

E. N. S. T

المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيا
Ecole Nationale Supérieure de Technologie
The National Higher School of Technology



Department of Industrial
Engineering & Maintenance

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيا

École nationale supérieure de technologie
Département Génie Industriel et Maintenance

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme
D'INGÉNIEUR d'État

Filière
Génie Industriel

Spécialité
Génie Industriel

Thème
**Modélisation, Simulation et optimisation des
procédés industriels**

Réalisé par
BOUTRICHE Wassila Doudja, AYATE Hadjer

Les membres de Jury

MESLOUB Mohammed	Président
REZKI Nafissa	Promoteur
REZGUI Wail	Co-Promoteur
TALBI Tayeb	Examineur

Alger, le 26 / 06 /2023(14)

Année universitaire 2022-2023



CERTIFICATE OF PARTICIPATION

This Certificate Is Proudly Presented To

Boutriche Wassila Doudja

Co-author: Ayate Hadjer

attended the First National Conference On Industrial Engineering And Sustainable Development

CIESD'23 held on May 27-28, 2023 organized by University of Relizane

with a presentation entitled

Softwares for Modeling, Simulation and Optimization of industrial processes



Pr. YSSAAD Benyssaad
President of the scientific committee



Dr. Baghdadi Djilali
Dean of the Faculty of science and technology



CERTIFICATE OF PARTICIPATION

This Certificate Is Proudly Presented To

Ayate Hadjer

Co-author: Boutriche Wassila Doudja,

attended the First National Conference On Industrial Engineering And Sustainable Development

CIESD'23 held on May 27-28, 2023 organized by University of Relizane

with a presentation entitled

Perfomance improvement using the six sigma methodology : a case study in the pharmaceutical industry



Pr. YSSAAD Benyssaad
President of the scientific committee



Dr. Baghdadi Djilali
Dean of the Faculty of science and technology

Table de matière

Remerciement.....	4
Liste des Figures.....	5
Liste des Tableaux.....	7
Abréviations.....	8
Introduction Générale.....	10
Partie I: Partie Théorique.....	12
Chapitre I.1: Contexte de l'étude.....	12
I.1.1 Introduction.....	12
I.1.2 Entreprise de stage.....	12
I.1.2.1 Contexte.....	12
I.1.2.2 Informations générales.....	13
I.1.2.3 Infrastructure.....	14
I.1.2.4 Structure du système de gestion de la qualité.....	14
A. Système d'assurance qualité pharmaceutique.....	14
B. Documentation.....	15
I.1.2.5 Production.....	16
I.1.2.6 Assurance qualité.....	16
I.1.2.7 Auto-inspection.....	16
I.1.3 Présentation Ibuprofène.....	17
I.1.3.1 Introduction.....	17
I.1.3.2 Historique.....	17
I.1.3.3 Propriétés chimiques du médicament étudié.....	17
I.1.3.4 Pharmacologie.....	17
I.1.3.5 Application thérapeutique.....	18
I.1.3.6 Effets indésirables.....	18
I.1.4 Conclusion.....	18
Chapitre I.2: Méthodes et Outils.....	19
I.2.1 Introduction.....	19
I.2.2 Simulation des systèmes.....	19
I.2.2.1 Introduction.....	19
I.2.2.2 Méthodes de simulation.....	19
A. Simulation d'événements discrets.....	20
B. Dynamique des systèmes.....	20
C. Simulation basée sur des agents.....	21
D. Autres méthodes.....	21
I.2.3 Méthodologie 6 sigma.....	22
I.2.3.1 Introduction.....	22
I.2.3.2 Avantages de Six Sigma.....	23
I.2.3.3 Limites de Six Sigma.....	23
I.2.3.4 Applications de Six Sigma.....	23
I.2.3.5 Difficultés de mise en œuvre du Six Sigma.....	23

I.2.3.6 Méthodologie.....	25
I.2.4 Conclusion.....	26
PARTIE II: Étude de cas.....	27
Chapitre II.1: Modélisation de la chaîne de production sous Arena.....	27
II.1.1 introduction.....	27
II.1.2 Comparaison et choix de logiciel.....	28
II.1.3 Modélisation sous Arena.....	29
II.1.3.1 Description des bibliothèques.....	29
II.1.3.2 Méthodologie de collecte de données.....	30
II.1.3.3 Description des process.....	30
A. Étape de préparation sous Arena.....	31
B. Étape compression sous Arena.....	34
C. Étape pelliculeuse sous Arena.....	36
D. Étape conditionnement sous Arena.....	37
E. Pannes et arrêt.....	39
II.1.4 Modèle de l'usine et animation.....	43
II.1.5 Simulation, analyse et interprétation des résultats.....	43
II.1.5.1 Contexte général de la simulation.....	43
II.1.5.2 Objectifs de la simulation.....	43
II.1.5.3 Méthodologie de la simulation.....	44
A. Analyse et modélisation.....	44
B. Programmation et expérimentation.....	44
C. Interprétation.....	44
II.1.5.4 Simulation des systèmes de production.....	44
II.1.5.5 Apports de la simulation aux SDP.....	45
II.1.5.6 Décomposition des SDPs point de vue de la simulation.....	45
II.1.6 Objectif de simulation dans ce projet.....	46
II.1.7 Vérification du modèle et résultats de la simulation.....	46
II.1.7.1 Vérification des compteurs au long de la ligne.....	46
II.1.7.2 Résultats de la simulation.....	50
II.1.8 Conclusion.....	53
Chapitre II.2: Optimisation Six Sigma.....	55
II.2.1 Introduction.....	55
II.2.2 Méthodologie de recherche.....	55
II.2.3 L'approche par étude de cas.....	56
II.2.3.1 Définir.....	56
II.2.3.2 Mesurer.....	56
II.2.3.3 Analyser.....	64
II.2.3.4 Améliorer.....	64
II.2.3.5 Contrôler.....	64
II.2.4 Résultats et discussion.....	65
II.2.4.1 Avantages et bénéfices.....	65
II.2.4.2 Résultats de la simulation Arena après amélioration du système:.....	66
II.2.4.3 Conclusion partielle.....	67
II.2.4.4 Discussions de solutions possibles hors 6 Sigma.....	67
II.2.5 Conclusion.....	68

Conclusion générale.....	69
Références bibliographiques.....	70
Annexes.....	73
Annexe A.....	73
Annexe B.....	74
Résumé.....	78
Abstract.....	79
ملخص.....	79

Remerciement

On tient à exprimer notre profonde gratitude et ma reconnaissance à Merinal pour nous avoir donné l'occasion inestimable d'effectuer notre stage dans le cadre de la finalisation du projet de fin d'études, particulièrement Mr. Sofiane Hellal et son équipe pour son mentorat constant, ses encouragements et ses précieux conseils, qui ont grandement contribué à la réussite du stage.

Enfin, on tient à exprimer nos remerciements au département GIM de l'école ENST, ainsi qu'à nos encadreurs Dr. Nafissa Rezki et Dr. Wail Rezgui, membres du jury, personnels et staff impliqués dans notre parcours. Votre soutien inestimable, votre expertise et vos précieux conseils ont joué un rôle déterminant dans la réussite de notre projet de fin d'études. On est honoré d'avoir eu l'opportunité de bénéficier de votre accompagnement. Merci infiniment pour votre contribution précieuse.

Enfin, on tient à exprimer notre sincère gratitude et remerciements à nos parents et nos familles respectivement, ainsi qu'à nos amis pour leur soutien indéfectible, leur compréhension et leur motivation au cours de cette phase cruciale de notre parcours universitaire. Leur confiance en nos capacités a été une source constante d'inspiration.

Liste des Figures

Figure 1 – Organigramme de l’entreprise	13
Figure 2 – Exemple carte contrôle	26
Figure 3 – Schéma bibliothèque Arena utilisées dans ce travail.....	30
Figure 4 – Plan de l’usine.....	31
Figure 5 – Modèle Arena étape préparation	33
Figure 6 – Modèle Arena étape compression	35
Figure 7 – Modèle Arena étape pelliculeuse	37
Figure 8 – Modèle Arena étape conditionnement	38
Figure 9 – Ajout des pannes	42
Figure 10 – Modèle représentatif simplifié.....	43
Figure 11 – Exemple de dossier de lots contenant les informations de sortie	47
Figure 12 – Compteurs et paramètres pour obtenir le nombre de comprimés.....	49
Figure 13 – Nombre de cartons de médicament sortie du système.....	49
Figure 14 – Calcul du temps de cycle du système	51
Figure 15 – Calcul des temps d’inter arrivée d’un processus	51
Figure 16 – Taux d’utilisation des ressources.....	51
Figure 17 – Temps inter arrivée des entités au machines et temps de cycle	52
Figure 18 – Résultat Queues	52
Figure 19 – Modèle de processus.....	57
Figure 20 – Exemple de tableau de valeurs d’échantillons de masse.....	57
Figure 21 – Exemple de tableau de valeurs d’échantillons d’épaisseur	58
Figure 22 – Exemple de tableau de valeurs d’échantillons de dureté	58
Figure 23 – Valeurs moyennes de chaque lot des échantillons des paramètres pour 30 lots	60
Figure 24 – Graphique de contrôle pour 703 échantillons sur 30 lots – Masse	60
Figure 25 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots – Masse	61
Figure 26 – Indicateurs de performance – Masse	61
Figure 27 – Graphe de distribution de la masse	61
Figure 28 – Graphique de contrôle pour 981 échantillons sur 30 lots – Épaisseur	61
Figure 29 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots – Épaisseur	62
Figure 30 – Indicateurs de performance – Épaisseur	62
Figure 31 – Graphe de distribution de l’épaisseur	62
Figure 32 – Graphique de contrôle pour 955 échantillons sur 30 lots – Dureté	62
Figure 33 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots – Dureté	63
Figure 34 – Indicateurs de performance – Dureté	63
Figure 35 – Graphe de distribution de la dureté.....	63
Figure 36 – Diagramme de Pareto pour la distribution des types de non-conformité	64

Figure 37 - Taux d'utilisation des ressources après amélioration.....66
Figure 38 - Résultats Queues après amélioration.....67

Liste des Tableaux

Tableau 1 - Sigma level table	26
Tableau 2 - Tableau comparatif.....	29
Tableau 3 - Extrait tableau de calcul de performance (Exemple machine de compression).....	39
Tableau 4 - Extrait tableau des durées d'arrêts selon les causes (Exemple machine de compression)...	40
Tableau 5 - Paramètres de pannes Pesée	40
Tableau 6 - Paramètres de pannes Mélangeur	41
Tableau 7 - Paramètres de pannes Compression	41
Tableau 8 - Paramètres de pannes Pelliculage	41
Tableau 9 - Paramètres de pannes Conditionnement	41
Tableau 10 - Tableau des Pannes.....	42
Tableau 11 – Taux de qualité (TQ)	50

Abréviations

ABM	<i>Agent Based Model</i>
BPF	<i>Bonne Pratique de Fabrication</i>
CAPA	<i>Corrective and Preventive Actions</i>
Cp	<i>Indice de Capacité du Processus</i>
Cpk	<i>Indice de Capacité du Processus avec Centrage</i>
CpL	<i>Indice de Capacité Inférieur du Processus</i>
CpU	<i>Indice de Capacité Supérieur du Processus</i>
CTQ	<i>Critical-to-Quality</i>
DES	<i>Discrete Event Simulation</i>
DMAIC	<i>Define, Measure, Analyze, Improve, Control</i>
DPMO	<i>Défauts Par Million d'Opportunités</i>
ERP	<i>Enterprise Resource Planning</i>
IT	<i>Intervalle de tolérance</i>
LNCPP	<i>Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques</i>
LSL	<i>Lower Specification Limit</i>
MTBF	<i>Mean time between failure</i>
MTTR	<i>Mean time to repair</i>
SD	<i>System Dynamics</i>
SDP	<i>Systeme de production</i>
TR	<i>Temps réel</i>

TF	<i>Temps de fonctionnement</i>
TN	<i>Temps net</i>
TQ	<i>Taux de qualité</i>
USL	<i>Upper Specification Limit</i>

Introduction Générale

Dans l'environnement commercial concurrentiel d'aujourd'hui, les organisations s'efforcent constamment d'améliorer leur efficacité opérationnelle et de réduire leurs coûts tout en maintenant la qualité de leurs produits. Dans l'industrie pharmaceutique, où les délais de mise sur le marché et la rentabilité sont cruciaux, l'optimisation du processus de production devient essentielle (Antony J. et al., 2007). L'intégration de la modélisation, simulation et de la méthodologie Six Sigma constitue l'une des approches permettant d'atteindre ces objectifs (García-García et al., 2020). Ce mémoire présente une étude sur le système complet complète qui utilise un modèle de simulation Arena d'une chaîne de production pharmaceutique pour identifier les goulets d'étranglement dans le système et appliquer les solutions Six Sigma pour améliorer l'efficacité, réduire le temps de production et diminuer les coûts.

L'industrie pharmaceutique est confrontée à des défis uniques en raison des exigences réglementaires strictes, des processus de production complexes et du besoin de précision et de contrôle de la qualité. Les méthodes traditionnelles d'amélioration des processus sont souvent insuffisantes lorsqu'il s'agit d'identifier les goulets d'étranglement et de mettre en œuvre des solutions efficaces. La modélisation et simulation, associée à Six Sigma, offre une approche puissante pour analyser et optimiser les lignes de production pharmaceutique, ce qui montre l'importance de notre travail.

Ce travail contient l'utilisation d'Arena, un logiciel de simulation très répandu, pour créer un modèle virtuel de la chaîne de production pharmaceutique. En reproduisant le système réel dans un environnement simulé, il devient possible d'analyser le flux de matériaux, d'identifier les goulots d'étranglement potentiels et d'évaluer différents scénarios sans perturber le processus de production réel.

En utilisant le modèle de simulation, ce mémoire vise à identifier le goulot d'étranglement spécifique au sein de la chaîne de production qui empêche une performance optimale. Celui-ci peut se manifester sous la forme d'une machine à capacité limitée, d'un processus avec des temps d'attente excessifs ou d'une contrainte de ressources. En l'identifiant, nous proposons dans ce mémoire la mise en œuvre des méthodologies Six Sigma pour optimiser le système.

La méthodologie Six Sigma, réputée pour son approche de l'amélioration des processus fondée sur les données, offre un cadre systématique pour identifier et éliminer les défauts, réduire la variabilité des processus et améliorer la productivité globale. En intégrant les principes Six Sigma dans l'analyse basée sur la simulation, modèle qui suit la production du

Xydol 200, nous visons à fournir des solutions fondées sur des preuves pour résoudre les goulots d'étranglement identifiés et améliorer les performances de la chaîne de production pharmaceutique chez MERINAL.

L'exactitude et la fidélité du modèle sont des caractéristiques essentielles pour obtenir des résultats utiles et exploitables. En revanche, il convient de souligner qu'il s'agit tout de même d'une approximation en raison des contraintes de temps, d'information et de logiciel. Dans le cas d'Arena, la version utilisée présente des limitations en termes de nombre d'entités supportées, qui ne dépasse pas 50 000. Nous avons donc dû nous adapter à ces restrictions pour mener à bien notre étude.

Les objectifs de ce travail sont triples : premièrement, développer un modèle de simulation Arena qui représente avec précision la chaîne de production pharmaceutique, en capturant ses composants clés et leurs interactions. Deuxièmement, mener une analyse basée sur la simulation pour identifier les goulots d'étranglement et les inefficacités qui contribuent à l'augmentation des temps et des coûts de production. Troisièmement, appliquer les outils et techniques Six Sigma aux goulots d'étranglement identifiés, en mettant en œuvre des améliorations de processus et en évaluant leur impact sur les performances du système.

Le but ultime de ce mémoire est de démontrer l'efficacité de la combinaison de la modélisation et simulation avec les méthodologies Six Sigma pour identifier et résoudre les goulots d'étranglement dans une ligne de production pharmaceutique. Ce faisant, le mémoire vise à contribuer à l'ensemble des connaissances sur l'optimisation des processus dans l'industrie pharmaceutique, tout en fournissant des recommandations tangibles pour améliorer l'efficacité de la production, réduire les coûts et améliorer les performances globales.

Ce travail est divisé en partie théorique introduisant l'entreprise, le médicament étudié et les techniques utilisées, suivi par une partie pratique expliquant le cheminement de l'étude, la collecte de données, le déroulement de la simulation, solutions proposées, ainsi qu'une étude statistique et estimation des gains en temps et coûts.

Partie I: Partie Théorique

Chapitre I.1: Contexte de l'étude

I.1.1 Introduction

Nous allons passer en revue un large éventail de sujets relatifs à l'entreprise de stage et à la présentation de l'ibuprofène. La présentation de l'entreprise de stage sert de point de départ pour comprendre le contexte, les informations de base, l'infrastructure et la structure du système de gestion de la qualité de l'entreprise de stage. Nous examinons le système d'assurance qualité pharmaceutique, la documentation, la fabrication, l'assurance qualité et l'auto-inspection, ce qui permet de comprendre en profondeur les opérations et les procédures de l'entreprise.

Dans ce chapitre, nous donnons une description complète de l'ibuprofène dans le cadre du stage en entreprise. Il traite de l'importance de l'Ibuprofène, suivie d'un historique, d'une discussion sur ses caractéristiques chimiques, de sa pharmacologie, de ses utilisations thérapeutiques et de ses effets secondaires potentiels.

I.1.2 Entreprise de stage

Cette partie décrit notre centre de formation. Le fichier maître du site et le manuel qualité de l'entreprise MERINAL ("Merinal Laboratoires". Merinal. 2018), ainsi que le site web officiel (<https://merinal.com/>), ont servi de sources pour toutes les données ci-dessous.

I.1.2.1 Contexte

La Pharmacie MELLAH a été fondée en 1969. Les Laboratoires MERINAL et VAPROPHARM ont été créés respectivement en 1996 et 1997. Lancement de l'unité de production en 1999. Démarrage des activités de production sous licence en 2002.

- **2004** : Le premier générique de MERINAL est introduit.
- **2005** : Le LNCPP a validé le laboratoire physico-chimique.
- **2007** : Autorisation de conditionnement des antibiotiques et début des opérations d'exportation. Le LNCPP a validé le laboratoire microbiologique en 2012.
- **2015** : La gamme générique (55 services) a été enregistrée et de nouveaux

investissements ont été réalisés.

I.1.2.2 Informations générales

- Actions en circulation : 340.000.000 DA
 - Le siège social est à Alger, Zone Industrielle Oued S'mar, Corner V29/V30.
 - Ressources humaines totales : 760 personnes.
 - Engagement de la direction : Engagement de la direction en faveur de la qualité, d'un environnement sécurisé et d'une bonne hygiène.
 - Licence d'exploitation: fabrication et conditionnement (conditionnement principal de capsules molles, d'antibiotiques non bêta lactame et de formes sèches non antibiotiques).
- Valeurs de l'entreprise:** comme indiqué sur le site web.

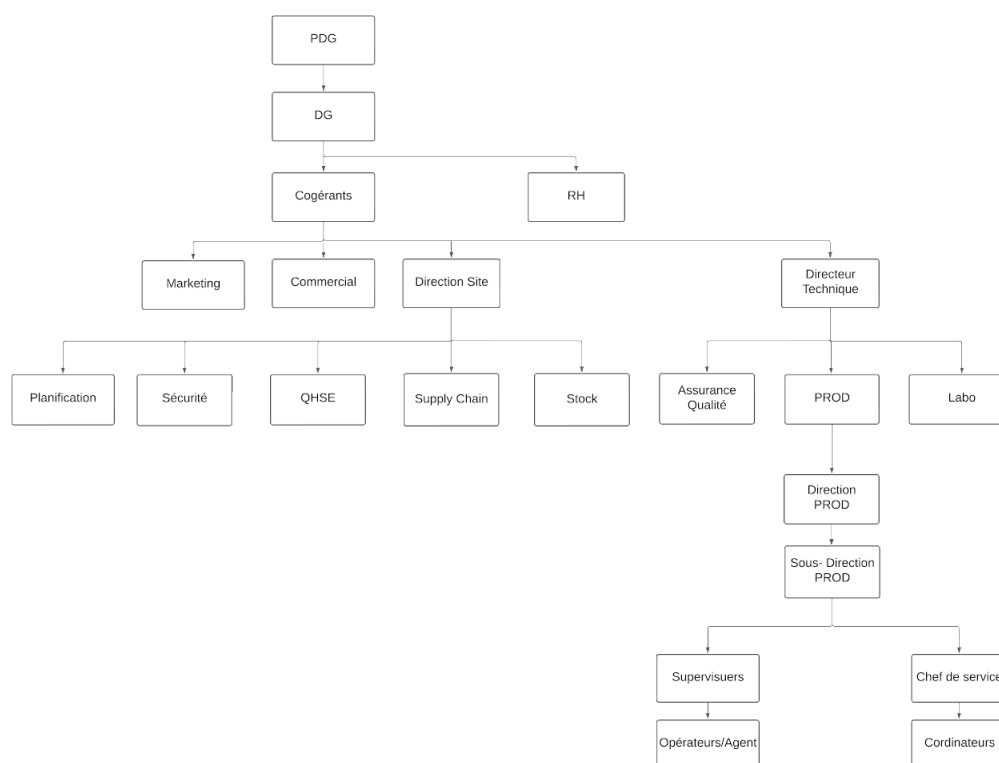


Figure 1 – organigramme de l’entreprise

Les employés de MERINAL sont le fondement de l'entreprise et un atout le plus précieux. L'entreprise est divisée en plusieurs directions comme indiqué dans la figure 1 . En exportant leurs produits vers 09 pays africains, les laboratoires MERINAL étendent leur marché à l'échelle internationale.

I.1.2.3 Infrastructure

MERINAL Labs dispose d'un certain nombre de sites, chacun ayant une fonction spécifique, y compris des bureaux, une zone de fabrication, un laboratoire de contrôle, un espace de stockage et des salles de réunion. L'entreprise a une superficie de 9.500 m², dont 5000 m² sont construits.

I.1.2.4 Structure du système de gestion de la qualité

A. Système d'assurance qualité pharmaceutique

Les Laboratoires Merinal s'attachent à mettre en place un système de gestion de la qualité correctement conçu et doté des contrôles nécessaires, tels que l'idée de bonnes pratiques de fabrication (BPF), la documentation, le contrôle de la qualité et la gestion des risques, dans le but de produire des médicaments qui conviennent à l'usage auquel ils sont destinés, qui répondent aux exigences et qui n'exposent les patients à aucun risque lié à des déficiences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La planification, le contrôle et l'amélioration continue sont utilisés pour gérer efficacement ce système, qui est largement documenté.

1. Assurance qualité: Le département d'assurance qualité des Laboratoires Merinal est chargé de prendre toutes les mesures nécessaires pour garantir que tous les médicaments qui y sont produits ou conditionnés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés et qu'ils sont conformes aux BPF. Un système comprenant des descriptions des processus de production et de contrôle a été mis en place et est constamment amélioré.
2. Bonnes pratiques de fabrication: Un système de documentation clair et accessible, comprenant un manuel de qualité, des procédures, des instructions, des spécifications et des enregistrements, constitue la base d'une utilisation correcte des BPF.
3. Contrôle de la qualité: Les laboratoires Merinal disposent d'un laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique agréé par le Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCP). Des contrôles sont effectués avant, pendant et après la procédure. Le personnel du laboratoire est qualifié et expérimenté pour mener à bien les tâches qui lui sont confiées.
4. Révision de la qualité du produit: chaque année, Merinal Labs effectue et documente des évaluations régulières et périodiques de la qualité des produits qu'il fabrique et/ou

conditionne afin de confirmer que les procédures peuvent être répétées en tenant compte des résultats des examens antérieurs.

5. Gestion des écarts

- Gestion des changements: chaque modification des conditions de fabrication (fabrication réelle, contrôle ou tout autre élément entrant dans le processus de fabrication) doit faire l'objet d'une évaluation de l'influence sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.
- Gestion de la non-conformité: le produit fera l'objet d'une non-conformité, sera identifié par des étiquettes rouges "non conformes" et sera placé dans une zone dédiée et fermée à clé jusqu'à ce qu'il soit détruit. Tous les résultats suspects qui ne sont pas conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans les registres d'enregistrement ou les pharmacopées feront l'objet d'une non-conformité.
- Gestion des anomalies: toute anomalie détectée pouvant avoir un impact direct ou indirect doit faire l'objet d'un avis d'anomalie et être transmise à l'assurance qualité pour traitement. En réponse à l'avis d'anomalie, une enquête est menée en collaboration avec les services concernés et des actions correctives et/ou préventives (CAPA) appropriées sont identifiées et choisies. Selon les normes de bonne gestion des risques, le succès de ces étapes est suivi et évalué.

6. Gestion des risques: la gestion des risques qualité est une procédure méthodique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques liés à la qualité des médicaments. L'objectif des Laboratoires Merinal en matière d'évaluation des risques est de protéger les patients en s'appuyant sur les connaissances scientifiques et l'expertise des processus.

B. Documentation

Une pyramide à quatre niveaux peut être utilisée pour illustrer le système de documentation Merinal. Les documents situés au sommet de la pyramide sont les plus généraux et s'appliquent à tous les services, tandis que les documents situés à la base de la pyramide sont les plus spécialisés pour chaque service.

I.1.2.5 Production

Une personne compétente, possédant une expérience suffisante en matière de production et un diplôme de pharmacie, supervise la zone de production. Trois lots de validation sont systématiquement créés avant d'entrer dans la routine des opérations impliquées dans le processus de fabrication et de conditionnement.

Les opérateurs s'appuient sur des instructions et des procédures générales pour effectuer leur travail. Ils peuvent consulter ces documents à tout moment.

Tout au long de la fabrication, chaque box doit toujours être identifiée par son état actuel : vide, sale, etc. L'accès à la zone de production est strictement interdit à toute personne extérieure à la zone de production, sauf si elle est accompagnée d'un responsable, et elle doit porter le badge de visite fourni par la réception à l'entrée.

I.1.2.6 Assurance qualité

Un laboratoire de contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique a été agréé par le LNCPP et est installé dans les locaux de Merinal Labs sous la supervision d'une personne ayant la formation et l'expertise requises pour un travail aussi exigeant. L'équipement du laboratoire de contrôle de la qualité est régulièrement qualifié et étalonné.

Le laboratoire de contrôle de la qualité effectue des contrôles réguliers à la réception des matières premières, des produits d'emballage BULK et AC, ainsi qu'au cours de la fabrication. L'échantillothèque conserve des échantillons de produits finis et de matières premières, ce qui permet une éventuelle inspection de suivi.

I.1.2.7 Auto-inspection

Des audits internes sont régulièrement planifiés pour s'assurer que le système de qualité en place est fonctionnel et pour apporter les modifications nécessaires. L'évaluation du système d'assurance qualité est basée sur les résultats de nombreux audits externes en plus des audits internes (autorités de santé, partenaires). En conséquence, de nombreux programmes sont mis en œuvre, notamment la maintenance préventive, la métrologie et l'étalonnage de routine des machines, la gestion des risques, la gestion des écarts et la gestion des déchets.

I.1.3 Présentation Ibuprofène

I.1.3.1 Introduction

L'ibuprofène a été mis sur le marché en 1969 en tant que médicament délivré sur ordonnance pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires. Depuis, il est devenu l'un des médicaments en vente libre les plus populaires au monde, avec un marché estimé à plus de 5 milliards de dollars. L'ibuprofène est utilisé pour traiter un large éventail de maladies, notamment la douleur, la fièvre et l'inflammation. Il est actuellement proposé sous différentes formes, particulièrement sous forme de pilules, de gélules, de solutions et de gels. Cet article présente une vue d'ensemble de l'histoire, de la composition chimique, de la pharmacologie, des utilisations thérapeutiques, des effets secondaires et du potentiel commercial de l'ibuprofène dans l'industrie pharmaceutique.

I.1.3.2 Historique

C'est en 1961, alors qu'il travaillait pour Boots Corporation au Royaume-Uni, que le Dr Stewart Adams a fait la première découverte de l'ibuprofène. La polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires étaient les cibles initiales du développement du médicament. L'ibuprofène a été mis à disposition pour la première fois sur ordonnance aux États-Unis en 1969 sous le nom commercial de Motrin. L'ibuprofène est l'un des médicaments les plus couramment utilisés dans le monde aujourd'hui. Il a ensuite été autorisé en vente libre aux États-Unis en 1984. (Ershad et al. 2023)

I.1.3.3 Propriétés chimiques du médicament étudié

L'ibuprofène appartient à la classe des AINS appelée acide propionique en termes de propriétés chimiques. Son pKa est de 4,4 et son poids moléculaire de 206,3 g/mol. L'ibuprofène a un squelette d'acide 2-arylpropionique avec un centre chiral sur le carbone alpha dans sa composition chimique. Le S-(+)-Ibuprofène et le R-(-)-Ibuprofène sont les deux versions énantiomériques du médicament, le S étant la forme active. (Ershad et al., 2023)

I.1.3.4 Pharmacologie

L'ibuprofène bloque l'action de l'enzyme cyclooxygénase (COX) productrice de prostaglandines, qui est à l'origine de la douleur. Les prostaglandines sont des médiateurs de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. En inhibant l'activité de la COX, l'ibuprofène réduit

la production de prostaglandines, ce qui entraîne une diminution de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. L'ibuprofène est rapidement absorbé par voie orale et sa biodisponibilité est d'environ 80 %. Le médicament est dégradé dans le foie et éliminé dans l'urine.(Obeid, et al.,2022)

I.1.3.5 Application thérapeutique

L'ibuprofène a diverses utilisations thérapeutiques, notamment le traitement de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Ce médicament est fréquemment prescrit pour traiter l'arthrite, les crampes menstruelles, les maux de tête, les maux de dents et d'autres maladies inflammatoires. L'ibuprofène est fréquemment utilisé à la place de l'aspirine chez les personnes allergiques à l'aspirine et est également utilisé pour traiter la fièvre.

I.1.3.6 Effets indésirables

Les effets secondaires de l'ibuprofène comprennent des saignements gastro-intestinaux, des lésions rénales et des problèmes cardiovasculaires, comme ceux causés par tous les AINS. Ces effets secondaires dépendent de la dose et sont plus fréquents chez les personnes qui utilisent le médicament à des doses élevées ou pendant des périodes prolongées. L'ibuprofène provoque également des réactions allergiques, des éruptions cutanées et des vertiges.

I.1.4 Conclusion

Cette partie a permis de présenter de manière approfondie l'entreprise de stage, notamment son histoire, ses informations de base, son infrastructure et la structure de son système de gestion de la qualité. L'étude du système d'assurance qualité pharmaceutique, de la documentation, de la fabrication, de l'assurance qualité et de l'auto-inspection permet de comprendre en profondeur les activités de l'entreprise. En outre, la description complète de l'ibuprofène a permis d'éclairer son contexte historique, ses caractéristiques chimiques, sa pharmacologie, ses utilisations thérapeutiques et ses effets secondaires potentiels. Cet article constitue une ressource précieuse pour comprendre l'entreprise de stage et les caractéristiques de l'ibuprofène dans le contexte pharmaceutique en dévoilant ces facteurs.

Chapitre I.2: Méthodes et Outils

I.2.1 Introduction

Dans le présent chapitre, nous nous plongeons dans l'univers de la méthodologie Six Sigma et des méthodologies de simulation. Nous examinons l'essence de Six Sigma, y compris ses avantages, ses limites et ses applications. En outre, nous explorons les obstacles à l'adoption de Six Sigma et fournissons une vue d'ensemble de la technique de simulation, couvrant de nombreuses méthodologies de simulation utilisées dans diverses situations. Ce chapitre vise à donner une vue d'ensemble de Six Sigma et des approches de simulation, ainsi que de leur importance dans de nombreux secteurs.

I.2.2 Simulation des systèmes

I.2.2.1 Introduction

La simulation de systèmes est une technique puissante et polyvalente qui nous permet de modéliser et d'analyser des systèmes complexes dans divers domaines, notamment l'ingénierie, les affaires, les soins de santé et les transports. En créant des représentations virtuelles de systèmes réels, la simulation de systèmes nous permet de comprendre leur comportement, de prédire les résultats et de prendre des décisions éclairées sans avoir recours à l'expérimentation physique ou à des processus coûteux d'essais et d'erreurs.

L'objectif de la simulation de systèmes est de créer un modèle dynamique et interactif qui imite le comportement d'un système réel au fil du temps. Cela implique de saisir les interactions entre les différents composants, le flux des ressources et l'impact de divers facteurs sur les performances du système. En manipulant les variables et les paramètres d'entrée, nous pouvons explorer différents scénarios, tester des hypothèses et optimiser les performances du système.

I.2.2.2 Méthodes de simulation

La simulation industrielle est une technique utilisée par les organisations pour modéliser et analyser leurs processus et opérations. Elle permet aux entreprises de tester différents scénarios et de prendre des décisions éclairées sur l'amélioration des processus, la réduction des coûts et l'optimisation de l'efficacité (García-García et al., 2020). Elle existe plusieurs techniques, approches et logiciels de simulation industrielle disponibles, chacun ayant ses propres capacités (Ruane. Et al.,2023). Les stratégies utilisées pour simuler et analyser les

processus sont des techniques de simulation (Galvão Scheidegger et al., 2018). La simulation d'événements discrets, la dynamique des systèmes et la simulation à base d'agents sont les trois principales méthodes employées dans la simulation industrielle.

A. Simulation d'événements discrets

La simulation d'événements discrets permet de simuler les événements d'un processus de manière séquentielle. La chaîne d'approvisionnement ou un processus de fabrication sont deux exemples de processus où cette stratégie fonctionne bien. Ces processus comportent un grand nombre d'événements et d'interactions entre ces événements.

- Une simulation à événements discrets (DES) représente le fonctionnement d'un système sous la forme d'une série (discrète) d'événements qui se produisent dans le temps. Chaque événement a lieu à un moment précis et représente un changement dans l'état du système. 2020 (Wikipedia)
- Très répandu parce que le profane typique peut facilement interagir avec lui.
- Le DES est pris en charge par tous les programmes (Arena, AnyLogic). En réalité, DES est pris en charge pratiquement par tous les autres logiciels de simulation.
- En d'autres termes, il peut être utilisé pour simuler le monde réel ou des événements quotidiens, tels que la planification des hôpitaux, les entrepôts et la logistique, les processus de fabrication, l'agencement des bureaux, etc.

B. Dynamique des systèmes

Les interactions entre les différents composants d'un processus et les boucles de rétroaction qui en découlent sont modélisées par la simulation de la dynamique des systèmes. Les interconnexions entre les processus de production, d'inventaire et de vente d'une entreprise sont un bon exemple des types d'opérations pour lesquelles la simulation de la dynamique des systèmes est nécessaire et la plus appropriée.

- La dynamique des systèmes (SD) utilise les stocks, les flux, les boucles de rétroaction internes, les fonctions de table et les délais pour expliquer le comportement non linéaire de systèmes complexes dans le temps.
- Principalement utilisée dans les travaux universitaires, elle n'est pas très répandue dans l'industrie.

- Il est essentiellement utilisé à des fins de haut niveau, telles que la formulation de politiques gouvernementales et de stratégies commerciales. En d'autres termes, le développement durable est rarement utilisé par le grand public parce qu'il est utilisé à un niveau très élevé, comme la politique macroéconomique.
- Seuls AnyLogic et JaamSim, parmi les programmes mentionnés ici, peuvent simuler le SD.

C. Simulation basée sur des agents

Le comportement d'un agent individuel au sein d'un processus, tel que celui d'une personne ou d'un véhicule, est modélisé à l'aide d'une simulation à base d'agents. Cette approche fonctionne mieux dans les processus comportant un grand nombre d'agents, comme dans les transports ou les soins de santé.

- Un modèle à base d'agents (ABM) est une classe de modèles informatiques utilisée pour simuler les activités et les interactions d'agents autonomes (entités individuelles ou collectives telles que des organisations ou des groupes) afin d'évaluer leurs effets sur le système dans son ensemble.
- En d'autres termes, l'ABM enregistre les interactions et les mouvements des agents individuels plutôt que l'événement qui se déroule dans le temps.
- Un modèle basé sur l'agent n'est pas souvent utilisé, car il est difficile à comprendre pour une personne ordinaire (contrairement à un événement).
- Il peut être utilisé à tous les niveaux (du niveau d'abstraction faible au niveau d'abstraction élevé).

D. Autres méthodes

La simulation industrielle peut être abordée de différentes manières, y compris la simulation déterministe et probabiliste. Alors que la simulation probabiliste décrit un processus à l'aide de variables aléatoires et de probabilités, la simulation déterministe décrit un processus à l'aide d'intrants et d'hypothèses fixes.

I.2.3 Méthodologie 6 sigma

I.2.3.1 Introduction

Six Sigma est une méthodologie empirique qui vise à améliorer la qualité des processus organisationnels en diminuant la variabilité et en réduisant les défauts (Antony J. et al., 2007). Le terme "Six Sigma" désigne une notion statistique selon laquelle un processus qui adhère à la qualité Six Sigma présente un taux de défauts ne dépassant pas 3 à 4 défauts par million d'opportunités.

Les organisations du monde entier ont adopté la célèbre approche Six Sigma pour améliorer leurs processus opérationnels et accroître la satisfaction des clients (Antony et al., 2002). Elle a été présentée pour la première fois par Motorola au milieu des années 1980, et après avoir été présentée, General Electric l'a mise en œuvre dans les années 1990, et il est devenu plus connu.

La mesure statistique connue sous le nom de "Six Sigma" indique le degré de qualité d'un processus, six sigma désignant un processus qui ne génère pas plus de 3 à 4 erreurs pour un million de chances. Une vue d'ensemble des idées principales, des avantages et des restrictions de Six Sigma, ainsi que de son applicabilité dans de nombreuses industries, fait partie de cette étude documentaire. L'objectif de la méthodologie Six Sigma basée sur les données est de localiser et d'éradiquer les causes profondes des erreurs et des défauts dans un processus (Antony J. et al., 2007).

L'approche Six Sigma repose sur cinq phases cardinales : Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler (DMAIC). La phase de définition comprend l'identification du problème, la définition des objectifs et la détermination des exigences du client. Au cours de la phase de mesure, des données sont recueillies pour évaluer les performances du processus actuel et une base de référence est établie. La phase d'analyse consiste à examiner minutieusement les données afin de déceler les causes fondamentales des défauts et de la variabilité. Dans la phase d'amélioration, des solutions sont proposées et mises en œuvre pour traiter les causes profondes identifiées dans la phase précédente. Enfin, la phase de contrôle consiste à maintenir les améliorations obtenues au cours des phases précédentes et à mettre en place un mécanisme de surveillance pour s'assurer que le processus reste sous contrôle.

I.2.3.2 Avantages de Six Sigma

De nombreux avantages de Six Sigma pour les entreprises ont été démontrés, notamment une meilleure qualité, une plus grande satisfaction de la clientèle, une réduction des dépenses et une plus grande rentabilité. Selon une étude menée par Harry et Schroeder (Harry, M. et al., 2000), les organisations qui ont utilisé Six Sigma ont enregistré une amélioration moyenne de 44 % de leur taux de défauts et une diminution de 50 % de leur temps de cycle. Une autre étude menée par Antony (Antony et al. 2007) a révélé que la mise en œuvre de Six Sigma a permis de réduire les coûts de 26 % et d'augmenter la satisfaction des clients de 25 %.

I.2.3.3 Limites de Six Sigma

Les organisations doivent être conscientes des limites de Six Sigma, malgré ses nombreux avantages. L'accent mis sur l'amélioration des processus plutôt que sur la créativité est l'un des principaux inconvénients. Bien que Six Sigma soit une méthodologie permettant de rationaliser les opérations en cours, elle n'offre pas de base pour la création de biens ou de services entièrement nouveaux. Un autre inconvénient est la possibilité d'une dépendance excessive à l'égard des techniques statistiques, qui peut entraîner une concentration limitée sur les données et une négligence des autres éléments qui peuvent être cruciaux pour l'amélioration du processus (Linderman et al., 2003).

I.2.3.4 Applications de Six Sigma

Plusieurs secteurs, dont l'industrie manufacturière, les soins de santé, la finance et les services, ont utilisé Six Sigma. Six Sigma a été appliqué dans le secteur manufacturier pour améliorer la qualité des produits et réduire les défauts. Elle a été appliquée aux soins de santé pour améliorer la sécurité des patients et réduire les erreurs médicales. Elle a été appliquée au secteur financier pour accroître l'efficacité des processus et réduire les coûts (Snee, 2010). Elle a été aussi appliquée dans les secteurs des services afin d'accroître la satisfaction des clients et d'accélérer la prestation de services (Snee, 2010).

I.2.3.5 Difficultés de mise en œuvre du Six Sigma

Pour les entreprises, la mise en œuvre de Six Sigma peut être une tâche difficile. L'application efficace de Six Sigma peut être entravée par un certain nombre de problèmes. Dans cette examination de la littérature, nous verrons les principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma et nous parlerons des solutions, en citant des sources pertinentes.

- Absence de soutien de la part de l'encadrement supérieur : le manque de soutien de la part de l'encadrement supérieur est l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma. Sans le soutien de la direction générale, il peut être difficile d'obtenir les liquidités et les ressources nécessaires à la mise en œuvre de Six Sigma, qui nécessite un investissement important en temps, en argent et en formation. Une étude réalisée par Choo et al. (2007) a révélé que l'un des principaux facteurs contribuant à l'échec des projets Six Sigma était le manque d'engagement de la direction.
- La résistance au changement : un autre obstacle à la mise en pratique de Six Sigma est la résistance au changement. Les travailleurs peuvent être réticents au changement parce qu'ils ont peur de l'inconnu ou parce qu'ils pensent que la façon dont les choses sont faites actuellement est supérieure. Cela peut se traduire par un manque de personnel. L'efficacité des programmes Six Sigma s'en trouverait compromise. Une étude menée par Hoerl et Snee (2010) a révélé que l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma était la réticence au changement.
- Le manque de formation : un autre obstacle à la mise en pratique de Six Sigma est le manque de formation. Pour s'assurer que les membres du personnel comprennent l'approche et peuvent l'utiliser avec succès, Six Sigma exige une formation spécialisée et continue. Les employés peuvent ne pas avoir les compétences et les connaissances requises pour déployer avec succès Six Sigma sans la formation adéquate. Selon une étude réalisée en 2002 par Antony et Banuelas, le manque de formation constitue l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma.
- Collecte et analyse inadéquates des données : l'insuffisance de la collecte et de l'analyse des données constitue un autre obstacle à la mise en pratique de la méthode Six Sigma. La méthodologie Six Sigma se concentre principalement sur la collecte et l'analyse des données afin d'identifier la source des problèmes et de fournir des informations sur la manière dont le système a été mis en place, des solutions réalisables. La mise en œuvre de Six Sigma peut s'avérer difficile en l'absence de données précises et complètes. Singh et Singh (2012) ont constaté que l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma était l'insuffisance de la collecte et de l'analyse des données.

En conclusion, les organisations peuvent éprouver des difficultés à mettre en œuvre Six Sigma. Le manque de soutien de la part de la direction générale, la réticence au changement, le manque de formation, ainsi que l'insuffisance de la collecte et de l'analyse des données sont les principaux obstacles à la mise en œuvre de Six Sigma. En s'assurant du soutien de la

direction générale, en résolvant la résistance des employés au changement, en offrant une formation et un enseignement suffisants et en améliorant les techniques de collecte et d'analyse des données, les organisations peuvent surmonter ces difficultés.

I.2.3.6 Méthodologie

Définir le processus : Il convient tout d'abord de définir le processus et d'identifier les caractéristiques critiques pour la qualité. Le CTQ est l'indicateur clé qui mesure le résultat d'un processus et son impact sur la satisfaction du client.

1. *Recueillir des données* sur la caractéristique CTQ et déterminer sa distribution. Les données collectées doivent être suffisamment nombreuses et représentatives du processus considéré.
2. *Calculer la moyenne et l'écart-type* de la caractéristique CTQ. La moyenne représente la tendance centrale des données, tandis que l'écart-type représente l'ampleur de la variation des données.
3. *Déterminer les limites de spécification* de la caractéristique CTQ. Les limites de spécification sont les limites supérieures et inférieures dans lesquelles la caractéristique CTQ doit fonctionner pour répondre aux exigences du client.
4. *Calculer Cpk, LSL et USL* où Cpk est une mesure de la capacité du processus qui compare la distance entre la moyenne du processus et les limites de spécification par rapport à l'écart type du processus. Le Cpk est calculé en divisant la plus petite valeur de (USL-Moyenne) ou (Moyenne-LSL) par trois fois l'écart type. LSL et USL sont respectivement les limites inférieure et supérieure de la spécification.

$$C_{pk} = \min \left[\frac{USL - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \right]$$

5. *Calculer la valeur z* qui représente la distance entre la moyenne du processus et la limite de spécification, divisée par l'écart type du processus (Tableau 1). La valeur z peut être utilisée pour calculer la probabilité d'apparition de défauts dans le processus.

Tableau 1 - Sigma level table

Sigma Level	Defect per Million	Yield (%)
6	3.4	99.99966
5	230	99.977
4	6210	99.38
3	66800	93.32
2	308000	69.15
1	690000	30.85

6. Tracer les données sur une carte de contrôle où cette carte de contrôle est utilisée pour surveiller la stabilité du processus dans le temps. La carte de contrôle, exemple dans la figure 2, permet d'identifier le moment où le processus n'est pas maîtrisé et où une action corrective est nécessaire.

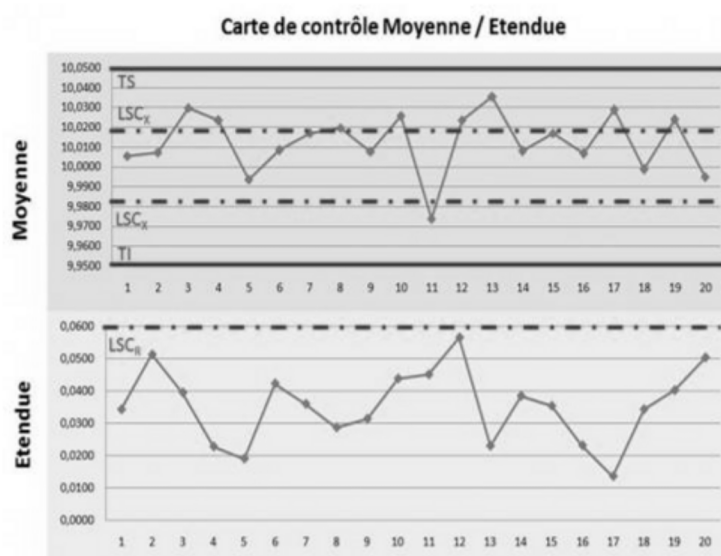


Figure 2 – Exemple carte contrôle

7. Calculer l'intervalle de tolérance : où cet intervalle de tolérance est la plage de valeurs à l'intérieur où une proportion donnée de la population se situe avec un niveau de confiance donné. L'intervalle de tolérance permet de s'assurer que le processus répond aux exigences.

$$IT = [LSL - 3u ; USL + 3u]$$

I.2.4 Conclusion

Ce chapitre a fourni des informations utiles sur la méthodologie Six Sigma et les méthodes de simulation. Nous avons abordé les bases de Six Sigma, ses avantages, ses limites et ses applications, en insistant sur son potentiel d'amélioration des processus et de la qualité. Nous avons également abordé les obstacles à l'application de Six Sigma et donné un aperçu de plusieurs technologies de simulation, telles que la simulation d'événements discrets, la dynamique des systèmes, la simulation à base d'agents, etc. Les organisations peuvent découvrir des possibilités d'amélioration continue, optimiser les processus et faire des choix éclairés. Les informations recueillies dans le cadre de cette enquête peuvent contribuer à améliorer l'efficacité, l'efficacité et les performances dans un grand nombre de secteurs et de domaines.

PARTIE II: Étude de cas

Chapitre II.1: Modélisation de la chaîne de production sous Arena

II.1.1 introduction

Cette partie traite la simulation à l'aide d'Arena, un logiciel sophistiqué largement utilisé pour la modélisation et l'évaluation des processus de fabrication. Notre objectif est d'étudier et d'analyser les résultats des techniques de simulation appliquées à un scénario industriel spécifique.

On commence par une présentation de la comparaison et la sélection des outils logiciels, dans laquelle nous analysons les avantages et les inconvénients afin de déterminer pourquoi Arena a été choisie pour ce projet. Nous examinons en détail l'approche de modélisation, y compris un aperçu des bibliothèques et des méthodes de collecte de données utilisées. En outre, nous étudions les nombreux processus du système de production de l'entreprise qui nous intéresse : la préparation, la compression, le pelliculage et l'emballage.

Les parties suivantes se concentrent sur le modèle d'usine et son animation, puis sur la simulation, l'analyse et l'interprétation des résultats. Nous présentons le contexte général, les objectifs et la technique de la simulation, qui comprend l'analyse, la modélisation, la programmation, l'expérimentation et l'interprétation.

Nous étudions les contributions de la simulation dans les systèmes de fabrication et comment elle contribue à la compréhension et à l'amélioration de la dynamique des systèmes. Nous analysons la déconstruction des systèmes de production du point de vue de la simulation afin d'obtenir une image complète.

Nous discutons des objectifs de la simulation et soulignons la nécessité d'évaluer le modèle de simulation dans le contexte de notre projet. Enfin, nous terminons notre enquête par un bref résumé.

II.1.2 Comparaison et choix de logiciel

Les auteurs (Motwani et al., 1998)(Vuksic, Ceric, et Hlupic, 2007)(Dias et al., 2016) présentent de nombreuses classifications et méthodes pour évaluer les logiciels de simulation. Voici un tableau comparatif construit par nos soins :

Tableau 2 – Tableau comparatif (Boutriche & Ayate, 2023)

	Arena	AnyLogic	Flexsim	Jaamsim
Main domain	Discrete Event Simulation	Discrete Event Simulation, Agent-Based Simulation, System Dynamics	Discrete Event Simulation, Process Flow Simulation	Discrete Event Simulation
Open source	No	No	No	Yes
Software lifespan	Since 1984	Since 1998	Since 1993	Since 2010
Programming Language	Proprietary simulation language	Java and Modelica	Proprietary language, Python and C++	Java
Operating systems	Windows	Windows, Mac, and Linux	Windows, Mac, and Linux	Windows, Mac, and Linux
Reference	(<i>Discrete Event Simulation Software</i> , n.d.) (Dias et al., 2022)	(<i>Discrete event modeling and multimethod simulation</i> , The AnyLogic Company, n.d.)	(<i>FLEXSIM: Discrete-Event Simulation Software</i> . N.d.)	(<i>JaamSim User Manual. . Software Version: 2020-12 n.d.</i>)(JaamSim: <i>Discrete-Event Simulation Software. Version 2018-09. Available online: n.d.</i>)(Lang et al., 2021b)

	Arena	AnyLogic	Flexsim	Jaamsim
Ease of use	Medium	Low	Low	Medium
Features and capabilities	Advanced	Advanced	Advanced	Basic
Customization	Medium	Advanced	Advanced	Medium
Cost	Medium	Medium	High	Nonexistent
Visualization	Basic	Advanced	Advanced	medium
Scalability	Medium	Advanced	Medium	Basic
Integration				
Platform compatibility	Non-existent	Medium (Excel and databases)	Advanced (Excel and databases)	Advanced (input and output files)
Industry-specific features	Medium	Advanced	Medium	Low
Security	Medium	Advanced	Medium	Medium
Flexibility				
Collaboration	Low	Medium	Advanced	Advanced

En résumé, à l'aide du tableau de la figure 3, le logiciel Arena est le plus ancien et le plus établi sur le marché, avec plein de ressources pour apprendre, il supporte la méthode intuitive du drag and drop, et il supporte un vaste choix d'options et de bibliothèque malgré ses lacunes, vu que l'animation n'est pas notre principal objectif, mais l'analyse, c'est également le logiciel que nous avons utilisé avec le plus au cours de notre cursus. Ceci justifie notre choix de logiciel pour la simulation qui va suivre. Nous travaillerons sous Arena.

II.1.3 Modélisation sous Arena

II.1.3.1 Description des bibliothèques

La figure 4 montre les bibliothèques et blocs utilisés dans notre modèle :

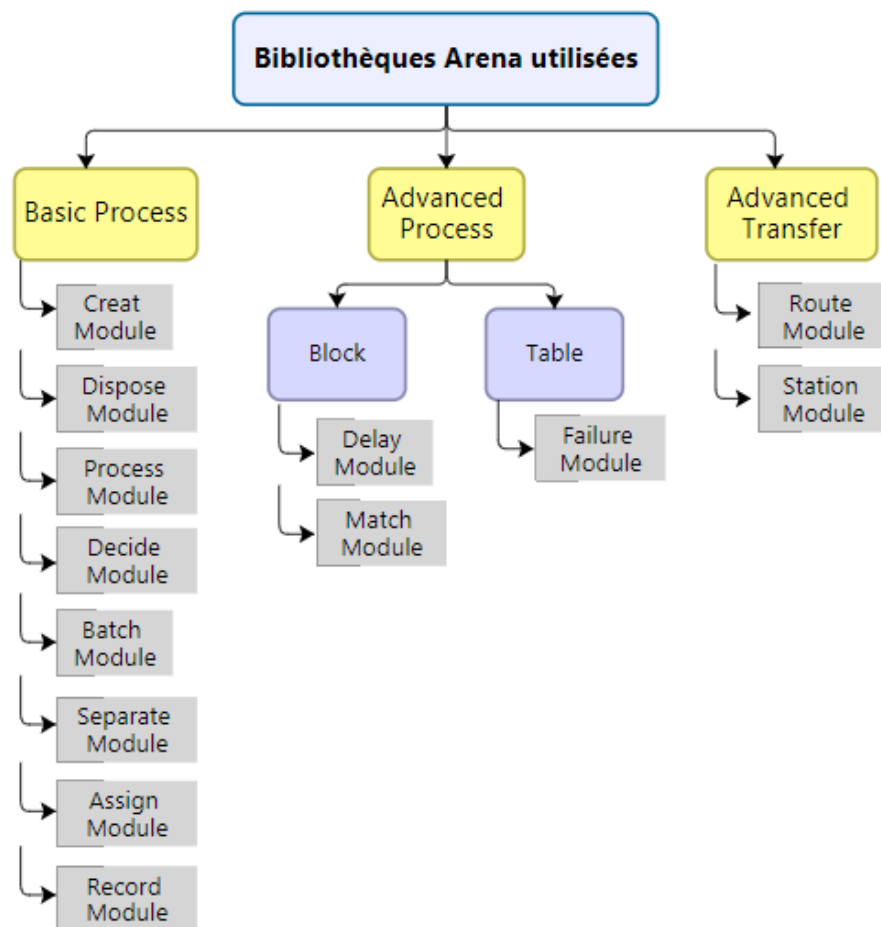


Figure 3 - Schéma bibliothèque Arena utilisées dans ce travail

II.1.3.2 Méthodologie de collecte de données

Le processus d'établissement du modèle de simulation commence par l'analyse des observations dans le système réel, la collecte de données et la formulation en système logique pour le développement. La récolte des données de la simulation a été conduite en utilisant plusieurs approches, on a d'abord identifié les caractéristiques et les opérations du système étudié, à partir des documentations des machines et contraintes du laboratoire, ensuite, on a conduit plusieurs entretiens avec les opérateurs et les chefs d'ateliers, des visites de l'usine sur terrain, et l'exploitation des données des ERP et les historiques des machines.

L'objectif principal est d'identifier les règles de fonctionnement réel et les conditions du système.

II.1.3.3 Description des process

L'usine (figure 5) est relativement petite, composée de chambres et de couloirs connectés afin de préserver les conditions de pression et de température nécessaire à la production, les produits sont de taille relativement petite, la manutention, les ouvriers, ainsi que le matériel et

les outils tels que les chariots et les palettes sont simples et ne posent pas de problème ou contraintes. Le temps entre chaque étape et la prochaine est en moyenne d'une demi-heure, généralement utilisé pour remplir la documentation et non pas le transport lui-même, ils seront donc représentés par des simples routes.

Le niveau de précision et la proximité de la réalité du modèle sont les propriétés les plus importantes pour avoir des résultats utiles et exploitables, mais ce travail reste néanmoins une approximation, due aux contraintes de temps et d'informations, ainsi que de logiciel, la version utilisée d'Arena supporte un nombre limité d'entités qui ne dépasse pas l'environ de 50 000. On a été obligées de s'adapter à ces restrictions.

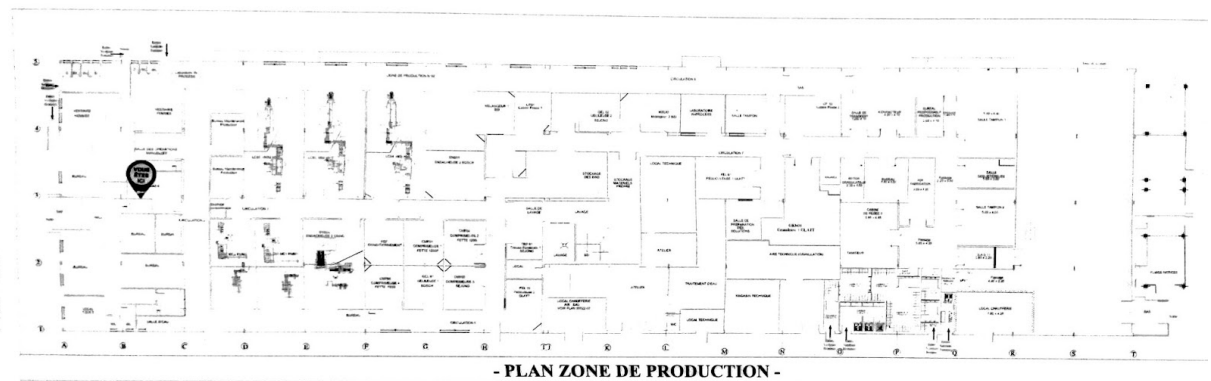


Figure 4 - Plan de l'usine (Merinal Pharmaceutique)

A. Étape de préparation sous Arena

L'étape initiale du processus de production consiste à réceptionner soigneusement les matières premières qui proviennent du fournisseur, deux fois par an. Ce processus, qui dure généralement une demi-heure à deux heures, ainsi que le déplacement entre chaque étape et la prochaine, exige une grande attention aux détails et une grande précision pour garantir que les matières sont déchargées en toute sécurité dans l'espace de stockage qui leur est réservé. Une fois stockées en toute sécurité avec d'autres produits chimiques, les matières premières sont soumises à des protocoles de sécurité stricts, spécialement conçus pour minimiser les risques associés à la manipulation de ces produits, tels que les risques d'incendie ou d'explosion.

Une fois les matières premières stockées, l'étape suivante du processus de production consiste à les soumettre à un processus de sélection approfondi. Cette opération consiste à faire passer les matériaux à travers un tamis spécialisé, qui permet de garantir la haute qualité du produit final et de s'assurer que la taille des particules reste constante tout au long du processus de production. En outre, le tamis sert à capturer les corps étrangers éventuellement présents dans

les matériaux, ce qui permet d'éviter d'endommager les équipements en aval et de garantir la sécurité globale du processus.

Une fois le processus de tamisage terminé, les matières premières sont pesées sur des balances spécialisées afin de s'assurer que la quantité exacte est utilisée pour chaque lot. Cette étape implique la séparation minutieuse de la quantité totale en lots plus petits, chaque lot pesant généralement environ 237 kilos d'ibuprofène. Ce processus est répété 29 fois au total tout au long de l'année, chaque lot étant méticuleusement préparé pour s'assurer qu'il répond à toutes les normes de qualité requises. Cette étape du processus dure souvent entre 3 et 4 heures au total.

À chaque étape du processus de production, une attention méticuleuse est accordée à la documentation et à l'archivage. Il s'agit de documenter soigneusement chaque étape du processus, depuis la pesée initiale et le transfert des matières premières jusqu'aux conditions environnementales dans lesquelles elles sont stockées, y compris la température, l'humidité et la pression. Enfin, une fois le processus de production terminé, la salle entière est nettoyée en profondeur pour s'assurer qu'elle est prête à accueillir le prochain lot de matériaux.

En résumé:

- On utilise un **module Create** pour les entrées de quantités de matières 2 fois par an : 6220.5 kg et 7540 kg à chaque fois pour l'excipient et l'ibuprofène respectivement.
- Durée pour sortir matière première du stock: 1 h représenté par route excipient et route ibuprofène et leurs stations respectives.
- Délais entre sortie du stock et réception: environ 30 minutes.
- Durée de la réception: 30 min + Délais entre réception et pesée: 30 min =1h, représentée par le bloc delay réception.
- Les matières premières sont ensuite divisées en sous-lots en utilisant le module **Batch** sur 107.25 kg et 130 kg pour l'excipient et l'ibuprofène respectivement.
- La durée de la pesée, représentée par un **bloc Process**, est entre 3 h et 30 min et 4h, donc Loi Uniforme (3.5,4), ainsi qu'une ressource chambre de pesée.
- On utilise ensuite les modules Match et Batch en série pour simuler le processus de mélange des MP, et un bloc Process pour représenter la durée. Le mélangeur en est la ressource.

- Le mélangeur reçoit 107.25 kg d'excipient et 130 kg d'ibuprofène et mélange pour 30 min (constante), ensuite un bin sort contenant 237.25 kg de l'entité "mélange médicament" depuis le module Assign.
- Délais entre sortie du mélangeur et compression : environ 30 min (constante).

Cette étape est modélisée sur la figure 6 qui est divisée en 3 parties, chacune est la continuation de la précédente, ainsi que les paramètres important :

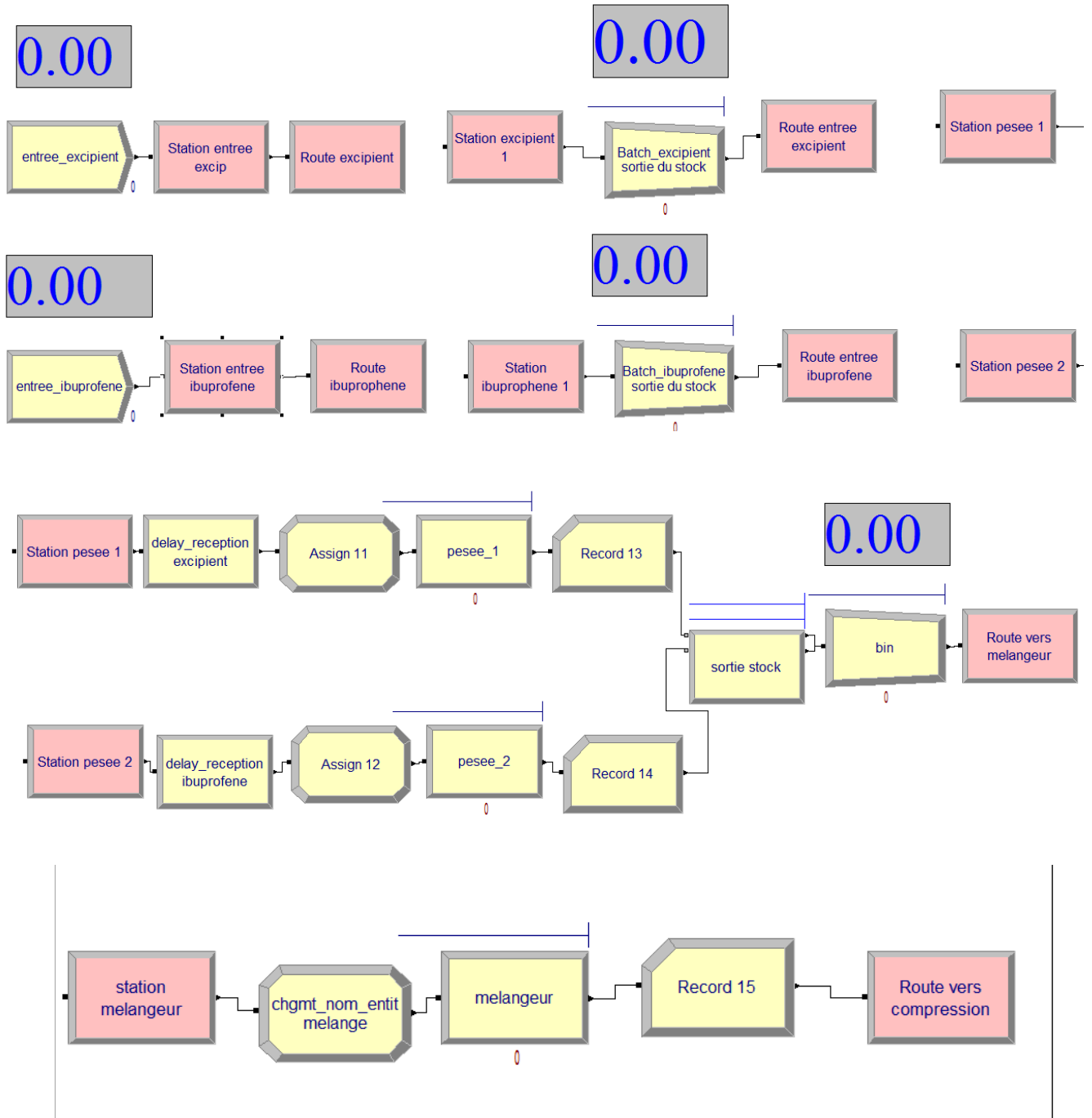


Figure 5 – Modèle Arena étape préparation

B. Étape compression sous Arena

L'étape suivante du processus de production commence par le transfert des matières premières vers la salle de compression à l'aide des bins. Ce processus crucial nécessite une attention particulière aux détails et implique de fixer soigneusement le bin nécessaire à la machine avant que la compression de la poudre ne puisse commencer. Au fur et à mesure du processus de compression, les comprimés finis sont déversés dans un bac plus petit. Dans le cas improbable où des comprimés non conformes seraient produits, ils sont automatiquement évacués, ce qui garantit que le processus reste aussi efficace que possible.

L'ensemble de cette étape du processus de production prend environ 3 à 4 heures, et le respect d'un certain nombre de paramètres critiques est essentiel tout au long du processus. Au total, il y aura 2.6 millions de comprimés à la sortie de compression. En particulier, les comprimés doivent avoir une masse moyenne de 365 mg, une épaisseur comprise entre 4,4 et 4,9 mm et une dureté supérieure à 50 kp. Pour garantir le respect total de ces paramètres, un travail administratif rigoureux est effectué à chaque étape, y compris la création d'un fichier de lot de compression complet, ainsi que d'une série de fichiers similaires générés au cours de l'étape précédente du processus.

À la fin de cette étape, une demande d'analyse de fabrication supplémentaire est ajoutée à la documentation, ce qui constitue une mesure vitale de contrôle de la qualité qui contribue à garantir la qualité élevée et constante du produit final. Cette demande est soigneusement ajoutée au dossier de lot et à toute la documentation pertinente avant que le processus ne passe à l'étape suivante.

En résumé :

- La durée de la compression théorique pour un batch de 237.25 kg est 10.83 h, avec l'ajout des arrêts de 10 min pour prélèvement d'échantillons chaque 20 min. On obtient une durée théorique de 14.44 h, donc on utilise une loi Triangular(14.44,17,25), avec 15 étant environ la moyenne d'après les dossiers de lots, chaque lot est divisé sur 4 sous lot, et donnent chacun 650 000 comprimés, avec un module Assign pour changement d'entité à "Comprimés", mais seulement en nom, On a été obligé de garder le nombre de lots et non pas de comprimés, car c'est des millions et la version du logiciel ne supporte pas de tel nombre, le même problème apparaît dans les prochaines étapes pour les boîtes et les cartons.

- On introduit un module Decide pour filtrer les rebuts de la compression, avec un pourcentage de 99.1% de produit conformes, le reste se dirige vers un module Dispose.
- On introduit un module Create pour la MP Polymère de pelliculage, disponible en stock selon le besoin, que l'on tire du stock en batch de 26 kg.
- On utilise ensuite un module Batch pour rassembler 4 sous lots à la sortie de la compression, que l'on joigne au polymère de pelliculage en batch de 28 kg, à l'aide d'un Match et Batch afin d'être envoyé à la pelliculeuse.

Cette étape est modélisée sur la figure 7 qui est divisée en deux :

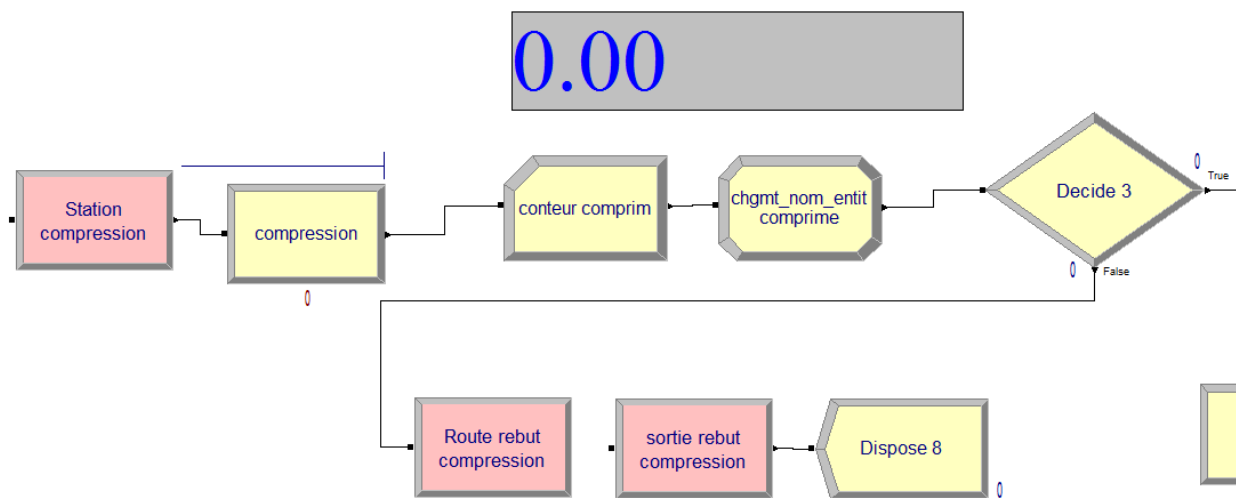


Figure 6 a – Modèle Arena étape compression

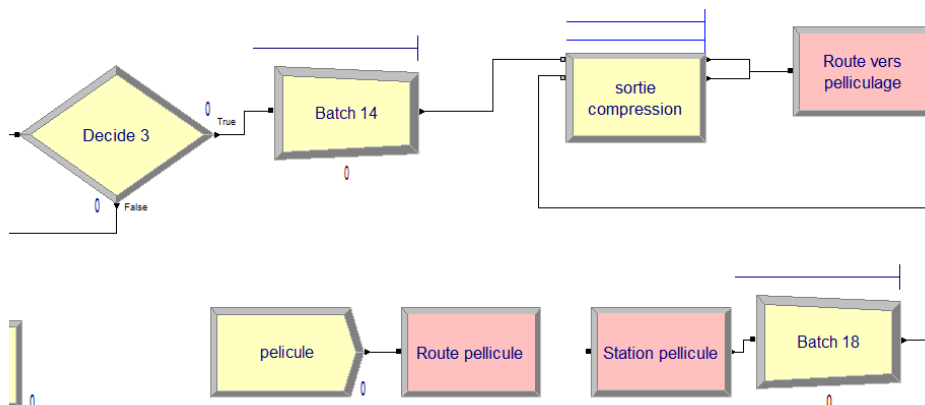


Figure 6 b– Modèle Arena étape compression

C. Étape pelliculeuse sous Arena

Une enrobeuse est un équipement fondamental utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour l'application d'une fine couche de matériau d'enrobage sur des pilules ou des comprimés. Le processus d'enrobage des pilules à l'aide de cette machine commence par l'introduction des pilules dans le tambour d'enrobage, qui est ensuite mis en mouvement. La rotation du tambour assure une répartition uniforme des pilules et un pistolet de pulvérisation est utilisé pour délivrer un fin brouillard de produit d'enrobage, qui recouvre uniformément chaque pilule. Le poids total du produit à enrober se situe généralement à 975 kg, et la machine tourne habituellement à une vitesse de 2 tours par minute, avec un débit de 15 % de la solution d'adhérence des comprimés.

Pendant le processus d'enduction, les niveaux de température et d'humidité sont étroitement surveillés et régulés pour garantir des résultats optimaux. Le choix du matériau d'enrobage utilisé peut varier en fonction du résultat souhaité, de nombreux enrobages pharmaceutiques étant conçus pour renforcer la stabilité du comprimé, améliorer son goût ou modifier son profil de libération. Dans notre cas, le comprimé pèse 375,42 mg une fois libéré de l'enrobeuse.

Une fois le processus d'enrobage terminé, les comprimés sont déchargés du tambour dans un conteneur séparé. En fonction du type de matériau d'enrobage utilisé et de la finition souhaitée, les comprimés enrobés peuvent nécessiter un polissage ou un séchage supplémentaire avant d'être considérés comme prêts à être stockés. Dans l'ensemble, la machine d'enrobage est un équipement essentiel de la fabrication pharmaceutique, qui garantit la production de produits de haute qualité répondant aux normes de sécurité, d'efficacité et d'acceptabilité par les patients (figure 8).

En résumé:

- On a besoin de 4 batchs de 237.25 kg, donc 949 kg qui seront re-divisés sur 3 , donc 316.33 kg moyennement pour entrer au pelliculage, avec leurs 28 kg de polymère.
- Après le pelliculage, le nouveau poids du lot est de 975 kg. Les comprimés pelliculés sont divisés sur des bins de 22 kg.
- On fait un changement d'entité en utilisant un Assign à "médicament pelliculé".
- On utilise un Decide pour les rebuts avec 99.8% de produits conformes.
- Les bins sont rassemblés en batch de 6x22 kg afin d'être envoyés au conditionnement.

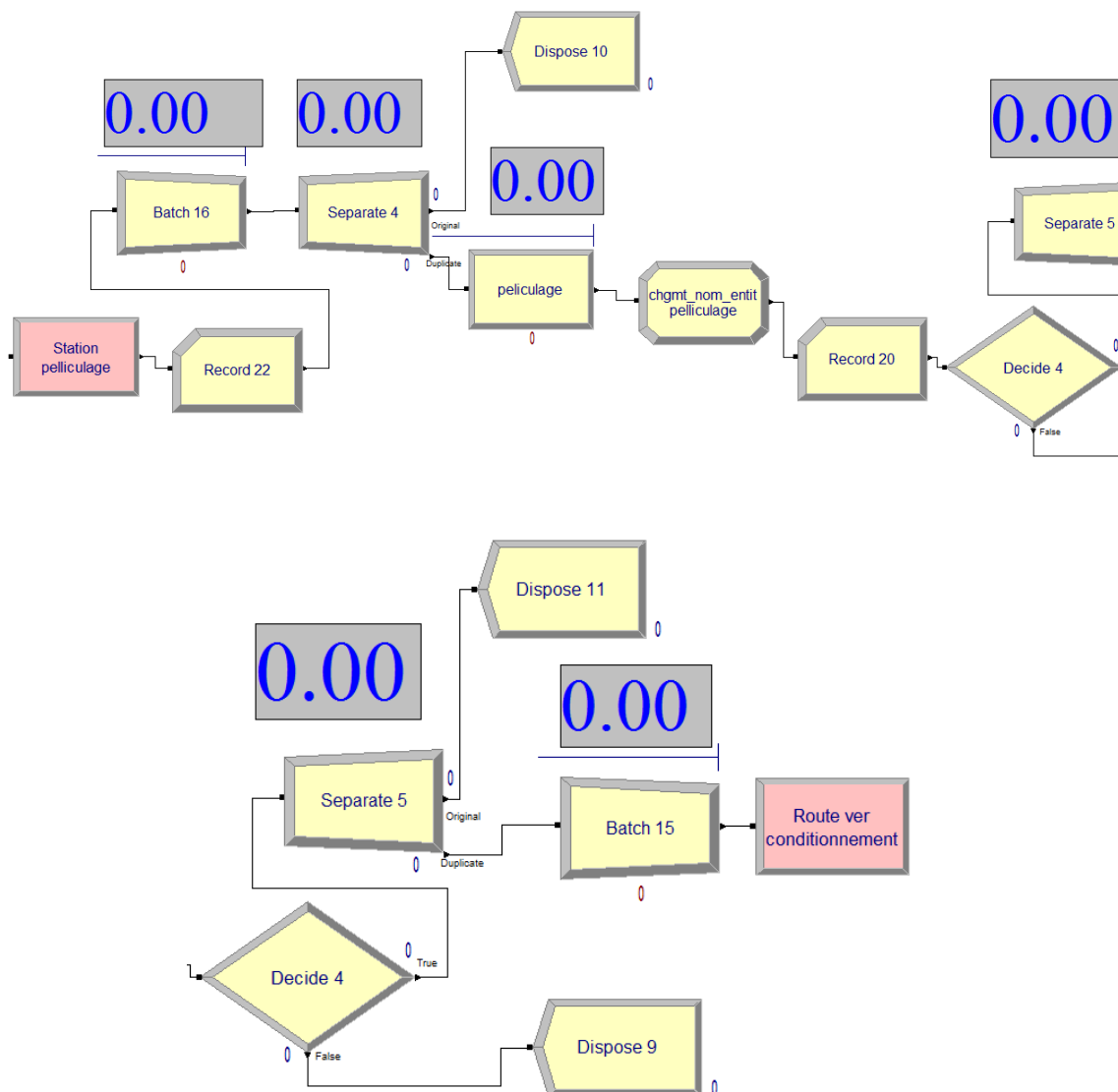


Figure 7 – Modèle Arena étape pelliculeuse

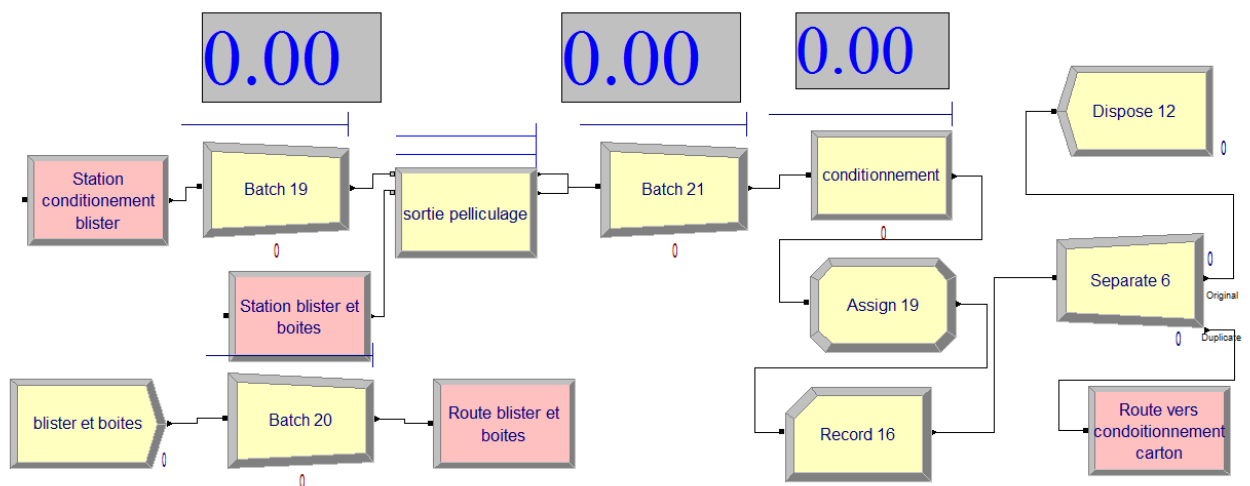
D. Étape conditionnement sous Arena

L'étape de conditionnement du processus de production commence par le transfert des matières premières de la salle de compression à la zone de conditionnement. Il s'agit de déplacer les bins remplis de comprimés finis vers la blistéreuse, où ils subissent le processus crucial de la blistérisation. Au cours de cette phase, la partie inférieure de l'emballage est formée en PVC, tandis que la partie supérieure est en aluminium. En outre, la machine embossera le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption sur chaque blister, ce qui constitue une mesure essentielle de contrôle de la qualité.

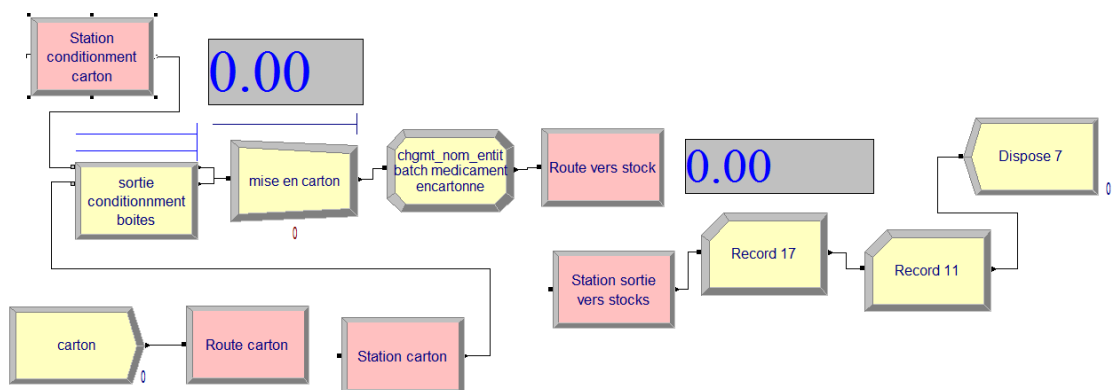
Une fois le processus de blistérisation terminé, les comprimés sont acheminés vers l'encartonneuse, où ils sont placés dans la boîte prévue à cet effet et où toutes les informations nécessaires sont imprimées sur l'emballage. Ces informations comprennent le numéro de lot,

la date de fabrication et la date de péremption, entre autres détails importants. Pour s'assurer que toutes les informations pertinentes sont fournies au client, une notice est ensuite insérée dans la boîte. Enfin, l'étiquette est solidement apposée sur la boîte, ce qui constitue la dernière étape du processus d'emballage.

À l'issue de cette étape, le produit fini, en l'occurrence, le Xydol 200, est prêt à être transféré dans le stock de produits finis. Comme pour toutes les autres étapes du processus de production, une documentation rigoureuse est maintenue tout au long du processus. Cette documentation est essentielle pour garantir que le produit final est de la plus haute qualité possible et qu'il répond à toutes les exigences réglementaires nécessaires. (figure 9)



Conditionnement boîtes



Conditionnement carton

Figure 8 – Modèle Arena étape conditionnement

En résumé :

- Le conditionnement reçoit 132 kg à la fois, c'est-à-dire 352 000 comprimés. Il y a 20 comprimés par boîte donc chaque batch a besoin de 17600 boîtes et 35200 blister. En outre, on aura 48.22 batch de 365 boîtes.
- On a introduit les boîtes sous forme de batch de 380 chacune contenant 365 boîtes.
- Le conditionnement dure entre 3h et 4h par batch.
- On fait un changement d'entité à “comprimés emballés”.
- Les boîtes sont ensuite mises en carton manuellement par des opérateurs humains puis envoyées au stockage, et éventuellement transférées au centre de distribution.

E. Pannes et arrêt

Afin d'obtenir des résultats plus précis et plus proches de la réalité, nous avons ajouté les temps d'arrêt des machines en définissant la panne, son type et sa durée.

On va définir le Up Time comme étant le MTBF et le Down Time comme MTTR. L'entreprise fait déjà ces calculs, on obtient (figure 10) :

Tableau 3 - Extrait tableau de calcul de performance (Exemple machine de compression)

Date	Rotation	Opérateur	Nombre d'heure de travail (Temps d'ouverture)	Produit	Production	Production non conforme	Vitesse	Paramètres TRS			
								TR	TF	TN	TQ
09/01/2019	B	haned	8	KIETYL	150		110000	8	6,5	4,7666667	95%
09/01/2019	C	errahm	8	KIETYL	176,7		110000	8	5,41	3,9673333	95%
10/01/2019	A		0					0	0	0	95%
10/01/2019	B	haned	8	KIETYL	165		110000	8	5,58	4,092	95%
10/01/2019	C	errahm	8	KIETYL	225		110000	8	6,92	5,0746667	95%
11/01/2019	A		0					0	0	0	95%
11/01/2019	B		0					0	0	0	95%
11/01/2019	C	haned	8	KIETYL	135		110000	8	5,08	3,7253333	95%
12/01/2019	A	errahm	8	KIETYL	225		110000	8	6,92	5,0746667	95%
12/01/2019	B		0					0	0	0	95%
12/01/2019	C	haned	8	KIETYL	135		110000	8	5,41	3,9673333	95%
13/01/2019	A	haned	8	KIETYL	195		110000	8	6,58	4,8253333	95%

Tableau 4 - Extrait tableau des durées d'arrêts selon les causes (Exemple machine de compression)

	1,00	0,92	0,83	0,75		0,67	0,58		0,50	0,42	0,33		0,25	0,17		Objectif TRS	70%	
	Prise et fin de poste	pause déjeuner	Interventions de maintenance	Changement de format	Vide de ligne (nbr)	Nettoyage complet	Nettoyage partiel	Validation AQ	Validation LCQ	Changement de bin (nbr)	Changement de bobine (nbr)	Formation/information/AM/STech	intervention opérateur	Arrêt autre	Total temps d'arrêts induits et propre		TRS equipe	TRS JOUR
	0														0		0,00%	89,57%
	0,75	0,5								0,42					1,67		84,56%	
	0,08	0,75								0,17					1		98,71%	
	0,75		0,67	1,5		0,08				0,08					3,08		65,73%	73,74%
	0,75	2						0,17	0,5	0,33					3,75		56,78%	
	0,75				6,75		0,5								8		0,00%	
	0														0		0,00%	0,00%
	0														0		0,00%	

MTBF=temps de fonctionnement réel(TR)/nombre de défaillances

MTTR=temps d'arrêt /nombre de défaillances

En résumé : Selon le tableau 4 on obtient :

Machine pesée :

Tableau 5 - Paramètres de pannes Pesée

	02/2019	04/2019	05/2019	06/2019	09/2019	12/2023	Total	Moy
Nombre d'arrêt	2	3	5	3	3	5	21	3,5
MTBF (h)	487,5	560,7	540,16	608,33	581,25	648,66	2378,4	396,4
MTTR (h)	2,46	2,086	1,76	3,77	1,15	2,2	13,426	2,23766667

Machine mélangeur :

Tableau 6 - Paramètres de pannes Mélangeur

	02/2019	04/2019	05/2019	06/2019	09/2019	12/2023	Total	Moy
Nombre d'arrêt	5	7	5	6	5	8	36	6
MTBF (h)	387	510,09	470,6	548,73	281,25	248,96	1936,54	322,756667
MTTR (h)	3,6	1,06	1,67	2,07	1,31	1,32	11,03	1,83833333

Machine compression :

Tableau 7 - Paramètres de pannes Compression

	02/2019	04/2019	05/2019	06/2019	09/2019	12/2023	Total	Moy
Nombre d'arrêt	3	5	6	3	4	6	27	4,5
MTBF (h)	108,33	58,4	54,16	108,33	81,25	48,66	459,13	76,5216667
MTTR (h)	7,56	3,086	4,176	5,77	5,125	2,283	28	4,66666667

Machine pelliculage :

Tableau 8 - Paramètres de pannes Pelliculage

	févr-19	avr-19	mai-19	juin-19	sept-19	déc-23	Total	Moy
Nombre d'arrêt	5	7	8	5	7	3	35	5,83333333
MTBF (h)	239,5	120,3	190,3	218,3	170,5	128,6	1067,5	177,9166666
MTTR (h)	4,1	3,5	2,7	3,73	4,21	3,82	22,06	3,67666667

Machine conditionnement:

Tableau 9 - Paramètres de pannes Conditionnement

	févr-19	avr-19	mai-19	juin-19	sept-19	déc-23	Total	Moy
Nombre d'arrêt	3	6	5	4	7	5	30	5
MTBF (h)	139,6	110,7	90,8	98,3	110,5	128,6	679	113,166667
MTTR (h)	3,16	4,1	6,7	5,3	3,1	4,2	26,56	4,42666667

On introduit ces données dans le tableau Failure (Tableau 12) :

Tableau 10 - Tableau des Pannes

	Name	Type	Up Time	Up Time Units	Down Time	Down Time Units	Uptime in this State only
1	arret machine compression	Time	76,52	Hours	4,66	Hours	
2	arret machine melangeur	Time	322,75	Hours	1,83	Hours	
3	arret machine pelliculage	Time	177,91	Hours	3,67	Hours	
4	arret machine conditionnement	Time	113,16	Hours	4,42	Hours	
5	arret machine peseee	Time	396,4	Hours	2,23	Hours	

Double-click here to add a new row.

Ensuite , sur la figure 9, nous avons spécifié le type de panne pour chaque machine dans le bloc déclaratif RESSOURCE :

	Name	Type	Capacity	Busy / Hour	Idle / Hour	Per Use	StateSet Name	Failures	Report Statistics
1	machine_melange	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>
2	machine_compression	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>
3	machine_pelliculage	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>
4	machine_conditionnement	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>
5	chambre_peseee1	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>
6	chambre_peseee2	Fixed Capacity	1	0.0	0.0	0.0		1 rows	<input checked="" type="checkbox"/>

Double-click here to add a new row.

Failures

	Failure Name	Failure Rule
1	arret machine melangeur	Preempt

Double-click here to add a new row.

Figure 9 - Ajout des pannes

On a trois (03) options pour Failure Rule:

- Ignore : Permet à la ressource de terminer le traitement de l'entité actuelle en réparant la panne ou en effectuant le changement.
- Wait : Attend que la ressource occupée ait terminé le traitement de l'entité actuelle avant de réparer la panne.
- Preempt : Interrompt l'entité en cours de traitement, la ressource reprendra le traitement de l'entité préemptée dès que la ressource sera disponible (après modification ou réparation de la ressource).

On a choisi Preempt car elle représente la Failure Rule la plus proche de la réalité de ces machines.

II.1.4 Modèle de l'usine et animation

Dû à la complexité de l'usine, on a choisi de simplifier le planning le plus possible et d'animer rien que les parties pertinentes pour le modèle (figure 10).

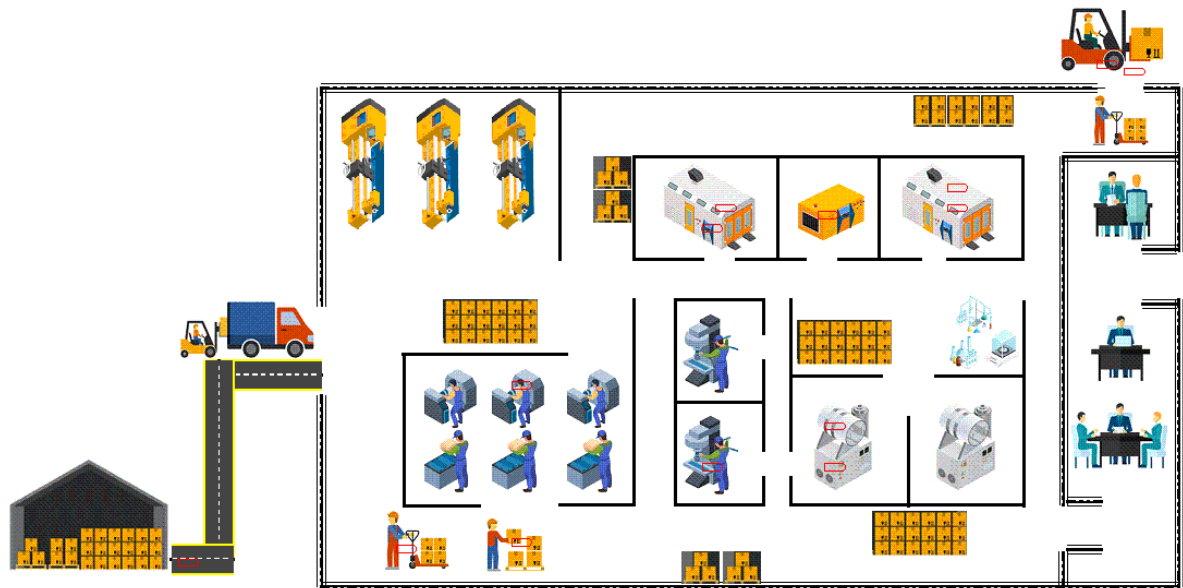


Figure 10 - Modèle représentatif simplifié

II.1.5 Simulation, analyse et interprétation des résultats

II.1.5.1 Contexte général de la simulation

La raison principale de la simulation dans le monde est pour créer un modèle réaliste. Elle est également utile pour l'étude de systèmes complexes et de grande taille, composés de plusieurs éléments en interaction, car elle permet de répondre à certaines questions qu'un modèle mathématique ne peut trouver ou que l'expérimentation sur le terrain est trop coûteuse ou impossible.

II.1.5.2 Objectifs de la simulation

La simulation est capable de représenter tous les flux de l'entreprise, y compris les flux physiques, les flux informationnels et les flux décisionnels. Cela permet à l'utilisateur de:

- Comprendre le fonctionnement du système en apportant des connaissances supplémentaires sur son comportement.
- Créer des solutions basées sur la structure ou les paramètres du modèle étudié.

- Donner des prévisions réalistes (attitude prévue du système, disparités à l'intérieur du système).
- Contrôler le système vers l'état souhaité.

II.1.5.3 Méthodologie de la simulation

L'étude de simulation comprend quatre étapes : l'analyse et la modélisation du problème qui décrivent le comportement du système et fournissent un modèle conceptuel, la programmation qui fournit un modèle exécutable, l'expérimentation qui fournit les résultats et finalement l'interprétation et l'analyse des résultats.

A. Analyse et modélisation

La première étape consiste à analyser le problème. Cette étape est cruciale, car c'est là que l'on doit définir précisément ce que l'on veut mettre en évidence avec la simulation et quelle précision on anticipe, tout en fournissant les données nécessaires. La modélisation est ensuite utilisée pour définir le problème à résoudre sous forme de schéma conceptuel. Cette étape est destinée à développer un modèle fiable tout en restant cohérent avec les objectifs.

B. Programmation et expérimentation

Cette étape comprend la création d'un programme facilement modifiable et la distinction claire entre les systèmes physiques et d'information.

Le processus de validation se termine par la comparaison du comportement du modèle avec celui du système physique qu'il doit représenter.

C. Interprétation

L'étape qui permet la comparaison des différentes solutions obtenues est l'analyse et l'interprétation des résultats.

La planification stratégique et tactique de la simulation, l'exécution de la simulation, l'analyse et l'interprétation des résultats, les suggestions et la mise en œuvre comprennent la transcription informatique du modèle, la vérification du modèle et la validation du modèle.

II.1.5.4 Simulation des systèmes de production

Un système de production est composé d'un système physique (opérant), d'un système de conduite (partie de commande) et d'un système d'informations qui les relie.

La simulation comprend à la fois la création d'un modèle et son application expérimentale pour étudier un problème. Le modèle est une représentation d'un système réel qui peut reproduire comment il fonctionne. La simulation est principalement utilisée pour étudier les flux physiques (pièces, matières, outils, etc.) et informationnels (standards de fabrication, Kanban, etc.) et les disponibilités des ressources (opérateurs, machines, convoyeurs, etc.).

II.1.5.5 Apports de la simulation aux SDP

La simulation des SDP est généralement utilisée pour évaluer et comparer des possibilités. Ses capacités de représentation et de prédiction lui permettent de savoir les effets des changements ou des modifications.

La conception et l'analyse des systèmes de production utilisent toujours la simulation, car elle réduit les risques de conception des systèmes qui manquent de flexibilité.

Un modèle de simulation peut représenter des aspects significatifs, en particulier les interactions compliquées qui peuvent exister entre diverses variables du système.

Un modèle de simulation peut utiliser les mêmes indicateurs et différentes options de conception peuvent être facilement évaluées dans un environnement bien contrôlé.

II.1.5.6 Décomposition des SDPs point de vue de la simulation

On peut diviser le SDP en deux sous-systèmes : le système de pilotage et le système de fabrication.

Les ressources et les entités sont les deux principales sortes d'objets dans le système de fabrication. Les moyens de production sont représentés par les ressources : Ils comprennent des ressources « actives » (par exemple, les machines, les opérateurs, les systèmes de transfert) et des ressources « passives » (par exemple, les stocks, les palettes, les outils). Le flux physique est composé d'entités.

Le système de pilotage représente les relations entre les ressources et les entités. Ces relations sont liées à deux catégories de règles : les règles de précédence, qui sont statiques et régissent comment le flux physique traverse les ressources, et les règles de gestion, qui sont dynamiques.

II.1.6 Objectif de simulation dans ce projet

On a utilisé la modélisation sous Arena afin de localiser le goulet (bottleneck) du système pour pouvoir améliorer la capacité de production et réduire les temps de la façon la plus optimale.

II.1.7 Vérification du modèle et résultats de la simulation

II.1.7.1 Vérification des compteurs au long de la ligne

À chaque étape, on a ajouté des compteurs pour les entités passant par chaque point du système, en se basant sur les données réelles tirées des dossiers de lots, exemple dans la figure 15, et l'historique de production, on peut vérifier nos résultats.

CORRECT

	DOSSIER DE LOT	Doc #: DL-000419
		Rev #: 17
		Effective Date: 1/10/2023
Titre: COMPRESSION XYDOL 200		
DCL/Dosage: Ibuprofène/200mg	Box: compression .01	
Code article: VRM25 ☑	N° Lot : .. 23002	N° Sous lot : .. XYD22009 - XYD22010 - XYD22011 - XYD22012
Désignation de l'opération	Poids (net)	Nombre de comprimés
Fût N°	w/n	
Fût N°		
Poids net total / nombre total des comprimés	939,973 kg	257 5213 cps
Date et heure début du stockage	Date et heure fin du stockage	Nom et Visa 1 ^{er} opérateur comprimeuse
25/02/2023 16h58	27/02/2023 15H00	BELHOTKATC [Signature]
		Nom et visa 2 ^{ème} opérateur comprimeuse
		[Signature]

10/ RENDEMENT :

Spécifications: 97 - 101%

En cas de non-conformité informer son responsable et initier une déviation sur système.

$$\text{Rendement} = \frac{\text{Poids net des comprimés obtenus (Kg)}}{\text{Poids net théorique des comprimés (Kg)}} \times 100 = \frac{939,973 \text{ kg}}{949 \text{ kg}} \times 100 = 99,04\%$$

11/ RECONCILIATION :

Spécifications : pertes : ≤ 5%

Réconciliation : 98-102 %

En cas de non-conformité informer son responsable et initier une déviation sur système.

Désignation	Quantité livrée (A)	Quantité destinée au conditionnement (B)	Quantité pertes (prélèvements LCQ inclus) (C)	Réconciliation	
				% Pertes [C] [B+C] x 100	[B+C] [A] x 100
Mélange	949 kg	939,973 kg	7,693 Kg = 210,96 Comprimés	0,81%	99,85%

12/ FIN DE COMPRESSION :

S'assurer que le dossier est correctement rempli et que tous les éléments y sont présents.

Joindre les cartes de contrôle compression masse moyenne, dureté, épaisseur et le relevé de masse individuelle/Aspect.

Date et heure de la fin	Nom et visa opérateur
27/02/2023 18H40	MAKILLOUIS [Signature]

Observation, (Nom, date et visa): .. R.D.S. MAKILLOUIS [Signature] 27/02/2023

Status CURRENT Page 16 sur 16

Figure 11 - Exemple de dossier de lots contenant les informations de sortie

Calculs :

D'après la documentation, un seul lot contient théoriquement 2 600 000 comprimés avec 99.04% de produit conformes, chaque boîte contient 20 comprimés et chaque carton contient 365 boîtes.

- On obtient donc pour un seul lot avant enlèvement de rebuts :

$$\frac{2600000}{20} = 130000$$

130 000 étant le nombre de boîtes.

$$\frac{130000}{365} = 356.16$$

356.16 le nombre total de cartons.

- De même 29 lots durant toute l'année :

- Comprimés

$$2600000 * 29 = 75400000$$

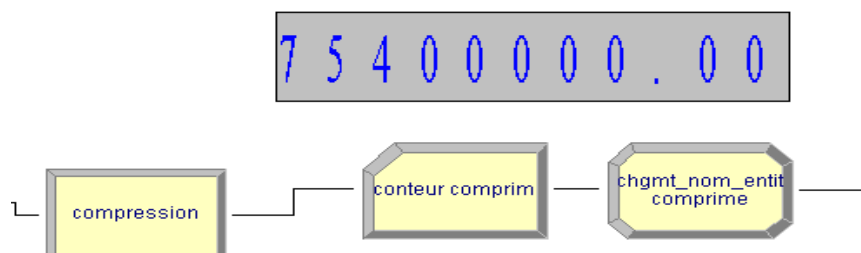
- Boites

$$\frac{75400000}{20} = 3770000$$

- Cartons

$$\frac{3770000}{365} = 10328.75$$

Compteurs :



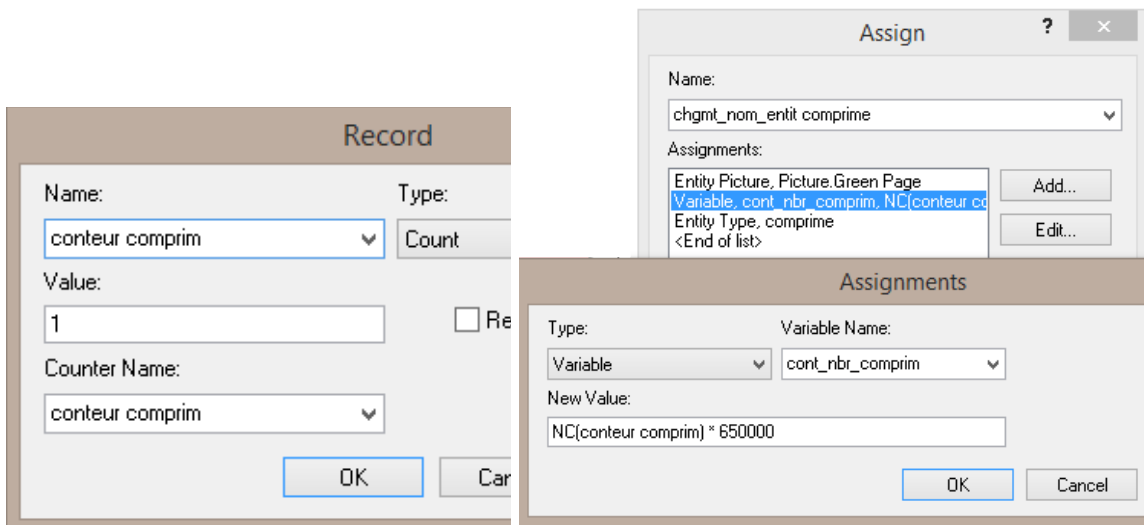


Figure 12 - Compteurs et paramètres pour obtenir le nombre de comprimés

On a créé un compteur dans Record (figure 13) puis une variable dont l'expression est : “le compteur comprimé x 650 000” (Nbr de comprimés dans un seul sous lot de compression) pour visualiser le total sans rebuts.

Nombre d'entités sorties :

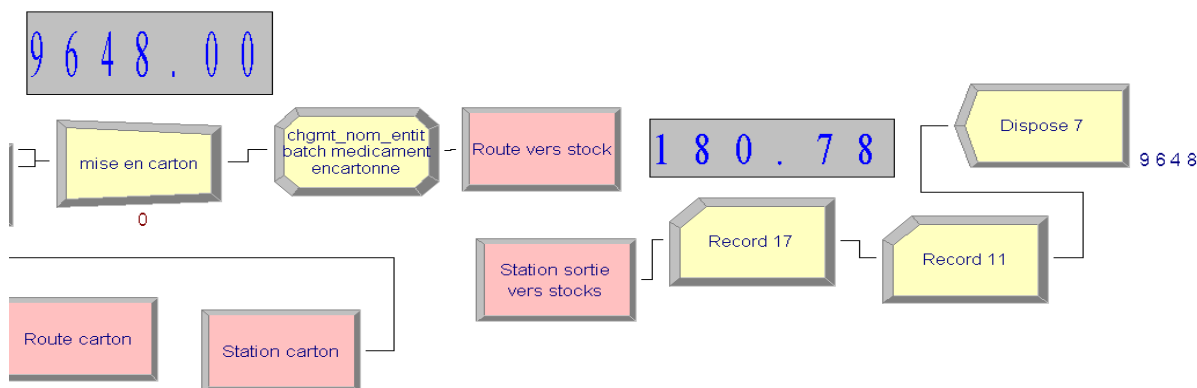


Figure 13 - nombre de cartons de médicament sortie du système

D'après la figure 14, on obtient 9648 cartons en réalité, comparé à la valeur sans rebuts de 10328.72 cartons.

$$\frac{9648}{10328.76} = 0.93$$

C'est-à-dire 93% ce qui est consistant et assez proche des valeurs réelles qui sont en moyenne 95% (Tableau 11).

Tableau 11 - Taux de qualité (TQ)

Produit	Production	Production non conforme	Auteur: Taux de Qualité = Production bonne / Production totale						
			TR	TF	TN	TQ	Do	TP	
XYDOL RHUME	180		8	6,59	0	95%	82%	0%	
XYDOL RHUME	0		8	4,25	0	95%	53%	0%	
XYDOL RHUME	195		8	6,83	0	95%	85%	0%	
XYDOL RHUME	195		8	7	0	95%	88%	0%	
XYDOL RHUME	195		8	6,58	0	95%	82%	0%	
XYDOL RHUME	90		6	4,83	0	95%	81%	0%	
XYDOL RHUME	150		8	5,49	0	95%	69%	0%	

On peut conclure que notre modèle est assez fonctionnel.

II.1.7.2 Résultats de la simulation

Nous avons effectué une simulation de 365 jours du système de fabrication avec 10 réplifications.

Nous avons utilisé des modules Record pour suivre le temps de cycle de toute la chaîne et les temps inter-arrivée de chaque machine.

Pour suivre les temps de cycle "intervalle de temps", ou la période de temps entre l'entrée du produit dans la chaîne (le début de l'acheminement) et son arrivée à la fin de la chaîne, on a ajouté un module Assign avec un attribut Cycle time ayant la valeur Tnow (figure 14).

Pour les temps inter-arrivées dans chaque Process, on a utilisé des modules Record avec time interval (figure 15).

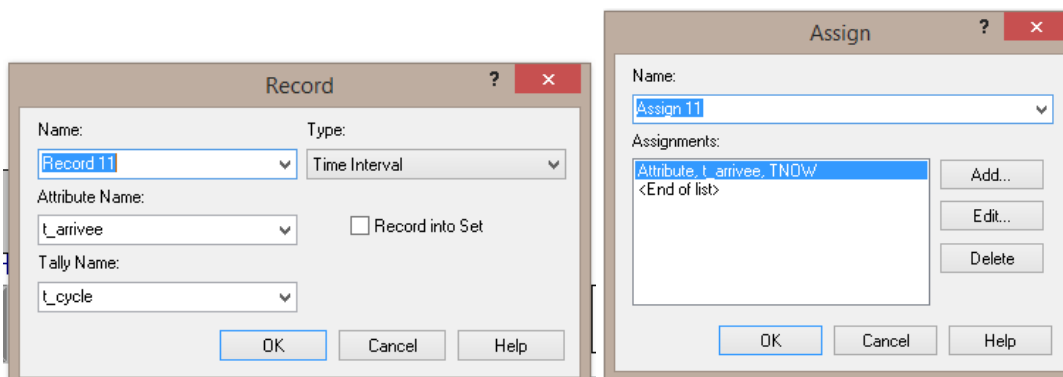


Figure 14 - Calcul du temps de cycle du système

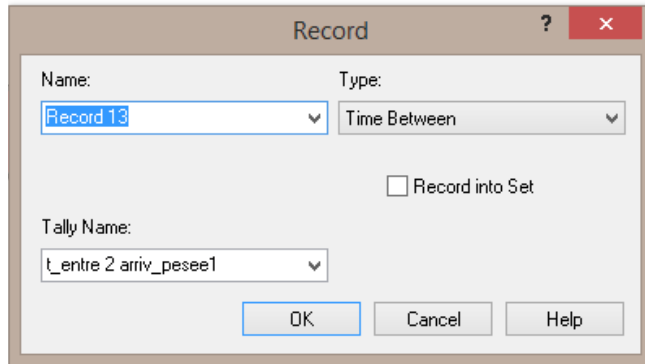


Figure 15 - Calcul des temps d'inter arrivée d'un processus

Résultats :

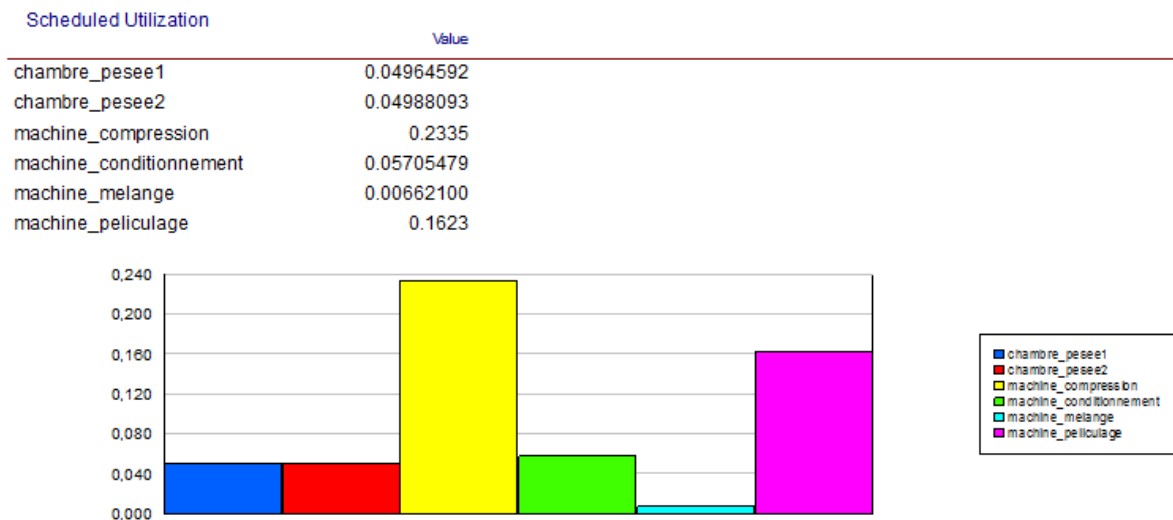


Figure 16 - Taux d'utilisation des ressources

Replications: 10 Time Units: Days

User Specified

Tally

Between	Average	Half Width	Minimum Average	Maximum Average	Minimum Value	Maximum Value
t_entre 2 arriv_condit_carton	0.03624324	0,00	0.03620068	0.03628071	0.00	13.1354
t_entre 2 arriv_compression	6.1841	0,00	6.1791	6.1880	0.00	18.1571
t_entre 2 arriv_condit_boites	1.7479	0,00	1.7458	1.7500	0.1146	13.3125
t_entre 2 arriv_melangeur	1.6690	0,00	1.6686	1.6694	0.1458	174.09
t_entre 2 arriv_pelliculage	4.1171	0,00	4.1095	4.1223	0.3849	17.3209
t_entre 2 arriv_pesee1	1.6689	0,00	1.6682	1.6695	0.1458	174.13
t_entre 2 arriv_pesee2	1.6688	0,00	1.6683	1.6693	0.1458	174.15
Interval	Average	Half Width	Minimum Average	Maximum Average	Minimum Value	Maximum Value
t_cycle	180.43	0,01	180.41	180.45	4.0417	354.04

Counter

Count	Average	Half Width	Minimum Average	Maximum Average
conteur comprim	116.00	0,00	116.00	116.00

Figure 17 - Temps inter arrivée des entités au machines et temps de cycle

Waiting Time	Average	Half Width	Minimum Average	Maximum Average	Minimum Value	Maximum Value
Batch 14.Queue	3.5277	0,01	3.5062	3.5438	0.00	142.50
Batch 15.Queue	0.1369	0,00	0.1314	0.1444	0.00	17.3209
Batch 16.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
Batch 18.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
Batch 19.Queue	0.6731	0,01	0.6462	0.7220	0.00	17.3209
Batch 20.Queue	0.7946	0,00	0.7946	0.7946	0.00	14.0000
Batch 21.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
Batch_excipient sortie du stock.Queue	0.2216	0,00	0.2216	0.2216	0.00	182.94
Batch_ibuprofene sortie du stock.Queue	0.00053497	0,00	0.00053093	0.00054012	0.00	0.00136417
bin.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
compression.Queue	17.0404	0,21	16.5002	17.5674	0.00	35.4589
conditionnement.Queue	0.2869	0,01	0.2681	0.2938	0.00	0.8021
melangeur.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
mise en carton.Queue	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00	0.00
pelliculage.Queue	0.9105	0,02	0.8799	0.9528	0.00	4.9010
pesee_1.Queue	4.4319	0,01	4.3982	4.4504	0.00	8.9204
pesee_2.Queue	4.4290	0,02	4.3841	4.4623	0.00	8.9402
sortie compression.Queue1	62.0111	0,22	61.4600	62.5851	0.00	129.96
sortie compression.Queue2	0.1966	0,00	0.1860	0.2045	0.00	5.5571
sortie conditionnement boites.Queue1	1.0506	0,01	1.0189	1.0626	0.00	7.4063
sortie conditionnement boites.Queue2	2.1490	0,01	2.1350	2.1721	0.00	13.1354
sortie pelliculage.Queue1	7.5823	0,42	6.3572	7.9994	0.00	23.1449

Figure 18 – Résultat Queues

À partir de la figure 21, on constate que la machine avec le taux d'utilisation le plus élevé est la machine de compression.

À partir de la figure 22, on peut calculer les taux de production de chaque machine ajustée à la taille de l'entité en kg :

- Conditionnement carton :
 - $1 \div 0.036 = 27.77 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité : 2.73 kg*
 - $27.77 \times 2.73 = \mathbf{75.8 \text{ kg}}$
- Compression :
 - $1 \div 6.18 = 0.16 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité : 237.25 kg*
 - $237.25 \times 0.16 = \mathbf{37.6 \text{ kg}}$
- Conditionnement boîte :
 - $1 \div 1.74 = 0.57 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité : 132 kg*
 - $132 \times 0.57 = \mathbf{75.24 \text{ kg}}$
- Mélangeur :
 - $1 \div 1.66 = 0.60 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité : 237.25 kg*
 - $0.60 \times 237.25 = \mathbf{142.35 \text{ kg}}$
- Pelliculage :
 - $1 \div 4.11 = 0.24 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité : 325 kg*
 - $325 \times 0.24 = \mathbf{78 \text{ kg}}$
- Pesée :
 - $1 \div 1.66 = 0.60 \text{ UNITÉ/JOUR}$
 - Taille de l'unité 1 : 107.25 kg*
 - $107.25 \times 0.60 = \mathbf{64.35 \text{ kg}}$
 - Taille de l'unité 2 : 130 kg*
 - $130 \times 0.60 = \mathbf{78 \text{ kg}}$

La compression reste la machine la plus lente avec une moyenne de 36.7 kg par jour.

À partir de la figure 23, la machine avec la file d'attente la plus lente est aussi celle de la compression.

La compression est donc le goulet d'étranglement (bottleneck).

II.1.8 Conclusion

En conclusion, cette partie propose un examen approfondi des approches de simulation utilisées dans un environnement industriel spécifique à l'industrie pharmaceutique, à l'aide du logiciel Arena. Nous avons appris à connaître les bibliothèques, les méthodes de collecte de données et les différentes étapes du système de production à travers le processus de modélisation. La simulation, l'analyse et l'interprétation des résultats ont démontré les contributions importantes de la simulation à la compréhension de la dynamique des systèmes et à l'optimisation des systèmes de production. La fiabilité du modèle de simulation a été vérifiée à l'aide de contre-vérifications et d'une analyse des résultats. Dans l'ensemble, cette étude souligne l'importance de la simulation, fournissant des informations essentielles et des possibilités d'amélioration de l'efficacité et de la performance opérationnelles. Les entreprises peuvent faire des choix éclairés, gérer les risques et améliorer continuellement leurs processus de fabrication en utilisant des approches de simulation.

Chapitre II.2: Optimisation Six Sigma

II.2.1 Introduction

Afin de maintenir la qualité des produits et de satisfaire les normes réglementaires, il est essentiel pour l'entreprise pharmaceutique d'assurer la stabilité du processus de production. Mais les tests fréquents sur les produits peuvent prendre beaucoup de temps et d'argent, ce qui diminue la production et démoralise les travailleurs. De nombreuses entreprises pharmaceutiques ont utilisé l'approche Six Sigma pour améliorer leurs processus de fabrication et réduire la nécessité des tests afin de résoudre ces problèmes.

Une entreprise a appliqué avec succès la méthode Six Sigma pour améliorer leur processus de production et réduire la fréquence des de tests est Merinal Pharmaceutique. Les résultats de l'étude de cas ont montré que la mise en œuvre de Six Sigma a permis d'augmenter la production, de réduire les dépenses et d'améliorer la satisfaction des employés tout en respectant les normes réglementaires.

L'examen de l'application de Six Sigma dans l'entreprise Merinal Pharmaceutique et évaluer l'efficacité de cette méthodologie sont les objectifs de cette étude de cas.

Elle se penche sur son utilisation et évalue son efficacité en matière de réduction du nombre de tests requis, d'augmentation de la productivité et de réduction des coûts et l'amélioration de satisfaction du personnel. L'étude de cas examinera aussi les solutions employées pour résoudre ces difficultés et les résultats de la mise en œuvre.

II.2.2 Méthodologie de recherche

L'industrie a adopté la technique Six-Sigma en tant qu'outil de gestion d'entreprise. Après avoir discuté avec les membres des équipes de production et de qualité, les données nécessaires et les sources primaires ont été rassemblées en vue de cette étude. Les archives de l'entreprise ont été utilisées pour recueillir des informations secondaires sur la problématique du projet. Cette étude présente une étude de cas sur l'application de l'approche Six-Sigma DMAIC dans le but de réduire les pertes de temps dans la fabrication du Xydol 200. Pour ce faire, elle s'appuie sur l'avis d'experts, des études documentaires et des données primaires et secondaires (Bhattacharya, A et al., 2015). Une analyse utilisant la méthode DMAIC a été réalisée sur le processus bottleneck, la compression.

II.2.3 L'approche par étude de cas

L'étude six sigma vise à prouver la stabilité du processus afin de réduire le temps d'échantillonnage et de test dans la compression (Choo, A. S. et al., 2007), qui est trop fréquent et consomme des ressources (Reham M. Haleem. Et al., 2015).

L'essai et l'inspection en laboratoire du Xydol 200 produit par Merinal ont entraîné un retard considérable, l'opérateur de la machine devant arrêter la production toutes les 20 minutes pour apporter un échantillon au laboratoire, ce qui représente une perte de temps moyenne de 10 minutes, la machine étant arrêtée et l'opérateur gêné par le mouvement et l'attente inutiles. Si nous pouvons prouver que le processus est suffisamment stable, nous pourrions réduire la fréquence à une fois toutes les heures. L'approche Six Sigma DMAIC a été choisie par la division d'assurance qualité de l'industrie pour réduire les délais excessifs (Singh, R. et al., 2012). La technique DMAIC du projet est divisée en cinq phases fondamentales :

- Définir : Énoncer clairement le problème et l'objectif du projet.
- Mesurer : l'examen de l'état actuel du problème est une mesure.
- Analyser : Examiner la situation actuelle et identifier une méthode pour atteindre le résultat souhaité.
- Améliorer : Mettre la réponse en pratique pour atteindre l'objectif.
- Contrôler : Veiller à ce que les progrès soient durables.

II.2.3.1 Définir

La phase de définition peut comporter trois processus principaux, dont les suivants : l'identification du problème, la classification des objectifs du projet et la caractérisation des besoins du client. Les essais en laboratoire du Xydol 200 ont retardé la production et gêné les opérateurs, ce qui a eu un impact global sur la productivité.

Objectif du projet : L'objectif du projet était de réduire la fréquence des tests d'une fois toutes les 20 minutes à une fois toutes les heures au niveau de la machine de compression.

II.2.3.2 Mesurer

La cartographie du processus et la collecte de données sont les principales étapes de la phase de mesure, qui détermine le degré actuel de performance du processus.

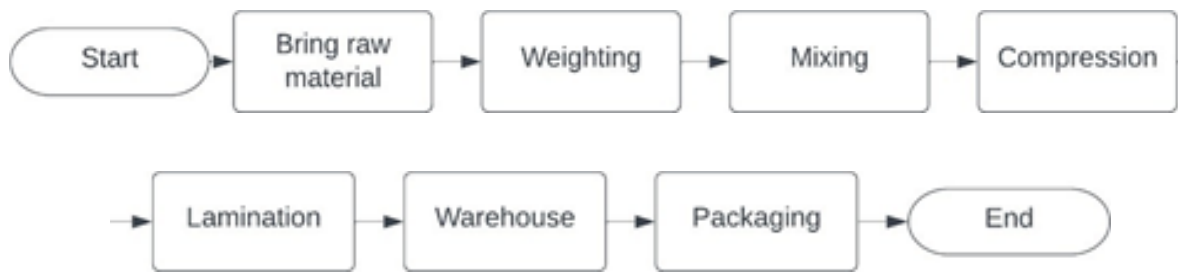


Figure 19 - Modèle de processus

1. Cartographie des processus : la production de Xydol 200 implique plusieurs processus : matière première, pesage, mélangeur, compression, laminage, entrepôt, emballage, comme le montre la figure 19.
2. Collecte de données : Les données relatives à la production de Xydol 200 sur 29 lots, qui comprennent différentes sortes de défauts, ont été recueillies, nous avons pu établir les cartes de contrôle et les informations statistiques sur un total d'environ 27000 comprimés (Exemple figure 20, 21,22).

1	valeurs	LSL	USL											
2	massemoy	346,75	383,25											
3		timestamp	prod x1000											moyenne ligne
4			13	369,1	367,9	369,9	368,7	366,2	371,2	366,5	369	368,1	367,8	368,44
5		11:28:34	26	371,1	371,1	370,3	368,9	367,7	367,6	369,1	367,2	368,3	368,1	368,94
6		11:42:08	41	365,8	363,8	363,5	363,5	363,7	366,7	365,2	363,9	362,2	364,9	364,32
7		11:49:44	49	365,7	365,9	362,8	364,5	367,7	366,4	367,3	365,9	367	366,8	366
8		12:01:18	62	369,2	367,4	366,3	365	365,2	365,7	363,5	365,9	366,1	361,9	365,62
9		14:11:31	86	364,4	362,3	366,5	365,2	365,3	367	364,7	363,5	365,8	362,6	364,73
10		14:23:01	98	363,4	367	363,3	364,2	365,1	363	365,7	364,9	362,1	364,4	364,31
11		14:27:36	103	364,1	364,3	364,1	368,9	362,9	368,1	363,4	365,6	368	365	365,44
12		14:33:33	109	364,8	362,1	363,8	361,4	366,1	365	367,9	363	364,4	365,7	364,42
13		14:54:56	133	367	365,6	368,8	365,3	364,4	366,7	364,4	363,9	366,6	364,6	365,73
14		15:06:53	145	365,4	366	362,9	362,7	364,5	362	364,8	365,3	366,3	365,5	364,54
15		15:28:10	169	366,8	364,8	364,6	363,9	363	364,6	364,4	367,6	368,8	364,6	365,31
16		15:50:21	193	364,9	360,5	362,4	363,6	365,4	365,8	363,3	364,7	363,1	366,7	364,04
17		16:38:37	215	363,4	362,9	362,4	365,2	363,4	363,2	364,9	362,8	366,4	365,7	364,03
18		17:00:59	239	365,8	360,3	366,2	363,1	364,3	362,5	366,9	364,2	362,1	360	363,54
19		17:23:09	263	364,3	363,2	364,8	362,8	363,4	366,1	361,6	360,9	362,7	361,8	363,16
20		17:39:04	279	364,4	362,5	362,3	361,5	363,9	358,8	359,6	360,4	359,7	361,3	361,44
21	lot 1	17:44:59	285	363,5	362,7	364,3	363,1	364,3	364,3	365,4	359,9	363,4	366,9	363,78
22		18:06:17	309	363,1	363,7	363,3	362	361,1	363,3	362	363,9	368,8	362,5	363,37
23		18:36:19	339	363,6	357,6	356,6	356,2	358,2	356,9	359,1	359,7	359,4	358,7	358,6
24		19:02:29	368	363,3	363,2	363,2	366,6	363,3	362,4	363	362	364,6	359,5	363,11
25		20:10:36	383	363,7	363,7	363,7	365,4	361,8	361,8	362,8	365,3	361,2	364,3	363,37
26		20:13:58	386	363,7	367,2	364,1	364,8	365,8	365,4	365	363,2	361,3	361	364,15
27		20:17:13	390	363,6	362,7	364,8	362,7	367,3	362,2	364,7	364,3	363,3	363,9	363,95
28		20:32:08	406	365	363,8	362,1	359,6	363,1	364,9	365,4	363,4	366,6	364,6	363,85
29		20:46:25	421	362,8	363,3	365,4	360,6	364,2	365,7	362,5	362,3	360,7	367,2	363,47
30		21:00:58	437	363,1	363,7	363,1	359,7	363,4	363,3	361,2	364,3	363,8	367,5	363,31
31		21:22:29	461	361,5	364	361	361	360,1	360,9	361,3	359,4	365,1	361,7	361,6

Figure 20 – Exemple de tableau de valeurs d'échantillons de masse

1	valeurs	LSL	USL			4,525	4,775							
2	epaissmoy	4,4	4,9											
3		timestamp	prod x1000											moyenne ligne
4		11:16:27	13	4,69	4,68	4,68	4,7	4,68	4,69	4,68	4,71	4,68	4,68	4,687
5		11:28:34	26	4,68	4,69	4,67	4,66	4,65	4,67	4,67	4,66	4,67	4,66	4,668
6		11:42:08	41	4,65	4,65	4,63	4,66	4,64	4,66	4,64	4,64	4,64	4,63	4,644
7		11:49:44	49	4,65	4,63	4,63	4,64	4,66	4,65	4,64	4,66	4,66	4,63	4,645
8		12:01:18	62	4,64	4,66	4,64	4,64	4,64	4,64	4,63	4,64	4,64	4,64	4,641
9		14:11:31	86	4,63	4,64	4,64	4,63	4,64	4,64	4,64	4,65	4,65	4,64	4,64
10		14:23:01	98	4,64	4,63	4,63	4,62	4,64	4,62	4,63	4,62	4,63	4,63	4,629
11		14:27:36	103	4,68	4,63	4,63	4,66	4,63	4,64	4,64	4,63	4,63	4,62	4,639
12		14:33:33	109	4,62	4,61	4,62	4,62	4,63	4,63	4,63	4,63	4,63	4,63	4,626
13		14:54:56	133	4,65	4,62	4,64	4,63	4,64	4,62	4,62	4,63	4,63	4,64	4,632
14		15:06:53	145	4,61	4,63	4,63	4,62	4,63	4,62	4,62	4,64	4,62	4,61	4,623
15		15:28:10	169	4,64	4,63	4,63	4,6	4,62	4,62	4,62	4,63	4,63	4,62	4,624
16		15:50:21	193	4,6	4,61	4,62	4,62	4,62	4,61	4,63	4,62	4,63	4,62	4,618
17		16:38:37	215	4,64	4,61	4,61	4,63	4,6	4,62	4,65	4,61	4,64	4,64	4,625
18		17:00:59	239	4,63	4,62	4,61	4,63	4,62	4,63	4,65	4,63	4,61	4,6	4,623
19		17:23:09	263	4,61	4,63	4,64	4,63	4,63	4,63	4,62	4,62	4,63	4,62	4,626
20		17:39:04	279	4,62	4,62	4,61	4,62	4,62	4,63	4,62	4,6	4,61	4,62	4,617
21		17:44:59	285	4,63	4,62	4,62	4,63	4,62	4,62	4,62	4,62	4,61	4,61	4,62
22		11:16:27	13	4,69	4,68	4,68	4,7	4,68	4,69	4,68	4,71	4,68	4,68	4,687
23		11:28:34	26	4,68	4,69	4,67	4,66	4,65	4,67	4,67	4,66	4,67	4,66	4,668
24		11:42:08	41	4,65	4,65	4,63	4,66	4,64	4,66	4,64	4,64	4,64	4,63	4,644
25		11:49:44	49	4,65	4,63	4,63	4,64	4,66	4,65	4,64	4,66	4,66	4,63	4,645
26		12:01:18	62	4,64	4,66	4,64	4,64	4,64	4,64	4,63	4,64	4,64	4,64	4,641
27		14:11:31	86	4,63	4,64	4,64	4,63	4,64	4,64	4,64	4,65	4,65	4,64	4,64
28		14:23:01	98	4,64	4,63	4,63	4,62	4,64	4,62	4,63	4,62	4,63	4,63	4,629
29		14:27:36	103	4,68	4,63	4,63	4,66	4,63	4,64	4,64	4,63	4,63	4,62	4,639
30		14:33:33	109	4,62	4,61	4,62	4,62	4,63	4,63	4,63	4,63	4,63	4,63	4,626
31		14:54:56	133	4,65	4,62	4,64	4,63	4,64	4,62	4,62	4,63	4,63	4,64	4,632
32		15:06:53	145	4,61	4,63	4,63	4,62	4,63	4,62	4,62	4,64	4,62	4,61	4,623
33		15:28:10	169	4,64	4,63	4,63	4,6	4,62	4,62	4,62	4,63	4,63	4,62	4,624
34		15:50:21	193	4,6	4,61	4,62	4,62	4,62	4,61	4,63	4,62	4,63	4,62	4,618
35		16:38:37	215	4,64	4,61	4,61	4,63	4,6	4,62	4,65	4,61	4,64	4,64	4,625
36		17:00:59	239	4,63	4,62	4,61	4,63	4,62	4,63	4,65	4,63	4,61	4,6	4,623
37		17:23:09	263	4,61	4,63	4,64	4,63	4,63	4,63	4,62	4,62	4,63	4,62	4,626

Figure 21 – Exemple de tableau de valeurs d'échantillons d'épaisseur

1	valeurs	LSL	USL											
2	durmo	5	none											
3		timestamp	prod x1000											moyenne ligne
4		11:16:27	13	67	61	73	71	71	74	75	71	73	71	70,7
5		11:28:34	26	65	74	73	72	69	69	76	76	70	71	71,5
6		11:42:08	41	72	68	61	59	73	72	70	66	66	68	67,5
7		11:49:44	49	67	66	63	66	71	68	66	62	76	78	68,3
8		12:01:18	62	70	71	67	70	71	72	73	72	76	66	70,8
9		14:11:31	86	65	62	67	67	62	70	79	69	71	73	68,5
10		14:23:01	98	62	65	68	69	70	67	72	69	67	66	67,5
11		14:27:36	103	67	68	67	72	64	71	70	75	67	71	69,2
12		14:33:33	109	66	66	64	62	70	63	76	70	66	75	67,8
13		14:54:56	133	73	72	68	71	68	72	64	68	72	67	69,5
14		15:06:53	145	65	67	67	66	65	71	69	75	71	72	68,8
15		15:28:10	169	67	64	69	66	67	71	65	69	74	66	67,8
16		15:50:21	193	65	67	68	66	67	72	67	71	69	80	69,2
17		16:38:37	215	68	68	64	69	68	68	71	72	76	74	69,8
18		17:00:59	239	76	67	71	71	74	69	70	67	69	71	70,5
19		17:23:09	263	67	71	67	61	69	73	68	62	65	67	67
20		17:39:04	279	68	64	63	69	68	61	69	67	70	54	65,3
21		17:44:59	285	68	69	70	64	66	67	73	64	65	76	68,2
22		18:06:17	309	65	68	62	66	64	68	71	70	75	65	67,4
23		18:36:19	339	68	61	66	69	59	69	73	68	72	75	68
24		19:02:29	368	68	67	67	74	74	72	74	68	74	73	71,1
25		20:10:36	383	70	69	70	75	75	73	70	71	78	74	72,5
26		20:13:58	386	68	77	70	66	74	71	75	73	72	69	71,5
27		20:17:13	390	72	67	73	71	79	69	73	76	75	67	72,2
28		20:32:08	406	72	72	69	65	71	76	74	67	79	75	72
29		20:46:25	421	67	72	67	68	65	66	72	72	64	74	68,7
30		21:00:58	437	76	71	69	65	71	75	77	78	71	76	72,9
31		21:22:29	461	60	70	73	71	64	68	64	65	71	65	67,1
32		21:53:10	485	67	73	66	75	65	69	73	71	71	71	70,1
33		22:24:46	509	68	71	72	67	62	67	69	72	62	67	67,7
34		22:46:57	533	67	69	62	62	63	67	71	66	73	71	66,5
35		23:09:11	557	65	65	65	75	62	64	62	68	69	70	66,5
36		23:31:22	581	64	64	73	73	69	69	64	75	72	67	69
37		23:53:32	605	72	69	73	68	67	72	79	71	72	78	72,1
38		00:15:42	629	77	72	73	75	74	73	70	70	75	81	74
39		01:47:08	0	68	64	64	59	66	55	69	62	69	68	64,4

Figure 22 – Exemple de tableau de valeurs d'échantillons de dureté

Équations utilisées pour calculer le DPMO (Ankesh Mittal, et al.,2023) :

$$Defect\ per\ unit = \frac{Number\ of\ defects}{Total\ number\ of\ units}$$

$$Defect\ per\ opportunity = \frac{Defects\ per\ unit}{Number\ of\ defect\ opportunities\ per\ unit}$$

$$Defects\ per\ million\ opportunity = Defects\ per\ opportunity * 10^6$$

$$Yield = 1 - Defect\ per\ opportunity$$

$$Six - Sigma\ Level = Normsinv(in\ percentage\ Yield) + 1.5$$

$$DPMO = 100000 * \frac{Total\ number\ of\ defects\ found\ in\ a\ sample}{Defect\ opportunities\ in\ a\ sample}$$

Équation utilisée pour calculer les indicateurs de performance (Pyzdek, T. et al., 2014):

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\hat{\sigma}}$$

$$C_{pU} = \frac{USL - \bar{X}}{3\hat{\sigma}}$$

$$C_{pL} = \frac{\bar{X} - LSL}{3\hat{\sigma}}$$

$$C_{pk} = \min(C_{pL}, C_{pU})$$

On a aussi utilisé un logiciel de calculs pour convertir les Cpk et les valeurs du Sigma ("Benchmark Six Sigma", benchmarksixsigma, 2020).

Ci-dessous des figures représentatives des valeurs moyennes pour chaque lot pour les trois paramètres : masse, épaisseur et dureté (figure 23), les cartes de contrôles avec toutes les valeurs des lots par moyenne de lignes (figure 24, 28, 32), les paramètres de la distribution des valeurs la moyenne des moyennes et l'écart type globale (figure 25, 29, 33), les indicateurs de performance calculés (figure 26, 30, 34), et enfin un graphique de la distribution normale avec les bornes LSL, USL (figure 27, 31, 35).

Mean values		
Individual Mass (g)	Thickness (mm)	Hardness (Kp)
363.89	4.62	69.35
365.81	4.62	72.44
365.40	4.63	72.67
364.98	4.64	72.88
364.35	4.66	70.23
365.49	4.68	70.24
364.12	4.68	74.48
364.06	4.58	74.40
364.50	4.68	70.08
365.24	4.58	76.99
365.85	4.58	70.57
365.43	4.68	73.89
364.40	4.58	75.04
366.09	4.58	72.64
363.95	4.68	70.47
366.13	4.69	76.11
365.45	4.47	71.31
364.47	4.68	73.26
365.40	4.48	71.61
363.80	4.62	74.31
366.14	4.48	73.10
365.14	4.63	69.60
365.74	4.68	70.96
362.38	4.67	70.77
363.89	4.69	71.73
362.38	4.69	72.55
363.89	4.68	73.42
368.44	4.62	69.79
364.69	4.63	69.60
360.49	4.65	70.8

Figure 23 : Valeurs moyennes de chaque lot des échantillons des paramètres pour 30 lots

Sur la base des données précédentes (figure 23), nous pouvons obtenir les chiffres et les graphes suivants :

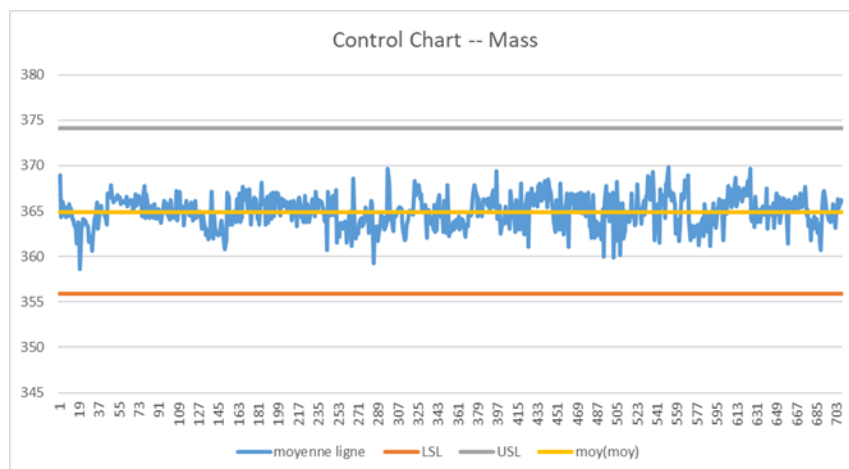


Figure 24 – Graphique de contrôle pour 703 échantillons sur 30 lots — Masse

moyenne des moyennes	364.8801
nouveau écarts types	3.180344

Figure 25 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots — Masse

Cp	6.0975678
CpU	6.1286789
CpL	6.1098876
Cpk	6.1098876

Figure 26 – Indicateurs de performance — Masse

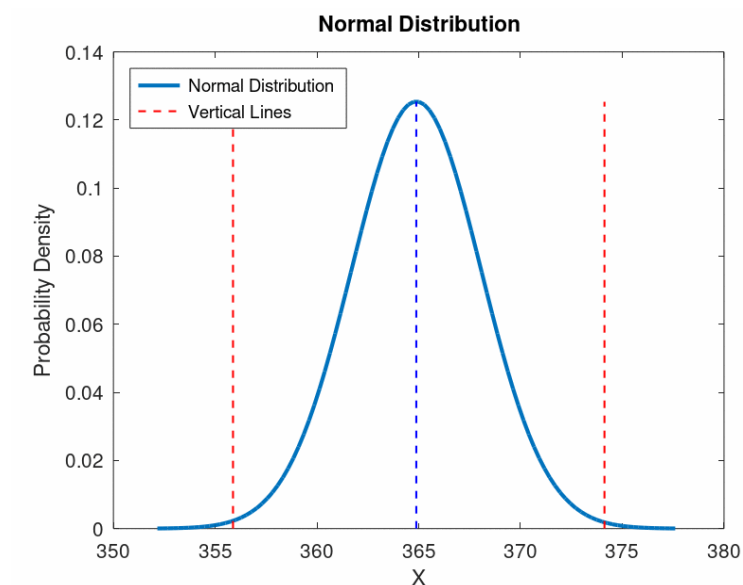


Figure 27 – Graphe de distribution de la masse, avec LSL et USL et la moyenne

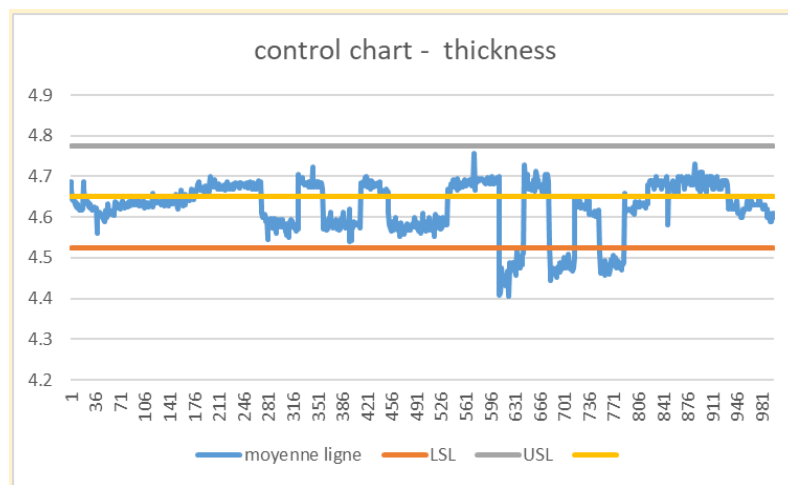


Figure 28 – Graphique de contrôle pour 981 échantillons sur 30 lots - Épaisseur

moyenne des moyennes	4.6276407
nouveau ecart type	0.01936622

Figure 29 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots - Épaisseur

C _p	4,303024463
C _{pU}	4,687874967
C _{pL}	3,918173959
C _{pk}	3,918173959

Figure 30 – Indicateurs de performance - Épaisseur

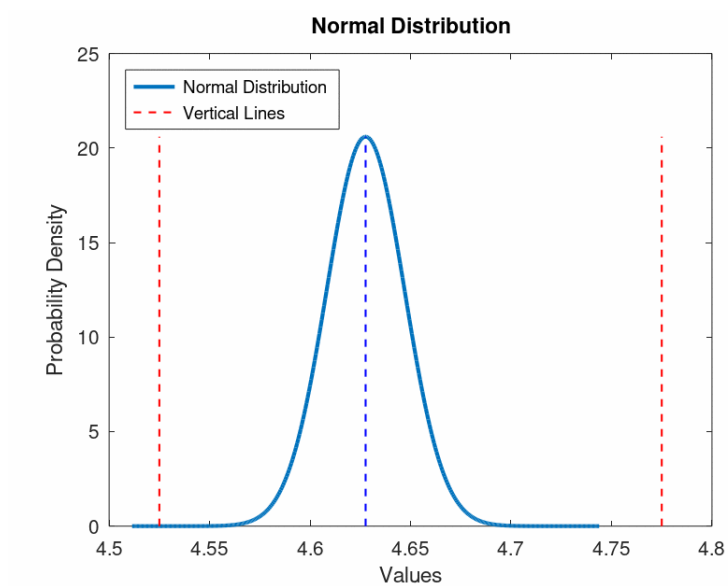


Figure 31 – Graphe de distribution de l'épaisseur, avec LSL et USL et la moyenne

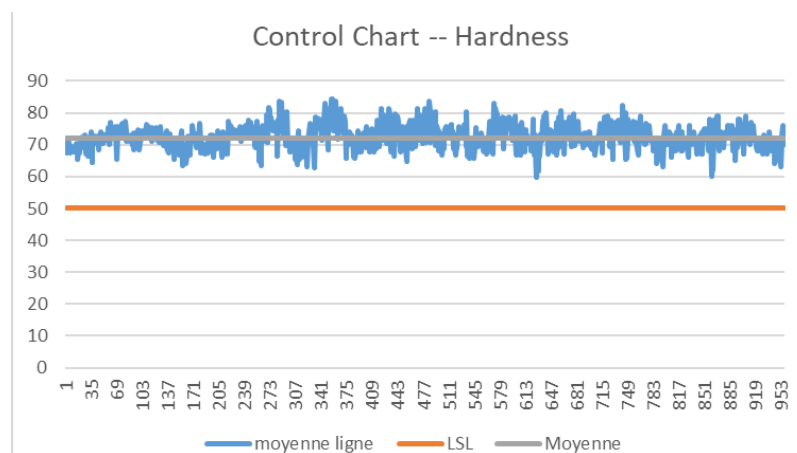


Figure 32 – Graphique de contrôle pour 955 échantillons sur 30 lots — Dureté

moyenne des moyennes	72.22341
nouveau écarts types	6.374392

Figure 33 – Moyennes et écarts types des échantillons sur 30 lots — Dureté

Cp	0,261463
CpU	none
CpL	3,515284
Cpk	3,515284

Figure 34 – Indicateurs de performance — Dureté

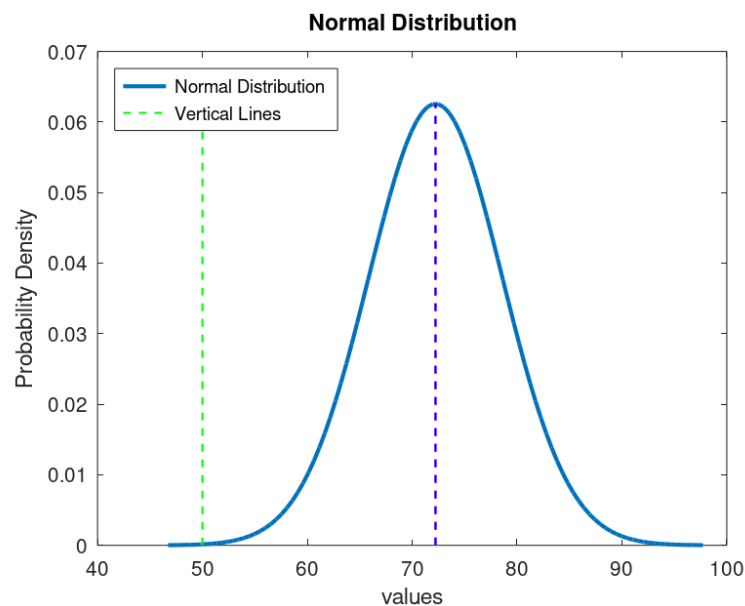


Figure 35 – Graphe de distribution de la dureté avec LSL et la moyenne

DPMO

- Masse : Nous trouvons dans l'échantillon un total de 6 défauts, avec 4 de défauts par opportunité faisant la valeur DPMO pour être : $DPMO = 144,3695861$, ce qui nous donne une valeur Sigma de 5,13 (avec décalage sigma).
- Épaisseur : De même, le nombre de défauts est de 1015, donc le $DPMO = 3006.668254$, ce qui nous donne une valeur Sigma de 4.25 (avec décalage de sigma).
- Dureté : Le nombre de défauts est de 125, et la valeur DPMO est de 3897.966821. La valeur Sigma est de 4,16 (avec décalage sigma).

II.2.3.3 Analyser

Dans cette phase, les données collectées ont été analysées à l'aide de diagrammes d'analyse de Pareto et de diagrammes des causes et des effets afin d'identifier les principaux défauts et leurs causes pour y remédier dans le but d'améliorer le processus. Sur la base des données précédentes, nous pouvons constater que la variation standard est très faible, avec très peu de variations et d'aberrations par rapport aux limites supérieures et inférieures, à l'exception du facteur d'épaisseur. Le processus est très stable, avec un niveau sigma d'environ 4,0 à 5,5. (Tableau 1)

À partir des valeurs individuelles de chaque comprimé dans les tableaux ainsi que les données du dossier des lots et du laboratoire, on a pu obtenir le graphe suivant (figure 41) :

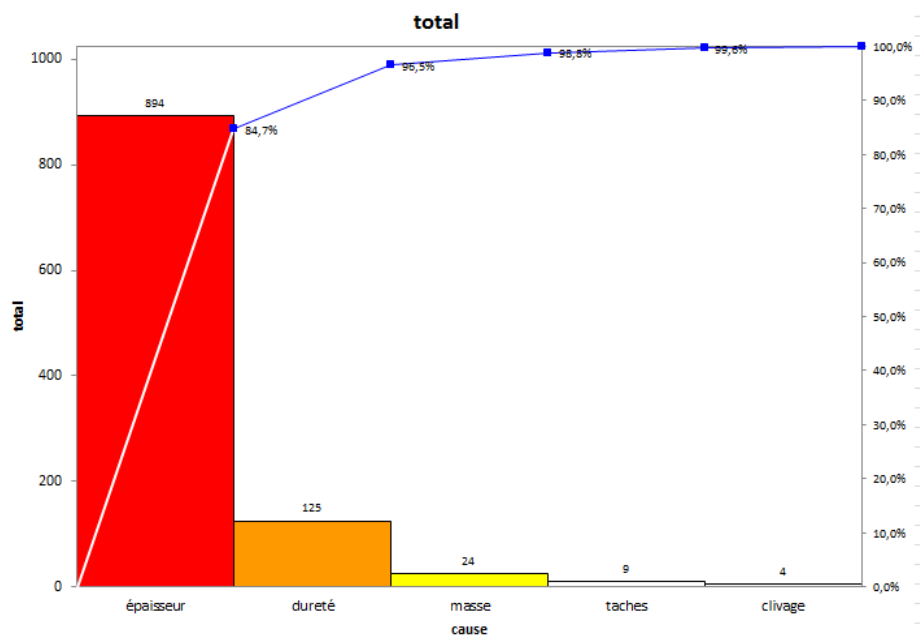


Figure 36 – Diagramme de Pareto pour la distribution des types de non-conformité

II.2.3.4 Améliorer

Dans la phase d'amélioration, nous proposons des solutions, en l'occurrence réduction de la fréquence des tests à une fois par heure, nous mettons en œuvre notre nouvelle solution et informons les opérateurs et le laboratoire des nouveaux changements.

II.2.3.5 Contrôler

L'objectif de la phase de contrôle est d'assurer la durabilité du système amélioré et modifié, qui doit être fiable et bien entretenu pour que le processus reste sous contrôle. Le contrôle par le biais du suivi des performances sera crucial après l'amélioration de la procédure de test de stabilité, grâce à des critères, un volume de test et des tactiques appropriés. Les contrôles de

surveillance et les tests de stabilité des résultats, à la recherche de l'imprécision, de la dérive et de l'auto-corrélation, doivent être effectués en continu pour déterminer la performance de la méthode d'essai. Les séquences d'essai aléatoires réduiront sans aucun doute la possibilité que les résultats soient influencés par des défauts de la procédure d'essai qui n'ont pas été détectés.

Les mesures importantes prises au cours de cette phase sont les suivantes

- Fournir aux travailleurs une formation continue
- Dresser la liste des documents actuels qui doivent être mis à jour ou remplacés par de nouveaux.
- Ajout des indicateurs de performances au dossier de lots.

II.2.4 Résultats et discussion

L'étude empirique sur l'utilisation de la méthodologie de projet Six Sigma pour améliorer le processus de fabrication de l'industrie pharmaceutique démontre que le projet Six Sigma a effectivement aidé l'entreprise à réduire la fréquence des tests de qualité. L'étude de cas et les entretiens menés ont montré comment le morale satisfaction des employés s'est améliorée et comment la satisfaction des clients et des employés s'est accrue grâce à l'amélioration de l'environnement de travail des employés.

Les échelons supérieurs sont fortement encouragés à poursuivre les améliorations afin d'atteindre l'objectif de l'organisation qui est de parvenir à des attributs de niveau Six Sigma.

II.2.4.1 Avantages et bénéfices

L'amélioration nécessaire ne coûte pratiquement rien à l'entreprise et contribue à réduire le coût des essais, qui sont toujours destructeurs pour le produit, et donc la perte de produit au cours de la fabrication. Afin de mieux quantifier ce que cela signifie, nous pouvons calculer le nombre et coûts d'unités produites ainsi gagnées. Une boîte de 20 comprimés coûte 122.36 DA (prix de vente), la vitesse est de 60000 unités par heure, ce qui correspond à 367 080 DA.

Cela signifie qu'une pause de 10 minutes équivaut à 10 000 unités perdues et donc 61180 DA. En réduisant la fréquence des tests à une fois par heure au lieu de trois, un nombre significatif d'unités est gagné en fonction du temps de production, qui diminue de 14.44 heures à 12.635 heures, une amélioration de 1.805 heures par sous-lot au niveau de la machine de compression, équivalent à 662579.4 DA. Les résultats de cette étude peuvent promouvoir des approches similaires pour augmenter la production, diminuer les taux de rejet et améliorer la

qualité des produits parmi les praticiens Six Sigma et d'autres fabricants de produits pharmaceutiques.

II.2.4.2 Résultats de la simulation Arena après amélioration du système:

On relance la simulation après le changement du temps de compression:

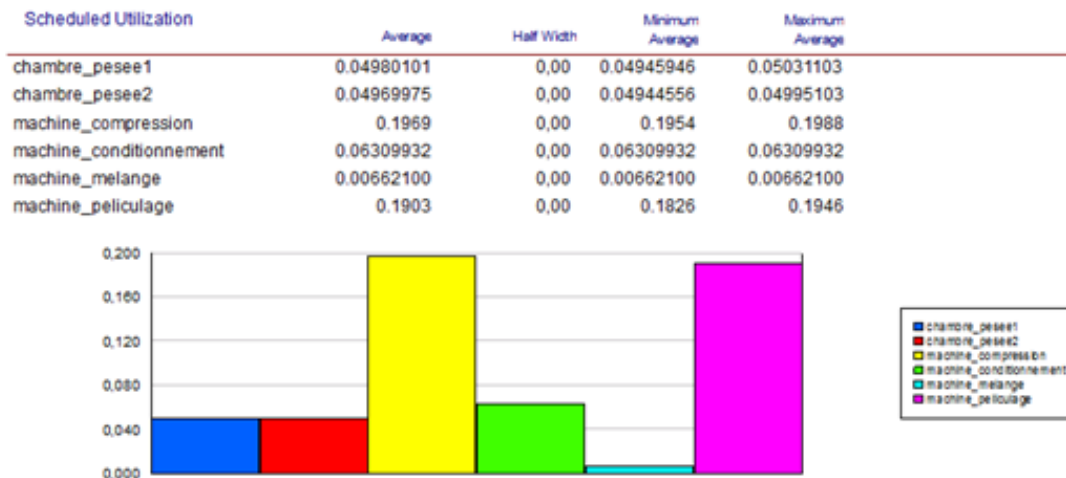


Figure 37 - Taux d'utilisation des ressources après amélioration

D'après la figure 37, le taux d'utilisation de la machine de compression a diminué de 23% (figure 16), jusqu'à 19.69%.

Waiting Time				
	Average	Half Width	Minimum Value	Maximum Value
Batch 14.Queue	3.7087	(Insufficient)	0.00	156.10
Batch 15.Queue	0.1448	(Correlated)	0.00	22.8849
Batch 16.Queue	0.00	(Insufficient)	0.00	0.00
Batch 18.Queue	0.00	0,00000000	0.00	0.00
Batch 19.Queue	0.6596	0,245037843	0.00	22.8849
Batch 20.Queue	0.7946	0,270566171	0.00	14.0000
Batch 21.Queue	0.00	0,00000000	0.00	0.00
Batch_excipient sortie du stock.Queue	0.2216	0,462035956	0.00	182.94
Batch_ibuprofene sortie du stock.Queue	0.00053400	0,000009082	0.00	0.00130298
bin.Queue	0.00	(Insufficient)	0.00	0.00
compression.Queue	14.9075	(Insufficient)	0.00	34.7741
conditionnement.Queue	2.2631	(Insufficient)	0.00	8.6875
melangeur.Queue	0.5460	(Insufficient)	0.00	4.3133
mise en carton.Queue	0.00	0,00000000	0.00	0.00
pelliculage.Queue	2.4835	(Insufficient)	0.00	9.7365
pesee_1.Queue	6.8646	(Insufficient)	0.00	16.8253
pesee_2.Queue	6.8609	(Insufficient)	0.00	16.9446
sortie compression.Queue1	61.5477	(Insufficient)	0.00	127.17
sortie compression.Queue2	0.7779	(Insufficient)	0.00	16.7458
sortie conditionnement	0.4928	0,194976682	0.00	7.4062
boites.Queue1				
sortie conditionnement	4.4639	1,07549	0.00	18.1083
boites.Queue2				
sortie pelliculage.Queue1	6.3963	(Insufficient)	0.00	21.4730

Figure 38 - Résultats Queues après amélioration

D'après la figure 38 la file d'attente de la compression a diminué d'une moyenne de 17 jours (figure 18), a 14.9 jour.

II.2.4.3 Conclusion partielle

En conclusion, l'adoption de Six Sigma par Merinal Pharmaceutique s'est révélée être une tactique efficace pour augmenter les bénéfices du processus de fabrication et réduire la fréquence des tests, ce qui réduit les coûts et permet de gagner du temps tout en stimulant la productivité et la satisfaction des employés. L'étude de cas montre comment l'entreprise a utilisé Six Sigma et une approche et des principes statistiques pour améliorer la qualité du processus de fabrication, ce qui a finalement entraîné une augmentation de la productivité et une diminution des déchets. L'organisation a été en mesure de trouver et d'éliminer les problèmes en mettant en œuvre la méthode DMAIC, ce qui lui a permis d'accroître ses résultats. (Ayate & Boutriche, 2023)

II.2.4.4 Discussions de solutions possibles hors 6 Sigma

Plusieurs facteurs ont été considérés dans le choix de la solution SIX SIGMA. L'ajout d'une machine de compression est la solution apparente, mais pas très pratique en termes de coûts de l'investissement qui peut s'élever à 6,500,000 DA; surtout qu'il faudra le justifier et vérifier à partir de quand l'investissement sera amorti pour créer du bénéfices, ainsi que le manque d'espace dans l'usine.

Augmenter la vitesse est aussi une option, mais dans l'industrie pharmaceutique où les contraintes et les exigences sont strictes, la vitesse est fixée pour assurer la qualité des produits, le minimum de défauts et éviter le réchauffement de la machine qui peut dégrader les matières premières qui deviennent collantes et cause des arrêts pour nettoyage et donc une grande perte de temps.

On peut également proposer la réduction des temps de manutention et de transport dans l'usine, mais l'entreprise a déjà réalisé un projet similaire, cet aspect a déjà été optimisé.

Par élimination, une approche d'optimisation des temps de production en diminuant les arrêts était choisie. Supporté par une étude de la littérature sur l'application des solutions en industrie pharmaceutique, et les propositions du chef de service coordination et évaluation, on a finalement abouti à ce choix.

II.2.5 Conclusion

En conclusion, l'adoption de Six Sigma par Merinal Pharmaceutique s'est révélée être une tactique efficace pour augmenter le bénéfice du processus de fabrication et de réduire la fréquence des tests, ce qui permet de réduire les coûts et de gagner du temps tout en augmentant la productivité et la satisfaction des employés. L'étude de cas montre comment l'entreprise a utilisé la méthodologie Six Sigma ainsi qu'une approche et des principes statistiques pour améliorer la qualité du processus de fabrication, ce qui s'est finalement traduit par une augmentation de la productivité et une diminution des déchets. L'organisation a été en mesure de trouver et d'éliminer les problèmes en mettant en œuvre la méthode DMAIC, ce qui a permis d'augmenter leur bénéfice.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons utilisé un modèle de simulation Arena d'une chaîne de production pharmaceutique pour identifier les goulets d'étranglement et les inefficacités du système et nous avons appliqué des solutions Six Sigma pour améliorer l'efficacité, réduire le temps de production et diminuer les coûts. L'intégration de la modélisation, de simulation et de la méthodologie Six Sigma s'est avérée être une approche précieuse pour optimiser le processus de production pharmaceutique.

En appliquant les principes Six Sigma aux goulets d'étranglement identifiés, nous avons mis en œuvre des améliorations de processus visant à accroître la productivité. La nature axée sur les données de Six Sigma nous a permis de prendre des décisions éclairées et de sélectionner les solutions les plus appropriées.

En outre, l'application de Six Sigma a permis de réaliser des économies, car la ligne de production optimisée nécessite moins de ressources et minimise les déchets. Les produits ont pu être livrés sur le marché plus efficacement.

Ce mémoire met en évidence la valeur de la modélisation de simulation et de Six Sigma. La combinaison de ces méthodologies fournit un cadre complet pour l'analyse et l'amélioration de systèmes complexes.

Les résultats de ce mémoire ont des implications pratiques pour les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à améliorer leur efficacité opérationnelle et leur compétitivité. En identifiant les goulets d'étranglement et en mettant en œuvre des solutions Six Sigma, les organisations peuvent réduire les temps de production, diminuer les coûts et améliorer les performances globales. L'intégration de la modélisation de simulation et de Six Sigma permet une prise de décision fondée sur des preuves et garantit que les améliorations de processus sont ciblées et ont un impact.

Il est important de noter que, bien que ce mémoire se soit concentré sur une ligne de production pharmaceutique spécifique, la méthodologie et l'approche peuvent être appliquées à diverses industries et secteurs. La combinaison de la modélisation de simulation et de Six Sigma offre un cadre polyvalent et robuste pour l'optimisation des processus et l'amélioration continue.

Références bibliographiques

Ershad, M., Ameer, M. A., & Vearrier, D. (2023). Ibuprofen Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Obeid, S., Libby, P., Husni, E., Wang, Q., Wisniewski, L. M., Davey, D. A., Wolski, K. E., Xia, F., Bao, W., Walker, C., Ruschitzka, F., Nissen, S. E., & Lüscher, T. F. "Cardiorenal Risk of Celecoxib Compared with Naproxen or Ibuprofen in Arthritis Patients: Insights from the PRECISION Trial." *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, vol. 8, no. 6, 2022, pp. 611-621. doi:10.1093/ehjcvp/pvac015. PMID: 35234840.

Antony, J., Kumar, M., Madu, C. N. (2007). Six Sigma in small and medium-sized UK manufacturing enterprises: Some empirical observations. *International Journal of Quality Reliability Management*, 24(2), 200-216.

Linderman, K., Schroeder, R. G., Zaheer, S., Choo, A. S. (2003). Six Sigma: A goal-theoretic perspective. *Journal of Operations Management*, 21(2), 193-203

Pyzdek, T., Keller, P. A. (2014). *The Six Sigma Handbook*, Fourth Edition. McGraw Hill Professional.

Snee, R. D. (2010). Six Sigma: The evolution of 21st-century quality management. *Quality Engineering*, 22(1), 3-10.

Antony, J., & Banuelas, R. (2002). Key ingredients for the effective implementation of Six Sigma program. *Measuring Business Excellence*.

<https://www.benchmarksixsigma.com/calculators/process-capability-calculator/> Benchmark six sigma
Accessed: 13.3.2023

Choo, A. S., Linderman, K. W., Schroeder, R. G., & Wu, Z. (2007). The impact of Six Sigma on employee involvement. *Journal of Operations Management*.

Hoerl, R., & Snee, R. D. (2010). *Statistical thinking: Improving business performance*. John Wiley & Sons.

Singh, R., & Singh, S. P. (2012). Six Sigma implementation in Indian industries: some issues and challenges. *International Journal of Quality & Reliability Management*.

Bhattacharya, A., & Pal, S. (2015). Six sigma application in pharmaceutical industry: a case study. *International Journal of Engineering Research and Applications*, 5(4), 28-32.

Ankesh Mittal, Pardeep Gupta, Vimal Kumar, Ali Al Owad, Seema Mahlawat, Sumanjeet Singh, The performance improvement analysis using Six Sigma DMAIC methodology: A case study on Indian manufacturing company, *Heliyon*, Volume 9, Issue 3, 2023.

Reham M. Haleem, Maissa Y. Salem, Faten A. Fatahallah, Laila E. Abdelfattah, Quality in the pharmaceutical industry – A literature review, Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 23, Issue 5, 2015, Pages 463-469.

<https://merinal.com/> Merinal official website

Accessed: 15.2.2023.

Ayate, H., & Boutriche, W. D. (2023). Performance improvement using the six sigma methodology : a case study in the pharmaceutical industry.

Dias, A.S.M.E. et al. (2022). “Utilization of the Arena simulation software and Lean improvements in the management of metal surface treatment processes”. In: Procedia Computer Science 204. International Conference on Industry Sciences and Computer Science Innovation, pp. 140–147. issn: 1877-0509.

Dias, Luís M. S. et al. (2016). “Discrete simulation software ranking — A top list of the worldwide most popular and used tools”. In: 2016 Winter Simulation Conference (WSC), pp. 1060–1071.

Discrete event modeling and multimethod simulation, The AnyLogic Company, (n.d.).

Discrete Event Simulation Software, (n.d.).

FLEXSIM: Discrete-Event Simulation Software. (N.d.).

Galvão Scheidegger, Anna Paula et al. (2018). “An introductory guide for hybrid simulation modelers on the primary simulation methods in industrial engineering identified through a systematic review of the literature”. In: Computers Industrial Engineering 124, pp. 474–492. issn: 0360-8352.

García-García, J.A. et al. (2020). “Software Process Simulation Modeling: Systematic literature review”. In: Computer Standards Interfaces 70, p. 103425. issn: 0920-5489.

JaamSim: Discrete-Event Simulation Software. Version 2018-09. Available online: (n.d.). <https://jaamsim.com>. Accessed: 13.1.2020.

JaamSim User Manual. . Software Version: 2020-12 (n.d.). <https://jaamsim.com/docs/JaamSim12.pdf>. Accessed: 13.1.2020.

Lang, Sebastian et al. (2021a). “Modeling Production Scheduling Problems as Reinforcement Learning Environments based on Discrete-Event Simulation and OpenAI Gym”. In: IFAC-PapersOnLine 54.1. 17th IFAC Symposium on Information Control Problems in Manufacturing INCOM 2021, pp. 793–798. issn: 2405-8963.

Rockwell Automation. (2021). Arena (Version 14) [Computer software]. Milwaukee, WI: Rockwell Automation.

Lang, Sebastian et al. (2021b). “Open-source discreteevent simulation software for applications in production and logistics: An alternative to commercial tools?” In: *Procedia Computer Science* 180. Proceedings of the 2nd International Conference on Industry 4.0 and Smart Manufacturing (ISM 2020), pp. 978–987. issn: 1877-0509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.01.349>.

Motwani, Jaideep et al. (Sept. 1998). “Business process reengineering : A theoretical framework and an integrated model”. In: *International Journal of Operations Production Management - INT J OPERPROD MANAGE* 18, pp. 964–977. doi: 10.1108/EUM0000000004536.

Pawlewski, Pawel (2018). “Using PFEP For Simulation Modeling of Production Systems”. In: *Procedia Manufacturing* 17. 28th International Conference on Flexible Automation and Intelligent Manufacturing (FAIM2018), June 11-14, 2018, Columbus, OH, USA Global Integration of Intelligent Manufacturing and Smart Industry for Good of Humanity, pp. 811–818. issn: 2351-9789.

Ruane, Patrick, Patrick Walsh, and John Cosgrove (2023). “Using Simulation Optimization to Improve the Performance of an Automated Manufacturing Line”. In: *Procedia Computer Science* 217. 4th International Conference on Industry 4.0 and Smart Manufacturing, pp. 630–639. issn: 1877-0509.

Vuksic, Vesna, Vlatko Ceric, and Vlatka Hlupic (Jan. 2007). “Criteria for the Evaluation of Business Process Simulation Tools”. In: doi:10.28945/3171.

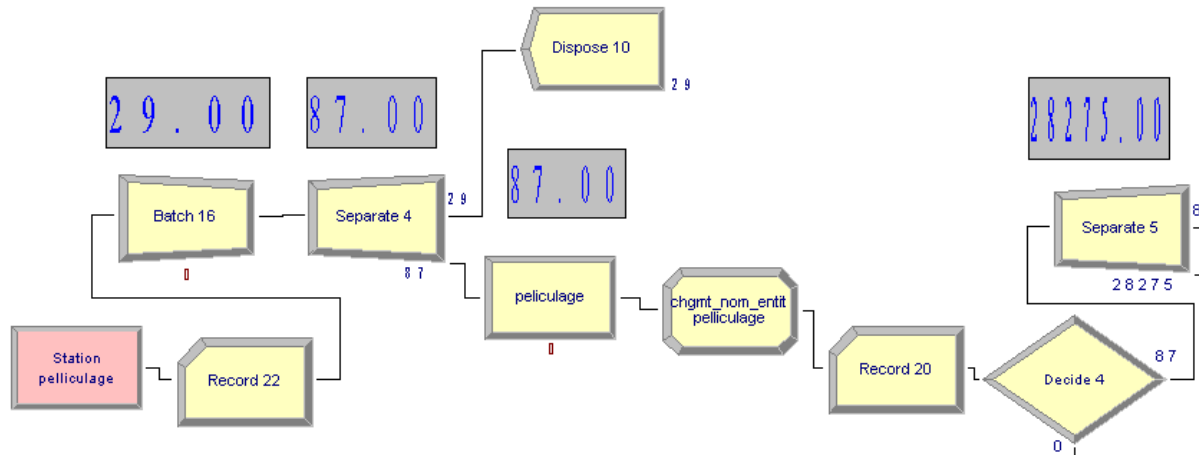
Zharko, Egor, Nikita Voinov, and Igor Chernorutsky (2021). “Simulation modeling of technological preparation for single and small-scale production”. In: *Procedia Computer Science* 193. 10th International Young Scientists Conference in Computational Science, YSC2021, 28 June – 2 July, 2021, pp. 474–483. issn: 1877-0509.

Boutriche, W. D., & Ayate, H. (2023). *Softwares for Modeling, Simulation and Optimization of industrial processes: a comparative study*.

Annexes

Annexe A

Vérification de la validité du modèle:



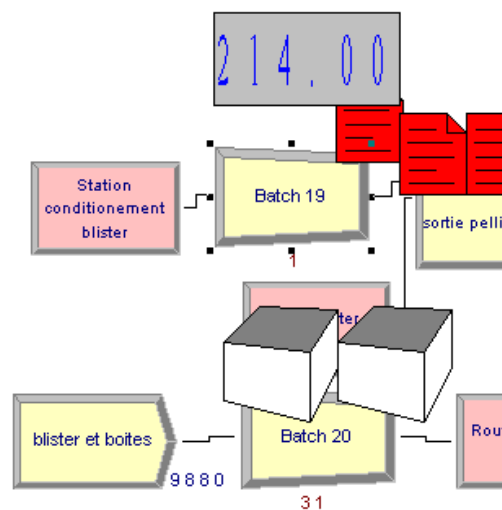
Annexe A.1 - Nombre de lots entrés au pelliculage

Il y a 29 lots qui entrent au pelliculage, chacun est divisé sur 3 sous lots de 325 kg donc

$$29 \times 3 = 87 \text{ sous lots}$$

$$325 \text{ kg} \times 87 = 28\,275 \text{ Kg}$$

Comme indiqué dans la figure précédente.



Annexe A.2 : Nombre de lots entrés au conditionnement blister

Annexe B.1

Travail sous Excel :

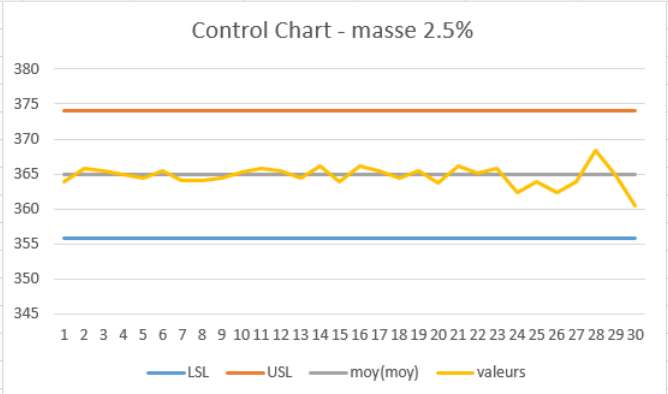
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
date prod x 1000 Valeurs individuelles du poids lot 1																									
13	369	1	367	9	369	9	368	7	366	2	371	2	366	5	369	0	368	1	367	8					
début																									
lot 2																									
19.03.2022																									
01	47	08	0	370	6	369	3	366	0	365	3	365	3	364	6	364	3	364	4	365	1				
15:34:41 0 366,7 349,7 362,3 363,6 368,9 367,3 373,4 363,0 365,7 367,9																									
02	09	19	24	363	3	363	3	364	7	365	7	359	4	361	1	362	0	361	3	364	9	364	7		
15:55:46 22 371,6 362,9 364,9 363,8 368,7 365,4 367,7 365,7 365,4 363,5																									
03	21	30	48	365	6	362	4	364	6	362	8	363	9	361	8	362	5	365	4	364	6	362	7		
16:10:28 39 363,2 363,8 370,2 365,6 368,2 370,8 368,6 366,2 365,2 367,1																									
04	11	31	86	364	4	362	3	365	3	365	3	364	4	364	1	364	1	367	7	368	4	367	9		
16:30:43 63 367,3 366,5 364,9 364,9 361,5 368,3 365,0 366,3 366,3 364,3 367,0																									
05	43	11	169	366	8	364	6	363	9	365	2	364	2	366	2	366	8	364	3	365	2	360	8		
16:51:19 87 360,7 366,7 364,3 363,5 365,5 365,6 368,1 365,7 365,0 370,6																									
06	43	16	103	364	1	364	3	368	0	363	3	365	3	365	3	365	0	366	4	367	7	360	7		
16:59:29 96 365,0 366,6 364,3 361,4 371,3 369,6 369,7 365,0 366,9 367,1																									
07	43	33	109	364	8	362	1	363	8	361	4	366	1	367	1	363	6	364	3	366	3	368	2		
17:19:36 120 369,5 365,0 363,5 368,3 367,8 364,3 366,9 368,2 364,3 364,7																									
08	44	56	133	367	0	365	6	368	8	365	3	364	4	363	9	366	6	366	2	367	3	367	3		
17:40:10 144 365,6 366,2 366,4 363,7 368,2 365,2 370,0 365,2 368,9 363,3																									
09	53	145	365	3	366	0	362	9	362	7	364	5	362	0	364	8	365	3	367	3	369	0	361		
18:00:45 188 362,1 367,9 365,7 361,4 365,3 370,0 362,1 364,1 362,7 365,0																									
10	58	10	169	366	8	364	6	363	9	363	2	364	6	364	8	364	6	365	2	367	5	369	7		
18:14:19 183 365,6 367,1 366,4 366,8 366,8 366,8 366,1 362,7 365,7 368,8																									
11	50	21	193	364	9	360	5	362	4	363	5	365	8	363	3	364	7	361	3	367	1	367	3		
18:27:43 199 365,9 367,2 368,4 368,0 368,2 364,6 366,4 366,0 368,7 374,7																									
12	38	37	215	363	4	362	9	362	4	365	3	363	3	363	6	364	3	365	2	367	3	367	3		
18:47:55 223 360,5 363,7 364,9 362,3 364,3 363,6 365,2 367,4																									
13	00	59	239	365	8	360	3	366	2	363	1	364	3	369	0	364	0	365	0	368	2	367	3		
19:08:33 247 370,7 370,2 364,8 368,6 366,9 366,1 366,2 366,3 366,9 368,9																									
14	23	09	263	364	3	362	2	364	8	363	1	364	5	369	9	361	8	363	5	371	2	364	3		
19:29:09 271 364,9 366,3 364,5 364,4 369,9 361,8 363,5 371,2 364,3 364,8																									
15	30	04	279	364	4	362	5	362	3	361	5	363	9	359	8	368	3	364	9	364	8	362	0		
19:54:32 359 365,6 368,8 363,2 364,9 364,8 362,0 367,5 359,9 366,5 368,2																									
16	44	59	285	363	5	362	7	363	3	363	4	364	3	359	4	363	4	364	3	369	0	361	3		
20:15:07 319 365,1 366,5 367,8 362,4 363,7 362,1 369,4 362,5 361,5 361,3																									
17	44	59	285	363	5	362	7	363	3	363	4	364	3	359	4	363	4	364	3	369	0	361	3		
20:35:41 343 363,9 365,5 363,1 365,1 364,7 367,4 367,4 361,5 362,9 362,9 365,1																									
18	44	59	285	363	5	362	7	363	3	363	4	364	3	359	4	363	4	364	3	369	0	361	3		
20:56:16 367 366,9 364,3 363,9 365,7 365,7 371,7 362,5 366,0 364,0 365,4																									
date prod x 1000 Valeurs individuelles du poids lot 1																									
18	06	17	309	361	1	363	7	363	3	362	0	361	1	363	3	362	0	363	9	368	8	362	5		
milieu																									
19.03.2022																									
18	36	19	339	363	6	357	6	356	6	356	2	358	2	356	9	359	1	359	7	359	3	358	7		
19:03:2022																									
19	02	29	368	363	3	363	2	366	3	366	3	364	3	363	2	363	0	364	0	364	0	364	0		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	363	7	362	3	363	7	362	3	363	7	363	7	363	7		
19:03:2022																									
20	10	36	383	363	7	363	7	363	3	36															

Annexe B.5 : Calculs de la méthodologie de Six Sigma - épaisseur

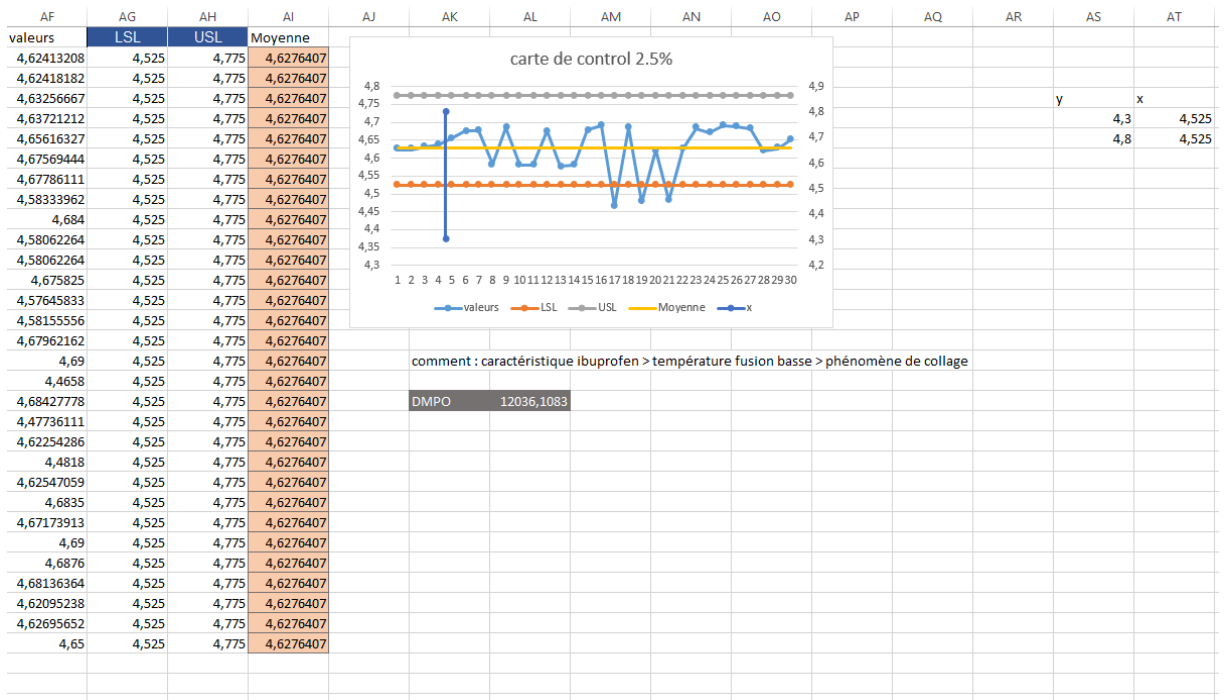
valeurs durnoy	LSL	USL													moyenne ligne		
	5	none													min	max	54
timeslamp	13	none													70,7		
prod x 1000			67	61	73	71	71	74	75	71	73	71					
11:18:27	26	65	74	73	72	69	69	76	76	70	71						
11:28:34	41	72	68	61	59	73	72	70	66	66	68						
11:49:08	49	67	66	63	66	71	68	66	62	76	78						
11:49:44	62	70	71	67	70	71	72	73	72	76	86						
12:01:18	86	65	62	67	67	62	70	79	69	71	73						
14:11:31	98	62	65	68	69	70	67	72	69	67	66						
14:23:01	103	67	68	67	72	64	71	70	75	67	71						
14:27:36	109	66	66	64	62	70	63	76	70	66	75						
14:33:33	133	73	72	68	71	68	72	64	68	72	67						
14:54:56	145	65	67	67	68	65	71	69	75	71	72						
15:06:53	169	67	64	69	68	67	71	65	69	74	86						
15:28:10	193	65	67	68	66	67	72	67	71	69	80						
15:50:21	215	68	68	64	69	68	68	71	72	76	74						
16:38:37	239	76	67	71	71	74	69	70	67	69	71						
17:00:59	263	67	71	67	61	69	73	68	62	65	67						
17:23:09	279	68	64	63	69	68	61	69	67	70	54						
17:39:04	285	68	69	70	64	66	67	73	64	65	76						
17:44:59	309	65	68	62	66	64	68	71	70	75	65						
18:06:17	339	68	61	66	69	59	69	73	68	72	75						
18:36:19	368	68	67	67	74	74	72	74	68	74	73						
19:02:29	383	70	69	70	75	75	73	70	71	78	74						
20:10:36	386	68	77	70	66	74	71	75	73	72	69						
20:13:58	390	72	67	73	71	79	69	73	76	75	67						
20:17:13	406	72	72	69	65	71	76	74	67	79	75						
20:32:08	421	67	72	67	68	65	66	72	72	64	74						
20:46:25	437	76	71	69	65	71	75	77	78	71	76						
21:00:58	461	60	70	73	71	64	68	64	65	71	65						
21:22:29	485	67	73	66	75	65	69	73	71	71	71						
21:53:10	509	68	71	72	67	62	67	69	72	62	67						
22:24:46	533	67	63	62	62	63	67	71	66	73	71						
22:46:57	557	65	65	65	75	62	64	62	68	69	70						
23:09:11	581	64	64	73	73	69	69	64	75	72	67						
23:31:22																	

Annexe B.6 : Calculs de la méthodologie de Six Sigma - Dureté

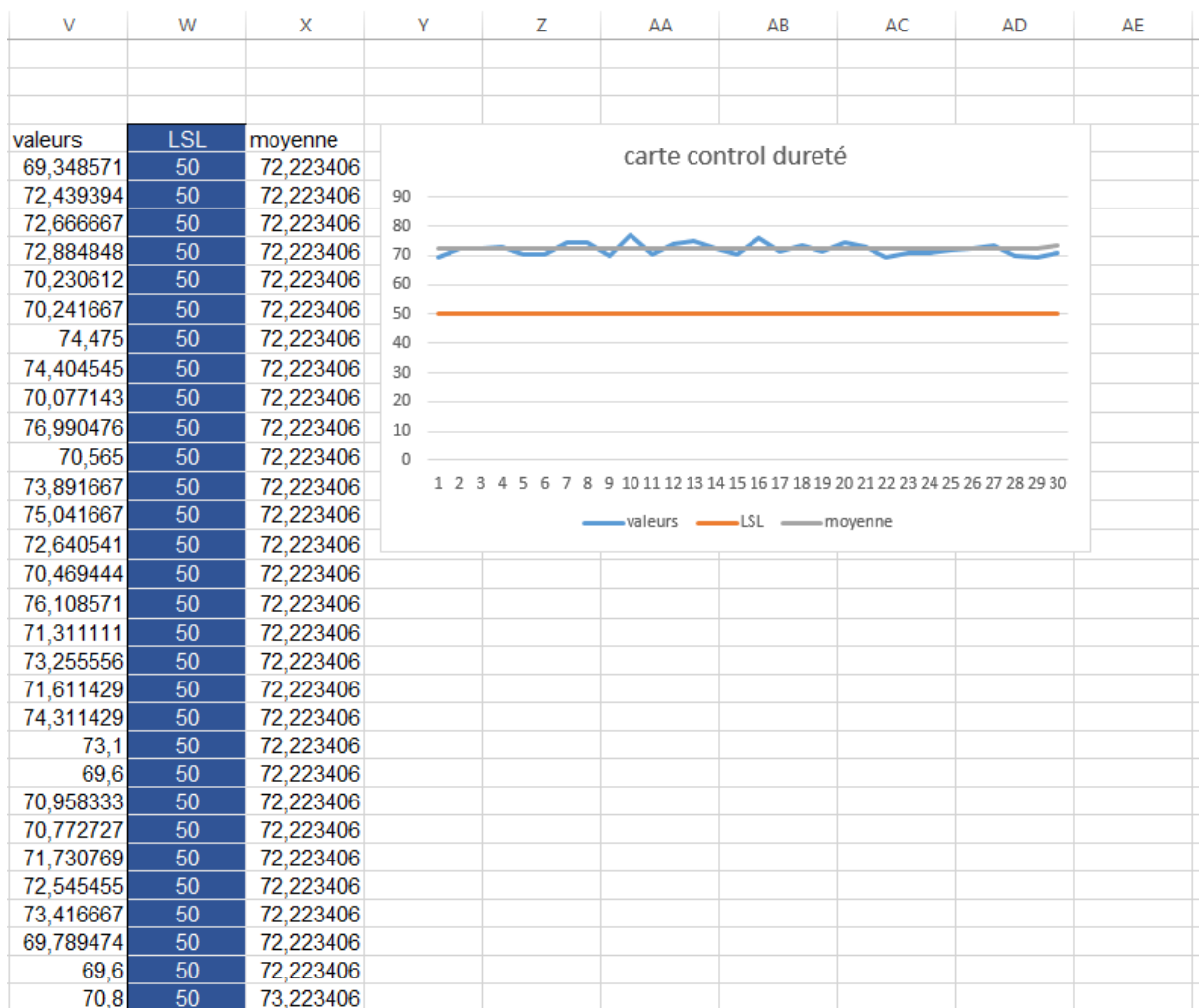
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
LSL	USL	moy(moy)	valeurs							
355,875	374,125	365	363,89059							
355,875	374,125	365	365,8103							
355,875	374,125	365	365,39567							
355,875	374,125	365	364,98485							
355,875	374,125	365	364,35061							
355,875	374,125	365	365,48944							
355,875	374,125	365	364,12114							
355,875	374,125	365	364,05946							
355,875	374,125	365	364,50407							
355,875	374,125	365	365,2435							
355,875	374,125	365	365,85							
355,875	374,125	365	365,43114							
355,875	374,125	365	364,40094							
355,875	374,125	365	366,09389							
355,875	374,125	365	363,94722							
355,875	374,125	365	366,13229							
355,875	374,125	365	365,45457							
355,875	374,125	365	364,46824							
355,875	374,125	365	365,4							
355,875	374,125	365	363,7982							
355,875	374,125	365	366,14267							
355,875	374,125	365	365,14333							
355,875	374,125	365	365,74032							
355,875	374,125	365	362,37786							
355,875	374,125	365	363,89179							
355,875	374,125	365	362,37786							
355,875	374,125	365	363,89179							
355,875	374,125	365	368,44							
355,875	374,125	365	364,69							
355,875	374,125	365	360,49							



Annexe B.7 : Carte contrôle masse avec 30 lots



Annexe B.8 : Carte de contrôle épaisseur avec 30 lots, calcul DPMO



Annexe B.9 : Carte de contrôle dureté avec 30 lots

Résumé

Ce mémoire présente une exploration approfondie de l'utilisation d'un modèle Arena d'une ligne de production pharmaceutique, associée à des méthodologies de simulation et Six Sigma, pour identifier les goulets d'étranglement, proposer des solutions ciblées et améliorer les performances du système. Les résultats et les recommandations de cette étude peuvent avoir un impact significatif sur l'efficacité et la compétitivité de la production pharmaceutique, en améliorant la productivité et en réduisant les coûts. En employant cette approche intégrée, nous prévoyons des avantages significatifs.

Mots-clés : *Modélisation par simulation, Six Sigma, Optimisation, Production pharmaceutique, Identification des goulets d'étranglement, Amélioration des processus*

Abstract

This dissertation presents an in-depth exploration of the use of an Arena model of a pharmaceutical production line, combined with simulation and Six Sigma methodologies, to identify bottlenecks, propose targeted solutions and improve system performance. The results and recommendations of this study can have a significant impact on the efficiency and competitiveness of pharmaceutical production, by improving productivity and reducing costs. By employing this integrated approach, we anticipate significant benefits.

Keywords : *Simulation Modeling, Six Sigma, Optimization, Pharmaceutical Production, Bottleneck Identification, Process Improvements.*

ملخص

تتناول هذه الأطروحة دراسة كيفية استخدام نمذجة المحاكاة وتقنية ستة سيigma من قبل شركة ميرينال الصيدلانية لتحسين عملية الإنتاج الصيدلاني. الهدف هو تحسين كفاءة الإنتاج عن طريق الكشف عن أضيق الأماكن في النظام وتنفيذ التعديلات اللازمة. يتم استخدام أداة أرينا لمحاكاة سلسلة الإنتاج. تحدد نتائج المحاكاة منطقة أضيق الأماكن، مما يتيح تحسينات مستهدفة في العملية لزيادة القدرة الإنتاجية الشاملة. يتم استخدام ستة سيigma لتقييم استقرار العملية، مما يبرر تقليل تكرار الاختبارات عند أضيق الأماكن كحل لتوفير الوقت دون التضحية بجودة المنتج. بعد التغييرات، نقوم بمقارنة أداء النظام قبل وبعد. توضح الدراسة فعالية الجمع بين نمذجة المحاكاة ومنهجية ستة سيigma في تحسين سلسلة الإنتاج الصيدلاني، مما يؤدي إلى زيادة الإنتاج وتحسين الكفاءة التشغيلية. تعتبر الدراسة مفيدة للمجال بوصفها تطبيقاً عملياً لنمذجة المحاكاة وستة سيigma في تحسين الإنتاج، وتقديم معلومات للشركات الصيدلانية التي تسعى لتحسين الكفاءة وتوفير الوقت وتحقيق التفوق التشغيلي مع الحفاظ على معايير جودة عالية للمنتجات.

كلمات مفتاحية : تصميم المحاكاة، ستة سيigma، تحسين، إنتاج صيدلاني، تحديد أضيق الأماكن، تحسينات في العملية.

