

UNIVERSITE DE LIMOGES
ECOLE DOCTORALE DE PHARMACIE

Thèse
pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Pharmacie industrielle

présentée et soutenue par

Renaud GARDIC

le 24 juin 2016

Spécificités du marché pharmaceutique Japonais :
exemple de l'inspection automatique de comprimés

Thèse dirigée par Philippe CARDOT

JURY :

Président du jury

M. Philippe Cardot, Professeur de chimie analytique, faculté de Pharmacie de Limoges

Rapporteurs

Mme Marylène Viana, Professeur de pharmacotechnie, faculté de Pharmacie de Limoges

M. Yoann Mauduit, Docteur en pharmacie, laboratoire Merck Santé Semoy

UNIVERSITE DE LIMOGES
ECOLE DOCTORALE DE PHARMACIE

Thèse
pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Pharmacie industrielle

présentée et soutenue par

Renaud GARDIC

le 24 juin 2016

Spécificités du marché pharmaceutique Japonais :
exemple de l'inspection automatique de comprimés

Thèse dirigée par Philippe CARDOT

JURY :

Président du jury

M. Philippe Cardot, Professeur de chimie analytique, faculté de Pharmacie de Limoges

Rapporteurs

Mme Marylène Viana, Professeur de pharmacotechnie, faculté de Pharmacie de Limoges

M. Yoann Mauduit, Docteur en pharmacie, laboratoire Merck Santé Semoy

*L'ambition est comme un médicament, il faut en prendre la
dose prescrite car elle peut être soit bénéfique soit nocive.*

Marc ALLEGRET (1900-1973)

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE

FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

REMERCIEMENTS

A Monsieur Philippe Cardot, Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse, mais aussi le fait d'être Directeur de celle-ci. Vous nous avez transmis un réel esprit d'entreprendre et de ne jamais simplement regarder les choses au premier degré. Je vous prie de trouver le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame Marylène Viana, Professeur de Pharmacotechnie,

Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous nous avez transmis vos connaissances durant les années passées sur les bancs et devant les paillasses de travaux pratiques de la Faculté de Pharmacie de Limoges. J'ai pu apprécier nos connaissances galéniques solides apprises à vos côtés en continuant mon parcours d'apprentissage à l'IPIL, après la cinquième année industrie à Limoges.

A Monsieur Patrice Sébert, ancien directeur de l'IPIL,

Merci de m'avoir accueilli au sein du Master II Développement et Production Pharmaceutique. L'alliance quotidienne des enseignements et des rencontres avec des professionnels m'a permis d'appréhender au mieux les tenants et aboutissants du monde professionnel qui m'attendait. Je tenais à vous remercier de l'investissement personnel que vous avez mis dans l'IPIL et encore plus dans le Master D2P. J'ai été très honoré de pouvoir faire partie de votre dernière promotion.

A Yoann Mauduit, Docteur en pharmacie et responsable de fabrication chez Merck Santé Semoy,

Je te remercie d'avoir eu confiance en moi dès notre premier entretien et de m'avoir ainsi aidé à emprunter la voie que je désirais. Tes conseils en tant que maître d'apprentissage, aussi bien techniques qu'humains, ont été primordiaux dans le bon déroulé de mon apprentissage et de mon démarrage dans la vie professionnelle.

A Grégory Bétuel, responsable du service amélioration des procédés chez Merck Santé Semoy,

Merci d'avoir pris tout le temps et l'énergie nécessaires pour que mon apprentissage se passe dans les meilleures conditions et ce malgré ta charge de travail. Tu m'as appris d'innombrables choses dont la plupart ne se trouvent pas dans les livres. Je n'aurais pas imaginé une meilleure année pour me préparer au monde du travail.

A Marion Brouillet, Responsable de Production chez Panpharma,

Merci de m'avoir permis de découvrir le monde de l'industrie du stérile en 5^{ème} année et de m'avoir fait confiance pour débiter ma carrière depuis presque plus d'un an maintenant.

A mes parents, à ma famille, à Florence et sa famille,

Que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien et de vos encouragements.

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai commencé mon métier et qui me l'ont fait aimer. Merci Carole, Delphine, Morgane, Vanna, Hervé et Thomas.

Aux amis de fac de Limoges : Marine, Chloé, Charline, Mathilde, Hugo, Thomas, Paul, Jean, Titi, Amaury, Nicolas, Jean-Charles, Charles.

Aux amis du master D2P : Anne, Aurélien et son canapé, RP, Romain, Antoine, ma co-apprentie Caroline, Maxime.

Mais aussi aux amis de longue date : Bertrand et Alric...

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS ET CIGLES	9
INTRODUCTION.....	10
1. Spécificités du marché pharmaceutique Japonais.....	12
1.1. Chiffres clefs du Japon	12
1.2. Histoire du pays : impacts sur la société et la culture Japonaises (10).....	14
1.3. Travailler pour un client Japonais.....	19
1.3.1. La relation client/fournisseur (15).....	19
1.3.2. L'importance de la propreté dans la culture Japonaise et la recherche de la perfection au quotidien (15)	20
1.4. La santé au Japon et la place de l'industrie pharmaceutique (21).....	22
2. Exemple d'une machine d'inspection automatique de comprimés (24)	25
2.1. Défauts recherchés sur un comprimé.....	25
2.1.1. Rappel sur les comprimés.....	25
2.1.1.1. Définition.....	25
2.1.2. Défauts d'un comprimé	28
2.2. Généralités sur la Visitab 2	30
2.3. Eléments constituant la Visitab 2	32
2.3.1. Le système de mouvement et de retournement	32
2.3.2. Postes de contrôle.....	33
2.3.3. Système d'éclairage.....	33
2.3.4. Evacuation des comprimés conformes et non conformes	34
2.4. Concepts basiques de vision	35
2.4.1. Caméra linéaire.....	35
2.4.2. Ligne, pixel et résolution.....	35
2.4.2.1. Ligne et pas	35
2.4.2.2. Pixel caméra	36
2.4.2.3. Résolution.....	37
2.4.2.4. Concepts de sensibilité et de sévérité	38
2.4.3. Système optique	40
2.5.1. Méthode de réglage.....	45
2.5.1.1. Paramètres de tri.....	45
3. Qualification de performance de la Visitab 2 (29).....	56

3.1.	Principe de qualification d'un équipement.....	56
3.2.	Objectifs de la qualification de performance de la Visitab 2.....	57
3.3.	Déroulement de la qualification de performance de la Visitab 2	58
3.4.	Résultats de la qualification de performance.....	64
3.4.1.	Contrôles de routine	64
3.4.1.1.	Taux de rejet	64
3.4.1.2.	Contrôle d'aspect sur comprimés conformes	65
3.4.1.3.	Contrôle d'aspect sur déchets.....	67
3.4.2.	Contrôles supplémentaires	68
3.4.2.1.	Passage défaultèque	68
3.4.2.2.	Contrôle d'aspect supplémentaire	70
3.5.	Conclusion des tests de Qualification de Performance	71
	BIBLIOGRAPHIE.....	73
	ANNEXE	76
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	77
	TABLE DES TABLEAUX.....	78
	SERMENT DE GALIEN	79

LISTE DES ABREVIATIONS ET CIGLES

- ✓ ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
- ✓ BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- ✓ C : Conforme
- ✓ Cr : Critique
- ✓ D : Début
- ✓ F : Fin
- ✓ FAD : Force d'AutoDéfense
- ✓ FDA : Food and Drug Administration
- ✓ ICH : International Conference on Harmonisation
- ✓ IPC : In Process Control (contrôle en cours de production)
- ✓ JP16 : Japan Pharmacopeia, The Sixteenth Edition
- ✓ LED : Light Emetting-Diode (diode électroluminescente)
- ✓ M : Majeur
- ✓ m : Mineur
- ✓ NC : Non Conforme
- ✓ NQA : Niveau de Qualité Acceptable
- ✓ PA : Principe Actif
- ✓ PIB : Produit Intérieur Brut
- ✓ PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- ✓ QC : Qualification de Conception
- ✓ QI : Qualification d'Installation
- ✓ QO : Qualification Opérationnelle
- ✓ QP : Qualification de Performance
- ✓ TSP : Toyota Production System
- ✓ USP : United States Pharmacopeia

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est plus que jamais internationale. A l'heure où les délocalisations vers le continent asiatique les touchent, les usines Européennes, et notamment Françaises, cherchent à conquérir de nouvelles parts de marché à l'étranger. Cette mutation pousse les industriels à s'adapter. L'effort d'adaptation doit notamment se trouver sur le plan législatif. En effet, tous les pays du monde ne possèdent pas exactement les mêmes textes sur le médicament (même si des efforts d'uniformisation sont engagés, notamment par l'ICH). L'existence même de différentes Pharmacopées en est le reflet. Ainsi, la Pharmacopée Européenne est différente de la Pharmacopée Américaine (USP), elle-même différente de la Pharmacopée Japonaise (JP16). Si cet aspect relève d'une exigence légale, une autre facette de l'internationalisation du marché du médicament est à prendre en compte. Il s'agit de la culture du pays vers lequel on souhaite exporter. Si la qualité du médicament est jugée sur un plan pharmacologique, il n'en reste pas moins que l'esthétique d'une spécialité pharmaceutique, aussi bien au niveau du packaging que du médicament en lui-même, est un facteur primordial afin de pouvoir s'implanter sur un marché. Par exemple, selon les pays et les cultures, une couleur n'a pas la même signification. Certains médicaments peuvent donc subir un échec commercial, simplement à cause de leur teinte ou de la taille d'un comprimé, et ce notamment en Asie. Le marché Japonais aura même une exigence esthétique encore plus poussée avec une recherche de médicaments exempts de tous défauts dits « cosmétiques ». Même si ces défauts n'influencent en rien les qualités fonctionnelles du produit, ils font partie intégrante des exigences des clients nippons.

Dans une première partie, nous aborderons les spécificités de la culture Japonais. La particularité des rapports avec des clients Japonais et leurs exigences en termes d'esthétisme seront notamment expliquées.

La deuxième partie, sera consacrée à l'exemple d'une technologie d'inspection automatique de comprimés. C'est au cours de mon contrat d'apprentissage de 6^{ème} année de pharmacie chez Merck Santé à Semoy au sein du service amélioration des procédés que j'ai pu découvrir ce système encore peu répandu en France mais qui tendra sans doute à se généraliser. Dans la quête du médicament « parfait », ce système permet de rejeter automatiquement des comprimés présentant des défauts esthétiques tels que des points noirs ou encore de légers défauts de pelliculage. Outre le fait de ne

fournir que des comprimés « conformes » aux exigences du pays en question, cette technologie peut être un outil d'amélioration de la productivité.

Enfin, la troisième partie sera un exemple pratique d'utilisation de la machine d'inspection automatique de comprimés. Il s'agira du déroulement d'une qualification de performance réalisée au cours de mon apprentissage. Cette qualification intervenait suite à un changement de stratégie de détection de la face des comprimés et visait à démontrer que les nouveaux paramètres utilisés étaient assez performants afin de rejeter les comprimés possédant les défauts recherchés tout en ne rejetant qu'un nombre acceptable de comprimés conformes.

1. Spécificités du marché pharmaceutique Japonais

1.1. Chiffres clefs du Japon

Le Japon, ou « pays du Soleil-Levant » est un pays insulaire d'origine volcanique situé en Asie, dans l'océan Pacifique, composé de milliers d'îles dont les quatre principales sont Honshū, Hokkaidō, Kyūshū et Shikoku (1). Administrativement, le pays est divisé en 47 préfectures (2). Sa population est estimée à environ 127 millions d'habitants alors que sa superficie représente environ deux tiers de celle de la France (377 000 km² contre 640 679 km²) ce qui induit une très forte densité de population aux alentours de 350 hab/km² (3). Cette densité de population est en plus à relativiser tant les Japonais sont regroupés sur des territoires restreints. Elle peut dépasser 5000 hab/km² sur certains territoires (3). La part de la population vivant en milieu urbain était estimée à 92% en 2013 (4).

Il s'agit d'une démocratie parlementaire dont le PIB est proche des 4 600 milliards de dollars (3), ce qui en fait actuellement la troisième puissance économique mondiale, derrière les Etats-Unis et la Chine.

Le Japon a pour capitale Tokyo, mégalopole habitée par plus de 13 millions de personnes (30 millions dans l'agglomération), et possède plusieurs bassins industriels importants et performants à la pointe dans de nombreux domaines technologiques comme ceux des régions de Keiyo, de Chukyo ou de Tohoku (5). L'industrie représente 27% du PIB du pays (3).



Figure 1 : carte du Japon et sa localisation dans le monde (1)

Bien qu'il s'agisse d'un géant de l'économie mondiale, la dette publique du Japon est estimée à 246% du PIB en 2014 (3), ce qui en fait un record mondial dans le domaine.

Ce pays, comme beaucoup de pays développés, souffre actuellement d'un problème de renouvellement de générations : il possède l'un des taux de naissances le plus faible du monde. On Même si les projections diffèrent selon les études, toutes s'accordent sur le fait que la population Japonaise ne pourra qu'inexorablement diminuer. On estime qu'à ce rythme, le Japon ne sera plus peuplé que d'environ 60 millions d'habitants en 2100.

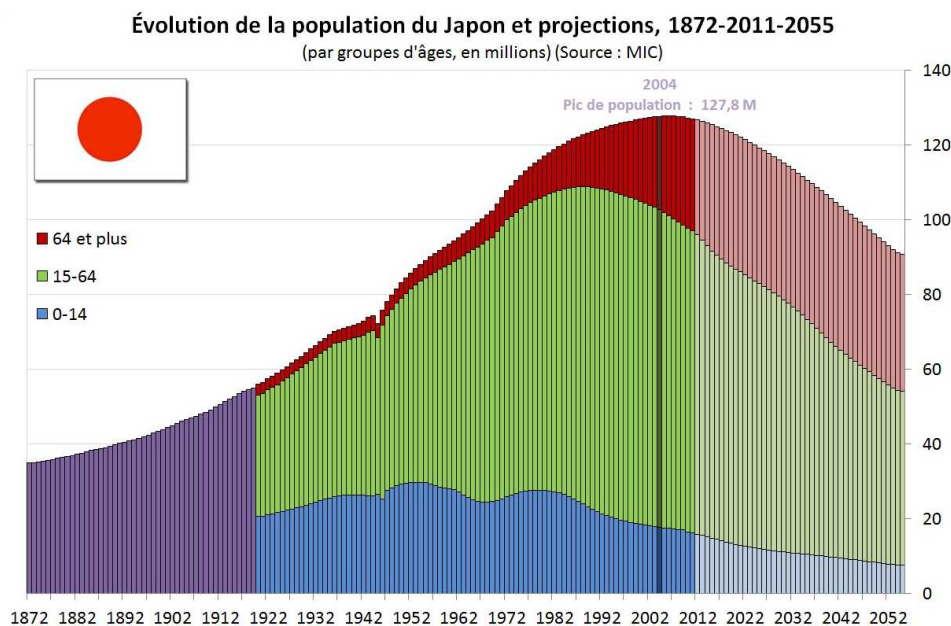


Figure 2 : évolution de la population du Japon et projections (6)

Ce déficit de jeunes actifs pourrait engendrer une envie de politique migratoire de la part du Japon. Cependant, ce sujet reste extrêmement tabou tant le peuple Japonais est historiquement habitué au protectionnisme et nationalisme, voire au racisme assumé comme le montre les propos de l'actuel premier ministre Japonais Shinzo Abe en 2013 : "Les humains peuvent faire beaucoup de choses ensemble, des affaires, du sport ou de la recherche. Mais il vaut mieux maintenir une séparation pour ce qui est de vivre ensemble. [...] Depuis que j'ai découvert la situation d'il y a 20 ou 30 ans en Afrique du Sud, je suis convaincu de la nécessité pour les races de vivre séparées, comme c'était le cas dans ce pays pour les blancs, les asiatiques et les noirs" (7). A ce jour, l'immigration est encore très faible dans le pays et ne parvient pas à compenser le taux négatif d'accroissement de la population. De plus, seul les étrangers qualifiés sont autorisés à travailler pour une longue durée

sur le sol Japonais.

De ce fait, la population du Japon est forcément vieillissante, ce qui fait de la politique de santé un enjeu majeur. Notons que la population Japonaise possède également l'espérance de vie la plus longue au monde avec une moyenne de 87,3 ans pour les femmes contre 80,8 ans pour les hommes en 2015 (8), reflet d'un système de santé performant et d'une société fortement développée. Le gouvernement Japonais estime que si cette tendance se poursuit, la part des plus de 65 ans dans la population sera d'environ 40% en 2060 (6).

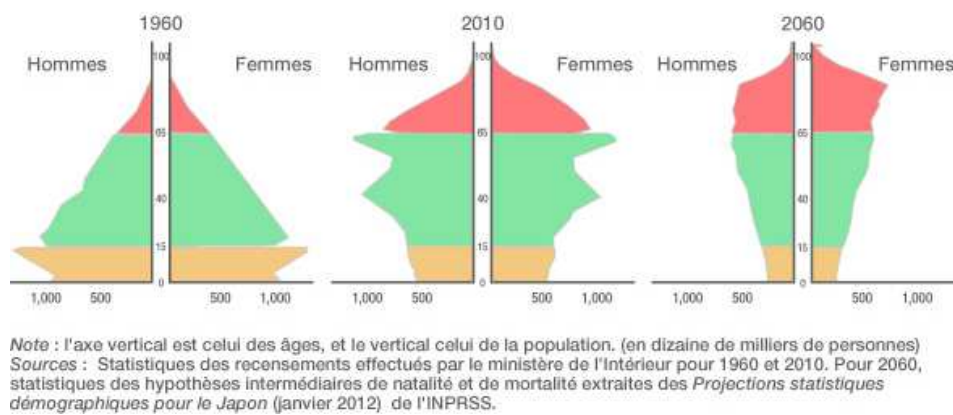


Figure 3 : pyramide des âges du Japon (situation passée, actuelle et perspectives) (9)

1.2. Histoire du pays : impacts sur la société et la culture Japonaises (10)

Le Japon est un paradoxe car il allie des traditions historiques très fortement ancrées (certaines pouvant même paraître rétrogrades à travers nos yeux d'Européens) à un avancement dans le domaine de la haute technologie sans pareil comme dans le domaine de la robotique. La fidélité des Japonais à certaines valeurs est en décalage avec nos sociétés occidentales ce qui peut créer un frein dans les relations humaines et industrielles entre le Japon et d'autres pays. Cette mentalité si particulière peut grandement être expliquée par l'histoire du pays. La société japonaise se caractérise en effet par une fermeture notable au monde extérieur en ce qui concerne les échanges de population, tandis que, dans le même temps, la culture japonaise absorbe, avec une légèreté déconcertante, les idées, les valeurs et les objets étrangers (11).

La culture Japonaise est héritée de différentes périodes successives, appelées ères, qui ont façonné le Japon moderne. Les plus importantes et remarquables sont sans doute les ères Edo (1600-1868) ou encore Heisei (1989-à nos jours).

L'ère Edo est la période qui a donné la base de la société Japonaise actuelle. Le gouvernement en place à l'époque a instauré une unification totale du pays (pays jusqu'alors dirigé par des seigneurs féodaux d'où une société très hiérarchisée) et a favorisé le développement des villes.

C'est aussi à cette époque que l'on voit l'émergence du christianisme, religion amenée par les premiers occidentaux dans ce pays jusqu'ici shintoïste et bouddhiste. Cette religion nouvelle venue d'Occident va au fur et à mesure des années apporter un scepticisme de la part des autorités qui iront jusqu'à décréter l'interdit à tout ressortissant Japonais de voyager à l'étranger.

A la fin du XIX^{ème} siècle apparaît l'ère Meiji. L'organisation féodale du Japon est totalement abandonnée pour se rapprocher du modèle occidental. Des victoires militaires successives sur le plan international vont faire du Japon un empire colonial et une puissance économique de niveau mondial qui sera en essor jusqu'à la seconde guerre mondiale et la défaite du Japon alors allié au régime nazi. Le 3 novembre 1946, la nouvelle constitution est adoptée et renonce de façon définitive à tout esprit belliqueux¹.

Le Japon a donc derrière lui un passé rythmé par différents types de régimes qui ont laissé des traces. Listons certains traits de caractère typiques de la société nipponne.

De nos jours, les Japonais possèdent une réputation de travailleurs et de soumission envers le travail. En 2013, un travailleur Japonais a travaillé en moyenne 1 734 heures dans l'année contre 1 474 heures pour un travailleur Français (12). La société Japonaise est très sectorisée. Elle accepte fatalement sa position dans la société, aux antipodes des Etats-Unis où la réussite personnelle est un but pour chacun à l'image du fameux « Rêve Américain ». Le Japon souffre aussi d'une réputation de repli sur soi et de protectionnisme économique et culturel. Ces aspects sont fortement ancrés dans les mentalités du fait qu'au XVII^{ème} siècle les autorités Japonaises interdirent les voyages de ressortissants Japonais à l'étranger mais aussi le commerce international. Encore aujourd'hui, même si ces lois ont été abrogées au XIX^{ème} siècle et que l'industrie s'est fortement

¹ Une force armée non officielle (pour rester en adéquation avec la constitution du pays) subsiste cependant au Japon suite à des conflits comme la guerre de Corée ou la guerre froide : la FAD (Force d'AutoDéfense).

développée et ouverte au monde au sortir de la Seconde Guerre Mondiale, un patriotisme économique et industriel reste pleinement présent dans ce pays.

A la fin de la tutelle Américaine en 1951 et afin de sortir du marasme économique et moral causé par la défaite de 1945, les Japonais se donnent comme objectif national en quelques années de rattraper les Etats-Unis sur le plan économique et industriel. Ce développement a en grande partie été notamment inspiré par des démarches de productivité et d'amélioration continue (ou « kaizen ») insufflées par des géants de l'industrie Japonaises comme Sakichi Toyoda et l'ingénieur Taiichi Ōno inventeurs du Toyotisme² ou TSP (Toyota Production System) (13). Pour que la politique industrielle soit efficace, il a fallu établir une sorte de consensus national autour d'un objectif : rattraper en seulement quelques années le retard pris sur les pays occidentaux. L'État a donc dû créer un contexte idéologique favorable à cet objectif et, pour ce faire, il s'est appuyé sur le nationalisme et sur la conception du Japon comme pays unique, deux éléments historiquement présents au Japon depuis des siècles. Ainsi, l'intérêt général prime sur l'intérêt individuel et dès le plus jeune âge, le sentiment d'appartenance à la communauté est extrêmement présent.

Ce sentiment se retrouve pleinement au sein des entreprises Japonaises où l'intérêt de l'entreprise passe avant son propre intérêt et sa carrière. Les employés ont le droit à peu de vacances, qu'ils ne prennent d'ailleurs pas toujours. En 2013, on estime que moins de la moitié des jours de congé dus aux Japonais ont été pris. Il est en outre assez fréquent que les Japonais viennent travailler durant leurs jours de congé. Une loi était même envisagée en 2015 afin de forcer les salariés à prendre leurs jours de congés et lutter ainsi contre le « présentéisme » (14) souvent source de surmenage pour les employés. Les employés nippons ne possèdent pas non plus réellement de droit d'opinion. Un ordre donné par un supérieur s'exécute. De plus, il faut savoir que la plus grande crainte d'un Japonais est de décevoir ou de troubler une tierce personne d'où un nombre important de codes, attitudes, mots et gestes à adopter en fonction de la situation, de l'interlocuteur et de son intention, et ce dans un contexte professionnel mais aussi personnel. Dans une culture qui accorde autant d'importance au respect des autres et à l'humilité, il n'est guère étonnant de constater qu'il existe une grande variété d'expressions servant à exprimer des excuses. Avant de pénétrer dans un endroit qui ne vous appartient pas ou qui est occupé par quelqu'un d'autre, comme un bureau dans une

² Toyotisme : méthode de travail inspirée des Américains Deming et Ford visant à diminuer les gaspillages, produire le juste nécessaire, assurer la qualité tout au long du processus et améliorer de façon continue la production.

entreprise, il est considéré comme poli d'entrer en lançant un Shitsureishimasu haut et clair, qui signifie littéralement «je m'apprête à être impoli» (15). Des auteurs estiment que ce modèle est unique et ne pourrait difficilement s'exporter car il faut que toutes les parties prenantes conviennent du fait que ce modèle est une organisation satisfaisante du travail (16).

Cette peur de décevoir se retrouve dans le système éducatif élitiste et le taux de suicide élevé chez les jeunes et les actifs. Un autre exemple édifiant de ce sentiment est un tragique évènement survenu en février 2015. A la suite de l'exécution par l'Etat Islamique en Syrie d'un journaliste Japonais, sa mère a été obligé de présenter des excuses publiques à la télévision pour signifier l'embarras que cela pouvait représenter envers son pays.

Les Japonais possèdent un grand sens de l'ordre et du respect de l'autre. Pour illustrer cette facette du Japon, prenons comme exemple le carrefour piéton de Shibuya (quartier de Tokyo). Ce carrefour peut être utilisé par plus de 2 000 personnes à la fois. Bien que cela puisse paraître inconcevable, ce croisement ne fait jamais l'objet de bousculades.



Figure 4 : passage piéton de Shibuya à une heure de grande affluence (17)

Tous ces exemples montrent la rigueur, le respect envers autrui et l'obéissance du peuple nippon.

Afin de s'intégrer au Japon, il ne s'agit donc pas seulement d'apprendre la langue et l'écriture Japonaise mais également et surtout d'acquérir le comportement non verbal adéquat sous peine de se retrouver face à un interlocuteur totalement hermétique à son discours. Ceci explique également

les grandes difficultés dont peuvent faire preuve les étrangers au Japon ou lors d'échange avec des clients Japonais.

L'écriture Japonaise fait également entièrement partie de la culture et de l'identité du pays. Elle est composée d'idéogrammes complexes et s'avère être un dérivé de l'écriture chinoise (15). Elle est composée d'environ 5000 caractères appelés kanji généralement retranscrits sans espace entre les différents caractères écrits de droite à gauche. Cependant, une volonté de simplification de ce système a été initiée à la fin de la Seconde Guerre Mondiale avec une édification de listes de mots les plus courants afin de pouvoir apprendre la lecture et l'écriture. La dernière liste officielle de ce genre applicable dans les écoles du pays a été érigée en 1992 et est composé de 996 caractères kanji et 10 chiffres numériques. Les Japonais possèdent de ce fait une excellente mémoire visuelle et la précision des kanji doit être extrême de par leur multitude et leur complexité. Les kanji sont composés de 1 à 23 traits, réalisés dans un ordre précis et leur apprentissage représente une grande part de l'enseignement des élèves dès leur plus jeune âge. Il suffit qu'un seul des éléments du kanji soit mal retranscrit pour changer radicalement le sens d'un mot. On estime qu'à la sortie de l'équivalent Français du collège, un Japonais ne peut pas entièrement lire et comprendre un journal quotidien. De même, il existe par exemple plusieurs façons de répondre « oui » ou « non » en fonction de la situation et de la subtilité du message que l'on veut faire passer.

Enfin, un aspect primordial de la culture Japonaise est le nihonjinron (15), qui signifie « théorie sur les Japonais ». Il regroupe l'étude de ses croyances populaires. Dans de nombreux ouvrages, devenant souvent des best-sellers, les auteurs découvrent des parcelles d'identité dans les détails les plus infimes et dans des phénomènes qui peuvent parfois sembler bien banals. Beaucoup d'experts qui étudient le domaine accusent d'ailleurs ces auteurs de tenter d'employer ces études sur le Japon comme moyens de promotion d'un nationalisme rétrograde basé sur l'unicité (voire la supériorité) des Japonais. Certaines des croyances populaires laissent notamment présumer que les estomacs japonais ne peuvent digérer que de la nourriture provenant du Japon, que la langue japonaise est unique par sa complexité et sa capacité à exprimer des subtilités et que le Japon est le seul pays au monde à posséder quatre saisons bien distinctes. Tous ces archétypes sont promus afin de persuader la population que tout ce qui est issu du Japon est singulier.

1.3. Travailler pour un client Japonais

1.3.1. La relation client/fournisseur (15)

Travailler pour un client Japonais est donc singulier car nous ne possédons pas la même culture, les mêmes références. Au Japon, la priorité est avant tout donnée au client et une relation mutuelle très forte de confiance doit s'entretenir dans le temps. De même, comme vu précédemment, les nippons accordent une importance toute particulière à la qualité et aux détails (la peinture de la partie intérieure des ailes d'une voiture est ainsi vérifiée sur la chaîne de production par exemple). Les deux paramètres sont mêmes indissociables. Un beau produit sera bon, tandis qu'un produit avec défaut extérieur ne pourra pas l'être. Ainsi, tout défaut du produit est difficilement acceptable pour un client Japonais et ce, quel que soit son impact et sa gravité.

Cependant, un Japonais peut éventuellement accepter une erreur de la part d'un fournisseur si et seulement si celui-ci est entièrement transparent quant à son origine, son impact et la façon d'y remédier. Sans ces trois éléments, aucune confiance solide ne peut être acquise avec un client Japonais et de ce fait aucune relation commerciale durable.

Un changement de fournisseur est rare dans la mentalité japonaise et ne pourra se faire qu'en cas de grosse déception de la part du client ou d'une offre commerciale largement meilleure sans pour autant tirer la qualité vers le bas.

Des grands principes à adopter avec des clients Japonais peuvent ainsi être écrits afin de ne pas réagir maladroitement et construire une relation de confiance (18) :

- ✓ Faire preuve de patience dans les discussions et les projets.
- ✓ Ne pas passer en force sous peine de brusquer son interlocuteur.
- ✓ Rechercher un consensus car les Japonais détestent le conflit.
- ✓ Ne pas promettre ce qui ne peut être tenu sous peine de décevoir le client.
- ✓ Ne pas s'attendre à des résultats rapides.
- ✓ Etre préparé à rediscuter des situations acquises.
- ✓ Fournir un produit conforme aux spécifications n'est pas suffisant. Il ne faut ne pas se satisfaire de l'existant (comme le veut la démarche d'amélioration continue).

- ✓ Le vendeur est toujours en situation d'infériorité face à l'acheteur.
- ✓ Faire preuve d'une parfaite transparence et d'une bonne volonté à toute épreuve.
- ✓ Avoir des contacts réguliers afin d'entretenir au quotidien la relation avec le client.

J'ai ainsi pu être témoin de tous ces principes au quotidien lors de mon apprentissage. En effet, l'entreprise possédait un important client Japonais. Des réunions téléphoniques toutes les deux semaines étaient ainsi organisées afin de réaliser un compte rendu des événements et résultats obtenus sur les références de produits qu'ils achètent. De même, en moins d'un an, plusieurs visites du client ont eu lieu sur le site dont une spécialement pour assister à une qualification de procédé d'un produit déjà existant mais qui devait être simplement produit sur un équipement différent (dans un autre atelier de granulation). Cette visite a duré trois jours durant lesquels un observateur était en permanence dans l'atelier relevant chaque détail. J'ai aussi également pu constater que les Japonais n'osent pas réellement les discussions orales, préférant le formalisme de l'écrit veillant ainsi à peser chaque mot utilisé.

Dans le domaine de la communication, il est préféré l'art de parler de manière « détournée ». Il y a une grande différence entre ce qu'une personne japonaise dit et ce que cela veut dire. Ainsi, il est difficile de dire un « non » direct et franc. Un Japonais préférera utiliser des phrases comme « Je vais y penser », « Je vais voir ce que je peux faire », « Je crois que c'est un peu difficile ». Il est donc préférable que l'on comprenne par intuition plutôt que par le langage.

Les comportements sont établis pour chaque situation. Pour un japonais, l'imprévu est difficile à gérer. Tout est calibré, ordonné, mesuré, reproduit selon un modèle et avec peu d'innovation.

1.3.2. L'importance de la propreté dans la culture Japonaise et la recherche de la perfection au quotidien (15)

La propreté est une préoccupation inculquée dès les premières classes. Les élèves sont organisés pour nettoyer chaque jour une partie de la salle dont ils sont responsables. La propreté/ purification intervient aussi dans les sports. En effet, lors d'un affrontement de sumotori, la première chose que les combattants réalisent est de jeter du sel sur la zone de combat, afin de symboliquement la purifier.

Pour la fabrication d'un médicament, il ne doit y avoir absolument aucune variation du procédé de fabrication (procédé standardisé) et surtout aucune trace ou contamination extérieure. Si un consommateur japonais reçoit un produit avec une contamination extérieure, qu'elle soit importante (insecte) ou plus légère (particule ou point noir issu de graisse liée à la compression), cela lui indique immédiatement que la zone de production n'est pas bien contrôlée, que l'environnement de travail est mal nettoyé, que les conditions de production ne sont pas maîtrisées et que donc le produit ne sera pas de bonne qualité. Sa réaction sera forte et immédiate. Il fera une réclamation dans chaque cas, ce qui est compréhensible dans notre état d'esprit européen pour l'insecte, mais beaucoup moins pour le petit point noir.

Cet aspect poussé à l'extrême de l'esthétique se retrouve au quotidien chez les nippons. La cuisine est en un parfait exemple avec une attention extrême créditée à la présentation des plats. Le phénomène du bento peut être cité. Il s'agit initialement d'un repas devant être rapide et étant conditionné dans une boîte. Cependant, malgré le caractère « rapide » du repas, la présentation est un enjeu essentiel. Un plat ainsi composé de restes de la veille sera remanié afin de créer un plat visuellement attractif. La longueur du temps de préparation est à mettre en regard de la rapidité d'ingestion du plat.



Figure 5 : exemple d'un bento Japonais (19)

Que ce soit au niveau scolaire ou professionnel, les Japonais se contentent difficilement d'un travail jugé « bon ». Si la perfection n'est pas atteinte, cela le poussera à trouver un moyen de s'améliorer pour l'atteindre.

A n'en pas douter, le Japon demeure une société basée sur les apparences et les conventions. C'est pour cette raison que la plupart des Japonais, avant de connaître une personne, risquent de juger tout d'abord en fonction de l'apparence et du comportement en leur présence. Les Japonais accordent beaucoup d'importance à la propreté corporelle et aux vêtements appropriés pour les circonstances, et il est de mise, pour être pris au sérieux dans différents contextes, de toujours paraître sous son meilleur profil.

L'adaptation au marché Japonais est donc un défi permanent qui nécessite une bonne connaissance de la société et des codes qui la régissent. Des échecs commerciaux d'enseignes Occidentales sont courants. Un des derniers en date reste celui de l'enseigne de cosmétiques Sephora (20) (enseigne du groupe de luxe LVMH) qui s'est implantée en 1999 au Japon et prévoyait à l'époque d'ouvrir quarante magasins sur l'île. La firme n'a pas su adapter son concept au Japon. Les magasins Sephora situés au Japon ont été copiés sur des magasins Français et n'ont donc pas trouvé leur public. La mise en avant des mauvais produits, la prise en charge des clients et les animations insuffisantes ont été mise en avant dans ce constat d'échec.

1.4. La santé au Japon et la place de l'industrie pharmaceutique (21)

Le Japon possède un des systèmes de santé les plus efficaces du monde, comme le prouve l'espérance de vie moyenne de la population et le très faible taux de mortalité des nourrissons et jeunes enfants. Ce système de santé est chapoté par l'équivalent de notre ministère français de la santé : le MHLW ou Ministry of Health, Labour and Welfare. On pourrait littéralement traduire ce nom par ministère de la santé, du travail et de la protection sociale (ou prévoyance).

Ses principales missions sont à ce jour de promouvoir la santé, le travail et la protection sociale. Le fait qu'un seul et même ministère regroupe et coordonne ces trois aspects de la société Japonaise montre une nouvelle fois à quel point les notions de travail, santé et solidarité sont fortement ancrées et indissociables dans l'esprit collectif.

La Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, ou Agence des Médicaments et Dispositifs Médicaux en français, est l'organisme de réglementation Japonais en termes de produits pharmaceutiques. Elle travaille en collaboration avec le Ministre Japonais de la Santé, du Travail et de la protection sociale. Les équivalents français et américains sont l'ANSM et le FDA.

Tout comme en France, elle a pour rôle de protéger la santé publique en assurant l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques et produits médicaux. Cette agence effectue également des revues scientifiques des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments et dispositifs médicaux et la surveillance de ceux-ci post-commercialisation. La PMDA joue aussi un rôle prépondérant dans le système de pharmacovigilance en prenant notamment en charge notamment les personnes ayant subies des effets indésirables suite à l'administration de produits pharmaceutiques ou produits biologiques (exemple : fournitures d'allocations de santé aux personnes séropositives infectées par l'injection de produits sanguins).

De plus, tout fabricant étranger souhaitant s'implanter sur le marché Japonais doit tout d'abord être accrédité par la PMDA. En effet, toute entreprise étrangère souhaitant fabriquer des médicaments ou des matières premières médicamenteuses dans un pays étranger et les exporter sur le territoire japonais se doit d'être accréditée par le MHLW tout comme le sont les fabricants japonais.

La fabrication des médicaments est comme en France soumise à des règles très strictes. Si nous avons en Europe la Pharmacopée Européenne (version applicable actuelle 8.8), au Japon la Pharmacopée Japonaise (JP) a vu sa première version établie en 1886. Actuellement, la Pharmacopée Japonaise en est à sa 16^{ème} édition supplément 2 (22). La rédaction de la Pharmacopée 17^{ème} édition est en cours

Concernant la dispensation des médicaments, le système nippon est différent du système français. Il n'y a en effet pas de monopole de dispensation des médicaments par un pharmacien. Un médecin peut ainsi prescrire et dispenser des médicaments même si cette pratique tend à se marginaliser. De plus, la dispensation peut s'avérer être unitaire en cas de besoin afin que le patient ne reçoive exactement que la quantité nécessaire à son traitement.

L'industrie pharmaceutique possède des entreprises puissantes et très productives du fait de son histoire industrielle. Parmi les vingt laboratoires ayant dégagé le plus gros chiffre d'affaire au niveau mondial en 2012, il y a par exemple les laboratoires Takeda au quatorzième rang avec 15,2

milliards de dollars, les laboratoires Daiichi Sankyo au dix-septième rang avec 11,6 milliards de dollars ou encore les laboratoires Astellas au dix-neuvième rang avec 11,4 milliards de dollars. Le secteur pharmaceutique Japonais compte actuellement plusieurs centaines d'entreprises dont une vingtaine de taille importante. Il est à noter la faiblesse des implantations des leaders mondiaux par rapport aux principaux marchés occidentaux, ce qui peut être expliqué par le particularisme du marché japonais et notamment de sa politique de protectionnisme industriel. Toutefois, depuis quelques années, le marché japonais s'ouvre vers l'extérieur.

Le marché pharmaceutique Japonais est le deuxième au monde derrière celui des Etats-Unis mais se situe devant les pays Européens pris individuellement. Il représente environ 10% du marché global. Récemment, ce secteur a subi de lourdes déconvenues avec de récents scandales impliquant les plus grands laboratoires nippons. Ceux-ci concernent notamment des irrégularités au cours d'essais cliniques ou encore des suspicions de décès liés à un traitement contre la schizophrénie (23).

Travailler pour ce pays requiert donc des attentions toutes particulières et des exigences spécifiques. La mentalité Japonaise accorde en effet presque autant de crédit à l'aspect d'un médicament qu'à son efficacité. Ainsi, des signes d'imperfections sont pour eux la preuve d'une mauvaise production et potentiellement d'un risque de mauvaise efficacité du médicament.

En plus d'une qualité pharmacologique recherchée, les clients Japonais recherchent également des produits pharmaceutiques ne possédant aucun défaut cosmétique, qu'il s'agisse aussi bien du packaging que du médicament en lui-même. Il est ainsi inconcevable pour un Japonais de retrouver un comprimé ébréché, possédant des points noirs, aussi petits soient-ils ou encore moins un cheveu. Ce type de défauts peut alors faire l'objet de réclamations de la part du client Japonais voire de refus d'acheter un lot.

En écho à cette première partie, il est fait par suite un exemple concret quant à la production de comprimés et au système d'inspection automatique des comprimés pour le marché nippon. Ce système vise à rejeter tous les comprimés pouvant posséder un défaut.

2. Exemple d'une machine d'inspection automatique de comprimés (24)

2.1. Défauts recherchés sur un comprimé

2.1.1. Rappel sur les comprimés

2.1.1.1. Définition

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore introduits sous la peau (comprimés d'implantation). D'autres comprimés sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non. » (25).

2.1.1.2. Moyens d'obtention d'un comprimé

Un comprimé peut être obtenu par trois techniques différentes :

- ✓ via un procédé par granulation humide ;
- ✓ via un procédé par granulation sèche ;
- ✓ via un procédé par compression directe.

Le procédé par granulation humide correspond à un mélange de certains constituants de la formule du comprimé en présence d'un liquide (pouvant être de type aqueux ou alcoolique) afin de créer un grain plus ou moins grossier qui sera par la suite plus facile à travailler et aura par exemple de meilleures propriétés rhéologiques.

Le procédé par granulation sèche correspond à un compactage du mélange des différents constituants du comprimé qui va également aboutir à la formation d'un agglomérat qui, une fois broyé, sera plus aisément travaillé et comprimé.

Le troisième procédé d'obtention d'un comprimé est la compression directe et correspond à la

compression des poudres simplement mélangées. A noter que si cette technique semble la plus simple et pratique, elle ne peut pas s'adapter à tous les principes actifs, certains ne possédant pas les qualités rhéologiques ou de compressibilité³ nécessaires.

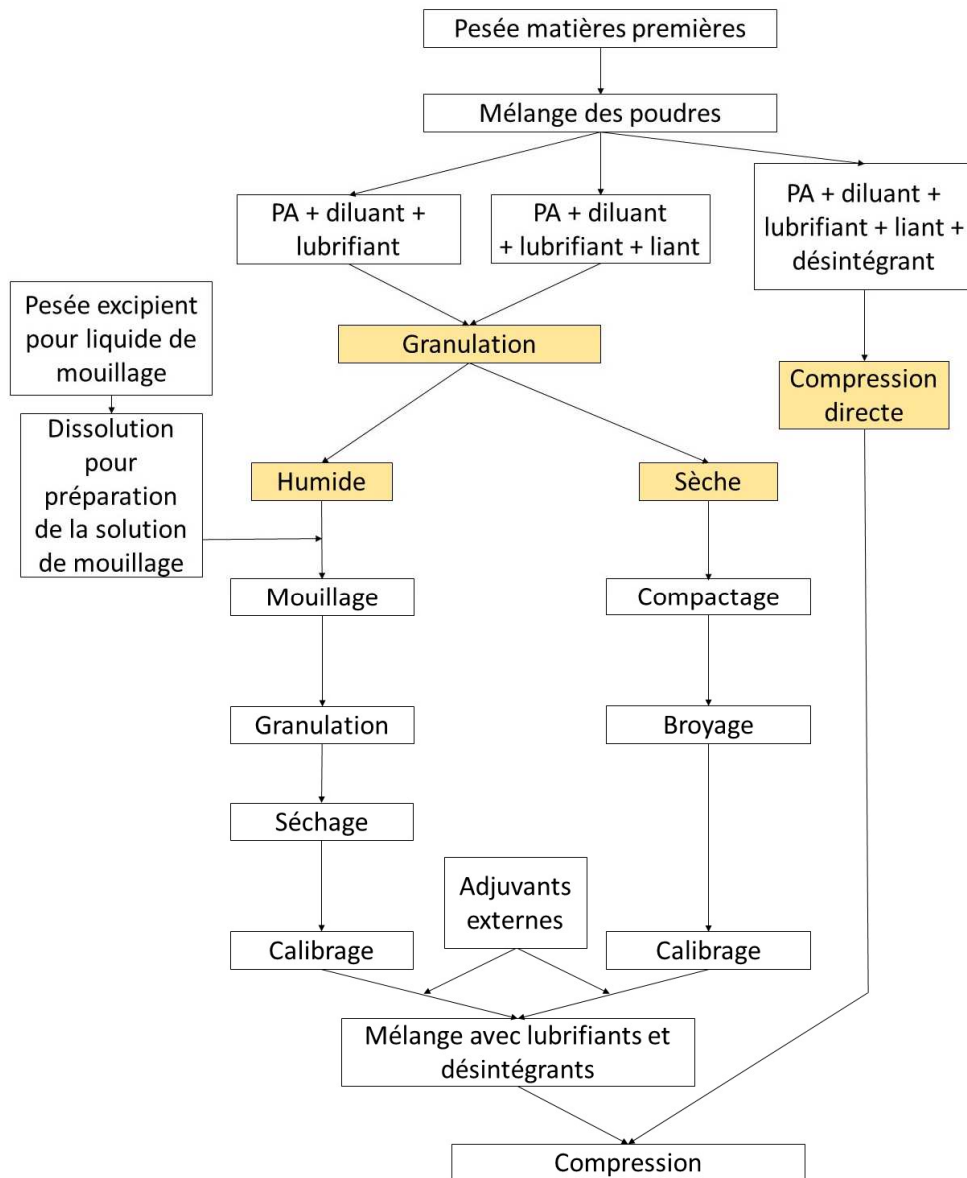


Figure 6 : différents processus d'obtention d'un comprimé

³ Compressibilité : aptitude du matériau à réduire son volume sous l'effet de la contrainte

2.1.1.3. Types de presses à comprimer

Les comprimés peuvent être obtenus par deux grandes catégories de machines à comprimer : les machines à comprimer dites alternatives et les machines à comprimer dites rotatives (26). Actuellement, les machines rotatives sont les plus répandues car elles permettent d'assurer de très hautes cadences (plusieurs centaines de milliers de comprimés par heure) et possèdent d'autres avantages comme une compression plus progressive s'exerçant sur les deux faces du comprimé d'où des comprimés plus homogènes. Cependant, les machines alternatives peuvent être utilisées dans des conditions particulières (pour des petites séries ou encore pour produire de très gros comprimés vétérinaires).



Figure 7 : machine à comprimer alternative (27)



Figure 8 : machine à comprimer rotative (28)

2.1.2. Défauts d'un comprimé

Quel que soit le procédé choisi pour produire des comprimés, celui-ci comportera de nombreuses étapes durant lesquelles peuvent se créer des défauts de tous genres. Ces défauts peuvent être dits fonctionnels et avoir un effet négatif sur les qualités pharmacotechniques des comprimés, ils sont alors considérés comme critiques et les comprimés sont à rejeter. D'autres défauts peuvent quant à eux ne pas remettre en cause la qualité du produit (défauts purement esthétiques par exemple). Ils n'empêchent donc pas une possible libération et commercialisation des dits comprimés. Des défauts peuvent être créés lors de différentes étapes de production d'un comprimé citées précédemment.

Ci-dessous une liste non exhaustive des défauts possibles d'un comprimé :

- ✓ Comprimé cassé : défaut causé par un problème de dureté dû à des forces de compression trop faibles, de cohésion du grain ou de transport des comprimés (problème d'éjection du poinçon inférieur ou mauvais positionnement du doigt d'éjection de la presse à comprimer).
- ✓ Comprimé présentant des points noirs : défaut pouvant être causé par un échauffement du grain lors de la compression et du frottement avec des pièces machine ou encore une fuite du système de lubrification des poinçons (déchirure au niveau des soufflets de protection anti-graisse).
- ✓ Comprimé ébréché : défaut causé par un problème de dureté dû à des forces de compressions trop faibles, à de mauvaises propriétés de cohésion du grain, un problème d'éjection du comprimé ou encore de transport du comprimé.
- ✓ Comprimé décalotté : défaut pouvant être causé par un taux d'humidité du grain trop faible, une mauvaise cohésion du grain ou encore des forces de compression trop faibles.
- ✓ Collage, arrachage de matière et stries latérales : défauts causés par un grippage des poinçons dans la matrice. Un collage peut être de type mécanique (dû aux aspérités dans l'empreinte), électrique (dû aux énergies de surface des matériaux) ou chimique (dû à

l'attaque de l'état de surface du matériel)⁴.

- ✓ Comprimé avec film arraché (pour les comprimés pelliculés) : défaut causé par un collage des comprimés lors de l'étape de pelliculage.
- ✓ Comprimé avec un aspect peau d'orange : défaut apparaissant lors de l'étape de pelliculage (défaut d'éjection de la solution de pelliculage ou encore séchage non adapté).
- ✓ Comprimé avec inscription gravées abîmées ou illisibles : défaut rencontré lors de l'étape de compression (par exemple par grippage des poinçons) ou lors de l'étape de pelliculage (par exemple par surplus de la solution de pelliculage).

Si certains défauts sont critiques et peuvent remettre en cause la qualité et l'efficacité d'un comprimé, d'autres ne sont en rien critiques et ne sont que des défauts purement esthétiques. Tous les comprimés présentant les défauts cités ci-dessous sont évidemment à rejeter s'ils sont trop importants mais peuvent également pour certains d'en eux être jugés acceptables s'ils sont petits.

En déblistérisant⁵ les comprimés, nous ne faisons pas forcément attention de très près à l'aspect extérieur considérant que si ceux-ci sont distribués c'est que ceux-ci sont en tous points conformes et propres à la consommation. En regardant de plus près, les comprimés consommés en France sont souvent imparfaits. Les défauts les plus répandus sont les points noirs ou encore une surface non parfaitement lisse. Si ces légers défauts sont acceptés par les patients Français, l'imperfection extérieure signifie obligatoirement que le comprimé doit posséder d'autres défauts fonctionnels cachés ce qui n'est pas acceptable pour d'autres cultures. L'exemple de clients Japonais est alors tout à fait adapté. Il est pour eux inconcevable de mettre en distribution des comprimés possédant des défauts, aussi petits soient-ils. Afin de répondre à ce besoin de perfection de l'esthétique d'un comprimé, les fabricants en viennent à s'équiper de systèmes de détection automatique de défauts, cette étape n'étant pas concevable manuellement pour des raisons de cadence et d'efficacité du contrôle.

La technologie de la Visitab 2 de l'entreprise Proditex est un exemple de technologie pensée pour

⁴ Un collage de comprimé est la plupart du temps le résultat d'une combinaison de ces trois types de collage.

⁵ Néologisme désignant le fait de retirer un comprimé de son emballage primaire, le blister.

la recherche de défauts de comprimés. Ce contrôle a pour but de trier individuellement les comprimés d'un lot et de statuer sur l'aspect général du lot. Afin de comprendre au mieux cette nouvelle étape dans la production d'un comprimé, nous allons nous attarder sur la présentation de la machine et les techniques de recherche de défauts.

2.2. Généralités sur la Visitab 2

Le système présenté est une machine de contrôle visuel et de tri de comprimés pharmaceutiques à grande vitesse du nom de Visitab 2, fabriquée et distribuée par la société Proditec. Le terme « grande vitesse » est employé car cette nouvelle étape dans la production d'un comprimé doit se dérouler à des cadences compatibles avec les obligations de productivité et de rentabilité d'une entreprise pharmaceutique, soit plusieurs centaines de milliers de comprimés à l'heure (environ 300 000 comprimés à l'heure pour la Visitab 2). Pour rappel, les presses à comprimer rotatives modernes atteignent des cadences de plusieurs centaines de milliers de comprimés à l'heure (165 000 comprimés/heure pour le Metgluco 250 mg sur le site de Semoy).

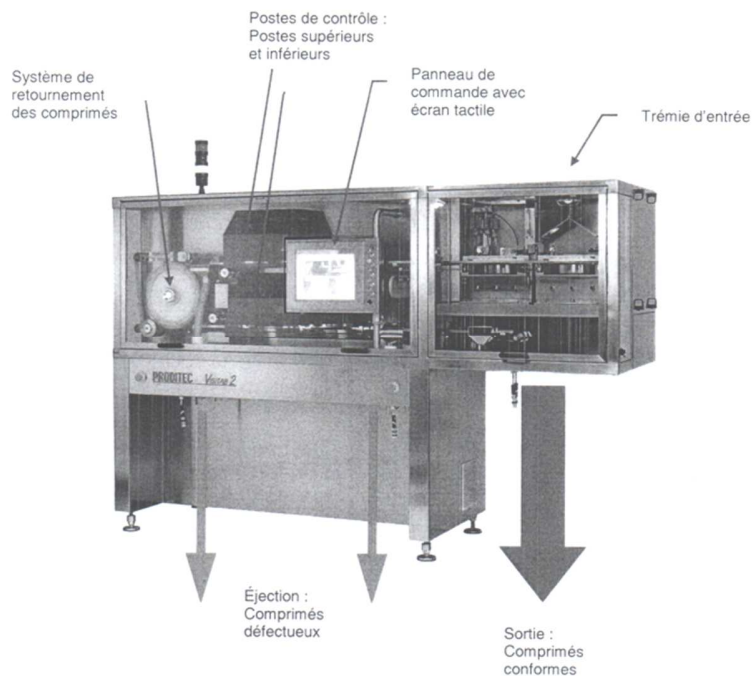


Figure 9 : vue d'ensemble de la Visitab 2 (24)

Le système est composé de deux modules distincts. Celui de droite sur la figure 10 est le module d'alimentation comprenant les sous-ensembles suivants :

- ✓ une trémie de chargement et d'entrée des comprimés ;
- ✓ une pelle vibrante aidant la distribution ;
- ✓ et un système d'alimentation de bandes de transport en comprimés.

Le compartiment de gauche sur la figure 10 est quant à lui le module d'analyse des comprimés. Il est composé des sous-ensembles suivants :

- ✓ un dispositif d'alignement et recyclage des comprimés ;
- ✓ un système de mouvement et de retournement des comprimés ;
- ✓ des postes de contrôle (à l'aide d'une technologie de vision artificielle) ;
- ✓ une éjection des comprimés non conformes ;
- ✓ une évacuation des comprimés conformes.

Le tri d'un lot de comprimés se déroule schématiquement selon les étapes suivantes⁶ :

- ✓ alimentation en comprimés par un bol vibrant ;
- ✓ passage de la face 1 sous un néon (lumière diffuse permettant de voir les points noirs et autres défauts par contraste) ;
- ✓ passage de la face 1 sous LED rasante (non contrastée) afin de voir les défauts de surface type peau d'orange, gravure, éclats ;
- ✓ les comprimés avec défauts sont éjectés par une buse à air comprimé ;
- ✓ retournement des comprimés sur la face 2 par un système de roue à jante ;
- ✓ passage de la face 2 sous LED rasante ;
- ✓ passage de la face 2 sous lumière diffuse ;
- ✓ passage sous 2 miroirs latéraux permettant de visualiser les tranches des comprimés ;
- ✓ éjection des comprimés avec défauts par une buse à air comprimé ;
- ✓ sortie des comprimés jugés acceptables.

⁶ Un déroulement plus détaillé sera précisé par la suite.

2.3. Eléments constituant la Visitab 2

2.3.1. Le système de mouvement et de retournement

La trémie alimente la machine en comprimés directement grâce à un système gravitaire. Une pelle vibrante est située juste en dessous de la trémie. Elle permet d'extraire, avec un débit approprié, une quantité suffisante de comprimés pour l'acheminer jusqu'au système d'alimentation des bandes. Ces bandes vont par la suite acheminer les comprimés tout au long du processus de contrôle. Il s'agit de bandes guidées et tendues par des supports fonctionnant à vitesse déterminée afin de transporter les comprimés dans les meilleures conditions de stabilité possible pour les analyses qu'ils vont subir.

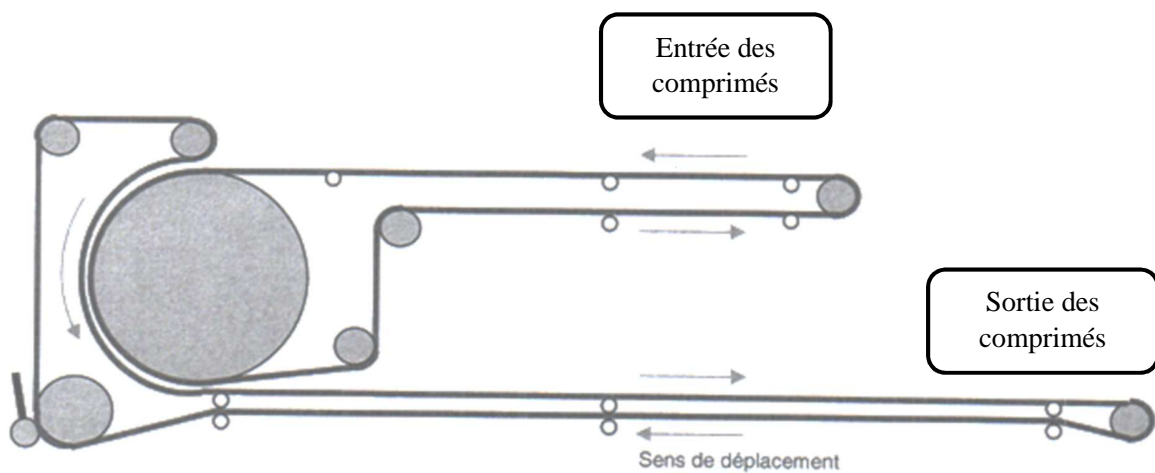


Figure 10 : système de bande de convoyage de comprimés de la Visitab 2 (24)

Le système de convoyage des comprimés est constitué de deux bandes distinctes. La bande intérieure/supérieure est la bande transportant les comprimés du dispositif d'alimentation au système de retournement des comprimés. Lors de cette première phase de transport, une première série de contrôle est réalisée.

La bande extérieure/inférieure est la seconde bande permettant la rotation et le transport des comprimés jusqu'à la sortie. Lors de cette seconde phase de transport, une nouvelle série de contrôle est effectuée.

2.3.2. Postes de contrôle

Les comprimés sont contrôlés par une technologie de vision artificielle constituée de deux ensembles eux-mêmes composés de plusieurs caméras. Le système de vision artificielle est en tout composé de six caméras différentes, ne contrôlant pas toutes les mêmes parties du comprimé. L'ensemble supérieur de caméras contrôle le dessus des comprimés (caméras notées 1 et 2 sur la figure 12). L'ensemble inférieur contrôle quant à lui le dessous (caméras notées 3 et 4 sur la figure 12) ainsi que la tranche des comprimés (caméras notées 5 et 6 sur la figure 12).

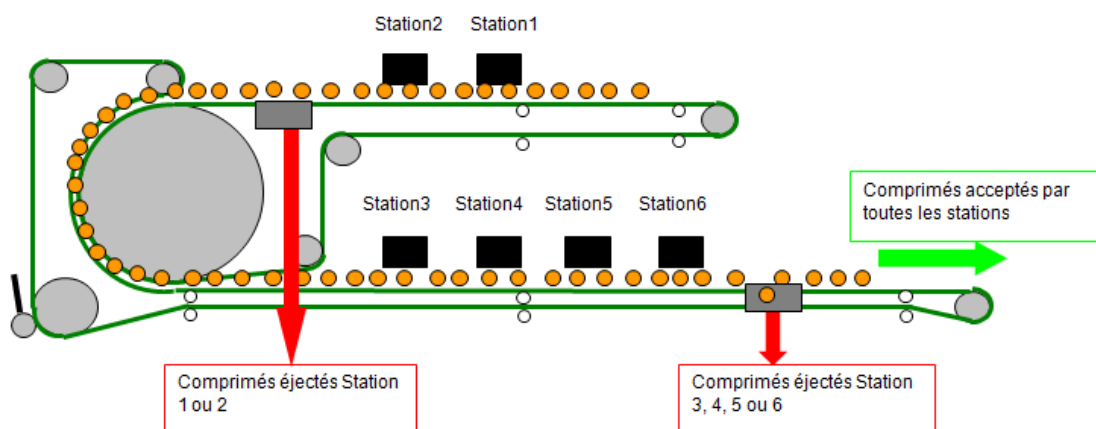


Figure 11 : vue d'ensemble des systèmes de caméra de la Visitab 2 (24)

2.3.3. Système d'éclairage

Les systèmes d'éclairage des comprimés sont fixés à des supports réglables afin que l'intensité de la lumière puisse être constante en fonction de l'âge du système. En effet, au fur et à mesure de la vie de l'éclairage, ou même lors d'un remplacement de l'éclairage, le moindre changement d'intensité de luminosité aura un réel impact sur l'information renvoyée au système d'analyse.

L'éclairage des postes 1/3/5/6 est un éclairage diffus de néon. L'éclairage des comprimés vient ainsi de toutes les directions afin qu'il y ait une homogénéité de l'intensité lumineuse reçue et absence d'ombres (notamment au niveau des gravures). Aux postes 1 et 3, seul le haut du comprimé est analysé (face supérieure au poste 1, face inférieure au poste 3). Aux postes 5 et 6, les

côtés du comprimé sont analysés grâce à des miroirs latéraux.

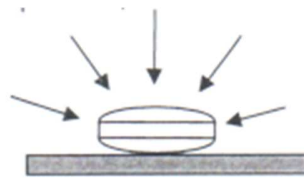


Figure 12 : représentation schématique d'un éclairage diffus (24)

Un éclairage rasant à LED (postes 2 et 4) est aussi présent. Un éclairage rasant permet de créer des ombres artificielles et ainsi de détecter les irrégularités de la surface du comprimé. Seul le haut du comprimé est analysé (face supérieure au poste 2, face inférieure au poste 4)



Figure 13 : représentation schématique d'un éclairage rasant (24)

L'ensemble de ces postes de visions va ainsi pouvoir couvrir l'ensemble des défauts et caractéristiques recherchés lors de l'analyse sur les deux faces du comprimé.

2.3.4. Evacuation des comprimés conformes et non conformes

Les comprimés conformes sont conduits vers des bacs récupérateurs en sortie qui permettent de récupérer les comprimés en tant que produit semi fini. Ils pourront par la suite subir une étape de conditionnement primaire classique. A noter que l'exigence des clients Japonais est telle, que les comprimés inspectés par les Visitabs du site de Semoy l'étaient à nouveau à réception car le client lui-même.

Les comprimés non conformes sont quant à eux éjectés unitairement par un système d'air comprimé. Chaque ensemble de caméras comprend son propre dispositif d'éjection afin d'éjecter les comprimés en temps réel ce qui implique une obligation de traitement des informations issues

des analyses extrêmement rapides de la part de la machine. Les comprimés éjectés sont conduits dans un collecteur afin de pouvoir les écarter du lot.

2.4. Concepts basiques de vision

2.4.1. Caméra linéaire

Le système Visitab 2 utilise des caméras linéaires dotées de capteurs perpendiculaires à l'orientation de l'alimentation en comprimés. Une caméra linéaire est une caméra qui réalise des prises de vue à une seule dimension, donc des lignes de pixels. Ce type de caméras est utilisé pour la visualisation d'objets en mouvement en se synchronisant sur la vitesse de défilement de ces objets.

2.4.2. Ligne, pixel et résolution

Afin de comprendre au mieux l'analyse de comprimés par un système de vision artificiel, il convient d'introduire plusieurs notions fondamentales du domaine de la vision numérique.

2.4.2.1. Ligne et pas

Même si le contrôle des comprimés doit être une étape extrêmement rapide, l'analyse est un processus constitué de plusieurs étapes. Les caméras dites linéaires n'observent qu'une partie du comprimé à la fois, une ligne dont la largeur est appelée le pas. En prenant des images successives, ligne après ligne, il est possible de reconstituer l'image de l'ensemble du comprimé grâce au mouvement de celui-ci sous la caméra linéaire. Ainsi, un comprimé n'est pas analysé directement dans son ensemble mais en tant que somme d'analyses de ses parties grâce à la synchronisation de la caméra par rapport à la vitesse de défilement de l'objet.

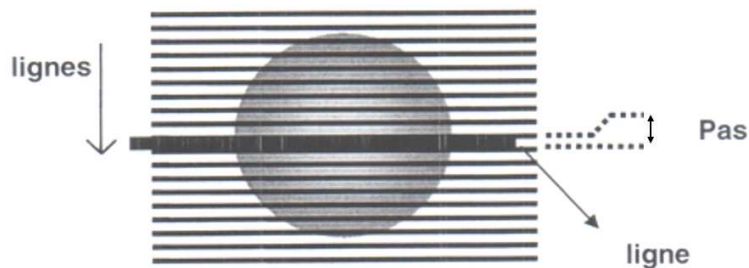


Figure 14 : schématisation d'une ligne et d'un pas (24)

2.4.2.2. Pixel caméra

Un capteur de caméra est une succession, sur une ligne, de petits éléments sensibles à la quantité de lumière reçue. Chaque élément reçoit une quantité de lumière provenant d'une unité de l'objet à acquérir. Un élément de la ligne de la caméra est appelé pixel caméra. Le nombre de pixels des capteurs de la caméra est fixe, il s'agit d'une caractéristique de la caméra.

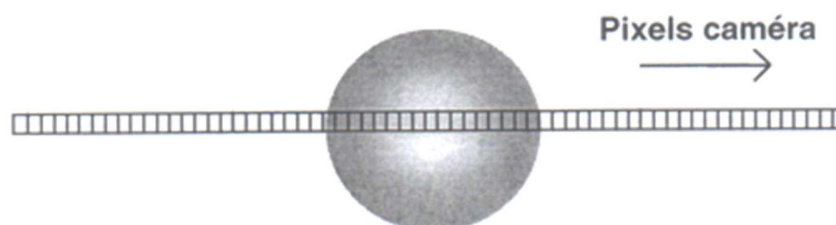


Figure 15 : schématisation d'un pixel caméra (24)

On peut donc imaginer le comprimé décomposé en petits carrés contenant chacun une valeur d'intensité et donc potentiellement une information dont le nom est également nommé pixels. Ainsi, plus le nombre de pixels est important, plus précise sera l'image et plus le nombre d'informations à traiter sera grand.

2.4.2.3. Résolution

La résolution représente la précision/taille des pixels et donc de l'image reconstituée par le système. On comprendra aisément que plus le système a le temps d'analyser le comprimé, meilleure sera la résolution et potentiellement plus de défauts pourront être analysés. La vitesse sélectionnée du tri sera alors à définir selon la précision des défauts recherchés, de la possibilité d'obtenir une distribution mécanique correcte des comprimés selon leur forme mais aussi les impératifs de productivité. En effet, si on imagine une production à flux tendu dans une usine, l'étape d'inspection peut difficilement durer plus longtemps que l'étape de production. En considérant que les presses rotatives modernes tiennent aisément des cadences de 300 voire 500 000 comprimés/heure, l'inspection doit être en mesure de suivre cette cadence.

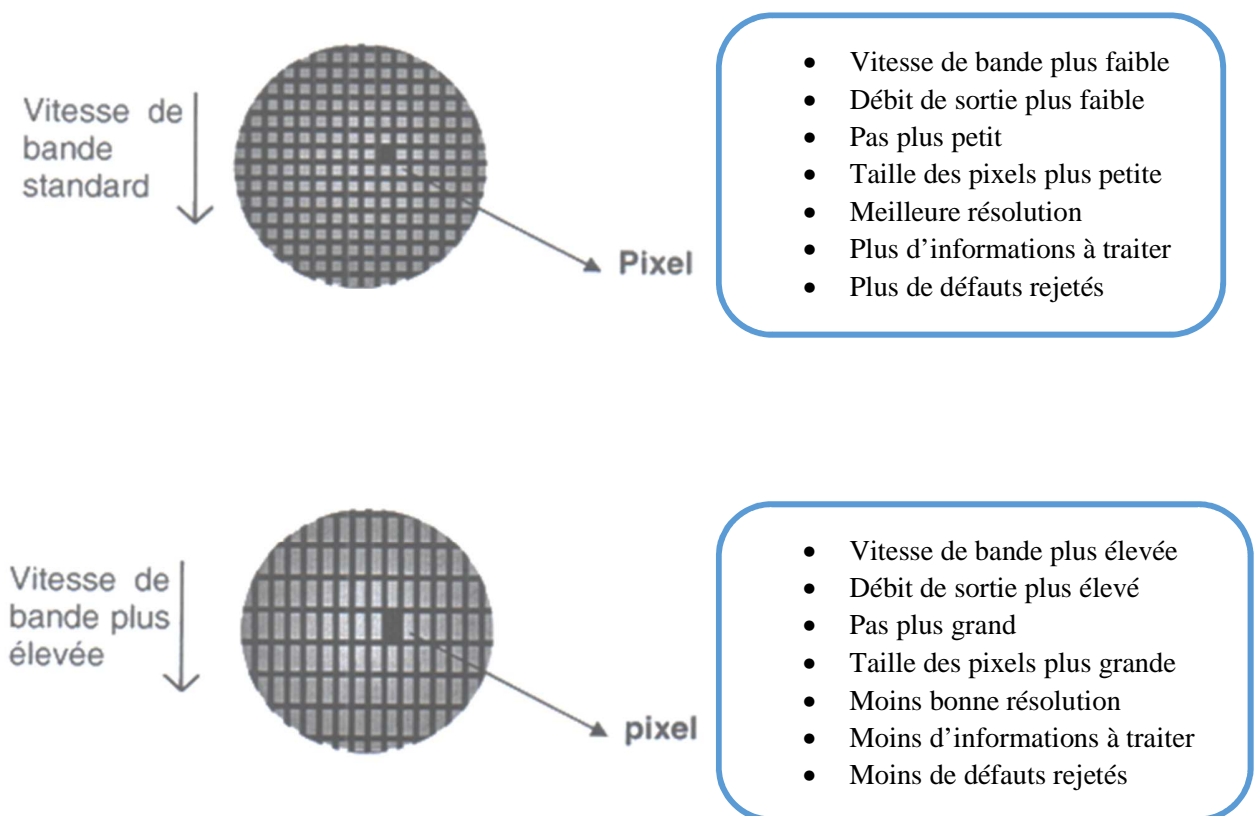


Figure 16 : schématisation de l'impact de la vitesse de la bande sur la résolution de l'image (24)

2.4.2.4. Concepts de sensibilité et de sévérité

L'analyse et l'acceptation des défauts d'un comprimé se basent sur deux principes : la sensibilité et la sévérité du contrôle.

2.4.2.4.1. Notion de sensibilité

La sensibilité représente ce que le système est capable de voir. Il s'agit de la variation du signal de sortie par rapport à la variation du signal d'entrée. Plus la sensibilité d'un système est grande, plus une variation de signal en entrée aura d'impact sur le signal de sortie et ainsi plus grande sera la répercussion sur l'analyse.

La modification de la sensibilité modifie le résultat du traitement de l'image ou la taille du plus petit défaut détecté : une sensibilité élevée signifie plus d'informations disponibles obtenues à partir de l'image brute. Régler la sensibilité permet d'indiquer le plus parfaitement possible les défauts.

Si nous prenons l'exemple d'un comprimé prétraité possédant quatre taches afin d'illustrer le principe de sensibilité, les résultats d'acceptation d'un même comprimé seront les suivants :

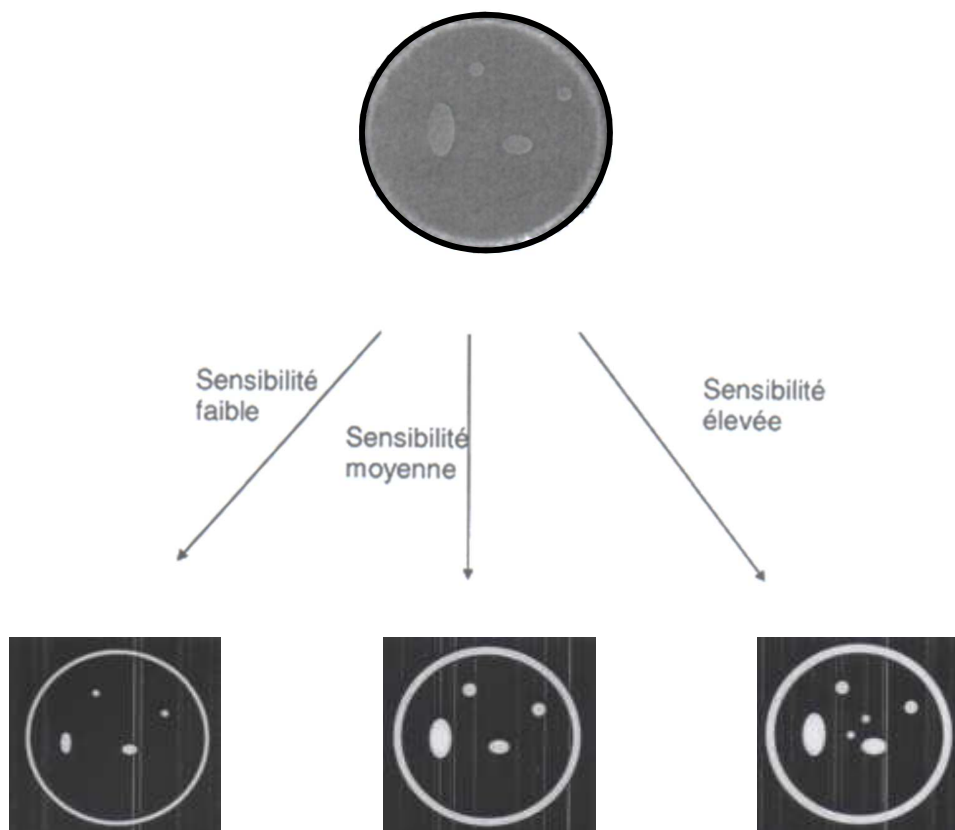


Figure 17 : prétraitement d'une image à différentes sensibilités (24)

A faible sensibilité, l'analyse risque de faire disparaître les défauts. Les défauts seront donc vus plus petits et moins accentués qu'en réalité et selon la sévérité, pourront être détectés à tort comme pas assez importants voire inexistantes.

Une sensibilité adaptée permettra de visualiser le comprimé de façon fidèle à la réalité avec des défauts détectés et des contours possédant les bonnes dimensions.

Enfin, une sensibilité trop élevée pourra éventuellement créer des défauts qui n'existent pas, la moindre variation ou interférence de signal d'entrée ayant une répercussion beaucoup trop élevée sur le signal de sortie. Le risque est de créer un fort taux de rejet de comprimés avec des comprimés faux négatifs et d'impacter fortement la productivité.

2.4.2.4.2. Notion de sévérité

La sévérité représente ce que le système juge à éjecter ou à accepter. Il s'agit donc du seuil d'acceptation fixé pour une analyse. Sous ce seuil, un comprimé sera accepté, au-dessus, il sera rejeté. La modification de la sévérité ne modifie donc pas la taille des défauts, mais agit sur la décision d'accepter ou d'éjecter le comprimé. On peut également la nommer sélectivité. Régler la sévérité permet de sélectionner la taille des plus petits défauts à éjecter. Cela signifie qu'un comprimé peut posséder des défauts mais que ceux-ci peuvent être jugés comme acceptables.

Dans l'exemple ci-dessous, en considérant que le comprimé du milieu est le seuil de sévérité fixé, le comprimé de gauche sera accepté bien que présentant un défaut, tandis que celui de droite sera rejeté car possédant un défaut supérieur au seuil de sévérité fixé.



Figure 18 : représentation de la notion de sévérité appliquée au contrôle de présence de taches (24)

Pour chaque contrôle la sensibilité et la sévérité devront ainsi être définies afin de pouvoir s'adapter au type de comprimés contrôlés et aux défauts recherchés.

2.4.3. Système optique

2.4.3.1. Représentation d'un comprimé par le système

Le système optique ne va voir le comprimé tel que nous le voyons avec nos yeux mais va réaliser une représentation du comprimé en fonction de son intensité lumineuse.

Traisons l'exemple d'un comprimé vu par une caméra en niveaux de gris. Le comprimé reflète la lumière des éclairages (diffus et rasants vus précédemment) et la renvoie à la caméra linéaire, qui

mesure la quantité de lumière ligne par ligne. Cette bande peut être représentée par une courbe, du nombre de niveaux de gris (intensité lumineuse) en fonction de la position sur le capteur de la caméra (en pixel).



Figure 19 : exemple de courbe représentant un comprimé en fonction de ses niveaux de gris (24)

Si un comprimé présente une zone plus sombre ou plus claire sur sa face, cette zone sera également présente en fonction de ses niveaux de gris sur la courbe précédente.

Sur l'exemple de la figure 20, les zones sombres correspondent à la bande de transport que le système peut voir entre deux comprimés. La zone claire sera quant à elle la représentation même du comprimé.

En fonction de la taille du "pic" en niveaux de gris, il est possible de déterminer le contraste présent.

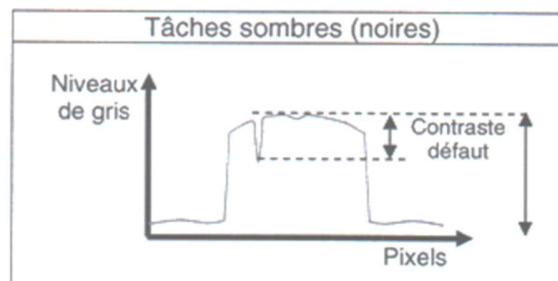


Figure 20 : exemple d'une représentation par le système d'une tache sombre (24)

En présence, d'une tache sombre, le système va détecter un niveau de gris plus bas que la normale⁷. L'écart entre ce pic et le niveau de gris normal et attendu est appelé contraste défaut. Plus ce contraste défaut est important, plus la tache qu'il représente sera sombre par rapport au comprimé.

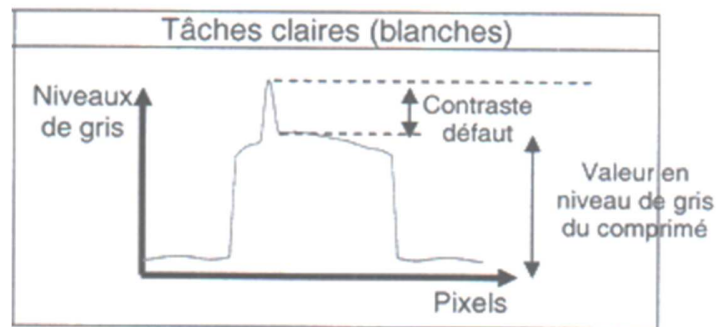


Figure 21 : exemple d'une représentation par le système d'une tache claire (24)

En présence, d'une tache claire, le système va détecter un niveau de gris plus haut que la normale. Plus ce contraste défaut est important, plus la tache qu'il représente est claire par rapport au comprimé.

Dans les deux cas, un défaut ne pourra être détecté que si son contraste est suffisant par rapport au contraste des irrégularités normalement présentes sur le comprimé.

2.4.3.2. Seuil de déclenchement et détection de la présence d'objet

La détection d'objet sur la bande est fondée sur le contraste entre l'objet et la bande. Un seuil dit de "déclenchement", détecte qu'un niveau d'intensité est dépassé, ce qui déclenche à son tour l'enregistrement de l'objet.

⁷ Pour rappel, la ligne de base correspond à une zone sombre.

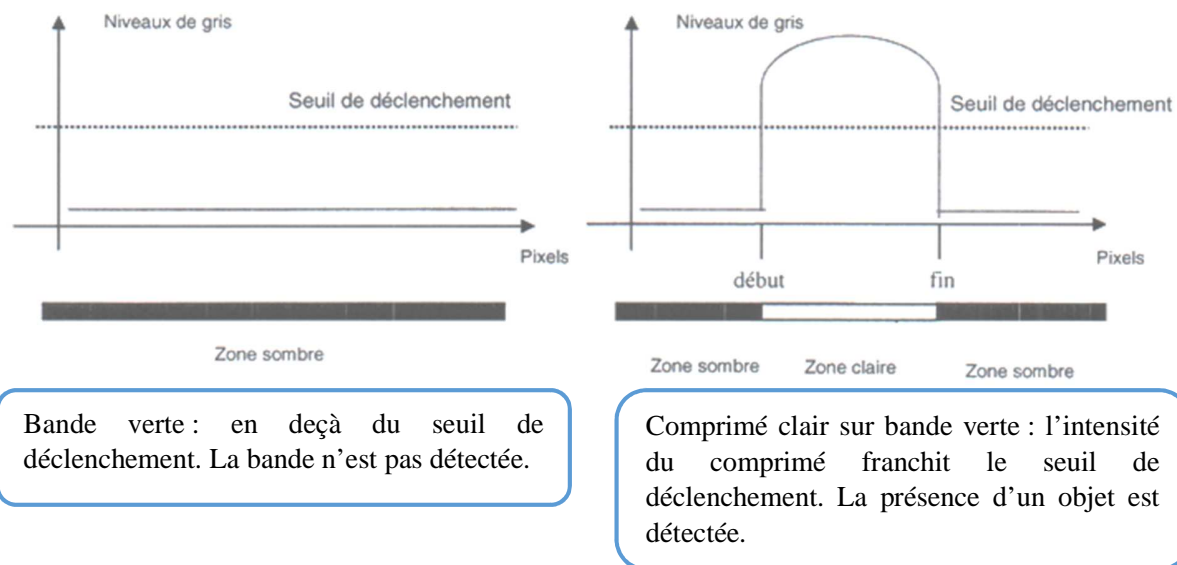


Figure 22 : représentation du principe de seuil de déclenchement d'un comprimé clair (24)

Sur la partie gauche de la figure 23, l'objet représenté est la bande verte⁸ de la Visitab 2. Nous sommes en deçà du seuil de déclenchement. La bande n'est donc pas détectée.

Sur la partie droite de la figure 23, l'objet représenté est un comprimé clair sur la bande verte. L'intensité du comprimé franchit le seuil de déclenchement. Le comprimé est donc détecté par le système.

Lorsque le seuil de déclenchement est franchi, le signal est enregistré entre la première transition ("début") et la dernière transition ("fin"). Le comprimé, transporté par la bande, se déplace sous l'objectif. Si son intensité franchit de nouveau le seuil de déclenchement, une nouvelle ligne est acquise et enregistrée. Et ainsi de suite jusqu'à ce que le comprimé soit entièrement passé sous la caméra. Lorsque le comprimé n'est plus sous l'objectif, l'intensité de la bande ne franchit pas le seuil de déclenchement : toutes les lignes acquises précédemment sont rassemblées pour constituer le comprimé. L'objet est alors analysé.

⁸ Une bande de transport de couleur foncée doit être utilisée en cas de comprimés de couleur claire, et une bande de transport de couleur claire doit être utilisée dans le cas de comprimés de couleur foncée dans le but de créer un contraste naturel entre la bande de transport et les comprimés contrôlés.

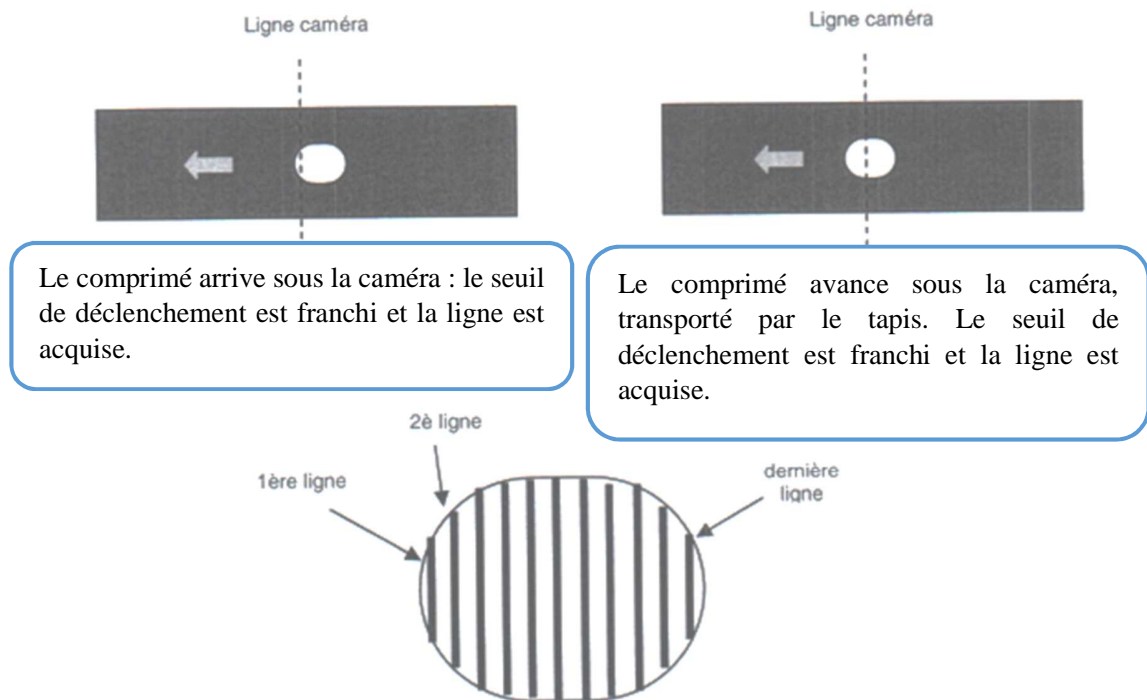


Figure 23 : principe de détection d'un comprimé du début à la fin (24)

L'image est donc constituée des lignes acquises indépendamment puis réassemblées pour former un tout.

2.5. Caractéristiques recherchées lors de l'analyse de comprimés

Plusieurs caractéristiques et paramètres du produit sont recherchés lors de l'inspection automatique du comprimé. Avant de parler de défauts esthétiques recherchés sur les comprimés, les caractéristiques physiques du comprimé peuvent tout d'abord être mises en avant. Cette technique de tri peut en premier lieu permettre d'éjecter un comprimé étranger de par sa forme et ses dimensions. Outre le rejet de défauts, il s'agit là d'une sécurité visant les problématiques de contaminations croisées rencontrées dans l'industrie pharmaceutique. En effet, sur un même site industriel de production ou de conditionnement, plusieurs références différentes de comprimés peuvent être traitées. L'utilisation du tri automatique de comprimés garantit ainsi l'absence de comprimés indésirables qui auraient par exemple subsisté sur un poste de travail suite à un vide de

ligne⁹ mal réalisé.

L'épaisseur du comprimé est également recherchée grâce à l'analyse des faces latérales. D'autres propriétés peuvent également être appréhendées, comme la couleur par exemple.

Les attributs des comprimés plus complexes disposant de faces différentes avec une impression, une gravure et/ou une barre de sociabilité sont recherchés.

Enfin des défauts apparus en cours de production peuvent également être détectés, tels que les points noirs, les comprimés ébréchés ou encore les films de pelliculage arrachés.

L'ensemble de ces paramètres correspond à une « recette » de recherche d'un produit. Cette recherche correspond à un algorithme unique pour chaque type de comprimés à trier.

2.5.1. Méthode de réglage

2.5.1.1. Paramètres de tri

Les paramètres nécessaires à fixer afin de créer complètement une nouvelle recette sont les suivants (dans l'ordre) :

- ✓ Les réglages optiques ;
- ✓ Les réglages de visions ;
- ✓ Le choix des contrôles ;
- ✓ Le réglage des contrôles.

Une fois toutes ces étapes terminées et des résultats satisfaisants obtenus, la recette du produit peut être utilisée pour la production.

2.5.1.2. Stratégie de création d'une nouvelle recette

Au niveau du paramétrage de la machine, un comprimé "acceptable" devra être accepté par

⁹ Un vide de ligne est une étape de préparation du poste de travail avant production consistant à débarrasser le poste de tous les éléments inhérents à la production précédente.

tous les postes sans exception. Chaque poste de vision peut ainsi être paramétré de façon indépendante et chaque poste pourra donc ne pas rechercher les mêmes défauts afin de ne pas multiplier les analyses redondantes et ainsi gagner en cadence et en performance de contrôle. Il suffira qu'un seul poste identifie un comprimé comme comportant un défaut pour que le comprimé soit éjecté.

Les postes de vision sont donc considérés comme complémentaires : un défaut peut être détecté par un poste sans être vu par l'autre, mais le comprimé sera dans tous les cas rejeté¹⁰. On parlera de stratégie de réglage : selon les types de défauts typiques d'un comprimé ou même présents dans le lot à trier, le paramétrage de chaque poste et le choix des analyses pourra varier.

Le paramétrage d'une recette se déroulera comme présenté par la figure ci-dessous et devra être fait pour chaque type de défaut recherché.

¹⁰ Pour rappel, une éjection est possible avant l'analyse de la deuxième face grâce à un système d'éjection après la première série d'analyses.

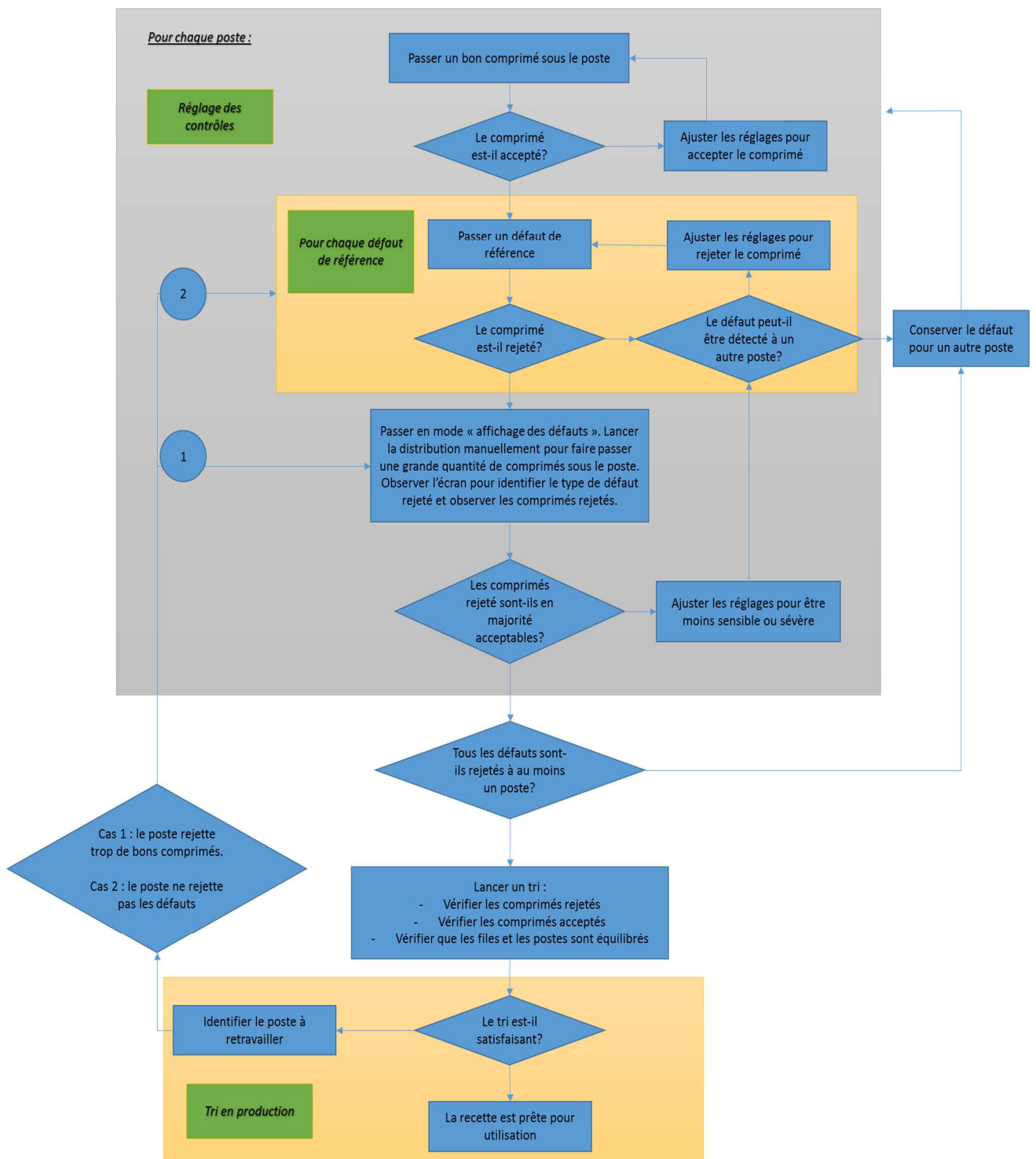


Figure 24 : stratégie de paramétrage d'une « recette » de la Visitab 2 (24)

2.5.2. Les paramètres optiques

Les paramètres optiques sont des réglages à réaliser sur la caméra via le système informatique et ne seront que cités pour information.

Dans ces paramètres, nous trouvons notamment :

- ✓ La mise au point de la caméra ;
- ✓ L'ouverture de la caméra ;
- ✓ Le contrôle du gain¹¹.

2.5.3. Paramètres de vision

Les différents paramètres de vision permettent à la caméra de détecter le comprimé sur la bande. Le principe est d'apprendre à chaque caméra comment reconnaître un comprimé. Cela s'effectue en plusieurs étapes : la définition des zones, des seuils de déclenchement et l'étalonnage.

2.5.3.1. Zones et déclenchement

Cette étape permet la sélection des zones d'acquisition et du déclenchement :

- ✓ les zones d'acquisition sont les zones devant être analysées par le champ de la caméra et correspondant aux vues supérieures et aux vues latérales des comprimés ;
- ✓ les seuils de déclenchement permettent quant à eux de détecter l'arrivée des comprimés et d'identifier leur forme.

2.5.3.2. L'étalonnage

Cette étape permet au système de calculer la correspondance entre les dimensions réelles du comprimé et celle de l'image en prenant compte des conditions de vision définies lors de l'étape précédente. Lors de l'étalonnage, une relation est établie entre les dimensions du comprimé en

¹¹ Gain : compensation automatique de l'intensité de lumière reçue par la caméra nécessaire en cas d'éclairage au néon (éclairage dépendant des conditions d'utilisation comme la température ou encore l'usure de la lampe).

millimètres et le nombre de lignes et de pixels de la caméra pour l'objet. Cela permet de calculer de nouveau la taille du pas et du pixel pour ce comprimé ainsi que les conditions de vision.

2.5.4. Sélection des analyses et choix des contrôles

Le système d'analyse de la Visitab 2 peut détecter plusieurs types de défauts en utilisant le traitement d'image. Différents types d'analyse sont disponibles pour contrôler la taille du comprimé ou détecter des défauts d'aspect comme des taches ou des défauts de surface.

Il existe quatre catégories d'analyses se scindant elles-mêmes en sous-catégories :

- ✓ l'analyse de la forme :
 - analyse de forme pour contrôler les dimensions de la face du comprimé ;
 - analyse de l'épaisseur se base sur la détection du profil du comprimé pour déterminer son épaisseur.

- ✓ l'analyse de l'aspect des faces :
 - analyse « sombre » pour détecter tout défaut apparaissant plus sombre que la couleur du comprimé ;
 - analyse « clair » pour détecter tout défaut apparaissant plus clair que la couleur du comprimé ;
 - analyse « inégal » se basant sur les variations de couleur à la surface du comprimé. Ainsi, un défaut peu contrasté non détecté par les analyses « sombre » et « clair » pourra être détecté avec l'analyse « inégal ».
 - analyse « radial » se basant sur les variations de couleur sur le comprimé. Ainsi, un défaut peu contrasté non détecté par les analyses « sombre » ou « clair » pourra être détecté avec l'analyse « radial ». Cette analyse est particulièrement utilisée pour détecter des défauts peu contrastés en bordure des comprimés (l'analyse « inégal » est parfois inadaptée à la détection de défauts situés en périphérie des comprimés).

- ✓ l'analyse de l'aspect du profil :
 - analyse « sombre » permettant de détecter tout défaut apparaissant plus sombre que la couleur du comprimé ;

- analyse « clair » permettant de détecter tout défaut apparaissant plus clair que la couleur du comprimé ;
 - analyse « inégal » fondée sur les variations de couleur sur le comprimé. Ainsi, un défaut peu contrasté non détecté par les analyses « sombre » et « clair » pourra être détecté avec l'analyse « inégal ».
 - analyse « bord » permettant de vérifier que l'arête des comprimés est bien rectiligne. Ainsi, s'il y a une cassure entre la face et le profil du comprimé, l'analyse « bord » détectera ceci.
- ✓ l'analyse des attributs : permet de contrôler tout ou une partie de la gravure/impression du comprimé. En fonction de nombre de caractères, de la forme et des dimensions de la gravure, l'analyse accepte ou rejette les comprimés.

Ainsi, selon le type de défauts recherchés, les analyses adéquates peuvent être effectuées et attribuées aux postes de vision appropriés.

De manière générale, on peut établir une correspondance entre le type de défauts recherché sur un comprimé et la ou les analyses à activer pour le détecter. Un tableau est fourni en annexe permettant d'établir la correspondance entre les défauts recherchés et les analyses à activer.

2.6. Exemple du contrôle « inscription »

Afin d'illustrer le contrôle d'un comprimé, il est pris ici l'exemple de l'analyse des gravures/impressions d'un comprimé.

Le mot inscription peut, dans le cas d'une analyse de comprimés définir à la fois des gravures (formées par des poinçons) et les impressions (ajoutées après l'étape de compression) des comprimés.

Dans le cas d'une impression, il s'agit d'un attribut naturellement contrasté qui est détecté à l'aide de l'éclairage diffus.

Dans le cas d'une gravure, elle ne peut pas être détectée avec un éclairage diffus (défaut non

naturellement contrasté mais possédant un relief qui créera donc des zones d'ombre). La détection se fait à l'aide du système d'éclairage rasant utilisé pour mettre en évidence les irrégularités de surface. De ce fait, les barres de sécabilité peuvent aussi être considérées comme des inscriptions car il s'agit également de gravures. Il ne s'agit cependant pas de défauts et il est donc nécessaire de les identifier et d'y mettre un « masque » afin de ne pas les confondre avec des défauts lors de l'analyse de la surface. Il est donc possible de définir un masque et une zone d'exclusion pour exclure de l'analyse de la surface une zone de la face du comprimé.

Le système va donc utiliser des masques qu'il connaît afin de les superposer à l'image du comprimé qu'il voit. En mettant en regard le masque ou la combinaison de masques d'un comprimé, la Visitab 2 peut ainsi détecter si toutes les inscriptions nécessaires sont présentes.

Afin d'illustrer l'analyse des inscriptions par les masques, voici un exemple : considérons un comprimé rond et gravé comme celui illustré ci-après possédant une inscription composée de six éléments. On vérifie la présence de chacun d'eux et masque les six zones. Tout défaut ou marquage se trouvant hors de ces zones est compté et ajouté au calcul de la surface totale, qui sera ensuite comparée avec la sévérité.

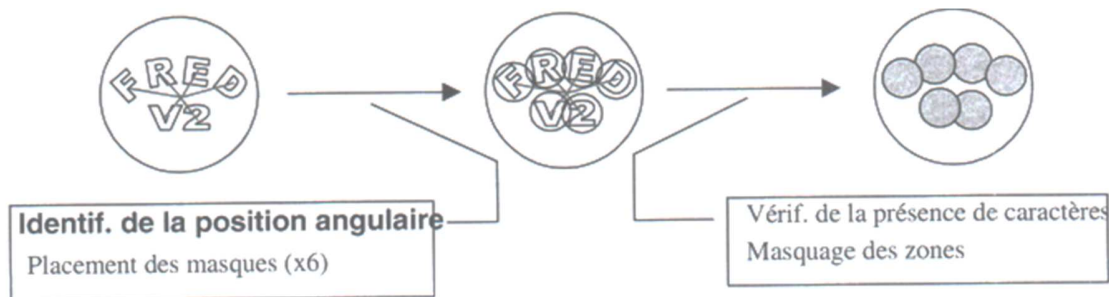


Figure 25 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé conforme (24)

Sur la figure 26, tous les masques sont placés. Tous les éléments sont présents et placés de façon correcte. Le comprimé est considéré comme conforme.

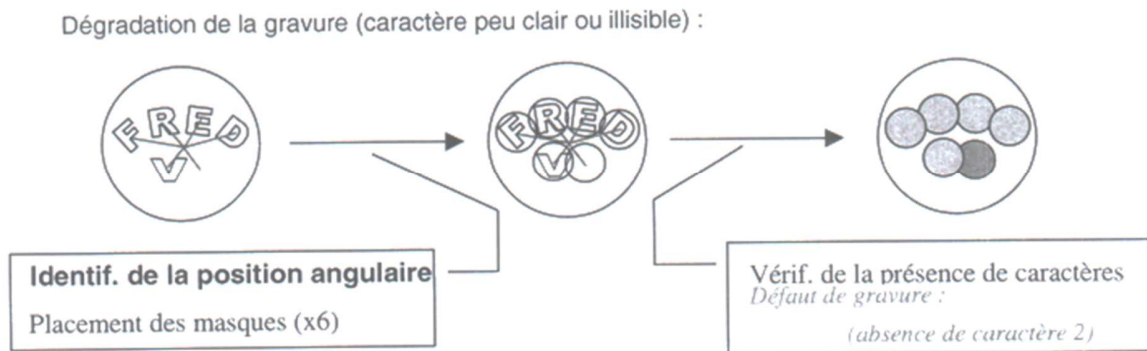


Figure 26 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé avec défaut d'inscription (24)

Sur la figure 27, tous les masques sont placés. Un élément est considéré manquant. Un des six masques fera donc défaut lors de l'analyse. Le comprimé est considéré comme non conforme.

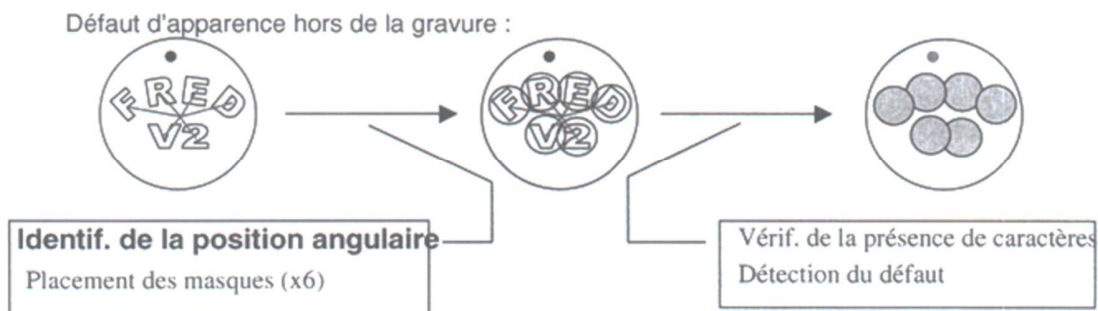


Figure 27 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé avec défaut hors inscription (24)

Sur la figure 28, tous les masques sont placés. Tous les éléments sont présents en placés de façon correcte. Cependant, une zone d'ombre supplémentaire correspondant à un défaut d'apparence est détectée et ne correspond à aucun masque défini au préalable. Si ce défaut est supérieur à la taille acceptable d'un défaut de ce type (taille définie par le principe de sévérité d'une analyse de tache sombre par exemple), le défaut sera considéré comme non conforme et sera rejeté.

Ce type d'analyse se complique si on considère un comprimé avec une angulaire inconnue de type comprimé rond sans barre de sécabilité.

Pour déterminer l'angle, on teste chaque possibilité. L'angle est considéré comme trouvé si l'objet analysé ne présente aucun défaut (chaque caractère est masqué correctement).



Figure 28 : illustration de la position angulaire d'un comprimé (24)

Dans l'exemple ci-dessus, on teste deux des possibilités obtenues en cherchant des marquages éloignés pour le caractère "F". Seule la seconde sera conservée car elle permet de masquer l'ensemble des caractères gravés.

Les comprimés dont l'orientation peut être facilement identifiable lors de la capture sont typiquement des oblongs, ovales ou ronds avec barre de sécabilité. Pour les comprimés ronds avec une barre de sécabilité, on détermine l'orientation du comprimé grâce à la détection de la barre de sécabilité. Cela permet de connaître la position angulaire du comprimé à $\pm 180^\circ$. Le test successif des deux orientations ($+180^\circ$ et -180°) permet ainsi de tirer des conclusions. Avec les comprimés oblongs, si on utilise la valeur de l'axe principal, il reste un degré d'incertitude de $\pm 180^\circ$.

En cas de comprimés défini avec deux faces différentes, il conviendra avant de pouvoir réaliser l'analyse d'identifier la face, les contrôles pouvant être différents d'une face à l'autre.

2.7. Déroulement standard d'un cycle de tri

Les principes de vision et de fonctionnement de la Visitab 2 ont été établis dans les paragraphes précédents. Il est maintenant abordé le déroulement d'un tri d'un lot de comprimés avec ce système.

Un tri en production via le système Visitab 2 s'effectue selon les étapes suivantes :

- ✓ Initialisation des postes de vision : les paramètres d'inspections enregistrés dans la recette correspondante au produit sélectionné sont envoyés aux postes de vision.
- ✓ Vide de ligne : l'objectif de cette étape est d'enlever les comprimés provenant d'une précédente production qui pourraient se trouver sur les bandes de convoyage. Une telle présence peut s'expliquer par exemple par un arrêt soudain de la machine en tri pour cause d'erreur majeure entraîne la présence de ces comprimés sur les bandes et leur qualité est inconnue. Les comprimés ne sont pas passés sous tous les postes et l'application ne peut pas retrouver les résultats d'analyses effectuées. Afin de ne pas risquer d'accepter un comprimé non-conforme, la machine met en route les convoyeurs et ouvre les éjecteurs. Tous les comprimés présents sur les bandes sont rejetés.
- ✓ Démarrage de l'inspection : une fois les convoyeurs vides, les comprimés sont distribués sur les convoyeurs et les postes de vision inspectent tous les comprimés.
- ✓ Passage d'une défauthèque de référence : l'ensemble des comprimés présentant les défauts devant être rejetés doit être inspecté par la machine avant tout démarrage de début de lot afin de s'assurer que tous les types de défauts sont rejetés par la recette. Il doit également être vérifié que tous les caméras ont été sollicitées, c'est-à-dire que les comprimés ont été éjectés pour la bonne raison, chaque contrôle s'effectuant par une caméra précise.
- ✓ Vérification au démarrage que le tri est stable et que les résultats sont proches de ceux attendus. La même méthode pourra être appliquée pendant le tri afin de contrôler son bon déroulement. Vérification faites au démarrage :
 - le pourcentage de rejet est conforme à la qualité générale du lot ;
 - les analyses qui se déclenchent sont conformes au type de défauts attendus ou recherchés (épaisseur, forme, points noirs) ;
 - la quantité de comprimés rejetés est comparable entre les deux files, et ce pour tous

les postes ;

- la quantité de comprimés rejetés est comparable entre postes complémentaires (postes 1 et 3, postes 2 et 4, postes 5 et 6) ;
- échantillonnage de comprimés acceptés et vérifier qu'ils sont acceptables (le contraire serait le reflet d'un non rejet de faux-négatifs, les analyses ne rejettent donc pas les comprimés défectueux) ;
- échantillonnage de comprimés rejetés et vérifier qu'ils sont en majorité porteurs de défauts (le contraire serait le reflet d'un rejet de faux-positifs, les analyses rejettent donc trop de comprimés conformes),

En cours de production, un affichage en temps réel des statistiques de rejet du lot peut être affiché. Il permet de suivre la qualité d'un lot, son homogénéité quant aux défauts et la prévalence de certains défauts.

3. Qualification de performance de la Visitab 2 (29)

3.1. Principe de qualification d'un équipement

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (ligne directrice 15.1) (30) « les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. ».

De plus, « des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement d'exploitation. En outre, les opérations d'étalonnage, de nettoyage et d'entretien préventif, ainsi que les procédures d'exploitation et les procédures et enregistrements de formation des opérateurs doivent être documentés. »

Autrement dit, un industriel se doit de valider ses process de fabrication et de qualifier ses équipements afin de démontrer la maîtrise de ses activités.

Une qualification d'équipement se déroule en règle générale selon quatre étapes successives. Nous distinguerons :

« - *QUALIFICATION DE LA CONCEPTION (QC)* : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

- *QUALIFICATION DE L'INSTALLATION (QI)* : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

- *QUALIFICATION OPERATIONNELLE (QO)* : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

- *QUALIFICATION DES PERFORMANCES (QP)* : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification

du produit. » (30).

A noter que ces quatre étapes de qualification se déroulent dans l'ordre cité ci-dessus lors de la mise en place d'un équipement. Il est important de préciser que dans ces définitions des différents types de qualification, chaque changement opéré sur une installation qualifiée devra faire l'objet d'une analyse afin de définir si une requalification du dit équipement est nécessaire avant de pouvoir le remettre en œuvre en production de routine.

Afin d'être qualifié, un équipement devra à travers les quatre étapes de qualification, passer avec succès divers tests au préalable définis.

3.2. Objectifs de la qualification de performance de la Visitab 2

Le but de la Qualification de Performance de la Visitab 2 (29) est d'optimiser ses performances de production et d'harmoniser son mode de fonctionnement vis-à-vis des autres Visitabs présentes sur le site. Lorsqu'un comprimé est contrôlé, la reconnaissance de la face observée est la première étape. Afin que la Visitab 2 puisse correctement analyser le comprimé, elle doit savoir quelle face elle est en train d'observer et de ce fait, quels attributs doivent se trouver sur ladite face.



Figure 29 : les deux faces d'un comprimé du Metgluco® 250 mg

Deux méthodologies peuvent être alors adoptées pour la reconnaissance de face : l'une consiste à positionner des « masques » sur les gravures, l'autre à rechercher la barre de sécabilité présente sur

la face des comprimés¹². L'actuelle recette qualifiée et utilisée sur la Visitab 2 subissant la qualification de performance, utilisait la recherche la barre de sécabilité alors que les autres Visitab du site positionnent les masques sur les gravures. Or, la tendance des taux de rejet est plus élevée sur cette Visitab que sur les autres (> 4,00 %). Ce taux de rejet élevé correspond à de nombreux rejets de faux positifs¹³ observés lors des contrôles IPC. Ce taux de rejet est significatif car il a pu être mis en évidence historiquement sur des médicaments similaires produits sur des mêmes machines.

L'objectif de cette qualification de performance est de faire passer la méthodologie de recherche de la face par positionnement de masques afin d'améliorer le taux de rejet de faux positifs pour gagner en rendement de production, mais aussi afin d'harmoniser le mode de détection de face des Visitabs du site. Cette modification entraînera le changement de paramètres de la recette d'où la qualification de performance opérée.

3.3. Déroulement de la qualification de performance de la Visitab 2

Un lot de comprimés est conditionné après l'étape de pelliculage en sacs, autrement appelés turbine, afin de permettre son chargement dans la Visitab et sa distribution en continu par simple gravité. A noter qu'un même lot de Metgluco 250 mg est composé de trois turbines. Le tri automatique des comprimés se déroule donc en trois fractions de lot inspectées à la suite.

Afin de mieux visualiser les tests et contrôles réalisés pour satisfaire la qualification de performance en plus de ceux réalisés lors d'une production de routine, il convient de décrire la stratégie de contrôle d'une production de routine avec la Visitab.

En routine, il est vérifié que la défauthèque soit bien rejetée par un passage de celle-ci en début de lot. De plus, comme les défauts présents dans la défauthèque sont représentatifs de tous les défauts devant être rejetés par le système, il est vérifié que toutes les caméras ont réagi lors du passage de la défauthèque. Cela prouve ainsi que les comprimés ont été rejetés pour le bon motif, chaque

¹² Seuls des comprimés avec barre de sécabilité sur une seule face sont amenés à être contrôlés sur le site abritant la Visitab 2, ce qui permet d'adopter cette méthode de recherche de face.

¹³ Un comprimé rejeté en tant que faux-positif est un comprimé conforme ne présentant pas de défauts rejetés à tort par le système.

caméra rejetant un type de défaut. Cette conformité est visualisable via l'interface de production de la machine. Ces vérifications sont des prérequis avant tout début de production. Une non-conformité de ces contrôles empêche le démarrage d'un lot avant qu'une action corrective n'ait été menée et avant un nouveau passage satisfaisant de la défauthèque.

Il est également statistiquement vérifié par prélèvement et contrôle visuel humain que les comprimés éjectés possèdent bien en grande majorité des défauts, et qu'au contraire les comprimés acceptés eux n'en possèdent pas.

La fréquence des contrôles et différents critères d'acceptation sont les suivants :

- ✓ Vérification de l'absence de défauts sur 2000 comprimés « conformes » acceptés par le système en début et fin de chaque turbine

- ✓ Vérification de la présence de défaut sur 2000 comprimés rejetés au milieu de chaque turbine

La taille de l'échantillon a été déterminée par la norme NF ISO 2859-1 (31) pour suivre un plan d'échantillonnage simple en contrôle renforcé de niveau III. Cependant, compte tenu de la difficulté à examiner les comprimés sur les deux faces (impossibilité de pouvoir retourner l'ensemble des comprimés un à un), la taille de l'échantillon est doublée et l'examen n'est réalisé que sur une seule des deux faces des comprimés. Cet examen est réalisé à l'œil nu sous un éclairage approprié sur une seule face et doit durer environ quinze minutes pour traiter les 2000 comprimés. L'opérateur sépare alors les défauts mis en évidence selon leur type.

En fonction des résultats de l'inspection automatique des comprimés, un recontrôle complet du lot pourra éventuellement être engagé.

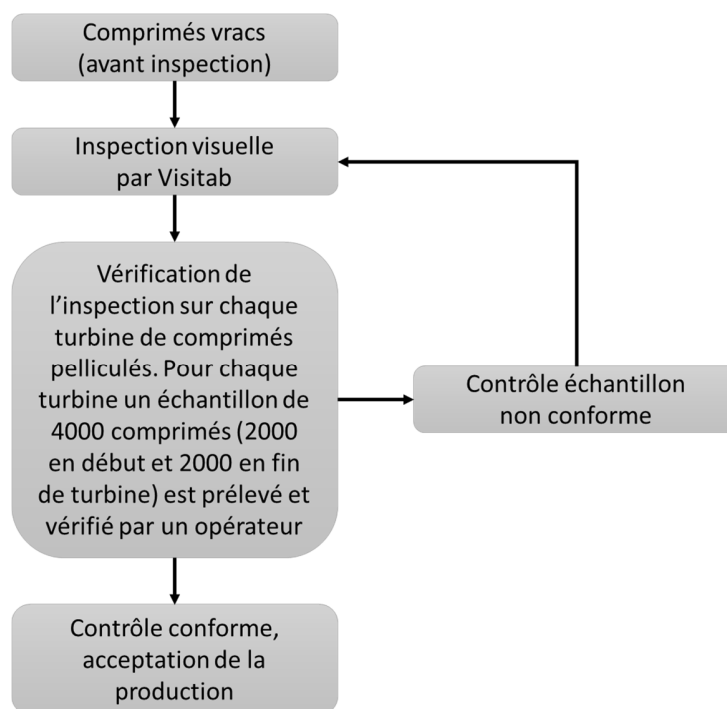


Figure 30 : schéma décisionnel suite au contrôle de routine

Des contrôles supplémentaires en termes de quantité et de fréquence de prélèvements seront donc mis en place lors de la qualification de performance avec une vérification de l'absence de défaut sur 4000 comprimés « conformes » en début, milieu et fin de chaque turbine.

Cette vérification supplémentaire permet de s'assurer que la recette en cours de validation est assez discriminante envers les défauts recherchés.

De plus, trois passages consécutifs de défautèque devront être conformes avant et après le passage de chaque turbine afin de s'assurer que la recette est capable de rejeter les défauts recherchés.

A noter que la qualification de performance s'effectue sur trois lots entiers du même produit (une recette étant unique pour chaque référence) soit neuf turbines. La qualification de performance s'effectue donc de façon concomitante¹⁴ à la production, les lots servant pour la qualification étant

¹⁴ Autrement appelée validation simultanée.

amenés à être commercialisés.

Le schéma ci-dessous représente la stratégie adoptée pour la qualification de performance :

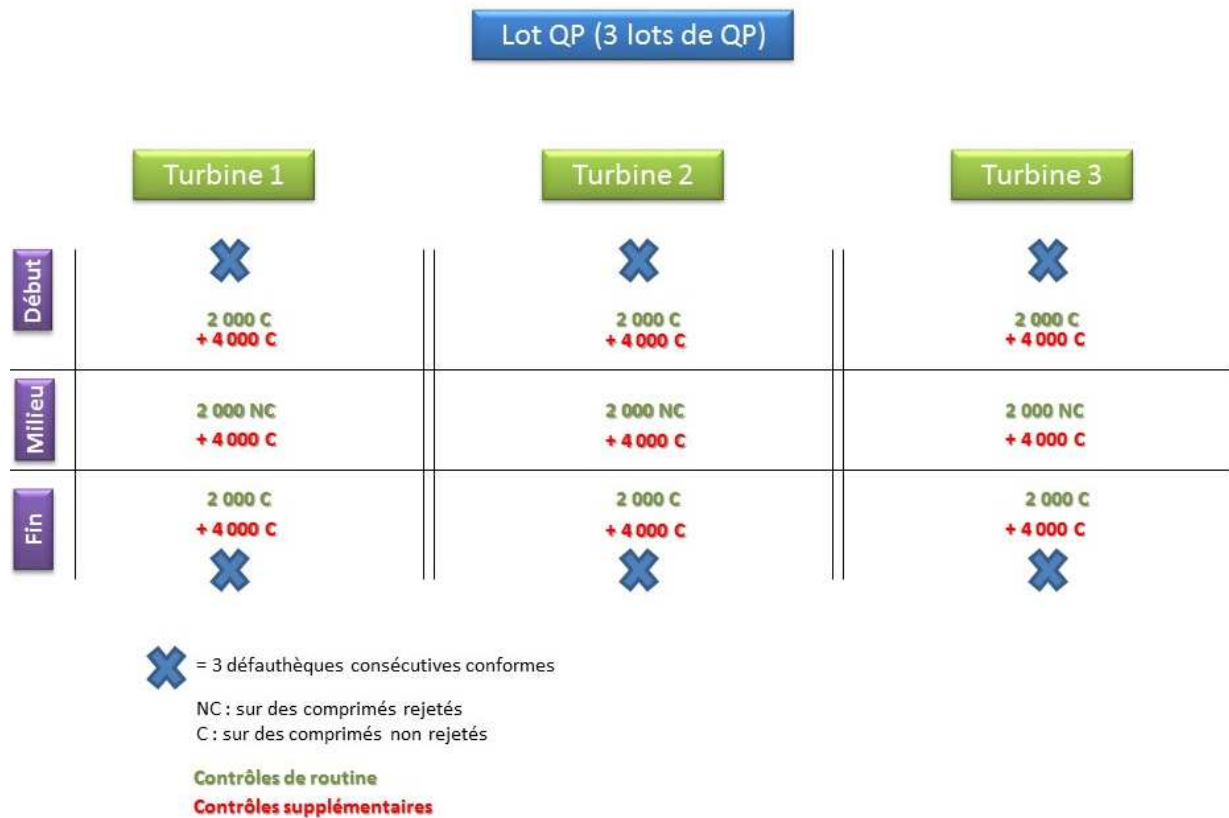


Figure 31 : résumé des contrôles de routine et supplémentaires effectués lors de la QP (29)

Afin de réaliser les contrôles IPC, il convient de décrire les défauts recherchés et leurs critères d'acceptation. Deux paramètres primordiaux sont à définir pour chaque défaut :

- ✓ la criticité ;
- ✓ la fréquence acceptée du défaut.

Nous différencierons trois niveaux de criticité distincts :

- ✓ Un **défaut critique**¹⁵ est un défaut pouvant causer un problème de santé ou d'effet thérapeutique. Son NQA (Niveau de Qualité Acceptable) est fixé à 0,015¹⁶.
- ✓ Un **défaut majeur** est un défaut non critique mais pouvant entraîner un refus du client utilisateur du fait de l'importance du défaut. Son NQA est fixé à 0,065.
- ✓ Les **défauts mineurs** sont des défauts non critiques et peu importants mais pouvant entraîner un refus du client utilisateur du fait du nombre des défauts. Son NQA est fixé à 1.

Classes de défauts	Type de défauts	Criticité des défauts		
		<i>Critique</i>	<i>Majeur</i>	<i>Mineur</i>
<i>Contaminations</i>	Comprimé étranger	oui		
	Cheveux, poils	oui		
	Tache d'huile, graisse, points noirs colorés (pigment), traits...	si > 200 μm ¹⁷	si \leq 200 μm et \geq 100 μm	
<i>Dimensions</i>	Comprimé cassé	oui		
	Eclat sur le bord du comprimé	si > 5 mm	si \leq 5 mm et > 2 mm	si \leq 2 mm et > 1 mm
	Eclat ou surplus de matière sur la face du comprimé	si > 5 mm	Si \leq 5 mm et > 3 mm	si \leq 3 mm et > 1 mm
	Comprimé clivé	oui		
	Comprimés collés entre eux	oui		
	Creux dû au collage ou à un arrachage matière	si > 5 mm	si \leq 5 mm et > 3 mm	
<i>Gravure</i>	Aspect de la gravure	absence de texte	texte non reconnaissable	texte reconnaissable mais altéré

Tableau 1 : résumé des types de défauts et de leurs caractéristiques

¹⁵ Pour la suite de la QP, le mot « critique » pourra être remplacé par « C », majeur par « M » et mineur par « m ».

¹⁶ Soit une présence acceptable du défaut de 0,015% du total de comprimés du lot.

¹⁷ Des outils de mesure sont à disposition des opérateurs afin qu'ils puissent évaluer la taille des défauts.

Ci-dessous un exemple d'un même type de défaut représenté par aux trois paliers de criticité :



Figure 32 : éclat critique, tous les caractères sont manquants



Figure 33 : éclat majeur, chaque caractère est lisible mais l'éclat est supérieur ou égal à 3 mm et inférieur ou égal à 5 mm



Figure 34 : éclat mineur, chaque caractère est lisible et l'éclat est inférieur à 3 mm

Pour chaque contrôle de 2000 comprimés, le nombre de défauts acceptés est le suivant :

- ✓ Défaut critique : 0 comprimé
- ✓ Défaut majeur : 2 comprimés
- ✓ Défaut mineur : 18 comprimés

Les différents tests réalisés pour satisfaire la qualification de performance sont en résumé :

Tests de la qualification de performance	Critères d'acceptation
Passages de défauthèque	Trois passages consécutifs conformes en début et fin de turbine
Contrôles d'aspect de routine	Conforme au nombre de défauts acceptables
Contrôles d'aspect supplémentaire	Conforme au nombre de défauts acceptables
Taux de rejet (pour information)	A comparer avec la tendance actuelle
Documentation : rapport de tri final avec recette utilisée	Documents présents et conformes

Tableau 2 : récapitulatif des tests réalisés lors de la QP (29)

3.4. Résultats de la qualification de performance

La rédaction du protocole de qualification de performance est à la charge du service amélioration des procédés. La coordination des tests est à la charge du service amélioration des procédés. La réalisation des tests est à la charge des opérateurs de production. La rédaction du rapport de qualification est à la charge du service amélioration des procédés dont je faisais partie.

Tous les résultats obtenus et présentés ci-après sont issus des dossiers de lot et des feuilles de test des trois lots utilisés pour la qualification de performance.

Les résultats obtenus lors de la qualification de performance sont présentés dans les paragraphes suivants.

3.4.1. Contrôles de routine

3.4.1.1. Taux de rejet

Le taux de rejet est le pourcentage de comprimés rejetés par le système par rapport à la taille du lot. Historiquement, il a été établi que ce pourcentage peut présenter jusqu'à environ 4,00%. Ce pourcentage représente le nombre de comprimés avec défauts et le nombre de comprimés sans défauts rejetés à tort par la VisiTab 2.

		Lot n°1 de QP	Lot n°2 de QP	Lot n°3 de QP	Tendance (à titre comparatif)
Taux de rejet (%)	Turbine 1	1,61 %	6,46 % ¹⁸	3,19 %	4,00 %
	Turbine 2	1,53 %	3,18 %	3,63 %	
	Turbine 3	2,04 %	3,55 %	3,60 %	
	Moyenne sur le lot	1,73 %	4,40 %	3,47%	

Tableau 3 : tableau des taux de rejets obtenus lors de la QP

Les taux de rejet sont conformes et suivent la tendance de ceux des autres Visitab du site.

3.4.1.2. Contrôle d'aspect sur comprimés conformes

Le contrôle d'aspect sur les comprimés conformes a d'ores et déjà été expliqué dans un précédent paragraphe. Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

		Criticité des défauts																	
		Critique			Majeur			Mineur											
		Critique			Majeur			Mineur											
Lot n°1 de QP		Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3					
Début / Fin		D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F
Résultats		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2
Total		0		0		0		0		0		2		0		0		4	
Critères d'acceptation		0		2		18		0		2		18		0		2		18	
Conforme / Non conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme	

Tableau 4 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°1 de QP

¹⁸ Avant de démarrer le lot, le nettoyage de la machine a provoqué une modification accidentelle de l'inclinaison d'un des prismes d'une des deux files de la Visitab. Ce dysfonctionnement n'a pas été immédiatement constaté ce qui a engendré un taux anormalement élevé de faux positifs (test non bloquant car réalisé à titre indicatif).

	Criticité des défauts																	
	Critique			Majeur			Mineur			Critique			Majeur			Mineur		
Lot n°2 de QP	Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3					
Début / Fin	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F
Résultats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	5
Total	0		0		0		0		0		0		0		0		12	
Critères d'acceptation	0		2		18		0		2		18		0		2		18	
Conforme / Non conforme	Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme	

Tableau 5 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°2 de QP

	Criticité des défauts																	
	Critique			Majeur			Mineur			Critique			Majeur			Mineur		
Lot n°3 de QP	Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3					
Début / Fin	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	F
Résultats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Total	0		0		0		0		0		4		0		0		0	
Critères d'acceptation	0		2		18		0		2		18		0		2		18	
Conforme / Non conforme	Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme		Conforme	

Tableau 6 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°3 de QP

L'ensemble des contrôles d'aspect de routine est conforme aux spécifications sur les trois lots de QP.

3.4.1.3. Contrôle d'aspect sur déchets

Le contrôle d'aspect sur les comprimés rejetés a d'ores et déjà été expliqué dans un précédent paragraphe. Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux suivants :

	Criticité des défauts								
	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur
Lot n°1 de QP	Turbine 1			Turbine 2			Turbine 3		
	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu
Résultats	6	5	13	6	16	19	6	17	40
Critère d'acceptation	A titre indicatif			A titre indicatif			A titre indicatif		

Tableau 7 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°1 de QP

	Criticité des défauts								
	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur
Lot n°2 de QP	Turbine 1			Turbine 2			Turbine 3		
	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu
Résultats	3	0	8	3	1	20	0	13	48
Critère d'acceptation	A titre indicatif			A titre indicatif			A titre indicatif		

Tableau 8 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°2 de QP

	Criticité des défauts								
	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur	Critique	Majeur	Mineur
Lot n°3 de QP	Turbine 1			Turbine 2			Turbine 3		
	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu	Milieu
Résultats	1	8	46	6	3	67	0	1	14
Critère d'acceptation	A titre indicatif			A titre indicatif			A titre indicatif		

Tableau 9 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°3 de QP

Ce contrôle est réalisé à titre indicatif et révèle le fait qu'il y ait bien des comprimés non conformes dans les comprimés rejetés, même si ceux-ci représentent une faible proportion des déchets (la présence de faux positifs y reste largement majoritaire).

3.4.2. Contrôles supplémentaires

3.4.2.1. Passage défauthèque

Le passage de 3 défauthèques conformes consécutivement n'est pas atteint du premier coup sur plusieurs turbines. Cela ne remet pas en cause la qualité de la recette Visitab.

Lot n°1 de QP	Turbine 1		Turbine 2		Turbine 3	
	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
Résultats	1 ^{er} passage conforme	1 ^{er} passage non conforme	1 ^{er} passage non conforme	1 ^{er} passage conforme	1 ^{er} passage non conforme	1 ^{er} passage non conforme
	2 ^{ème} passage conforme	2 ^{ème} passage conforme	2 ^{ème} passage conforme	2 ^{ème} passage conforme	2 ^{ème} passage conforme	2 ^{ème} passage conforme
	3 ^{ème} passage conforme	3 ^{ème} passage conforme	3 ^{ème} passage conforme	3 ^{ème} passage non conforme	3 ^{ème} passage conforme	3 ^{ème} passage conforme
		4 ^{ème} passage conforme		4 ^{ème} passage conforme		
				5 ^{ème} passage conforme		
				6 ^{ème} passage conforme		

Tableau 10 : résultat du passage des défauthèques du lot de QP n°1

Lot n°2 de QP	Turbine 1		Turbine 2		Turbine 3	
	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
Résultats	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage
	non conforme	conforme	non conforme	conforme	non conforme	non conforme
	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage
	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage
	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
	4 ^{ème} passage					
conforme						

Tableau 11 : résultat du passage des défauts du lot de QP n°2

Lot n°3 de QP	Turbine 1		Turbine 2		Turbine 3	
	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
Résultats	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage	1 ^{er} passage
	conforme	conforme	non conforme	non conforme	non conforme	non conforme
	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage	2 ^{ème} passage
	conforme	conforme	conforme	non conforme	conforme	conforme
	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage	3 ^{ème} passage
	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
				4 ^{ème} passage		
				conforme		
				5 ^{ème} passage		
				non conforme		
			6 ^{ème} passage			
			conforme			
			7 ^{ème} passage			
			conforme			
			8 ^{ème} passage			
			conforme			

Tableau 12 : résultat du passage des défauts du lot de QP n°3

Ces non conformités observées lors des passages de la défauts ont fait l'objet de fiches d'écart non bloquantes pour la qualification de performance. En effet, lors du passage de la défauts, les comprimés passent un par un. Il a été identifié que la tension des bandes est moins importante dans ce cas de figure, ce qui provoque de mauvais positionnements de comprimé et de possibles non conformités. Les comprimés de la défauts sont repassés jusqu'à obtention de 3 passages consécutifs conformes.

3.4.2.2. Contrôle d'aspect supplémentaire

Les contrôles d'aspects supplémentaires réalisés ont donné les résultats suivants :

Lot n°1 de QP	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m
	Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3														
	Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin		
Résultats	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3
Critères d'acceptation	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18
Conforme / Non conforme	Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme					

Tableau 13 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°1

Lot n°3 de QP	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m
	Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3														
	Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin		
Résultats	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	15	0	1	6			
Critères d'acceptation	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18
Conforme / Non conforme	Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme					

Tableau 14 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°2

Lot n°3 de QP	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m	Cr	M	m
	Turbine 1						Turbine 2						Turbine 3														
	Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin			Début			Milieu			Fin		
Résultats	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	11	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Critères d'acceptation	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18	0	2	18
Conforme / Non conforme	Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme			Conforme					

Tableau 15 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°3

Tous les contrôles d'aspects supplémentaires sont conformes aux critères d'acceptation. La part de comprimés avec défauts parmi les comprimés acceptés est inférieure aux seuils fixés .

3.5. Conclusion des tests de Qualification de Performance

La Qualification de Performance de la Visitab faisant suite à la modification de la stratégie de recherche de face est réussie. En effet, l'ensemble des contrôles de routine et supplémentaires est conforme aux spécifications sur les trois lots de qualification. A noter que des déviations non bloquantes faisant suite au test du passage des défauthèques ont été émises mais ne remettent pas en cause l'issue de la qualification. A la vue des éléments de conclusion ci-dessus, le système Visitab est qualifié et autorisé pour la production de routine. La recette utilisée sera celle optimisée dans le cadre de la Qualification de Performance. De plus, les lots ayant servi pour la qualification de performance sont libérables et commercialisables. Ci-dessous, la recette validée comportant l'ensemble des réglages de sensibilité et de sévérité déterminés.

			Poste 1	Poste 2	Poste 3	Poste 4	Poste 5	Poste 6
ASPECT FACES	Point sombre	Sensibilité	x		x			
		Sévérité	x		x			
	Tache	Sensibilité	x	x	x	x		
		Sévérité	x	x	x	x		
	Tache/ébréché	Sensibilité	x		x			
		Sévérité	x		x			
FORME	Epaisseur	Sévérité	x					
	Forme	Sévérité	x		x			
ATTRIBUTS	Inscription face 1	Sensibilité		x		x		
		Sévérité		x		x		
	Inscription face 2	Sensibilité		x		x		
		Sévérité		x		x		
ASPECT PROFIL	Bords	Sensibilité					x	x
		Sévérité					x	x
	Tache/ébréché	Sensibilité					x	x
		Sévérité					x	x

Tableau 16 : paramètres de la recette étant validés lors de la qualification de performance (29)

Conclusion

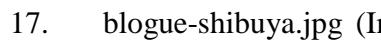
Si les groupes industriels occidentaux veulent pouvoir conquérir le marché pharmaceutique Japonais, ils vont devoir s'adapter à la législation mais aussi à la pensée Japonaise. Les partenaires de l'industrie pharmaceutique ont su répondre à ce besoin. Dans le cas particuliers des comprimés, le système présenté de contrôle automatique de comprimés tendra donc sans doute à se développer. A l'heure où la confiance de l'opinion publique envers l'industrie pharmaceutique est au plus bas, la recherche du comprimé parfait est en marche. Ce mouvement est initié par des clients exigeants que sont les Japonais. La mentalité particulière d'excellence de ces clients les pousse à multiplier les contrôles. Si ce type de machines est encore assez marginal en France, de plus en plus de modèles équivalents à la Visitab 2 sont vendus à l'étranger. De plus, de nouveaux modèles de machines d'inspection automatiques voient actuellement le jour afin d'améliorer ce processus (24).

Il est à noter que même avec ces contrôles mis en place, le niveau d'excellence est tel que les clients Japonais vont jusqu'à réinspecter les comprimés une fois que les lots vrac arrivent sur leur sol avec leurs machines et donc des paramètres de discrimination différente de peur que le transport n'ait pu affecter l'aspect général des comprimés.

Outre la nécessité de cet outil pour travailler avec ces clients Japonais en rejetant les comprimés possédant des défauts esthétiques, le bénéfice de cette technologie peut être vu comme encore plus grand. En effet, en croisant le type et la fréquence de défauts retrouvés sur les lots, des pistes d'améliorations peuvent être envisagées. Par exemple, une presse à comprimés peut ressortir comme créant plus de défauts qu'une autre ce qui poussera à investiguer sur la raison d'un tel écart. L'entreprise pourra ainsi trouver un bénéfice en améliorant la qualité de son process de fabrication, en diminuant le taux de rejet des comprimés lors de l'inspection automatique et ainsi gagner en productivité et en crédibilité vis-à-vis des clients Japonais. La pensée Japonaise est telle que le fait d'engager une démarche de ce type ne pourra que renforcer la confiance et les relations fournisseurs/clients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Japon carte du monde [Internet]. Reflectim. [cité 16 novembre 2015]. Disponible sur: <http://reflectim.fr/tag/japon-carte-du-monde/>
2. PopulationData.net : Japon [Internet]. [cité 12 décembre 2015]. Disponible sur: <http://www.populationdata.net/index2.php?option=pays&pid=109&nom=japon>
3. International M des A étrangères et du D. Présentation du Japon [Internet]. France Diplomatie : : Ministère des Affaires étrangères et du Développement international. [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/japon/presentation-du-japon/>
4. JAPON - statistiques-mondiales.com - Statistiques et carte [Internet]. [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.statistiques-mondiales.com/japon.htm>
5. PowerPoint プレゼンテーション - fr02_regions.pdf [Internet]. [cité 23 décembre 2015]. Disponible sur: http://web-japan.org/factsheet/fr/pdf/fr02_regions.pdf
6. 1200 Démographie du Japon [Internet]. Les-Crises.fr. 2012 [cité 12 janvier 2016]. Disponible sur: <http://www.les-crises.fr/demographie-du-japon/>
7. Quand le Japon parle d'immigration [Internet]. L'Express.fr. 2015 [cité 24 septembre 2015]. Disponible sur: http://www.lexpress.fr/actualite/monde/asia/quand-le-japon-parle-d-immigration_1652489.html
8. Insee - Population - Espérance de vie, taux de mortalité et taux de mortalité infantile dans le monde en moyenne de 2015 à 2020 [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPTEF02216
9. Pour désamorcer la bombe à retardement de la démographie japonaise [Internet]. nippon.com. [cité 11 février 2016]. Disponible sur: <http://www.nippon.com/fr/in-depth/a01001/>
10. Héraïl F. Histoire du Japon des origines à la fin de l'époque Meiji : matériaux pour l'étude de la langue et de la civilisation japonaises. René Sieffert; 462 p. (Publications orientalistes de France).
11. Kozakai T, Lammel A. Mécanisme de défense collectif et acculturation volontaire : l'exemple de l'occidentalisation du Japon. *Prat Psychol.* mars 2005;11(1):69-83.
12. OECD. Hours worked [Internet]. OECD Publishing; 2014 juin [cité 16 mars 2016]. Disponible sur: http://www.oecd-ilibrary.org/employment/hours-worked/indicator/english_47be1c78-en
13. Taiichi O. Toyota Production System : beyond large-scale production. Original Japanese edition.

14. Le Japon veut forcer ses travailleurs à prendre des vacances [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/emploi/2015/02/04/09005-20150204ARTFIG00131-le-japon-veut-forcer-ses-travailleurs-a-prendre-des-vacances.php>
15. Beaulieu M. Comprendre le Japon. ULYSSE; 2014. 120 p.
16. Mouer RE, Kawanishi H. A sociology of work in Japan. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2005. 303 p. (Contemporary Japanese society).
17.  (Image JPEG, 584 × 360 pixels) - Redimensionnée (0%) [Internet]. [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: <https://tingbudongchine.files.wordpress.com/2012/07/blogue-shibuya.jpg?w=584&h=360>
18. Lejard F. Qualification d'une ligne d'inspection de produits injectables, intégration des exigences du marché japonais. Thèse de doctorat en pharmacie. Angers : Université d'Angers, 2012, 65 p.
19. fanette P par. Angou Levant: Le Bento [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://angoulevant.blogspot.com/2013/03/jinaugure-la-cuisine-avec-le-blog-dune.html>
20. Echec : fin du rêve japonais pour Sephora - L'Express L'Entreprise [Internet]. [cité 17 novembre 2015]. Disponible sur: http://lentreprise.lexpress.fr/marketing-vente/prospection-commerciale/echec-fin-du-reve-japonais-pour-sephora_1517894.html
21. Welcome to Ministry of Health, Labour and Welfare [Internet]. [cité 29 décembre 2015]. Disponible sur: <http://www.mhlw.go.jp/english/>
22. The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition (JP16) [Internet]. [cité 11 janvier 2016]. Disponible sur: <http://jpdbs.nihs.go.jp/jp16e/>
23. Japon: le secteur de la pharmacie prend des risques et se blesse [Internet]. [cité 25 novembre 2015]. Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/flash-actualite-economie/japon-le-secteur-de-la-pharmacie-prend-des-risques-et-se-blesse-10-04-2014-3757311.php>
24. Proditec - The leading manufacturer of automatic inspection [Internet]. Proditec. [cité 23 janvier 2016]. Disponible sur: <http://proditec.com/>
25. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. In: 9ème édition. MASSON; p. 237-8.
26. Levacher É. Phi 41: pharmacotechnie industrielle. I.M.T. éd.; 2006. 673 p.
27. Presses alternatives [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://sviac.free.fr/alternatives.htm>
28. KORSCH AG - The Specialist. [Internet]. [cité 23 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.korsch.de/en/>
29. GARDIC R. FAB F1 – Visitab 5 – R - QP - 14 05 05 ; Visitab n°5 rapport de QP.

30. sts_20150012_0001_p000.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20150012_0001_p000.pdf
31. Organisation internationale de normalisation. ISO 2859-1 : 1999 ; Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs — Partie 1: Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA).

ANNEXE

Correspondance entre le type de défauts recherché et la/les analyse(s) à activer pour le détecter

	Forme		Aspect faces			Attributs			Aspect profil		
	Forme	Epaisseur	Sombre	Inégal	Clair	Radial	Inscription	Bords	Sombre	Inégale	Clair
Naturellement contrasté											
Tache sombre			X			X			X		
Tache claire					X	X					X
Mauvaise impression			X	X		X	X				
Naturellement non contrasté											
Eclats			X	X		X		X	X	X	X
Tendance au clivage								X	X	X	
Bosses			X	X		X			X	X	X
Arrachement / trous			X	X		X	X	X	X	X	X
Mauvaise gravure			X	X		X					
Forme											
Comprimé ébréché	X										
Comprimé clivé		X									
Contamination croisée avec comprimé de dimensions différentes	X	X									

X : analyse nécessaire à la détection du défaut
X : analyse pouvant améliorer la détection du défaut

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : carte du Japon et sa localisation dans le monde (1).....	12
Figure 2 : évolution de la population du Japon et projections (6).....	13
Figure 3 : pyramide des âges du Japon (situation passée, actuelle et perspectives) (9).....	14
Figure 5 : passage piéton de Shibuya à une heure de grande affluence (17)	17
Figure 6 : exemple d'un bento Japonais (19).....	21
Figure 7 : différents processus d'obtention d'un comprimé.....	26
Figure 8 : machine à comprimer alternative (27)	27
Figure 9 : machine à comprimer rotative (28).....	27
Figure 10 : vue d'ensemble de la Visitab 2 (24).....	30
Figure 11 : système de bande de convoyage de comprimés de la Visitab 2 (24).....	32
Figure 12 : vue d'ensemble des systèmes de caméra de la Visitab 2 (24).....	33
Figure 13 : représentation schématique d'un éclairage diffus (24).....	34
Figure 14 : représentation schématique d'un éclairage rasant (24)	34
Figure 15 : schématisation d'une ligne et d'un pas (24).....	36
Figure 16 : schématisation d'un pixel caméra (24).....	36
Figure 17 : schématisation de l'impact de la vitesse de la bande sur la résolution de l'image (24).....	37
Figure 18 : prétraitement d'une image à différentes sensibilités (24)	39
Figure 19 : représentation de la notion de sévérité appliquée au contrôle de présence de taches (24)	40
Figure 20 : exemple de courbe représentant un comprimé en fonction de ses niveaux de gris (24)	41
Figure 21 : exemple d'une représentation par le système d'une tache sombre (24)	41
Figure 22 : exemple d'une représentation par le système d'une tache claire (24)	42
Figure 23 : représentation du principe de seuil de déclenchement d'un comprimé clair (24)	43
Figure 24 : principe de détection d'un comprimé du début à la fin (24).....	44
Figure 25 : stratégie de paramétrage d'une « recette » de la Visitab 2 (24)	47
Figure 26 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé conforme (24).....	51
Figure 27 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé avec défaut d'inscription (24)	52
Figure 28 : illustration du contrôle inscription d'un comprimé avec défaut hors inscription (24).....	52
Figure 29 : illustration de la position angulaire d'un comprimé (24)	53
Figure 30 : les deux faces d'un comprimé du Metgluco® 250 mg	57
Figure 32 : schéma décisionnel suite au contrôle de routine.....	60
Figure 33 : résumé des contrôles de routine et supplémentaires effectués lors de la QP (29).....	61
Figure 34 : éclat critique, tous les caractères sont manquants.....	63
Figure 35 : éclat majeur, chaque caractère est lisible mais l'éclat est supérieur ou égal à 3 mm et inférieur ou égal à 5 mm	63
Figure 36 : éclat mineur, chaque caractère est lisible et l'éclat est inférieur à 3 mm	63

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : résumé des types de défauts et de leurs caractéristiques	62
Tableau 2 : récapitulatif des tests réalisés lors de la QP (29).....	64
Tableau 3 : tableau des taux de rejets obtenus lors de la QP.....	65
Tableau 4 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°1 de QP.....	65
Tableau 5 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°2 de QP.....	66
Tableau 6 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés conformes du lot de n°3 de QP.....	66
Tableau 7 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°1 de QP.....	67
Tableau 8 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°2 de QP.....	67
Tableau 9 : résultats du contrôle d'aspect sur comprimés non conformes du lot de n°3 de QP.....	67
Tableau 10 : résultat du passage des défauts du lot de QP n°1.....	68
Tableau 11 : résultat du passage des défauts du lot de QP n°2.....	69
Tableau 12 : résultat du passage des défauts du lot de QP n°3	69
Tableau 13 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°1	70
Tableau 14 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°2	70
Tableau 15 : résultats des contrôles d'aspect supplémentaires du lot de QP n°3	70
Tableau 16 : paramètres de la recette étant validés lors de la qualification de performance (29) .	71

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Spécificités du marché pharmaceutique Japonais : exemple de l'inspection automatique de comprimés

Résumé :

La vente de médicaments à des clients Japonais oblige les industriels à s'adapter sur deux plans. L'aspect législatif est tout d'abord à prendre en compte car le Japon possède sa propre Pharmacopée qui peut différer sur certains points de la Pharmacopée Européenne et possède des exigences assez singulières afin de pouvoir exporter des médicaments sur le sol nippon. Le second axe d'adaptation est la culture Japonaise. Les Japonais ont hérité notamment de par leur système d'écriture complexe et très précis, d'un refus de tous défauts esthétiques. Ce rejet s'applique de ce fait aux médicaments. Dans la mentalité nipponne, un médicament ne peut être efficace et sûr seulement s'il est d'apparence irréprochable. Cette spécificité pousse les industriels à s'adapter pour satisfaire ces exigences. Un exemple frappant est l'inspection automatique de comprimés. Il s'agit d'un processus de contrôle de l'esthétisme d'un comprimé. Il vise à rejeter d'un lot des comprimés présentant des défauts tels que des points noirs, des éclats ou encore des défauts de pelliculage. Ce tri est possible grâce à un système sophistiqué de caméras capable de tenir des cadences compatibles avec une production de centaines de milliers de comprimés par heure. Une des étapes de l'analyse est la reconnaissance de la face afin de savoir quels attributs doit chercher le système. Une qualification de performance du système a été nécessaire suite à la modification de la stratégie de reconnaissance de la face du comprimé. Le but est de faire passer l'identification de face d'une recherche de la barre de sécabilité à une recherche des attributs gravés afin d'harmoniser le fonctionnement des machines du site.

Mots clés : Japon, inspection automatique de comprimés, qualification de performance

Specifics of Japanese pharmaceutical market: example of automatic tablet inspection

Abstract :

Drug sales to Japanese customers require manufacturers to adapt themselves on two plans. First of all, the legislative aspect must be considered because Japan owns a Pharmacopoeia which can differ about some points of the European Pharmacopoeia and Japan has quiet uncommon requirements in order to export medicines on the Japanese territory. The second axis is the adaptation of the Japanese culture. The Japanese have notably inherited a refusal of all cosmetic defects because of their complex, accurate writing system. This rejection therefore applies to drugs. For the Japanese, a drug can only be effective and safe only if it is impeccable looking. This specificity pushes manufacturers into adapting themselves in order to meet these requirements. The automatic inspection of tablets is a striking example. This is a control process of the aestheticism of a tablet. The aim is to reject tablets with defects such as black spots, splinters or film coating defects. This sorting is possible thanks to a sophisticated system of cameras able to keep a compatible rhythm with the production of several hundreds of thousand tablets an hour. One of the stages of the analysis is the recognition of the face to find out what attributes the system should look for. A system performance qualification was necessary following the modification of the tablet face recognition strategy. The objective is to switch the face identification from a research of the break line to a research of engraved attributes in order to harmonize the functioning of all automatic inspection machines in the plant.

Keywords : Japan, automatic inspection of tablets, performance qualification