

# Optimisation des formulations par l'utilisation en ligne des spectroscopies de vibration dans le cadre de l'extrusion à chaud

P.BERNARD-MOULIN

Thermo Fisher Scientific, patrick.bernard-moulin@thermofisher.com

...

## Résumé:

*Une dispersion solide obtenue par extrusion à chaud suscite des questions portant sur :*

- *Les possibles modifications chimiques ou morphologiques engendrées sur le produit fini*
- *L'homogénéité du mélange obtenu*
- *La teneur en humidité ou la présence et en quelles concentrations d'impuretés*
- *Les interactions ou modifications générées par le procédé*

*Les techniques de spectroscopie comme le Proche infrarouge ou le Raman permettent en ligne ou à côté de façon non destructive et sans danger de mieux comprendre le procédé en temps réel et au travers de multiples mesures faites dans la filière. Le Proche infrarouge révèle l'impact des différents paramètres de l'extrusion en ligne et donne une information essentielle pour le déploiement (scale up). Il permet de quantifier et suivre chimiquement et physiquement tous les composants détectables par cette technique. Le Raman complète l'approche par sa capacité à imager sur des coupes la distribution des différents constituants.*

## Abstract:

*A solid dispersion from Hot Melt Extrusion gives likely questions to be answered:*

- *Chemical and stage modification on final product*
- *Extrudates homogeneity*
- *Moisture content and impurities existence and quantities*
- *Interactions or modifications during processing*

*Vibrational spectroscopy is a non-destructive/safe in-line measurement allowing process understanding through continuous real time and multiple measurements along the barrel*

*Since NIR is sensitive to influence of different process parameters it delivers valuable information for scale-up. It quantify and monitor chemically and physically all ingredients which can be detected with NIR. Raman is a complementary technique by imaging component distribution on cross-sectioned samples*

**Mots clefs : Extrusion à chaud, Proche infrarouge, Raman**

## 1 Introduction

L'extrusion à chaud est une technologie mature qui présente des spécificités intéressantes pour la fabrication de produits : il s'agit d'un procédé en continu, évolutif et n'utilisant pas de solvant. Il permet des ajustements simples pour gérer les échantillons hors normes et son risque est donc faible comparé à une approche par batch.

Les techniques de spectroscopie moléculaire comme le Proche Infrarouge ou le Raman sont bien adaptées à un couplage avec l'extrusion à chaud car rapides et ne nécessitant aucune préparation de l'échantillon. A ce titre elles permettent un retour d'analyse immédiat et un contrôle en ligne.

Le Proche Infrarouge va permettre de mesurer les propriétés chimiques et physiques lors de l'extrusion de façon non destructive via l'analyse par fibres optiques [1] et l'imagerie Raman va permettre at line d'analyser la distribution des composants dans l'extrudat après réalisation d'une coupe en sortie d'extrudeuse.

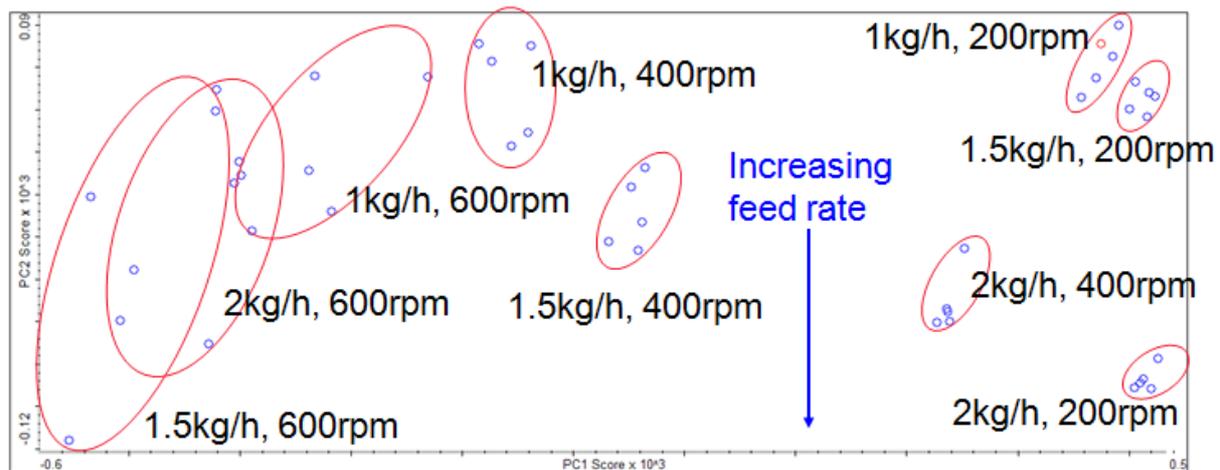
## 2 Proche Infrarouge et Raman

Après un bref rappel des deux technologies les exemples présentés illustreront l'intérêt du Proche IR à la fois en amont pour l'optimisation des paramètres de l'extrusion[2] et en ligne pour le contrôle de la présence et de la concentration des différents composants.

L'imagerie Raman sera présentée sous forme d'une contribution à l'examen de l'homogénéité de la distribution des constituants dans l'extrusion d'une forme médicale

### 2.1 Contribution de la technologie Proche Infrarouge

Un premier exemple présente l'impact des changements de la vitesse de rotation de la bi-vis et du débit d'alimentation sur la variabilité des spectres obtenus. Une exploitation par approche ACP (Analyse en Composantes Principales) traduit graphiquement l'homogénéité du mélange obtenu en cours d'extrusion. Les meilleurs couples de paramètres seront ainsi estimés.

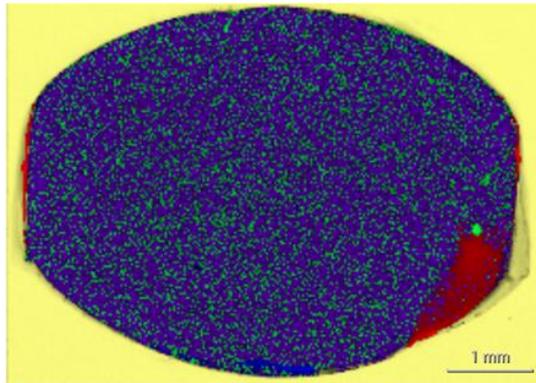


Le second exemple montrera sur une recette donnée le suivi en temps réel de la nature de l'extrudat et la capacité à générer des alertes lorsque le produit extrudé n'est pas conforme

### 2.2 Contribution de la technologie Imagerie Raman

A l'aide d'un imageur Raman rapide nouvelle génération permettant de visualiser en temps réel l'image Raman de la zone échantillon sélectionnée sans attendre la fin de la cartographie spectrale il sera montré l'intérêt de cette approche sur une coupe de l'extrudat.

L'imagerie reconstitue instantanément au travers de couleurs la distribution des composants dans le mélange et estime leur concentration[3]



Raman MCR Image

purple – HPMCAS, green – ibuprofen, yellow – epoxy,  
red – cyanoacrylate, blue – inorganic impurity

Composant	% (Surface)	Reporté %
ibuprofen	23	25

## Références

- [1] Thomas Chirkot, Sheelagh Halsey and Alan Swanborough, NIR NEWS Vol. 25 No. 2 March/April 2014
- [2] A.L. Kelly, T. Gough, R.S. Dhumal, S.A. Halsey, A. Paradkar Monitoring ibuprofen–nicotinamide cocrystal formation during solvent free continuous cocrystallization (SFCC) using near infrared spectroscopy as a PAT tool, International Journal of Pharmaceutics 426 (2012) 15– 20
- [3] Dr. Robert Heintz, Spectroscopy, November/December 2014