarts respectifs entre la moyenne du procédé \bar{x}_m et chacune des limites Ti et Ts , ces écarts étant divisés par $3\hat{\sigma}$.

$$Cpk = \min [(Ts - \bar{x}_m) / 3\hat{\sigma} ; (Ti - \bar{x}_m) / 3\hat{\sigma}]$$

③ Lien entre Cp et Cpk.

On peut noter que: - Cpk est toujours inférieur ou égal à l'indice Cp
 - une valeur Cpk = 0 indique que la moyenne de procédé se situe à l'une ou l'autre des limites de la spécification, une valeur négative est une indication que la moyenne du procédé est à l'extérieur des tolérances.



[15]

On peut définir un indice, ou rendement, de réglage Rr pour exprimer le rapport entre Cpk et Cp.

$$Rr \% = (Cpk / Cp) * 100$$

Lorsqu'un procédé est parfaitement centré nous avons $Cpk = Cp$ et donc $Rr = 100\%$. Si nous avons un procédé très décentré, Rr diminue puisque Cpk est alors inférieur à Cp. Ainsi pour $Cp = 10$ et $Cpk = 1,33$ le rendement de réglage est $Rr = 13\%$.

VI.1.3- Limites des indices de capabilité

Afin d'interpréter aisément les résultats des calculs d'indices de capabilité, différents seuils ont été définis dans le tableau ci-dessous.

Valeurs calculées de Cpk	Qualification du procédé	Ecart requis du procédé à l'intérieur des spécifications ($\pm 3 Cpk * \sigma$)
2.5 et plus	excellent (très performant)	$\pm 7.5 \sigma$
2.0	très bon	$\pm 6 \sigma$
1.33	bon	$\pm 4 \sigma$
1	juste capable	$\pm 3 \sigma$
0.8	pauvre (incapable)	$\pm 2.4 \sigma$ une partie importante de la production est à l'extérieur des spécifications

Rappelons que ces indices ont été calculés par estimation de l'écart-type global de la distribution de toute les données des différents sous-groupes. A partir des valeurs de Cp ou de Cpk théoriques, des valeurs de Cp et Cpk sont calculés en fonction du nombre de données, afin d'être sûr (à 95%) d'avoir réellement la valeur de Cp ou de Cpk souhaitée¹.

Cp souhaité	Nombre de valeurs contrôlées							
	40	50	75	100	125	150	200	300
0,8	0,99	0,96	0,93	0,91	0,89	0,88	0,87	0,86
1,0	1,23	1,20	1,16	1,13	1,12	1,11	1,09	1,07
1,33	1,64	1,60	1,54	1,51	1,49	1,47	1,45	1,43
1,5	1,85	1,80	1,74	1,70	1,68	1,66	1,64	1,61
2,0	2,46	2,40	2,32	2,27	2,24	2,21	2,18	2,14
2,5	3,08	3,00	2,89	2,83	2,79	2,77	2,73	2,68

¹ Youn-Min Chou, D.B. Owen et S.A. Borrego, Lower confidence limits on process capability indices Journal of quality technology, vol 22, july 1990, p 224, 226, 228.

Cpk souhaité	Nombre de valeurs contrôlées							
	40	50	75	100	125	150	200	300
0,8	1,05	1,02	0,97	0,94	0,93	0,91	0,90	0,88
1,0	1,29	1,25	1,20	1,17	1,15	1,13	1,11	1,09
1,33	1,56	1,54	1,50	1,48	1,46	1,45	1,43	1,41
1,5	1,90	1,85	1,78	1,73	1,71	1,69	1,66	1,63
2,0	2,52	2,45	2,35	2,30	2,26	2,24	2,20	2,16
2,5	3,14	3,05	2,93	2,87	2,82	2,79	2,75	2,70

Nous pouvons ainsi juger de l'importance de la prévision du nombre de sous groupes, et de la taille de ceux-ci au début de notre étude, afin de pouvoir estimer la capacité du procédé avec la plus grande précision possible. On rappelle que l'étude de K est faite sur 4 lots, avec en moyenne 20 échantillons de 16 unités, soit 320 unités étudiées pour chaque lot.

VI.2- Application au cas étudié

VI.2.1- Calcul du pourcentage de non-conforme et des indices

Pour chaque lot la proportion de non-conforme et les indices de capacité Cp et Cpk ont été calculés pour les différentes limites de tolérances:

- $\pm 7,5\%$ de la **masse théorique moyenne** d'une gélule remplie (limites Tu_1 de la Pharmacopée européenne)

- $\pm 5\%$ du **dosage théorique de M_{yFD}** contenue dans une gélule (K_{050}). Soit pour la masse de la gélule, si le mélange est à 42,6%, des limites comprises entre 111,5 mg et 123,25 mg (normes A.M.M.).

- $\pm 3\%$ du **dosage théorique de M_{yFD}** contenue dans une gélule (K_{050}). Soit pour la masse de la gélule, si le mélange est à 42,6%, des limites comprises entre 113,85 mg à 120,89 mg (normes Q.A.P.).

Lot 41292305C

\bar{x}_m	\bar{S}	C_4	$\hat{S} = \bar{S} / C_4$
117.55	2.686	0.984	2.73

+/- 7.5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

108.69 mg ► 46.30 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 126.31 mg ► 53.80 mg

Z1 = -3.24 PZ1 = 0.4994 non conforme par défaut(%) **0.06%**
 Z2 = 3.21 PZ2 = 0.4993 non conforme par excès(%) **0.07%**

Cp = 1.08

Cpk = 1.07

+/- 5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

111.5 mg ► 47.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 123.25 mg ► 52.5 mg

Z1 = -2.22 PZ1 = 0.4868 non conforme par défaut(%) **1.32%**
 Z2 = 2.09 PZ2 = 0.4817 non conforme par excès(%) **1.83%**

Cp = 0.72

Cpk = 0.70

+/- 3% de principe actif dans une gélule

113.85 mg ► 48.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 120.89 mg ► 51.5 mg

Z1 = -1.35 PZ1 = 0.4115 non conforme par défaut(%) **8.85%**
 Z2 = 1.22 PZ2 = 0.3888 non conforme par excès(%) **11.12%**

Cp = 0.43

Cpk = 0.41

Lot 41292315B

(j1)

\bar{x}_m	\bar{S}	C_4	$\hat{S} = \bar{S} / C_4$
116.89	2.387	0.984	2.43

+/- 7.5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

108.69 mg ► 46.30 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 126.31 mg ► 53.80 mg

Z1 = -3.38 PZ1 = 0.4996 non conforme par défaut(%) **0.04%**
 Z2 = 3.88 PZ2 = 0.4999 non conforme par excès(%) **0.01%**

Cp = 1.21

Cpk = 1.13

+/- 5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

111.5 mg ► 47.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 123.25 mg ► 52.5 mg

Z1 = -2.22 PZ1 = 0.4868 non conforme par défaut(%) **1.32%**
 Z2 = 2.62 PZ2 = 0.4956 non conforme par excès(%) **0.44%**

Cp = 0.81

Cpk = 0.74

+/- 3% de principe actif dans une gélule

113.85 mg ► 48.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 120.89 mg ► 51.5 mg

Z1 = -1.25 PZ1 = 0.3944 non conforme par défaut(%) **10.56%**
 Z2 = 1.65 PZ2 = 0.4505 non conforme par excès(%) **4.95%**

Cp = 0.48

Cpk = 0.42

**Lot 41292315B
(j2)**

\bar{x}_m	\bar{S}	C_4	$\hat{S} = \bar{S} / C_4$
117.38	2.389	0.984	2.43

+/- 7.5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

108.69 mg ► 46.30 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
126.31 mg ► 53.80 mg

Z1 = -3.58 PZ1 = 0.4998 non conforme par défaut(%) **0.02%**
Z2 = 3.68 PZ2 = 0.4999 non conforme par excès(%): **0.01%**

Cp = 1.21

Cpk = 1.19

+/- 5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

111.5 mg ► 47.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
123.25 mg ► 52.5 mg

Z1 = -2.42 PZ1 = 0.4922 non conforme par défaut(%) **0.78%**
Z2 = 2.42 PZ2 = 0.4922 non conforme par excès(%): **0.78%**

Cp = 0.81

Cpk = 0.81

+/- 3% de principe actif dans une gélule

113.85 mg ► 48.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
120.89 mg ► 51.5 mg

Z1 = -1.45 PZ1 = 0.4265 non conforme par défaut(%) **7.35%**
Z2 = 1.44 PZ2 = 0.4251 non conforme par excès(%): **7.49%**

Cp = 0.48

Cpk = 0.48

Lot 4010

\bar{x}_m	\bar{S}	C_4	$\hat{S} = \bar{S}/C_4$
117.68	2.553	0.984	2.60

+/- 7.5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

108.69 mg ► 46.30 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 126.31 mg ► 53.80 mg

Z1 = -3.46 PZ1 = 0.4997 non conforme par défaut(%) **0.03%**
 Z2 = 3.32 PZ2 = 0.4995 non conforme par excès(%) **0.05%**

Cp = 1.13

Cpk = 1.11

+/- 5% de la moyenne théorique du remplissage : 117.5 mg

111.5 mg ► 47.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 123.25 mg ► 52.5 mg

Z1 = -2.38 PZ1 = 0.4913 non conforme par défaut(%) **0.87%**
 Z2 = 2.15 PZ2 = 0.4842 non conforme par excès(%) **1.58%**

Cp = 0.75

Cpk = 0.72

+/- 3% de principe actif dans une gélule

113.85 mg ► 48.5 mg de principe actif si le mélange est à 42.6%
 120.89 mg ► 51.5 mg

Z1 = -1.48 PZ1 = 0.4306 non conforme par défaut(%) **6.94%**
 Z2 = 1.24 PZ2 = 0.3925 non conforme par excès(%) **10.75%**

Cp = 0.45

Cpk = 0.41

Les distributions pouvant être considérées comme provenant d'une population homogène, on peut synthétiser ces résultats en les moyennant:

	Cp moyen	Cpk moyen
+/- 7.5%	1.16	1.12
+/- 5%	0.77	0.74
+/- 3%	0.46	0.43

VI.2.2- Interprétation

Les 4 lots étudiés donnent les indices suivants:

① Pour les tolérances Pharmacopée européenne: $\pm 7,5\%$

$$C_p = 1,16$$

$$C_{pk} = 1,12 \quad \Rightarrow \text{Processus apte}$$

$$R_r = 96,55\%$$

② Pour les tolérances A.M.M.: $\pm 5\%$ de M_{yFD} par gélule:

$$C_p = 0,77$$

$$C_{pk} = 0,74 \quad \Rightarrow \text{Processus pauvre avec } 2,23\% \text{ de non-conforme dont}$$

$$R_r = 96,10\% \quad 1,07\% \text{ de non-conforme par défaut.}$$

③ Pour les tolérances Q.A.P.(internes): $\pm 3\%$ de M_{yFD} par gélule:

$$C_p = 0,46$$

$$C_{pk} = 0,43 \quad \Rightarrow \text{Processus incapable avec } 17,00\% \text{ de non-conforme dont}$$

$$R_r = 93,47\% \quad 8,43\% \text{ de non-conforme par défaut.}$$

Après l'obtention de ces résultats par les méthodes statistiques, une vérification a été faite par un pointage systématique des relevés des masses. Le décompte des gélules hors spécifications (dans les trois limites de tolérances étudiées) a donné les mêmes résultats.

A ce stade nous pouvons dire que les cartes de contrôles ne nous ont pas montré un manque flagrant de contrôle. Nous pouvons donc penser que la masse des gélules se répartit aléatoirement sans causes spéciales. Par contre la dispersion du procédé est nettement trop élevée pour garantir la conformité de la quasi-totalité des gélules aux spécifications requises par le Q.A.P..

Il nous incombe donc de poursuivre notre étude en proposant des actions correctrices afin de diminuer si possible la dispersion de ce procédé.

VI.2.3- Calcul de probabilité

La loi de distribution hypergéométrique sert à déterminer la probabilité de tirer x produits défectueux dans un lot de N produits contenant D défectueux en prélevant un échantillon aléatoire de n produits sans remise.

$$P(x) = \frac{C_D^x \cdot C_{(N-D)}^{(n-x)}}{C_N^n}$$

Avec $C_a^b = a! / b! (a-b)!$

La loi de distribution hypergéométrique converge vers la loi binomiale si le ratio n / N est petit. Nous utiliserons donc la loi binomiale pour connaître la probabilité de trouver x produits défectueux dans un échantillon de 10 gélules provenant des lots dont nous savons à présent, qu'ils comportent 17% de défectueux.

$$P(x) = C_n^x \cdot p^x \cdot (1 - p)^{n-x}$$

➤ Probabilité de tirer 1 gélule défectueuse:

$$P(x=1) = C_{10}^1 \cdot 0,17^1 \cdot (0,83)^9 = \mathbf{31,8\%}$$

➤ Probabilité de tirer 2 gélules défectueuses:

$$P(x=2) = C_{10}^2 \cdot 0,17^2 \cdot (0,83)^8 = \mathbf{29,3\%}$$

➤ Probabilité de tirer 1 ou 2 gélules défectueuses:

$$P(x=1) + P(x=2) = \mathbf{61,1\%}$$

Rappelons que, pour l'instant, seule la moyenne des 10 gélules dosées est prise en compte. Mais le taux de reprises risque d'augmenter considérablement si on s'attache aux résultats individuels.

VII - AUTRES CARTES DE CONTROLE

VII.1- Carte CUSUM

Chaque point d'une carte de contrôle conventionnelle est basé sur l'information obtenue d'un sous-groupe ou d'un certain nombre de sous-groupes si on applique les tests diagnostique. Elles permettent de détecter rapidement des écarts importants de la caractéristique de qualité. Mais elles sont moins performantes pour détecter de faibles variations de la moyenne du procédé par rapport à une cible visée, ce qui a été prouvé quand nous avons calculé différentes P.O.M..

Le principe de la carte CUSUM (Cumulative Sum) est de tenir compte des dérives antérieures, même minimes, du processus. Pour cela on suit le cumul des écarts de la moyenne des échantillons. Les cartes CUSUM permettent de détecter des variations de 0,5 à 2 écarts-types beaucoup plus rapidement que les cartes conventionnelles (elles ont une P.O.M., pour ces variations, plus petite).

VII.1.1- Calcul des sommes cumulées des écarts

$$SH_i = \max [0 ; (u_i - k) + SH_{i-1}]$$

$$SL_i = \max [0 ; (-u_i - k) + SL_{i-1}]$$

u_i : variable associée à la moyenne. $u_i = (\bar{X}_i - \bar{X}_{cible}) / \sigma_{\bar{X}}$.

k : constante fonction de l'importance de l'écart que l'on souhaite détecter. k est souvent choisi comme étant la moitié du décalage de la moyenne à détecter. k est généralement fixé à 0,5 pour détecter un décalage de 1 écart-type.

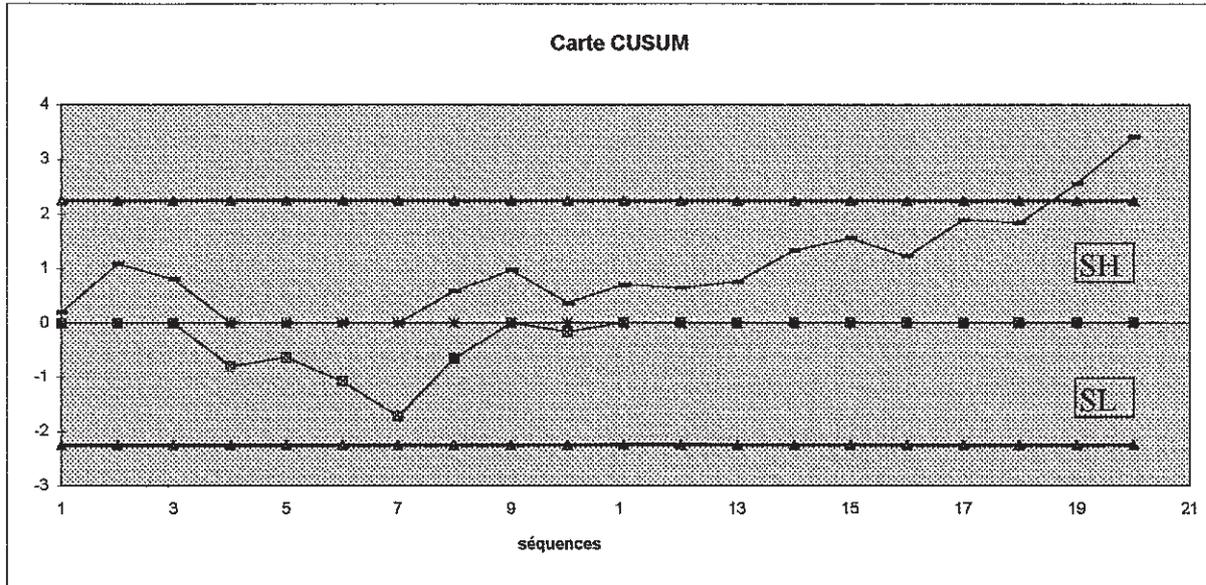
SH_i : sert à détecter un décalage du coté positif.

SL_i : sert à détecter un décalage du coté négatif.

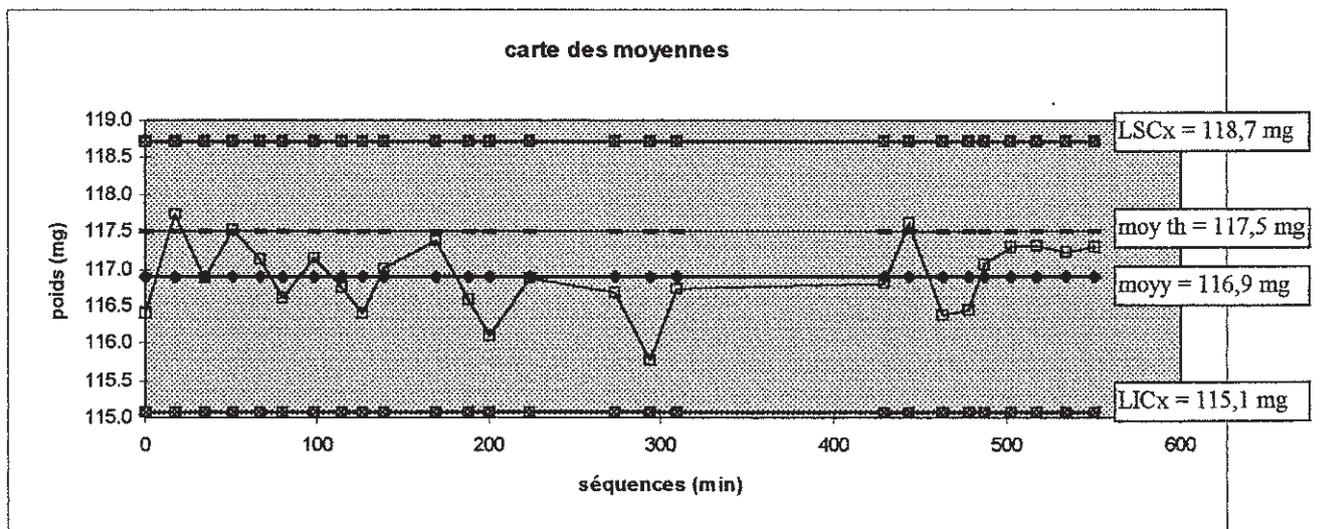
Ces sommes sont toujours positives, car on prend le maximum entre 0 et la valeur calculée.

Pour la séquence 19 et 20, la limite a été dépassée, il y a une très forte probabilité d'un décentrage côté positif. Ce décalage ne pouvait pas être détecté par la carte conventionnelle, car en aucun cas $\bar{X}_{19(\text{ou } 20)} \geq \text{cible} + 3 \text{ écarts-types}$. [15]

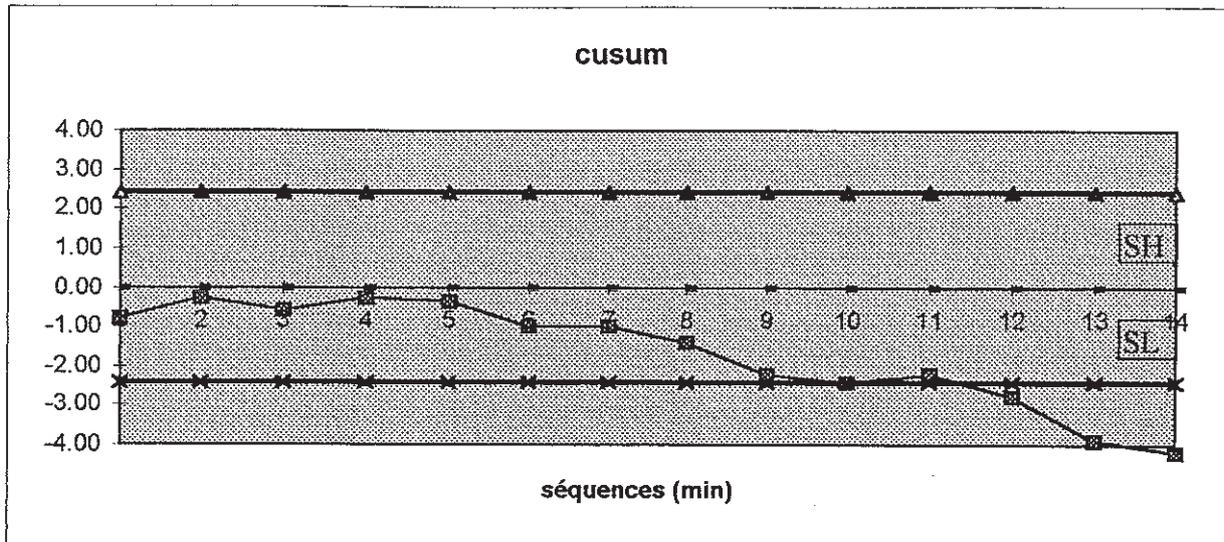
Ce qui nous donne sous forme graphique:



Si nous prenons, par exemple le lot 41292315B(j1) II, la carte de contrôle conventionnelle donnait:



Comme nous l'avons observé, cette carte montre un décalage de la moyenne. La carte CUSUM nous donne ceci:



Cette carte nous indique que la dérive, uniquement du côté négatif, s'est manifestée à partir de la 9^{ème} séquence. Le suivi d'un tel graphique aurait permis à l'opérateur de modifier son réglage en temps réel.

Notons que dans le cas d'un dérèglement important ($\bar{X}_i = 1,6$, soit un décalage de $3,55 \sigma_x$) et rapide, dès le premier point, $SH = 1,375$. Le dérèglement ne serait pas détecté par la carte CUSUM, alors qu'il serait détecté par une carte conventionnelle. La carte CUSUM est donc particulièrement adaptée pour détecter des tendances dans le cas des procédés à petite dérive lente. Elle n'est pas adaptée à des dérèglages importants et brutaux. Cette carte peut être une analyse de deuxième intention, lorsque le procédé étudié commence à être connu.

VII.1.2- Méthode FIS CUSUM

Pour remédier à cet inconvénient, nous pouvons utiliser la méthode FIS CUSUM (Fast Initial Reponse). Cette méthode propose d'initialiser les sommes à une valeur $h/2$ plutôt qu'à 0. Si nous reprenons l'exemple ①, en initialisant la dixième valeur à 2,5 (dans ce cas nous travaillons avec une variable réduite associée et $h = 5$), nous avons:

Séquence	init	11	12	13	14	15	16	17	18	19
X		0,54	0,18	0,33	0,32	0,44	0,22	0,88	0,16	0,95
u		1,08	0,36	0,66	0,64	0,88	0,44	1,17	0,32	1,90
SH	2,5	3,58	3,72	3,89	4,02	4,4	4,34	5,6		
SL	2,5	0,92	0,06	0	0	0	0	0		

Dans ce cas la détection apparaît plus tôt, à partir de la septième valeur, alors que le dérèglement n'était visible qu'à la neuvième valeurs dans la carte CUSUM simple. [15]

VII.1.3- Carte CUSUM avec masque en V

Le principe reste celui du cumul des écarts à la moyenne, mais la méthode de décision change. Pour savoir si le procédé est sous contrôle ou hors contrôle, au lieu de définir une valeur-seuil, nous appliquons un masque en V sur le graphique reportant les sommes cumulées des moyennes (et non plus des écarts de la moyenne) de chaque échantillon.

$$S_i = \bar{X}_i - \text{cible} + S_{i-1}$$

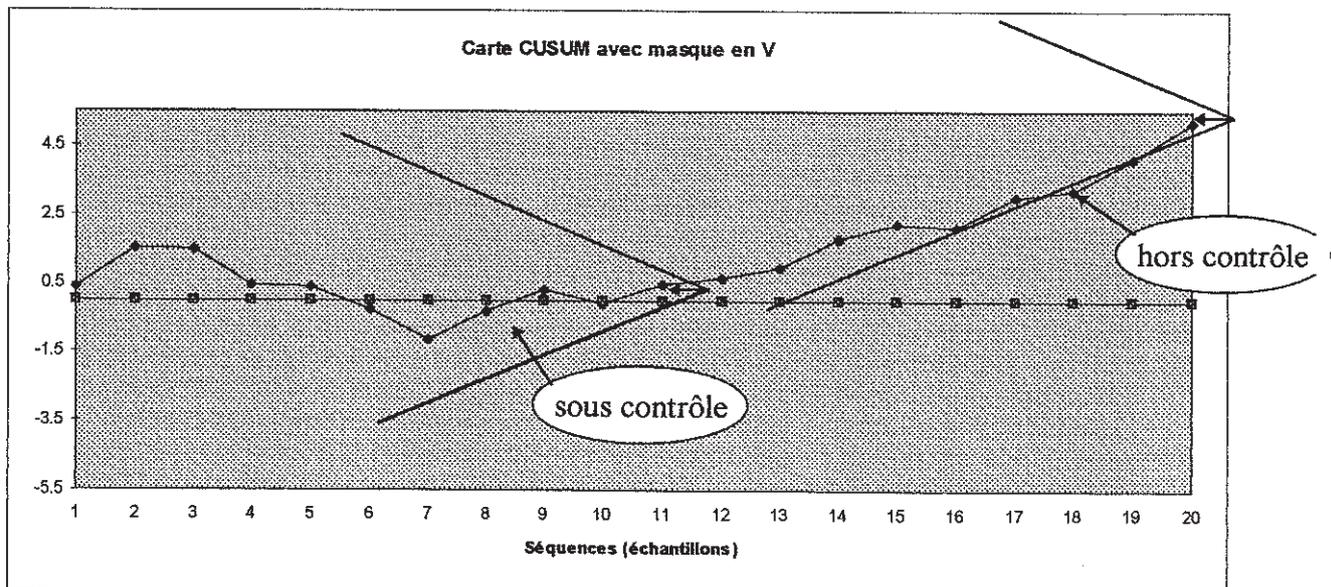
pour l'exemple pris, on a:

$$S_1 = 0,41 - 0 + 0 = 0,41$$

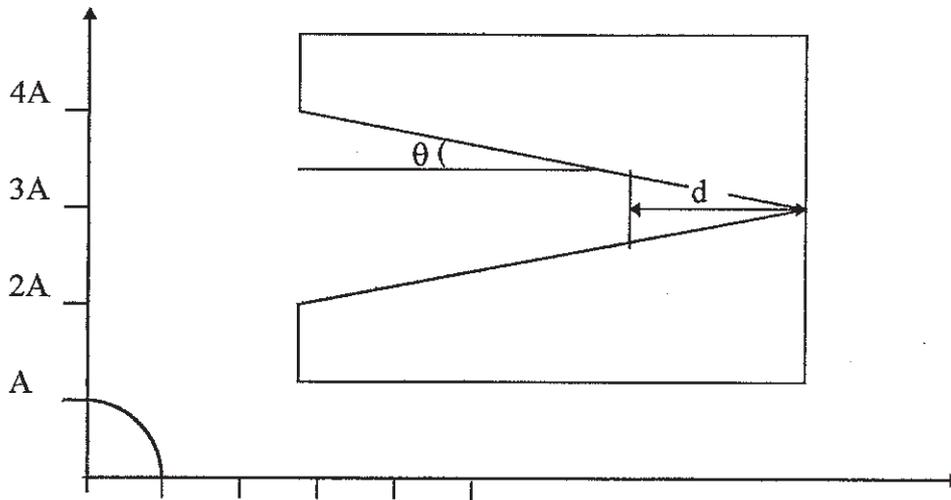
$$S_2 = 1,11 - 0 + 0,41 = 1,52$$

...

La flèche du masque est placée sur le dernier point que l'on vient de tracer. Si l'ensemble des points rentre dans le masque, le procédé est sous contrôle.



Nous ne devons plus, ici, calculer de limites, mais déterminer les paramètres du masque.



Nous devons donc calculer la distance d et l'angle θ . Soit:

$\bar{\sigma}_x$: écart-type de la population des moyennes

Δ : décalage de la moyenne

A : facteur d'échelle entre l'unité sur l'axe vertical et l'unité sur l'axe horizontal

α : risque α , risque "du fournisseur"

β : risque β , risque "du client"

δ : décalage de la moyenne en nombre d'écart-type. On a $\delta = \Delta / \bar{\sigma}_x$

$$d = (2 / \delta^2) \cdot \ln [(1 - \beta) / \alpha]$$

$$\theta = \text{Arc tg } (\Delta / 2A)$$

En règle générale, on choisit $A = 2\sigma_x$, ce qui correspond à un graphique tel qu'une unité sur l'axe horizontal correspond à $2\sigma_x$ sur l'axe vertical. Des relations existent entre les paramètres des cartes CUSUM classiques et ceux des cartes CUSUM avec masque en V:

$$k = \delta / 2 \text{ ou } K = \Delta / 2$$

[15]

$$h = 2 \cdot d \cdot \text{tg } \theta \text{ ou } H = 2 \cdot d \cdot \bar{\sigma}_x \cdot \text{tg } \theta$$

VII.2- Carte EWMA

EWMA représente les initiales de Exponentially Weighted Moving Average qui peut se traduire par moyenne mobile à pondération exponentielle. Ces cartes sont comme les cartes CUSUM très adaptées pour détecter de petits écarts par rapport à la cible.

Pour chaque échantillon, on calcule une moyenne pondérée telle que:

$$Z_i = \lambda \cdot X_i + (1 - \lambda) \cdot Z_{i-1}$$

La valeur cible est centrée sur 0

Z_i est initialisée à 0 au début et à chaque fois qu'un point est hors contrôle

λ est un coefficient de pondération compris entre 0 et 1. Le choix de λ dépend du poids que l'on veut donner aux dernières valeurs par rapport aux valeurs précédentes. Plus λ est grand, moins on donne de poids aux valeurs passées, et plus la carte est apte à détecter des dérives brusques. Plus λ est faible, plus la carte est apte à détecter des dérives lentes de la moyenne du processus.

Les limites sont calculées, comme pour les cartes conventionnelles, à ± 3 écarts-types. Si les moyennes \bar{X}_i sont distribuées de façon aléatoire avec un écart-type $\bar{\sigma}_X = \hat{\sigma} / \sqrt{n}$, l'écart-type de la répartition de Z_i est alors:

$$\sigma_{Z_i} = \hat{\sigma} \sqrt{[\lambda \cdot (1 - (1 - \lambda)^{2i}) / n \cdot (2 - \lambda)]}$$

Les limites sont donc égales à:

$$LSC_{Z_i} = \bar{X}_{cible} + 3 \hat{\sigma} \sqrt{[\lambda \cdot (1 - (1 - \lambda)^{2i}) / n \cdot (2 - \lambda)]}$$

$$LIC_{Z_i} = \bar{X}_{cible} - 3 \hat{\sigma} \sqrt{[\lambda \cdot (1 - (1 - \lambda)^{2i}) / n \cdot (2 - \lambda)]}$$

Nous constatons que lorsque i augmente, le terme $(1 - (1 - \lambda)^{2i})$ tend vers 1, les limites sont donc égales à :

$$LSC_{Zi} = \bar{X}_{cible} + 3 \hat{\sigma} \sqrt{[\lambda / n.(2 - \lambda)]^{-1}}$$

$$LIC_{Zi} = \bar{X}_{cible} - 3 \hat{\sigma} \sqrt{[\lambda / n.(2 - \lambda)]^{-1}}$$

On considère qu'à la quatrième séquence ($i = 4$) LSC_{Zi} et LIC_{Zi} deviennent constantes. On peut transcrire les formules des limites en,

[13]

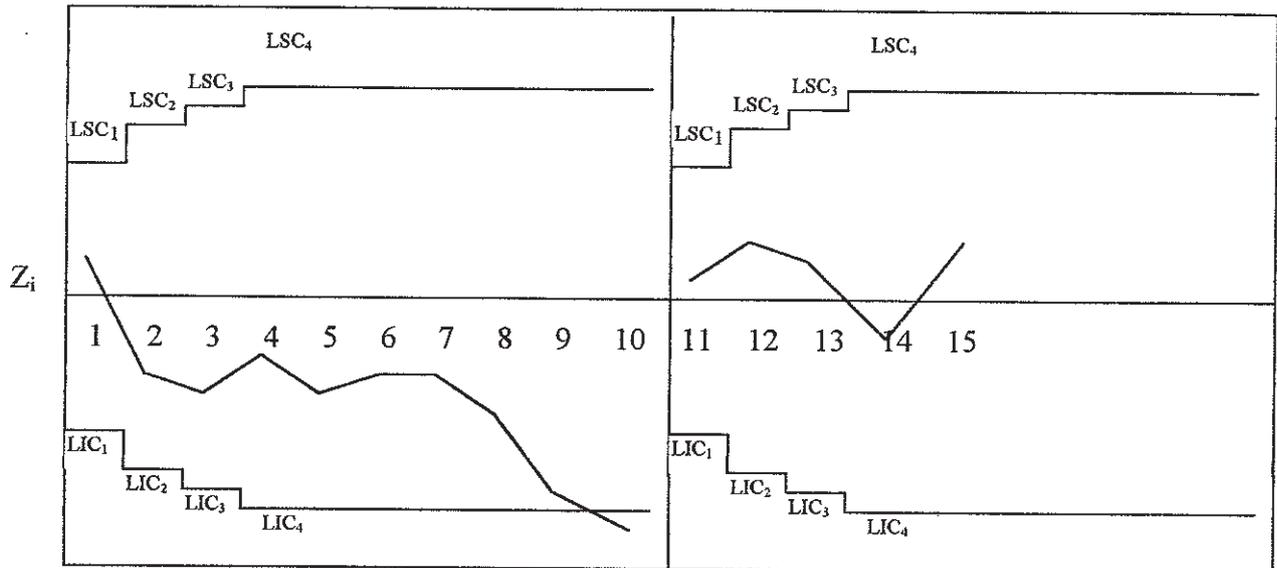
$$X_{cible} \pm f_i \cdot K \cdot \hat{\sigma}$$

le facteur K dépendant de n et de λ .

K	λ					
	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
n						
1	1,150	1,280	1,400	1,530	1,650	1,770
2	0,830	0,900	1,000	1,080	1,170	1,250
3	0,670	0,740	0,810	0,880	0,950	1,020
4	0,580	0,640	0,700	0,770	0,830	0,890
5	0,530	0,575	0,630	0,680	0,740	0,790
6	0,470	0,525	0,570	0,625	0,675	0,725

Le facteur f_i dépend de la séquence et de λ .

f_i	λ					
	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
i de 1 à 4						
f_1	0,66	0,715	0,76	0,80	0,835	0,865
f_2	0,825	0,87	0,915	0,935	0,955	0,965
f_3	0,91	0,94	0,96	0,975	0,985	0,99
f_4	0,95	0,97	0,98	0,99	0,995	1,00



Carte EWMA

VII.3- Carte de contrôle pour petites séries

Ces cartes pour pilotage de production en petite série ne sont, à priori, que peu utiles dans le domaine de la pharmacie industrielle, où les lots sont généralement de grande taille (1000 à 500 000 unités). Mais ces cartes peuvent aider le démarrage de production de lots pilotes, pour lesquels il convient d'optimiser le réglage des premières pièces. Les cartes de contrôle pour petites séries peuvent donc rentrer dans le cadre d'une validation de changement d'échelle.

VII.3.1- Problèmes posés par les petites séries

① Nécessité d'un échantillon.

Nous avons vu que le principe de la carte traditionnelle est de prendre un échantillon et en fonction de sa moyenne et de sa dispersion, de conclure que le procédé est sous contrôle ou non. Dans le cas des petites séries, ce problème est majeur. Dans le cas d'une série de 10 pièces, il est impossible d'attendre de réaliser les 5 premières unités avant de pouvoir prendre une décision.

② Connaissance de la population.

Les calculs effectués sur les cartes de contrôle nécessitent la connaissance de la distribution de la population. Dans le cas des petites séries, il est difficile de disposer d'un

nombre suffisant de sous-groupes pour connaître les caractéristiques de la distribution globale.

VII.3.2- Possibilité de modification [15]

Lorsqu'un procédé réalise de petites séries renouvelables, il est nécessaire de changer de carte à chaque nouvelle série car, par définition, la carte de contrôle classique dépend de la caractéristique à surveiller et doit suivre une seule série. La méthode propose de rendre les limites de contrôle des moyennes et des étendues, indépendantes de la caractéristique par un changement de variable. Dans ce cas, chaque machine ne sera surveillée que par une seule carte.

① Si les étendues sont constantes pour l'ensemble des lots.

Cas d'un procédé aux valeurs nominales différentes et où l'étendue moyenne ne varie pas d'un lot à l'autre. Nous ne raisonnerons plus sur la valeur réelle de la caractéristique, mais sur l'écart par rapport à la valeur cible. On a alors:

$$\bar{X} = \bar{X}_{\text{réelle}} - \bar{X}_{\text{cible}}$$

Ce changement de variable rend les limites de contrôle indépendantes de la valeur cible. D'où:

$$LSC_x = +A_2 \cdot \bar{R}$$

$$LIC_x = -A_2 \cdot \bar{R}$$

② Les étendues ne sont pas constantes d'un lot à l'autre.

♦ Pour la carte des étendues nous avons:

$$\begin{aligned} LIC_R < R < LSC_R \\ \Rightarrow D_3 \cdot \bar{R} < R < D_4 \cdot \bar{R} \\ \Rightarrow D_3 < R / \bar{R} < D_4 \end{aligned}$$

Le point noté sur la carte est donc: $R_{\text{notée}} = R / \bar{R}_{\text{cible}}$.

- ♦ Pour la carte des moyennes nous avons:

$$LSC_x = + A_2 \cdot \bar{R}$$

$$LIC_x = - A_2 \cdot \bar{R}$$

(en suivant l'écart par rapport à la valeur nominale)

$$\Rightarrow - A_2 \cdot \bar{R} < \bar{X} - \bar{X}_{\text{cible}} < A_2 \cdot \bar{R}$$

$$\Rightarrow -A_2 < (\bar{X} - \bar{X}_{\text{cible}}) / \bar{R} < A_2$$

La valeur notée sur la carte est donc: $X_{\text{notée}} = (\bar{X} - \bar{X}_{\text{cible}}) / \bar{R}_{\text{cible}}$.

Cette méthode a deux inconvénients:

- la longueur des calculs
- le fait que les points représentés sur la carte des moyennes ne donnent pas directement l'écart entre la valeur réelle et la valeur souhaitée.

VII.3.3- Mise en place des cartes de contrôle pour petites séries

Une méthode plus simple a été mise au point reprenant le concept des cartes CUSUM (tenir compte des données antérieures) et des limites de contrôle variables uniquement en fonction de n. Pas à pas ces cartes se construisent ainsi:

Soit T = cible

$\hat{\sigma}$: écart-type de la caractéristique

$$\triangleright X_1 \rightarrow X_1 - T = E_1$$

$$-3 \hat{\sigma} < E_1 < 3 \hat{\sigma}$$

$$\triangleright X_2 \rightarrow \bar{X}_2 = (X_1 + X_2) / 2$$

$$\rightarrow E_2 = \bar{X}_2 - T$$

$$-3 \hat{\sigma} / \sqrt{2} < E_2 < 3 \hat{\sigma} / \sqrt{2}$$

Nous avons 2 données, donc on peut calculer une étendue R.

$$\hat{\sigma} = \bar{R} / d_2 \text{ pour } n = 2; d_2 = 1,128$$

$$\Rightarrow \bar{R} = d_2 \cdot \hat{\sigma} = 1,128 \hat{\sigma}$$

$$LSC_R = D_4. \bar{R} = D_4. d_2. \hat{\sigma} = 3,68 \hat{\sigma}$$

$$LIC_R = D_3. \bar{R} = 0 \text{ (pour } n = 2; D_3 = 0) \quad 0 < R_2 < 3,68 \hat{\sigma}$$

$$\triangleright X_3 \rightarrow \bar{X}_3 = (X_1 + X_2 + X_3) / 3$$

$$\rightarrow E_3 = \bar{X}_3 - T \quad -3 \hat{\sigma} / \sqrt{3} < E_3 < 3 \hat{\sigma} / \sqrt{3}$$

Pour $n = 3$ D_4 change de valeur d'où:

$$LSC_R = D_4. \bar{R} = D_4. d_2. \hat{\sigma} = 4,63 \hat{\sigma}$$

$$LIC_R = D_3. \bar{R} = 0 \quad 0 < R_3 < 4,63 \hat{\sigma}$$

Nous pouvons suivre cette série par le même type de calcul jusqu'au nombre d'unités désirées. Le graphique suivant montre le résultat de ce type d'analyse.

$\hat{\sigma}$ doit être connu; On peut le déterminer à l'aide d'un relevé de différents sous-groupes homogènes déjà produits. On vérifiera que les variances de ces différents sous-groupes sont homogènes (par un test de Bartlett), ce qui nous autorisera à définir un écart-type valable pour ce type de produit fabriqué par un même processus.

Contrôle statistique de petites séries											
Machine: _____				Opération: _____				Caractéristique: _____			
Dépt.: _____				Contrôleur: _____				Spécification: _____			
Données (X - T)	Nominale: T = _____					Valeurs reportées: \bar{X} - nominale)					
X ₁											
X ₂											
X ₃											
X ₄											
X ₅											
Moyenne											
Etendue											

<p style="text-align: center;">Moyenne centrée ($\bar{X} - T$)</p>	
<p style="text-align: center;">Etendue</p>	

VIII- VOIES DE RECHERCHE ENVISAGEABLES

A la suite des résultats obtenus, notamment lors des calculs de capabilité, des analyses supplémentaires ont été menées. Ces études supplémentaires nous ont paru utiles pour proposer des voies d'amélioration.

Celles évoquées dans ce chapitre ne sont pas exhaustives. L'objectif est d'attirer l'attention sur certains points sensibles. Mais rappelons encore que la sortie d'un produit satisfaisant implique tous les stades de production. Ce chapitre confirme cette idée puisqu'il ne suffit pas à établir de façon évidente une corrélation entre les variations d'un facteur particulier et la dispersion des masses des gélules: il rassemble tout au plus un certain nombre de suggestions qu'il conviendrait d'approfondir.

VIII.1- Granulométrie (matière première et mélange)

Nous avons, tout d'abord, voulu connaître d'une façon plus précise les données granulométriques du M_{yFD} et du mélange. Cette analyse est faite selon la procédure de routine Pfizer : par transmission laser dans une solution saturée de M_{yFD} dans le toluène (appareillage: Malvern). Durant les répétitions des mesures, nous avons noté une évolution de l'obscurité. Pour pouvoir comparer les différentes distributions nous avons pris les résultats où l'obscurité était ≈ 0.2 .

Les analyses granulométriques effectuées sur le mélange sont faites selon la même procédure, mais la solution saturée de M_{yFD} est remplacée par une solution saturée de mélange dans le toluène.

A noter que les prélèvements de mélange ne sont pas faits dans la trémie (impossibilité d'accès pendant le remplissage des gélules), mais dans l'anneau d'alimentation des compresse-doseurs. Donc en plus des phénomènes possibles de percolation, tassement ou voûtage de la poudre, il peut y avoir des facteurs mécaniques dus aux mouvements de la poudre dans cet anneau (force centrifuge par exemple).

Résultats moyens (μm) sur le principe actif M_{yFD} (8 lots différents):

39.76 μm dont 11,6% inférieur à 15 μm

25.19 μm dont 25,6% inférieur à 15 μm

33.07 μm dont 21,2% inférieur à 15 μm

33.89 μm dont 20,5% inférieur à 15 μm

25.44 μm dont 27,3% inférieur à 15 μm

33.67 μm dont 15,1% inférieur à 15 μm

41.32 μm dont 11,7% inférieur à 15 μm

21.09 μm dont 31,5% inférieur à 15 μm

Nous voulions nous assurer qu'il n'existait pas de variations importantes et brutales d'un lot de M_{yFD} à l'autre. Les résultats obtenus nous montrent que, même si les données ne sont pas rigoureusement identiques, ce doute peut être écarté.

Par contre, cette investigation ne permet pas d'écarter le rôle de la granularité du principe actif sur les variations de masse des gélules. Cette incertitude pose le problème de l'échantillonnage, de la pertinence de la méthode d'analyse pour des données détaillées, de la restitution et de l'exploitation des résultats.

La granularité du lactose fast-flow, majoritaire dans la formule doit également être prise en considération, mais la réduction de l'information au seul diamètre moyen est éminemment risquée (moyenne admise égale à 100 μm).

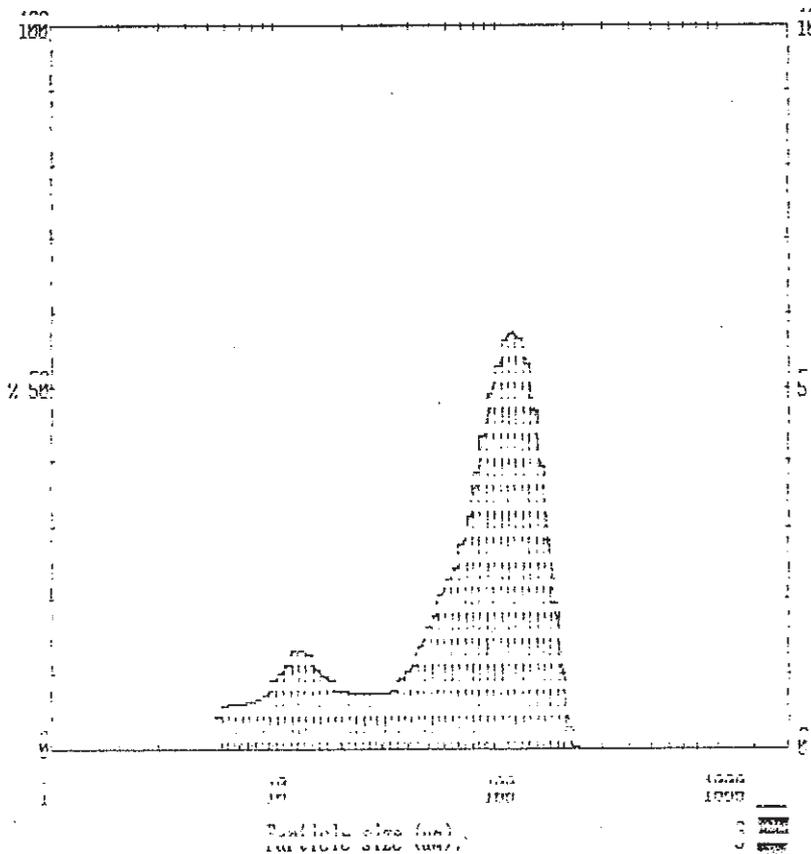
Une analyse granulométrique du mélange est à encourager ainsi qu'en témoignent les figures suivantes peu interprétables à cause des raisons évoquées précédemment.

Au-delà du message d'ordre technique et méthodologique, il faut voir là une incitation à faire collaborer les spécialistes de l'analyse physique, de la formulation et du procédé dans une démarche toujours enrichissante.

MYED MELANGE DEBUT DE REMPLISSAGE
 5000 pill lev1600
 LOT 4010

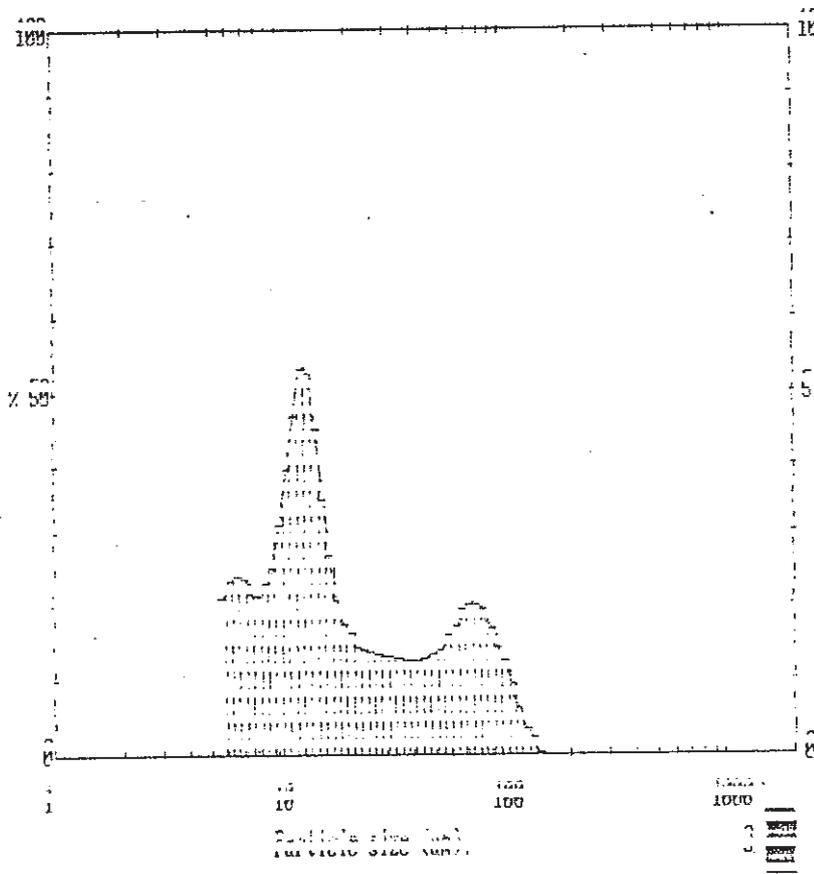
Mesh Under	Span											
Size	%	µm										
944	100	274	100	114	68.4	51.9	29.7	23.1	19.9	10.4	7.1	914.31
524	100	236	100	106	62.6	47.7	29.1	21.4	17.9	9.64	6.2	64.67µm
496	100	219	100	93.6	57.5	44.4	26.7	19.9	17.4	8.97	5.6	
454	100	204	99.7	91.7	53.7	41.2	25.5	18.5	16.2	8.34	4.9	113.21
422	100	190	98.6	85.2	49.3	38.4	24.4	17.2	15.3	7.76	4.2	32.03µm
392	100	176	96.7	79.2	44.6	35.7	23.5	16.9	14.2	7.21	3.6	
365	100	164	93.8	73.9	41.4	33.2	22.6	14.9	13.2	6.71	3.0	Div. 0.91
339	100	153	89.9	68.6	38.5	30.9	21.8	13.9	12.0	6.24	2.5	152.82µm
315	100	142	85.2	63.9	36.0	29.7	21.1	12.9	10.7	5.80	1.9	
293	100	132	79.2	59.2	33.7	26.7	20.3	12.0	9.2			Div. 0.11
272	100	123	74.2	55.2	31.6	24.8	19.5	11.2	8.2			12.44µm

Source =	:Sample	Beam length =	14.3 mm	Modal indep	
		Log. Diff. =	3.749		
Total length =	300 mm	Obscuration =	0.2273	Volume Conc. =	0.0193%
Presentation =	pill	Volume distribution		Sp.S.A	0.1873 m ² /cc.



MYFD MELANGE FIN DE REMPLISSAGE
 5001 pill 10/1022 LOT 4010

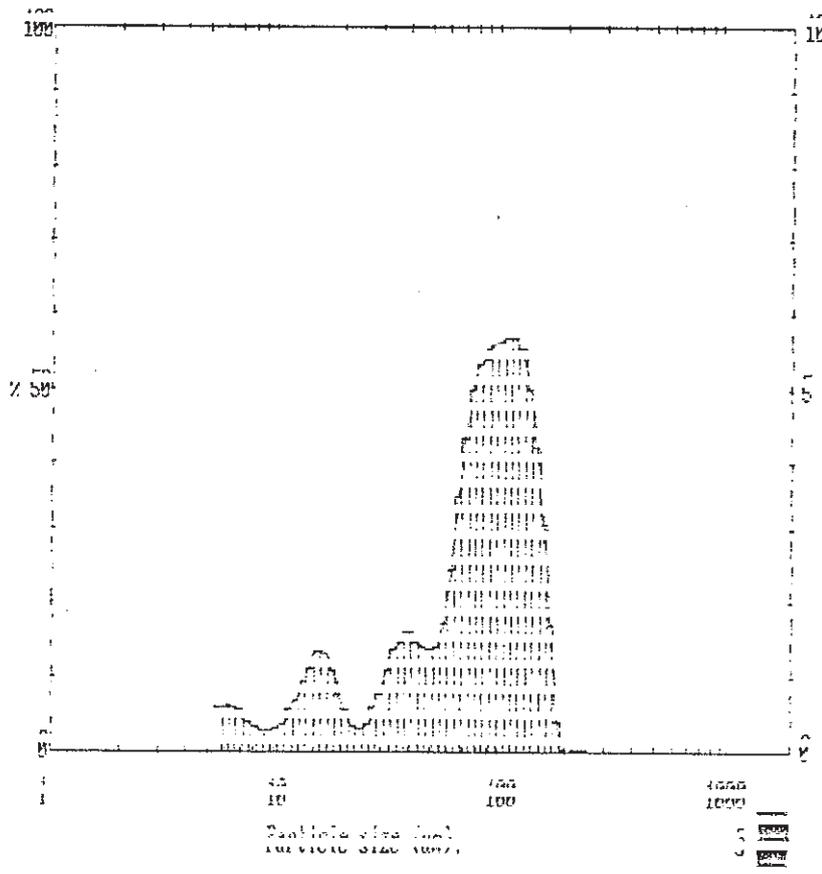
High Size	Under %	High Size	Under %	High Size	Under %	High Size	Under %	High Size	Under %	High Size	Under %	Beam < 50
504	100	104	100	114	99.7	124	99.5	134	99.4	144	99.3	214.0
504	100	106	100	106	97.8	117	73.1	121	64.4	126	55.9	27.90µm
498	100	110	100	99.6	96.6	114	77.8	119	62.7	127	50.3	
484	100	104	99.9	91.7	95.1	112	76.4	118	60.9	124	51.0	D13.21
472	100	100	99.9	85.3	93.3	108	75.3	112	58.8	117	48.8	11.06µm
392	100	176	99.9	79.2	91.4	125	74.1	136	58.1	147	46.5	
368	100	164	99.9	73.8	89.2	132	72.8	149	52.6	167	44.1	D15.09
339	100	153	99.9	69.6	87.3	138	71.5	159	48.2	184	41.6	75.55µm
315	100	142	99.9	63.8	85.2	148	70.1	179	43.0	208	39.7	
292	100	132	99.7	59.3	83.6	157	68.7	192	37.7			D16.01
272	100	123	99.3	55.0	82.0	168	67.3	212	33.0			5.83µm
Source = Sample Beam length = 14.3 mm Modal indep Log. Diff. = 3.029 Focal length = 200 mm Obscuration = 0.1576 Volume Conc. = 0.00447 Presentation = pill Volume distribution Sp.S.A 0.5426 m ² /cc												Div. 0.51 14.25µm



MYFD MELANGE FIN DE REMPLISSAGE
 5901 oil 14/1622 LOT 4015

High Size	Under Size	Sp. G.										
504	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
504	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
430	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
454	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
422	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
392	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
365	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
339	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
315	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
293	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00
273	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	1.00

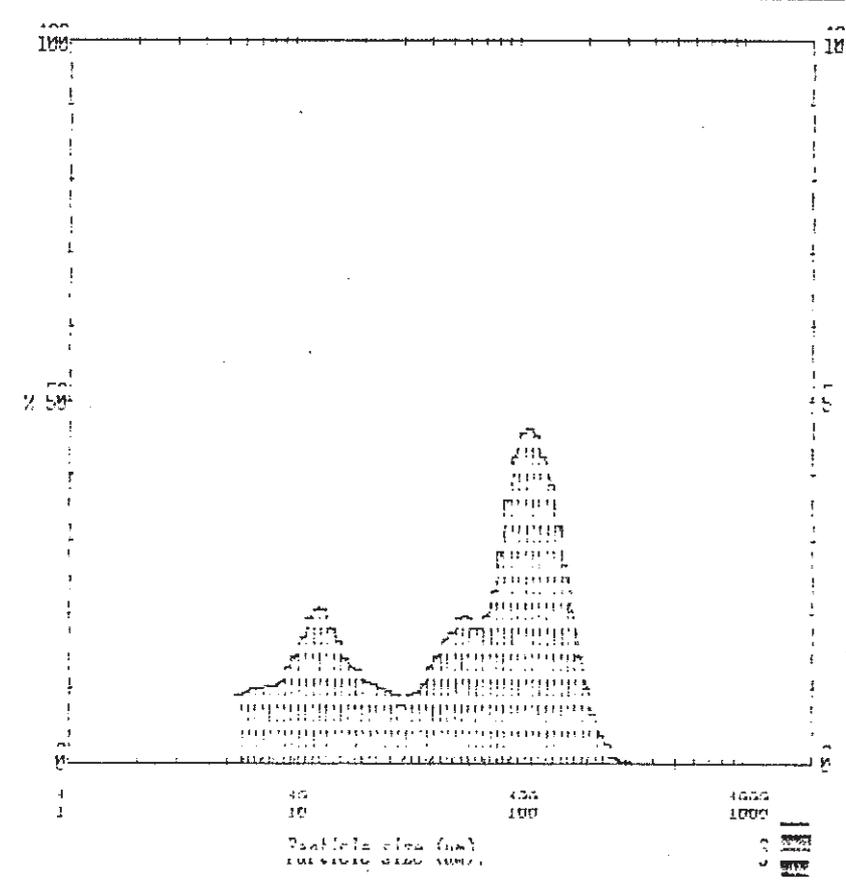
Source = Sample Beams length = 14.3 mm Model: Indr
 Log. Diff. = 4.483
 Focal length = 300 mm Obscuration = 0.2292 Volume Conc. = 0.0265%
 Presentation = oil Volume distribution Sp. G. 0.1670 pt/cm



MYFD MELANGE DEBUT DE REMPLISSAGE
 5901 pill 14-1400 LOT 4015

High Size	Under Size	Span										
524	100	1254	99.8	114	75.3	51.3	43.2	23.1	32.3	16.4	12.3	D14.01
504	100	1236	99.5	106	70.7	47.7	41.2	21.4	29.2	19.64	11.6	70.50um
499	100	1219	99.1	99.6	66.2	44.4	39.7	19.9	28.1	19.97	9.9	
454	100	1204	98.4	91.7	63.0	41.3	36.2	18.5	26.8	18.34	8.5	D13.01
422	100	1199	97.4	85.3	58.3	38.4	34.9	17.2	25.5	17.76	7.5	22.20um
392	100	1176	95.9	79.3	53.3	35.7	32.8	16.0	24.0	17.21	6.5	
365	100	1164	93.8	73.9	52.0	33.2	31.9	14.9	22.4	16.71	5.4	D11.0.01
339	100	1152	91.1	68.6	50.9	30.8	29.0	13.9	20.5	15.24	4.4	149.65um
315	100	1142	87.8	62.8	49.0	28.7	27.2	12.9	18.4	15.80	3.5	
293	99.9	1133	84.0	59.3	47.1	26.7	25.3	12.0	16.2			D10.0.11
273	99.9	1123	79.8	55.2	45.1	24.8	23.3	11.2	14.3			9.10um

Source = :Sample Beam length = 14.3 mm Model indep
 Log. Diff. = 2.025
 Focal length = 300 mm Obscuration = 0.2115 Volume Conc. = 0.0123%
 Presentation = pill Volume distribution Sp.S.A 0.2792 ml/cc



VIII.2- Dosage du principe actif dans les mélanges

LOT	MAX %	MIN %		d : max-min	écart-type	TOLERANCE 41,3 à 43,9%
3003	44,1	42,4	43,1 43 43 42,7 43,1 42,5 42,9 42,5	1,7	0,49	42,93
3004	44	42,9	43,5 43,4 43,1 43,4 43,3 43,5 43,2 43,5	1,1	0,28	43,39
3006	43,7	42,3	43,5 42,7 42,9 42,4 42,7 42,5 42,7 43,1	1,4	0,46	42,85
3009	42,8	42,2	42,5 42,5 42,4 42,4 42,8 42,5 42,5 42,5	0,6	0,18	42,51
3019	43	42,8	42,9	0,2		42,97
3018	43,2	42,7	43,1	0,5		42,99
3016	42,9	42,8	42,8	0,1		42,98
3015	43,5	42,8	43,1	0,7		43,13
4005	42,1	42	42,1	0,1		42,1
4015	43,5	43	43,4	0,5		43,3
4010	43	42,7	43	0,3		42,9

N.B. : périodiquement des vérifications sont faites sur 10 prélèvements. Les 3 derniers lots sont ceux étudiés dans cette partie.

Dans ce paragraphe nous constatons que les mélanges étudiés ne sont pas sous-dosés. Par contre, si on analyse les variances d'homogénéité des lots sur lesquels il a été fait 10 prélèvements, on constate une différence significative (de 0,03 pour le lot 3009 à 0,24 pour le lot 3003). Mais une corrélation entre ces variations et les dispersions de la répartition pour un même lot, n'a pas pu être mise en évidence.

VIII.3- Volume spécifique

LOT	V.S. NON TASSE ml/g	V.S TASSE (100 coups) ml/g	DIFFERENCE
3010	1,8	1,4	0,4
3015	1,7	1,2	0,5
3020	2,3	1,6	0,5
4015 <u>début de remplissage</u>	1,8	1,3	0,5
4015 <u>fin de remplissage</u>	1,4	1,3	0,1
4010 <u>début de remplissage</u>	1,6	1,2	0,4
4010 <u>fin de remplissage</u>	1,5	1,2	0,3

La densité apparente varie significativement d'un lot à l'autre. Il serait important de rechercher d'une part les paramètres qui l'affectent (granularité?), d'autre part, de vérifier son incidence sur le remplissage par une analyse des données antérieures. Si la mesure est objectivement pertinente, il convient d'en faire la meilleure exploitation et de l'utiliser comme indice de qualité technologique sinon elle est illusoire voire inutile.

VIII.4- Comparaison des gélules en début et fin de remplissage

Afin de pallier l'impossibilité de prélever le mélange en cours de remplissage dans la trémie, pour observer une éventuelle variation de caractéristique; nous avons prélevé, au cours du remplissage de deux lots de gélules K₀₅₀, un échantillon au début et un autre à la fin du lot.

Nous avons effectué une comparaison de moyenne pour déceler une différence de concentration en M_{yFD} entre ces stades de fabrication.

Chaque échantillon de 10 gélules a été analysé en double selon la procédure de dosage C.L.H.P. en vigueur.

Lot 1; K₀₅₀ début de remplissage:

moyenne = 49,77 mg
 écart-type = 1,59 mg
 minima = 47,62 mg
 maxima = 52,12 mg

Lot 1; K₀₅₀ fin de remplissage:

moyenne = 49,49 mg
 écart-type = 1,10 mg
 minima = 47,66 mg
 maxima = 51,56 mg

Comparaison des variances:

$$F = S^2_1 / S^2_2$$

$$F = 2,53 / 1,21 = \mathbf{2,09} \text{ (ddl = 19; 19)}$$

Il n'existe pas à $p = 0,95$ (risque $\alpha = 5\%$), de différence significative entre les variances.

Comparaison de moyennes:

$$t = (X_2 - X_1) / S_{\text{comb}} \sqrt{(n_1 + n_2) / n_1 \cdot n_2}$$

$$S^2_{\text{comb}} = [(n_1 - 1) \cdot S^2_1 + (n_2 - 1) \cdot S^2_2]$$

$$\text{D'où } t = \mathbf{0,63}; \text{ ddl} = 36$$

Il n'existe pas à $p = 0,95$ (risque $\alpha = 5\%$), de différence significative entre les moyennes.

Lot 2; K₀₅₀ début de remplissage:

moyenne = 49,33 mg
 écart-type = 0,90 mg
 minima = 48,24 mg
 maxima = 50,95 mg

Lot 2; K₀₅₀ fin de remplissage:

moyenne = 49,18 mg
 écart-type = 0,95 mg
 minima = 48,03 mg
 maxima = 51,01 mg

Comparaison des variances:

$$F = S^2_1 / S^2_2$$

$$F = 0,90 / 0,81 = 1,11 \text{ (ddl} = 19; 19)$$

Il n'existe pas à $p = 0,95$ (risque $\alpha = 5\%$), de différence significative entre les variances.

Comparaison de moyennes:

$$t = (X_2 - X_1) / S_{\text{comb}} \sqrt{(n_1 + n_2) / n_1 \cdot n_2}$$

$$S^2_{\text{comb}} = [(n_1 - 1) \cdot S^2_1 + (n_2 - 1) \cdot S^2_2]$$

$$D'où t = 0,48; \text{ddl} = 36$$

Il n'existe pas à $p = 0,95$ (risque $\alpha = 5\%$), de différence significative entre les moyennes.

VIII.5- Détails du mode de fabrication

VIII.5.1- Lien entre les données chiffrées et les données techniques: le journal de bord.

Pour analyser les cartes de contrôle et les résultats qui en découlent, les informations sur les événements qui se sont produits pendant la production sont indispensables. Ces informations doivent être regroupées dans un journal de bord. Il doit y être mentionné dans l'ordre chronologique:

- heures de mise en route et de pause
- réglages
- intervention sur les outils
- pannes
- incidents
- introduction d'une nouvelle matière.

Dans notre cas, en plus des données classiques (heure de mise en route, heure d'arrêt, nom de l'opérateur...), nous constatons que l'opérateur chargé du remplissage fait une pause de 12h20 à 13h. Pendant ce temps une autre personne prend le relais. Il est à noter que les arrêts d'une vingtaine de minutes, constatés sur les cartes de contrôle (vers 280 minutes de fonctionnement) ne correspondent pas à ce changement d'opérateur, mais à une répétition d'incidents mineurs comme la non éjection d'une gélule ou l'absence du chapeau de la gélule. Nous avons aussi constaté au moment de l'établissement des cartes de contrôle que la fabrication ne se fait pas en continu . En stoppant le remplissage durant la nuit (ou la fin de semaine), un lot est produit sur plusieurs jours. Nous savons maintenant que, statistiquement on peut considérer que nous avons plusieurs séries qui, du fait des variations extérieures potentielles (variation de la densité du mélange par exemple), ne seront pas obligatoirement identiques.

VIII.5.2- Historique

La consultation a posteriori de ces données permet de suivre l'évolution du processus à long terme. Par ce moyen nous avons pu faire deux constatations:

- les lots de 93 (3000) ont été faits avec la machine équipée de 8 compresse-doseurs alors que les lot 94 (4000) ont été remplis avec la machine équipée de 16 compresse-doseurs. Ce changement aurait amélioré l'homogénéité de la poudre dans l'anneau d'alimentation pour les lots 4000.

- nous avons recherché les produits ayant été remplis sur la même machine. Nous avons constaté qu'un produit dont la poudre-mélange avec un volume spécifique comparable à celui du mélange de K, a du être rempli sur une autre machine, à cause de grandes difficultés de remplissage. Ce produit est maintenant rempli sur une MG 37N. Nous avons étudié les différences entre ces deux machines.

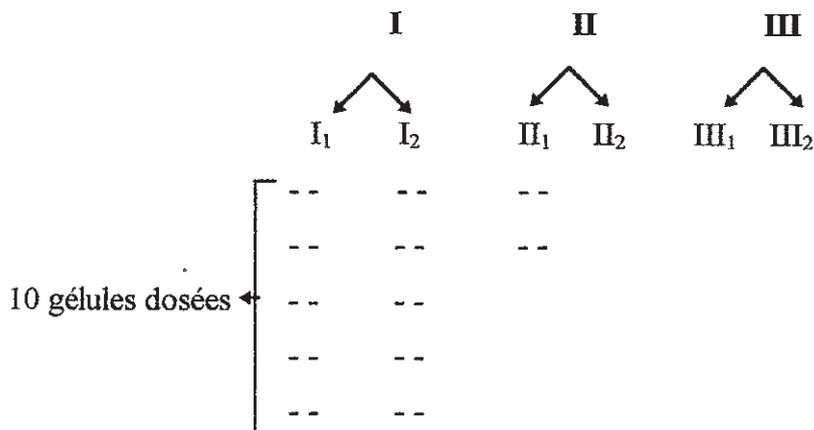
La MG 37N a une cadence linéaire de 100 000 gélules/heure. La MG compact a une cadence de 48 000 gélules/heure maximum (cadence à laquelle elle est utilisée). A cette vitesse d'utilisation le vide laissé par la carotte de prélèvement pourrait ne pas avoir le temps de revenir à la même densité que le reste du lit de poudre. De plus le système d'attaque des pistons diffère. Sur la MG compact le compresseo-doseur attaque le lit de poudre avec le piston en position basse, donc le contact se fait avec une surface plane; ce qui provoque un phénomène d'éclaboussure aléatoire. La carotte se forme ensuite par auto-pompage. Sur la MG 37N le compresseo-doseur attaque le lit de poudre avec le piston en position haute. De plus les bords du compresseo-doseur sont biseautés. Dans ce cas, il n'y a pas d'éclaboussures. La carotte se forme par compression.

La MG Compact apparaît plutôt comme une machine de développement. Son mode de fonctionnement et son utilisation à sa cadence maximum pourrait être une des causes de la dispersion trop importante du processus.

VIII.6- Influence des étapes de mélange et de remplissage sur la précision du dosage

Analyse de variance à deux facteurs hiérarchisés : mélange et remplissage subordonné au mélange (1 lot de mélange sert à plusieurs opérations de remplissage) afin de déterminer leur influence sur le dosage final par CLHP (10 gélules de chaque remplissage étant dosées).

Nous avons pris 6 lots de remplissage provenant de 3 lots de mélange selon le schéma suivant:



Résultats :

Source de variation	Sommes des carrés des écar	d.d.l.	Carré moyen	F
Facteur A : mélange	9.71	2	4.85	1.39 p= 0.25
Facteur B (dans A) : remplissage	10.44	3	3.48	1.48 p= 0.22
Résiduelle	126.74	54	2.34	
Total	146.91	59		

En tenant compte du facteur B, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les moyennes du facteur A ($p > 0.05$).

La variabilité des moyennes du facteur B, sous chaque niveau du facteur A, ne diffère pas significativement de zéro ($p = 0.05$).

Au seuil $\alpha = 0.05$, aucun des groupes ne diffère significativement d'un autre groupe.



⇒ 1) Variance résiduelle = $E^2_{\text{dosage/procédé}} = 2.34 \rightarrow$ erreur expérimentale sur le dosage/procédé = **1,5 mg**

⇒ 2) Erreur due au facteur A : mélange $\rightarrow S_A^2 = (CM_A - CM_{B/A}) / nq$

	(si B est aléatoire)	CM_A : carré moyen
	$= (4,85 - 3,48) / 20$	du facteur A
	$= 0,07$	
	\rightarrow 0,26 mg	$CM_{B/A}$: carré
		moyen du facteur
		B subordonné au
		facteur A

n : grandeur de l'échantillon

q : modalité de B

⇒ 3) Erreur due au facteur B: remplissage $\rightarrow S_B^2 = (CM_{B/A} - CM_R) / n$

	$= (3,48 - 2,34) / 10$	CM_R : carré moyen
	$= 0,11$	résiduel
	\rightarrow 0,33 mg	

Précisons que l'erreur expérimentale ainsi calculée, représente l'erreur du dosage sous l'influence de la fabrication et ne doit pas être assimilée:

- à l'erreur expérimentale intrinsèque du dosage, qui peut être quantifiée par l'erreur de reproductibilité que l'on peut appeler E^2_{analyse} ;

- ou à l'erreur globale de la production notée E^2_{Totale} , quantifiable par l'addition de E^2_{analyse} avec la dispersion du procédé de fabrication et l'erreur commise au stade de l'échantillonnage ($E^2_{\text{fabrication}}$).

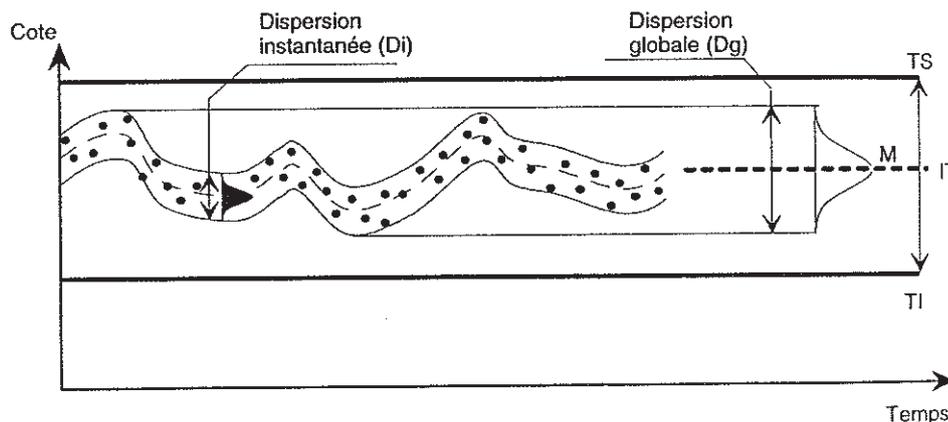
$$E^2_{\text{Totale}} = E^2_{\text{analyse}} + E^2_{\text{fabrication}} \quad \text{différent de } E^2_{\text{dosage/procédé}}$$

VIII.7- Capabilité machine C_m

Le calcul de la capabilité du procédé nous a fourni un moyen d'évaluation global d'un problème de qualité. Pour cela nous avons pris comme caractéristique la masse des gélules de K. En effet les influences du mélange, du milieu, des caractéristiques de la poudre, ... et du remplissage sont présentes dans chaque gélule de K, retranscrites par la masse de ces gélules. C'est ce qui a été démontré par le diagramme d'Ishikawa en subdivisant les facteurs influençant le procédé en "5 M" (Matériaux, Méthode, Main-d'oeuvre, Milieu et Machine).

La capabilité du procédé n'étant pas satisfaisante, nous devons détailler cette analyse. Si on élimine les 4 M: Matériaux, Méthode, Main-d'oeuvre et Milieu, on peut calculer la capabilité machine C_m qui correspond au maximum de ce que l'on peut obtenir sur cette machine. Alors que la capabilité du procédé nous donne une résultante de la dispersion globale, la capabilité de la machine nous donne une vision de la dispersion instantanée où interviennent très faiblement les autres facteurs. C'est tout au long de la production que les facteurs température (Milieu), homogénéité (Matériaux), ... vont influencer le remplissage.

Il est évident que si la capabilité de la géluleuse est insuffisante, le procédé ne peut pas être apte. En effet, les facteurs de variation s'ajoutant d'une façon plus ou moins prononcée selon la maîtrise de ceux-ci, C_p est inférieure à C_m . Dans la majorité des cas, l'expérience montre que pour un $C_p = 1,33$, C_m doit être égale à 2.



Il est possible de connaître C_m en calculant la dispersion d'une trentaine de gélules remplies en continu, à 117,5 mg, par une poudre parfaitement homogène et ne posant pas de problèmes au remplissage. Par les mêmes calculs que pour C_p , mais en prenant la dispersion instantanée ainsi obtenue, nous pouvons déduire C_m :

$$C_m = (T_s - T_i) / 6\sigma_i$$

Par l'évaluation quantitative du problème dans sa globalité puis par une subdivision en paramètres spécifiques, cette démarche suit la logique d'une enquête. Par contre pour réaliser une validation de procédé, il faut commencer par l'étude de la capacité machine, pour construire pas à pas la qualité du procédé. Si la machine se révèle inapte, la capacité du procédé ne pourra être atteinte.

IX - SUIVI INFORMATIQUE DU REMPLISSAGE : VR₄.

Comme nous l'avons vu, la M.S.P., en plus des études préliminaires de réflexion sur le procédé, requiert un certain nombre de calculs et de mises en forme graphique. C'est pourquoi, les entreprises utilisant cet outil pour améliorer la qualité de leur production, se sont pourvues de moyens informatiques permettant de réaliser les calculs et de dessiner des cartes de contrôle parallèlement à la saisie des données. Ces moyens permettent une surveillance "en direct". Dans ces conditions la M.S.P. remplit pleinement son rôle en donnant une image concrète et rapide de la qualité du procédé, permettant aux personnes impliquées de réagir avant qu'une détérioration trop importante ne se produise, limitant ainsi le nombre de non-conforme. Les réglages seront fondés sur les résultats statistiques et la vision graphique, et non plus sur des connaissances en partie subjectives. De plus, ces réglages seront effectués selon une procédure écrite intégrant les méthodes de diagnostic de la M.S.P., par une personne formée à cet outil.

Mais l'évolution actuelle est le suivi informatique relié à un système automate. Non seulement le logiciel exécute les calculs et les graphiques, mais il intègre différentes limites qui lui permettent de faire un diagnostic et de réagir en conséquence sur les réglages de la géluleuse. MG₂ propose, sur ce concept, le système VR (dans sa version 4) qui se subdivise en 3 parties reliées entre elles:

- un système de prélèvement et une balance

- un micro-ordinateur (et une imprimante)
- un automate agissant sur les commandes de la géluleuse.

16 gélules sont prélevées, correspondant aux 16 compresse-doseurs. Chaque gélule est pesée et mise en réserve dans une zone tampon quelques secondes, le temps au logiciel de reconnaître la fraction comme conforme ou non-conforme. Ce jugement se fait par rapport à différents critères préétablis.

- 3 limites de contrôle sont fixées: - limites internes, ou de tolérance
- limites externes, ou de sécurité
 - limites de moyenne.

Un pourcentage maximal de non-conforme, pour le lot, est calculé a priori par rapport aux limites internes, qui est appelé limite de défektivité. Le prélèvement des 16 gélules correspond à un plan d'échantillonnage permettant de rejeter la fraction (ou échantillon) si ce seuil de défektivité est reconnu dépassé dans l'analyse des poids de l'échantillon (P_0 ou AQL = 0,35). Ce rejet entraîne un arrêt de la machine. Pour accroître l'efficacité du plan d'échantillonnage, une prise en compte des fractions précédentes peut être demandée, afin d'augmenter la taille de l'échantillon et d'avoir une courbe d'efficacité avec une pente plus accentuée.

Si une gélule est en dehors des limites internes, son poids est souligné dans le listing. Si la fraction dont elle fait partie a une défektivité inférieure au seuil requis, la fraction est libérée, sinon elle est rejetée.

Si une gélule est en dehors des limites extérieures, elle est directement rejetée et il y a un arrêt machine automatique. Le système, après redémarrage par l'opérateur, recommencera son prélèvement à partir du compresse-doseur ayant donné la gélule incriminée.

- D'autres paramètres peuvent engendrer un arrêt machine: - gélule vide
- fragment de gélules sur un doseur
 - gélule manquante

Après chaque fraction, la moyenne doit être comprise dans les limites de la moyenne. Cette dernière est comparée à la valeur cible. Si le système détermine une différence statistiquement significative, l'automate peut effectuer une autorégulation en modifiant de quelques $10^{\text{ème}}$ de millimètres le volume de la cellule de dosage.

Ce système permet donc un suivi complet de la fabrication. Le listing final comporte:

- les caractéristiques du produit
- la date et l'heure du début de la fabrication et le nom de l'opérateur
- les limites internes et externes imposées
- un histogramme des poids
- le détail des fractions (poids et graphiques)
- un récapitulatif des poids ou fractions non-conformes
- un récapitulatif des arrêts machine et leurs causes
- une estimation de la dispersion des poids sur chaque compresse-doseur permettant un suivi de ces différentes pièces.
- une analyse du temps de production effectif, et du rendement.

D) CONCLUSION

I - ETUDE DE K.**I.1- Synthèse des observations**

L'étude du remplissage de M_{yFD} , nous a permis de constater que la répartition de la caractéristique de qualité n'est pas entachée de causes spéciales (ou assignables). En effet nous n'avons pas identifié de variations brusques et importantes dans les cartes de contrôle.

Par contre **la dispersion du poids des gélules**, qui reste à peu près constante d'un lot à l'autre, **est trop importante** pour assurer une production comprise dans l'intervalle de tolérance requis par les spécifications des normes internes.

Le rôle de l'Assurance Qualité est de proposer une démarche permettant d'accroître le niveau de qualité du procédé et de mettre en place des actions correctrices afin de rendre le procédé apte (cf logigramme p 42).

Nous pouvons tout d'abord réfléchir sur les possibilités d'augmenter l'homogénéité de la fabrication. Reprenons les paramètres "mélange" et "remplissage" qui nous sont apparus comme les étapes importantes et sensibles.

I.1.1- Le mélange

Au vu d'un historique assez long, le mélange ne semble pas sous-dosé. Sur 11 lots la moyenne est égale à 42,9% (cible: 42,6%). Par contre si nous comparons les variances des 4 lots sur lesquels ont été faits 10 prélèvements, on constate une différence significative.

Peut on imputer la forte dispersion du remplissage à une variabilité de l'homogénéité du mélange?

- ① Une corrélation entre la dispersion des résultats sur les tests d'homogénéité des mélanges et la dispersion du remplissage des lots correspondants, n'a pas pu être mise en évidence.
- ② En fait ce ne sont pas les caractéristiques intrinsèques du mélange au temps zéro qui peuvent être mises en causes, mais une possible variation au cours du temps (voûtage, percolation, densification...). Nous avons constaté que les difficultés de remplissage (réglages plus ou moins fréquents) ne sont pas constantes pour un même lot de mélange, mais varient avec le jour du

remplissage. Rappelons qu'une même opération de remplissage peut se faire sur plusieurs jours avec arrêts de la production la nuit ou la fin de semaine, sans remélange au moment du redémarrage de la production. Comment évolue le mélange dans le container durant ces temps de latence?

Au niveau du dosage des gélules, la comparaison des gélules de début de lot et de fin de lot, ne montre pas de différence. Les cartes n'indiquent pas de dérives durant les 2 ou 3 jours d'un remplissage, mais simplement une difficulté de réglage pour les 2 à 3 premières séquences, due à une densification probable de la poudre.

I.1.2- Géluleuse

Nous avons mis en évidence certaines limites de la MG compact (vitesse et technique de carottage), notamment vis à vis de la MG 37N. Nous pouvons nous demander si ce type de machine est apte à cette production. Nous avons déterminé que le procédé n'était pas capable, mais quelle est la part de la géluleuse dans cette faiblesse?

Dans notre cas, la dispersion du poids des gélules n'évolue pas d'une façon significative au cours d'une opération de remplissage, et d'un lot de remplissage à l'autre. Ce qui tend à prouver que la capabilité du procédé est proche de la capabilité de la machine, alimentée par le mélange de M_{yFD} . Ce qui semble montrer que les 4 autres facteurs (Matériaux, Main-d'oeuvre, Milieu et Méthode) sont bien maîtrisés, et que c'est la variation due à la géluleuse (Machine) qui est la plus visible. Pour savoir si la capabilité machine est réellement proche de la capabilité du procédé, ou si le mélange fait chuter l'aptitude intrinsèque de la géluleuse, nous devons calculer la capabilité machine comme nous l'avons vu précédemment. Cette expérimentation, nous donnerait l'aptitude maximum envisageable avec ce type de machine.

I.2- Actions à proposer

I.2.1- Réduction de la dispersion

- ♦ Faire des essais de remplissage en continu (travail en 3*8) afin de limiter les temps de latence et les modifications possibles du mélange.

- ♦ Rechercher la capabilité machine.

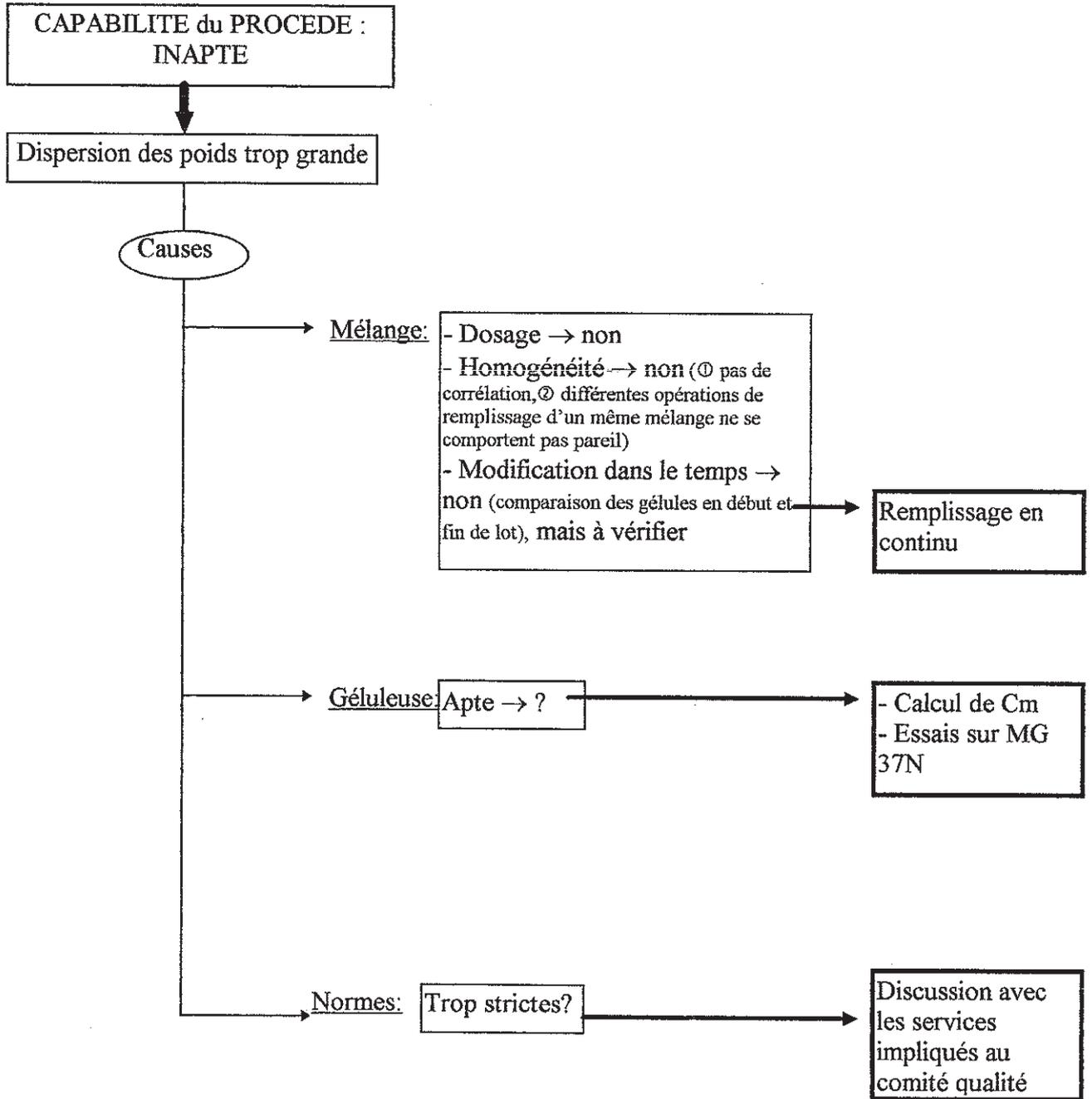
Il serait intéressant de calculer la dispersion des poids d'une trentaine de gélules remplies en continu, dans un laps de temps court avec un mélange parfaitement homogène et aux propriétés rhéologiques adéquates (par exemple: lactose fast flow et stéarate de magnésium).

- ♦ Faire des essais de remplissages sur la MG 37N suivi par des cartes de contrôle afin de faire une comparaison avec les remplissages effectués sur la MG compact.

I.2.2- Relation avec les normes internes

Si les essais précédemment envisagés démontrent que la MG compact a des performances inférieures à la MG 37N, la logique veut que la fabrication soit transférée. Mais un tel transfert demande une mise au point, une validation et des investissements particulièrement lourds. A ce moment, nous pouvons aussi nous interroger sur les normes Q.A.P. ($\pm 3\%$ de M_{yFD} par gélules). Il faut savoir qu'entre $\pm 3\%$ et $\pm 5\%$ de produit actif, il n'existe pas de différence pharmacologiquement importante. Rappelons que notre but est la qualité de nos produits et plus précisément dans notre cas, leur qualité thérapeutique. Une meilleure adéquation entre les normes imposées, les données techniques et financières de fabrication, et la qualité thérapeutique des produits pourrait être rediscutée.

Résumé:



II - LA M.S.P..

L'évolution vers des produits de plus en plus faiblement dosés en raison de l'activité croissante des molécules thérapeutiques, et la progression vers des cadences de production de plus en plus élevées, requièrent des connaissances de plus en plus fines et rapides. Les entreprises sont aussi confrontées à une concurrence de plus en plus sévère. Un haut niveau de qualité des produits est aujourd'hui un facteur vital pour les industries et une obligation déontologique pour les industries pharmaceutiques.

La M.S.P. est basée sur deux approches fondamentales:

- la connaissance approfondie d'un procédé, par un travail commun de synthèse
- les calculs statistiques: suivi par carte de contrôle
mesure de capabilité.

Elle motive une recherche poussée et précise. Or la meilleure connaissance des phénomènes a toujours eu comme conséquence l'amélioration et le progrès.

Les calculs statistiques, s'ils sont convenablement appliqués, permettent de concrétiser des problèmes difficilement jugeables a priori. Les éléments chiffrés sont la **base commune des discussions** entre les différents services. La production englobe tous les stades du produit, de la matière première jusqu'au contrôle, en passant évidemment par la fabrication. Lorsqu'une défaillance du procédé est perçue, la vision du problème et des solutions à y apporter, peuvent être déformées par son activité quotidienne et le schéma de réflexion propre à chaque secteur. La neutralité des résultats statistiques peuvent servir de passerelle entre différentes personnes. Pour que l'objectivité et les conclusions de la M.S.P. soient acceptées, il est impératif que l'ensemble de l'équipe constituée soit formée à cette technique.

La M.S.P. permet de révéler le problème de fond, et ensuite les préoccupations de chacun sont prises en compte afin d'élaborer une démarche commune qui doit s'inscrire dans une structure guidée par les conclusions des différentes étapes de la M.S.P..

Mais la M.S.P. ne doit pas intervenir, uniquement pour résoudre un problème. Des bénéfices importants de cette méthode se trouvent dans la possibilité de **pilotage du procédé**. Des cartes de contrôle adaptées vont suivre le procédé tout au long de son existence et

préviendront les dérives et altérations susceptibles d'engendrer des non-conformes, ce qui se traduit par une **diminution des coûts de fabrication**. C'est aussi une source de renseignements pour l'Assurance Qualité pour des analyses historiques, pouvant servir de base à de nouveaux projets, et pour rationaliser les plans de contrôles, d'où la possibilité d'une **baisse des coûts de contrôle**.

En effet, on peut imaginer qu'une connaissance et une bonne maîtrise de la fabrication en amont, puissent alléger l'analyse des produits finis. Nous pouvons considérer que si les tests de dosage et d'homogénéité sur le mélange sont corrects (pas de sous-dosage et une bonne homogénéité sur 10 points) et que si un prélèvement de 45 gélules pesées ne révèle qu'une ou deux gélules (selon l'AQL désirée) en dehors des normes (correspondantes à une teneur correcte en principe actif), le lot peut être accepté (au niveau du dosage). Ce plan de contrôle présente une efficacité nettement supérieure à un dosage de 10 gélules avec un coût bien inférieur.

La M.S.P. doit aussi intervenir dans la **validation** et la mise en place d'une nouvelle fabrication ou d'un **changement d'échelle**. La connaissance du procédé et de son aptitude, dès sa mise en route fournit un repère non négligeable, qui fait souvent défaut à l'Assurance Qualité pour des discussions futures, et permet de mesurer concrètement les progrès réalisés par les démarches d'optimisation.

Nous avons aussi constaté que ce type d'étude permet d'établir une **relation entre les spécifications requises et les possibilités du procédé**. Des normes fixées par avance ne tenant pas compte des contraintes techniques et du cumul des erreurs acceptables à chaque étapes de la production, peuvent se révéler trop contraignantes. Par contre il est possible, pour les responsables qui fixent ces tolérances, de calculer l'erreur totale de production à partir des études statistiques sur le procédé et sur la validation des techniques d'analyse.

$$E^2_{\text{totale}} = E^2_{\text{analyse}} + E^2_{\text{fabrication}}$$

E^2_{totale} : variance globale

E^2_{analyse} : variance de reproductibilité de la méthode d'analyse

$E^2_{\text{fabrication}}$: variance de l'erreur globale des étapes de fabrication

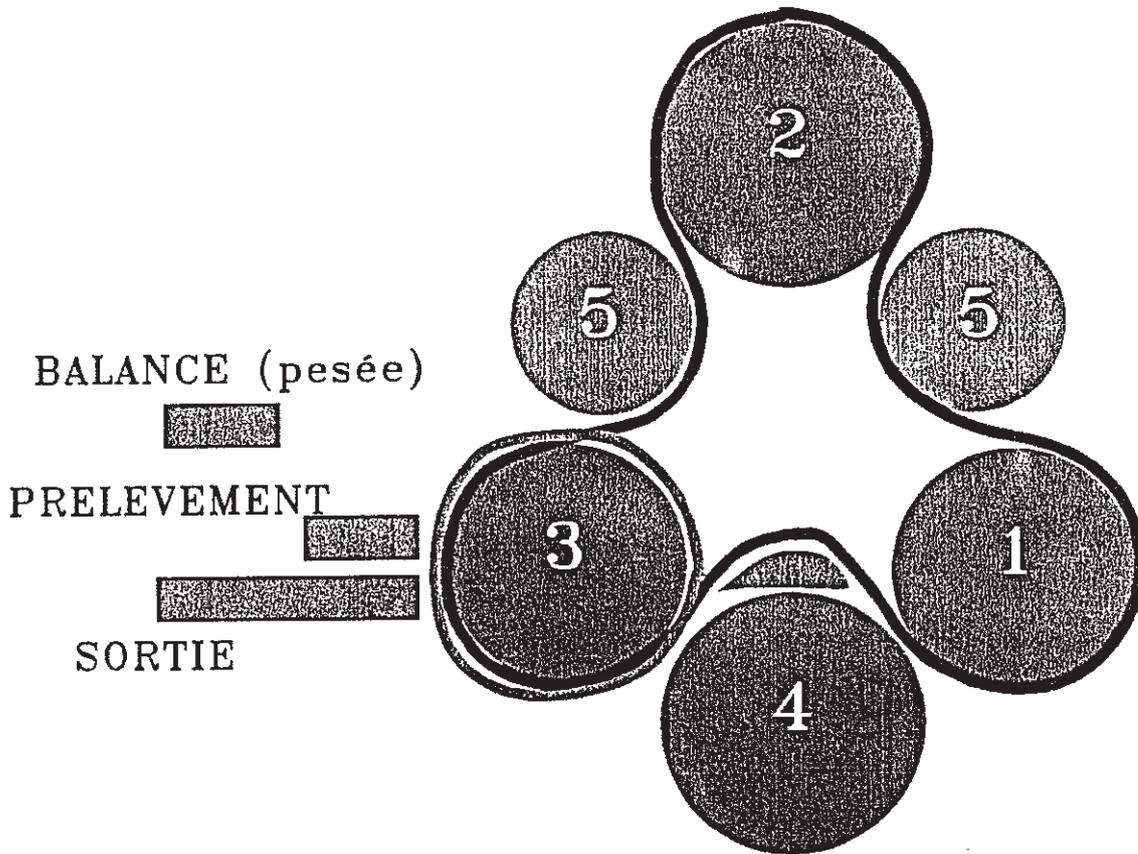
Le lien entre les données industrielles et pharmaceutique peuvent se faire à ce niveau en comparant E_{totale} à l'écart pharmacologiquement significatif d'un point de vue thérapeutique ou toxicologique.

La qualité totale n'est pas un état, mais une recherche permanente. L'aspect dynamique et évolutif de la M.S.P. se prête tout à fait à cette recherche. Elle est donc un outil majeur qui doit participer, avec les autres atouts que possède l'entreprise (la formation, les systèmes de communication...) à l'obtention de la qualité. Et rappelons que sa mise en place ne peut se faire efficacement et durablement que si la politique de qualité fait partie de la stratégie de l'entreprise au plus haut niveau, et si elle se dote d'une structure et de moyens adéquats.

GELULEUSE MG2 COMPACT

CARACTERISTIQUES
GENERALES

CONSTRUCTEUR	MG2
TYPE MACHINE	COMPACT 02
ANNEE DE CONSTRUCTION	1990
MODIFIEE EN 1994 (02) AVEC V.R	
PRODUCTION HORAIRE	48000 GELULES
TENSION D'ALIMENTATION	410 V 50HZ
TENSION SECONDAIRE	24 V
AIR	
COMPRI ME	
VIDE	



1 ALIMENTATION/ORIENTATION/OUVERTURE

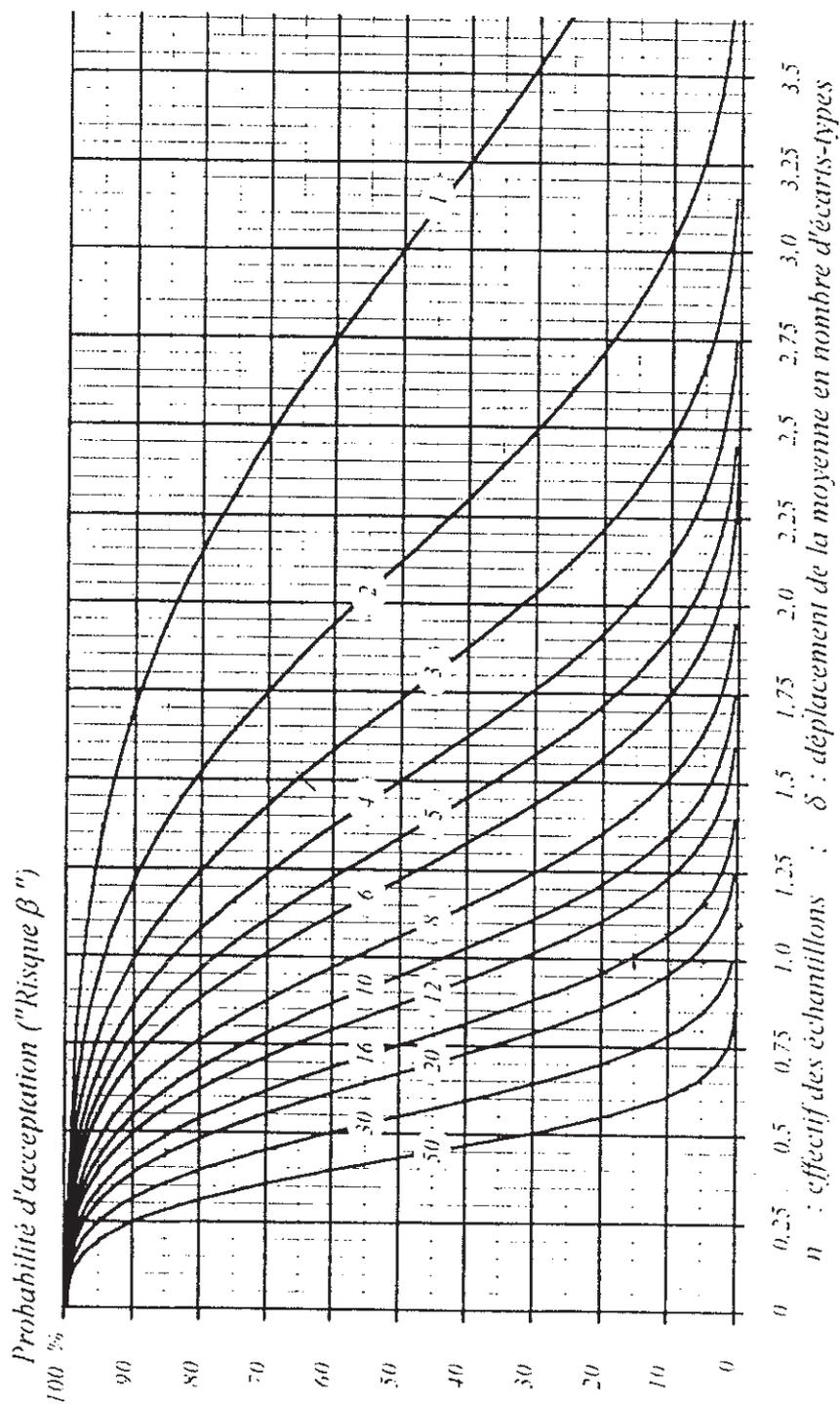
2 DOSAGE / REMPLISSAGE

3 FERMETURE / EJECTION

4 TETES EN ATTENTE

5 GUIDAGES

RISQUE β



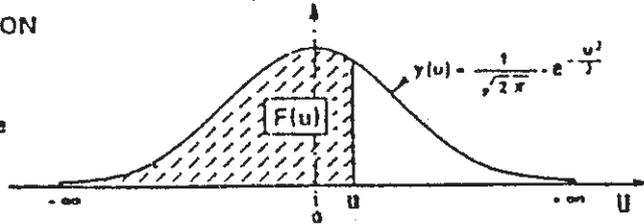
Courbes d'efficacité de cartes aux mesures, type Shewhart
(Risque $\alpha = 0,27\%$).

TABLES DE u et Z

FONCTION DE RÉPARTITION

Extraits de la table de la fonction intégrale de la loi normale centrée, réduite $\mathcal{N}(0; 1)$

$F(u) = \Pr(U < u)$



u	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0.0	0,5000	0,5040	0,5080	0,5120	0,5160	0,5199	0,5239	0,5279	0,5319	0,5359
0.1	0,5398	0,5438	0,5478	0,5517	0,5557	0,5596	0,5636	0,5675	0,5714	0,5753
0.2	0,5793	0,5832	0,5871	0,5910	0,5948	0,5987	0,6026	0,6064	0,6103	0,6141
0.3	0,6179	0,6217	0,6255	0,6293	0,6331	0,6368	0,6406	0,6443	0,6480	0,6517
0.4	0,6554	0,6591	0,6628	0,6664	0,6700	0,6736	0,6772	0,6808	0,6844	0,6879
0.5	0,6915	0,6950	0,6985	0,7019	0,7054	0,7088	0,7123	0,7157	0,7190	0,7224
0.6	0,7257	0,7290	0,7324	0,7357	0,7389	0,7422	0,7454	0,7486	0,7517	0,7549
0.7	0,7580	0,7611	0,7642	0,7673	0,7704	0,7734	0,7764	0,7794	0,7823	0,7852
0.8	0,7881	0,7910	0,7939	0,7967	0,7995	0,8023	0,8051	0,8078	0,8106	0,8133
0.9	0,8159	0,8186	0,8212	0,8238	0,8254	0,8289	0,8315	0,8340	0,8365	0,8389
1.0	0,8413	0,8438	0,8461	0,8485	0,8508	0,8531	0,8554	0,8577	0,8599	0,8621
1.1	0,8643	0,8665	0,8686	0,8708	0,8729	0,8749	0,8770	0,8790	0,8810	0,8830
1.2	0,8849	0,8869	0,8888	0,8907	0,8925	0,8944	0,8962	0,8980	0,8997	0,9015
1.3	0,9032	0,9049	0,9066	0,9082	0,9099	0,9115	0,9131	0,9147	0,9162	0,9177
1.4	0,9192	0,9207	0,9222	0,9236	0,9251	0,9265	0,9279	0,9292	0,9306	0,9319
1.5	0,9332	0,9345	0,9357	0,9370	0,9382	0,9394	0,9406	0,9418	0,9429	0,9441
1.6	0,9452	0,9463	0,9474	0,9484	0,9495	0,9505	0,9515	0,9525	0,9535	0,9545
1.7	0,9555	0,9564	0,9573	0,9582	0,9591	0,9599	0,9608	0,9616	0,9625	0,9633
1.8	0,9641	0,9649	0,9656	0,9664	0,9671	0,9678	0,9686	0,9693	0,9699	0,9706
1.9	0,9713	0,9719	0,9726	0,9732	0,9738	0,9744	0,9750	0,9756	0,9761	0,9767
2.0	0,9772	0,9779	0,9783	0,9788	0,9793	0,9798	0,9803	0,9808	0,9812	0,9817
2.1	0,9821	0,9826	0,9830	0,9834	0,9838	0,9842	0,9846	0,9850	0,9854	0,9857
2.2	0,9861	0,9864	0,9868	0,9871	0,9875	0,9878	0,9881	0,9884	0,9887	0,9890
2.3	0,9893	0,9896	0,9898	0,9901	0,9904	0,9906	0,9909	0,9911	0,9913	0,9916
2.4	0,9918	0,9920	0,9922	0,9925	0,9927	0,9929	0,9931	0,9932	0,9934	0,9936
2.5	0,9938	0,9940	0,9941	0,9943	0,9945	0,9946	0,9948	0,9949	0,9951	0,9952
2.6	0,9953	0,9955	0,9956	0,9957	0,9959	0,9960	0,9961	0,9962	0,9963	0,9964
2.7	0,9965	0,9966	0,9967	0,9968	0,9969	0,9970	0,9971	0,9972	0,9973	0,9974
2.8	0,9974	0,9975	0,9976	0,9977	0,9977	0,9978	0,9979	0,9979	0,9980	0,9981
2.9	0,9981	0,9982	0,9982	0,9983	0,9984	0,9984	0,9985	0,9985	0,9986	0,9986

Table pour les grandes valeurs de u

u	3,0	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,8	4,0	4,5
F(u)	0,99865	0,99904	0,99931	0,99952	0,99966	0,99976	0,999841	0,999928	0,999968	0,999997

Nota : La table donne les valeurs de F(u) pour u positif. Lorsque u est négatif, il faut prendre le complément à l'unité de la valeur lue dans la table.

Exemple : pour $u = +1,37 \rightarrow F(u) = 0,9147$
 pour $u = -1,37 \rightarrow F(u) = 0,0853$

BIBLIOGRAPHIE

- ♦ [1] AFNOR
Recueil des normes françaises, Statistique tome 1 & 2, 1993.
- ♦ [2] AFNOR
Guide pour la mise en place de la maîtrise statistique des processus
X 06 . 030, 1992.
- ♦ [3] AFNOR
Guide pour la mise en place de la maîtrise statistique des processus
X 06 . 031, 1994.
- ♦ [4] G. BAILLARGEON
Plan d'échantillonnage en contrôle de la qualité
S.M.G., Québec, 1990.
- ♦ [5] G. BAILLARGEON
Maîtrise statistique des procédés
S.M.G., Québec, 1992.
- ♦ [6] P. le GOFF
Science des systèmes industriels et génie chimique
dans Galénica 3: Génie pharmaceutique, Lavoisier, Paris, 1982, pp 37 à 70.
- ♦ [7] I.S.O.
Normes I.S.O. 9000 / DIS 9000-2 / 9000-3 / 9001 / 9002 / 9003 / 9004-2.
- ♦ [8] J.L. LAMOUILLE, B. MURRY et C. POTIE
La maîtrise statistique des procédés, démarche et outils
AFNOR Gestion, Paris, 1989.

- ♦ [9] E. A. LEHTIHET et GUNASENA
Statistical models for the relationship between production errors and the position tolerance of a hole
Annals of the CIRP, vol 39 (1) (1990).

- ♦ [10] H. MAILLOLS
Eléments de statistiques
Cours IPIM, 1994.

- ♦ [11] C. MATHIS, J. BOSSERT, A. STAMM et A. CUINE
Capsules dures ou gélules
dans Galenica 6: poudre et formes unitaires, Lavoisier, Paris, 1984, pp 319 à 351.

- ♦ [12] C. MERLE et Y. POURCELOT
Le mélange des poudres
dans Galenica 6: poudre et formes unitaires, Lavoisier, Paris, 1984, pp 239 à 263.

- ♦ [13] A. Palsky - R. FIORENTINO
Maîtrise des processus continus
AFNOR, Paris, 1994.

- ♦ [14] J. PHILIPPE
Méthodes statistiques en pharmacie et chimie
Masson, Paris, 1967.

- ♦ [15] M. PILLET
Appliquer la maîtrise statistique des procédés MSP / SPC
Organisation, Paris, 1995.

- ♦ [16] R. J. POND
Fundamentals of statistical quality control
Macmillon college, New York, 1994.

- ♦ [17] C. POTIE
Diagnostic qualité, méthode d'expertise et d'investigation
AFNOR Gestion, Paris, 1993.

- ♦[18] RAPPORT D'UNE COMMISSION S.F.S.T.P.
Guide de validation analytique - S.T.P. Pharma Pr 2 (4), 205-226 (1992).

GLOSSAIRE

A.M.M.:	Autorisation de Mise sur le Marché.
A.R.L.:	Average Run Length.
C.L.H.P.:	Chromatographie Liquide Haute Performance.
CUSUM:	Cumulative Sum.
E.W.N.A.:	Exponentially Weighted Moving Average.
F.D.A.:	Food and Drug Administration.
K.F.:	Karl Fischer (méthode de dosage micrométrique de l'eau).
L.I.C.:	Limite Inférieure de Contrôle.
L.S.C.:	Limite supérieure de Contrôle.
P.O.M.:	Période Opérationnelle Moyenne.
Q.A.P.:	Quality Assurance Profil.
S.F.S.T.P.:	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutique.

Table des matières

PRESENTATION	7
1- Problème soumis.....	7
2- Caractéristiques et spécifications du produit.....	8
3- Extrait du jugement Barr / F.D.A.....	9
ETUDE PRELIMINAIRE	13
<u>I - ETUDE DU DOSAGE ANALYTIQUE</u>	13
I.1- Recherche des points critiques.....	13
I.2- Points de revalidations.....	16
I.3- Conclusion.....	19
<u>II - CONNAISSANCE DES PARAMETRES DE FABRICATION</u>	19
II.1- Matériel utilisé.....	19
II.2- Etapes.....	21
II.3- Résultats de validation.....	22
II.4- Recherches des points critiques.....	23
II.4.1- Diagramme de Pareto	23
II.4.2- Diagramme d'Ishikawa	24
II.4.3- Vision par étape de fabrication.....	26
<u>III - PREMIERE ETUDE DE LA FABRICATION</u>	28
III.1- Normes Q.A.P. / Spécifications A.M.M.....	28
III.2- Remise dans le contexte, filiation des lots.....	29
III.3- Normes de remplissage.....	33
<u>IV - CONCLUSION PARTIELLE</u>	36

ETUDE PAR LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCÉDES

(Statistical Process Control)

39

<u>I - DEFINITION.....</u>	39
<u>II - UTILISATION ET BUT DE LA M.S.P.....</u>	39
II.1- But de la M.S.P.....	39
II.2- Les étapes dans ce type d'étude.....	40
II.3- Vocabulaire propre à la M.S.P.....	43
<u>III - RAPPEL DES BASES STATISTIQUES.....</u>	43
III.1- Caractéristiques de la distribution normale.....	44
III.2- Propriétés importantes de la loi normale.....	45
III.3- La distribution normale réduite.....	46
III.4- Vérification de la normalité d'une distribution.....	46
<u>IV - GENERALITES SUR LES CARTES DE CONTROLE.....</u>	46
<u>V - CARTES DE CONTROLE POUR GRANDEURS MESURABLES.....</u>	47
V.1- Généralités.....	47
V.1.1- Différents types de cartes.....	47
V.1.2- Mise en oeuvre.....	48
V.1.3- Fondement statistique.....	49
V.1.4- Diagnostic.....	55
V.1.5- Récapitulatif.....	63
V.2- application sur le cas.....	63
V.2.1- Elaboration des cartes.....	64
V.2.2- Diagnostic.....	90
V.2.3- Jugement par analyse de variance des lots étudiés.....	92
<u>VI - EVALUATION DE LA CAPABILITE.....</u>	92
VI.1- Généralités.....	92
VI.1.1- Estimation de la proportion de non-conformes.....	93

VI.1.2- Indices de capabilité.....	96
VI.1.3- Limites des indices de capabilité.....	99
VI.2- Application au cas étudié.....	100
VI.2.1- Calcul du pourcentage de non-conforme et des indices.....	100
VI.2.2- Interprétation.....	105
VI.2.3- Calcul de probabilité.....	106
<u>VII - AUTRES CARTES DE CONTROLE.....</u>	107
VII.1- Carte CUSUM.....	107
VII.1.1- Calcul des sommes cumulées des écarts.....	107
VII.1.2- Méthode FIS CUSUM.....	110
VII.1.3- Carte CUSUM avec masque en V.....	111
VII.2- Carte EWMA.....	113
VII.3- Carte de contrôle pour petites séries.....	115
VII.3.1- Problèmes posés par les petites séries.....	115
VII.3.2- Possibilité de modification.....	116
VII.3.3- Mise en place des cartes de contrôle pour petites séries.....	117
<u>VIII - VOIES DE RECHERCHE ENVISAGEABLES.....</u>	120
VIII.1- Granulométrie (matière première et mélange).....	120
VIII.2- Dosage du principe actif dans les mélanges.....	126
VIII.3- Volume spécifique.....	127
VIII.4- Comparaison des gélules en début et fin de remplissage.....	127
VIII.5- Détails du mode de fabrication.....	129
VIII.5.1- Lien entre les données chiffrées et les données techniques: le journal de bord.....	129
VIII.5.2 Historique.....	130
VIII.6- Influence des étapes de mélange et de remplissage sur la précision du dosage.....	132
VIII.7- Capabilité machine Cm.....	134
<u>IX - SUIVI INFORMATIQUE DU REMPLISSAGE : SYSTEME VR₄.....</u>	135

CONCLUSIONS**138**

<u>I - ETUDE DE K</u>	138
I.1- Synthèse des observations.....	138
I.2- Actions à proposer.....	139
<u>II - LA M.S.P.</u>	142
Annexe - 1: Géluleuse MG2 Compact	145
Annexe - 2: Risque β	148
Annexe - 3: Tables de u et Z	150
Bibliographie	153
Glossaire	156
Table des matières	157



MOTS CLEFS:

- ◆ ASSURANCE QUALITE
- ◆ CAPABILITE
- ◆ CARTES DE CONTROLE
- ◆ CONTROLE STATISTIQUE
- ◆ GELULES
- ◆ INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
- ◆ MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES

RESUME:

La Maîtrise Statistique des Procédés (M.S.P.) est un outil devenu indispensable au système qualité d'une entreprise. Ses aspects dynamiques et évolutifs se prêtent à une recherche de la qualité totale.

La M.S.P. est un ensemble d'actions pour évaluer, régler et maintenir un procédé capable de fournir des produits conformes aux spécifications. Cette technique est basée sur deux approches fondamentales: - une connaissance approfondie d'un procédé par un travail commun de synthèse

- les calculs statistiques servant au suivi par cartes de contrôle et à la mesure de capacité.

L'approche d'un problème de qualité par la M.S.P. fournit une plate-forme commune à tous les acteurs de l'entreprise. C'est aussi un excellent moyen de mesure des actions menées, aboutissant à une responsabilisation accrue du personnel.

La M.S.P. peut s'appliquer à différents types d'activité. L'étude d'un cas concret nous permet d'appréhender les bénéfices que l'industrie pharmaceutique peut tirer de son utilisation, en faisant le lien entre les exigences industrielles et pharmacologiques.

