



Faculté de génie
Département de génie chimique et de génie biotechnologique

DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODES D'ANALYSE DE COMPRIMÉS À HAUTE VITESSE

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie chimique

Alyssa LANGLET

Jury : Ryan GOSSELIN (Directeur), Université de Sherbrooke
Nicolas ABATZOGLOU, Université de Sherbrooke
François GITZHOFER, Université de Sherbrooke
Antoine COURNOYER, Pfizer Montréal
Jean-Maxime GUAY, Pfizer Montréal

*« La science n'a pas de patrie,
parce que le savoir est le patrimoine de l'humanité,
le flambeau qui éclaire le monde. »*

LOUIS PASTEUR (1822-1895)

RÉSUMÉ

La qualité des produits commercialisés représente un enjeu essentiel dans le domaine pharmaceutique. De plus en plus, les industriels cherchent à contrôler les différentes étapes de leurs procédés, les produits générés à toutes les étapes de fabrication ainsi que leurs produits finis, le but de tout cela étant une meilleure compréhension des procédés, ainsi qu'un gain de temps et une réduction des pertes financières.

La chaire de recherche sur les Technologies d'Analyse de Procédés (PAT) en partenariat avec Pfizer travaille sur le développement de connaissances sur les phénomènes physico-chimiques régissant le comportement des procédés, et sur les critères de transferts technologiques basés sur des modèles phénoménologiques ou mathématiques. C'est dans le cadre de cette chaire que s'est déroulée cette maîtrise.

Les travaux présentés mettent en lumière le développement d'une méthode permettant d'analyser de manière non destructive 100% des comprimés fabriqués, à vitesse réelle de production. À l'aide de la spectroscopie Proche-Infrarouge, l'objectif est de quantifier la teneur en principe actif dans chaque produit et dans le but d'identifier tous ceux étant sur ou sous-dosés. Également, l'adaptation de cette méthode à d'autres types d'analyses qui ont un intérêt dans l'industrie, comme la quantification d'humidité des comprimés, et l'enrobage, a été étudiée. Dans chaque cas, des spectres proche-infrarouge de produits fabriqués ont été acquis à l'aide d'une sonde installée sur un système de tri fonctionnant à une vitesse supérieure à celle d'une presse (c'est à dire généralement de 60,000 à 160,000 comprimés par heure). Les données ont été utilisées pour bâtir des modèles multivariés et prédire les valeurs souhaitées. Les résultats obtenus ont montré qu'il était possible d'analyser l'intégralité des échantillons d'un lot, à une vitesse garantissant de ne pas ralentir la production.

L'utilisation d'une telle méthode dans l'industrie permettra de contrôler la globalité des produits finis, et donc permettre une qualité de 100% des produits commercialisés et éviter les rappels. Elle permettra également d'être utilisée en développement, lorsque la génération de beaucoup de données est nécessaire, comme pour le développement d'un algorithme par exemple.

Mots clefs : Technologie d'Analyse de Procédé (PAT), Spectroscopie Proche-Infrarouge (NIRS), comprimés, teneur en principe actif (API), chimiométrie, analyse multivariée, en-ligne, haute vitesse

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je souhaiterais remercier le Professeur Ryan Gosselin pour m'avoir permis de faire cette maîtrise, en me proposant un sujet très intéressant et soutenant ma candidature auprès de l'université. J'ai apprécié que tu croies en mon potentiel et me suives pendant ce périple !

Mes remerciements s'adressent bien évidemment à mes deux superviseurs industriels, Antoine et Jean-Maxime, qui m'ont apporté tout le soutien nécessaire et ont répondu à mes *très nombreuses* questions.

Merci infiniment à Nicolas Abatzoglou et François Gitzhofer pour avoir accepté de lire et juger ce mémoire de maîtrise.

Je remercie les étudiants présents chez Pfizer : Charlotte, Barbara (*obrigado !*), Azher, Yuwei, les divers stagiaires que j'aie pu rencontrer (merci *beaucoup* pour ton aide Arnaud), pour ces discussions au sujet du froid ou de Matlab. Merci aux étudiants présents à l'UdeS, Francis, pour ta patience pendant tes explications mathématiques, Himmat, pour tout le travail accompli. Je remercie tous les employés de l'UdeS qui m'ont de près ou de loin aidée. Je remercie tous les acteurs du groupe IMPAC (anciennement PASG), tant à Montréal qu'ailleurs. Un grand merci à Jean-Sébastien Simard et Steve Hammond (*best wishes for a very happy retirement*) qui ont accepté de sponsoriser ce projet.

Je remercie les employés de Pfizer et de Proditec pour l'aide technique apportée, pour leurs explications éclairées. Une pensée particulière à Mark-Andrew Worth qui m'a formée à l'utilisation de plusieurs équipements et qui malheureusement est décédé un an après le début de ma maîtrise.

Enfin, je souhaiterais remercier du plus profond de mon cœur mes parents, Dominique et Pierre, ainsi que mon conjoint, Thomas « de Trav' », pour leur soutien, qu'il soit financier, moral ou les deux. Pour finir, merci à l'ensemble de ma famille (Rudy et Anthony Langlet, tous les autres) en espérant que ce mémoire apparaisse en première page lorsqu'on cherchera votre nom sur Google !

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	1
1.1. MISE EN CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE	1
1.2. DÉFINITION ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE	2
1.3. PLAN DU DOCUMENT	3
2. CADRE DE RÉFÉRENCE	5
2.1. LE MAINTIEN DE LA QUALITÉ DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	5
2.2. LE PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES	7
2.2.1. LES INGRÉDIENTS CONSTITUANT LES COMPRIMÉS	8
2.2.2. LE MÉLANGE	9
2.2.3. LA COMPRESSION	11
2.2.4. L'ENROBAGE	11
2.3. LES TECHNOLOGIES D'ANALYSES DE PROCÉDÉS (PAT)	13
2.4. LA SPECTROSCOPIE	15
2.5. LA SPECTROSCOPIE PROCHE-INFRA ROUGE (NIR)	18
2.6. CARACTÉRISTIQUES D'UN SPECTROMÈTRE INFRA ROUGE	22
2.6.1. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DES SPECTROMÈTRES À BALAYAGE	22
2.6.2. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DES SPECTROMÈTRES À TRANSFORMÉE DE FOURIER (FT-IR)	23
2.6.3. LES SOURCES LUMINEUSES	24
2.6.4. LES PRISMES ET LES RÉSEAUX DE DIFFRACTION	25
2.6.5. L'INTERFÉROMÈTRE DE MICHELSON	26
2.6.6. LES FIBRES OPTIQUES	27
2.6.7. LES RÉCEPTEURS	28
2.7. L'ANALYSE MULTIVARIÉE	31
2.7.1. PRINCIPES GÉNÉRAUX	31
2.7.2. PRÉTRAITEMENTS	32
2.7.3. DÉVELOPPEMENT DES MODÈLES	36
2.8. LES SYSTÈMES D'INSPECTION AU CONDITIONNEMENT	38
3. ÉTAT DE L'ART	41
3.1. SPECTROSCOPIE NIR POUR LA QUANTIFICATION D'INGRÉDIENTS	41
3.2. SPECTROSCOPIE NIR POUR LA DÉTERMINATION DE L'HUMIDITÉ	42
3.3. SPECTROSCOPIE NIR POUR LA CARACTÉRISATION DE L'ENROBAGE	43

4.	<u>ÉQUIPEMENTS ET MATÉRIEL.....</u>	<u>45</u>
4.1.	LE SYSTÈME DE TRI TEONYS	45
4.1.1.	LE SYSTÈME DE DISTRIBUTION DES PRODUITS	46
4.1.2.	L'ANALYSE DES ÉCHANTILLONS PAR LA CAMÉRA COULEUR	48
4.1.3.	MÉCANISME DE TRI.....	48
4.2.	AUTRES ÉQUIPEMENTS SIMILAIRES.....	48
4.3.	LA SONDE NIR VISIONIR.....	49
4.4.	L'INTÉGRATION DE LA SONDE SUR LA TEONYS.....	50
4.4.1.	PRÉSENTATION DU MONTAGE	50
4.4.2.	INTÉGRATION DE LA SONDE SUR LE SUPPORT	51
4.5.	LES COMPRIMÉS ÉTUDIÉS.....	52
4.5.1.	LES COMPRIMÉS MULTIVITAMINÉS.....	53
4.5.2.	LE COMPRIMÉS D'IBUPROFÈNE.....	53
5.	<u>CHAPITRE 1 : RÉGLAGES DU SYSTÈME ET TRI PRÉLIMINAIRE</u>	<u>57</u>
5.1.	MÉTHODOLOGIE.....	57
5.1.1.	RÉGLAGE DE LA TEONYS ET DE LA SONDE VISIONIR.....	57
5.1.2.	PRISE DE MESURES AVEC LA SONDE VISIONIR	58
5.1.3.	RÉALISATION DES MODÈLES MULTIVARIÉS	59
5.2.	RÉSULTATS ET DISCUSSION	61
5.3.	CONCLUSION DU CHAPITRE 1.....	64
6.	<u>CHAPITRE 2 : DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN API DE COMPRIMÉS NON ENROBÉS</u>	<u>65</u>
6.1.	MÉTHODOLOGIE.....	65
6.1.1.	RÉGLAGE DE LA TEONYS ET DE LA SONDE VISIONIR.....	65
6.1.2.	PRISE DE MESURES AVEC LA SONDE VISIONIR	66
6.1.3.	PRISE DE MESURES COMPARATIVES.....	66
6.1.4.	CONTRÔLE DE LA PERFORMANCE DU SYSTÈME TEONYS + VISIONIR	70
6.1.5.	RÉALISATION DE MODÈLES POUR LA QUANTIFICATION DE LA TENEUR EN API	71
6.2.	RÉSULTATS ET DISCUSSION	73
6.2.1.	PERFORMANCE DE L'ÉQUIPEMENT COMPARATIVEMENT À DES MÉTHODES DE RÉFÉRENCE	73
6.2.2.	RÉSULTATS DE LA QUANTIFICATION	77
6.2.3.	COMPARAISON AVEC LE MODÈLE DU SABOT D'ALIMENTATION	81
6.2.4.	CINÉTIQUE DE TRANSITION	82
6.2.5.	DURETÉ	83
6.2.6.	LIMITES DU MODÈLE	83
6.3.	CONCLUSION DU CHAPITRE 2.....	84

7.	<u>CHAPITRE 3 : CONTRÔLE DU TAUX D'HUMIDITÉ DANS DES COMPRIMÉS NON ENROBÉS</u>	87
7.1.	MÉTHODOLOGIE	87
7.1.1.	CONDITIONNEMENT DES PRODUITS	87
7.1.2.	PRISE DE MESURES PAR LA SONDE VISIONIR	88
7.1.3.	PRISE DE MESURES DE RÉFÉRENCE	89
7.1.4.	RÉALISATION DU MODÈLE AVEC LES SPECTRES DU BRUKER	90
7.1.5.	RÉALISATION DU MODÈLE DE CLASSIFICATION AVEC LES DONNÉES DU VISIONIR	91
7.1.6.	RÉALISATION DE MODÈLES QUANTITATIFS	92
7.2.	RÉSULTATS ET DISCUSSION	93
7.2.1.	TENEUR EN EAU DES COMPRIMÉS OBTENUE PAR MÉTHODE DE RÉFÉRENCE	93
7.2.2.	CLASSIFICATION SELON LES DONNÉES DU BRUKER	94
7.2.3.	CLASSIFICATION PAR LE VISIONIR	96
7.2.4.	QUANTIFICATION DE LA TENEUR EN EAU DANS CHAQUE COMPRIMÉ	98
7.3.	CONCLUSION DU CHAPITRE 3	99
8.	<u>CHAPITRE 4 : DÉTERMINATION DE L'ÉPAISSEUR DE L'ENROBAGE DE COMPRIMÉS</u>	103
8.1.	MÉTHODOLOGIE	103
8.1.1.	PRISE DE MESURES PAR LA SONDE VISIONIR	103
8.1.2.	PRISE DE MESURES DE RÉFÉRENCE	103
8.1.3.	RÉALISATION DU MODÈLE DE QUANTIFICATION AVEC LES DONNÉES DU VISIONIR	105
8.1.4.	FAISABILITÉ DE LA QUANTIFICATION EN PRINCIPE ACTIF POUR DES COMPRIMÉS ENROBÉS	106
8.2.	RÉSULTATS ET DISCUSSION	106
8.2.1.	ÉSTIMATION DU GAIN DE MASSE	106
8.2.2.	OBSERVATION AU MICROSCOPE	107
8.2.3.	MODÈLE DE QUANTIFICATION	108
8.2.4.	FAISABILITÉ DE LA QUANTIFICATION EN PRINCIPE ACTIF POUR DES COMPRIMÉS ENROBÉS	112
8.3.	CONCLUSION DU CHAPITRE 4	112
9.	<u>CONCLUSION</u>	115
9.1.	LA MÉTHODE DÉVELOPPÉE : FONCTIONNEMENT ET LIMITES	115
9.2.	INTÉGRATION DE LA MÉTHODE DANS UNE USINE : CAS PRATIQUE	117
9.3.	CONTRIBUTIONS	118
	<u>ANNEXES</u>	120
	<u>REFERENCES</u>	141

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'un mélangeur par convection	9
Figure 2 : Exemple d'un mélangeur en V [15].....	10
Figure 3 : Trois phénomènes étudiés en spectroscopie : absorption, émission et diffusion [23].....	17
Figure 4 : Spectre de la lumière [23].....	18
Figure 5 : Modèles harmonique et anharmonique [27].....	20
Figure 6 : Types de vibration des molécules [29].....	20
Figure 7 : Processus de la lumière au contact d'un échantillon [31].....	21
Figure 8 : Schéma d'un spectromètre à balayage [30].....	23
Figure 9 : Schéma d'un spectromètre FT-IR.....	24
Figure 10 : Le prisme [34].....	25
Figure 11 : Le réseau de diffraction [34].....	26
Figure 12 : Michelson en lame d'air [26].....	27
Figure 13 : Schéma d'une fibre optique [35].....	28
Figure 14 : Allures de spectres NIR avant et après prétraitement SNV (UnscramblerX 10.4).....	33
Figure 15 : Données après prétraitement Mean-centering [39].....	34
Figure 16 : Allures des spectres NIR avant et après prétraitement dérivée 1 ^{ère} (a) et dérivée 2 ^{de} (b) (UnscramblerX 10.4).....	35
Figure 17 : Matrices du PCA [41].....	36
Figure 18 : Système de tri Teonys [65].....	46
Figure 19 : Système de distribution de la Teonys	47
Figure 20 : Schéma de fonctionnement de la sonde VisioNIR [66]	50
Figure 21 : Évolution du signal en fonction du délai caméra-sonde	58
Figure 22 : Spectres NIR des comprimés multivitaminés avec ou sans prétraitements en réflectance en fonction de la longueur d'onde en nm.....	60
Figure 23 : Spectre NIR de l'acide ascorbique [67].....	61
Figure 24 : Scores plots (et seuils à 0.1%) et Loading plots des modèles PCA avec les échantillons A (gauche) et B (droite)	63
Figure 25 : Positionnement de la sonde NIR dans le sabot d'alimentation de la presse [68].....	67
Figure 26 : Courbe de calibration absorbance vs concentration en Ibuprofène	69
Figure 27 : Spectre NIR de l'Ibuprofène [69].....	71
Figure 28 : Spectres NIR bruts des 32 comprimés d'Ibuprofène mesurés à partir du VisioNIR (1a) et du Bruker (1b), spectres NIR prétraités (SNV + dérivée seconde) mesurés avec le VisioNIR (2a) et le Bruker (2b)	74
Figure 29 : Score plots des modèles VisioNIR (gauche) et Bruker (droite).....	75
Figure 30 : Valeurs prédites des teneurs en Ibuprofène (% massique) des 312 comprimés par le modèle VisioNIR et le modèle du Bruker, et valeurs réelles de ces teneurs trouvées par une méthode hors-ligne destructive.....	76
Figure 31 : Spectres NIR en réflectance tronqués vs longueur d'onde (nm) des 312 échantillons scannés par la Teonys	78
Figure 32 : Courbe des Loading Weights du modèle du VisioNIR	79
Figure 33 : Score plot du modèle du VisioNIR.....	80

<i>Figure 34 : Prédiction des teneurs d'Ibuprofène (% massique) moyennées par sac et valeurs réelles en teneur moyennées par sac mesurées par l'assay</i>	<i>80</i>
<i>Figure 35 : Score plot du modèle du sabot d'alimentation.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 36 : Prédiction moyennées des teneurs en Ibuprofène des comprimés, et de la poudre dans le sabot d'alimentation ; teneurs moyennées des comprimés mesurées par l'Assay [68]</i>	<i>82</i>
<i>Figure 37 : Prédiction des teneurs en % massique de tous les échantillons par le modèle VisioNIR</i>	<i>83</i>
<i>Figure 38 : Mise sous cloche des comprimés.....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 39 : Pourcentage massique d'eau présent dans les échantillons.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 40 : Score plot du modèle PCA de référence.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 41 : Résultats du classement SIMCA par le modèle de référence des 109 échantillons</i>	<i>95</i>
<i>Figure 42 : Score plot du modèle PCA VisioNIR</i>	<i>96</i>
<i>Figure 43 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR des 109 échantillons</i>	<i>97</i>
<i>Figure 44 : Résultats de prédiction de la teneur en eau par le modèle VisioNIR</i>	<i>99</i>
<i>Figure 45 : Masses des comprimés des neuf lots pesés.....</i>	<i>104</i>
<i>Figure 46 : Masses moyennes des portions de lots</i>	<i>106</i>
<i>Figure 47 : Observation au MEB de l'enrobage sur trois comprimés du lot 8 minutes (x250).....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 48 : Spectres NIR des comprimés enrobés après prétraitements (SNV + dérivée 2^{nde}) et colorés par gain de masse (%)</i>	<i>109</i>
<i>Figure 49 : Score plot des échantillons enrobés.....</i>	<i>110</i>
<i>Figure 50 : Valeurs de gain de masse prédites et mesurées par pesée en fonction du temps d'enrobage (minutes)</i>	<i>111</i>
<i>Figure 51 : Prédiction de la teneur en Ibuprofène des échantillons enrobés (% massique) en fonction de leur temps d'enrobage (minutes)</i>	<i>112</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Table 1 : Principaux ingrédients constitutifs des comprimés [12]</i>	8
<i>Table 2 : Exemples de tests de contrôle qualité courants et les méthodes alternatives PAT [20]</i>	14
<i>Table 3 : Types de transitions et domaine du spectre lumineux observé</i>	18
<i>Table 4 : Exemples de récepteurs infrarouges [36]</i>	30
<i>Table 5 : Méthodes de quantification de l'enrobage de comprimés</i>	43
<i>Table 6 : Équipements de tri de comprimés sur le marché</i>	49
<i>Table 7 : Propriétés physiques des comprimés multivitaminés</i>	53
<i>Table 8 : Composition des comprimés d'Ibuprofène</i>	54
<i>Table 9 : Dureté moyenne des comprimés d'Ibuprofène</i>	54
<i>Table 10 : Propriétés physiques des comprimés d'Ibuprofène</i>	55
<i>Table 11 : Paramètres d'acquisition du VisioNIR</i>	59
<i>Table 12 : Définition des jeux de calibration pour la discrimination de comprimés multivitaminés</i>	59
<i>Table 13 : Définition du jeu de validation pour la discrimination de comprimés multivitaminés</i>	60
<i>Table 14 : Résultats de la classification des comprimés multivitaminés</i>	63
<i>Table 15 : Résultats obtenus pour les modèles à différents temps d'intégration</i>	66
<i>Table 16 : Paramètres d'acquisition de la sonde du sabot d'alimentation</i>	67
<i>Table 17 : Paramètres d'acquisition du spectromètre de référence</i>	68
<i>Table 18 : Résultats des modèles comparatifs VisioNIR/Bruker</i>	75
<i>Table 19 : Moyennes, minimum et maximum des prédictions du jeu de validation par les trois méthodes</i> 77	77
<i>Table 20 : Résultats du modèle de quantification du VisioNIR</i>	78
<i>Table 21 : Résultats de l'étude de la cinétique des transitions</i>	82
<i>Table 22 : Moyennes, minima et maxima des teneurs prédites par le modèle VisioNIR</i>	84
<i>Table 23 : Plan d'expérience du conditionnement des comprimés</i>	88
<i>Table 24 : Jeux de calibration et validation pour les modèles quantitatifs</i>	92
<i>Table 25 : Résultats du classement SIMCA par le modèle de référence des 109 échantillons</i>	95
<i>Table 26 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR des 109 échantillons</i>	97
<i>Table 27 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR après deux passages</i>	97
<i>Table 28 : Résultats du modèle de quantification du VisioNIR</i>	98
<i>Table 29 : Calcul des gains de masse des échantillons enrobés</i>	107
<i>Table 30 : Résultats du modèle de quantification des échantillons enrobés</i>	110

LISTE DES ÉQUATIONS

<i>Équation 2.1 : Relation entre l'échange d'énergie et la fréquence du rayonnement</i>	15
<i>Équation 2.2 : Relation de Planck-Einstein</i>	16
<i>Équation 2.3 : Longueur d'onde de de Broglie</i>	16
<i>Équation 2.4 : Application de la relation de Planck-Einstein</i>	16
<i>Équation 2.5 : Décomposition de l'énergie propre d'une molécule</i>	17
<i>Équation 2.6 : Loi de Hooke</i>	19
<i>Équation 2.7 : Définition de la transmittance</i>	21
<i>Équation 2.8 : Définition de la réflectance</i>	22
<i>Équation 2.9 : Équation de Snell-Descartes</i>	28
<i>Équation 2.10 : Formule du prétraitement SNV par UnscramblerX</i>	34
<i>Équation 5.1 : Calcul du délai entre la caméra et la sonde</i>	58
<i>Équation 7.1 : Relation entre la masse et le pourcentage d'humidité des comprimés</i>	90
<i>Équation 8.1 : Calcul du gain de masse</i>	104

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A	121
ANNEXE B.....	123
ANNEXE C.....	125
ANNEXE D	126
ANNEXE E	127
ANNEXE F	129
ANNEXE G	132
ANNEXE H	134
ANNEXE I.....	137
ANNEXE J	138
ANNEXE K.....	140

LISTE DES ACRONYMES

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
AQL	<i>Acceptance Quality Limit</i>
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAP	<i>Cellulose Acetate Phtalate</i>
CCD	<i>Charge coupled Device</i>
CSA	<i>Canadian Standards Association</i>
EDS	<i>Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FT-IR	<i>Fourier-Transform Infrared</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HPMC	Hypromellose
IMPAC	<i>Groupe de travail Pfizer sur les PAT</i>
InGaAs	Indium Gallenium Arsenic
MEB	Microscope Électronique à Balayage
NIR	<i>Near-Infrared</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
OEM	Onde Électromagnétique
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PLS	<i>Partial Least Square</i>
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PVA	<i>Polyvinyl Acetate</i>
PVP	Polyvinylpyrrolidone
RMSEC	<i>Root Mean Square of Calibration</i>
RMSECV	<i>Root Mean Square of Cross-Validation</i>
RMSEP	<i>Root Mean Square of Prediction</i>
SNV	<i>Standard Normal Variate</i>
UdeS	Université de Sherbrooke
UV	Ultra-violet

1. INTRODUCTION

1.1. Mise en contexte et problématique

De manière globale, le coût de la qualité représente à lui seul environ 25% du prix de vente d'un produit [1], ce qui en fait un facteur extrêmement important. Plus précisément, dans le domaine pharmaceutique, la santé des consommateurs dépend directement de la qualité des produits, ainsi un suivi rigoureux est fait avant la distribution.

En 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA), a publié un guide visant à promouvoir l'implantation des *Process Analytical Technologies* (PAT) dans l'industrie pharmaceutique [2]. Ceux-ci permettraient d'avoir un meilleur contrôle de la qualité et un suivi directement sur la ligne de production. Cette initiative de la FDA a fait que les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ont saisi l'opportunité d'implanter des PAT, dans le but de réduire leurs temps de cycle, de diminuer les rejets, d'augmenter l'automatisation, pour augmenter la qualité de manière globale.

Actuellement, un lot en production est échantillonné de façon stratégique de manière à représenter le mieux possible le lot complet [3]. Sur un lot de plusieurs millions de produits finis, un pourcentage très faible est testé. Le lot est alors entreposé en attendant les résultats des tests, ce qui génère des coûts de stockage. Dans le cas où le nombre de défauts détectés est supérieur à la tolérance autorisée (AQL), le lot est soit trié manuellement ou entièrement rejeté. Les pertes temporelles et financières de cette méthode étant conséquentes, le groupe en charge des PAT de Pfizer en collaboration avec l'Université de Sherbrooke a pris l'initiative de développer un système automatique de tri capable de tester l'intégralité des lots, sans pour autant être un goulot d'étranglement pour la chaîne de fabrication.

Le projet a été réalisé en collaboration avec Proditec, un fabricant des systèmes de tri automatisés pour comprimés et gélules. Actuellement, leurs appareils fonctionnent avec des caméras couleur, capables de détecter les défauts cosmétiques (couleur ou forme) et d'éjecter les produits non conformes. Le but du partenariat est de collaborer avec ce fabricant pour

installer en plus de la caméra une sonde, qui servira à détecter les non-conformités de type défaut de composition ou d'humidité et détecter les produits étrangers. Une fois le système testé, il sera installé sur les lignes de fabrication, et permettra une analyse à haute vitesse des produits.

1.2. Définition et objectifs du projet de recherche

La méthode actuelle de contrôle qualité qui analyse une faible proportion des produits finis entraîne des pertes financières, majoritairement à cause du temps passé sur l'analyse par le personnel de laboratoire. De plus, il peut arriver que le lot entier soit rejeté, ce qui crée des impacts économiques négatifs supplémentaires étant donné le coût des matières premières, de fabrication et d'élimination des déchets pharmaceutiques. Le but de ce projet est de proposer un système d'analyse automatique capable de respecter les normes industrielles, dans l'optique d'améliorer le suivi de la qualité des produits finis pharmaceutiques solides et éviter les contaminations croisées.

Ce projet de recherche a pour objectifs :

- 1) De vérifier s'il est possible d'analyser à haute vitesse des comprimés, et notamment :
 - a) Leur teneur en principe actif (API),
 - b) Leur humidité,
 - c) D'autres paramètres intrinsèques (dureté, enrobage).

- 2) De proposer des modèles de quantification et classification permettant l'étude des paramètres cités ci-avant grâce à :
 - a) L'utilisation de prétraitements mathématiques appliqués sur le spectre infrarouge pour mettre en avant les informations utiles,
 - b) L'utilisation de modèles multivariés.

Les sondes NIR, entre autres, sont actuellement utilisées pour détecter certaines non-conformités sur les comprimés pendant la fabrication. Néanmoins, les mesures réalisées sont

faites sur quelques échantillons seulement. À la lumière de cela, au système d'inspection le plus compact de Proditex a été ajoutée une sonde NIR. C'est sur ce nouvel équipement unique développé spécialement pour les tests et combinant l'analyse visuelle et proche-infrarouge qu'ont été étudiées la faisabilité, la précision et la justesse de l'analyse de 100% des produits à haute vitesse dans le but d'éliminer la contamination croisée et les défauts de fabrication. À travers les tests, je tenterai de répondre à la question suivante :

Est-il possible, à haute vitesse, d'analyser l'intégralité des comprimés d'un lot ?

Dans le but de bâtir la méthode de mesure et d'analyse permettant de tester 100% des comprimés, des échantillons expérimentaux ainsi que des échantillons commercialisés ont été utilisés. La calibration du système a été faite à partir de produits dont les paramètres souhaitant être prédits sont connus. Enfin, les tests effectués et les résultats découlant montreront la précision et justesse de mesure de l'équipement et ses limites de détection.

1.3. Plan du document

En plus de l'introduction, ce mémoire de maîtrise de recherche comporte huit parties. Dans un premier temps (partie 2), une étude théorique du sujet est présentée, traitant d'abord le thème dans sa globalité, puis se précisant autour du sujet avec les parties autour des spectromètres infrarouge et de la chimométrie.

La partie 3 est une revue de la littérature autour de l'utilisation de la spectroscopie proche-infrarouge pour la caractérisation d'un ingrédient, de l'humidité et de l'enrobage, avec une précision pour l'analyse en-ligne.

Dans la partie 4 seront présentés le matériel et les équipements utilisés pour les tests suivants.

Les parties 5, 6, 7 et 8 présentent la méthodologie et les résultats obtenus pour les différents tests effectués pendant ma maîtrise.

Finalement, la partie 9 est la conclusion qui mettra en avant les contributions scientifiques originales des travaux de recherche.

2. CADRE DE RÉFÉRENCE

2.1. Le maintien de la qualité dans l'industrie pharmaceutique

Pour maintenir la qualité dans l'industrie pharmaceutique, les agences et réglementations imposent aux industriels de suivre des pratiques appelées les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Elles portent sur tous les aspects du processus de production et de contrôle [4] :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées,
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés,
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié,
- Des installations suffisantes et qualifiées,
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés,
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot,
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations,
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le contrôle des BPF.

Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Les principes des BPF sont résumés par les « 5 M » : [5]

- Main d'œuvre,
- Matériel,
- Méthodes,
- Matières,
- Milieu.

Malgré une obligation de suivre les BPF, un contrôle partiel des produits finis est effectué. Selon les normes de qualité en vigueur, la méthode d'échantillonnage statistique est utilisée. Les échantillons testés sont récoltés pendant la fabrication, selon un plan d'échantillonnage [3,6]. Les plans d'échantillonnage sont définis par des procédures propres à chaque produit, validées par les experts, et modulables au gré de l'expérience du manufacturier.

Les tests faits sur les comprimés unitaires requièrent un nombre important d'opérations.

Les différents paramètres physico-chimiques analysés sur les produits sont entre autres la masse, la dureté, la friabilité, la teneur en principe actif, l'humidité, ainsi qu'un contrôle visuel permettant de vérifier que le produit est en bon état, notamment son enrobage.

Les méthodes d'analyse actuelles n'étant pas systématiques mais basées sur un échantillon récolté au milieu du lot, elles démontrent une faiblesse dans la fiabilité du contrôle. Ainsi, les industries et les administrations préfèrent une démarche plus sûre, et privilégient l'implantation des PAT [7].

2.2. Le procédé de fabrication de comprimés pharmaceutiques

Inventés par William Brockedon en 1843 [8], les comprimés sont définis comme étant « des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules » [9]. Ces produits peuvent être de diverses formes (ronde, ovale, oblongue), diverses tailles, couleurs, et enrobés ou non.

Il existe trois principales méthodes de fabrication des comprimés :

- la granulation sèche,
- la granulation humide,
- la compression directe.

Les deux premières sont les plus anciennes. Elles ont recours à une étape de granulation entre le mélange des poudres et la compression servant à transformer la poudre en agrégat, et donc permettre une compression à des poudres n'ayant pas de propriétés compressibles ou avec un potentiel de ségrégation.

La compression directe est une méthode plus récente. Elle est possible grâce l'utilisation d'excipients compressibles et permet un gain de temps considérable [10]. Elle consiste en une succession de plusieurs étapes : le tamisage, le mélange, la compression et l'enrobage (optionnel). Ce procédé de fabrication est le plus simple à réaliser mais des précautions sont à prendre quant à la granulométrie des poudres à mélanger, afin d'éviter les problèmes de ségrégation. Aussi, pour la compression directe, la proportion de principe actif ne peut en général pas dépasser 30% de la masse totale [11]. En revanche, l'utilisation de la compression directe permet d'opérer avec moins de manutentionnaires, de réduire le temps de fabrication ainsi que les coûts associés comme l'énergie nécessaire et l'occupation des locaux, et par conséquent implique un avantage économique indiscutable. Également, dans le cas de certains produits, elle évite la dégradation

possible des poudres qui auraient été en contact avec de l'eau et chauffées si une granulation était opérée [11].

Dans la suite de cette partie, les étapes du procédé de fabrication des comprimés par compression directe seront expliquées.

2.2.1. Les ingrédients constituant les comprimés

Avec l'utilisation de la compression directe comme procédé de fabrication des comprimés, de nouvelles poudres ont été développées. Ces matières premières sont classées en plusieurs catégories, dont les plus communes sont présentées dans le tableau n°1 ci-dessous :

Table 1 : Principaux ingrédients constitutifs des comprimés [12]

Catégories des poudres	Rôle	% par rapport à la masse totale des excipients
Principes actifs (API)	Effet thérapeutique	-
Diluants	Permettent au produit solide d'avoir une taille convenable (rôle de remplissage)	70-90%
Liants	Permettent la cohésion des particules de poudres entre elles	5-10%
Délitants	Détruisent la structure compacte du comprimé en présence d'eau	5-10%
Lubrifiants	Améliorent l'écoulement des particules et facilitent la compression	0.5-5%
Colorants, édulcorants, agents sucrants, arômes	Rendent le produit agréable pour le consommateur	Restant

2.2.2. Le mélange

L'homogénéité d'une formulation est un facteur inhérent pour obtenir un produit de qualité. Si le mélange des poudres de principe actif et d'excipients n'est pas homogène, tout d'abord certains produits solides pourront être sous-dosés ou sur-dosés, mais également les caractéristiques physiques comme le temps de désintégration du produit après ingestion pourraient être erronées. Pour ces raisons, il est indispensable de mélanger les poudres dans un équipement adapté, à une vitesse précise pour assurer une bonne homogénéité du mélange final. L'état du mélange est un phénomène réversible qui peut après homogénéisation des poudres mener à un phénomène de démixage ou ségrégation qu'il faut à tout prix éviter, tant pendant l'opération de mélange que dans le transport des poudres à l'étape suivante. « La ségrégation peut apparaître dans un mélangeur quand les différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre elle dans une certaine partie du mélangeur. » [13]. Il existe plusieurs catégories de mélanges :

- Le mélange par convection : Les poudres sont insérées dans un récipient immobile équipé d'un axe mobile qui sert de mélangeur. Ce type de mélange a pour principe d'utiliser des mécanismes de convection. La figure n°1 ci-après schématise ce mécanisme.

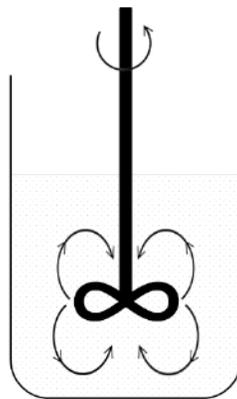


Figure 1 : Schéma d'un mélangeur par convection

- Le mélange par cisaillement : « dans ce cas, apparaissent des plans de glissement de couches de particules dans le mélange sous une action mécanique. Le mouvement relatif de ces plans implique un brassage des particules avec une efficacité intermédiaire entre le mécanisme de convection et celui de diffusion. » [13].
- Le mélange par diffusion : une enceinte remplie des différentes poudres tourne autour d'un axe à une vitesse optimale. En inclinant les poudres au-delà de l'angle de repos, un écoulement apparaît [14].

Le bon mélange des poudres dépend de plusieurs paramètres :

- Le volume de remplissage du mélangeur,
- le temps de mélange,
- la vitesse de rotation,
- la méthode de charge utilisée pour insérer les poudres,
- l'angle d'inclinaison du mélangeur.

Les mélangeurs par diffusion les plus courants sont les mélangeurs en V et les mélangeurs à double cône. Dans la figure n°2 est montré un exemple de mélangeur en V.

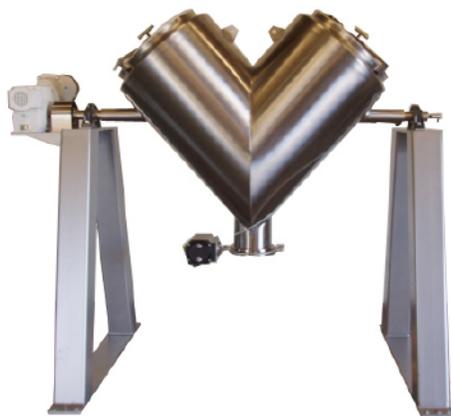


Figure 2 : Exemple d'un mélangeur en V [15]

2.2.3. La compression

La compression est l'étape du procédé de fabrication suivant le mélange. Elle permet de transformer un mélange de poudres libres en comprimés individuels. Il s'agit de la dernière étape de fabrication ayant pour enjeu de délivrer des produits dosés correctement et rencontrant les spécifications de qualité. La vitesse typique de cette étape est de 60 000 à 168 000 comprimés par heure.

En entrée de presse, une trémie est remplie par la poudre à compression. Celle-ci descend jusqu'au sabot d'alimentation, ou *feed frame*, composé d'une ou plusieurs pales tournantes ayant pour rôle d'alimenter la poudre en continu dans les matrices. Une fois ces matrices remplies, deux poinçons viennent par-dessus et dessous comprimer la poudre, formant ainsi un produit solide.

Même si l'on s'est assuré que l'étape du mélange produisait une poudre homogène, il reste néanmoins des risques de démixage pendant l'étape de compression. Si la poudre d'entrée se ségrège au niveau de la trémie ou du sabot d'alimentation, les comprimés pourront être sous-dosés ou sur dosés. Également, un dé-mélange des excipients pourrait également mener à une compression de mauvaise qualité, à cause notamment d'un mauvais dosage de liants dans la poudre.

2.2.4. L'enrobage

Parfois, le procédé de fabrication de comprimés s'arrête après l'étape de compression. Dans certains cas, il est nécessaire d'enrober les produits avec une enveloppe pour plusieurs raisons:

- 1) Couvrir un mauvais goût, une mauvaise odeur ou couleur,
- 2) Améliorer l'apparence cosmétique,
- 3) Faciliter l'identification des produits,

- 4) Protéger le médicament d'un milieu gastrique acide,
- 5) Protéger le médicament de l'environnement (lumière, humidité, air),
- 6) Contrôler la libération du médicament.

Les deux types d'enrobages les plus courants sont l'enrobage au sucre et l'enrobage par un revêtement comestible aqueux (ou *film-coating*).

Ce premier est constitué de plusieurs étapes d'une durée totale d'environ 8 heures qui permet à son issue d'obtenir des comprimés très colorés et brillants ayant un gain de masse de 60 à 80% par rapport au noyau [16]. Néanmoins, de plus en plus d'industries privilégient le *film-coating* pour des raisons de gain de temps, d'argent et de facilité de mise en œuvre. Le *film-coating* consiste à vaporiser une solution d'enrobage sur un lot de comprimés en rotation et chauffés ; au contact avec les produits, la solution sèche, laissant place à une fine couche sur la surface du comprimé. La durée moyenne d'une étape de *film-coating* est d'une heure et demie. Le gain de masse d'un produit par rapport à son noyau est de 2 à 3% [17].

La solution d'enrobage aqueuse est composée d'un solvant, d'un polymère, d'un colorant et d'un plastifiant. La fonction du polymère est de définir les propriétés physiques et chimiques du revêtement. Les polymères utilisés dans les solutions d'enrobage peuvent être de deux types :

- non-entériques : HPMC, PVP, PVA, polyéthylène glycols ...
- entériques : CAP, Acrylate, HPMC Phtalate...

Les polymères entériques sont résistants à l'acide stomacal et se désintègrent dans l'intestin, ce qui peut avoir des effets intéressants dans le cas de certains produits pharmaceutiques [18].

Lors du procédé d'enrobage, beaucoup de paramètres entrent en compte pour assurer que la couche a la bonne épaisseur et les bonnes caractéristiques physico-chimiques,

notamment les paramètres de la solution (viscosité, homogénéité), de vaporisation (débit, surface couverte), et de mouvement du lot (vitesse de rotation et taux de remplissage du tambour).

Même dans le cas où un produit pharmaceutique est enrobé pour des raisons cosmétiques, il est important d'obtenir un enrobage de qualité, ayant la bonne épaisseur. En effet, un défaut visuel entraînerait une non-conformité et le lot serait rejeté. Pour les enrobages dits « utiles », c'est-à-dire répondant au moins aux critères 4 à 6 de la page précédente, l'enjeu est encore plus grand. Un défaut d'enrobage pourrait dégrader les substances actives et libérer le produit à une vitesse ou d'une manière inadaptées.

2.3. Les technologies d'analyses de procédés (PAT)

Dans une optique visant à réduire le coût de la qualité dans un contexte pharmaceutique, des initiatives concernant la surveillance et le contrôle des procédés ainsi que des produits ont pris naissance. La mise en œuvre d'une démarche qualité ne concerne plus uniquement l'échantillonnage de produits finis mais aussi le suivi des produits intermédiaires ainsi que des étapes de fabrication pour identifier les risques, les failles et ainsi minimiser les défauts de fabrication.

La démarche PAT a été mise en place par la FDA au cours du développement et de l'industrialisation de produits pharmaceutiques. Le déploiement de cette méthode a pour fin de faciliter la compréhension et la meilleure maîtrise des formulations et des procédés de fabrication de produits pharmaceutiques.

Dans un document publié par la FDA en 2004, les PAT sont définis comme étant « un système de conception, d'analyse et de contrôle de la fabrication par des mesures opportunes (c'est-à-dire pendant les procédés) des caractéristiques critiques de qualité et de performance des matières et procédés et en cours, dans le but d'assurer la qualité finale du produit » (traduit de l'anglais) [2].

Trois outils sont essentiels à l'implantation d'un projet PAT [19] :

- Des outils d'analyse : Spectroscopie proche-Infrarouge, spectroscopie Raman, ...
- Des outils d'analyse de données : DoE (Design of Experiments), MVDA (Multivariate Data Analysis),
- Des outils statistiques

Les PAT peuvent être implantées à n'importe quelle étape de fabrication ainsi qu'au nettoyage. Dans le tableau n°2 présenté ci-après sont cités des exemples de PAT ainsi que les technologies traditionnelles qu'ils remplacent.

Table 2 : Exemples de tests de contrôle qualité courants et les méthodes alternatives PAT [20]

Spécification	Test traditionnel	Durée du test traditionnel par échantillon	Nombre d'échantillons par analyste par jour	Test PAT	Durée du test PAT par échantillon	Nombre d'échantillons par analyste par jour
Dissolution	Test de dissolution	2 jours	8	NIR	1 s	Une personne en charge des mesures (>20 000 par jour)
Désintégration	Test physique	2 jours	24	NIR	1 s	
Dosage	HPLC	2 jours	24	NIR/RMN	1 s	
Dureté	Test physique	2 jours	24	NIR	1 s	
Uniformité	HPLC	4 jours	3	NIR	1s	
Teneur en eau	Karl-Fischer	2 jours	24	NIR/RMN	1s	
Apparence	Apparence	2 jours	48	Colorimétrie/NIR	1 s	
Identification	Infrarouge/UV	2 jours	12	NIR	1 s	

Un temps fixe supplémentaire indépendant du nombre d'échantillons à analyser est requis dans le cadre de l'utilisation des PAT ; un autre temps est nécessaire pour la création des modèles d'analyse et l'installation des équipements de contrôle.

2.4. La spectroscopie

La spectroscopie, largement utilisée dans les PAT, est l'étude des rayonnements électromagnétiques émis, absorbés et diffusés par la matière. Elle permet d'expliquer un nombre conséquent de phénomènes communs. À la fin du XVII^{ème} siècle, Isaac Newton introduit l'idée qu'un prisme de verre pouvait diviser un faisceau de lumière blanche en différentes couleurs, de nos jours appelées arc-en-ciel. Aujourd'hui, ce phénomène permet entre autres de caractériser des matériaux.

À l'origine, la lumière était considérée comme une onde électromagnétique (OEM). Bien que sa propagation soit bien décrite par la théorie ondulatoire de Huygens, cette hypothèse présente des limitations. À la même époque, Newton propose une théorie selon laquelle la lumière est constituée de corpuscules. Dans ce cas, le rayonnement se comporte comme un flux de particules, appelés photons, se déplaçant à la vitesse de la lumière. Au début du XX^{ème} siècle, Max Planck initie la théorie des quanta selon laquelle les échanges d'énergie entre le rayonnement et la matière se font par des quantités finies d'énergie appelées quanta. L'énergie rayonnée par la matière est proportionnelle à la fréquence du rayonnement avec lequel elle interagit.

En d'autres termes :

$$\Delta E = h \cdot \nu$$

ΔE l'échange d'énergie entre la matière et le rayonnement (J)
 h coefficient de proportionnalité, ou constante de Planck
 ν la fréquence du rayonnement (s⁻¹)

Équation 2.1 : Relation entre l'échange d'énergie et la fréquence du rayonnement

Quelques années plus tard, Albert Einstein et Louis de Broglie développent cette théorie, faisant le pont entre la mécanique classique et la mécanique quantique, et introduisent la notion de dualité onde-corpuscule [21]. Ce postulat implique que la lumière peut être décrite par sa fréquence ν et sa longueur d'onde λ , et qu'elle est composée de photons dont l'énergie est calculée par la relation de Planck-Einstein.

$$E = h \cdot \nu$$

E l'énergie du photon (J)
h la constante de Planck (J.s)
 ν la fréquence de l'OEM (s^{-1})

Équation 2.2 : Relation de Planck-Einstein

De Broglie affirme également que toutes les particules peuvent se comporter comme des ondes et qu'ainsi elles sont associées à une longueur d'onde de de Broglie :

$$\lambda = \frac{h}{p}$$

λ la longueur d'onde (m)
h la constante de Planck (J.s)
p la quantité de mouvement ($kg.m.s^{-1}$)

Équation 2.3 : Longueur d'onde de de Broglie

Tout système matériel, comme un atome ou une molécule, peut occuper un certain nombre d'états discrets dont chacun possède une énergie. Une OEM de fréquence ν_0 peut être absorbée par une molécule qui va passer d'un état dit « fondamental » à un état dit « excité ».

L'absorption n'est possible que si la différence entre les deux niveaux énergétiques est inférieure ou égale à l'énergie de l'onde incidente, soit que :

$$E_{excité} - E_{fond} \leq h \cdot \nu_0 = \frac{h \cdot c}{\lambda_0}$$

$E_{excité}$ l'énergie de l'OEM dans son état excité (J)
 E_{fond} l'énergie de l'OEM dans son état fondamental (J)
h la constante de Planck (J.s)
 ν_0 et λ_0 la fréquence et longueur d'onde du rayonnement (s^{-1} et m)
c la célérité de la lumière (en $m.s^{-1}$)

Équation 2.4 : Application de la relation de Planck-Einstein

Une molécule peut également passer spontanément ou non d'un état excité à un état fondamental et par conséquent libérer une OEM. Pendant le phénomène d'émission, l'onde libérée est de fréquence ν_0 répondant à l'équation ci-dessus.

Dans certains cas, un choc entre la matière et une radiation de fréquence ν_0 renvoie le photon incident dans une autre direction, avec ou sans changement de son énergie. Ce phénomène est appelé diffusion. Lorsque l'énergie n'est pas changée, le choc est élastique, et cela correspond à la diffusion de Rayleigh. Lorsque le photon incident donne ou prend de l'énergie au système, le choc est inélastique et cela s'appelle la diffusion Raman [22].

La figure n°3 ci-dessous présente ces trois phénomènes qui sont étudiés en spectroscopie.

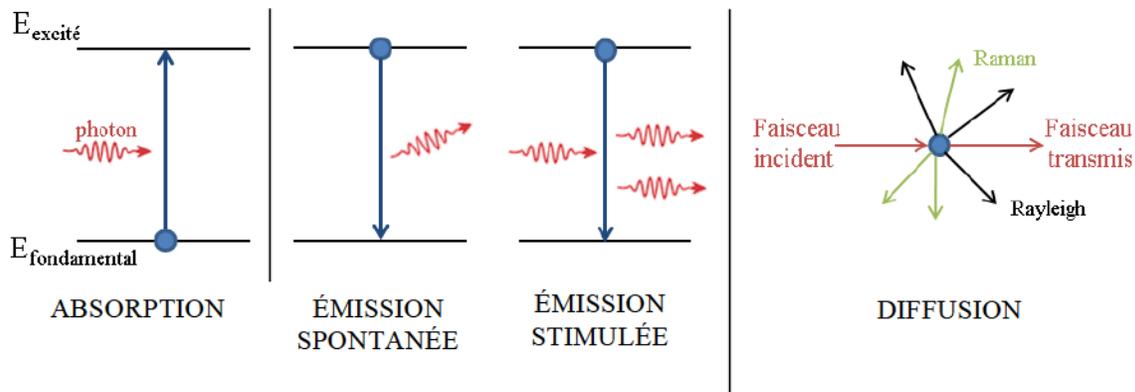


Figure 3 : Trois phénomènes étudiés en spectroscopie : absorption, émission et diffusion [23]

Lorsqu'une molécule absorbe un quantum d'énergie E répondant à la loi de Planck-Einstein, E peut être décomposé en trois termes : électronique, vibrationnel et rotationnel. En considérant l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie propre d'une molécule suit la relation suivante :

$$E = E_e + E_v + E_r$$

E_e l'énergie électronique
 E_v l'énergie vibrationnelle
 E_r l'énergie rotationnelle

Équation 2.5 : Décomposition de l'énergie propre d'une molécule

L'énergie rotationnelle est associée aux rotations de la molécule autour d'un axe passant par le centre d'inertie. L'énergie vibrationnelle s'associe aux mouvements des atomes autour de leur position d'équilibre.

Ainsi, en regardant les ordres de grandeur des énergies vibrationnelles, rotationnelles et électroniques, il est possible de savoir quels domaines de la lumière peuvent les étudier. Pour cela, il est nécessaire d'observer le spectre de la lumière présenté en figure n°4.

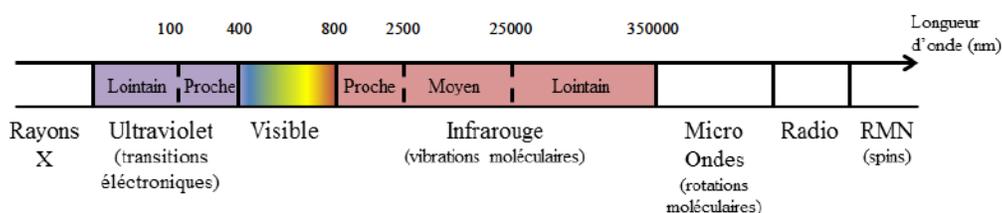


Figure 4 : Spectre de la lumière [23]

Les résultats sont présentés dans le tableau n°3.

Table 3 : Types de transitions et domaine du spectre lumineux observé

Transitions	Ordre de grandeur de l'énergie	Ordre de grandeur de la longueur d'onde associée	Domaine du spectre lumineux
Électronique	10 eV	100 nanomètres	UV-visible
Vibrationnelle	0.1 eV	10 micromètres	Infrarouge
Rotationnelle	0.001 eV	1 millimètre	Micro-ondes

2.5. La spectroscopie proche-infrarouge (NIR)

Le NIR est une subdivision du domaine de l'Infrarouge qui se situe entre le visible et l'Infrarouge-Moyen, dont les longueurs d'ondes sont comprises entre 780 et 2500 nm

[24]. La spectroscopie NIR est actuellement très utilisée dans l'industrie pharmaceutique [25].

Lorsque les molécules sont soumises à un rayonnement électromagnétique du domaine de l'infrarouge, elles vibrent et modifient les distances interatomiques et les angles. Dans un cas simple d'une molécule diatomique, le mouvement de vibration est souvent modélisé par un oscillateur harmonique.

La fréquence d'oscillation ν lorsque deux masses m_1 et m_2 sont écartées l'une de l'autre est définie par la loi de Hooke [26] :

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \begin{array}{l} \nu \text{ en s}^{-1} \text{ ou Hz} \\ k \text{ la constance de force de liaison en} \\ \text{kg.s}^{-2} \\ \mu \text{ la masse réduite en kg} \end{array}$$

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

Équation 2.6 : Loi de Hooke

D'après cette loi, la fréquence de vibration est proportionnelle à k et inversement proportionnelle à μ . Néanmoins, ce modèle ne permet pas d'expliquer tous les phénomènes et une meilleure description est obtenue avec un modèle anharmonique.

Ci-dessous sont présentés les courbes d'énergie en fonction du déplacement pour des modèles harmoniques et anharmoniques (courbe de Morse) ainsi que l'énergie en fonction de la longueur de liaison entre deux atomes. Les modèles harmoniques et anharmoniques sont représentés dans la figure n° 5.

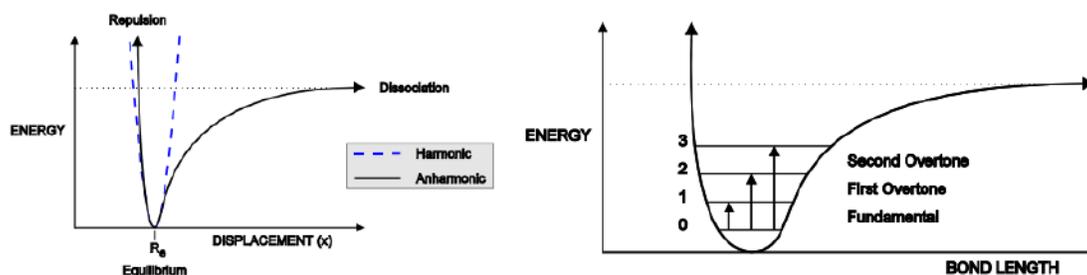


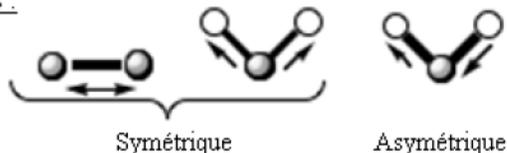
Figure 5 : Modèles harmonique et anharmonique [27]

La transition entre 0 et 1 forme un pic d'absorption appelé fondamental, les transitions entre 0 et 2 (et ainsi de suite) forment des pics d'absorption appelés harmoniques 1, 2 etc. Un spectre NIR regroupe les harmoniques des bandes de combinaison (dans le cas d'interaction entre les modes de plusieurs liaisons).

Au contact d'un rayonnement proche-infrarouge, les molécules vibrent de plusieurs manières différentes en même temps. Par exemple, les atomes du groupement méthylène (CH_2) vibrent de six manières : élongation symétrique ou non, cisaillement, torsion, balancement, agitation [28].

La représentation schématique de ces modes de vibration est faite dans la figure n°6.

Elongations :



Courbures ou déformations :

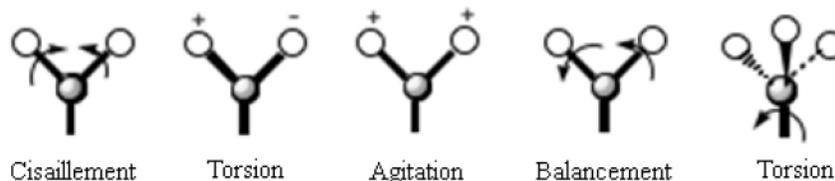


Figure 6 : Types de vibration des molécules [29]

Lorsqu'elle entre en contact avec un échantillon, la lumière est absorbée, transmise ou réfléchi. On procède habituellement par transmission avec des matériaux transparents, et par réflectance pour les solides [30]. La figure n°7 schématise les faisceaux transmis et réfléchis.

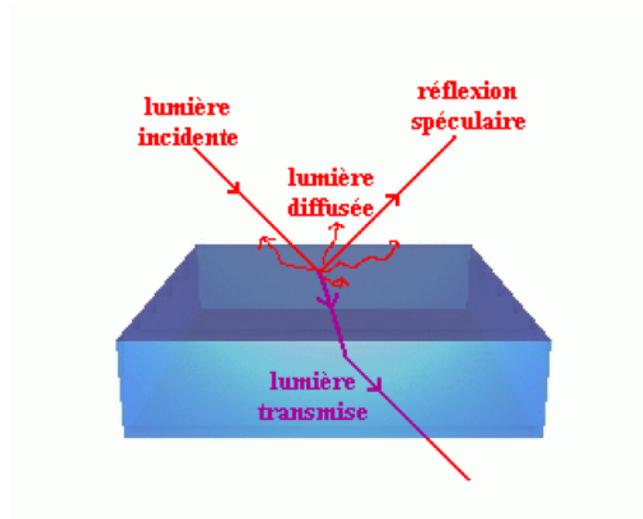


Figure 7 : Processus de la lumière au contact d'un échantillon [31]

Lorsque le spectromètre fonctionne en transmission, il mesure la lumière transmise à travers l'échantillon analysé. La transmittance T est reliée à l'absorbance A par la relation suivante.

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) = \log\left(\frac{I_0}{I_T}\right)$$

I_0 intensité énergétique émise à une longueur d'onde
 I_T intensité énergétique transmise (après passage par le milieu)

Équation 2.7 : Définition de la transmittance

Lorsque le spectromètre fonctionne en réflexion, il mesure l'intensité du rayon réfléchi. La réflectance représente le rapport de l'intensité du rayon réfléchi de façon diffuse et de l'intensité du faisceau incident :

$$A = -\log\left(\frac{1}{R}\right) = -\log\left(\frac{I_O}{I_R}\right)$$

I_O intensité énergétique émise à une longueur d'onde
 I_R intensité énergétique réfléchie

Équation 2.8 : Définition de la réflectance

2.6. Caractéristiques d'un spectromètre Infrarouge

De manière synthétique, un spectromètre NIR est constitué d'une source de rayonnement infrarouge, d'un dispositif de sélection de longueurs d'ondes, de capteurs et d'un système d'enregistrement. Les spectromètres NIR les plus utilisés sont séparés en deux catégories :

- à balayage,
- à transformée de Fourier (FT-IR).

2.6.1. Principe de fonctionnement des spectromètres à balayage

La spectrométrie à balayage est la technique la plus ancienne pour obtenir des spectres infrarouges. L'équipement se présente sous la forme d'un double faisceau dont un qui sert de référence. Une schématisation d'un spectromètre à balayage est présentée sur la figure n°8.

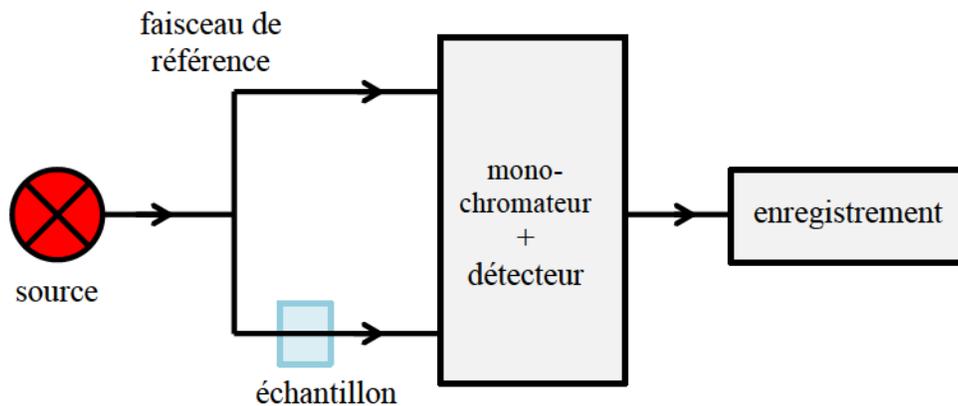


Figure 8 : Schéma d'un spectromètre à balayage [30]

La source lumineuse dépend de la région d'étude. Le monochromateur est placé après l'échantillon. Les formes les plus courantes de systèmes de dispersion utilisés dans les spectromètres à balayage sont les prismes et les réseaux de diffraction. Enfin, les capteurs assurent la conversion entre le signal lumineux et le signal électrique pouvant être traité. Pour la plupart des cas, en spectroscopie infrarouge, c'est une variation thermique qui est convertie en signal électrique.

2.6.2. Principe de fonctionnement des spectromètres à transformée de Fourier (FT-IR)

Tout comme les spectromètres à balayage, ceux à transformée de Fourier sont composés d'une source lumineuse, de capteurs et d'un système d'enregistrement. Néanmoins, le système dispersif est un interféromètre de Michelson. Les spectromètres FT-IR peuvent schématisés comme dans la figure n°9 ci-après.

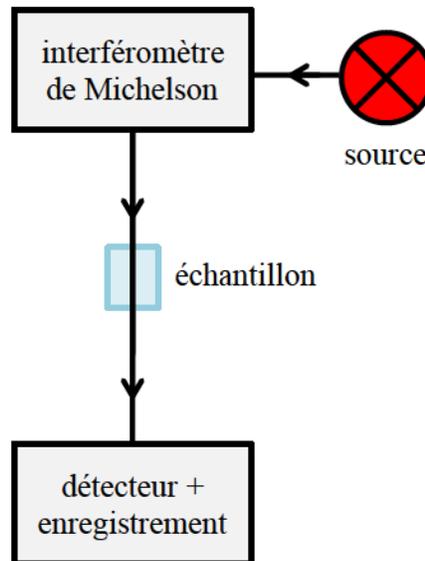


Figure 9 : Schéma d'un spectromètre FT-IR

La source lumineuse dépend de la région d'étude. La lumière est dispersée par un interféromètre de Michelson (plus de détails sont donnés dans la partie 2.6.5) puis arrive à l'échantillon. La lumière réfléchie ou transmise est récupérée par un détecteur et analysée.

2.6.3. Les sources lumineuses

Dans les spectromètres infrarouge-moyen, les sources de lumière les plus utilisées sont le Globar, constitué de carbure de silicium chauffé à plus de 900°C, ou la céramique chauffée à 1300°C [32]. Pour faire de la spectroscopie proche-Infrarouge, il faut utiliser une source à plus haute température. La majorité des spectromètres NIR utilisent une lampe tungstène-halogène [33].

2.6.4. Les prismes et les réseaux de diffraction

Les prismes et réseaux de diffraction sont les dispositifs de dispersion de la lumière utilisés dans les spectromètres à balayage.

Un prisme est un bloc de verre taillé, traditionnellement composé de trois faces et une base triangulaire, mais pouvant avoir d'autres formes plus complexes selon les besoins. Au contact de la première surface, la lumière se diffracte en plusieurs bandes selon leur longueur d'onde. En sortie de prisme, le faisceau se diffracte à nouveau, permettant une dispersion nette. Un exemple avec la lumière blanche est présenté dans la figure n°10 ci-après.

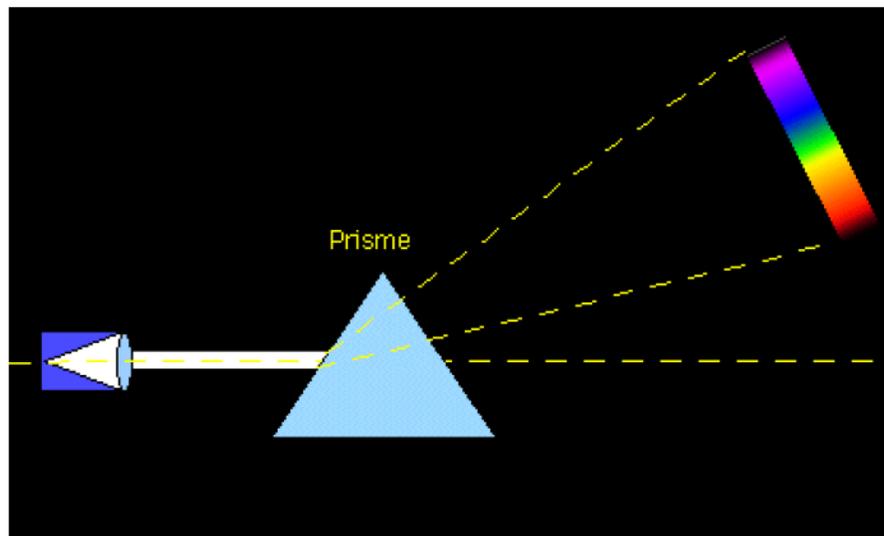


Figure 10 : Le prisme [34]

Une autre alternative beaucoup plus pratique et permettant une dispersion plus variée est le réseau de dispersion. Il s'agit d'un dispositif composé d'une série de fentes ou de rayures permettant de diffracter la lumière à cause de la répétition de la structure optique. Dans la figure n°11 est montré un exemple de dispersion de la lumière blanche par réseau avec une série de fentes ou de rayures.

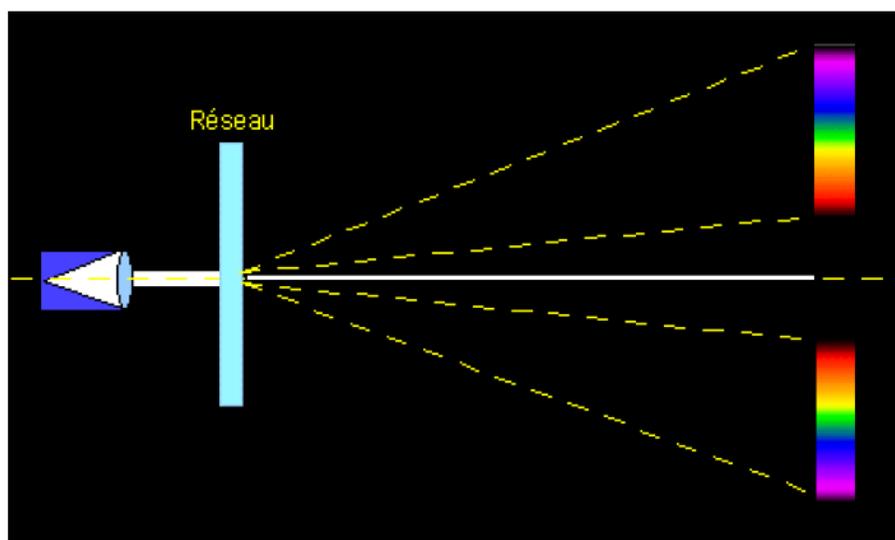


Figure 11 : Le réseau de diffraction [34]

2.6.5. L'interféromètre de Michelson

L'interféromètre de Michelson est le dispositif de dispersion de la lumière employé dans les spectromètres FT-IR seulement. Il est composé de deux miroirs, dont un est mobile, et d'une lame semi-réfléchissante, appelée lame séparatrice. En fonctionnement, la source émet un rayon vers la séparatrice. Ce rayon est divisé en deux rayons avec chacun ayant idéalement une intensité égale à la moitié de celle du rayon de départ. Un des deux faisceaux est réfléchi par un premier miroir, l'autre par un miroir mobile en translation et rotation. La recombinaison de ces faisceaux forme un interférogramme. Après des opérations mathématiques (transformées de Fourier), l'interférogramme est converti en spectres. Sur la figure n°12 ci-après est présenté le chemin de la lumière dans le cas d'un interféromètre de Michelson en « lame d'air », lorsque le miroir mobile subit une translation.

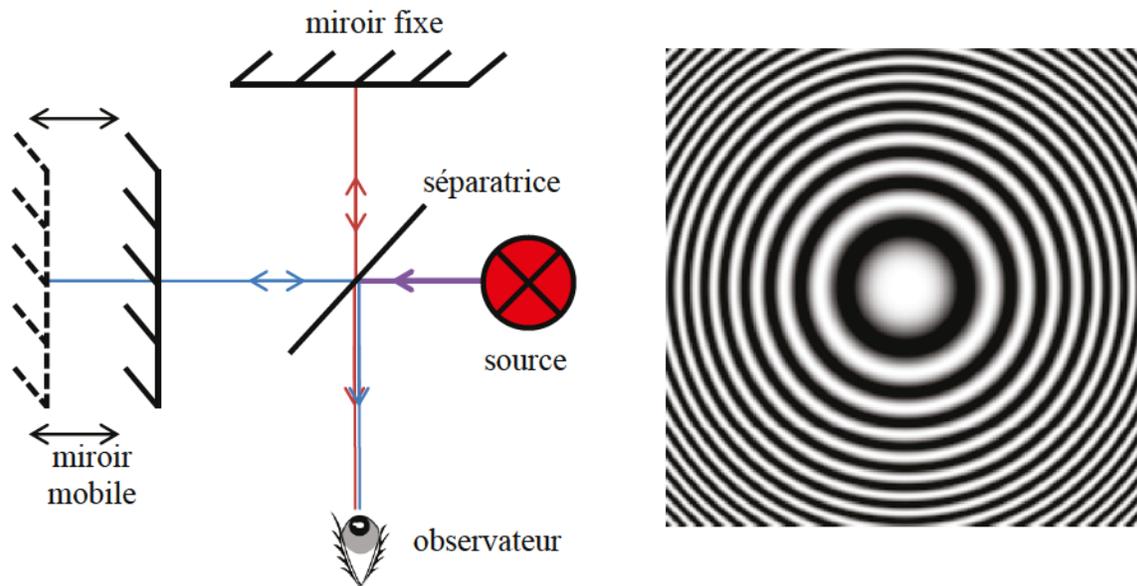


Figure 12 : Michelson en lame d'air [26]

2.6.6. Les fibres optiques

Fréquemment employées dans la téléphonie, les fibres optiques font partie intégrante des spectromètres Infrarouge puisqu'elles sont utilisées pour transporter la lumière de la source à l'échantillon. Malgré leur coût élevé, les avantages des fibres optiques sont nombreux :

- Peu de perte de signal,
- Pas d'interférence,
- La capacité de transporter beaucoup d'information,
- Légèreté.

Leur principe de fonctionnement est basé sur la loi de Snell-Descartes (Équation 2.9) sur la réfraction qui explique le rapport mathématique entre l'angle d'incidence d'un rayon

lumineux et son angle réfracté par un changement de milieu. La figure n°13 présente le fonctionnement de la fibre optique.

$$n_1 \sin(\theta_1) = n_2 \sin(\theta_2)$$

n_1 (resp. n_2) indice du milieu 1 (resp. 2)
 θ_1 (resp. θ_2) angle d'incidence (resp. de réfraction)

Équation 2.9 : Équation de Snell-Descartes

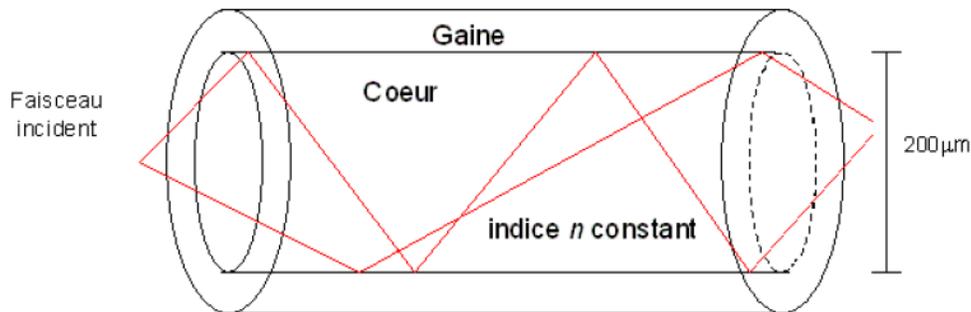


Figure 13 : Schéma d'une fibre optique [35]

2.6.7. Les récepteurs

Les récepteurs ou détecteurs utilisés réagissent au rayonnement infrarouge. Ils se distinguent en deux catégories : les récepteurs thermiques et les récepteurs photoniques (ou photo détecteurs).

- Les récepteurs thermiques réagissent à un changement de température par le biais d'une variation d'une de leurs propriétés physiques (résistance électrique, charge de surface-capacité, etc.)
- Les photo-détecteurs fonctionnent en absorbant les photons infrarouges, générant des charges et créant un excès de courant dans le matériau. Bien que ceux-ci aient une sensibilité et une rapidité plus élevée que les récepteurs thermiques, ils nécessitent d'être refroidis pour éviter le bruit thermique.

Dans le tableau n°4 ci-après sont présentés des récepteurs couramment utilisés.

Les détecteurs utilisés dans les spectromètres se séparent en deux catégories : les univariés et les multivariés. Les premiers permettent d'obtenir une valeur en absorbance pour une longueur d'onde donnée. C'est le cas de beaucoup de spectromètres UV-visible. Les détecteurs multivariés permettent une valeur en absorbance pour plusieurs longueurs d'ondes. Les deux types de détecteurs multivariés courants sont les détecteurs CCD et les détecteurs *diode array*. Les deux sont composés d'un réseau de cellules photo-électriques, mais tandis que les CCD transfèrent les charges de chaque cellule à son voisin et récupèrent les charges à l'extrémité, les *diode-array* effectuent une lecture des charges accumulées sur chacune des cellules.

Table 4 : Exemples de récepteurs infrarouges [36]

Type de récepteur		Récepteur	Domaine de réponse spectrale (μm)	Température de fonctionnement (K)
Thermique	Effet thermoélectrique (thermocouples, thermopiles)		Dépend du matériau	300
	Résistance (bolomètres)			
	Expansion thermique (cellules pneumatiques)	Cellule de Golay, microphones à condensateur		
	Pyroélectricité	PZT, TGS, LiTaO		
Photo détecteur	Photoconductivité	PbS	1-3.6	300
		PbSe	1.5-5.8	300
		InSb	2-6	213
		HgCdTe	2-16	77
	Photovoltaïque	Ge	0.8-1.8	300
		InGaAs	0.7-1.7	300
		InAs	1-3.1	77
		InSb	1-5.5	77
		HgCdTe	2-16	77
	Extrinsèque	Ge : Au	1-10	77
		Ge : Hg	2-14	4.2
		Ge : Cu	2-30	4.2
		Ge : Zn	2-40	4.2
		Si : Ga	1-17	4.2
Si : As		1-23	4.2	

2.7. L'analyse multivariée

2.7.1. Principes généraux

La chimiométrie est l'utilisation de méthodes mathématiques et statistiques pour améliorer la compréhension de l'information chimique et corréler les critères de qualité avec les données d'instruments analytiques. Les motifs de données sont modélisés, et ces modèles sont ensuite appliqués de manière quotidienne à des données futures afin de prédire les mêmes paramètres de qualité. Le résultat de l'approche chimiométrique gagne en efficacité pour évaluer la qualité du produit. Cela peut conduire à des pratiques de laboratoire plus efficaces ou à des systèmes automatisés de contrôle de la qualité. Les seules exigences sont un instrument et un logiciel appropriés pour interpréter les motifs dans les données. La science de la chimiométrie donne aux spectroscopistes de nombreuses façons efficaces de résoudre le problème d'étalonnage pour l'analyse des données spectrales. La chimiométrie peut être utilisée pour améliorer le développement des méthodes et faire l'usage courant des modèles statistiques pour l'analyse des données.

Les spécifications applicables à la chimiométrie sont les suivantes :

- Une calibration importante et un choix réfléchi de la sélection des variables et des échantillons pour créer des modèles représentatifs, fiables et robustes,
- La validation et l'intégration des modèles permettant un contrôle des produits et une surveillance des procédés.

La chimiométrie comprend notamment les méthodes multivariées d'analyse de données. Ce sont des modèles multivariés dont nous parlerons dans les parties suivantes.

2.7.2. Prétraitements

L'application de prétraitements sur les données brutes est l'une des premières étapes à la construction d'un modèle multivarié. Elle permet de réduire la variabilité entre les spectres causée par des paramètres qui ne nous intéressent pas (par exemple les paramètres de type physique comme la densité) ou le bruit. Ainsi, la variabilité des paramètres d'intérêt sont mis en avant. Il existe une multitude de prétraitements mathématiques utilisés lors de travaux avec des modèles multivariés. Ce domaine suscite un fort intérêt en recherche et développement, puisque l'élaboration de nouveaux modèles permet d'extraire de l'information supplémentaire dans les données brutes. Les prétraitements les plus communs sont présentés ci-après.

Plusieurs outils peuvent réaliser une normalisation, leur fonctionnement général étant d'intensifier les variables en fonction de l'inverse de leur poids.

Le Standard Normal Variate (SNV)

Le prétraitement SNV proposé par Barnes et al. [37] montre une efficacité dans la correction des effets d'interférence. Le SNV est utilisé lorsque les variations de la ligne de base et de la trajectoire provoquent des différences entre les spectres autrement identiques. La figure n°14 ci-après représente l'allure de spectres avant et après traitement SNV.

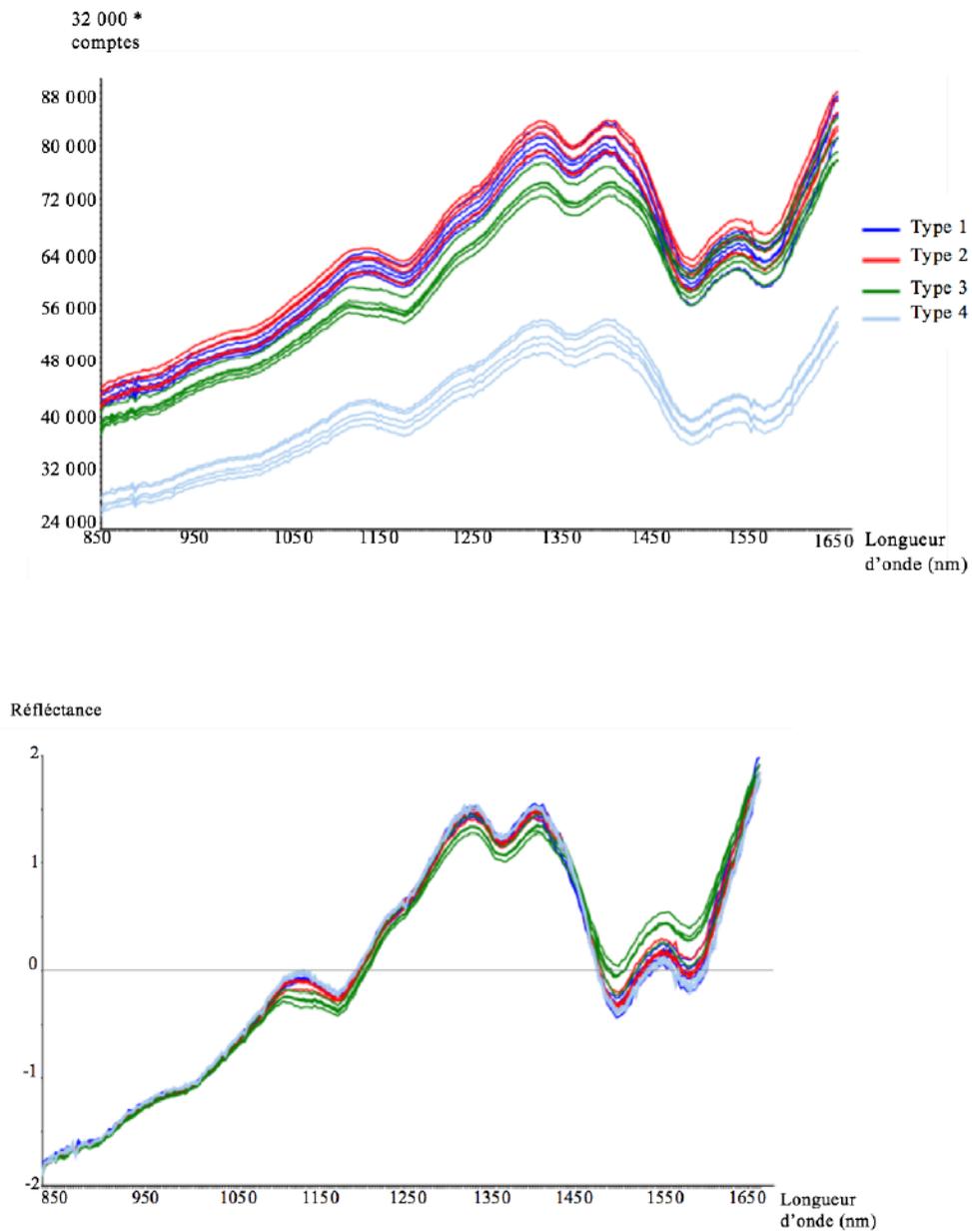


Figure 14 : Allures de spectres NIR avant et après prétraitement SNV (UnscramblerX 10.4)

La formule utilisée par le logiciel UnscramblerX (Camo, Oslo, Norvège) pour le SNV est la suivante [38].

$$x_{i,SNV} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n \left(x_{i,j} - \frac{\sum_{j=1}^n x_{i,j}}{n} \right)^2}{(n-1)}} \quad \begin{array}{l} n \text{ le nombre de variables} \\ x_{i,j} \text{ la valeur du } i^{\text{ème}} \text{ échantillon et } j^{\text{ème}} \text{ variable} \end{array}$$

Équation 2.10 : Formule du prétraitement SNV par UnscramblerX

Le centrage par la moyenne

Un deuxième prétraitement similaire au SNV est le centrage par la moyenne. À chaque valeur d'une variable est soustraite la moyenne de chaque variable. On obtient des données dont les variables ont pour moyenne zéro. Ensuite, il est possible de réduire les données. La figure n°15 schématise ce prétraitement.

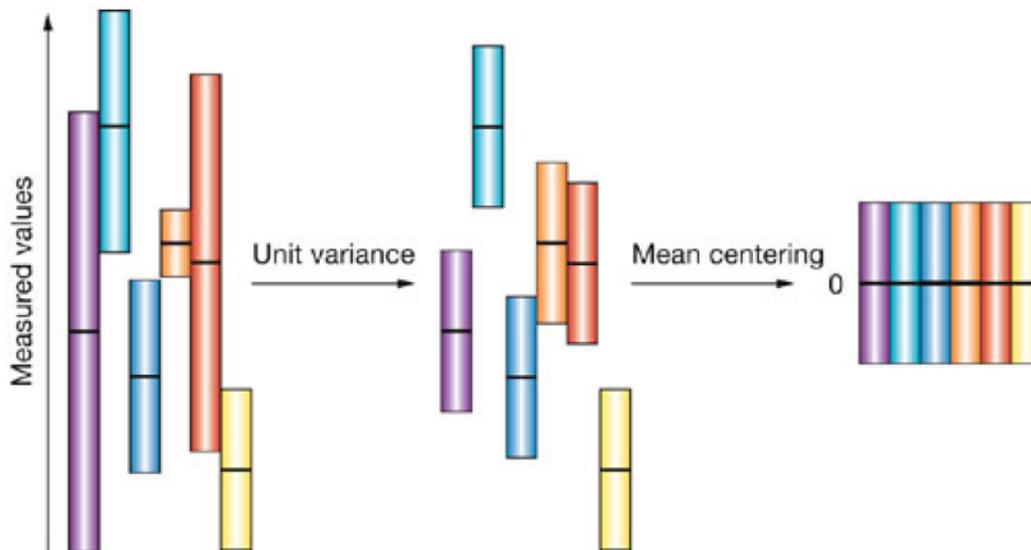


Figure 15 : Données après prétraitement centrage par la moyenne et réduction [39]

Les dérivées première et seconde

Les prétraitements par dérivées sont reconnus comme étant parmi les meilleures techniques pour lisser les données. La dérivée première mesure la pente d'un spectre en chaque point. La dérivée seconde mesure l'évolution de la pente du spectre. L'un des

algorithmes utilisés pour appliquer un prétraitement par dérivée est celui de Savitzky-Golay, dont voici les étapes [40] :

- Un intervalle de demi-largeur ℓ est choisi en fonction de la force de lissage souhaitée, sans pour autant perdre trop d'information spectrale. ℓ représente un nombre de points ;
- La moyenne $\bar{y}_{\ell+1}$ de la fonction est calculée sur l'intervalle $[1;2\ell+1]$;
- On définit un nouveau point de coordonnées $x = (\ell+1)$ $y_{\text{liss}} = \bar{y}_{\ell+1}$;
- L'intervalle est décalé d'un point puis le processus recommence à l'étape 2 jusqu'à la fin de la courbe.
- L'intervalle i est désigné comme étant $[i- \ell , i+\ell]$
- Pour chaque intervalle i est déterminé le polynôme P_i déterminé par une régression. Ce polynôme minimise l'erreur au sens des moindres carrés.
- La valeur lissée est définie par $y_{\text{liss}} = P_i(x(i))$
- La dérivée première ou seconde sont respectivement définies par $y'(i) = \frac{dP_i}{dx}(i)$ et

$$y''(i) = \frac{d^2P_i}{dx^2}(i)$$

Sur la figure n°16 est montrée l'allure de spectres avant et après dérivée première et seconde de Savitzky-Golay.

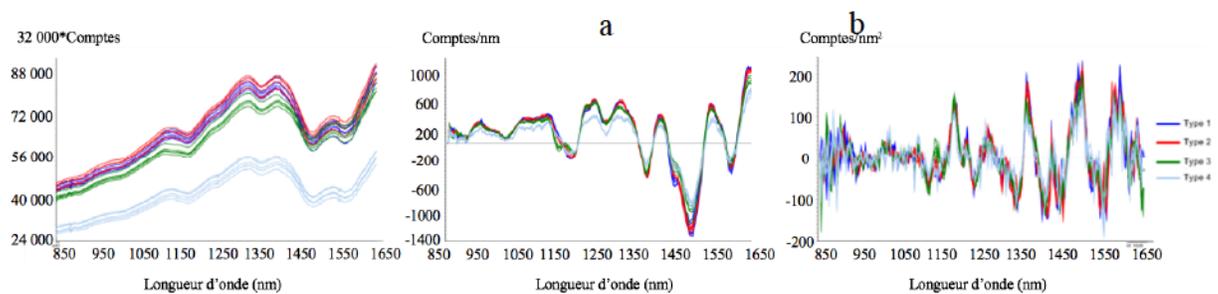


Figure 16 : Allures des spectres NIR avant et après prétraitement dérivée 1^{ère} (a) et dérivée 2^{nde} (b) (UnscramblerX 10.4)

2.7.3. Développement des modèles

Principal Component Analysis (PCA)

Le PCA est une méthode d'analyse qui permet de transformer des variables liées entre elles en nouvelles variables décorrélées les unes des autres. À l'origine, on a une matrice de J variables (température, pression, dimension, ...) et I observations (expériences, individus, ou autres). Le PCA va représenter une table multivariée de données en un plan de dimensions permettant une vue globale bien représentée. Cette analyse permet d'observer les tendances ou aberrations dans le jeu de données. Les matrices du PCA sont représentées dans la figure ci-dessous.

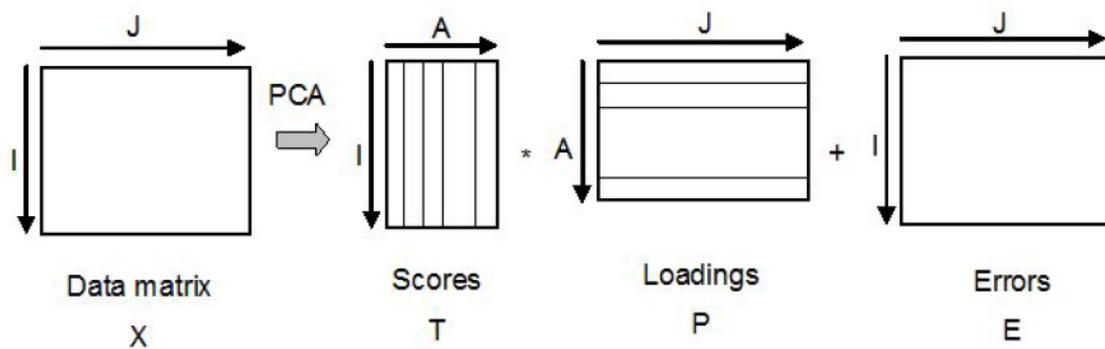


Figure 17 : Matrices du PCA [41]

Partial Least Square (PLS)

Lorsqu'une quantification est souhaitée, l'utilisation de la régression PLS est adéquate. Elle a été introduite par Herman Wold en 1975 pour la modélisation des ensembles de données complexes en termes de chaînes de matrices [42]. Cette régression fait appel aux mêmes fonctions que le PCA et permet en séparant le signal du bruit, d'effectuer une prédiction d'un grand nombre de variables indépendantes [43].

La méthode PLS cherche de nouveaux facteurs (appelés variables latentes, ou composantes) qui seront une combinaison linéaire des variables originales. La force du PLS est de mettre en relation deux matrices : X contenant les spectres, et Y contenant la variable à prédire.

Validations

La validation choisie peut être externe (à l'aide d'une base de donnée externe, non utilisée pour construire le modèle), croisée ou interne. Dans le cas de la validation croisée, on construit un modèle en cachant quelques données. Les données manquantes sont ensuite prédites ou classées, puis comparées aux valeurs d'origine.

Une méthode pour faire la validation par classification est la classification SIMCA.

Classification SIMCA

La classification SIMCA (pour *Soft independent modelling of class analogies*) est une méthode d'analyse statistique calibrée à partir d'échantillons répartis en plusieurs classes. Après avoir réalisé un modèle PCA par classe, la distance moyenne entre les échantillons de la classe et l'hyperplan, plan ou ligne est calculée. Cette distance est utile pour déterminer une distance limite ou critique pour la classification. Pour tester un échantillon externe, il sera soumis aux mêmes modèles, puis sa distance dans chaque modèle sera comparée à la limite définie pour dire s'il appartient ou non aux différentes classes.

Critères de choix des modèles

Afin d'évaluer des modèles MVDA, plusieurs indicateurs sont utilisés :

- Le coefficient R^2 est défini par la force d'une relation linéaire entre deux variables aléatoires. Sa valeur se situe entre 0 et sa meilleure valeur, 100%.
- Les erreurs quadratiques RMSEC, RMSECV et RMSEP (pour *root-mean square error of calibration, cross-validation* et *prediction*) sont observées. Elles mesurent la différence entre les valeurs prédites et mesurées et sont exprimées dans la même unité que les valeurs à expliquer. Plus leur valeur approche zéro, meilleur est le modèle.

2.8. Les systèmes d'inspection au conditionnement

Dans cette sous-partie seront décrits brièvement les systèmes d'inspection présents au conditionnement, en fin de ligne de fabrication. Des exemples de systèmes similaires à celui dont il est question dans ce mémoire sont présentés dans la section 4.2.

Il existe des systèmes d'inspection qui contrôlent les produits après que l'emballage soit fait, mais le type d'équipement utilisé dans notre cas réalise l'inspection lorsque le comprimé est hors de son emballage. Les types de défauts détectés sont traditionnellement la couleur et la forme, permettant d'identifier un produit étranger contaminant, mais certains dispositifs visibles et laser autorisent le contrôle des éclats, trous, changements de relief, un défaut d'impression ou de gravure.

Tous ces équipements fonctionnent avec une station visible, où le comprimé passe sous une caméra, et parfois dans les versions les plus complexes, un retournement du comprimé pour l'inspection de l'autre face, ainsi qu'un passage sous un laser pour réaliser une inspection 3D.

Les différences entre les différents systèmes d'inspection existants peuvent être classées en trois catégories :

- Un design différent, permettant un système plus ou moins compact, mais également un système de distribution et retournement des comprimés différent qui ferait par exemple qu'un système a une vitesse supérieure à un autre.
- Un logiciel plus ou moins performant, permettant de traiter un nombre de données par minute, et par conséquent modifierait le flux autorisé, mais également la qualité des traitements d'image.
- Le traitement des rejets qui dans un cas est en binaire (accepté, refusé), et parfois trinaire (accepté, refusé, décision indéterminée). Le logiciel du système donne traditionnellement plus d'informations sur le type de défaut détecté ainsi que des statistiques.

La particularité de chaque système d'inspection réside surtout dans le système de distribution des comprimés, clé essentielle pour que les produits soient correctement placés lors de l'inspection.

3. ÉTAT DE L'ART

La spectroscopie NIR est communément utilisée dans l'industrie pharmaceutique [44, 45], et à la base de nombreux travaux de recherche. Les paramètres physicochimiques habituellement testés par cette technologie sont l'uniformité, l'épaisseur d'enrobage [46], ainsi que l'humidité [47]. Dans cet état de l'art seront présentés des travaux ayant contribué à la quantification d'ingrédients (partie 3.1), au contrôle de l'humidité (partie 3.2) et à la mesure de l'enrobage (partie 3.3) de produits pharmaceutiques, et notamment les comprimés.

3.1. Spectroscopie NIR pour la quantification d'ingrédients

De nombreux travaux de recherche ont étudié la quantification d'un ingrédient par la spectroscopie NIR, que ce soit un principe actif ou non, dans les produits pharmaceutiques. Parfois, l'étude a été faite au sein du mélangeur afin de s'assurer un mélange homogène [48] ou au sein du sabot d'alimentation, en amont de la compression [49]. D'autres études rapportent une quantification d'un ingrédient sur les comprimés directement, en transmittance [50, 51, 52] ou en réflectance [53, 54]. Au maximum, le nombre d'échantillons testés ne dépassait pas 300. Bien que cette méthode soit plus rapide qu'une analyse traditionnelle en laboratoire, il reste difficile de tester une portion plus grande de comprimés.

Plus récemment, des tests ont été réalisés sur une quantité très importante de comprimés. Karande et al. [55] ont rapporté des tests de contrôle qualité via la spectroscopie NIR immédiatement après la compression. En revanche, la compression en question était opérée à une vitesse lente, produisant 100 comprimés par minute. Le contrôle en ligne requière une vitesse de test plus élevée si tout le lot doit être analysé. Järvinen et al. [56] ont travaillé sur le contrôle de comprimés contenant entre 20 et 30% massique d'API, en aval de la presse. Les scans étaient faits à plus haute vitesse que précédemment (25 000 –

125 000 comprimés par heure), mais seulement des moyennes de dix spectres étaient utilisées pour la calibration et un spectre sur vingt pour la prédiction, pour des raisons de réduction de taille des données. De cette manière, il est impossible de détecter les variations entre chaque comprimé. Dans notre cas, les comprimés ont été scannés à une vitesse variant entre 10 000 et 100 000 comprimés par heure, et chaque échantillon a été utilisé pour l'analyse, permettant un contrôle de chaque produit, et rendant possible l'éjection de mauvaises unités.

3.2. Spectroscopie NIR pour la détermination de l'humidité

Il a été montré que la teneur en eau de poudres influait sur la stabilité physique des comprimés [57]. Ainsi, des études ont été faites sur le contrôle de l'humidité des poudres [58, 59] par la spectroscopie NIR. Également, le contrôle de l'étape de granulation humide par cette même méthode est un sujet très courant [60, 61, 62].

Il est moins commun de faire le contrôle de l'humidité des produits finis. Pourtant, bien que la tolérance à l'humidité soit plus importante pour les comprimés que pour les poudres libres, elle constitue un enjeu important pour ces premiers afin de préserver leurs paramètres physiques [57]. Corredor et al. [59] ont comparé la spectroscopie NIR et la résonance micro-ondes pour la détermination de l'humidité dans les comprimés. La deuxième méthode donnait de meilleurs résultats. Puisque la spectroscopie NIR en réflectance a une faible profondeur de pénétration et que l'eau n'est pas homogènement distribuée dans les comprimés, il était difficile de faire une bonne prévision avec cette méthode.

Dreassi et al. [63] ont travaillé sur la quantification de l'humidité dans des comprimés à l'aide de spectroscopie NIR en réflectance. Parmi les résultats obtenus, une remarque a été énoncée au sujet d'une erreur importante dans la quantification de l'humidité lorsque celle-ci était inférieure à 2.5%. Dans les cas des études sur l'humidité des comprimés, au maximum quarante échantillons étaient utilisés. Aucune étude sur le contrôle de l'humidité en ligne n'a été trouvée dans la littérature.

3.3. Spectroscopie NIR pour la caractérisation de l'enrobage

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer l'épaisseur de l'enrobage de comprimés. Elles sont présentées dans le tableau n° ci-dessous [46] :

Table 5 : Méthodes de quantification de l'enrobage de comprimés

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Prises de mesures (épaisseur, diamètre et masse des comprimés)	Facilité d'opération	Ne prend pas en compte la variation du noyau ni les variations sur un même comprimé
Quantité d'enrobage consommée	Calcul simple par une pesée de la solution d'enrobage en diminution	Ne prend pas en compte les pertes de matière dans les tuyaux et le tambour de l'enrobeuse ni les variations entre les comprimés
Temps passé à enrober + débit de la pompe	Pas de matériel à utiliser, calcul simple	Ne prend pas en compte les pertes de matière dans les tuyaux et le tambour de l'enrobeuse ni les variations entre les comprimés
Quantité d'agent enrobant déposé	Calcul simple par une pesée du tambour contenant les comprimés	Ne prend pas en compte les pertes de matière dans le tambour de l'enrobeuse ni les variations entre les comprimés
Observation au microscope optique et microscope électrique à balayage (MEB)	Précis, permet de connaître la variation de l'enrobage sur la surface du comprimé	Coûteux. La découpe des comprimés peut altérer l'enrobage et fausser la mesure

La meilleure méthode reste le MEB, mais cette technique est coûteuse et destructive. Alors, de nombreuses études cherchent à quantifier l'enrobage des comprimés avec des techniques rapides et non-destructives.

Moes et al. [46] ont réussi à quantifier hors-ligne l'épaisseur de l'enrobage avec la spectroscopie NIR en réflectance. Le gain de masse était de 4 à 6%, tandis que le gain de masse courant dans l'industrie est seulement de 2-3%. Aussi, cette méthode hors-ligne ne permet pas de tester tous les comprimés d'un lot.

Certains tests en-ligne ont été faits, notamment par Pérez-Ramos et al. [64] qui ont analysé l'épaisseur d'enrobage par spectroscopie NIR en réflectance directement dans l'enrobeuse. Le but de ces tests était d'arrêter l'enrobeuse lorsque la quantité d'enrobage voulue était atteinte. Leurs tests ne permettaient pas d'éliminer les comprimés dont l'enrobage était trop épais ou trop fin.

Aucune étude sur l'analyse de l'enrobage en-ligne sur des comprimés finis n'a été identifiée.

4. ÉQUIPEMENTS ET MATÉRIEL

4.1. Le système de tri Teonys

L'équipement utilisé en tant que système de tri automatisé est le modèle "Teonys" (figure n° 18) de la société Proditex (France). Il s'agit du système le plus compact et le plus simple créé par le fabricant et est destiné aux comprimés et gélules. Il existe en deux versions : la première permet d'inspecter la surface supérieure et l'épaisseur du produit, la deuxième permet également, grâce à un système de retournement, d'inspecter la deuxième face du produit. Le système utilisé dans le cadre de cette maîtrise est la première version à laquelle a été ajoutée une sonde NIR en plus de la caméra couleur déjà présente, permettant une analyse visible et NIR à la fois.

Entièrement fait de matériaux respectant les bonnes pratiques de fabrication (acier inoxydable, polyoxyméthylène), ce système est composé d'un bol et d'une pelle vibrante par file, d'une trémie qui alimente les deux files, deux convoyeurs, de deux bacs de rejets. Il est équipé d'une caméra couleur linéaire et d'un écran tactile permettant la navigation dans le logiciel.

Le système Teonys permet d'obtenir un flux de produits allant jusqu'à 300 000 échantillons par heure au total pour les deux lignes en fonctionnement et des comprimés ronds de cinq millimètres de diamètre.



Figure 18 : Système de tri Teonys [65]

4.1.1. Le système de distribution des produits

Dans le but d'obtenir une répartition uniforme des produits sur le convoyeur, il est essentiel d'avoir recours à un système de distribution adapté et performant. Le point positif de ce système est son adaptation à une majorité de formes et tailles de comprimés ou gélules, grâce notamment à une interchangeabilité rapide et facile de parties en plastique. Les produits de plus de 12 mm de large ne sont pas acceptés, ainsi que les produits dont la hauteur est plus importante que la largeur.

Le système de distribution fonctionne de la manière suivante :

- Les produits sont alimentés dans une trémie.
- Au niveau de la chute de cette trémie, deux plateaux vibrants perforés (1) translatent les produits, tout en permettant d'éliminer la poussière.

- Une fois les produits à l'extrémité droite des vibrants, ils tombent dans deux bols en rotation (2) qui, par force centrifuge, les placent vers l'extérieur sur des plateaux (3).
- Des systèmes de fusil d'air permettent de rejeter vers le centre du bol tout échantillon qui ne soit pas bien positionné sur sa face stable.
- Les produits bien positionnés sont déposés sur des convoyeurs en mouvement (4).

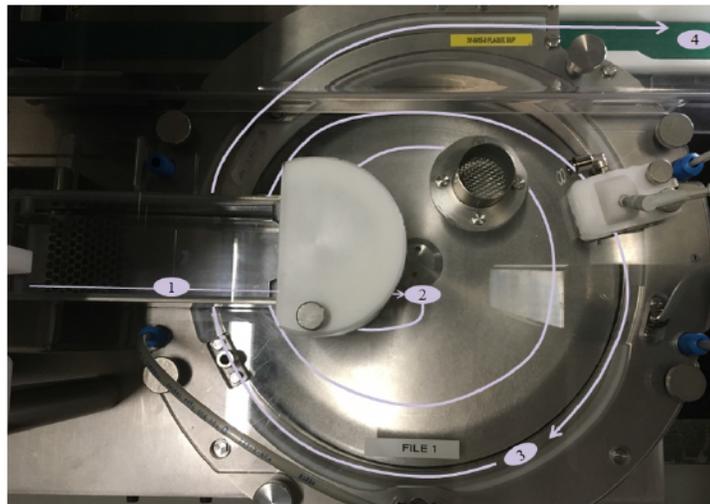


Figure 19 : Système de distribution de la Teonys

La fréquence de vibration des plateaux vibrants, ainsi que la vitesse de rotation des bols et des plateaux sont réglables manuellement par des potentiomètres. En concordance avec la forme du produit, une bonne combinaison entre ces trois paramètres doit être trouvée, permettant d'obtenir une distribution des produits homogène et régulière sur les convoyeurs.

Une fois sur les convoyeurs, les produits passent sous une caméra située à distance idéale pour qu'ils aient le temps de se stabiliser sur les convoyeurs tout en conservant la dimension compacte du système.

4.1.2. L'analyse des échantillons par la caméra couleur

Le système capture grâce à une caméra linéaire couleur de 4096 pixels l'image de la surface supérieure du produit et mesure son épaisseur grâce à un système de miroirs à 45° placés sur les côtés des convoyeurs.

Pour chaque image, le logiciel reconstitue une image de chaque comprimé. Cette image est comparée à celle d'échantillons de calibration, et un algorithme de décision choisit si le produit est accepté, rejeté ou recyclé.

4.1.3. Mécanisme de tri

En fonction de la réponse obtenue à l'algorithme, chaque produit est soit :

- **Accepté** : il continue son chemin jusqu'à la fin du convoyeur
- **Rejeté ou recyclé** : le logiciel envoie un créneau 0-5V qui active une des deux buses d'air. Il est possible de régler le délai entre la caméra et les buses ainsi que la durée d'ouverture de la buse d'air en fonction de la taille et forme des comprimés.

4.2. Autres équipements similaires

D'autres équipements réalisant les mêmes fonctions que la Teonys seule (sans la sonde NIR), à savoir une inspection visuelle sur les comprimés, existent sur le marché. Une comparaison de ces différents équipements a été faite et est présentée dans le tableau n°6.

Table 6 : Équipements de tri de comprimés sur le marché

Nom du système	Fabricant	Pays	Volume de l'équipement (m ³)	Surface au sol (m ²)	Vitesse pour des comprimés ronds de 5 mm (unités par heure)
Teonys	Proditec	France	1.83	1.18	300 000
TVIS-NS	Viswill	Japon	3.8	2	600 000
Spine	Sensum	Slovénie	4.4	2	360 000
Enclony	Planet 4.8	Corée du Sud	3.25	1.48	350 000

Malgré des vitesses plus élevées atteintes par d'autres équipements, la Teonys de Proditec reste le système de tri le plus compact, et permet d'être déplacée facilement et implantée dans un espace réduit. Elle est donc un système de vision intéressant pour y installer la sonde NIR.

Aucun équipement combinant à la fois l'inspection visuelle et la spectrométrie NIR n'a été trouvé sur le marché.

4.3. La sonde NIR VisioNIR

La sonde NIR utilisée pour ces tests est le VisioNIR LS de Visiotec GmbH (Allemagne). La source lumineuse utilisée est une lampe tungstène-halogène. Via une fibre optique, elle éclaire un échantillon placé en dessous à une distance avoisinant 30 mm. La lumière réfléctée par l'échantillon comportant les informations spectrales est récupérée et collimatée pour rentrer dans la fibre. Elle est ensuite transportée au détecteur de type diode-array InGaAs présent dans le spectromètre à balayage. Enfin, celui-ci crée une matrice spectrale pour chaque échantillon. Une représentation schématique résumée du fonctionnement de la sonde est présentée sur la figure n°20.

Pour une utilisation analytique, il est nécessaire d'importer, dans le logiciel de la sonde NIR, des modèles multivariés créés à partir d'un logiciel adéquat. Dans le cas d'une classification, où la réponse est si un échantillon appartient ou non à une classe donnée, le modèle de calibration est un PCA et la validation pour chaque échantillon se fait avec une

classification SIMCA. Il est possible de régler les tolérances, ici représentées par les seuils de signification de la classification. Dans le cas d'une quantification, un modèle PLS est nécessaire, et les réponses pour chaque échantillon sont calculées à partir d'une validation externe et comparée à des tolérances paramétrées par l'utilisateur.

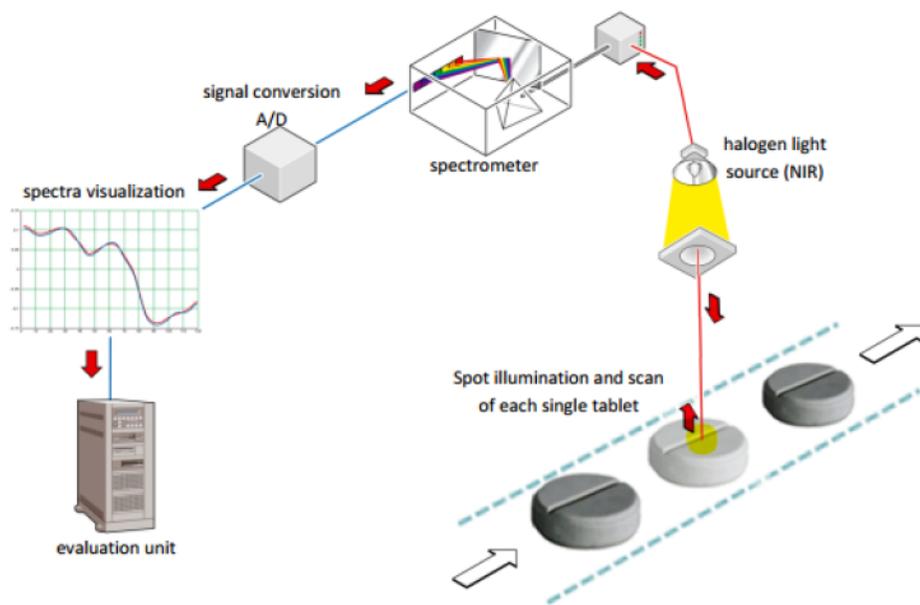


Figure 20 : Schéma de fonctionnement de la sonde VisioNIR [66]

4.4. L'intégration de la sonde sur la Teonys

4.4.1. Présentation du montage

Pour effectuer nos tests, la sonde VisioNIR a spécialement été intégrée sur la Teonys. Pour l'intégration de la sonde sur le système, le fusil d'air de recyclage a été remplacé par celui de rejet, et la zone de rejet originale par la sonde NIR.

Pour des raisons de facilité de mise en place pour une phase de tests, l'ordinateur faisant fonctionner le logiciel relié à la sonde a été conservé tel quel, placé dans l'enceinte du système de tri, et commandé via une machine virtuelle installée sur le logiciel de la Teonys.

Lors de l'intégration de la sonde, plusieurs dimensions ont été prises en compte. Celles-ci seront expliquées dans le paragraphe suivant.

4.4.2. Intégration de la sonde sur le support

Intégration mécanique

La Teonys ayant été conçue pour être compacte, peu de place était disponible dans son enceinte. Dans un premier temps, il fallait s'assurer que toutes les composantes de la sonde NIR rentraient dans la machine et que l'armoire électrique possédait assez de place. Des systèmes servant à tenir la sonde et les fibres optiques ont été réalisés. La contrainte pour les fibres était d'avoir un positionnement sans courbure ni angle trop aigu. Aussi, comme indiqué dans le tableau n°4, les détecteurs InGaAs fonctionnent aux environs de 300K. Pour des raisons de températures de fonctionnement et de stabilité thermique, le spectromètre et le détecteur ont été placés à l'extérieur de la Teonys, et un climatiseur a été ajouté. La partie électrique et l'ordinateur ont été introduits dans l'armoire électrique, derrière les panneaux d'acier inoxydable.

Intégration Automatique

Une fois la sonde installée, il a fallu s'assurer qu'elle prenne ses mesures lorsqu'un comprimé était situé en dessous. Le fusil d'air placé à cet endroit auparavant fonctionnait avec un créneau de 0-5V émis lorsqu'un comprimé était vu sous la caméra, et commandant d'envoyer de l'air après un certain temps (réglable dans les paramètres du logiciel). La sonde a été configurée de telle sorte à ce que lorsqu'un créneau était émis

(lorsque la caméra voyait un comprimé), un optocoupleur faisait le relais à la sonde VisioNIR qui prenait une mesure.

Intégration logicielle

L'intégration de la sonde sur le système de tri ne servant qu'à faire des tests de fonctionnement, la décision a été prise de ne pas intégrer le logiciel du VisioNIR dans celui de la Teonys, mais uniquement de l'ouvrir via une machine virtuelle. Également, les algorithmes ont été modifiés, permettant de faire le tri selon des critères visuels, et aussi sur les résultats de modèles MVDA de prédiction et classification créés sur un logiciel adapté et importés dans le logiciel du VisioNIR.

Intégration Électrique

Enfin, dans le but d'utiliser l'équipement dans nos laboratoires, des modifications électriques l'ont converti en 115V – 60 Hz, et conforme à la norme CSA Canadienne.

4.5. Les comprimés étudiés

Pour cette étude, deux types de comprimés ont été utilisés. Les premiers, appelés « multivitaminés », ont servi aux tests du chapitre 1. Ils ont directement été trouvés dans le commerce, ou à la pharmacie de l'usine. Leur composition est présentée dans la partie 4.5.1. D'autres comprimés, contenant en partie de l'Ibuprofène seront appelés « comprimés d'Ibuprofène ». Ceux-ci ont servi d'échantillons pour les tests des chapitres 2, 3 et 4. Ils ont été formulés à partir d'un produit déjà existant, qui a été simplifié pour l'étude. Le protocole de fabrication a été rédigé à partir de la fiche de fabrication de la formulation mère, et adapté selon les besoins de nos tests. Ces comprimés sont présentés plus en détail dans la partie 4.5.2.

4.5.1. Les comprimés multivitaminés

Les essais préliminaires ont été réalisés avec des échantillons déjà disponibles dans l'usine. Il s'agit de produits multivitaminés contenant chacun plus de vingt ingrédients. Les deux types de comprimés utilisés, appelés « A » et « B », ont des noyaux similaires, seuls quelques ingrédients et/ou teneurs diffèrent. Ils sont enrobés de la même couleur, ce qui aurait rendu impossible le tri avec la fonction visible du système. Les caractéristiques physiques de ces échantillons sont présentées dans le tableau n°7 suivant.

Table 7 : Propriétés physiques des comprimés multivitaminés

	Echantillons A	Echantillons B
Dimensions	19 x 8.3 x 7 mm	
Masse	1510 mg	1490 mg
Enrobage	Orange	
Gravure / Inscription	Oui	

4.5.2. Le comprimés d'Ibuprofène

Le noyau (tests des chapitres 2 et 3)

La formulation des comprimés utilisés pour cette étude est une version simplifiée d'une formulation de produits présents sur le marché. Elle a été choisie, pour son principe actif qui est communément utilisé, ainsi que sa facilité de fabrication. Les produits fabriqués sont composés d'Ibuprofène qui joue le rôle d'actif, et de cinq excipients. Cinq lots ont été réalisés, allant de 0 à 18% massique d'API. Tous les excipients sauf un (le lubrifiant) ont compensé les variations en actif. Les compositions des formulations sont présentées dans le tableau n°8 ci-après.

Table 8 : Composition des comprimés d'Ibuprofène

Ingredients	% massique				
	Teneur en Ibuprofène	0.00	2.00	8.00	15.80
Excipient A	82.37	80.40	75.66	69.12	67.4
Excipient B	11.85	11.80	10.96	10.06	9.70
Excipient C	2.39	2.40	2.19	2.01	1.95
Excipient D	2.39	2.40	2.19	2.01	1.95
Excipient E (lubrifiant)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Chaque lot a une masse de 12 kg, rencontrant la capacité du mélangeur en V à notre disposition. Lors de la compression, l'ordre d'introduction des lots fut le suivant: 2%, 8%, 18%, 0% et 15.8%. Pour observer l'influence de la dureté sur nos résultats, le lot de 15.8% a été compressé à deux duretés différentes, la première plus faible que la dureté des lots précédents, et la deuxième plus élevée. Le tableau ci-dessous donne la dureté visée ainsi qu'une moyenne de la dureté observée pour chaque lot, exprimée en Strong Cobb Unit (SCU) :

Table 9 : Dureté moyenne des comprimés d'Ibuprofène

Teneur en ibuprofène	0%	2%	8%	15.8% dureté 1	15.8% dureté 2	18%
Dureté cible (SCU)	15	15	15	10	20	15
Dureté observée (SCU) (moyenne de 3 échantillons par lot)	15	17.5	14.5	11.6	25.1	21.75

A la fin de chaque lot compressé, le suivant était introduit sans nettoyage ni vidange, laissant l'occasion d'obtenir des échantillons intermédiaires dits "de transition". En sortie de presse, les échantillons étaient récoltés dans des sacs plastiques toutes les minutes pendant 16 à 24 minutes (durée de compression d'un lot jusqu'à ce qu'il ne reste que la quantité minimum dans la presse pour son fonctionnement), et toutes les 15 secondes

pendant 4.5 minutes pour les échantillons de transition. Les caractéristiques physiques finales de ces échantillons sont présentées dans le tableau suivant.

Table 10 : Propriétés physiques des comprimés d'Ibuprofène

Dimensions	21 x 10.6 x 7 mm
Masse (moyenne)	1200 mg
Enrobage	Non
Gravure / Inscription	Non

Les échantillons décrits ci-dessus ont été utilisés pour les tests présentés aux chapitres 2 et 3.

L'enrobage (tests du chapitre 4)

Pour les tests du chapitre 4, les échantillons du lot 18% ont été enrobés dans une solution aqueuse orange. Pulvérisant à un flux de solution de 80 g/minute, l'enrobeuse a été arrêtée toutes les minutes pour recueillir 80-100 échantillons, de 0 à 16 minutes. A 16 minutes, les calculs préliminaires à partir du nombre d'échantillons à enrober, de débit et quantité de solution ont évalué le gain de masse à 3%, une valeur communément utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

5. CHAPITRE 1 : RÉGLAGES DU SYSTÈME ET TRI PRÉLIMINAIRE

5.1. Méthodologie

Dans le but de se familiariser avec le système, des réglages ont été effectués avec des comprimés disponibles dans le commerce et des premiers tests de classification dans le but de détection de contamination croisée ont été faits.

5.1.1. Réglage de la Teonys et de la sonde VisioNIR

La machine de tri Teonys équipée de la sonde NIR VisioNIR a été testée pour déterminer ses paramètres d'acquisition optimaux pour ce type de comprimés.

Réglages machine

Dans un premier temps, des réglages au niveau de la machine ont été faits pour assurer que la distribution des comprimés se déroule de manière régulière, et le plus rapidement possible.

Réglage du détonateur

Ensuite, rapport à la dimension des produits, le délai entre le moment où le comprimé entre dans le champ de vision de la caméra et le moment où la sonde NIR prend sa mesure au milieu du comprimé a été déterminé par une méthode itérative. Premièrement, il a été réglé de manière à ce que la mesure soit prise trop tôt (avant le comprimé), puis une mesure a été faite. Après une incrémentation de 1 ms sur le système, une autre mesure a été prise. Ce processus a été répété jusqu'à ce que les mesures soient faites trop tard (après le comprimé). Nous avons ensuite représenté l'intensité réfléchie pour

plusieurs longueurs d'onde en fonction du délai (figure n°21). De cette manière, le milieu du comprimé a été défini comme correspondant à :

$$\text{Délai (milieu du comprimé)} = | \text{Délai (50\% intensité}_{\max})_1 - \text{Délai (50\% intensité}_{\max})_2 |$$

Équation 5.1 : Calcul du délai entre la caméra et la sonde

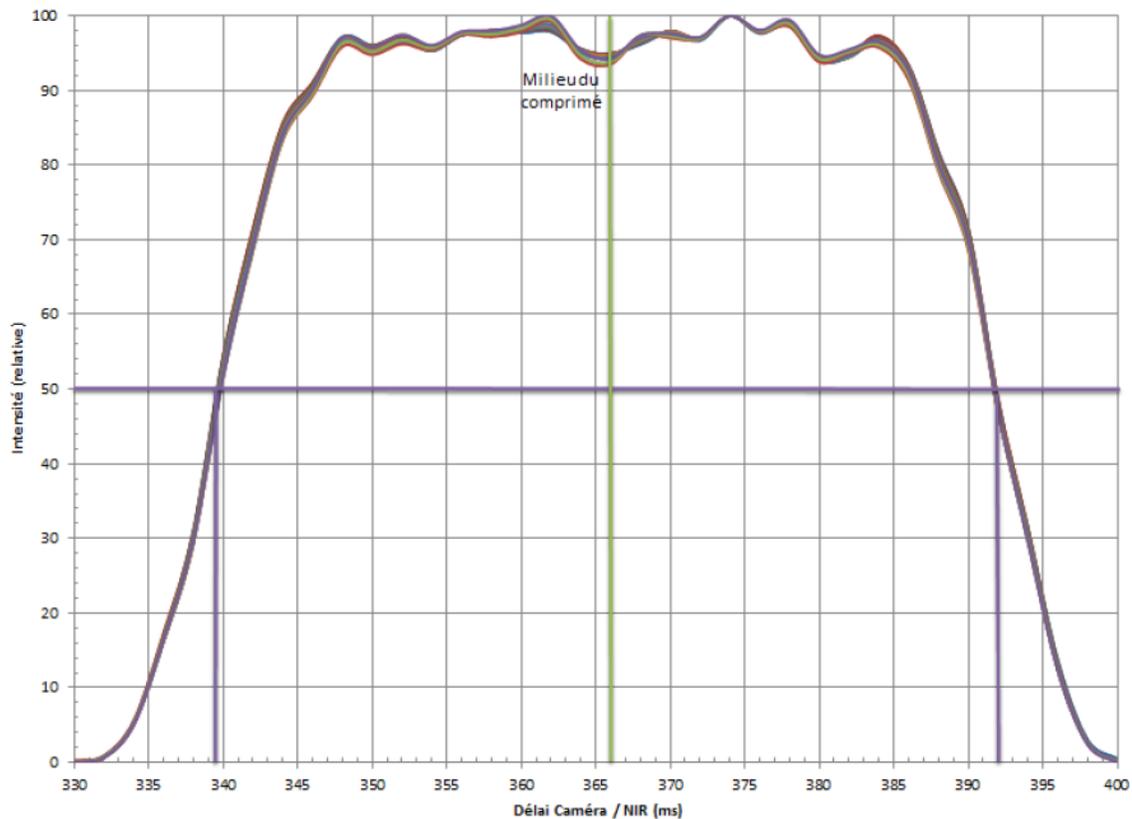


Figure 21 : Évolution du signal en fonction du délai caméra-sonde

5.1.2. Prise de mesures avec la sonde VisioNIR

Les spectres de 75 échantillons de type A et 75 de type B ont été acquis une fois en réflectance en utilisant les paramètres présentés dans la partie précédente et rappelés dans le tableau n°11 suivant.

Table 11 : Paramètres d'acquisition du VisioNIR

Sonde NIR	Gamme de longueurs d'onde (nm)	Résolution (nm)	Temps d'intégration par spectre (ms)	Nombre de spectres moyennés	Temps d'intégration total (ms)
VisioNIR	850-1650	3	0.5	-	0.5

5.1.3. Réalisation des modèles multivariés

Dans le cadre de cette étude préliminaire, nous souhaitons déterminer s'il était possible de discriminer deux types de comprimés ayant des apparences physiques identiques mais des noyaux très légèrement différents, à l'aide de la sonde NIR seulement. Pour cette raison, la réalisation d'un modèle PCA était adéquate.

Définition des jeux de calibration et validation

Afin de définir s'il était possible de discriminer deux groupes de comprimés, un premier jeu de calibration a été réalisé avec les comprimés A, puis un autre avec les comprimés B.

Les jeux de calibration, respectivement appelés A et B sont décrits dans le tableau n°12 ci-dessous :

Table 12 : Définition des jeux de calibration pour la discrimination de comprimés multivitaminés

	Jeu de calibration A (X_A)	Jeu de calibration B (X_B)
Données	Echantillons A	Echantillons B
Gamme de longueur d'onde	850-1650 nm	
Dimensions des matrices (échantillons x variables)	20 x 256	

Un unique jeu de validation externe a été utilisé pour les deux cas et ses paramètres sont décrits dans le tableau n°13.

Table 13 : Définition du jeu de validation pour la discrimination de comprimés multivitaminés

	Jeu de validation (X_V)
Données	40 Echantillons A + 40 Echantillons B
Dimensions de la matrice (échantillons x variable)	80 x 256

Choix des prétraitements

Dans le but d'obtenir la meilleure séparation possible des deux types de comprimés, plusieurs prétraitements ont été testés. Le meilleur résultat obtenu a été identifié visuellement par une bonne séparation graphique en deux groupes des spectres de validation. Dans la figure n°22 ci-dessous sont tracés les graphiques des spectres du jeu de validation auxquels ont été appliqués quatre combinaisons de prétraitements :

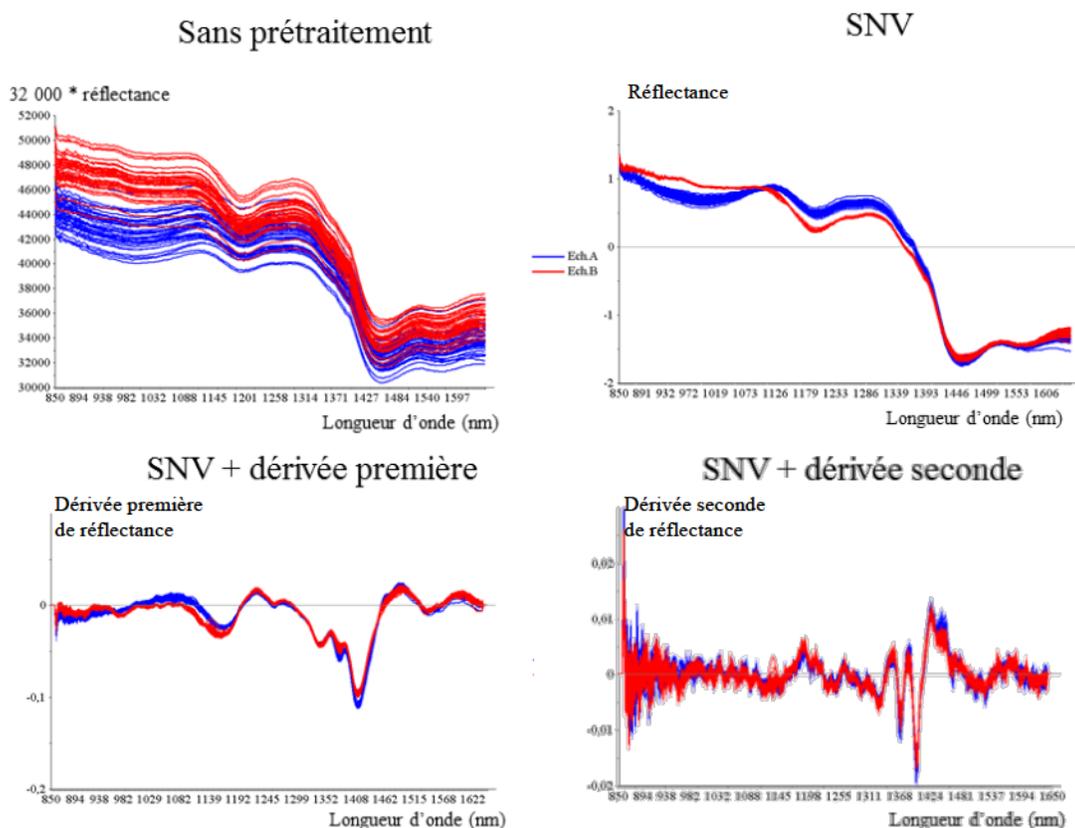


Figure 22 : Spectres NIR des comprimés multivitaminés avec ou sans prétraitements en réflectance en fonction de la longueur d'onde en nm

Un des ingrédients présents en quantité importante et en quantité différente dans les deux types de comprimés est l'acide ascorbique. Celui-ci absorbe vers 1200 nm (8333 cm^{-1}), comme l'illustre la figure n°23. Ainsi le prétraitement choisi pour la suite des analyses est celui qui sépare qualitativement les spectres des deux types de comprimés dans cette zone, soit le SNV.

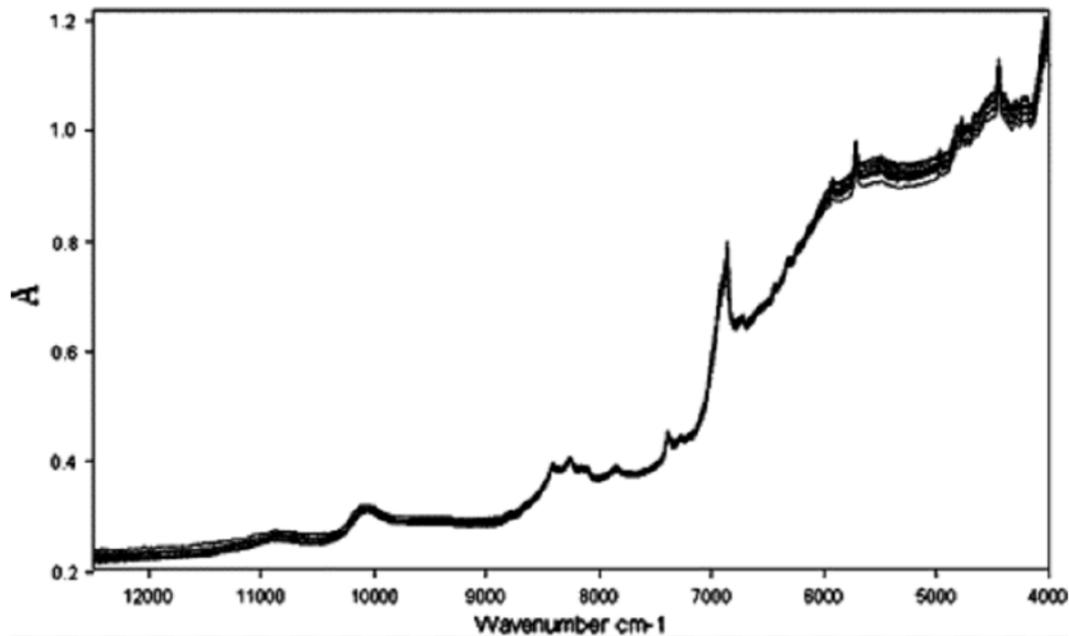


Figure 23 : Spectre NIR de l'acide ascorbique en Absorbance (A) en fonction du nombre d'onde (cm^{-1}) [67]

5.2. Résultats et discussion

Réalisation des modèles

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, deux modèles PCA ont été faits, avec les deux jeux de calibration A et B, représentant les deux classes respectivement composées des échantillons A et B. Toutes les données ont été utilisées en validation croisée de type *leave-one-out*. A la vue de la courbe de la variance expliquée, deux composantes principales ont été choisies dans chaque cas. Un *score plot* représentant les deux types de

comprimés est tracé dans la Figure ci-après. On remarque deux groupes de données bien distincts.

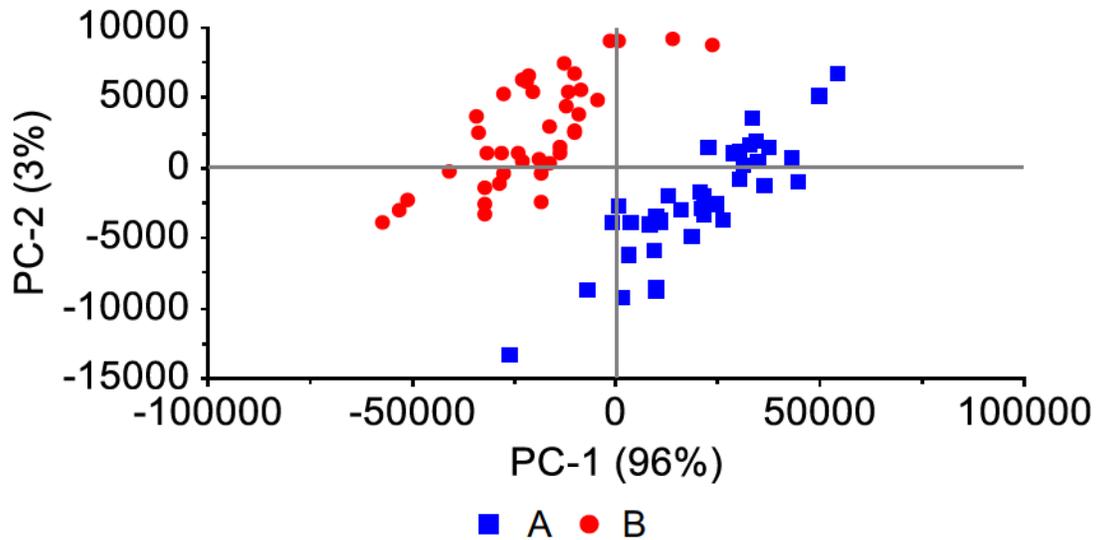


Figure 24 : Score plot des données A et B

Pour simuler le comportement de la Teonys concernant le tri, une classification SIMCA avec un seuil de tolérance à 0.1% a été faite sur le même logiciel avec les modèles A et B et le jeu de validation. Les échantillons du jeu de validation ont été questionnés quant à leur appartenance à la classe A (modèle composé des échantillons A), à la classe B, aux deux ou aucune. En d'autres termes, si leur distance au plan du modèle était plus faible que la distance limite fixée pour le modèle A, le modèle B, les deux ou aucun.

Les deux modèles PCA bâtis à partir des données des comprimés multivitaminés A et B sont présentés ci-après.

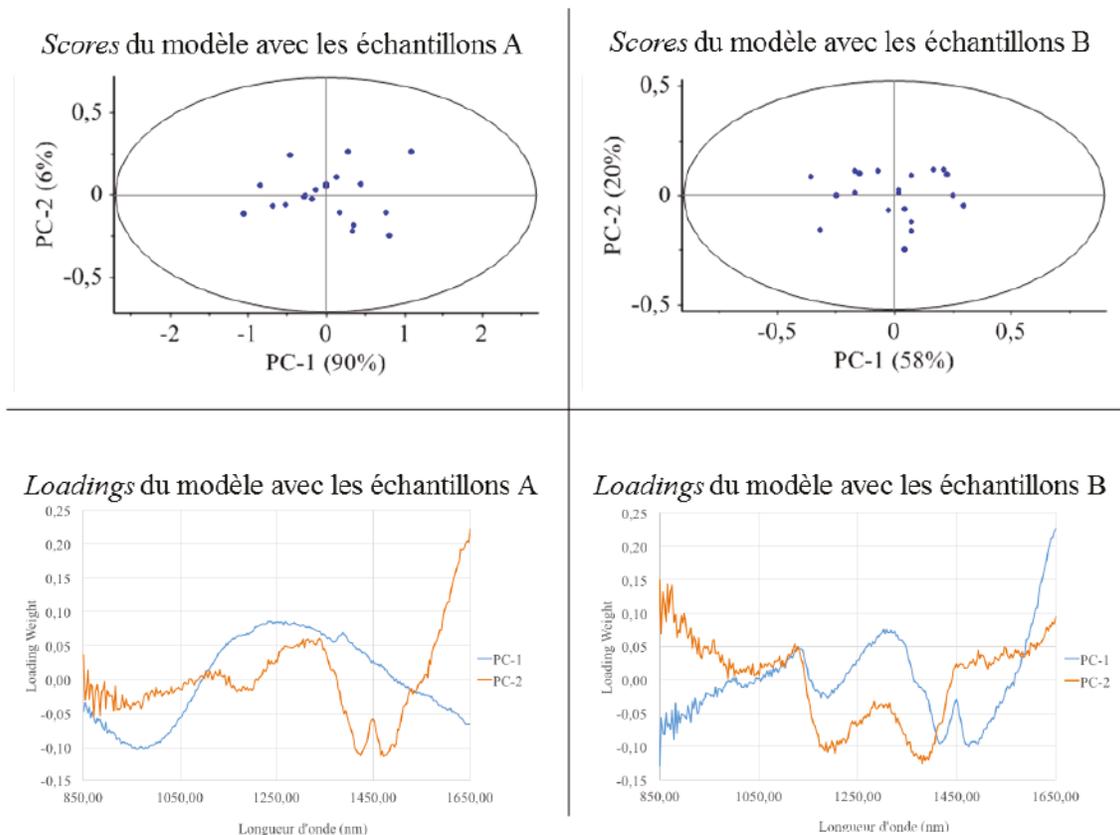


Figure 25 : Scores plots (et seuils à 0.1%) et Loading plots des modèles PCA avec les échantillons A (gauche) et B (droite)

On observe dans chaque cas que les échantillons sont placés à l'intérieur du seuil à 0.1%.

Les résultats des classifications SIMCA sont présentés en Annexe A et récapitulés dans la table n°14.

Table 14 : Résultats de la classification des comprimés multivitaminés

		Modèle A	Modèle B
Nombre de données bien classées		79	79
Nombre de données mal classées	Erreur de type II	0	0
	Erreur de type I	0	0
Nombre d'incertitudes (non classés)		1	1

L'erreur de type I est caractérisée par un mauvais comprimé vu comme bon, l'erreur de type II comme un bon comprimé vu comme mauvais. Ces résultats montrent que dans les deux cas, une très bonne séparation des comprimés est obtenue. Dans notre cas, moins de 1.5% d'erreur a été commis, et il s'agit d'une incertitude, qui pourrait être corrigée par une remise du comprimé dans la machine pour une seconde inspection. Une différence aussi faible dans la composition des comprimés est facilement observable en spectroscopie à haute vitesse, ce qui donne beaucoup d'espoir pour des analyses plus poussées.

5.3. Conclusion du chapitre 1

Dans cette étude préliminaire, ont été définis les paramètres d'acquisition optimaux, et une première méthode de tri a été faite avec deux types de comprimés multivitaminés : A et B. Les spectres NIR de comprimés appartenant à ces deux types de produits très proches en composition ont été utilisés dans deux modèles PCA. Une validation SIMCA sur un jeu de données de validation a permis de définir si chaque échantillon appartenait à la classe A, à la classe B, aux deux ou à aucune.

Ces deux différents produits enrobés de la même couleur ont été bien discriminés par le système, n'apportant qu'une erreur sur 80 échantillons (1.25% d'erreur). Le tri a envoyé un bon comprimé dans le bac de recyclage.

Ce premier chapitre met en lumière l'importance de la sonde NIR par rapport à l'utilisation seule de la caméra. Il n'est pas anodin que plusieurs produits aient le même aspect visuel (surtout dans les produits non-enrobés), et ce type de cas doit être pris en compte dans l'évitement de contamination croisée dans un lot, puisque même le patient ne peut s'en rendre compte.

6. CHAPITRE 2 : DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN API DE COMPRIMÉS NON ENROBÉS

Dans cette partie, des échantillons de même composition mais à différentes teneurs ont été utilisés pour quantifier leur concentration en principe actif, et donner au système une chance de fonctionner en mode quantitatif, et non plus en classification. Dans un premier temps, certains comprimés ont été scannés individuellement, puis scannés par un spectromètre de référence, et analysés par une méthode chimique vérifiée. Les résultats en prédiction de principe actif pour les deux spectromètres et la méthode de référence ont été comparés. Ensuite, ces données ont été utilisées pour prédire tous les échantillons générés et décrits dans la partie 4.3.2.

6.1. Méthodologie

6.1.1. Réglage de la Teonys et de la sonde VisioNIR

De la même manière que présenté dans la partie 5.1.1, des réglages machines et le réglage du détonateur ont été faits pour le type de comprimés utilisés pour nos tests. De plus, le temps d'intégration optimal a été déterminé pour le type d'analyse voulu.

Choix du temps d'intégration

Les comprimés d'Ibuprofène décrits dans la section 4.3.2 ont été échantillonnés, de manière à obtenir entre 20 et 30 comprimés pour chaque teneur. Les spectres de ces échantillons ont été acquis à trois temps d'intégration. Le temps d'intégration correspondant à une hauteur de signal à 80% de la saturation était 0.5 ms, ainsi les trois temps définis ont été 0.3 ms, 0.5 ms et 1 ms. Les spectres NIR aux trois temps d'intégration sont montrés dans l'Annexe B. Un modèle PLS a été réalisé pour chacun de

ces temps. Les résultats obtenus pour les RMSEC et R^2 sont présentés dans le tableau n°15 ci-dessous :

Table 15 : Résultats obtenus pour les modèles à différents temps d'intégration

Temps d'intégration	RMSEC	R^2
0.3 ms	1.54	0.954
0.5 ms	1.51	0.955
1 ms	1.60	0.949

Bien que les résultats obtenus soient très proches numériquement, le temps d'intégration choisi pour la suite des tests est 0.5 ms.

6.1.2. Prise de mesures avec la sonde VisioNIR

Tous les comprimés générés par la compression des cinq lots ont été scannés en réflectance en utilisant les paramètres d'acquisition présentés dans la table 9.

Pour des raisons de comprimés très cassants, poussiéreux et non glissants, les mesures ont été faites à 55% de la vitesse maximale.

Dans un deuxième temps, trois comprimés ont été collectés dans chaque sac d'échantillons stables, résultant à 312 produits dont 48 de 2%, 72 de 8%, 60 de 18%, 60 placébos, et 72 de 15.8%. Ces échantillons ont été identifiés individuellement et scannés un par un par la sonde VisioNIR.

6.1.3. Prise de mesures comparatives

Spectroscopie NIR dans le sabot d'alimentation de la presse

En sus des mesures faites par la sonde NIR, une deuxième sonde a été installée dans le sabot d'alimentation de la presse pendant la compression. Placée au dessus de la

deuxième hélice, à la frontière entre le sabot d'alimentation et les cavités des matrices, la sonde PAT-U (Viavi, Milpitas, CA, USA) touchait la poudre à mesurer. Une mesure spectrale a été faite à chaque fois que l'hélice effectuait un tour. Un schéma du montage est représenté en Figure n°26 et les paramètres d'acquisition de cette sonde sont présentés dans le tableau suivant.

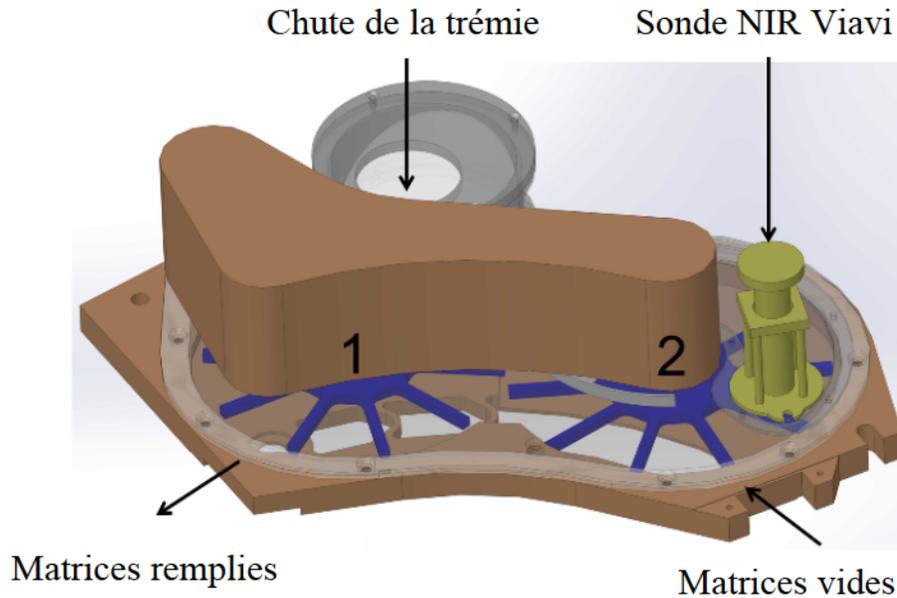


Figure 26 : Positionnement de la sonde NIR dans le sabot d'alimentation de la presse [68]

Table 16 : Paramètres d'acquisition de la sonde du sabot d'alimentation

Sonde NIR	Gamme de longueurs d'onde (nm)	Résolution (nm)	Temps d'intégration par spectre (ms)	Nombre de spectres moyennés	Temps d'intégration total (ms)
Sonde Viavi	915-1701	6	5	50	250

Spectroscopie NIR hors-ligne

Une première méthode de référence a été effectuée pour évaluer les performances des mesures prises par le VisioNIR. Un spectromètre NIR Bruker MPA (Bruker, Billerica,

MA, USA) a été utilisé comme référence. Il possède une résolution spectrale plus élevée et une bande d'acquisition plus large que le VisioNIR et la sonde du sabot d'alimentation. Les 312 comprimés échantillonnés de la section 5.1.2 ont été scannés un à un, en réflectance, aux paramètres d'acquisition suivants :

Table 17 : Paramètres d'acquisition du spectromètre de référence

Sonde NIR	Gamme de longueurs d'onde (nm)	Résolution (nm)	Temps d'intégration par spectre (ms)	Nombre de spectres moyennés	Temps d'intégration total (ms)
Bruker Hors-ligne	800-2778	0.5	354	32	11328

Dosage UV

Aussi, pour déterminer la réelle quantité d'Ibuprofène dans chaque comprimé, un dosage a été utilisé comme deuxième méthode de référence. Cette méthodologie est actuellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer le contenu de produits finis. Il s'agit d'un test destructif permettant de connaître la concentration totale de principe actif dans un comprimé, et non uniquement en surface comme c'est le cas en spectroscopie NIR. Le protocole de mesure utilisé a été développé par l'équipe de travail. Dans un premier temps une courbe de calibration a été préparée avec des solutions standard ayant un contenu en Ibuprofène de 50 à 2500 µg/L. Cette courbe est présentée ci-dessous sur la figure n°27. Un coefficient de régression égal à 0.9996 a montré une bonne linéarité entre la concentration en Ibuprofène et l'absorbance UV à la longueur d'onde choisie pour les concentrations inférieures ou égales à 1200 µg/L. L'équipement utilisé est le spectromètre Ultrospec 2100 pro (Biochrom, Holliston, USA).

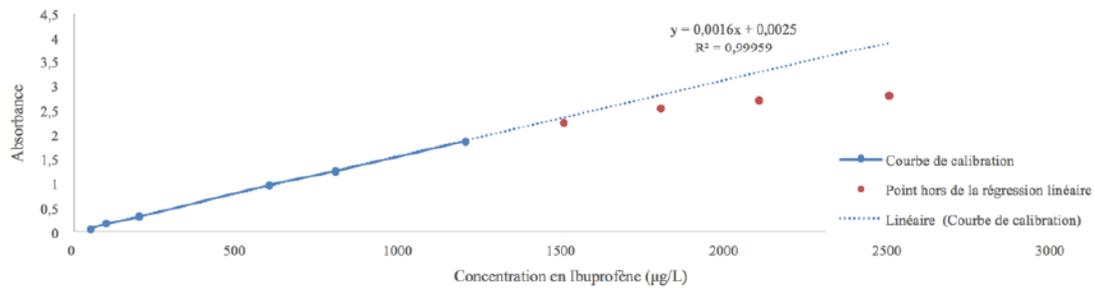


Figure 27 : Courbe de calibration absorbance vs concentration en Ibuprofène

Les mesures à 1500, 1800, 2100 et 2500 µg/L ont montré que ces valeurs n'appartiennent pas à la courbe de régression linéaire. Ainsi, pour les concentrations au delà de 1200 µg/L, il est nécessaire de diluer à un facteur 1 : 2 avant de prendre la mesure d'absorbance.

Le protocole utilisé pour faire les mesures en Absorbance UV des 312 échantillons est présenté ci-dessous :

- 1) Peser le comprimé
- 2) L'insérer dans une fiole jaugée de 100 mL et y mettre 40 mL de solution de soude à 40 g/L
- 3) Chauffer au bain-marie à 65°C pendant 10 minutes
- 4) Insérer de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge puis agiter
- 5) Filtrer la solution à l'aide d'un filtre *Whatman*
- 6) Insérer une partie de la solution filtrée dans une cuve à spectromètre UV-visible
- 7) Mesurer l'absorbance à 246 nm.

A partir des mesures en absorbance, il est possible d'estimer la concentration en ibuprofène du comprimé grâce à la courbe de calibration.

6.1.4. Contrôle de la performance du système Teonys + VisioNIR

Pour évaluer la performance du système, il est nécessaire de comparer des valeurs en teneur en API obtenues par un modèle robuste à la vraie valeur de cette teneur et à une prédiction réalisée à partir d'un spectromètre de référence qui a déjà été validé.

Définition des jeux de calibration et validation

Dans cette partie, deux jeux de calibration (\mathbf{X}_{vis} et y_1 sa variable à expliquer ; \mathbf{X}_{ref} et y_1) correspondant aux mesures d'un dixième des sous-échantillons prises par le VisioNIR et le Bruker sont utilisés pour réaliser des modèles et comparer leurs performances. Deux jeux de validation (\mathbf{X}_{val} ; $\mathbf{X}_{\text{ref, val}}$) contiennent les mesures de tous les sous-échantillons (312). Le vecteur y contient les valeurs de la teneur en API des échantillons constituant les jeux de validation, et sert à comparer les résultats des modèles aux concentrations réelles.

Choix des gammes de longueurs d'onde et des prétraitements

Afin de déterminer dans quelles gammes de longueurs d'ondes les modèles allaient être réalisés, deux modèles PLS (un pour le VisioNIR et un pour le Bruker) ont été faits sur toute la gamme disponible du VisioNIR avec les jeux (\mathbf{X}_{vis} , y) et (\mathbf{X}_{ref} , y) prétraités par SNV et Mean-centering. Bien que la gamme du spectromètre de référence soit plus large, il a été décidé de la restreindre à celle du VisioNIR pour obtenir une comparaison juste et s'assurer que les résultats ne soient pas différents de par de la zone grise entre le Bruker et le VisioNIR. Le pic représentatif de l'Ibuprofène était déjà connu pour être situé dans les environs de 1140 nm (8772 cm^{-1}) (voir Figure 27), mais en observant les courbes de *loading weights*, la gamme choisie a été définie comme 1050-1200 nm.

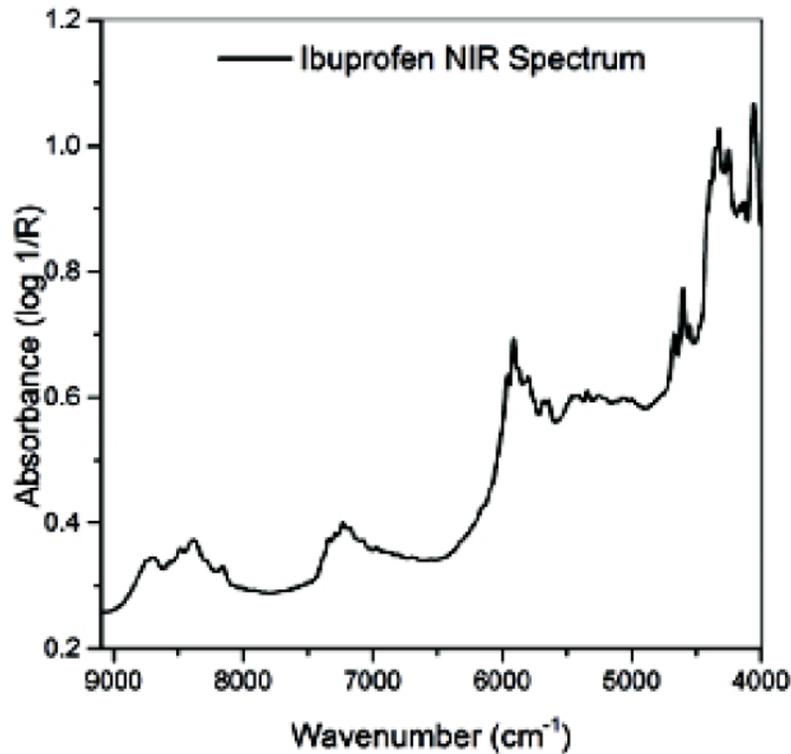


Figure 28 : Spectre NIR de l'Ibuprofène [69]

Pour les deux matrices X_{vis} et X_{ref} , plusieurs combinaisons de prétraitements ont été essayées. La meilleure combinaison dans chaque cas a été évaluée à partir de résultats obtenus par deux modèles PLS à deux facteurs dans la gamme trouvée plus tôt. Le prétraitement utilisé est SNV et une dérivée seconde, avec un lissage de 15 points pour le modèle VisioNIR et un lissage de 9 points pour le modèle de référence.

6.1.5. Réalisation de modèles pour la quantification de la teneur en API

Dans cette partie, les 312 échantillons utilisés plus tôt en validation vont servir de données de calibration pour bâtir un modèle de quantification et prédire les teneurs de tous les comprimés d'Ibuprofène.

Définition des jeux de calibration et validation

Le jeu de calibration (\mathbf{X} et \mathbf{y}) est composé des spectres NIR des 312 sous-échantillons (312) acquis par le système VisioNIR dans la matrice \mathbf{X} (la même que la matrice de validation de la partie précédente) et de la teneur en Ibuprofène mesurée par le dosage dans le vecteur \mathbf{y} . Le jeu de validation \mathbf{X}_{val} est composé des spectres NIR de tous les comprimés scannés (51458) par le VisioNIR.

Choix de la gamme de longueurs d'ondes et des prétraitements

La gamme utilisée dans la partie précédente a été choisie, c'est-à-dire 1050-1200 nm. Plusieurs modèles PLS ont été faits avec cette gamme, en utilisant plusieurs prétraitements. Le but de cela est de vérifier si le prétraitement choisi dans la section 6.1.4 reste le meilleur, même avec le nouveau jeu de données. Les prétraitements testés sont SNV seul, ou auquel on a ajouté une dérivée seconde.

Avec un R^2 de 91.9% et un RMSEC égal à 1.82%, le prétraitement SNV + dérivée seconde avec 15 points de lissage donne les meilleurs résultats pour un modèle PLS.

Réalisation du modèle avec les données du sabot d'alimentation

En parallèle à cela, un étudiant au doctorat de la Chaire a travaillé sur les données du sabot d'alimentation et a réalisé un modèle quantitatif de type PLS aux paramètres suivants :

- Matrice de calibration : $\mathbf{X}_{\text{viavi}}$ contenant 500 spectres
- Vecteur de réponses : \mathbf{y} contenant les valeurs de % d'Ibuprofène théoriques (2%, 8%, 18%, 0% ou 15.8%)
- Matrice de validation : $\mathbf{X}_{\text{viavi, val}}$ contenant 1796 spectres
- Gamme de longueurs d'ondes : 1100-1255 nm
- Prétraitements : MSC + Mean-centering
- Logiciel utilisé pour la création du modèle : Matlab (Mathworks, Natick, MA USA)

-
- Type de validation croisée utilisée : *random* (10 segments de 50 échantillons). Ce choix a été fait pour assurer un compromis entre biais et variance, en fonction du nombre d'échantillons du jeu.
 - Nombre de composantes principales : 3

Les résultats en prédiction du VisioNIR et de la sonde placée au niveau du sabot d'alimentation de la presse ont été comparés.

6.2. Résultats et discussion

6.2.1. Performance de l'équipement comparativement à des méthodes de référence

Dans le but de comparer les modèles de calibration bâtis pour les données acquises au Bruker et celles au VisioNIR, deux modèles de type PLS ont été faits avec 32 données spectrales d'échantillons d'Ibuprofène à cinq teneurs (de 0 à 18%) et validés avec 312 échantillons du même type. Ces 312 échantillons ont été analysés par le dosage UV pour comparaison avec une méthode destructive de référence.

Comparaison des modèles de calibration

Les portions des spectres utilisés pour les modèles VisioNIR et du Bruker sont représentées dans la figure n°29, avant et après les prétraitements appliqués (dérivée seconde avec un lissage de 15 points pour le VisioNIR et 9 points pour le Bruker).

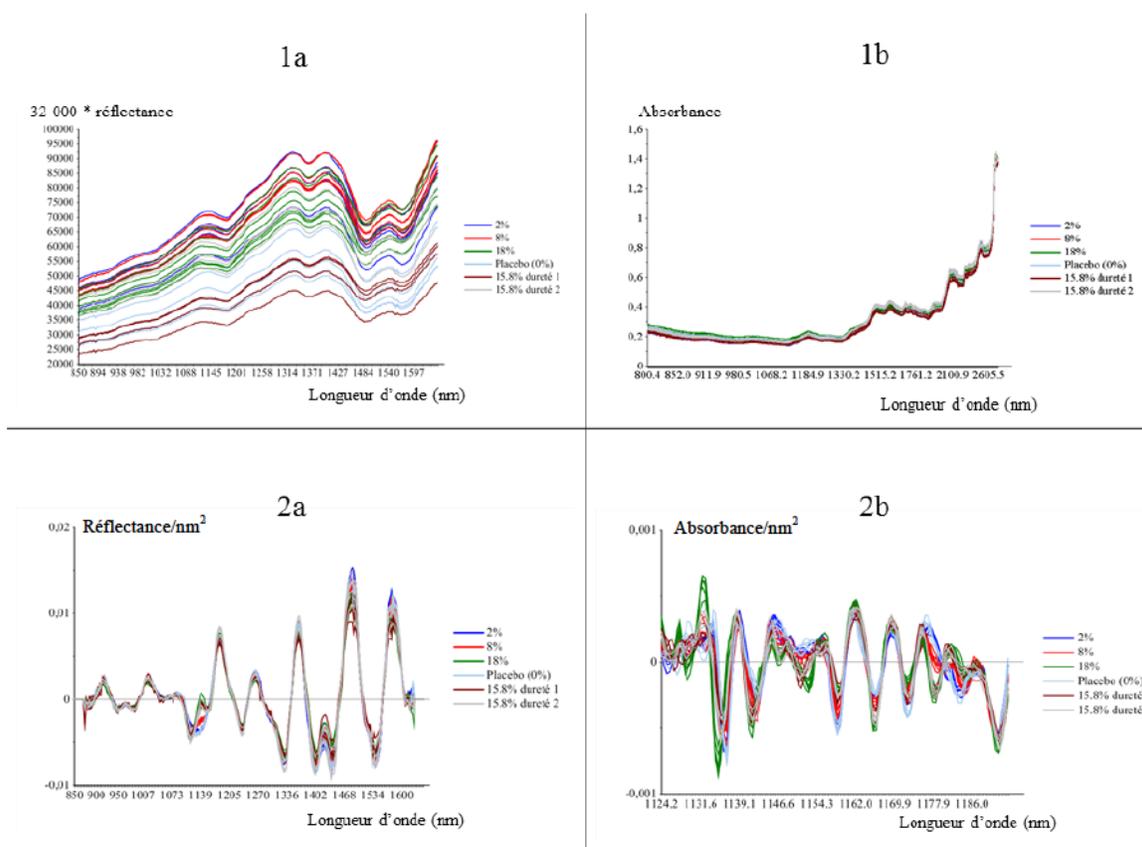


Figure 29 : Spectres NIR bruts des 32 comprimés d'Ibuprofène mesurés à partir du VisioNIR (1a) et du Bruker (1b), spectres NIR prétraités (SNV + dérivée seconde) mesurés avec le VisioNIR (2a) et le Bruker (2b)

Réalisation des modèles de performance

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, deux modèles PLS à deux facteurs ont été faits, avec les deux jeux de calibration du VisioNIR et de référence (Bruker). Une validation-croisée de type *leave-one-out* a été faite.

Dans un deuxième temps, deux prédictions ont été faites avec les jeux de validation et les résultats obtenus ont été comparés aux valeurs trouvées par le dosage UV.

Les deux modèles créés à partir de 32 échantillons chaque ont donné les résultats suivants.

Table 18 : Résultats des modèles comparatifs VisioNIR/Bruker

	Modèle VisioNIR	Modèle Bruker hors-ligne
R ² calibration	0.934	0.974
RMSEC (% massique)	1.68	1.05
R ² validation croisée	0.929	0.965
RMSECV (% massique)	1.85	1.32

Les résultats obtenus sont meilleurs pour le modèle de référence, mais cette conclusion était prévisible puisque l'appareil de référence mesure en statique, en prenant 32 mesures moyennées de temps d'intégration 700 fois plus élevé que le VisioNIR. Néanmoins, le modèle construit avec le VisioNIR reste bon.

Sur la figure ci-dessous sont représentés les *score plots* obtenus pour les deux modèles.

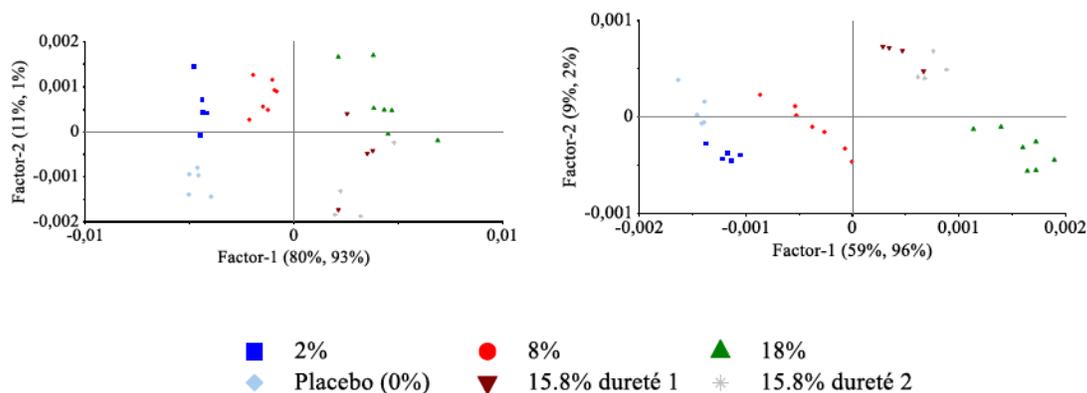


Figure 30 : Score plots des modèles VisioNIR (gauche) et Bruker (droite)

On observe dans chaque cas une bonne séparation de certains groupes de données. Mais, pour le modèle VisioNIR, il est difficile de différencier les 15.8% des 18%. Les 15.8% de

duretés différentes sont très proches dans le cas du modèle de référence. Ceci montre que le modèle réalisé avec le Bruker n'est pas sensible à la dureté des comprimés.

Comparaison des résultats de prédiction

Après prédiction des données de validation, les résultats obtenus pour les deux modèles sont comparés entre eux et aux vraies valeurs obtenues par le dosage UV. Le graphique traçant ces valeurs est présenté ci-après.

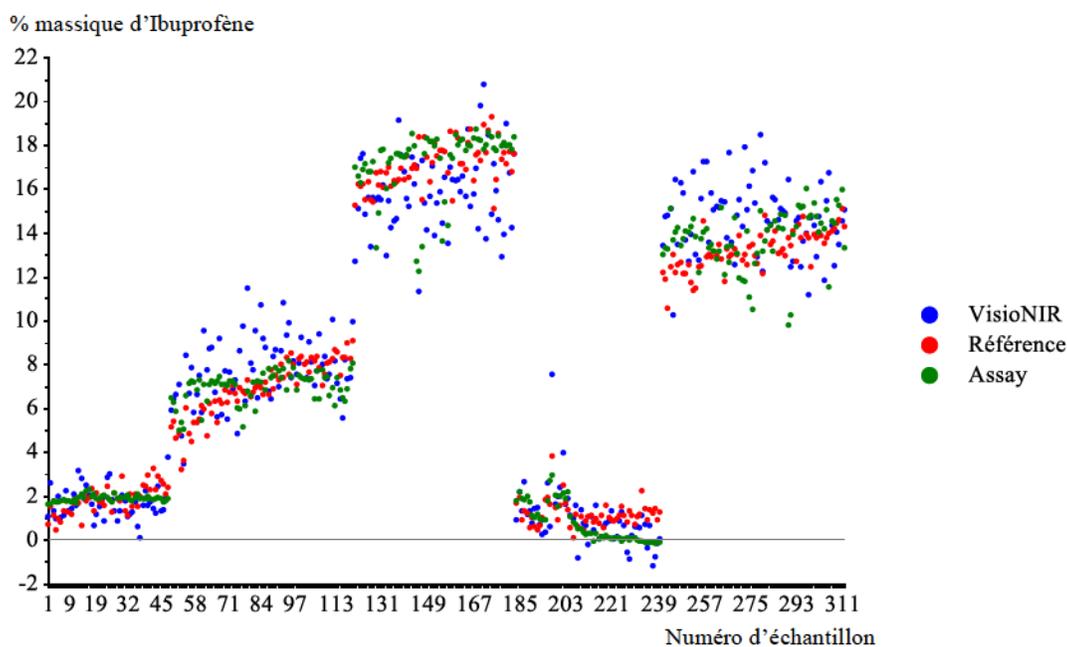


Figure 31 : Valeurs prédites des teneurs en Ibuprofène (% massique) des 312 comprimés par le modèle VisioNIR et le modèle du Bruker, et valeurs réelles de ces teneurs trouvées par une méthode hors-ligne destructive

Les moyennes et intervalle minimum-maximum ont été mesurés pour les trois méthodes et sont indiqués dans le tableau n°19.

Table 19 : Moyennes, minimum et maximum des prédictions du jeu de validation par les trois méthodes

	VisioNIR			Bruker hors-ligne			Dosage UV		
	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max	Moyenne	Min	Max
2%	1.67	0.10	3.77	1.83	0.46	3.26	1.89	1.62	2.31
8%	7.72	3.45	11.47	6.91	3.19	9.07	6.95	4.99	8.16
18%	15.83	11.34	20.77	17.07	15.12	19.29	17.22	12.23	18.72
0%	0.96	-1.17	7.55	1.18	0.08	3.84	0.73	-0.17	2.94
15.8% dureté 1	14.82	10.26	17.92	12.62	10.55	14.52	13.48	11.81	15.16
15.8% dureté 2	14.54	11.16	18.49	13.70	12.15	15.11	13.98	9.78	16.01

On remarque une même tendance pour les trois méthodes de mesure, permettant de valider celles faites par le VisioNIR comparativement au spectromètre de référence ainsi qu'à la mesure hors-ligne. En revanche, les prédictions faites avec le modèle VisioNIR sont plus dispersées dans l'espace (c'est à dire plus d'écart entre la valeur minimale et maximale), donc moins précises. En conclusion, la distribution des valeurs est due à la variabilité des comprimés (résultats Dosage UV) mais également à la variabilité de la mesure spectroscopique (VisioNIR) et du modèle MVDA.

6.2.2. Résultats de la quantification

Réalisation du modèle de quantification

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, un modèle PLS à 2 facteurs a été réalisé, avec en calibration le jeu de validation utilisé dans la partie précédente (évaluation de la performance). Vingt segments de quinze échantillons ont été utilisés en validation croisée de type *random*, ce paramètre ayant été choisi pour assurer un compromis entre biais et variance. Dans un deuxième temps, une prédiction a été faite avec le jeu de validation

X_{val} , contenant les spectres de tous les comprimés, les résultats obtenus ont été moyennés par sac et comparés aux valeurs trouvées par le dosage UV également moyennées par sac.

Comparaison des modèles de calibration

Les données spectrales des 312 échantillons, prétraitées et utilisées pour le modèle de quantification sont représentées dans la figure n°32 ci-après.

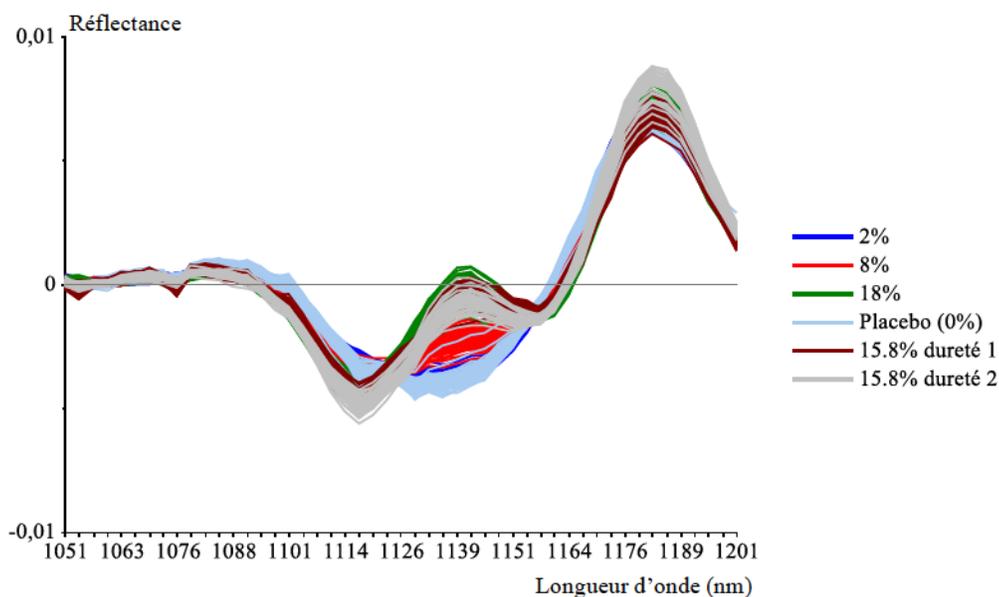


Figure 32 : Spectres NIR en réflectance tronqués vs longueur d'onde (nm) des 312 échantillons scannés par la Teonys

Comme auparavant, on observe une bonne séparation de nos spectres au niveau de 1139 nm. Les résultats du modèle de quantification de type PLS à deux facteurs sont inscrits dans le tableau n°20.

Table 20 : Résultats du modèle de quantification du VisioNIR

	Modèle de quantification
R^2 calibration	0.919
RMSEC (% massique)	1.82
R^2 validation croisée	0.917
RMSECV (% massique)	1.85

Les coefficients R^2 sont élevés et les RMSEC et RMSECV sont bas, ce qui donne l'indication d'un modèle relativement bon. En plus de la figure n°28, la courbe des *loading weights* présentée en figure n°32 prouve que la variable qui explique le mieux le modèle est 1139 nm, donc au niveau du pic de l'Ibuprofène. On observe également sur la Figure n°28 représentant le spectre NIR de l'Ibuprofène, un pic secondaire à 1190 nm (8400 cm^{-1}) qu'on retrouve également sur la Figure n°32.

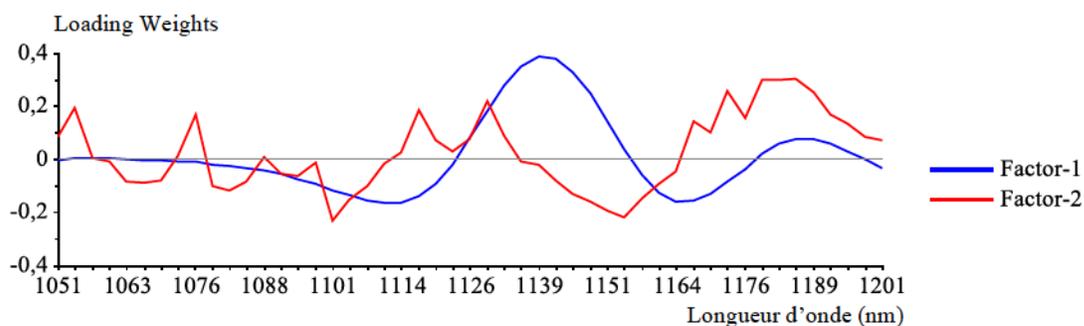


Figure 33 : Courbe des *Loading Weights* du modèle du VisioNIR

Le *score plot* présenté dans la figure n°34 ci-dessous montre encore une fois une bonne séparation des groupes de teneurs 0%-2% avec 8%, avec 15.8%-18%. Les lots 15.8% et 18% ainsi que les lots 0% et 2% sont indiscernables. Néanmoins, lorsqu'on regarde les valeurs obtenues par le dosage UV, les résultats pour les lots de 2% et 0% sont très proches, tout comme celles de 18% et 15.8%. Si on regarde le tableau n°18, les valeurs obtenues pour 2% et 0% ainsi que pour 18% et 15.8% se superposent. Cette conclusion était prévisible, puisque l'erreur en validation croisée est de 1.85% massique d'Ibuprofène, et l'écart entre les lots 0% et 2% ainsi qu'entre les lots 15.8% et 18% est du même ordre de grandeur.

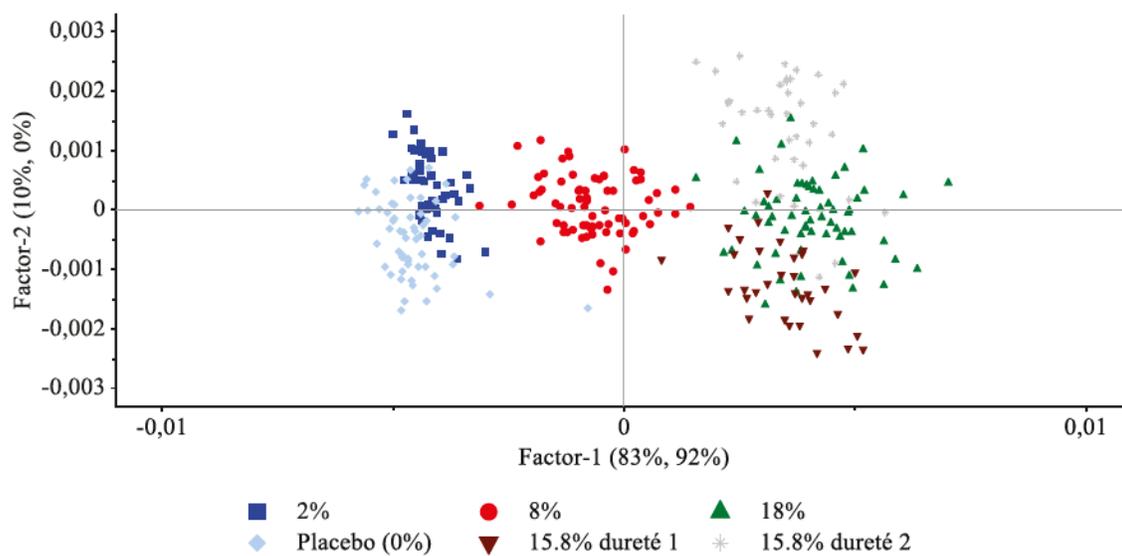


Figure 34 : Score plot du modèle du VisioNIR

Les résultats de la prédiction de tous les échantillons sont présentés ci-dessous. Les valeurs ont été moyennées par sac (environ 350 valeurs moyennées à chaque fois) ainsi que les valeurs du dosage UV (trois valeurs moyennées) et tracées. La figure n°35 donne les résultats moyennés obtenus. Les valeurs prédites pour tous les échantillons sont présentées dans la Figure n°38.

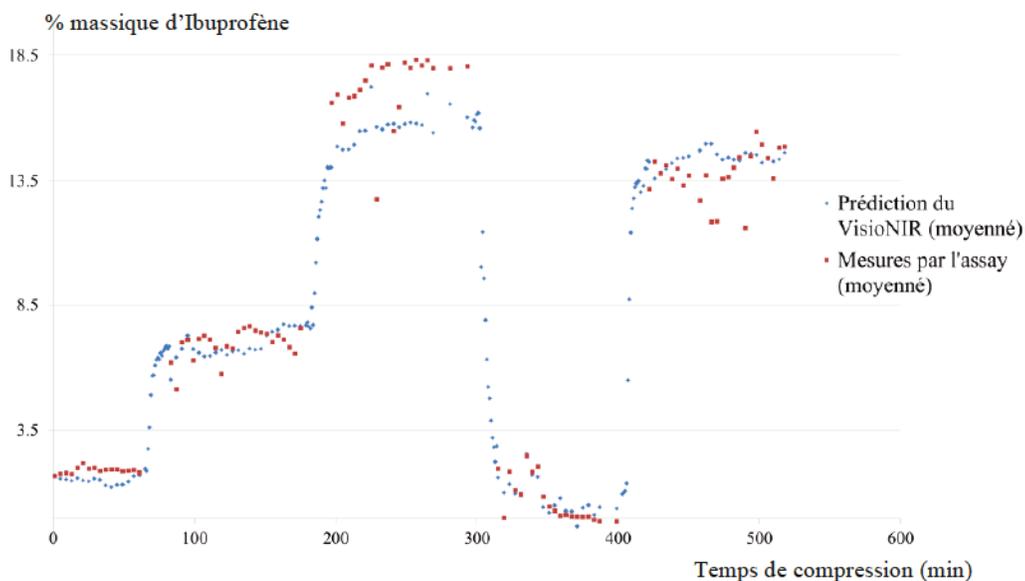


Figure 35 : Prédictions des teneurs d'Ibuprofène (% massique) moyennées par sac et valeurs réelles en teneur moyennées par sac mesurées par le dosage UV

On observe une variation des teneurs similaire à ce qu'on pouvait attendre, avec la présence de transitions entre chaque état stable.

6.2.3. Comparaison avec le modèle du sabot d'alimentation

Le modèle de quantification réalisé avec les données de la sonde Viavi placée sur le sabot d'alimentation a donné un coefficient R^2 de calibration de 0.997 et des RMSE de 0.35 pour la calibration et la validation croisée. Le score plot présenté dans la figure n°36 montre une très bonne séparation des différents lots. Aussi, les valeurs prédites sont présentées dans la figure n°36, où sont également tracées des valeurs prédites via le modèle du VisioNIR et les valeurs trouvées par le dosage UV. Les prédictions sont en accord avec celles du VisioNIR.

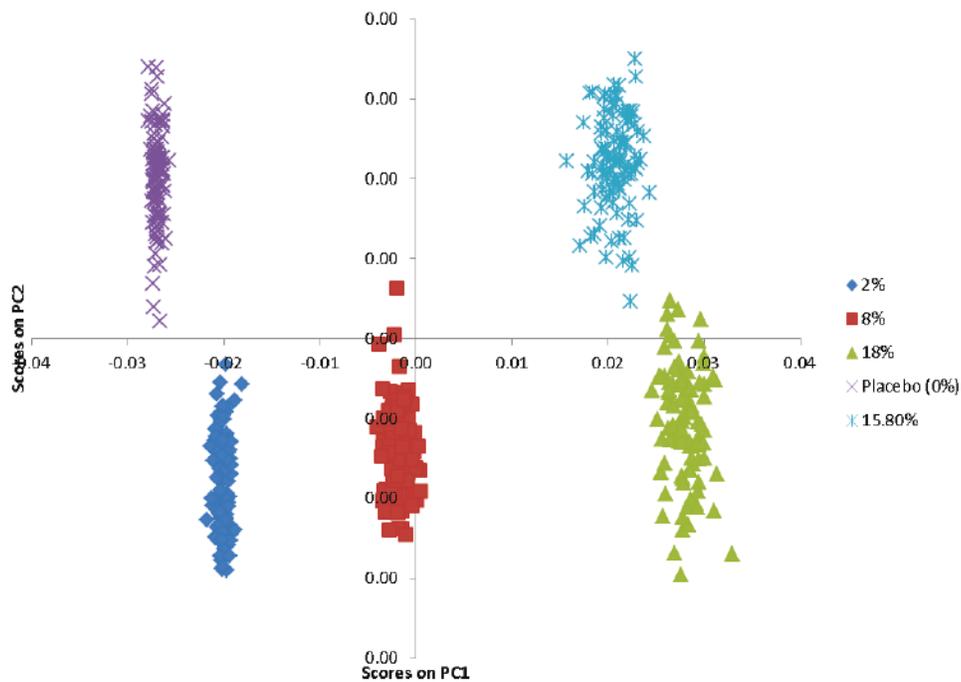


Figure 36 : Score plot du modèle du sabot d'alimentation

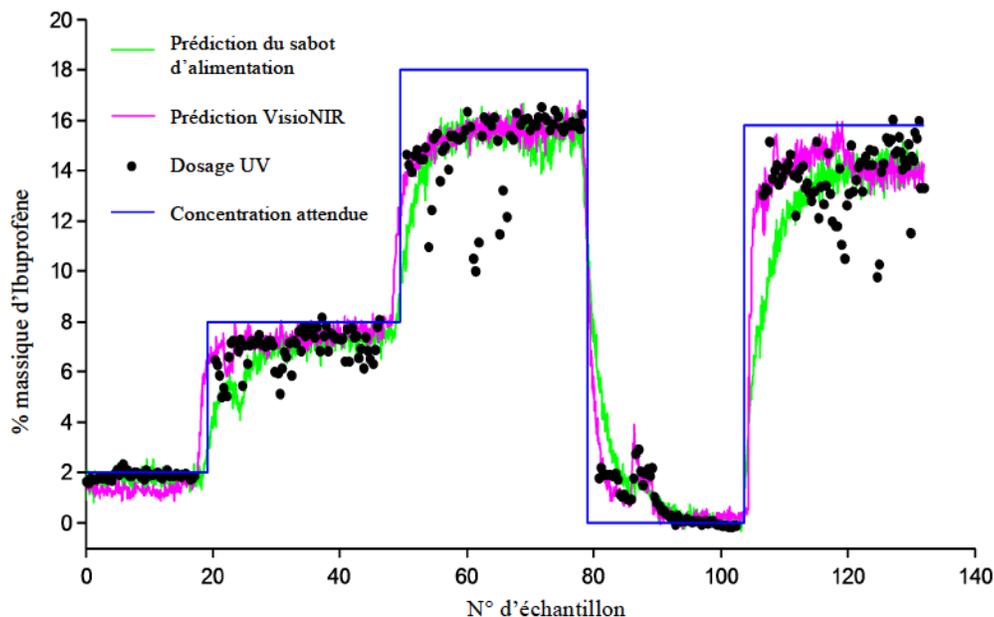


Figure 37 : Prédictions moyennées des teneurs en Ibuprofène des comprimés, et de la poudre dans le sabot d'alimentation ; teneurs moyennées des comprimés mesurées par le dosage UV [68]

6.2.4. Cinétique de transition

Certaines transitions semblent de pas être totalement terminées, celle entre 18 % et le placebo par exemple. Ceci explique pourquoi le lot 0% et 2% sont vus équivalents par les trois méthodes de mesure, et pourquoi il est impossible de les discerner dans les *score plots*. Mon collègue de la chaire a établi que la cinétique de transition entre chaque lot est d'ordre 1. La constante de vitesse k a été déterminée pour chaque transition. Les résultats sont donnés dans le tableau n°21 [68].

Table 21 : Résultats de l'étude de la cinétique des transitions

Transition	Constante de vitesse k (min^{-1})	Intervalle de confiance de 90% (min^{-1})	Temps requis pour la transition (min)
2-8 %	0.075	0.069-0.081	1.33
8-18 %	0.035	0.034-0.036	4.72
18-0 %	0.053	0.050-0.056	5.68
0-15.8 %	0.093	0.086-0.099	2.84

6.2.5. Dureté

D'après la figure n°34, on observe qu'il est difficile de différencier les lots de 15.8% dureté 1 et 18%. Également, une différence en termes de prédiction est vue entre les deux duretés des lots 15.8%. Cela montre une influence de la dureté sur les spectres et donc sur les modèles de prédiction, et notamment dans notre cas que la diminution de dureté fait paraître une augmentation de concentration. Cela est dû au fait qu'une diminution de réflectance peut être causée par une augmentation de la teneur (si on se situe au niveau du pic d'absorption), ou par une diminution de la densité et donc de la dureté. Ce facteur influant pourrait être pris en compte dans le modèle.

6.2.6. Limites du modèle

Lorsque les valeurs de prédiction propres au modèle de quantification PLS non-moyennées sont tracées (voir figure n°38), on observe une variation importante entre chaque comprimé.

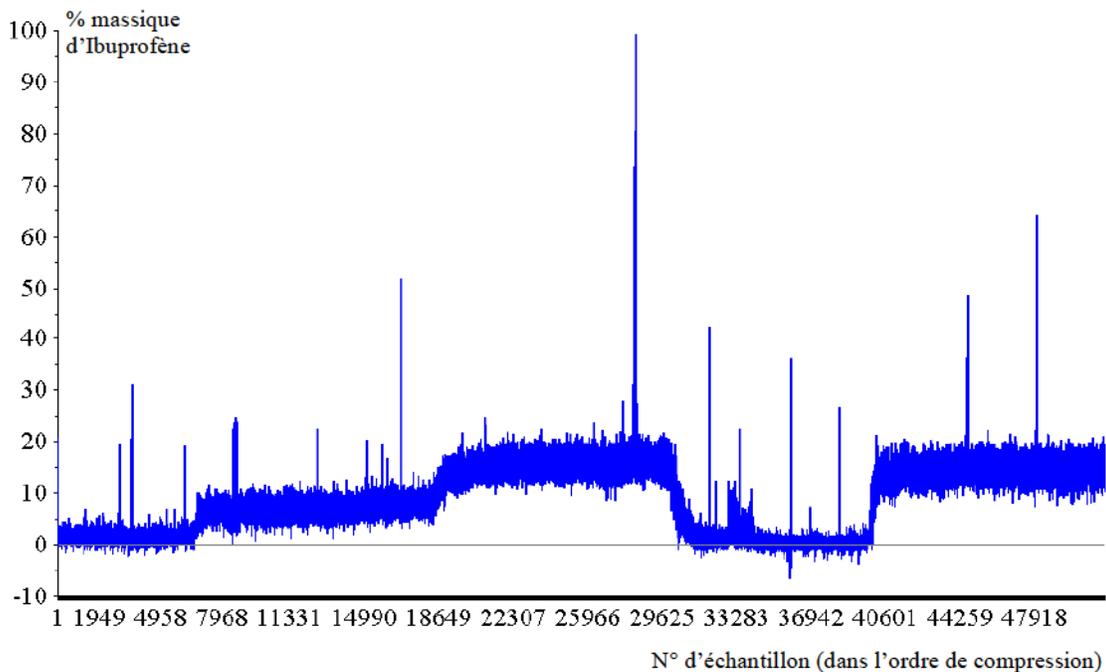


Figure 38 : Prédiction des teneurs en % massique de tous les échantillons par le modèle VisioNIR

Il est très probable que certains *outliers* extrêmes aient été mal positionnés sous le point lumineux de la sonde, qui aurait partiellement capturé le spectre du convoyeur. En identifiant puis éliminant les outliers à l'aide de la règle des trois sigmas, les résultats en termes de moyenne, maximum et minimum pour chaque lot ont été calculés et sont présentés dans le tableau n°22 ci-dessous.

Table 22 : Moyennes, minima et maxima des teneurs prédites par le modèle VisioNIR

(en % massique)	VisioNIR		
	Moyenne	Min	Max
2%	2.0	-0.4	3.9
8%	8.0	3.8	9.5
18%	15.9	12.5	19.3
0%	-0.2	-1.0	1.6
15.8% dureté 1	14.3	10.9	18.3
15.8% dureté 2	14.4	11.8	17.8

Une variation entre chaque comprimé persiste. Elle pourrait être due à la différence de distribution de l'Ibuprofène dans chaque comprimé, et serait visible car seulement une petite portion de l'échantillon est mesurée par la sonde. Également la variation est amplifiée à cause du caractère dynamique des échantillons lorsqu'ils sont présentés sous la sonde VisioNIR, ainsi qu'à cause d'une réelle variation entre les teneurs dans chaque comprimé.

6.3. Conclusion du chapitre 2

Dans cette partie, les comprimés d'Ibuprofène à plusieurs teneurs ont été utilisés pour une tentative de méthode de quantification avec la sonde VisioNIR et des modèles multivariés. Après avoir acquis les spectres de tous les comprimés, certains ont été sous-échantillonnés, mesurés sur le spectromètre hors-ligne Bruker puis analysés

destructivement par le dosage UV. Les spectres de ces sous-échantillons ont été utilisés dans un modèle VisioNIR et un modèle Bruker quantitatifs de type PLS et les prédictions obtenues avec le modèle VisioNIR et le modèle Bruker ont été comparées aux valeurs de référence obtenues par la technique destructive.

Ensuite, les données de tous les échantillons d'Ibuprofène ont été prédits par le modèle, ce qui nous a entre autres permis de voir les transitions entre les différents lots et de calculer la cinétique de ces transitions.

Les conclusions à ce chapitre sont que :

- Le modèle hors-ligne a donné de meilleures prédictions que le modèle VisioNIR par rapport aux valeurs mesurées par une méthode de référence. Malgré cela, la méthode créée avec les données de la sonde VisioNIR semble tout à fait adaptée pour une analyse semi-quantitative, et donc une détection de contamination croisée. Par exemple, des produits contenant le même API mais à différentes teneurs (8 et 18%, par exemple) pourront être facilement séparés.
- Néanmoins, l'écart entre les valeurs extrémales prédites par le modèle VisioNIR ne permet pas d'utiliser la Teonys telle quelle pour une quantification, les résultats ne sont pas assez précis pour remplacer le contrôle qualité classique actuel.
- De plus, l'analyse des résultats obtenus nous a montré que la sonde VisioNIR et le modèle associé sont sensibles à la dureté des comprimés, ce qui peut être à la fois un avantage si on veut utiliser la Teonys pour un contrôle de la dureté, mais aussi un inconvénient, puisque les deux paramètres de teneur et dureté interfèrent dans les résultats.

- Enfin, une sonde placée dans le sabot d'alimentation de la presse lors de la compression de ces comprimés a montré une cohérence entre la prédiction de la teneur de la poudre et celle des comprimés par le VisionNIR.

7. CHAPITRE 3 : CONTRÔLE DU TAUX D'HUMIDITÉ DANS DES COMPRIMÉS NON ENROBÉS

Dans ce chapitre, une portion des échantillons utilisés dans la partie précédente a été conditionnée pour atteindre des humidités internes variées. Ils ont ensuite été utilisés pour une tentative de tri selon un critère de limite d'humidité. Le critère a arbitrairement été fixé à 2%, c'est à dire tous les comprimés au dessus de cette limite doivent être rejetés par le système.

Les échantillons ont été scannés par le spectromètre VisioNIR, le spectromètre de référence Bruker puis leur taux d'humidité a été mesuré. Dans un premier temps, un modèle de classification a été réalisé avec les données du spectromètre de référence, puis un deuxième avec les données du VisioNIR. Enfin, une tentative de quantification de la teneur en eau des échantillons a été faite et sera expliquée en fin de chapitre.

7.1. Méthodologie

7.1.1. Conditionnement des produits

Vingt-quatre échantillons ont été piochés aléatoirement dans chaque lot de teneur différente. Parmi ces échantillons, six ont été mis de côté et considérés comme "témoins", les dix-huit autres ont été séparés en trois groupes. Chaque groupe a été placé sous une cloche hermétique contenant de l'eau pendant un temps donné afin d'atteindre des humidités internes différentes. La figure n°39 ci-après schématise la mise sous cloche des comprimés.

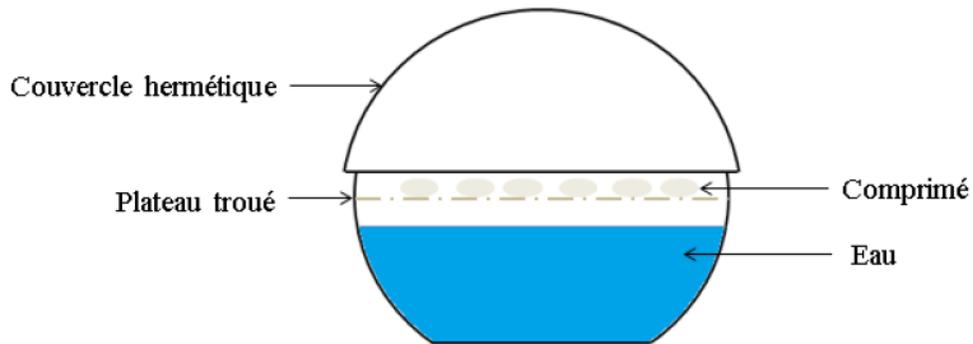


Figure 39 : Mise sous cloche des comprimés

Le tableau n°22 ci-dessous récapitule le plan d'expérience réalisé. Dû à quelques mauvaises manipulations, certains comprimés ont été mouillés, donc partiellement dissous, et n'ont pas pu être utilisés pour l'étude. Lorsqu'il y a des comprimés détériorés, leur nombre est inscrit entre parenthèses.

Table 23 : Plan d'expérience du conditionnement des comprimés

Nombre d'échantillons	Témoins	Conditionnement 6h	Conditionnement 18h	Conditionnement 24h
0%	6	6 (4)	6	6
2%	6	6	6	6
8%	6	6	6	6
15.8% dureté 1	3	3	3 (1)	3
15.8% dureté 2	3	3 (2)	3 (1)	3
18%	6	6 (3)	6 (1)	6

7.1.2. Prise de mesures par la sonde VisionIR

Tous les comprimés ont été identifiés et scannés en réflectance en utilisant les paramètres d'acquisition présentés dans les parties précédentes et récapitulés dans le tableau n°11.

7.1.3. Prise de mesures de référence

Spectroscopie NIR hors-ligne

Une première méthode de référence a été effectuée. Le spectromètre hors-ligne Bruker MPA décrit dans le chapitre 2 a été utilisé pour acquérir les spectres de tous les comprimés en veillant à garder leur identification. Les paramètres d'acquisition sont les mêmes que ceux présentés dans le tableau n°17.

Mesure de l'humidité par une méthode de référence

Dans un premier temps, des tests préliminaires ont été effectués avec un équipement de type *Loss-on-drying* (LOD). Le fonctionnement d'un tel équipement est basé sur la pesée d'échantillons en même temps que leur chauffage. Lorsque la masse devient stable dans le temps, on considère que les produits sont entièrement secs et un calcul est fait à partir de la masse initiale et de la masse finale résultant à un pourcentage d'humidité.

Avec ces tests préliminaires, plusieurs problèmes sont apparus, dont :

- A la température de séchage ne dégradant pas nos comprimés, le temps de séchage était plus long que le maximum autorisé par notre équipement LOD,
- Le temps de séchage dans notre cas était supérieur à une heure, ce qui aurait résulté à minimum 120 heures de séchage pour avoir nos résultats.

Une option alternative à cette méthode, mais néanmoins utilisant le même principe, a été utilisée.

Chaque comprimé était pesé très rapidement après sa sortie de cloche, puis placé dans un contenant au four, à 30°C (sous la température de fusion de tous les ingrédients constitutifs) pendant 48 heures. Après ce temps, chaque échantillon était pesé à nouveau puis replacé au four pendant trois heures. Une nouvelle série de pesées sur quelques échantillons nous indiquait si les comprimés étaient secs ou non. Si les résultats de la dernière pesée étaient similaires aux précédents, les tests s'arrêtaient. Sinon, la même manipulation continuait jusqu'à obtenir deux séries de pesées égales.

Le pourcentage d'humidité interne pour chaque comprimé était calculé par la formule suivante :

$$\%H = \frac{m_m - m_s}{m_s}$$

m_m masse du comprimé « mouillé », en mg
 m_s masse du comprimé « sec », en mg

Équation 7.1 : Relation entre la masse et le pourcentage d'humidité des comprimés

7.1.4. Réalisation du modèle avec les spectres du Bruker

Définition des jeux de calibration et validation

Dans cette partie, les jeux de calibration ($\mathbf{X}_{\text{ref}<2}$ et $\mathbf{X}_{\text{ref}>2}$) sont chacun composés de onze spectres NIR d'échantillons dont l'humidité est inférieure à 2% pour le premier, et supérieure pour le deuxième, acquis par le système de référence Bruker. Le jeu de validation ($\mathbf{X}_{\text{ref, val}}$) est composé des spectres NIR de tous les comprimés scannés (109). Le vecteur \mathbf{y} contient les valeurs en % d'eau de chaque comprimé mesurées par pesée.

Choix de la gamme de longueurs d'ondes et des prétraitements

Un modèle PLS préliminaire a été créé avec le jeu de calibration $\mathbf{X}_{\text{ref, val}}$ auquel un prétraitement SNV suivi d'une dérivée première a été appliqué. La littérature indique un pic de l'eau aux alentours de 1450 nm, et en observant la courbe des *loading weights*, le pic de l'eau a été identifié.

En testant plusieurs gammes environnantes, comme réalisé dans la partie 6.1.5, la gamme sélectionnée pour les modèles est 1350-1500 nm ; elle donne un coefficient R^2 de 86.7%. Plusieurs combinaisons de prétraitements ont été essayées sur les spectres, certaines ont été éliminées visuellement, lorsqu'on ne distinguait pas de séparation entre les courbes. Certains prétraitements ont été présélectionnés. La matrice $\mathbf{X}_{\text{ref, val}}$ a été utilisée en calibration pour créer des modèles PLS à deux composantes principales dans la gamme 1350-1500 nm. Les prétraitements présélectionnés ont été testés et d'après les résultats

obtenus, le prétraitement choisi pour ce type d'analyse est SNV et une dérivée première avec un lissage de 9 points. Les spectres NIR Bruker de comprimés à humidités variées avant et après prétraitement sont présentés dans l'annexe C.

7.1.5. Réalisation du modèle de classification avec les données du VisioNIR

Définition des jeux de calibration et validation

Les jeux de calibration $\mathbf{X}_{<2}$ et $\mathbf{X}_{>2}$ sont composés des mêmes données que dans la partie 1.1.4, seulement le système de mesure est le VisioNIR et non plus le spectromètre de référence. Le jeu de validation \mathbf{X}_{val} est composé de tous les spectres des comprimés (109) scannés par le VisioNIR et le vecteur \mathbf{y} contient les valeurs en % d'eau de chaque comprimé.

Choix de la gamme de longueurs d'ondes et des prétraitements

De la même manière que pour le modèle fait avec le spectromètre de référence, un modèle PLS préliminaire a été créé avec le jeu de calibration \mathbf{X}_{val} auquel un prétraitement SNV+dérivée seconde a été appliqué. Plusieurs gammes de longueur d'onde ont été challengées, et la gamme sélectionnée de 1300-1500 nm donne un coefficient R^2 de 80.30%.

Pour le choix des prétraitements, en premier lieu, certaines combinaisons de prétraitements ont été visuellement évaluées pour leur aptitude à séparer les spectres autour du pic de l'eau. Les prétraitements montrant le plus de potentiel ont été testés. La matrice \mathbf{X}_{val} a été utilisée comme jeu de calibration pour créer des modèles PLS à deux composantes principales dans la gamme 1350-1500 nm. D'après les résultats obtenus, le prétraitement choisi pour ce type d'analyse est SNV et une dérivée seconde avec un lissage de 11 points. Les spectres NIR de comprimés à humidités variées avant et après prétraitement sont présentés dans l'annexe D.

7.1.6. Réalisation de modèles quantitatifs

Après avoir analysé les résultats selon une classification autour d'une limite, une tentative de quantification a été faite sur ces mêmes données.

Définition des jeux de calibration et validation

A l'aide des données obtenues par le spectromètre de référence et le VisioNIR, nous souhaitons quantifier la teneur en eau de chaque comprimé. Les meilleurs prétraitements et gammes pour les modèles PLS VisioNIR et de référence ont été trouvés dans les parties 7.1.4 et 7.1.5 et sont récapitulés dans le tableau n°24.

Table 24 : Jeux de calibration et validation pour les modèles quantitatifs

Modèle	Calibration			Validation		
	Modèle VisioNIR	Modèle Bruker	Modèle VisioNIR & Bruker	Modèle VisioNIR	Modèle Bruker	Modèle VisioNIR & Bruker
Matrices ou vecteurs	X_{part}	$X_{part,ref}$	y_{part}	X	X_{ref}	y
Système de mesure	VisioNIR	Bruker	Pesée	VisioNIR	Bruker	Pesée
Echantillons	Un tiers	Un tiers	Un tiers	Tous	Tous	Tous
Gamme de longueur d'onde	1300-1500 nm	1350-1500 nm	Pas dans cette unité	850-1650 nm	800-2779 nm	Pas dans cette unité
Nombre d'échantillons	37	37	37	109	109	109
Dimension de la matrice ou du vecteur	37x48	37x385	37x1	109x256	109x4115	109x1
Prétraitements appliqués	SNV + dérivée 2 ^{nde} (11 pts)	SNV + Dérivée 1 ^{ère} (9 pts)	Aucun	SNV + dérivée 2 ^{nde} (11 pts)	SNV + Dérivée 1 ^{ère} (9 pts)	Aucun

7.2. Résultats et discussion

7.2.1. Teneur en eau des comprimés obtenue par méthode de référence

Des comprimés d'Ibuprofène ont été conditionnés sous cloche pendant plusieurs heures. Les résultats des mesures d'humidité de chaque comprimé par pesée sont tracés dans le graphique de la figure n°40.

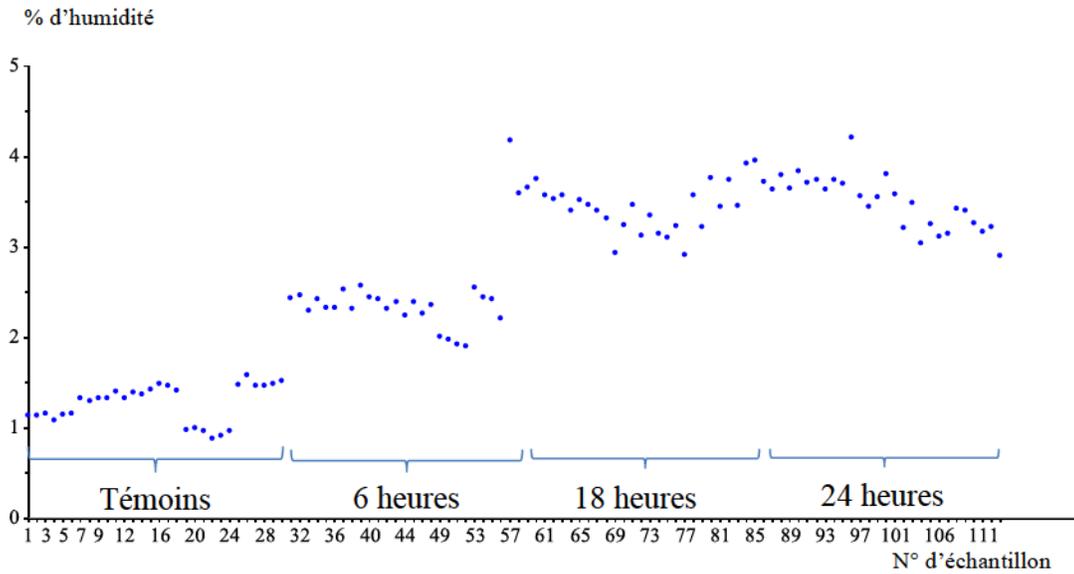


Figure 40 : Pourcentage massique d'eau présent dans les échantillons

Les extrema sont 0.87 et 4.21% d'humidité. On observe une stabilisation du taux d'humidité, peu importe si les comprimés ont été mis 18 heures ou 24 heures sous cloche.

7.2.2. Classification selon les données du Bruker

Réalisation du modèle de classification

Des données d'échantillons acquises par le spectromètre hors-ligne Bruker ont été utilisées dans un modèle PCA pour faire une classification selon le critère $<2\%$ et $>2\%$ d'humidité.

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, deux modèles PCA ont été réalisés, avec les jeux de calibration $X_{<2}$ et $X_{>2}$. La validation croisée était de type *leave-one-out*. A la vue des courbes de variance expliquée par le modèle, deux facteurs ont été choisis dans chaque cas. Le *score plot* d'un modèle PCA réalisé avec les données du spectromètre de référence, les échantillons en dessous de 2% d'humidité et ceux au dessus de 2% d'humidité, sont présentés ci-dessous.

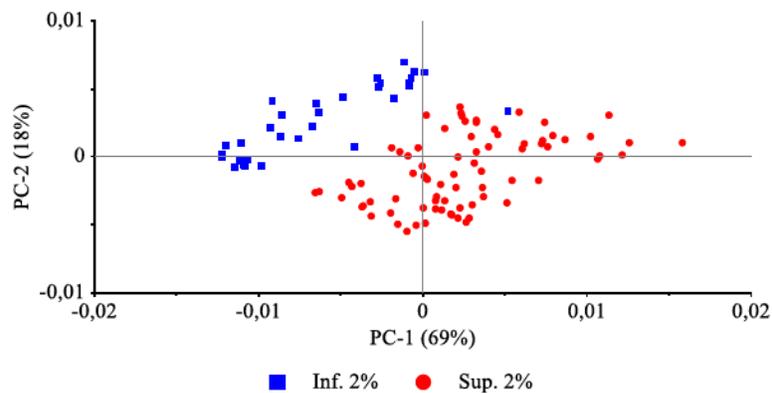


Figure 41 : *Score plot* du modèle PCA de référence

On remarque dans le score plot que les échantillons sous 2% et ceux au dessus de 2% sont regroupés. Néanmoins, il est difficile de discerner les deux groupes. On s'attend donc à une frontière autour de 2% difficile à départager.

Dans un deuxième temps, une classification SIMCA a été faite avec le jeu de validation X_{val} pour déterminer si les échantillons appartenait à la classe « $<2\%$ », « $>2\%$ », aux deux ou à aucune.

Après avoir réalisé deux modèles PCA pour 15 données sous et 15 données au dessus de 2% (présentés en Annexe E), les résultats obtenus pour la classification SIMCA avec un seuil de signification de 25% sont présentés dans l'Annexe F, la figure n°42 et le tableau n°25.

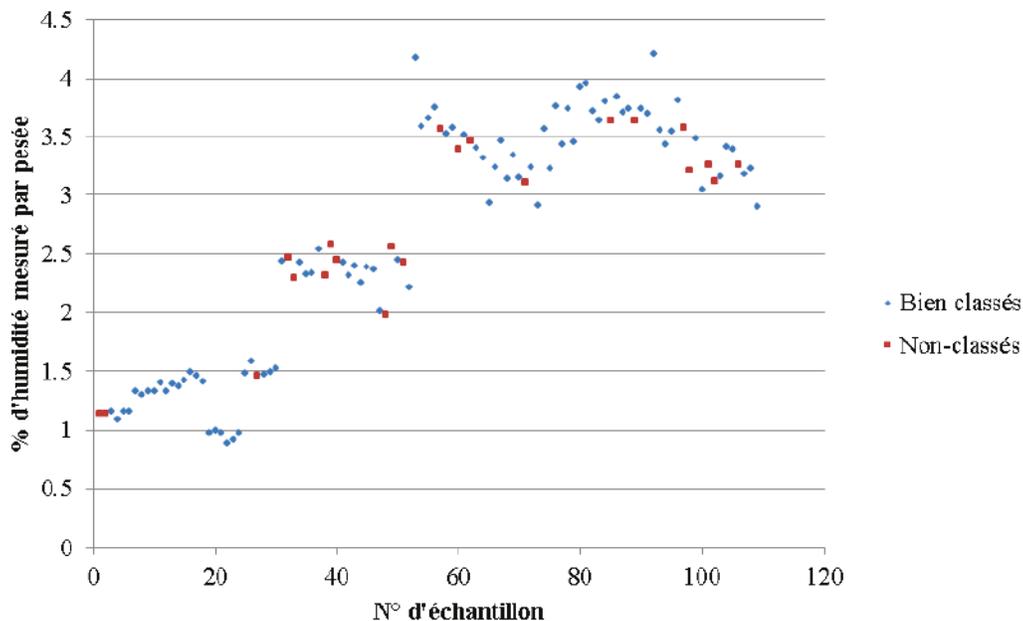


Figure 42 : Résultats du classement SIMCA par le modèle de référence des 109 échantillons

Table 25 : Résultats du classement SIMCA par le modèle de référence des 109 échantillons

Echantillons	Bien classés	Non-classés (incertitude)	Mal classés (Erreur de type I et II)
Nombre	87	22	0
Pourcentage	80%	20%	0%

On remarque que 20% des comprimés n'ont pas été classés. Étant donné le type de mesure réalisée, c'est-à-dire statique, il est peu probable que les conditions de mesure soient en cause dans l'incertitude à propos de ces échantillons. La cause est possiblement due aux échantillons ou au modèle. On remarque également que parmi ces 20%, 35% sont situés autour de 2%. Une difficulté de séparation des deux groupes était prévue d'après le *score plot* de la figure n°41.

7.2.3. Classification par le VisioNIR

Réalisation du modèle de classification

Les données des échantillons précédents acquises avec le VisioNIR ont été utilisées dans un modèle PCA pour une classification.

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, deux modèles PCA ont été réalisés, avec les jeux de calibration $X_{<2}$ et $X_{>2}$. La validation croisée utilisée est de type *leave-one-out*. A la vue des courbes de variance expliquée par le modèle, deux facteurs ont été choisis dans chaque cas.

En ce qui concerne les données capturées par le VisioNIR, le modèle PCA incluant tous les échantillons a un *score plot* encore plus difficile à analyser (Figure n°43) que pour le Bruker. Les échantillons sous 2% et au dessus de 2% sont très difficiles à discerner.

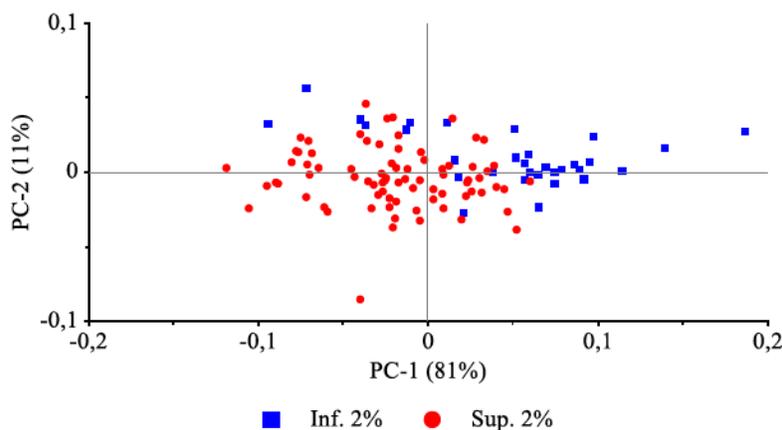


Figure 43 : Score plot du modèle PCA VisioNIR

Dans un deuxième temps, une classification SIMCA a été faite avec le jeu de validation X_{val} . Après avoir réalisé deux modèles PCA pour 15 données sous et 15 données au dessus de 2% (présentés en Annexe G), les résultats obtenus pour la classification SIMCA avec un seuil de signification de 25% sont présentés dans l'annexe H, la figure n°44 et le tableau n°26.

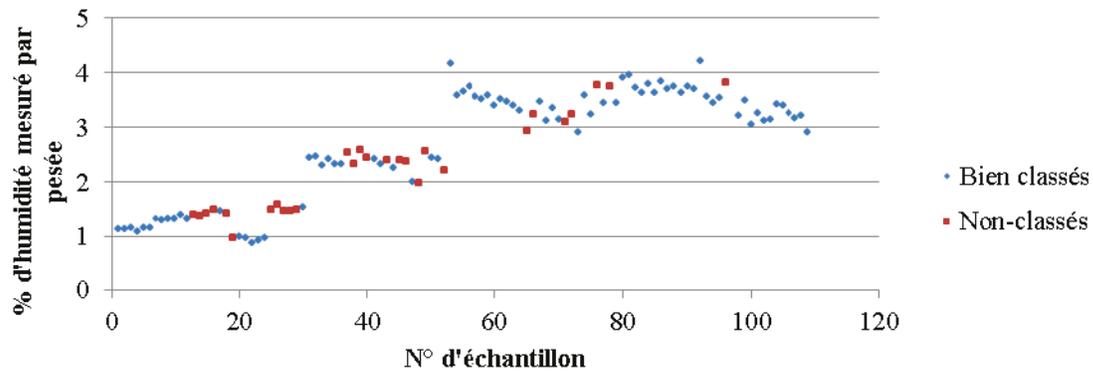


Figure 44 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR des 109 échantillons

Table 26 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR des 109 échantillons

Echantillons	Bien classés	Non-classés (incertitude)	Mal classés (Erreur de type I et II)
Nombre	81	28	0
Pourcentage	75%	25%	0%

Dans ce cas, 25% des comprimés n’ont pas été classés. La mesure étant faite en dynamique, l’erreur peut être due à l’échantillon, au modèle, mais aussi à une mesure mal faite, comme par exemple à moitié sur le convoyeur si le comprimé est placé de travers. Les données d’une deuxième série de mesures des échantillons non-classés a été utilisée pour faire une deuxième classification SIMCA.

Les résultats sont présentés dans le tableau n°27 et l’Annexe I et comparés aux valeurs d’erreur trouvées avec un seul passage de comprimés.

Table 27 : Résultats du classement SIMCA par le modèle VisioNIR après deux passages

Echantillons	Bien classés	Non classés (incertitude)	Mal classés (Erreur de type I et II)
Pourcentage 1 ^{er} tour	75%	25%	0%
Pourcentage à la fin du 2 ^{ème} tour	84%	16%	0%

Après deux passages, le taux de réussite est de 84%. Parmi les 16% de non classés, plus de la moitié des échantillons ont des humidités entre 1.5% et 2.5%, donc autour de la limite imposée.

En conclusion, si le tri tolère une certaine marge autour de la limite, dans notre cas, 2% avec une tolérance de $\pm 0.5\%$, le taux de réussite est de 93% après deux passages.

L'utilisation de plus d'échantillons aurait probablement créé un modèle MVDA plus robuste, augmentant encore ce taux de réussite.

7.2.4. Quantification de la teneur en eau dans chaque comprimé

Réalisation du modèle de quantification

Les données du spectromètre de référence Bruker et du VisioNIR ont été mises au défi pour bâtir un modèle de quantification de l'eau.

A l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, deux modèles PLS ont été réalisés, avec les jeux de calibration X_{part} et $X_{part, ref}$. Dans chaque cas, une validation croisée de type *leave-one-out* a été faite. A la vue de la courbe de variance expliquée, deux facteurs ont été choisis.

Dans un deuxième temps, deux prédictions ont été faites avec les jeux de validation X et X_{ref} . Les valeurs obtenues ont été comparées aux valeurs trouvées par pesée (y).

Les résultats obtenus pour les deux modèles sont donnés dans le tableau n°28 et les résultats de la prédiction de tous les échantillons sont représentés dans la figure n°45. Les scores et loadings plots sont représentés dans l'Annexe J.

Table 28 : Résultats du modèle de quantification du VisioNIR

	Modèle VisioNIR	Modèle de référence
R ² calibration	0.819	0.874
RMSEC (% massique)	0.40	0.34
R ² validation croisée	0.660	0.843
RMSECV (% massique)	0.59	0.37

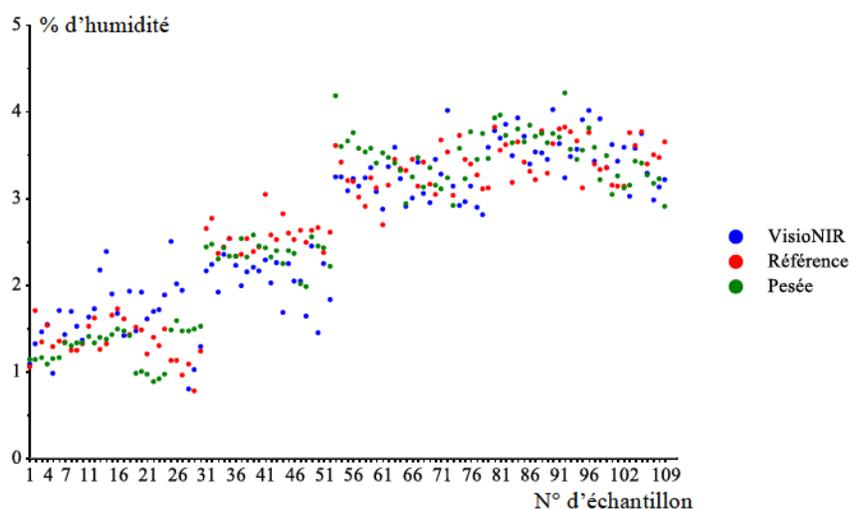


Figure 45 : Résultats de prédiction de la teneur en eau par le modèle VisioNIR

On observe de manière générale une dispersion des points comparativement aux données de pesée tracées en vert. Les prédictions du VisioNIR sont d'autant plus dispersées. Comme pour l'analyse de l'API dans le chapitre précédent, pour la mesure de référence, mais davantage encore pour le VisioNIR, la mesure est faite sur une portion du comprimé seulement. Tandis que l'API était attendu à être distribué de manière quasi-homogène dans l'ensemble du comprimé, l'eau quant à elle vient de l'extérieur et s'infiltré dans le comprimé, créant une répartition hétérogène dans l'échantillon.

Selon nos résultats, il est difficile par exemple de distinguer avec le VisioNIR un échantillon de 1.5% et 2.5% d'humidité. Ce type d'utilisation est fonctionnel pour une analyse semi-quantitative seulement.

7.3. Conclusion du chapitre 3

Dans ce chapitre, une méthode a été bâtie avec les données de comprimés d'Ibuprofène à plusieurs humidités acquises par la sonde VisioNIR. Le critère posé était que les comprimés au dessus de 2% d'humidité devaient être rejetés. Après avoir été

conditionnés pour atteindre des humidités différentes, les spectres NIR des comprimés ont été acquis avec la sonde VisioNIR et la sonde hors-ligne Bruker. Des modèles PCA ont été créés dans chaque cas avec les échantillons sous 2% et ceux au dessus. Une classification SIMCA a déterminé si chaque échantillon du jeu externe appartenait à la classe inférieure à 2% ou à la classe supérieure à 2%.

Les conclusions obtenues sont les suivantes :

- Le modèle de classification créé avec les données de la sonde VisioNIR a donné un succès dans 75% des cas après un passage sous la machine, et 84% lorsque les comprimés ayant été dans le bac de recyclage lors du premier tri ont été réinsérés dans l'équipement. Bien que les résultats ne soient pas parfaits, ils peuvent être aisément comparés au modèle de classification du spectromètre Bruker hors-ligne, qui nous a donné 80% de réussite seulement pour une mesure. La méthode bâtie utilisant le système Teonys muni de la sonde VisioNIR est donc possible pour le rejet de comprimés non-conformes en termes d'humidité. Dans le cas où un baril aurait été exposé à l'humidité, il est possible de rejeter les produits trop ou trop peu humides. Néanmoins, la tolérance doit être adaptée au type de comprimé, à la valeur seuil et à la criticité du tri.
- La méthode de quantification de l'humidité au sein des comprimés via la sonde VisioNIR et son modèle associé n'a pas donné de résultats probants. Deux échantillons ayant 1.5% et 2.5% d'humidité respectivement ne pouvaient pas être vus différents par le modèle VisioNIR. En revanche, bien que la quantification soit plus précise avec le modèle Bruker, ce modèle ne donne toujours pas de bons résultats. Étant donné que l'humidification s'est faite par l'extérieur, la répartition de l'eau dans le comprimé n'était pas homogène, ni la même pour les 3 temps (6, 18 et 24 heures), ni pour les comprimés entre eux (selon les proportions et la répartition des ingrédients, leur dureté). Ainsi, tandis que la méthode de référence

par pesée nous donnait l'eau globale présente dans chaque comprimé, les spectres étaient pris en surface seulement, ce qui peut expliquer le biais observé.

8. CHAPITRE 4 : DÉTERMINATION DE L'ÉPAISSEUR DE L'ENROBAGE DE COMPRIMÉS

8.1. Méthodologie

8.1.1. Prise de mesures par la sonde VisionNIR

Tous les comprimés enrobés et échantillonnés décrits dans la partie 4.5.2 ont été scannés en réflectance en utilisant les paramètres d'acquisition présentés dans les parties précédentes et récapitulés dans le tableau n°11.

8.1.2. Prise de mesures de référence

Estimation du gain de masse

Les lots ont d'abord été pesés et le gain de masse a été calculé à partir de la masse moyenne d'un lot et de celle du lot non enrobé. Une stabilisation du gain était observée à partir du lot 11. Ensuite, tous les échantillons du lot zéro ont été pesés et nous avons remarqué deux groupes de masses, une partie des échantillons sous 1.12 g et l'autre partie au dessus de 1.16 g, nous avons donc conclu que la distribution des masses n'était pas normale. Sur les 17 lots échantillonnés, neuf ont été pesés intégralement, échantillon par échantillon. Le choix des lots à peser s'est concentré sur les lots de la fin, pour confirmer ou non la stabilisation du gain de masse dans le temps. La figure n°46 montre les masses des comprimés des neufs lots pesés. On y observe que dans chaque lot, la distribution des masses n'est pas normale et elle n'est pas équivalente entre les lots. Il y a dans chaque lot un vide plus ou moins prononcé autour de 1.14 g pour le lot 0 et qui évolue en fonction de l'enrobage.

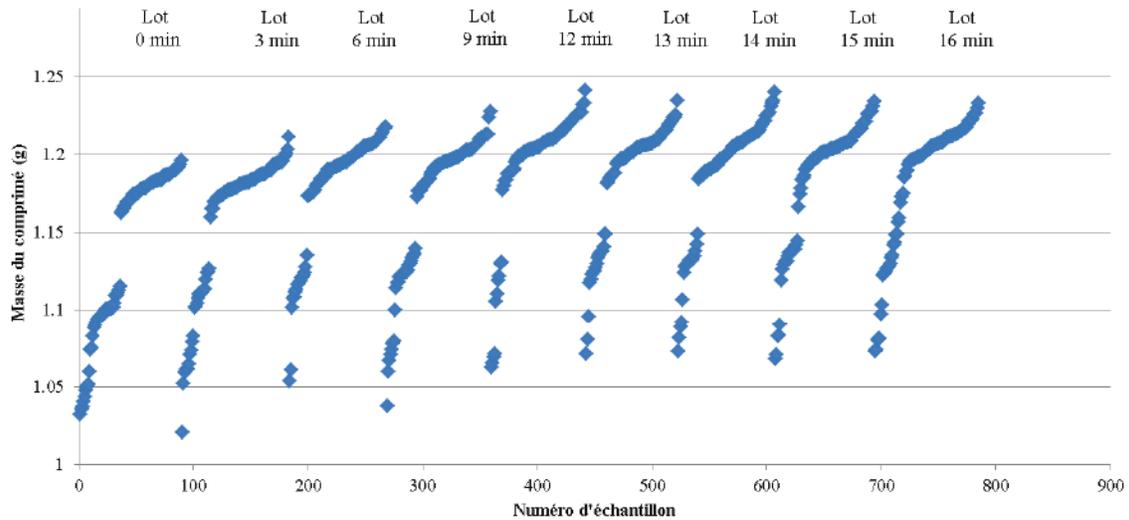


Figure 46 : Masses des comprimés des neuf lots pesés

Ainsi, ne pouvant pas supposer la répartition équitable des noyaux légers et lourds dans chaque lot, nous avons observé les masses moyennes d'une portion de chaque lot, à savoir :

- Les cinq percentiles inférieurs,
- Le premier décile inférieur,
- La médiane inférieure,
- La médiane supérieure,
- Le dernier décile,
- Les cinq percentiles supérieurs.

Après analyse des résultats, les gains de masse ont été calculés dans chaque cas. La formule utilisée pour le calcul du gain de masse est la suivante :

$$WG(\%) = \frac{m_e - m_{ne}}{m_{ne}}$$

m_e masse moyenne de la portion du lot enrobé
 m_{ne} masse de la portion du lot zéro (non enrobé)

Équation 8.1 : Calcul du gain de masse

Observation microscopique de l'enrobage

Afin de voir s'il existait une réelle variabilité dans l'enrobage des spectres d'un même lot, plusieurs comprimés ont été observés au microscope. Le microscope optique a d'abord été essayé, mais la difficulté d'obtenir une coupe droite rendait difficile la focalisation. L'équipement alors utilisé est un microscope électrique à balayage (MEB). L'enrobage a été mesuré en plusieurs points sur chaque comprimé et plusieurs vérifications ont été faites à l'aide d'un détecteur à rayons X EDS pour s'assurer que ce qui était mesuré était bien l'enrobage.

8.1.3. Réalisation du modèle de quantification avec les données du VisioNIR

Définition des jeux de calibration et validation

Le jeu de calibration \mathbf{X}_{cal} est composé des spectres NIR d'un cinquième des échantillons enrobés qui ont été pesés (152). Le jeu de validation \mathbf{X}_{val} est composé de tous les spectres des comprimés (1408) scannés par le VisioNIR et le vecteur \mathbf{y} contient les gains de masse de chaque échantillon, calculés par le dernier décile du lot.

Choix de la gamme de longueurs d'ondes et des prétraitements

En observant les spectres des comprimés enrobés, plusieurs pics propres au noyau semblaient s'estomper au fur et à mesure de l'enrobage, et plusieurs pics propres à l'enrobage apparaissaient. En mettant de côté le bruit présent sur chaque spectre entre 850 et 1100 nm, la gamme de longueurs d'onde choisie pour le modèle représente presque tout le spectre, de 1100 à 1650 nm.

Le choix des prétraitements a d'abord été fait visuellement, en observant l'évolution des pics avec le gain de masse. Quelques prétraitements ont été essayés en réalisant des modèles PLS. Le meilleur est SNV suivi d'une dérivée seconde avec un lissage de 11 points.

8.1.4. Faisabilité de la quantification en principe actif pour des comprimés enrobés

Dans cette dernière partie, le but est de déterminer si le type d'analyse quantitative effectuée dans la partie 6.2.2 est toujours possible avec des comprimés enrobés. Pour cela, nous avons repris le modèle créé et expliqué dans la partie 6.1.5 et fait la validation avec les données des échantillons enrobés de 0 à 16 minutes.

8.2. Résultats et discussion

8.2.1. Estimation du gain de masse

Des échantillons d'Ibuprofène à 18% ont été enrobés à plusieurs épaisseurs d'enrobage. Ensuite, l'enrobage de chaque lot a été défini par le gain de masse par rapport au lot non-enrobé. Les masses moyennes des portions de lots sont présentées dans la figure n°47.

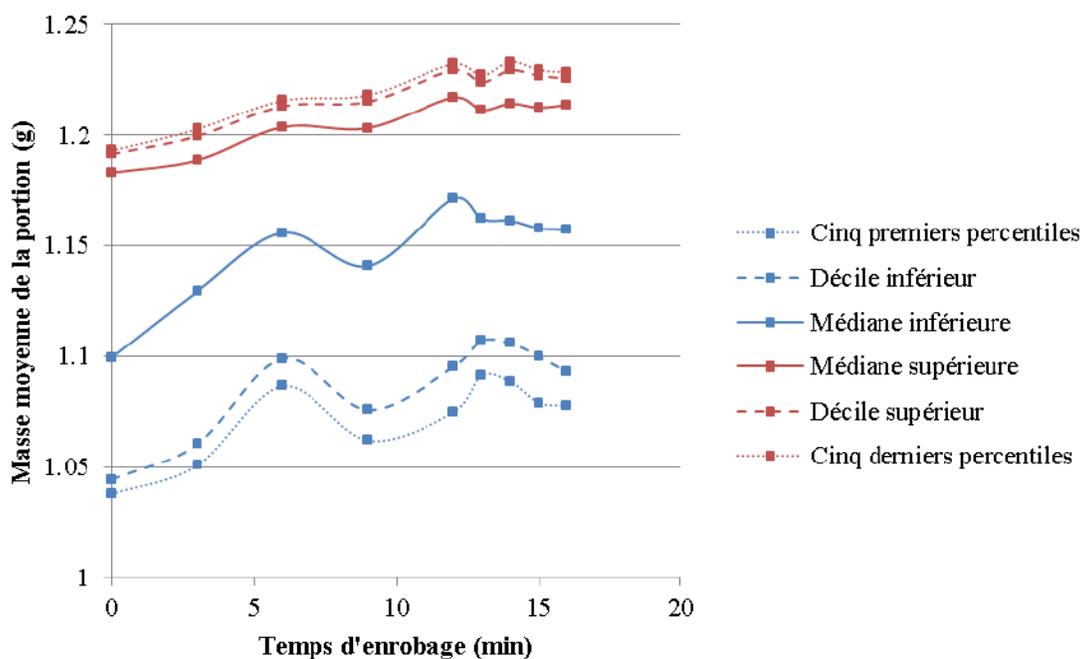


Figure 47 : Masses moyennes des portions de lots

On remarque que les courbes des cinq derniers percentiles et du décile supérieur sont très proches. La conclusion à cela est que les masses sont distribuées de la même manière dans ces deux portions. On s'attend à ce que les gains de masse soient équivalents, considérant les comprimés du décile supérieur ou des cinq derniers percentiles. Les résultats concernant les gains de masse des lots pesés sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Table 29 : Calcul des gains de masse des échantillons enrobés

	Gain de masse (%)	
	Décile supérieur	Cinq derniers percentiles
Lot 0 minutes	0.00	0.00
Lot 3 minutes	0.68	0.82
Lot 6 minutes	1.84	1.91
Lot 9 minutes	2.00	2.12
Lot 12 minutes	3.20	3.30
Lot 13 minutes	2.74	2.86
Lot 14 minutes	3.21	3.39
Lot 15 minutes	2.99	3.08
Lot 16 minutes	2.90	2.98

Pour la suite, on considère le gain de masse comme étant celui du décile supérieur puisque celui-ci est calculé à partir d'en moyenne neuf comprimés par lot, contre cinq seulement pour les cinq derniers percentiles.

8.2.2. Observation au microscope

Au total trois lots ont été observés, avec dans chaque deux ou trois échantillons mesurés. Les images obtenues pour les trois comprimés du lot 8 minutes sont montrées ci-après.

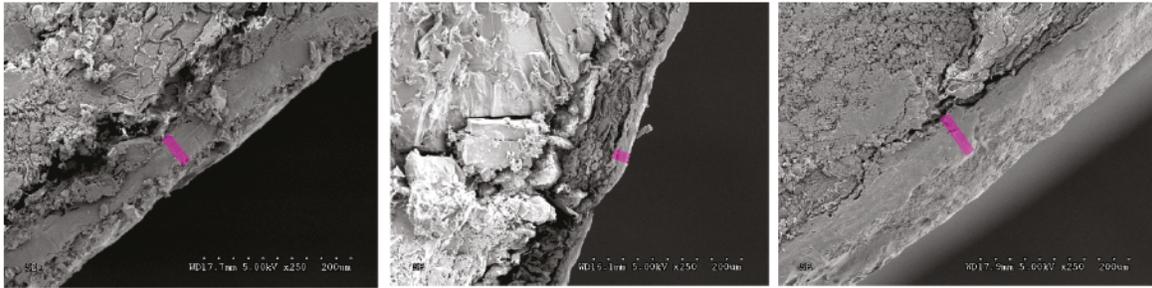


Figure 48 : Observation au MEB de l'enrobage sur trois comprimés du lot 8 minutes (x250)

Les mesures moyennées de l'enrobage faites à plusieurs endroits du comprimé sont de 34 microns (image de gauche), 35 microns (image du milieu) et 57 microns (image de droite) avec un écart type de 4, 12 et 6 microns. Il y a donc bien une variation entre les épaisseurs d'enrobage des comprimés d'un même lot, et également au sein d'un même comprimé.

8.2.3. Modèle de quantification

Les spectres non-prétraités sont présentés dans l'Annexe K. Les spectres prétraités utilisés pour le modèle sont montrés dans la figure n°49 et colorés par gain de masse calculé. On observe clairement l'évolution de couleur sur plusieurs pics correspondant au noyau (n) et à l'enrobage (e).

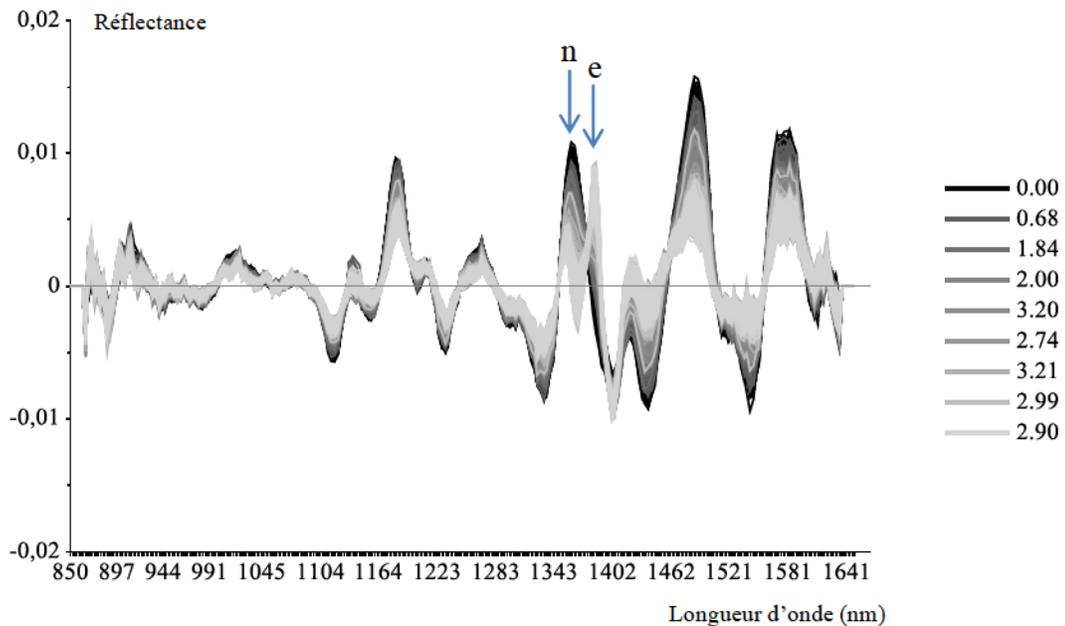


Figure 49 : Spectres NIR des comprimés enrobés après prétraitements (SNV + dérivée 2^{nde}) et colorés par gain de masse (%)

Réalisation du modèle de quantification

À l'aide du logiciel UnscramblerX 10.4, un modèle PLS a été réalisé, avec le jeu de calibration X_{cal} . Vingt segments de sept échantillons chaque ont été utilisés en validation croisée de type *random*, pour les mêmes raisons qu'expliqué dans la partie 6.2.2. À la vue des courbes de variance expliquée par le modèle, deux facteurs ont été choisis dans chaque cas.

Dans un deuxième temps, une prédiction a été faite avec le jeu de validation X_{val} .

Les résultats obtenus pour le modèle PLS réalisé à partir d'une partie des échantillons enrobés sont présentés dans le tableau suivant.

Table 30 : Résultats du modèle de quantification des échantillons enrobés

	Modèle VisioNIR
R^2 calibration	0.842
RMSEC (% massique)	0.43
R^2 validation croisée	0.829
RMSECV (% massique)	0.44

En observant le score plot présenté dans la figure ci-dessous, on voit une réelle évolution vers la droite en fonction du gain de masse.

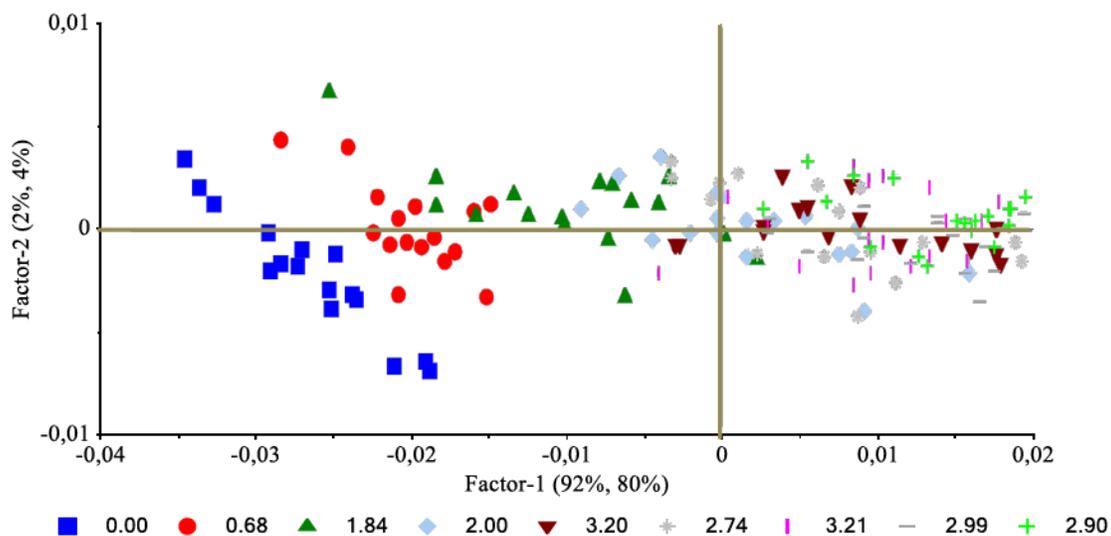


Figure 50 : Score plot des échantillons enrobés

Après prédiction de tous les échantillons, les valeurs obtenues sont tracées dans la figure n°51.

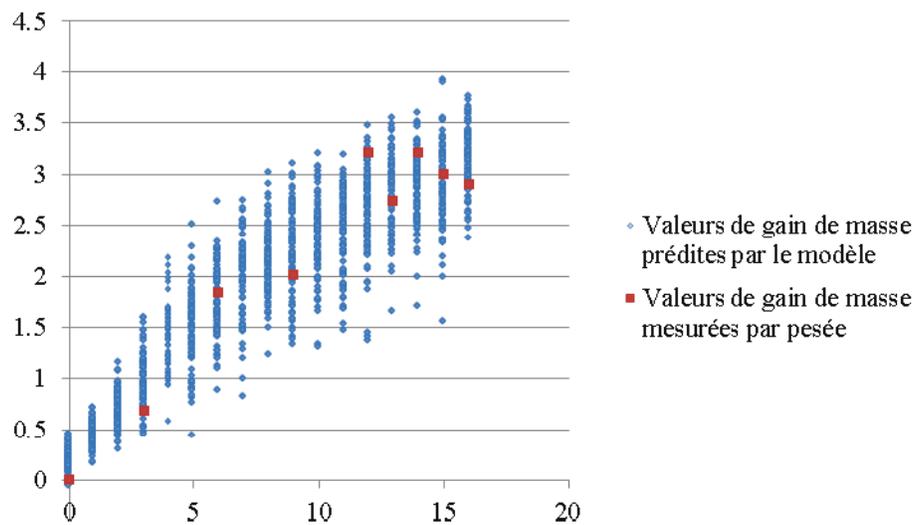


Figure 51: Valeurs de gain de masse prédites et mesurées par pesée en fonction du temps d'enrobage (minutes)

On observe une évolution croissante des valeurs prédites en fonction du temps d'enrobage. Néanmoins, pour chaque temps, un grand écart type (entre 0.1 et 0.42% de gain de masse) montre une imprécision. Il est évident qu'elle peut être due à la variabilité de l'enrobage d'un comprimé par rapport à un autre, à la variabilité de l'enrobage sur un même comprimé, la prise de mesure du VisioNIR étant ponctuelle, ou encore à la variabilité des ingrédients du noyau. En effet, un noyau ayant par exemple une concentration de principe actif basse par rapport aux autres sera vu comme plus enrobé. Aussi, le modèle apporte une variabilité, démontrée notamment avec le lot zéro, n'ayant pas du tout d'enrobage.

8.2.4. Faisabilité de la quantification en principe actif pour des comprimés enrobés

Les résultats de la prédiction sont présentés ci-après.

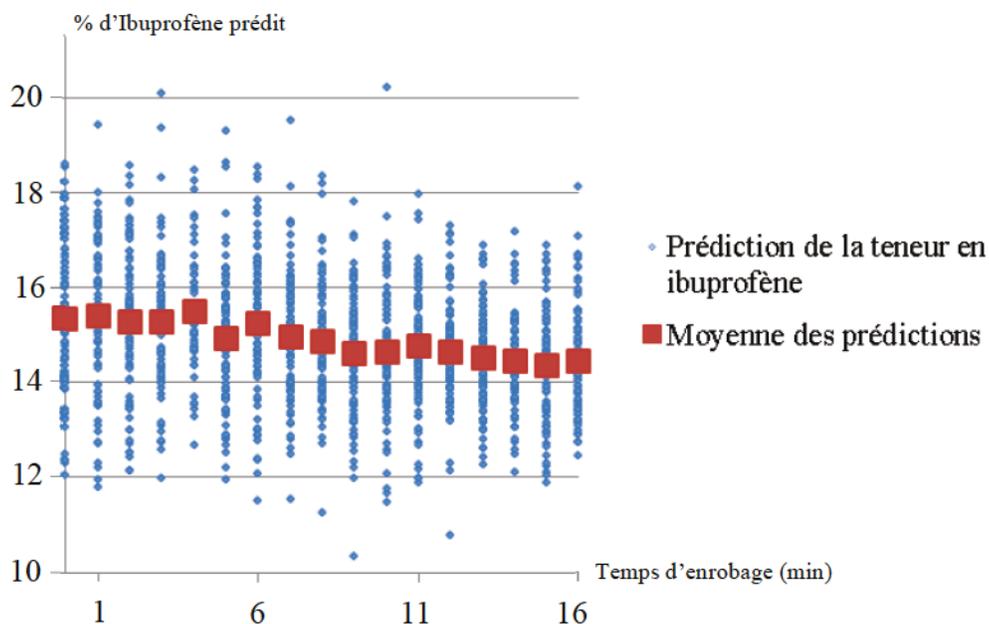


Figure 52 : Prédiction de la teneur en Ibuprofène des échantillons enrobés (% massique) en fonction de leur temps d'enrobage (minutes)

On remarque que par rapport à la valeur d'origine (au point zéro) à 15.33% d'Ibuprofène, lorsque les comprimés sont enrobés, la teneur en Ibuprofène prédite par le modèle est de 14.35% au plus faible. L'erreur de précision est donc de 7% par rapport à des comprimés non enrobés.

8.3. Conclusion du chapitre 4

Dans ce chapitre, les comprimés d'Ibuprofène enrobés et échantillonnés toutes les minutes pendant l'enrobage ont été utilisés pour adapter la méthode de quantification développée précédemment à une quantification d'enrobage. Actuellement, en

production, seul le gain de masse est mesuré en pesant plusieurs comprimés groupés et individuellement, puis en calculant la masse et l'écart type. En effet, au sein de l'enrobeuse, il est attendu à ce que les comprimés aient une certaine variabilité en termes de quantité d'enrobage. Un modèle de quantification sur le gain de masse a été réalisé avec les données spectrales et les gains de masses moyens mesurés par pesée. Ensuite, le modèle quantitatif réalisé dans la partie 6.1.5 a été repris et validé avec le jeu d'échantillons externes enrobés décrits dans la partie 8.1.3 pour voir s'il était possible d'analyser le noyau d'un comprimé lorsque celui-ci est enrobé.

Les conclusions faites sur les résultats sont :

- En fonction de l'écart type autorisé, le contrôle de l'enrobage peut être réalisé avec la Teonys.

- Néanmoins, le modèle de prédiction PLS aurait sûrement été plus fiable si la variable à expliquer était l'épaisseur d'enrobage et non le gain de masse moyen du lot. Mais, la méthode de référence du MEB aurait été très difficile à appliquer sur plus de comprimés puisque :
 - Elle est très coûteuse,
 - Il est impossible de savoir sur quelle face la mesure a été faite en-ligne, donc il est impossible de connaître l'épaisseur de l'enrobage à cet endroit précis,
 - La méthode de microscopie est très délicate car lorsque le comprimé est coupé en deux, une partie de l'enrobage peut se briser.

- Enfin, nous avons essayé de voir si les tests réalisés dans le chapitre 2, à savoir la quantification de la teneur en API du noyau, était possible avec des échantillons enrobés. Cette étude nous a permis de voir que notre cas au moins, c'est-à-dire jusqu'à 3.2% de gain de masse et un API à 18%, il est possible d'analyser le noyau du comprimé (ici l'API), même s'il est enrobé et que par conséquent la méthode développée pour la quantification d'API est valide pour les comprimés

enrobés. D'autres tests sont nécessaires pour déterminer les limites d'épaisseur d'enrobage.

9. CONCLUSION

9.1. La méthode développée : fonctionnement et limites

Les objectifs énoncés au début de ce mémoire sont rappelés ci-dessous :

- 1) Vérifier s'il est possible d'analyser à haute vitesse des comprimés, et notamment :
 - a) Leur teneur en principe actif (API),
 - b) Leur humidité,
 - c) D'autres paramètres intrinsèques (dureté, enrobage).

- 2) Proposer des modèles de quantification et classification permettant l'étude des paramètres cités ci-avant grâce à :
 - a) L'utilisation de prétraitements mathématiques appliqués sur le spectre infrarouge pour mettre en avant les informations utiles,
 - b) L'utilisation de modèles multivariés.

Pendant ma maîtrise, et comme expliqué dans ce mémoire, nous avons vérifié qu'il était possible d'analyser à haute vitesse l'intégralité des comprimés d'un lot et pour cela, nous avons par conséquent utilisé une méthode de mesure, défini les meilleurs prétraitements spectraux et établi des modèles multivariés, ce qui remplit les objectifs 2.a et 2.b.

Pour une analyse du principe actif d'échantillons enrobés ou non, la méthode est efficace pour une semi-quantification. Des précautions sont à prendre si les comprimés sont enrobés, d'autant plus si la teneur en API est faible dans le noyau et/ou l'enrobage est épais. C'est ainsi que cette partie remplit l'objectif 1.a.

Lorsque le besoin est au niveau de la détection de l'eau au sein des comprimés, étant donné qu'elle peut être considérée comme un ingrédient, l'eau peut par conséquent être semi-quantifiée comme s'il s'agissait de l'API. Dans notre cas, des très faibles variations d'humidité, avec les extrema à 0.87 et 4.15% seulement, ont rendu difficile la quantification précise. Néanmoins, une classification a fonctionné avec un succès de 85% après un passage et un seul recyclage des comprimés « incertains ». Cela remplit l'objectif 1.b.

Également en considérant une tolérance large, la méthode développée pour réaliser une semi-quantification de l'enrobage est efficace, par exemple pour discriminer des produits enrobés à 3% de gain de masse et des produits non-enrobés. Cet objectif est réalisable avec la caméra couleur seulement si l'enrobage est coloré, mais dans le cas d'un enrobage transparent, l'utilisation de la sonde NIR est pertinente. Cet exposé remplit l'objectif 1.c.

Limites

Il paraît logique de considérer la variabilité en % d'API des échantillons générés et utilisées dans les analyses comme étant représentée par la variabilité des résultats du dosage UV. À ce titre, $\pm 10\%$ étant l'erreur type tolérée en production, en calculant 90% et 110% des minima et maxima mesurés par le dosage on obtient des valeurs qui n'encadrent pas les valeurs extrémales des prédictions de l'API. Ainsi la prédiction faite par le système VisioNIR pour ces échantillons n'est pas assez précise pour être utilisée seule en contrôle qualité. Le même type d'observations est obtenu pour la quantification d'humidité et d'épaisseur d'enrobage, où les résultats de prédiction sont moins précis que les tolérances acceptées, et par conséquent la méthode ne peut être utilisée en remplacement des méthodes actuelles de contrôle qualité utilisées en production.

Néanmoins plusieurs précautions sont à prendre :

- Les comprimés fabriqués n'ont pas été faits selon les normes BPF, de ce fait, une variation entre les échantillons a été remarquée ;
- Les techniques hors-ligne utilisées sont valables, mais ne sont pas celles réellement appliquées dans les laboratoires de contrôle qualité (comme le Karl-Fischer pour l'humidité par exemple) ;
- Les modèles seraient améliorés en considérant plus d'échantillons dans les jeux de calibration.
- Les résultats de tri seraient améliorés en passant une deuxième fois les comprimés recyclés sous la sonde, évitant ainsi de rejeter les produits pour des raisons de mauvaise mesure.

9.2. Intégration de la méthode dans une usine : cas pratique

Dans le but d'utiliser la Teonys munie de la sonde NIR pour son intérêt principal, c'est-à-dire supprimer la contamination croisée, l'emplacement le plus adéquat dans une usine serait la salle de conditionnement. Alors, le système serait placé entre le baril et l'embouteilleuse, permettant le tri au dernier moment avant que le produit ne soit conditionné. Dans le cas de l'usine de Pfizer Montréal, plusieurs problèmes se posent sur cet emplacement :

- Les salles de conditionnement sont extrêmement petites, rendant difficile l'intégration d'un équipement, malgré que sa taille soit réduite.
- Ces salles n'ont pas d'atmosphère conditionnée (humidité, température, pression), de ce fait, le chemin du baril jusqu'aux bouteilles est entièrement en circuit fermé, dans un enclos. L'intégration de la Teonys entre le baril et la trémie de l'embouteilleuse ouvrirait ce circuit.

-
- Enfin, bien que les équipements de conditionnement aient un flux plus élevé que les presses (de 480 000 à 868 000 comprimés par heure pour l'emballage contre 60 000 à 168 000 comprimés par heure pour la compression), le conditionnement manque d'équipements. À cause de la complexité des opérations et du conditionnement des produits dans d'autres usines, l'usine de Montréal emballe les produits fabriqués sur place ainsi que d'autres produits importés. De plus, la complexité de cette étape ainsi que les arrêts fréquents réduisent encore plus son flux. Il serait alors difficile d'y ajouter un équipement plus lent en amont.

Ainsi, la solution la plus intéressante dans notre cas serait de positionner l'équipement en sortie de presse, avant ou après le détecteur de métaux. Les méthodes actuelles d'évitement de contamination croisée (procédures de nettoyage entre autres) permettraient de s'assurer qu'il n'y a pas de contamination entre la compression et l'emballage. Une autre zone à considérer, habituellement appelée le « processing », est située proche de l'embouteilleuse, pour réduire le risque de contamination croisée entre le tri et le conditionnement.

9.3. Contributions

La principale contribution scientifique apportée par ce projet est de prouver la capacité d'analyse de beaucoup d'échantillons en peu de temps et peu de manipulation, en tirant beaucoup d'information des spectres malgré le signal spectral de plus basse qualité qu'un signal acquis en statique pendant plusieurs secondes. Auparavant, une méthode de mesure en-ligne à haute vitesse avait été faite pour la quantification d'API, mais seulement un comprimé sur vingt était classé ou quantifié, ce qui permettait de contrôler le lot en moyenne mais n'apportait pas de tri possible sur des unités défectueuses, comme c'est le cas présenté dans ce mémoire.

Les résultats obtenus dans le chapitre 2 sur la quantification d'Ibuprofène ont alimenté un article rédigé pour le journal *European Pharmaceutical Review* [70]. À l'heure où ce mémoire est écrit, l'article n'a pas encore été soumis au journal.

Les travaux du chapitre 2 de cette maîtrise ont également permis de compléter les travaux d'un collègue de l'UdeS ayant entre autres travaillé sur la quantification d'API dans le sabot d'alimentation de la presse pendant la compression des comprimés d'Ibuprofène, cette collaboration ayant résulté en un article scientifique [68]. Aussi, l'étude sur les comprimés enrobés (chapitre 4) a généré beaucoup de données, qui ont servi d'application pour les travaux algorithmiques d'un autre étudiant et ont résulté en deux articles scientifiques [71-72].

ANNEXES

ANNEXE A

Tableau A.1 : Résultats de la classification SIMCA du modèle VisionNIR pour les comprimés multivitaminés

	Appartenance à la classe A	Appartenance à la classe B
A1	1	0
A2	1	0
A3	1	0
A4	1	0
A5	1	0
A6	1	0
A7	1	0
A8	1	0
A9	1	0
A10	1	0
A11	1	0
A12	1	0
A13	1	0
A14	1	0
A15	1	0
A16	1	0
A17	1	0
A18	1	0
A19	1	0
A20	1	0
A21	0	0
A22	1	0
A23	1	0
A24	1	0
A25	1	0

	Appartenance à la classe A	Appartenance à la classe B
B1	0	1
B2	0	1
B3	0	1
B4	0	1
B5	0	1
B6	0	1
B7	0	1
B8	0	1
B9	0	1
B10	0	1
B11	0	0
B12	0	1
B13	0	1
B14	0	1
B15	0	1
B16	0	1
B17	0	1
B18	0	1
B19	0	1
B20	0	1
B21	0	1
B22	0	1
B23	0	1
B24	0	1
B25	0	1

Tableau A.1 : Résultats de la classification SIMCA du modèle VisionNIR pour les comprimés multivitaminés (suite)

A26	1	0
A27	1	0
A28	1	0
A29	1	0
A30	1	0
A31	1	0
A32	1	0
A33	1	0
A34	1	0
A35	1	0
A36	1	0
A37	1	0
A38	1	0
A39	1	0
A40	1	0

B26	0	1
B27	0	1
B28	0	1
B29	0	1
B30	0	1
B31	0	1
B32	0	1
B33	0	1
B34	0	1
B35	0	1
B36	0	1
B37	0	1
B38	0	1
B39	0	1
B40	0	1

ANNEXE B

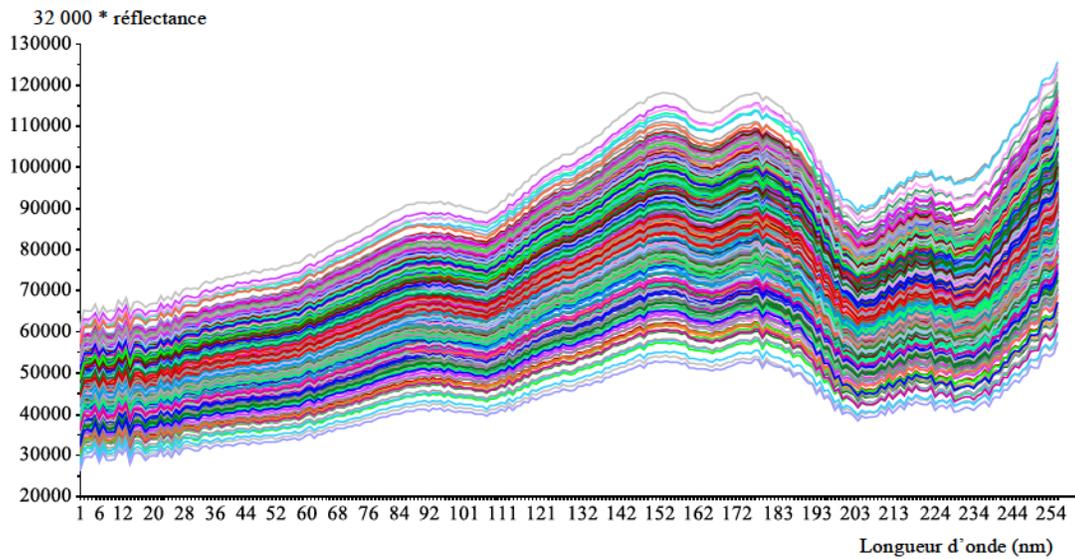


Figure B.1 : Spectres bruts des comprimés d'Ibuprofène acquis avec le VisionNIR à un temps d'intégration de 0.3 ms

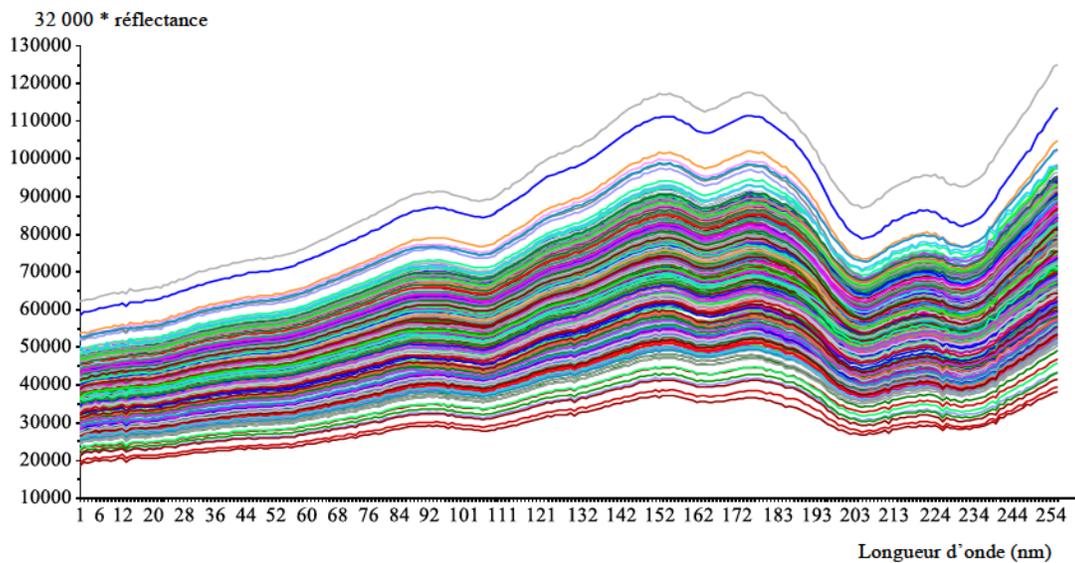


Figure B.2 : Spectres bruts des comprimés d'Ibuprofène acquis avec le VisionNIR à un temps d'intégration de 0.5 ms

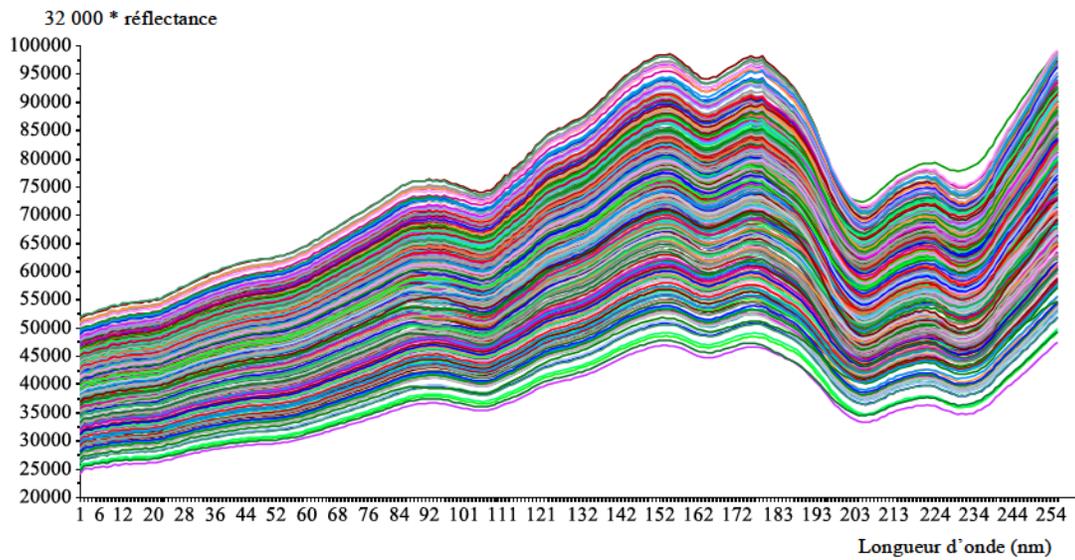


Figure B.3 : Spectres bruts des comprimés d'Ibuprofène acquis avec le VisioNIR à un temps d'intégration de 1 ms

ANNEXE C

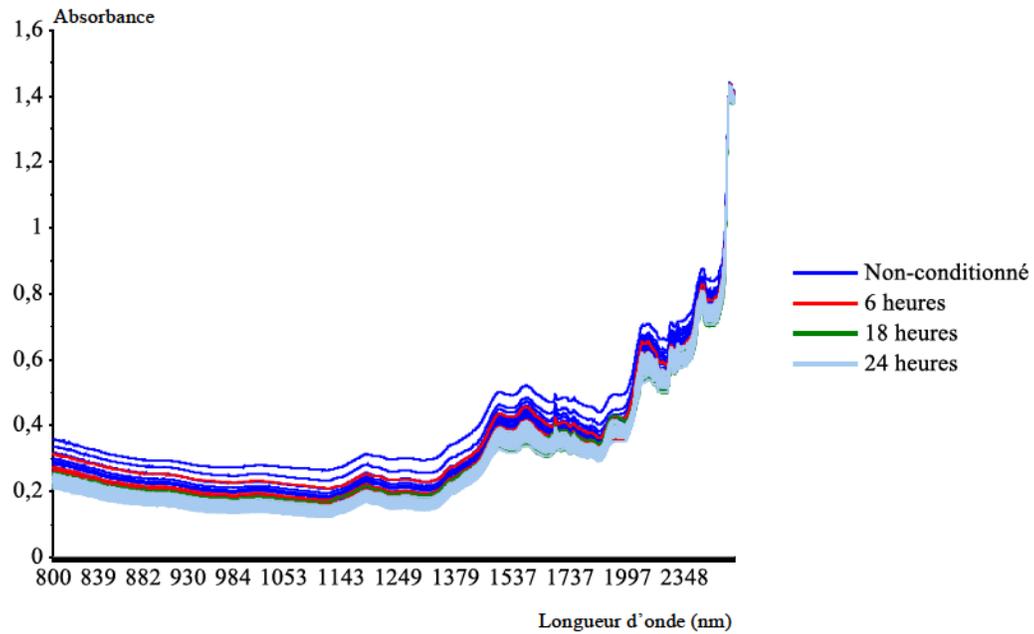


Figure C.1 : Spectres bruts des comprimés d'Ibuprofène à plusieurs humidités acquis avec le Bruker

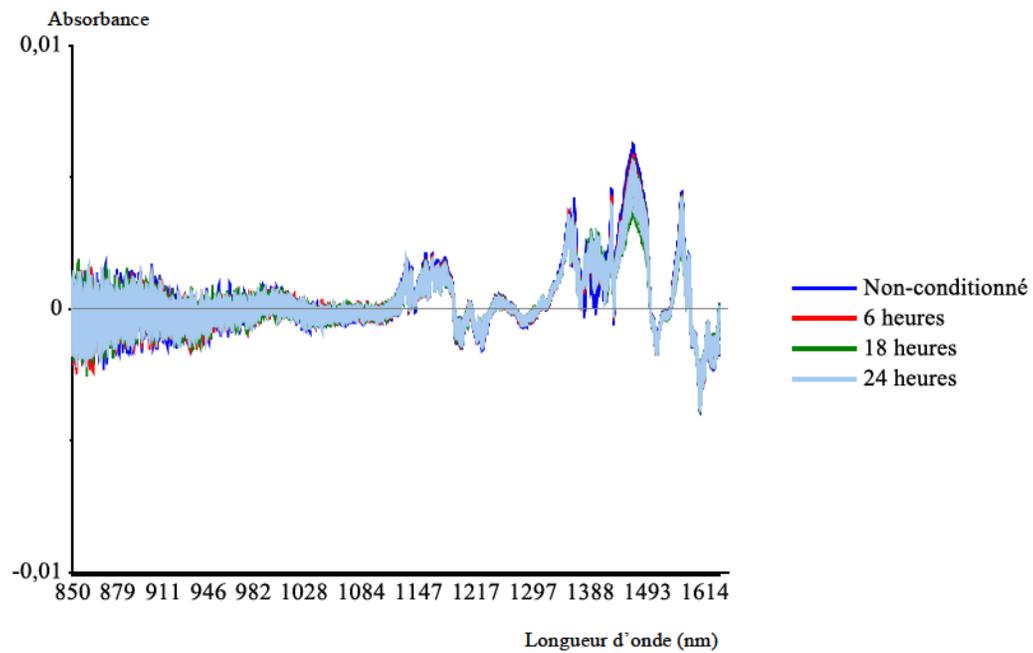


Figure C.2 : Spectres des comprimés d'Ibuprofène à plusieurs humidités acquis avec le Bruker après prétraitement SNV + dérivée 1^{ère}

ANNEXE D

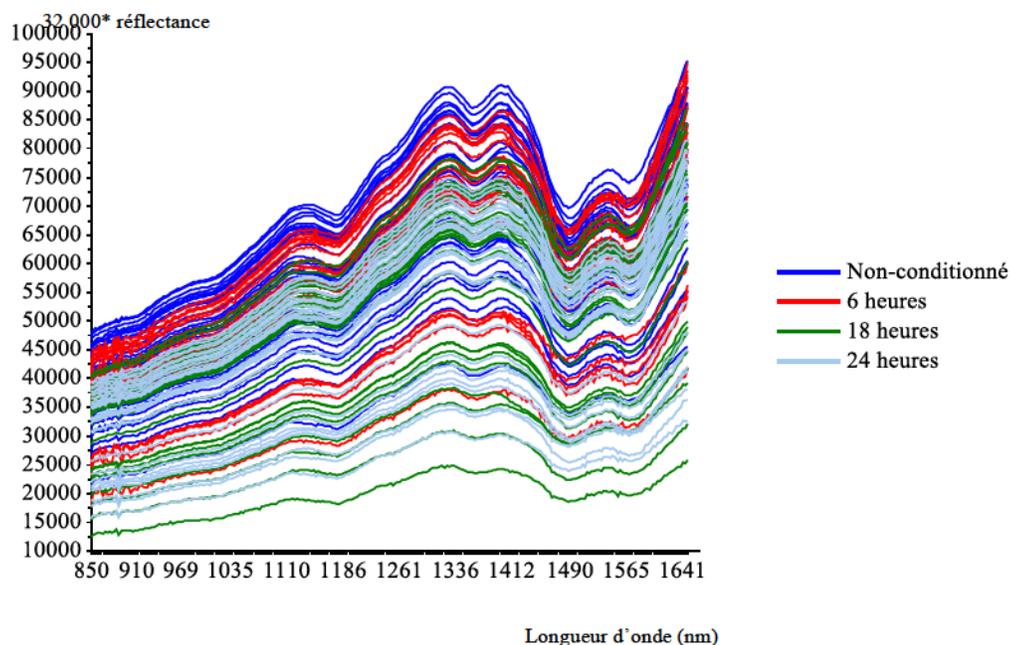


Figure D.1 : Spectres bruts des comprimés d'Ibuprofène à plusieurs humidités acquis avec le VisioNIR

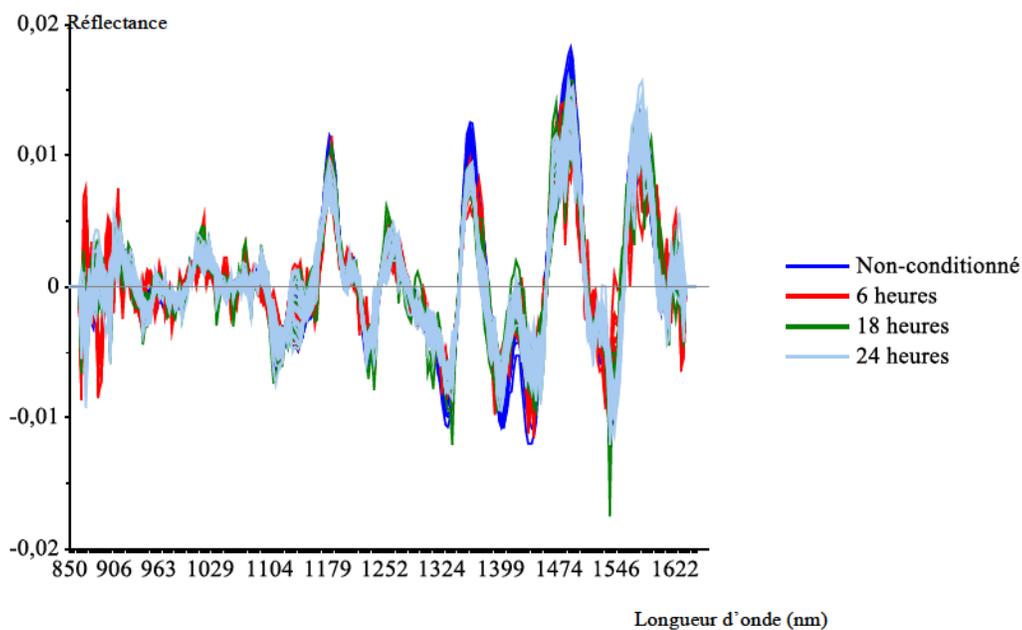


Figure D.2 : Spectres des comprimés d'Ibuprofène à plusieurs humidités acquis avec le VisioNIR après prétraitement SNV + dérivée 2^{nde}

ANNEXE E

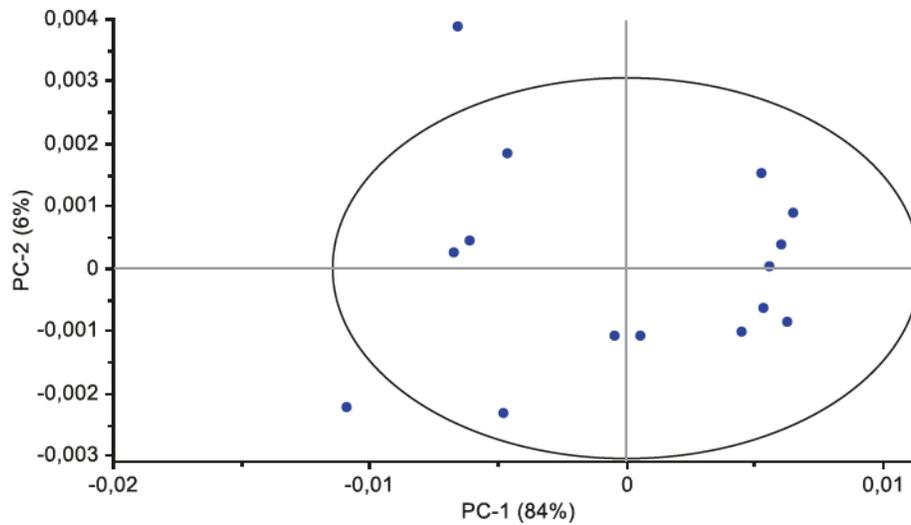


Figure E.1 : Score plots (et seuil de signficance à 25%) du modèle PCA Bruker réalisé avec les comprimés sous 2% d'humidité

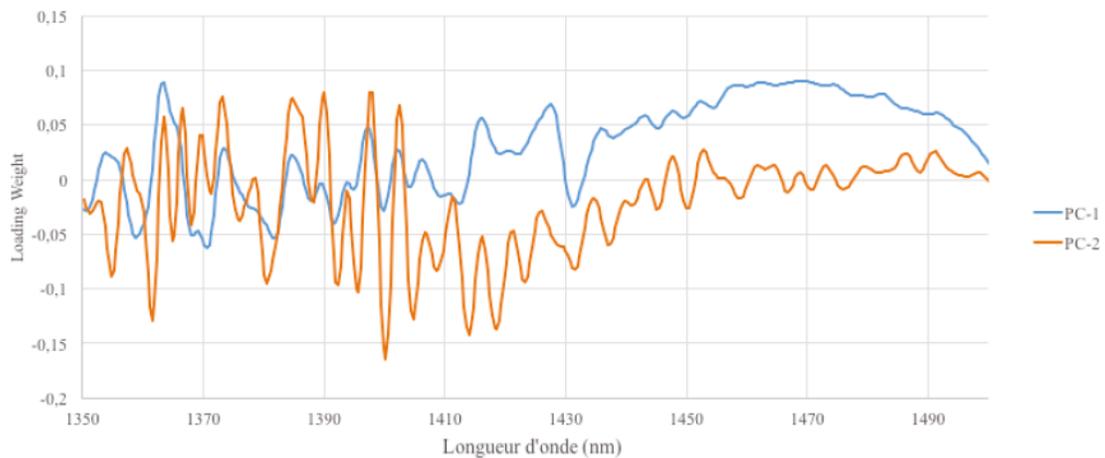


Figure E.2 : Loading plots du modèle PCA Bruker réalisé avec les comprimés sous 2% d'humidité

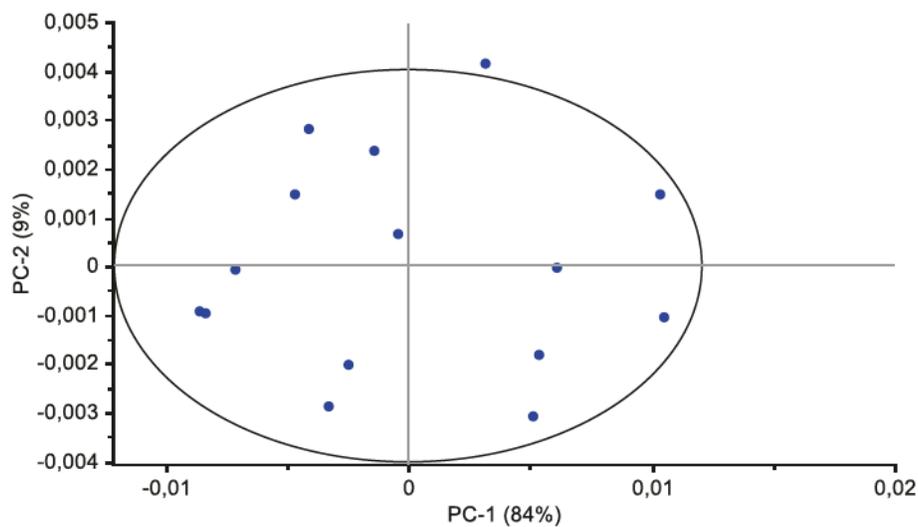


Figure E.3 : Score plots (et seuil de signification à 25%) du modèle PCA Bruker réalisé avec les comprimés au dessus de 2% d'humidité

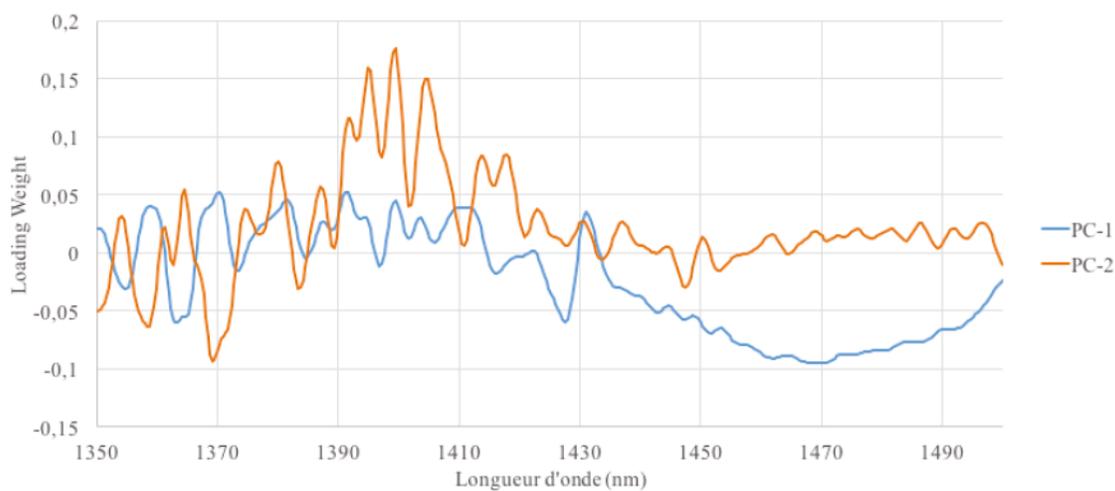


Figure E.4 : Loading plots du modèle PCA Bruker réalisé avec les comprimés au dessus de 2% d'humidité

ANNEXE F

Tableau F.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le Bruker

	Appartient à la classe <2%	Appartient à la classe >2%	Humidité mesurée (%)
B-2-0-1	0	0	1.14
B-2-0-2	0	0	1.13
B-2-0-3	1	0	1.16
B-2-0-4	1	0	1.09
B-2-0-5	1	0	1.15
B-2-0-6	1	0	1.16
B-8-0-1	1	0	1.33
B-8-0-2	1	0	1.30
B-8-0-3	1	0	1.33
B-8-0-4	1	0	1.33
B-8-0-5	1	0	1.40
B-8-0-6	1	0	1.33
B-18-0-1	1	0	1.40
B-18-0-2	1	0	1.37
B-18-0-3	1	0	1.42
B-18-0-4	1	0	1.49
B-18-0-5	1	0	1.47
B-18-0-6	1	0	1.41
B-0-0-1	1	0	0.98
B-0-0-2	1	0	1.00
B-0-0-3	1	0	0.97
B-0-0-4	1	0	0.88
B-0-0-5	1	0	0.92
B-0-0-6	1	0	0.97
B-15(1)-0-1	1	0	1.48
B-15(1)-0-2	1	0	1.58
B-15(1)-0-3	0	0	1.47
B-15(2)-0-1	1	0	1.47
B-15(2)-0-2	1	0	1.49
B-15(2)-0-3	1	0	1.52
B-2-6-1	0	1	2.43
B-2-6-2	0	0	2.47
B-2-6-3	0	0	2.30

Tableau F.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le Bruker (suite)

B-2-6-4	0	1	2.43
B-2-6-5	0	1	2.33
B-2-6-6	0	1	2.33
B-8-6-1	0	1	2.53
B-8-6-2	1	1	2.32
B-8-6-3	1	1	2.57
B-8-6-4	1	1	2.45
B-8-6-5	0	1	2.43
B-8-6-6	0	1	2.32
B-18-6-1	0	1	2.39
B-18-6-2	0	1	2.25
B-18-6-3	0	1	2.39
B-18-6-6	0	1	2.36
B-0-6-1	0	1	2.01
B-0-6-2	1	1	1.98
B-15(1)-6-1	0	0	2.56
B-15(1)-6-2	0	1	2.45
B-15(1)-6-3	1	1	2.43
B-15(2)-6-3	0	1	2.21
B-2-18-1	0	1	4.18
B-2-18-2	0	1	3.59
B-2-18-3	0	1	3.66
B-2-18-4	0	1	3.75
B-2-18-5	0	0	3.57
B-2-18-6	0	1	3.53
B-8-18-1	0	1	3.58
B-8-18-2	0	0	3.40
B-8-18-3	0	1	3.52
B-8-18-4	0	0	3.47
B-8-18-5	0	1	3.41
B-8-18-6	0	1	3.32
B-18-18-1	0	1	2.93
B-18-18-2	0	1	3.24
B-18-18-3	0	1	3.47
B-18-18-4	0	1	3.13
B-18-18-5	0	1	3.35
B-0-18-1	0	1	3.15
B-0-18-2	0	0	3.11

Tableau F.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le Bruker (suite)

B-0-18-3	0	1	3.24
B-0-18-4	0	1	2.91
B-0-18-5	0	1	3.58
B-0-18-6	0	1	3.23
B-15(1)-18-1	0	1	3.76
B-15(1)-18-2	0	1	3.44
B-15(2)-18-1	0	1	3.75
B-15(2)-18-2	0	1	3.46
B-2-24-1	0	1	3.92
B-2-24-2	0	1	3.96
B-2-24-3	0	1	3.72
B-2-24-4	0	1	3.64
B-2-24-5	0	1	3.80
B-2-24-6	0	0	3.64
B-8-24-1	0	1	3.84
B-8-24-2	0	1	3.71
B-8-24-3	0	1	3.75
B-8-24-4	0	0	3.64
B-8-24-5	0	1	3.74
B-8-24-6	0	1	3.70
B-18-24-1	0	1	4.21
B-18-24-2	0	1	3.57
B-18-24-3	0	1	3.44
B-18-24-4	0	1	3.55
B-18-24-5	0	1	3.81
B-18-24-6	0	0	3.58
B-0-24-1	0	0	3.21
B-0-24-2	0	1	3.49
B-0-24-3	0	1	3.05
B-0-24-4	0	0	3.26
B-0-24-5	0	0	3.11
B-0-24-6	0	1	3.15
B-15(1)-24-1	0	1	3.42
B-15(1)-24-2	0	1	3.40
B-15(1)-24-3	0	0	3.26
B-15(2)-24-1	0	1	3.17
B-15(2)-24-2	0	1	3.23
B-15(2)-24-3	0	1	2.90

ANNEXE G

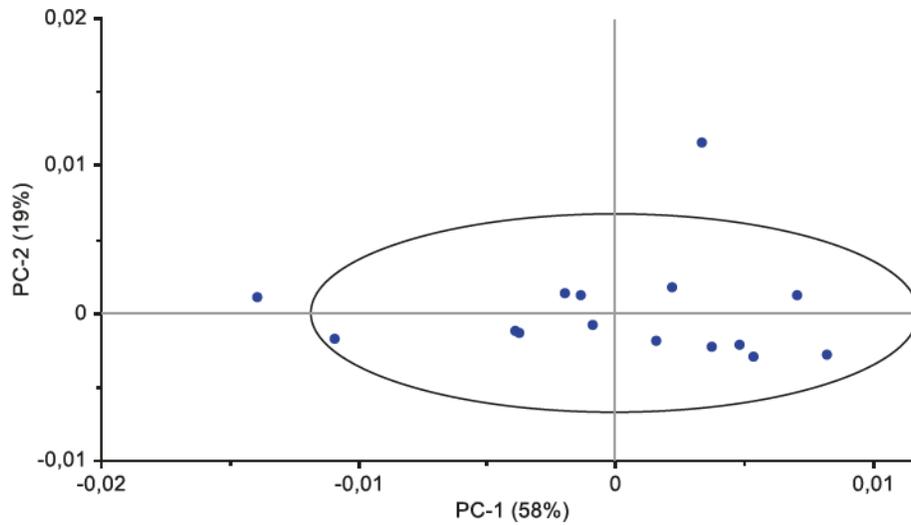


Figure G.1 : Score plots (et seuil de signficance à 25%) du modèle PCA VisioNIR réalisé avec les comprimés sous 2% d'humidité

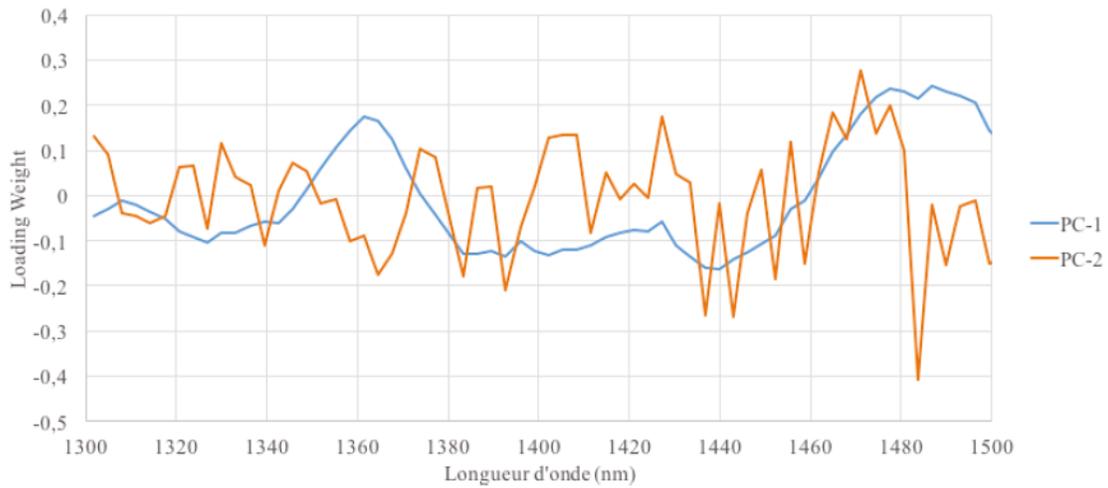


Figure G.2 : Loading plots du modèle PCA VisioNIR réalisé avec les comprimés sous 2% d'humidité

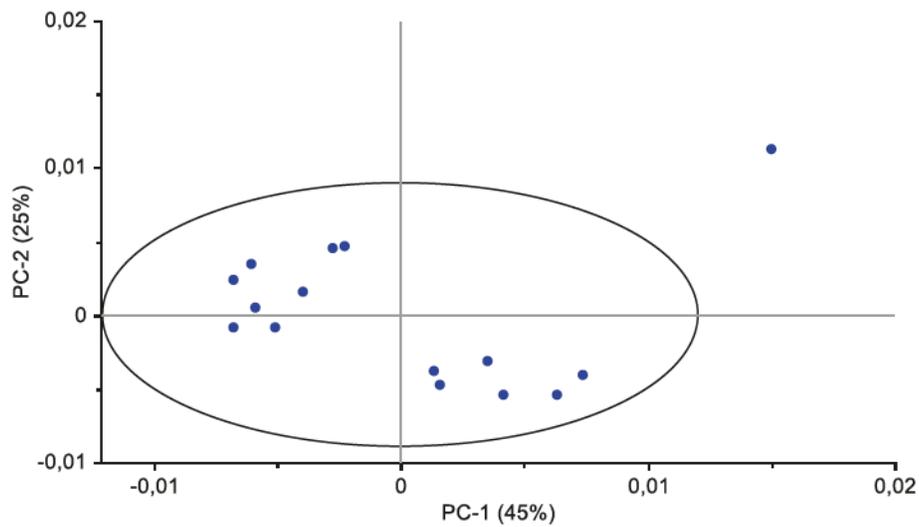


Figure G.3 : Score plots (et seuil de signification à 25%) du modèle PCA VisioNIR réalisé avec les comprimés au dessus de 2% d'humidité

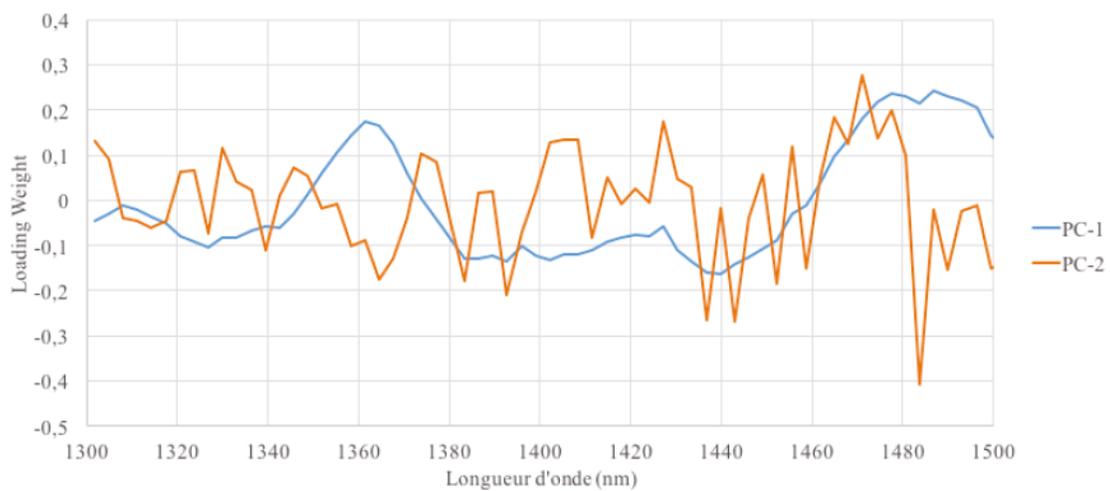


Figure G.4 : Loading plots du modèle PCA VisioNIR réalisé avec les comprimés au dessus de 2% d'humidité

ANNEXE H

Tableau H.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le VisionNIR

	Appartient à la classe <2%	Appartient à la classe >2%	Humidité mesurée (%)
B-2-0-1	1	0	1.14
B-2-0-2	1	0	1.13
B-2-0-3	1	0	1.16
B-2-0-4	1	0	1.09
B-2-0-5	1	0	1.15
B-2-0-6	1	0	1.16
B-8-0-1	1	0	1.33
B-8-0-2	1	0	1.30
B-8-0-3	1	0	1.33
B-8-0-4	1	0	1.33
B-8-0-5	1	0	1.40
B-8-0-6	1	0	1.33
B-18-0-1	1	1	1.40
B-18-0-2	1	1	1.37
B-18-0-3	1	1	1.42
B-18-0-4	1	1	1.49
B-18-0-5	1	0	1.47
B-18-0-6	1	1	1.41
B-0-0-1	0	0	0.98
B-0-0-2	1	0	1.00
B-0-0-3	1	0	0.97
B-0-0-4	1	0	0.88
B-0-0-5	1	0	0.92
B-0-0-6	1	0	0.97
B-15(1)-0-1	1	1	1.48
B-15(1)-0-2	1	1	1.58
B-15(1)-0-3	1	1	1.47
B-15(2)-0-1	0	0	1.47
B-15(2)-0-2	0	0	1.49
B-15(2)-0-3	1	0	1.52
B-2-6-1	0	1	2.43
B-2-6-2	0	1	2.47
B-2-6-3	0	1	2.30

Tableau H.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le VisionNIR (suite)

B-2-6-4	0	1	2.43
B-2-6-5	0	1	2.33
B-2-6-6	0	1	2.33
B-8-6-1	1	1	2.53
B-8-6-2	1	1	2.32
B-8-6-3	1	1	2.57
B-8-6-4	1	1	2.45
B-8-6-5	0	1	2.43
B-8-6-6	0	1	2.32
B-18-6-1	1	1	2.39
B-18-6-2	0	1	2.25
B-18-6-3	1	1	2.39
B-18-6-6	1	1	2.36
B-0-6-1	0	1	2.01
B-0-6-2	0	0	1.98
B-15(1)-6-1	0	0	2.56
B-15(1)-6-2	0	1	2.45
B-15(1)-6-3	0	1	2.43
B-15(2)-6-3	1	1	2.21
B-2-18-1	0	1	4.18
B-2-18-2	0	1	3.59
B-2-18-3	0	1	3.66
B-2-18-4	0	1	3.75
B-2-18-5	0	1	3.57
B-2-18-6	0	1	3.53
B-8-18-1	0	1	3.58
B-8-18-2	0	1	3.40
B-8-18-3	0	1	3.52
B-8-18-4	0	1	3.47
B-8-18-5	0	1	3.41
B-8-18-6	0	1	3.32
B-18-18-1	1	1	2.93
B-18-18-2	1	1	3.24
B-18-18-3	0	1	3.47
B-18-18-4	0	1	3.13
B-18-18-5	0	1	3.35
B-0-18-1	0	1	3.15
B-0-18-2	0	0	3.11

Tableau H.1 : Résultats SIMCA du tri selon l'humidité avec le VisionNIR (suite)

B-0-18-3	0	0	3.24
B-0-18-4	0	1	2.91
B-0-18-5	0	1	3.58
B-0-18-6	0	1	3.23
B-15(1)-18-1	0	0	3.76
B-15(1)-18-2	0	1	3.44
B-15(2)-18-1	1	1	3.75
B-15(2)-18-2	0	1	3.46
B-2-24-1	0	1	3.92
B-2-24-2	0	1	3.96
B-2-24-3	0	1	3.72
B-2-24-4	0	1	3.64
B-2-24-5	0	1	3.80
B-2-24-6	0	1	3.64
B-8-24-1	0	1	3.84
B-8-24-2	0	1	3.71
B-8-24-3	0	1	3.75
B-8-24-4	0	1	3.64
B-8-24-5	0	1	3.74
B-8-24-6	0	1	3.70
B-18-24-1	0	1	4.21
B-18-24-2	0	1	3.57
B-18-24-3	0	1	3.44
B-18-24-4	0	1	3.55
B-18-24-5	0	0	3.81
B-18-24-6	1	1	3.58
B-0-24-1	0	1	3.21
B-0-24-2	0	1	3.49
B-0-24-3	0	1	3.05
B-0-24-4	0	1	3.26
B-0-24-5	0	1	3.11
B-0-24-6	0	1	3.15
B-15(1)-24-1	0	1	3.42
B-15(1)-24-2	0	1	3.40
B-15(1)-24-3	0	1	3.26
B-15(2)-24-1	0	1	3.17
B-15(2)-24-2	0	1	3.23
B-15(2)-24-3	0	1	2.90

ANNEXE I

Tableau I.1 : Résultats SIMCA fait avec le modèle Teonys du deuxième passage des comprimés humides

	Appartient à la classe <2	Appartient à la classe >2	Humidité mesurée (%)
H-18-0-1-(2)	1	0	1.40
H-18-0-2-(2)	0	0	1.37
H-18-0-3-(2)	1	1	1.42
H-18-0-4-(2)	1	0	1.49
H-18-0-6-(2)	1	0	1.41
H-0-0-1-(2)	1	0	0.98
H-15(1)-0-1-(2)	1	1	1.48
H-15(1)-0-2-(2)	1	1	1.58
H-15(1)-0-3-(2)	1	1	1.47
H-15(2)-0-1-(2)	1	0	1.47
H-15(2)-0-2-(2)	1	0	1.49
H-8-6-1-(2)	1	1	2.53
H-8-6-2-(2)	0	1	2.32
H-8-6-3-(2)	0	1	2.57
H-8-6-4-(2)	1	1	2.45
H-18-6-1-(2)	1	1	2.39
H-18-6-3-(2)	0	1	2.39
H-18-6-6-(2)	1	1	2.36
H-0-6-2-(2)	0	0	1.98
H-15(1)-6-1-(2)	0	1	2.56
H-15(2)-6-3-(2)	1	1	2.21
H-18-18-1-(2)	0	1	2.93
H-18-18-2-(2)	1	1	3.24
H-0-18-2-(2)	0	0	3.11
H-0-18-3-(2)	0	0	3.24
H-15(1)-18-1-(2)	0	0	3.76
H-15(2)-18-1-(2)	1	1	3.75
H-18-24-5-(2)	0	0	3.81
H-18-24-6-(2)	0	1	3.58

ANNEXE J

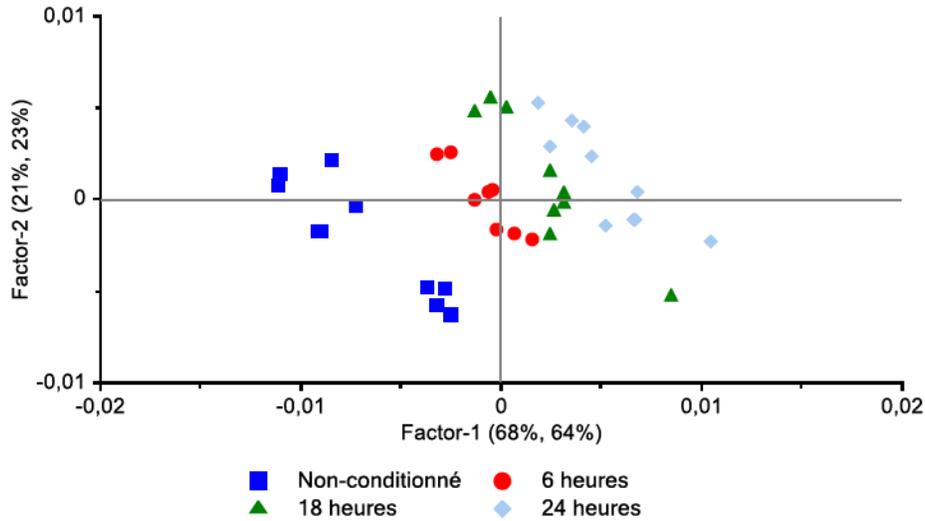


Figure J.1 : *Score plots* du modèle PLS de quantification de l'humidité des comprimés d'ibuprofène avec la sonde Bruker

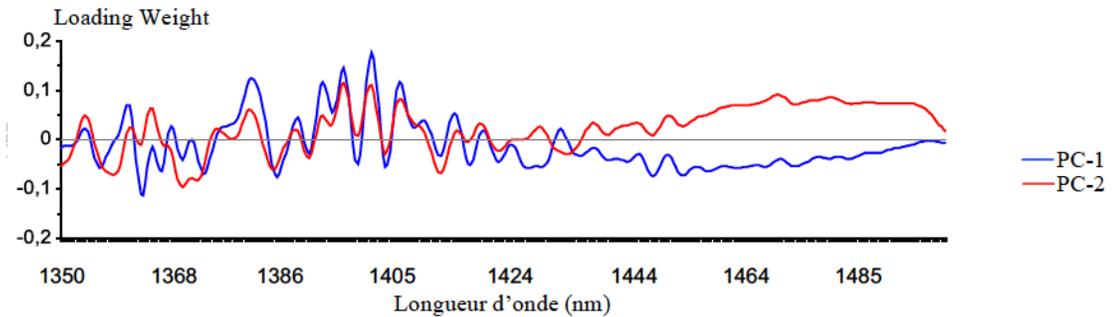


Figure J.2 : *Loading plots* du modèle PLS de quantification de l'humidité des comprimés d'ibuprofène avec la sonde Bruker

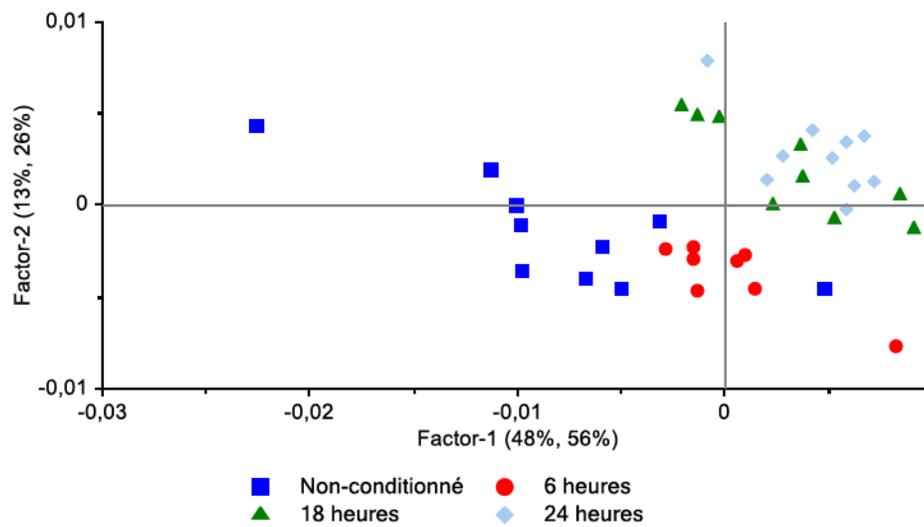


Figure J.3 : Score plots du modèle PLS de quantification de l'humidité des comprimés d'ibuprofène avec la sonde VisionIR

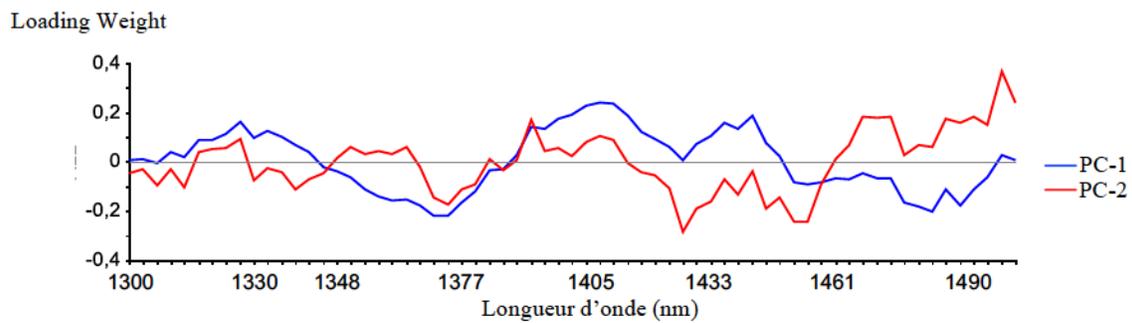


Figure J.4 : Loading plots du modèle PLS de quantification de l'humidité des comprimés d'ibuprofène avec la sonde VisionIR

ANNEXE K

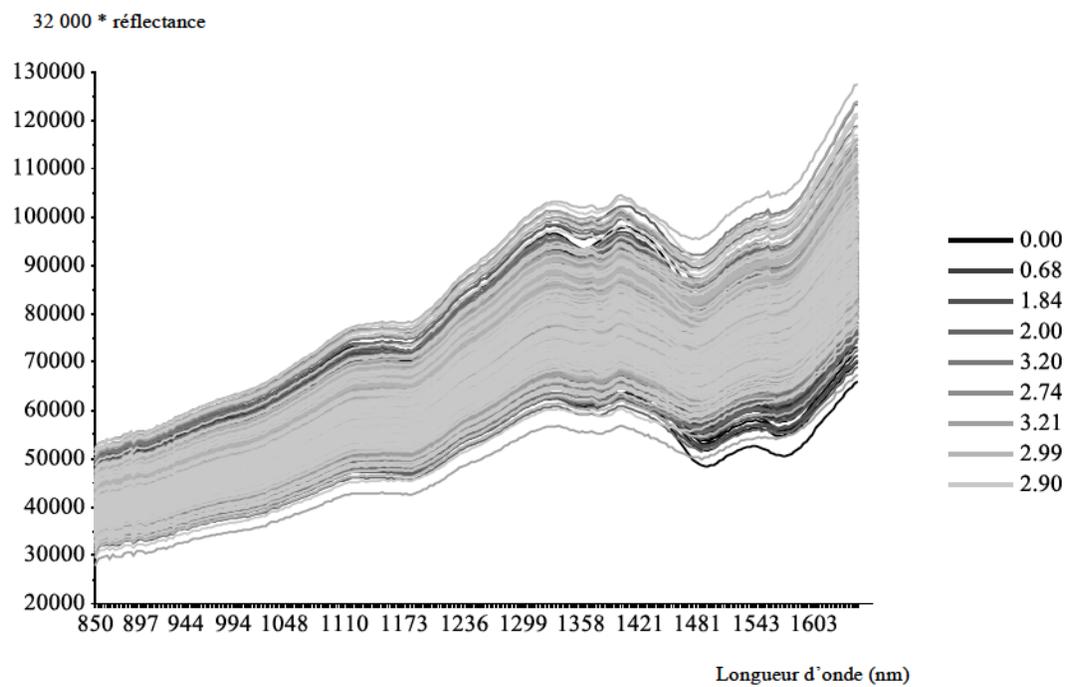


Figure K.1 : Spectres bruts des comprimés enrobés acquis par le VisionNIR

REFERENCES

- [1] Olson R.E., Cost of quality as a driver for continuous improvement, Systems Quality Consulting
- [2] FDA (2004), Guidance for Industry. PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance
- [3] FDA (2003), Guidance for Industry. Powder blends and finished dosage units
- [4] El Aziz S. (2012), Mise en place des Bonnes Pratiques de Fabrication Cosmétiques au sein de l'usine MATIS
- [5] Université de Lille 2, Démarche qualité : approche par référentiels. Les bonnes pratiques de Fabrication, ICH, FDA
- [6] USP (2016), 905 : Uniformity of dosage units
- [7] Agalloco J., Carleton F.J. (2008), Validation of Pharmaceutical Processes, Third Edition, Informa Healthcare, p.585
- [8] Inventor of the compressed tablet, The Chemist and Druggist (28 Août 1954), p.209
- [9] Pharmacopée Européenne
- [10] Boussaoud B. (2003), Diagnostic en génie pharmaceutique, Mémoire de Master en Automatique Industrielle de l'Université de Lyon 1

-
- [11] Chebli C. (2000), Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, delitants et agents de libération contrôlée), Thèse de génie pharmaceutique de l'Université de Montréal
- [12] Landre T., Notes de cours
- [13] Demeyre J.F. (2004), Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres, Mémoire de Master des Mines d'Albi
- [14] Ozioko C. (2016), Diffusion Mixers, <http://pharmapproach.com/diffusion-mixers/> (Consulté le 22 Août 2017)
- [15] , <http://capplustech.com/material> (Consulté le 8 Septembre 2017)
- [16] Sowjanya G., Ramaa Bharati P., Sudhakar Babu A.M.S., Film Coating technology : an overview, Pharmatutor, <http://www.pharmatutor.org/articles/film-coating-technology-over-view> (Consulté le 8 Septembre 2017)
- [17] LFA tablet presses, Overview of the Film Coating Process and Difference between Solvent and Aqueous Coating
- [18] Zia S. (2014), Tablet coating
- [19] Scott B., Wilcock A. (2006), Process analytical technology in the pharmaceutical industry: a toolkit for continuous improvement, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* (60(A)), p.17-53
- [20] Roy J., Process Analytical technology - Examples & Business Case Development

-
- [21] Pire B., Théorie ondulatoire de la lumière, Encyclopedia Universalis, <http://www.universalis.fr/encyclopedie/theorie-ondulatoire-de-la-lumiere/> (Consulté le 21 Août 2017)
- [22] Processus de transition entre niveaux atomiques et moléculaires, Notes de cours de l'Université de Grenoble 1
- [23] Chevalier C. (2011), Notes de cours des CPGE Carnot de Paris
- [24] Lachenal G. (1998), Analyse par spectroscopie proche infrarouge (PIR) et applications aux polymères, *Analisis Magazine* (26(4)), p.20-29
- [25] Ciurczak E. (1987), Uses of Near-Infrared Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis, *Applied Spectroscopy Reviews* (23(1-2)), p.147-163
- [26] Vergnaud V. (2011), Notes de cours des CPGE Carnot de Paris
- [27] Carlberg B., Principles of NIR and mid-IR spectroscopy
- [28] Varsanyi G. (1969), *Vibrational Spectra of Benzene Derivatives* (1st edition), Academic Press
- [29] Source non identifiée, chemistry.stackexchange.com (Consultée le 16 Juin 2016)
- [30] El Hajji A., Zaydoun S., La spectroscopie Infrarouge, Notes de cours de l'Université Mohammed V
- [31] Bonnet G. (2004), La couleur, <http://culturesciencesphysique.ens-lyon.fr/ressource/Couleur.xml> (Consultée le 11 Juin 2016)

-
- [32] Notes de cours, CNAM
- [33] Smith D.R., Morgan R.L., Loewenstein E.V. (1968), Comparison of the radiance of Far-Infrared sources, *Journal of the optical society of America* (58(3)), p.433-434
- [34] Benlot C., Blanchouin N., Prat R., Ribunstein J.P., Vonarx V., La photosynthèse par les expériences, <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Photosynthese/exp231.html> (Consultée le 10 Octobre 2017)
- [35] Notes de cours, Caractérisation des fibres optiques, Université de Nice
- [36] Hamamatsu, Characteristics and use of infrared detectors, Technical Information
- [37] Barnes R.J., Dhanoa M.S., Lister S.J. (1989), Standard Normal Variate Transformation and De-trending of Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectra, *Appl. Spectrosc.* (43(5)), p.772-777
- [38] Camo, The Unscrambler User Manual, Methods
- [39] Bjerrum J.T., Nielsen O.H., Wang Y.L., Olsen J. (2008), Technology Insight: metabonomics in gastroenterology—basic principles and potential clinical applications, *Nature Clinical Practice* (5), p.332-343
- [40] Page Wikipedia Savitzky-Golay, https://fr.wikipedia.org/wiki/Algorithme_de_Savitzky-Golay (Consultée le 11 Octobre 2017)
- [41] Böhm K., Smidt E., Tintner J. (2009), Application of Multivariate Data Analyses in Waste Management

-
- [42] Wold S., Sjöström M., Eriksson L. (2001), PLS-Regression: a basic tool of chemometrics. , *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (58), p.109-130
- [43] Gauchi J.P., Chagnon P. (2001), Comparison of selection methods of explanatory variables in PLS regression with application to manufacturing process data, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (58(2)), p.171-193
- [44] Blanco M., Villarroya I. (2002), NIR spectroscopy : a rapid-response analytical tool, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* (21(4)), p.240-250
- [45] Blanco M., Coello J., Iturriaga H., MasPOCH S., de la Pezuela C. (1998), Near-Infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry, *The Analyst* (123), p.135-150
- [46] Moes J.J., Ruijken M.M., Gout E., Frijlink H.W., Ugwoke M.I. (2008), Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: Blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements, *International Journal of Pharmaceutics* (357(1-2)), p.108-118
- [47] MacDonald B.F., Prebble K.A. (1993), Some applications of near-infrared reflectance analysis in the pharmaceutical industry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (11(11-12)), p.1077-1085
- [48] Sulub Y., Wabuyele B., Gargiulo P., Pazdan J., Cheney J., Berry J., Gupta A., Shah R., Wu H., Khan M. (2009), Real-time on-line blend uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: a noninvasive off-line calibration approach, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (49(1)), p.48-54
- [49] Šašić S., Blackwood D., Liu A., Ward H.W. Hugh, Clarke H. (2015), Detailed analysis of the online near-infrared spectra of pharmaceutical blend in a rotary tablet press feed frame, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (103), p.73-79

-
- [50] Casian T., Reznek A., Vonica-Gligor A.L., Van Renterghem J., De Beer T., Tomuța I. (2017), Development, validation and comparison of near infrared and Raman spectroscopic methods for fast characterization of tablets with amlodipine and valsartan., *Talanta* (167), p.333-343
- [51] Ito M., Suzuki T., Yada S., Nakagami H., Teramoto H., Yonemochi E., Terada K. (2010), Development of a method for nondestructive NIR transmittance spectroscopic analysis of acetaminophen and caffeine anhydrate in intact bilayer tablets, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (53(3)), p.396-402
- [52] Alcalà M., León J., Ropero J., Blanco M., Romañach R.J. (2008), Analysis of low content drug tablets by transmission near infrared spectroscopy: selection of calibration ranges according to multivariate detection and quantitation limits of PLS models, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (97(12)), p.5318-5327
- [53] Trafford A.D., Jee R.D., Moffat A.C., Graham P. (1999), A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy, *The Analyst* (124(2)), p.163-167
- [54] Blanco M., Eustaquio A., González J.M., Serrano D. (2000), Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: validation of the procedure, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (22(1)), p.139-148
- [55] Karande A.D., Heng P.W., Liew C.V. (2010), In-line quantification of micronized drug and excipients in tablets by near infrared (NIR) spectroscopy: Real time monitoring of tableting process, *International Journal of Pharmaceutics* (396(1-2)), p.63-74
- [56] Järvinen K., Hoehe W., Järvinen M., Poutiainen S., Juuti M., Borchert S. (2013), In-line monitoring of the drug content of powder mixtures and tablets by near-infrared

spectroscopy during the continuous direct compression tableting process, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (48(4-5)), p.680-688

[57] Viljoen J.M., Steenekamp J.H., Marais A.F., Kotzé A.F. (2014), Effect of moisture content, temperature and exposure time on the physical stability of chitosan powder and tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy* (40(6)), p.730-742

[58] Mantanus J., Ziémons E., Lebrun P., Rozet E., Klinkenberg R., Streel B., Evrard B., Hubert P. (2009), Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development and validation, *Analytica Chimica Acta* (642(1-2)), p.186-192

[59] Corredor C.C., Bu D., Both D. (2011), Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablet, *Analytica Chimica Acta* (696(1-2)), p.84-93

[60] Rantanen J., Lehtola S., Rämetsä P., Mannermaa J.P., Yliruusi J. (1998), On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR moisture sensor, *Powder Technology* (99(2)), p.163-170

[61] Rantanen J., Räsänen E., Tenhunen J., Käsäkoski M., Mannermaa J., Yliruusi J. (2000), In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near infrared sensor: an evaluation of particle size and binder effects, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (50(2)), p.271-276

[62] Rantanen J., Antikainen O., Mannermaa J.P., Yliruusi J. (2000), Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation, *Pharmaceutical Development and Technology* (5(2)), p.209-217

-
- [63] Dreassi E., Ceramelli G., Corti P., Perruccio P.L., Lonardi S. (1996), Application of near-infrared reflectance spectrometry to the analytical control of pharmaceuticals: ranitidine hydrochloride tablet production, *The Analyst* (121(2)), p.219-222
- [64] Pérez-Ramos J.D., Findlay W.P., Peck G., Morris K.R. (2005), Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements, *AAPS PharmSciTech* (6(1)), p.127-136
- [65] Proditec, <http://proditec.com/pharma-products/teonys/> (Consulté le 8 Juillet 2016)
- [66] Visiotec Gmbh, <http://www.visiotec.info/productstrending/visionir-ls-in-off-line-inspection-mc/#c228> (Consulté le 15 Juillet 2016)
- [66] Visiotec Gmbh, <http://www.visiotec.info/productstrending/visionir-ls-in-off-line-inspection-mc/#c228> (Consulté le 15 Juillet 2016)
- [67] Liu H., Xiang B., Qu L. (2006), Structure analysis of ascorbic acid using near-infrared spectroscopy and generalized two-dimensional correlation spectroscopy, *Journal of Molecular Structure* (794(1-3)), p.12-17
- [68] Dalvi H., Langlet A., Colbert M.J., Guay J.M., Abatzoglou N., Gosselin R. (2017), In-line NIRS monitoring of Ibuprofen during and after compression
- [69] Romañach R.J., Hernández Torres E., Roman Ospino A., Pastrana Otero I., Semidei Ortiz F.M. (2014), NIR and Raman Spectroscopic Experiments to Train the Next Generation of PAT Scientists, *American Pharmaceutical Review*, <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/169506-NIR-and-Raman-Spectroscopic-Experiments-to-Train-the-Next-Generation-of-PAT-Scientists/> (Consulté le 18 Novembre 2017)
- [70] Langlet A., Dalvi H., Cournoyer A., Guay J.M., Gosselin R. (2017), NIR inspection of each tablet coming off a tablet press, *Journal of Pharmaceutical Innovation*

[71] Lavoie F.B., Langlet A., Muteki K., Gosselin R. (2017), Likelihood Maximization Inverse Regression : A Novel Non-Linear Multivariate Model, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Journal*

[72] Lavoie F.B., Muteki K., Langlet A., Gosselin R. (2017), Rédaction en cours, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Journal*

---fin du document---