



Faculté de génie
Département de génie chimique et biotechnologique

*OPTIMISATION DE L'UTILISATION D'UN SPECTROMÈTRE PROCHE
INFRAROUGE POUR LE SUIVI DE L'HUMIDITÉ D'UNE POUDRE
PHARMACEUTIQUE LORS DU SÉCHAGE DANS UN LIT FLUIDISÉ*

Mémoire de maîtrise
Spécialité : génie chimique

Anne-Marie DEMERS

Jury : Nicolas ABATZOGLOU (directeur)
Antoine COURNOYER
Carl DUCHESNE
Ryan GOSSELIN

Sherbrooke (Québec) Canada

Mai 2011

IV-2135



**Library and Archives
Canada**

**Published Heritage
Branch**

**395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

**Bibliothèque et
Archives Canada**

**Direction du
Patrimoine de l'édition**

**395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-83746-7

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-83746-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

*Perfect as the wing of a bird may be, it will never enable the bird to fly
if unsupported by the air. Facts are the air of science.
Without them a man of science can never rise.*

Ivan Pavlov (1849-1936)

RÉSUMÉ

Le contrôle de la qualité est une étape critique lors de la fabrication de produits pharmaceutiques. Pour accomplir cette tâche, différentes méthodes de laboratoire peuvent être utilisées, mais celles-ci sont habituellement coûteuses et exigent beaucoup de temps. Une alternative suggérée par l'agence réglementaire *Food and Drug Administration* est l'utilisation d'outils permettant l'analyse en continu, dont entre autres les outils spectroscopiques comme le proche infrarouge par exemple.

Une des applications de cette technologie est le suivi de l'humidité d'une poudre pharmaceutique lors de son séchage dans un lit fluidisé. Une sonde à réflectance, qui est attachée au spectromètre, est insérée dans le bol du lit fluidisé et des spectres sont acquis tout au long du procédé. L'interprétation des spectres obtenus nécessite toutefois l'application de l'analyse multivariée et l'utilisation de plusieurs tests statistiques. Une courbe de calibration peut ainsi être construite et être utilisée au lieu des tests réalisés au laboratoire. Néanmoins, les paramètres critiques du spectromètre peuvent influencer la performance de la courbe de calibration bâtie. Par ailleurs, les articles publiés sur le sujet d'intérêt mentionnent que l'emplacement de la sonde, c'est-à-dire son angle et sa hauteur dans le bol, est critique pour l'obtention d'une acquisition spectrale de qualité. Or, aucun article n'a été publié sur la détermination de cet emplacement optimal et aussi sur le type d'embout à utiliser pour s'assurer d'une bonne lecture spectrale.

Tout d'abord, des courbes de calibration ont été construites pour deux produits différents, soient un supplément vitaminé et un anti-inflammatoire. La méthodologie utilisée pour ces modélisations chimiométriques était innovatrice, car seulement des échantillons provenant de l'usine étaient utilisés et les spectres acquis avec le spectromètre étaient répliqués pour chaque échantillon collecté. Par la suite, un embout permettant une acquisition spectrale de qualité a été conçu et le nombre moyen de scans/spectre a été déterminé. En ayant fixé ces deux paramètres, la performance de la courbe de calibration construite pour le supplément vitaminé a été évaluée dans le lit fluidisé dans un environnement de production. Enfin, des plans d'expériences réalisés dans le lit fluidisé au laboratoire avec les deux produits ont permis d'évaluer l'effet des paramètres critiques du spectromètre sur les performances des courbes de calibration.

Les tests statistiques effectués sur les deux courbes de calibration montrent de bonnes corrélations entre les prédictions par le spectromètre et les valeurs de référence. Par ailleurs, les essais réalisés dans un environnement de production ont démontré qu'un embout comportant une cavité permettant à la poudre de se stabiliser ainsi qu'un faible nombre de scans/spectre assurent une acquisition spectrale de qualité. Uniquement la courbe de calibration construite pour le supplément vitaminé a été évaluée dans un environnement de production ; le modèle chimiométrique réussit à bien prédire la fin de séchage. Enfin, les conclusions obtenues suite aux plans d'expériences réalisés dans le lit fluidisé au laboratoire ne peuvent pas être généralisées à différents produits. Il a aussi été démontré qu'il est difficile d'acquérir des spectres en mode dynamique et d'interpréter les résultats associés aux répliques d'essais. Des travaux futurs sont suggérés pour investiguer certaines questions suscitées par cette recherche.

MOTS-CLÉS : Technologies d'analyse de procédés (PAT), spectroscopie proche infrarouge (NIR), lit fluidisé, analyse multivariée, plan d'expériences et optimisation.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs de maîtrise, Jean-Sébastien Simard et Nicolas Abatzoglou, pour leur support, leurs encouragements et leur dévouement tout au long de ce projet.

Je remercie aussi mes collègues chez Pfizer Montréal, plus précisément Antoine Cournoyer, Pierre-Philippe Lapointe-Garant et Joanny Salvas, pour leur soutien et leurs conseils durant ma maîtrise. Merci également à Ryan Gosselin et aux stagiaires français pour leur aide durant les diverses parties expérimentales de mes recherches.

Merci à la *Chaire Pfizer sur les technologies d'analyse des procédés en génie pharmaceutique* pour le financement de ma maîtrise ; cette aide financière fut très appréciée. Le support d'Hydro-Québec, sous la forme d'une bourse d'excellence, est également souligné.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement Jean-Christophe Belzile pour son appui, sa patience et ses encouragements durant ces deux années.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1. INTRODUCTION	1
1.1. Mise en contexte et problématique	1
1.1.1. Défis pour l'industrie pharmaceutique	1
1.1.2. La validation par rapport aux technologies d'analyse des procédés.....	1
1.2. Définition du projet de recherche	3
1.3. Objectifs du projet de recherche	6
1.4. Contributions originales.....	8
1.5. Plan du document	10
CHAPITRE 2. THÉORIE	11
2.1. La spectroscopie proche infrarouge.....	11
2.1.1. Concepts de base	11
2.1.2. Avantages et désavantages	14
2.1.3. Domaines d'applications de la spectroscopie proche infrarouge.....	14
2.1.4. Applications pharmaceutiques de la spectroscopie proche infrarouge	15
2.1.5. L'eau dans la spectroscopie proche infrarouge	17
2.1.6. Fonctionnement d'un spectromètre proche infrarouge.....	18
2.1.7. Spectromètre proche infrarouge utilisé pour cette recherche.....	19
2.2. Le séchage par lit fluidisé	20
2.2.1. Concepts de base	20
2.2.2. Fonctionnement du lit fluidisé	21
2.2.3. Courbe générale de séchage	23
2.2.4. Modélisation d'un séchage par lit fluidisé	24
2.2.5. Bilans massique et thermique pour un lit fluidisé	29
2.3. L'analyse multivariée	31
2.3.1. Concepts de base	31
2.3.2. Exemples d'applications de l'analyse multivariée	33
CHAPITRE 3. MÉTHODOLOGIE.....	35
3.1. Construction du modèle chimiométrique.....	35
3.1.1. Avec le supplément vitaminé	35
3.1.2. Avec l'anti-inflammatoire.....	37
3.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé	39
3.3. Évaluation du modèle en laboratoire et d'un plan d'expériences.....	41
3.3.1. Avec le supplément vitaminé	41
3.3.2. Avec l'anti-inflammatoire.....	43
CHAPITRE 4. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	45
4.1. Construction du modèle chimiométrique.....	45
4.1.1. Avec le supplément vitaminé	45
4.1.2. Avec l'anti-inflammatoire.....	48
4.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé	50
4.3. Évaluation du modèle en laboratoire et d'un plan d'expériences.....	56
4.3.1. Avec le supplément vitaminé	56
4.3.2. Avec l'anti-inflammatoire.....	59

CHAPITRE 5. ANALYSE DES RÉSULTATS	63
5.1. Analyse du modèle chimiométrique	63
5.1.1. Pour le supplément vitaminé	63
5.1.2. Pour l'anti-inflammatoire	67
5.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé	71
5.2.1. Prédiction avec les deux embouts	71
5.2.2. Évaluation de l'homogénéité dans le bol du lit fluidisé	80
5.3. Analyse des résultats du plan d'expériences	84
5.3.1. Pour le supplément vitaminé	84
5.3.2. Pour l'anti-inflammatoire	87
CHAPITRE 6. LIMITES ET DÉFIS DU SYSTÈME	93
6.1. Limites du système	93
6.2. Défis du système	94
CHAPITRE 7. CONCLUSION	97
7.1. Sommaire	97
7.1.1. Développement du modèle chimiométrique	97
7.1.2. Évaluation du modèle en production	97
7.1.3. Évaluation du plan d'expériences en laboratoire	98
7.2. Contributions originales	99
7.2.1. Développement du modèle chimiométrique	99
7.2.2. Évaluation du modèle en production	100
7.2.3. Évaluation du plan d'expériences en laboratoire	101
7.3. Travaux futurs	101
ANNEXE A. ÉVALUATION DES ÉQUATIONS THÉORIQUES AVEC LES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX	107
ANNEXE B. DÉFINITION DES PARAMÈTRES STATISTIQUES ET DES PRÉTRAITEMENTS MATHÉMATIQUES	109
B.1. Tests statistiques	109
B.2. Prétraitements mathématiques	112
ANNEXE C. MODÈLES CHIMIOMÉTRIQUES TESTÉS POUR LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ	115
C.1. Premier intervalle d'humidité : 0.67 à 9.58 %	115
C.2. Deuxième intervalle d'humidité : 0.67 à 5.83 %	117
ANNEXE D. MODÈLES CHIMIOMÉTRIQUES TESTÉS POUR L'ANTI- INFLAMMATOIRE	121
D.1. Premier intervalle d'humidité : 0.36 à 7.69 %	121
D.2. Deuxième intervalle d'humidité : 0.36 à 3.80 %	123
ANNEXE E. VALEURS LOD POUR LE MODÈLE CHIMIOMÉTRIQUE POUR LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ	125
ANNEXE F. VALEURS LOD POUR LE MODÈLE CHIMIOMÉTRIQUE POUR L'ANTI-INFLAMMATOIRE	127

ANNEXE G. DONNÉES BRUTES POUR L'ÉVALUATION DU MODÈLE AVEC LES DEUX EMBOUTS.....	129
ANNEXE H. PLAN D'EXPÉRIENCES AVEC LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ.....	135
ANNEXE I. PLAN D'EXPÉRIENCES AVEC L'ANTI-INFLAMMATOIRE.....	141
LISTE DES RÉFÉRENCES.....	149

LISTE DES FIGURES

2.1 : Extension asymétrique dans le cas du groupement CH ₃	11
2.2 : Extension symétrique dans le cas du groupement CH ₃	11
2.3 : Flexion asymétrique dans le cas du groupement CH ₃	12
2.4 : Flexion symétrique dans le cas du groupement CH ₃	12
2.5 : Oscillateur harmonique	13
2.6 : Oscillateur anharmonique	13
2.7 : Spectre proche infrarouge de l'eau pure	17
2.8 : Spectres de l'eau pour quatre températures (entre 25°C et 65°C)	17
2.9 : Spectres de l'eau non liée (haut) et de l'eau liée (bas)	18
2.10 : Acquisition simple avec un spectromètre	18
2.11 : Vue en coupe d'une fibre optique	19
2.12 : Spectromètre de type FT	20
2.13 : Types de fluidisation	21
2.14 : Schéma simplifié d'un lit fluidisé	22
2.15 : Séchage par lit fluidisé	22
2.16 : Granulation par lit fluidisé	22
2.17 : Enrobage par lit fluidisé	22
2.18 : Phases du séchage	23
2.19 : Diminution de l'humidité en fonction du temps	24
2.20 : Taux de séchage en fonction du temps	24
2.21 : Coupes transversales du solide à différentes périodes du séchage	25
2.22 : Courbe de séchage expérimentale	27
2.23 : Principales étapes pour la construction d'un modèle chimiométrique	32
2.24 : Influence de la distribution de la taille des particules	33
2.25 : Influence de la présence d'eau dans l'échantillon	33
4.1 : Spectromètre proche infrarouge	47
4.2 : Balance infrarouge utilisée pour les tests LOD	48
4.3 : Lit fluidisé utilisé dans en production	50
4.4 : Installation de la sonde dans le bol du lit fluidisé en production	50
4.5 : Panneaux de contrôle du lit fluidisé (gauche) et du spectromètre (droite)	51
4.6 : Embout initial provenant du fournisseur	51
4.7 : Sonde collée par la poudre	52
4.8 : Premier embout en téflon	52
4.9 : Deuxième embout en téflon	52
4.10 : Sonde sans embout	53
4.11 : Embout en forme de cuillère	53
4.12 : Embout en	54
4.13 : Embout en forme	54
4.14 : Endroits où sont collectés les échantillons et les spectres	55
4.15 : Lit fluidisé utilisé au laboratoire	56
4.16 : Bol modifié pour les trois hauteurs différentes	58
4.17 : Bol modifié pour les trois angles différents	58
5.1 : Exemple de spectres acquis pour le supplément vitaminé	63
5.2 : Courbe de calibration pour le supplément vitaminé	66
5.3 : Validation du modèle pour le supplément vitaminé	66
5.4 : Spectres avant prétraitement pour le supplément vitaminé	67
5.5 : Spectres après prétraitement pour le supplément vitaminé	67

5.6 : Exemple de spectres acquis pour l'anti-inflammatoire.....	67
5.7 : Courbe de calibration pour l'anti-inflammatoire.....	69
5.8 : Validation du modèle pour l'anti-inflammatoire.....	70
5.9 : Spectres avant prétraitements pour l'anti-inflammatoire.....	71
5.10 : Spectres après prétraitements pour l'anti-inflammatoire.....	71
5.11 : Premier suivi avec le premier embout.....	72
5.12 : Spectre non bruité pour le.....	73
5.13 : Spectre bruité pour le.....	73
5.14 : Deuxième suivi avec le premier embout.....	73
5.15 : Troisième suivi avec le premier embout.....	74
5.16 : Quatrième suivi avec le premier embout.....	74
5.17 : Cinquième suivi avec le premier embout.....	75
5.18 : Sixième suivi avec le premier embout.....	75
5.19 : Premier suivi avec le deuxième embout.....	76
5.20 : Deuxième suivi avec le deuxième embout.....	77
5.21 : Troisième suivi avec le deuxième embout.....	77
5.22 : Quatrième suivi avec le deuxième embout.....	78
5.23 : Cinquième suivi avec le deuxième embout.....	78
5.24 : Sixième suivi avec le deuxième embout.....	79
5.25 : Endroits où la sonde et l'échantillonneur sont installés.....	80
5.26 : Prédications NIR en fonction des valeurs LOD (en ligne).....	81
5.27 : Prédications NIR en fonction des valeurs LOD (hors ligne).....	83
B.1 : Effet du lissage sur un spectre bruité.....	112
B.2 : Effet d'une dérivée première.....	113
B.3 : Effet d'une dérivée seconde.....	113
B.4 : Effet du prétraitement MSC.....	113
H.1 : Courbe de séchage pour le premier essai (-20° et 10 cm).....	136
H.2 : Courbe de séchage pour le deuxième essai (20° et 10 cm).....	136
H.3 : Courbe de séchage pour le troisième essai (-20° et 35 cm).....	137
H.4 : Courbe de séchage pour le quatrième essai (20° et 35 cm).....	137
H.5 : Courbe de séchage pour le cinquième essai (0° et 23 cm).....	137
H.6 : Courbe de séchage pour le sixième essai (0° et 23 cm).....	137
H.7 : Courbe de séchage pour le septième essai (-20° et 10 cm).....	137
H.8 : Courbe de séchage pour le huitième essai (20° et 35 cm).....	137
H.9 : Normalité des données avant Box-Cox pour la première réponse (supplément vitaminé).....	138
H.10 : Normalité des données après Box-Cox pour la première réponse (supplément vitaminé).....	138
H.11 : Normalité des données avant Box-Cox pour la deuxième réponse (supplément vitaminé).....	139
H.12 : Normalité des données après Box-Cox pour la deuxième réponse (supplément vitaminé).....	139
I.1 : Courbe de séchage pour le premier.....	143
I.2 : Courbe de séchage pour le deuxième essai (-20°, 10 cm et 8 scans).....	143
I.3 : Courbe de séchage pour le troisième.....	143
I.4 : Courbe de séchage pour le quatrième essai (-20°, 10 cm et 32 scans).....	143
I.5 : Courbe de séchage pour le cinquième essai (20°, 10 cm et 32 scans).....	144
I.6 : Courbe de séchage pour le sixième essai (20°, 35 cm et 8 scans).....	144
I.7 : Courbe de séchage pour le septième.....	144
I.8 : Courbe de séchage pour le huitième essai (20°, 35 cm et 32 scans).....	144
I.9 : Courbe de séchage pour le neuvième essai (0°, 23 cm et 16 scans).....	144
I.10 : Courbe de séchage pour le dixième essai (20°, 10 cm et 8 scans).....	144
I.11 : Courbe de séchage pour le onzième.....	145
I.12 : Courbe de séchage pour le douzième essai (20°, 35 cm et 8 scans).....	145

I.13 : Normalité des données avant Box-Cox pour la première réponse (anti-inflammatoire)	145
I.14 : Normalité des données après Box-Cox pour la première réponse (anti-inflammatoire)	146
I.15 : Normalité des données avant Box-Cox pour la deuxième réponse (anti-inflammatoire)	146
I.16 : Normalité des données après Box-Cox pour la deuxième réponse (anti-inflammatoire)	147

LISTE DES TABLEAUX

1.1 : Avantages reliés à l'implantation des PAT.....	2
1.2 : Principaux paramètres étudiés dans la littérature.....	5
2.1 : Domaines d'application de la spectroscopie proche infrarouge	15
2.2 : Exemples d'analyses qualitatives	16
2.3 : Exemples d'analyses quantitatives	16
3.1 : Facteurs étudiés et leurs modalités pour le supplément vitaminé.....	41
3.2 : Plan d'expériences testé pour le supplément vitaminé	42
3.3 : Facteurs étudiés et leurs modalités pour l'anti-inflammatoire.....	43
3.4 : Plan d'expériences testé pour l'anti-inflammatoire.....	44
4.1 : Composition du mélange final pour le supplément vitaminé.....	46
4.2 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre pour la courbe de calibration	47
4.3 : Composition du mélange final pour l'anti-inflammatoire	49
4.4 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre pour l'évaluation du modèle chimiométrique	55
4.5 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre en laboratoire pour le supplément vitaminé	57
4.6 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre en laboratoire pour l'anti-inflammatoire	60
5.1 : Caractéristiques des différents prétraitements.....	64
5.2 : Meilleurs modèles pour le supplément vitaminé.....	65
5.3 : Meilleurs modèles pour l'anti-inflammatoire	68
5.4 : Valeurs LOD et NIR obtenues sur des échantillons différents (en ligne).....	81
5.5 : Valeurs LOD et NIR obtenues sur les mêmes échantillons (hors ligne).....	82
5.6 : Réponses obtenues pour le supplément vitaminé.....	84
5.7 : Analyse ANOVA pour la moyenne des erreurs relatives pour le supplément vitaminé	85
5.8 : Analyse ANOVA pour le RSD des erreurs relatives pour le supplément vitaminé.....	85
5.9 : Réponses obtenues pour l'anti-inflammatoire	88
5.10 : Analyse ANOVA pour la moyenne des erreurs relatives pour l'anti-inflammatoire.....	88
5.11 : Analyse ANOVA pour le RSD des erreurs relatives pour l'anti-inflammatoire	89
E.1 : Valeurs LOD pour le premier lot.....	125
E.2 : Valeurs LOD pour le deuxième lot.....	125
E.3 : Valeurs LOD pour le troisième lot	125
F.1 : Valeurs LOD pour la calibration.....	127
F.2 : Valeurs LOD pour la validation.....	127
G.1 : Données pour le premier suivi avec le premier embout.....	129
G.2 : Données pour le deuxième suivi avec le premier embout.....	129
G.3 : Données pour le troisième suivi avec le premier embout	130
G.4 : Données pour le quatrième suivi avec le premier embout	130
G.5 : Données pour le cinquième suivi avec le premier embout.....	131
G.6 : Données pour le sixième suivi avec le premier embout.....	131
G.7 : Données pour le premier suivi avec le deuxième embout.....	132
G.8 : Données pour le deuxième suivi avec le premier embout.....	132
G.9 : Données pour le troisième suivi avec le deuxième embout	132
G.10 : Données pour le quatrième suivi avec le deuxième embout	133
G.11 : Données pour le cinquième suivi avec le deuxième embout.....	133
G.12 : Données pour le sixième suivi avec le deuxième embout.....	133

H.1 : Réponses pour le premier essai (-20° et 10 cm).....	135
H.2 : Réponses pour le deuxième essai (20° et 10 cm).....	135
H.3 : Réponses pour le troisième essai (-20° et 35 cm).....	135
H.4 : Réponses pour le quatrième essai (20° et 35 cm).....	135
H.5 : Réponses pour le cinquième essai (0° et 23 cm).....	135
H.6 : Réponses pour le sixième essai (0° et 23 cm).....	136
H.7 : Réponses pour le septième essai (-20° et 10 cm).....	136
H.8 : Réponses pour le huitième essai (20° et 35 cm).....	136
I.1 : Réponses pour le premier essai (-20°, 35 cm et 32 scans/spectre).....	141
I.2 : Réponses pour le deuxième essai (-20°, 10 cm et 8 scans/spectre).....	141
I.3 : Réponses pour le troisième essai (-20°, 10 cm et 32 scans/spectre).....	141
I.4 : Réponses pour le quatrième essai (-20°, 10 cm et 32 scans/spectre).....	141
I.5 : Réponses pour le cinquième essai (20°, 10 cm et 32 scans/spectre).....	141
I.6 : Réponses pour le sixième essai (20°, 35 cm et 8 scans/spectre).....	142
I.7 : Réponses pour le septième essai (0°, 23 cm et 16 scans/spectre).....	142
I.8 : Réponses pour le huitième essai (20°, 35 cm et 32 scans/spectre).....	142
I.9 : Réponses pour le neuvième essai (0°, 23 cm et 16 scans/spectre).....	142
I.10 : Réponses pour le dixième essai (20°, 10 cm et 8 scans/spectre).....	142
I.11 : Réponses pour le onzième essai (-20°, 35 cm et 8 scans/spectre).....	142
I.12 : Réponses pour le douzième essai (20°, 35 cm et 8 scans/spectre).....	143

LISTE DES SYMBOLES ET DES ACRONYMES

°	Degré	<i>K</i>	Kelvin
°C	Degré Celsius	<i>kg</i>	Kilogramme
%	Pourcentage	<i>kJ</i>	Kilojoule
% m/m	Pourcentage massique	<i>L</i>	Litre
±	Plus ou moins	<i>m</i>	Mètre
<i>cm</i>	Centimètre	<i>m²</i>	Mètre carré
<i>cm⁻¹</i>	Centimètre réciproque	<i>m³</i>	Mètre cube
<i>g</i>	Gramme	<i>nm</i>	Nanomètre
<i>h</i>	Heure	<i>s</i>	Seconde
<i>J</i>	Joule	<i>µm</i>	Micromètre

<i>ANOVA</i>	Analysis of Variance	<i>PLS</i>	Partial Least Squares
<i>BPF</i>	Bonnes Pratiques de Fabrication	<i>PSI</i>	Pound per Square Inch
<i>CFM</i>	Cubic Feet per Minute	<i>QbD</i>	Quality by Design
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration	<i>R²</i>	Correlation Coefficient
<i>FT</i>	Fourier Transform	<i>R²_{adj}</i>	Adjusted Correlation Coefficient
<i>GMPs</i>	Good Manufacturing Practices	<i>RSD</i>	Relative Standard Deviation
<i>K-F</i>	Karl-Fischer	<i>RMSEC</i>	Root Mean Square Error of Calibration
<i>LOD</i>	Loss On Drying	<i>RMSECV</i>	Root Mean Square Error of Cross-Validation
<i>MSC</i>	Multiplicative Signal Correction	<i>RMSEP</i>	Root Mean Square Error of Validation
<i>NIR</i>	Near Infrared	<i>RPM</i>	Revolutions per Minute
<i>PAT</i>	Process Analytical Technologies	<i>SEP</i>	Standard Error of Prediction
<i>PC</i>	Principal Components	<i>SNV</i>	Standard Normal Variate
<i>PCA</i>	Principal Component Analysis	<i>SOP</i>	Standard Operating Procedures
<i>PCR</i>	Principal Component Regression		

CHAPITRE 1. INTRODUCTION

1.1. Mise en contexte et problématique

1.1.1. Défis pour l'industrie pharmaceutique

Le 21^{ème} siècle sera une période déterminante pour la survie des compagnies pharmaceutiques, car la plupart de leurs brevets viendront à échéance au courant des prochaines années. En effet, l'industrie pharmaceutique a un grand défi à relever, soit celui de trouver de nouvelles solutions pour continuer à être rentable. Chaque année, de moins en moins de médicaments sont commercialisés, car ce type de développement nécessite des investissements majeurs et le processus est long et complexe. Ainsi, plusieurs grandes compagnies pharmaceutiques déjà bien établies commencent à fusionner entre elles, comme par exemple Pfizer et Wyeth. Il est toutefois difficile de changer le mode de fonctionnement de cette industrie très réglementée. Une partie de la solution se trouve dans l'utilisation des technologies d'analyse des procédés (*Process Analytical Technologies – PAT*).

1.1.2. La validation par rapport aux technologies d'analyse des procédés

Étant donné que les produits de l'industrie pharmaceutique influent directement sur la santé de leurs consommateurs, il est important que la qualité de ces produits soit la plus constante possible. Or, l'utilisation des pratiques courantes, soient les bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices – GMPs*), ne permet pas l'obtention d'une qualité totalement identique entre les différents lots produits. Le système de qualité actuel comprend la validation des procédés, des méthodes ainsi que des équipements, tout comme l'utilisation de procédures d'opération normalisées (*Standard Operating Procedures – SOP*) et de tests hors ligne qui sont réalisés à la fin de chaque lot produit. Lorsque les procédés, les méthodes et les équipements sont validés, il est difficile de les modifier rapidement si des problèmes surviennent. Par conséquent, en 2002, la *Food and Drug Administration (FDA)* annonçait une nouvelle initiative permettant la modernisation des pratiques de fabrication utilisées dans

l'industrie pharmaceutique ; la notion de PAT venait d'être introduite. Quelques années plus tard, en 2004, la FDA émettait un guide détaillant l'utilisation des PAT dans les compagnies pharmaceutiques.

L'idée principale derrière ce concept est que si un procédé est bien compris, alors la qualité du produit fini obtenu sera constante. Ainsi, l'implantation d'un PAT dans un procédé facilite la compréhension de celui-ci ; les connaissances supplémentaires acquises peuvent ensuite être utilisées pour réaliser une mise à l'échelle. De plus, l'utilisation d'un PAT permet l'automatisation de presque toutes les parties de l'analyse ; par conséquent, la variabilité de la qualité du produit diminue, tout comme la probabilité qu'un lot entier doive être rejeté. Les avantages liés à l'implantation des PAT sont présentés dans le Tableau 1.1 [Lipsanen, 2008].

Tableau 1.1 : Avantages liés à l'implantation des PAT

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diminution de la variabilité de la qualité du produit ✓ Diminution du nombre de lots problématiques ✓ Amélioration du niveau de connaissance du procédé ✓ Conception de la qualité à travers le procédé ✓ Diminution des échantillons prélevés ✓ Diminution des erreurs reliées à l'échantillonnage
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diminution des déchets produits lors de la production

1.2. Définition du projet de recherche

Pour sécher une granulation humide, un lit fluidisé peut être utilisé ; cet instrument s'apparente à un cylindre vide comportant une partie amovible (le bol). Un débit d'air entrant à l'extrémité inférieure du bol permet une fluidisation de la poudre et une re-circulation de l'air s'établie ensuite dans le bol. La fluidisation de la poudre se fait selon un régime turbulent, voire chaotique, qui est difficile à prévoir. La section 2.2 détaille davantage le fonctionnement du lit fluidisé.

L'analyse des spectres acquis en proche infrarouge doit se faire à l'aide de l'analyse multivariée. Une transformation des variables d'origine en composantes principales (*Principal Components – PC*) permet tout d'abord de diminuer le nombre de dimensions du système. Par la suite, une régression des moindres carrés partiels permet l'obtention d'une courbe de calibration. Une description plus détaillée de l'analyse multivariée est présentée à la section 2.3.

Plusieurs questions se posent lorsqu'il s'agit de remplacer les méthodes d'analyses actuelles par un spectromètre proche infrarouge et elles peuvent être classées parmi les catégories suivantes.

Paramètres du procédé

- ✓ Est-ce préférable d'utiliser une sonde invasive ou non invasive?
- ✓ Dans le bol, à quelle hauteur la sonde doit-elle être placée?
- ✓ Dans le bol, à quel angle la sonde doit-elle être installée?
- ✓ Dans le bol, à quelle profondeur la sonde doit-elle être mise?

Paramètres du spectromètre proche infrarouge

- ✓ Quelle résolution doit être choisie?
- ✓ Quelle moyenne de scans utilisés pour bâtir un spectre doit être choisie?
- ✓ Est-ce mieux d'acquérir en mode statique ou dynamique?
- ✓ Quelle fréquence d'acquisition des spectres doit être utilisée?

Méthodes d'analyses

- ✓ Quelle méthode d'analyse actuelle utiliser : la titration Karl-Fischer (K-F) ou le test *Loss-on-drying* (LOD)?
- ✓ Quels paramètres statistiques, parmi les suivants, doivent-êtré utilisés pour évaluer la performance du modèle chimiométrique?
 - ♦ RMSEC (*Root Mean Square Error of Calibration*) ;
 - ♦ RMSECV (*Root Mean Square Error of Cross-Validation*) ;
 - ♦ RMSEP (*Root Mean Square Error of Prediction*) ;
 - ♦ SEP (*Standard Error of Prediction*) ;
 - ♦ R^2 (*Correlation Coefficient*).

Paramètres du modèle chimiométrique

- ✓ Quels pré-traitements, parmi les suivants, doivent-êtré utilisés sur les spectres acquis?
 - ♦ Dérivées (première et seconde) ;
 - ♦ Lissage (Savitzky-Golay) ;
 - ♦ MSC (*Multiplicative Signal Correction*) ;
 - ♦ SNV (*Standard Normal Variate*).
- ✓ Quels échantillons doivent êtré utilisés pour construire la courbe de calibration : ceux fabriqués en laboratoire ou ceux produits par l'usine?
- ✓ Combien de ces échantillons sont nécessaires pour construire le modèle chimiométrique?

Seulement quelques articles scientifiques ont été publiés sur l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge pour le suivi de l'humidité d'une poudre séchée dans un lit fluidisé. Les cinq articles suivants proposent quelques réponses aux questions précédentes et celles-ci sont résumées dans le Tableau 1.2.

Tableau 1.2 : Principaux paramètres étudiés dans la littérature

Articles	Hauteur	Angle	Profondeur	Invasive (I) ou non (NI)	Résolution	Scans/spectre	Statique (S) ou dynamique (D)	K-F ou LOD
[Mattes <i>et al.</i> , 2005]	N.S. ²	45°	N.E. ¹	I	N.S.	16	S	LOD
[Frake <i>et al.</i> , 1997]	Forte densité du produit	Vers le bas	N.E.	I	N.S.	N.S.	D	K-F & LOD

Dans ces articles, différents paramètres statistiques (R^2 , RMSEC, RMSEP et SEP) ont été calculés pour évaluer les performances des modèles chimiométriques construits. Ainsi, le R^2 est généralement supérieur à 0.98, tandis que les autres paramètres sont habituellement inférieurs à 1 %. De plus, ces modèles ont nécessité un nombre variable d'échantillons pour les données pour la calibration et pour la validation.

En ce qui concerne les prétraitements utilisés dans les articles précédents, des dérivées (première ou seconde) sont généralement appliquées, tout comme un lissage (Savitzky-Golay). Un prétraitement supplémentaire, un SNV ou un MSC, est aussi parfois utilisé. Des acquisitions statique et dynamique correspondent respectivement à poudre immobile et à une poudre en mouvement devant la sonde. Certains articles ont étudié les deux cas en évaluant des montages différents.

Les valeurs associées aux différents paramètres présentés dans le tableau précédent sont rarement justifiées ou expliquées. Soit des études sur ces différents paramètres ont été faites, mais elles n'ont pas été présentées dans les articles, soit les valeurs ont été choisies pour leur

¹ Paramètre non étudié (N.E.) dans l'article.

² Paramètre non spécifié (N.S.) dans l'article.

côté pratique. Ces articles insistent aussi sur l'importance de bien positionner la sonde dans le bol pour l'obtention de résultats optimaux, tout comme le choix de la bonne méthode de référence (K-F ou LOD).

En industrie, il est souvent difficile de justifier le temps passé à réaliser une étude exhaustive de tous ces paramètres. Ainsi, le concept de qualité par la conception (*Quality by Design – QbD*) permet la compréhension d'un procédé de façon plus rapide et plus efficace qu'une approche de type essais-erreurs. Une meilleure connaissance du procédé permet l'implantation plus rapide du PAT et facilite ensuite sa mise à l'échelle. Par conséquent, déterminer les valeurs optimales pour les paramètres présentés précédemment permet l'optimisation du procédé.

Actuellement, aucun article n'a été publié sur l'optimisation de l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge pour faire le suivi en ligne de l'humidité d'une poudre lors de son séchage dans un lit fluidisé. Tous les paramètres présentés ne peuvent évidemment pas être étudiés à l'aide d'un seul plan d'expériences ; une sélection préliminaire doit donc être faite parmi ceux-ci et des valeurs doivent être fixées pour ceux non étudiés. L'étude de ces paramètres nécessite plusieurs mois de développement, mais toutes ces connaissances acquises peuvent ensuite être transférées directement lors de l'utilisation de nouveaux produits.

1.3. Objectifs du projet de recherche

Étant donné que ce projet est réalisé en entreprise, celui-ci a des objectifs à la fois académiques et industriels. Les objectifs généraux de ce projet sont les suivants :

- ✓ Augmenter le niveau de connaissance du procédé de séchage et de la spectroscopie proche infrarouge ;
- ✓ Optimiser le développement de modèles chimiométriques ;
- ✓ Évaluer les effets des paramètres critiques du spectromètre proche infrarouge sur la performance du modèle chimiométrique ;
- ✓ Évaluer la technologie et le procédé à l'échelle de la production et du laboratoire.

Au niveau industriel, la capacité du spectromètre proche infrarouge à bien prédire l'humidité d'une poudre lors de son séchage doit être démontrée. Par ailleurs, la performance de cette technologie doit être équivalente ou supérieure aux méthodes d'analyse actuelles pour être acceptée par les instances réglementaires. Au niveau académique, l'impact des paramètres critiques du spectromètre proche infrarouge sur la performance du modèle chimiométrique doit être évalué, afin de pouvoir optimiser l'utilisation de cette technologie. Ces nouvelles connaissances permettent ainsi une meilleure compréhension du procédé de séchage.

Les objectifs spécifiques de ce projet sont les suivants :

- ✓ Évaluer une nouvelle stratégie pour la construction de modèles chimiométriques ;
- ✓ Optimiser les paramètres permettant l'obtention d'une acquisition spectrale de qualité ;
- ✓ Évaluer la performance des modèles chimiométriques en production et au laboratoire sans réaliser de mise à l'échelle ;
- ✓ Analyser l'influence des paramètres critiques du spectromètre proche infrarouge par le biais de plans d'expériences.

La problématique de ce projet de recherche est définie selon la question suivante :

Comment les paramètres critiques du spectromètre proche infrarouge affectent-ils la performance de l'application PAT et comment peut-on l'optimiser?

Les deux produits visés par cette étude sont un supplément vitaminé et un anti-inflammatoire. Beaucoup de lots de ces produits sont fabriqués annuellement par Pfizer Montréal, ce qui facilite donc l'acquisition de données pour le développement de la technologie. Par ailleurs, ces deux produits réagissent bien aux longueurs d'ondes associées à l'absorption de l'eau dans le proche infrarouge.

1.4. Contributions originales

Tel que mentionné précédemment, peu d'articles sur l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge pour le suivi de l'humidité d'une poudre lors de son séchage dans un lit fluidisé ont été publiés.

[Green *et al.*, 2005] ont testé le montage expérimental à trois échelles différentes : 65 L, 300 L et 600 L. Pour les petit et moyen volumes (65 L et 300 L), la qualité spectrale était fortement influencée par la turbulence de la poudre dans le lit fluidisé. La sonde a ainsi dû être adaptée pour améliorer la qualité spectrale ; un petit réceptacle a été ajouté à la fin de celle-ci pour permettre un échantillonnage simultané. Cette modification n'a pas été réalisée pour le volume de 600 L, car ce problème n'a pas été observé à grande échelle. Les auteurs ont aussi démontré que l'erreur associée au spectromètre proche infrarouge peut être diminuée si la lecture avec l'instrument est réalisée sur le même échantillon que celui qui est analysé par la méthode analytique actuelle. Enfin, un des principaux défis reliés à l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge consiste à obtenir une vitesse de fluidisation des particules qui soit moins élevée que la vitesse de lecture de l'instrument.

[Nieuwmeyer *et al.*, 2007] ont utilisé un spectromètre proche infrarouge pour mesurer en ligne l'humidité de la poudre et l'évolution de la taille des granules lors du séchage. Par ailleurs, la température de l'air à l'entrée a été variée (40, 50 et 60 °C), tout comme le débit de l'air à l'entrée (60, 70, 80 et 90 m³/h). Les auteurs ont démontré que ces variations n'affectent pas la prédiction de l'humidité de la poudre par le spectromètre. Par ailleurs, des spectres ont été acquis sur des échantillons statiques et ont été comparés à ceux acquis dynamiquement en ligne : ceux-ci étaient similaires, dépendamment de l'endroit où se situait la sonde et du chargement du bol. L'erreur associée au spectromètre proche infrarouge est similaire à celle de la titration Karl-Fischer ; par conséquent, cette technologie pourrait remplacer la méthode analytique actuelle et le point de fin de séchage pourrait être déterminé plus efficacement.

[Mattes *et al.*, 2005] ont aussi utilisé une sonde dont l'embout a été modifié pour permettre l'accumulation de poudre avant l'acquisition du spectre par l'instrument. Le spectromètre

proche infrarouge a prouvé son efficacité à bien prédire l'humidité d'un mélange de lactose, cellulose microcristalline et de crospovidone. Les auteurs insistent sur le fait que la sonde doit être placée dans le bol de façon à ce qu'il y ait toujours une quantité suffisante de poudre qui soit en contact avec la vitre sur l'embout de la sonde. De même, le design de la sonde doit être adapté à l'application visée et celle-ci doit être placée au bon endroit dans le bol pour assurer le succès de l'implantation de cette technologie dans le procédé.

[Frake *et al.*, 1997] ont positionné la sonde en direction du bas du bol du lit fluidisé, à un endroit où la densité de la poudre était forte. Par ailleurs, ils ont démontré qu'une plus grande quantité d'eau dans l'échantillon peut être détectée avec une titration K-F (eau liée et eau non liée) qu'avec un test LOD (seulement eau non liée). Les auteurs ont aussi montré que la spectroscopie proche infrarouge pouvait être utilisée pour déceler des changements au niveau de la taille des particules. Cette information supplémentaire apporte une analyse complémentaire à la détermination de l'humidité de la poudre, mais qui est plus difficilement modélisable.

[Corredor *et al.*, 2010] ont utilisé une sonde non invasive installée sur la vitre de quartz du bol du lit fluidisé. Ce type de sonde est utilisable seulement lorsque le collage de la poudre n'est pas problématique, comme dans le cas du produit utilisé dans cet article. Cette sonde était positionnée à la même hauteur que l'échantillonneur et aucun angle n'a évidemment pu être testé. Les auteurs ont observé deux phases distinctes dans le séchage, soient un transfert de chaleur suivi d'une diffusion. Ces profils de séchage sont les mêmes pour les trois ingrédients actifs suivis. Les résultats obtenus dans l'article démontrent qu'un spectromètre proche infrarouge combiné à une sonde non invasive peuvent être utilisés pour prédire l'humidité d'une poudre au travers de la vitre du bol du lit fluidisé.

D'autres articles scientifiques ont été publiés sur l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge pour déterminer l'humidité d'une substance hygroscopique [Zhou *et al.*, 1998], pour mesurer l'humidité de capsules de gélatine [Berntsson *et al.*, 1997] et pour quantifier l'eau contenue dans le lactate ferreux [Blanco *et al.*, 1997]. De même, un article détaille l'utilisation de cette technologie pour quantifier et différencier l'eau liée et l'eau non liée dans

un échantillon [Zhou *et al.*, 2003]. Enfin, [Mantanus *et al.*, 2009] proposent une méthodologie pour valider un modèle qui a été construit à partir de granules séchées sur des plateaux.

Tous ces articles détaillent l'utilisation d'un spectromètre proche infrarouge pour analyser diverses caractéristiques d'une poudre à différents niveaux d'humidité. Néanmoins, aucune piste liée à l'optimisation de l'utilisation de cette technologie pour une application visée n'est proposée.

L'évaluation de la performance du spectromètre proche infrarouge présuppose qu'un modèle chimiométrique a été bâti. La construction de ce type de courbe de calibration est une étape limitante dans le développement qui exige beaucoup de temps. [Karande *et al.*, 2010] ont évalué les performances de différents modèles construits avec des échantillons fabriqués en laboratoire et/ou en production. Par ailleurs, ils ont aussi comparé des acquisitions réalisées en modes statique et dynamique par un spectromètre proche infrarouge installé sur un mélangeur. Les auteurs ont démontré qu'il est important de construire une courbe de calibration avec une méthodologie similaire à celle qui sera utilisée lors de l'évaluation de la performance de ce modèle. Cette étude ayant été faite avec un mélangeur et des lots dont le poids est inférieur à 5 kg, une des contributions originales de cette maîtrise sera d'utiliser les conclusions de cet article pour un lit fluidisé et avec des lots dont le poids varie entre 6 et 160 kg.

1.5. Plan du document

Ce document débute avec la présentation de notions théoriques concernant la spectroscopie proche infrarouge, l'opération unitaire de séchage par lit fluidisé, les bilans massiques et thermiques pour ce procédé et les principes de base de l'analyse multivariée. Par la suite, la méthodologie du projet est présentée, ainsi que le matériel et les méthodes utilisés. Les résultats, l'analyse de ceux-ci et les principales conclusions tirées sont ensuite expliquées. Par ailleurs, les limites et les défis du système sont présentés. Enfin, les contributions originales sont résumées et des travaux futurs sont suggérés. Les annexes fournissent un complément aux diverses sections énoncées précédemment et elles contiennent entre autres les données brutes des différentes expérimentations réalisées et les détails des calculs effectués.

CHAPITRE 2. THÉORIE

2.1. La spectroscopie proche infrarouge

2.1.1. Concepts de base

Dans le spectre électromagnétique, l'infrarouge est séparé en trois régions distinctes : le proche, le milieu ainsi que le lointain. Le proche infrarouge se situe entre le visible et le moyen infrarouge, soit entre les longueurs d'ondes 780 et 2526 nm [Blanco *et al.*, 1998].

Dans une molécule organique, les liens unissant les atomes sont en vibration continue, soit par extension (*stretching*), soit par flexion (*bending*) [Workman *et al.*, 2008]. La fréquence de ces mouvements dépend de la masse des atomes, de leur position dans la molécule et de la force du lien atomique. L'extension consiste en une variation de la longueur du lien entre les atomes et s'il y a trois atomes dans le groupe moléculaire, deux types d'extension peuvent survenir : asymétrique (Figure 2.1) et symétrique (Figure 2.2) [Workman *et al.*, 2008].

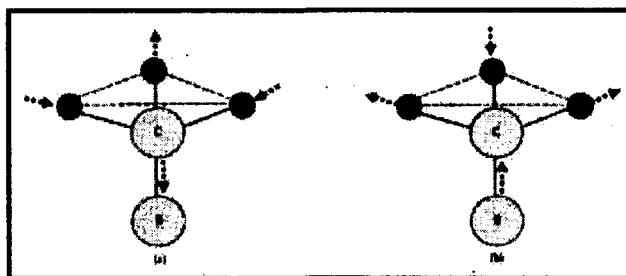


Figure 2.1 : Extension asymétrique dans le cas du groupement CH_3

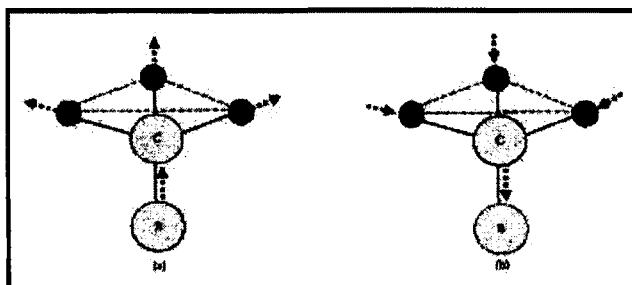


Figure 2.2 : Extension symétrique dans le cas du groupement CH_3

La flexion consiste en une variation ou un changement de l'angle du lien survenant dans le même plan que celui-ci. S'il y a quatre atomes dans le groupe moléculaire, deux types de flexion sont possibles : asymétrique (Figure 2.3) et symétrique (Figure 2.4) [Workman *et al.*, 2008].

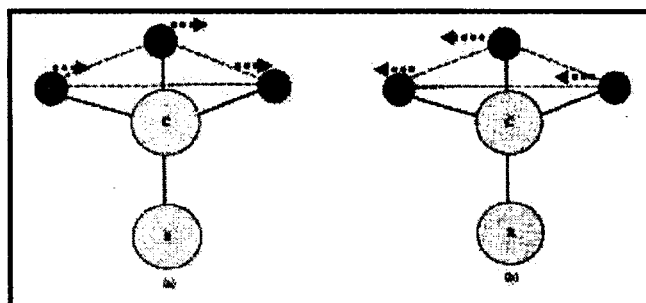


Figure 2.3 : Flexion asymétrique dans le cas du groupement CH_3 .

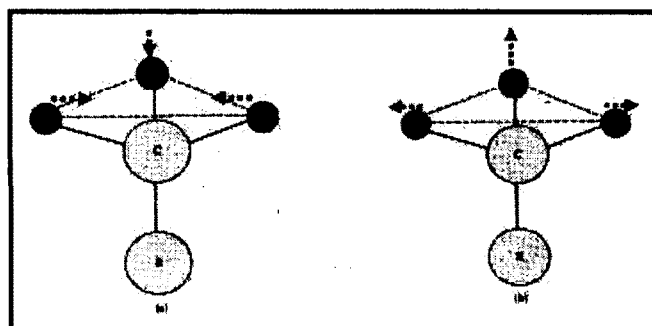


Figure 2.4 : Flexion symétrique dans le cas du groupement CH_3 .

Lorsque le rayon lumineux émis par le spectromètre est dirigé sur l'échantillon, les différentes molécules présentes à l'intérieur de celui-ci peuvent interagir ou non avec la lumière. Lors d'une interaction, un photon ayant une certaine énergie atteint un lien atomique, provoquant ainsi une absorption et un déplacement de la vibration du lien à un niveau énergétique supérieur. Ce principe constitue la base de la spectroscopie infrarouge. Dans le cas idéal, cette interaction peut être représentée par la loi de Hooke, qui stipule que la fréquence de vibration d'une molécule dépend de la force du lien unissant les atomes ainsi que de la masse de ceux-ci. Ce modèle, aussi appelé oscillateur harmonique (*harmonic oscillator model*), est représenté par la figure suivante [Workman *et al.*, 2008].

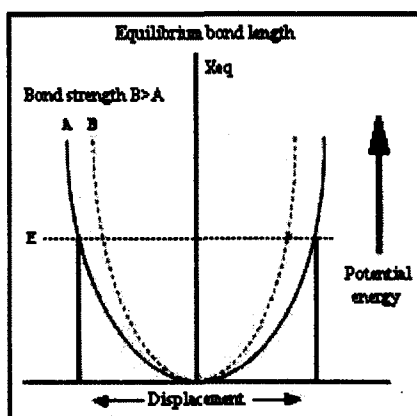


Figure 2.5 : Oscillateur harmonique

Toutefois, ce modèle ne tient pas compte du fait que lorsque la distance entre deux atomes est petite, ceux-ci se repoussent et lorsque la distance entre ces deux atomes est grande, le lien entre eux-ci se brise. Par conséquent, un modèle reflétant davantage la réalité a été proposé, soit l'oscillateur anharmonique [Workman *et al.*, 2008].

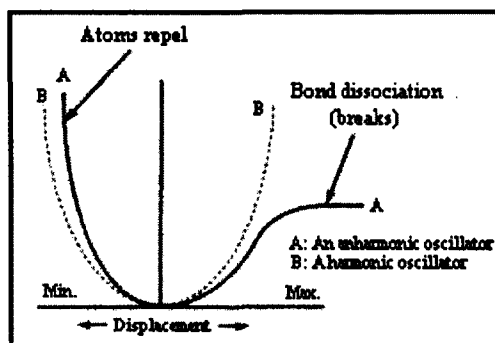


Figure 2.6 : Oscillateur anharmonique

L'absorption fondamentale (*fundamental absorption*) est la principale transition et elle s'effectue entre l'état de base et le premier niveau d'énergie du lien atomique. Ce type d'absorption survient habituellement dans le moyen infrarouge. Si la transition s'effectue à un niveau d'énergie supérieur, alors un *overtone* se produit et ce type d'absorption survient dans le proche infrarouge. De même, une *combination absorption*, qui implique des absorptions fondamentales de plusieurs liens atomiques, peut aussi survenir dans cette région du spectre électromagnétique [Ciurczak *et al.*, 2002]. Les principales molécules ayant une réponse dans le proche infrarouge sont celles comportant des liens atomiques C=O, C-O, C-H, C-N, N-H, O-H et NO₂.

La taille de la réponse spectrale est fonction du nombre de liens atomiques capables d'absorber l'énergie et de la force de ceux-ci. En effet, la quantité de ces liens dépend de leur proportion dans la molécule et du nombre de ces molécules dans l'échantillon analysé. Par conséquent, dans le proche infrarouge, la concentration du composé est directement proportionnelle à l'absorbance (loi de Beer-Lambert).

2.1.2. Avantages et désavantages

Les principaux avantages de la spectroscopie proche infrarouge sont les suivants :

- ✓ Pour les formes pharmaceutiques liquides et solides, les échantillons nécessitent peu ou pas du tout de préparation avant l'acquisition des spectres [Webster *et al.*, 2003 et Ramirez *et al.*, 2001] ;
- ✓ L'analyse des spectres fournit diverses informations physiques et chimiques sur l'échantillon, comme par exemple la viscosité, le taux d'humidité et la présence de polymorphisme [Buckton *et al.*, 1998] ;
- ✓ Plusieurs paramètres différents peuvent être déterminés à partir d'un seul spectre [Sun *et al.*, 2001].

Les principaux désavantages de la spectroscopie proche infrarouge sont les suivants :

- ✓ L'analyse des spectres NIR exige l'utilisation de l'analyse multivariée, autant pour les applications qualitatives que quantitatives, puisque les spectres des composés purs ont généralement des degrés de chevauchement assez importants. Ceci requiert donc l'utilisation de plusieurs longueurs d'ondes pour les distinguer [Blanco *et al.*, 1998] ;
- ✓ La faible sensibilité de la technique restreint son champ d'application aux composants principaux de la formulation [Blanco *et al.*, 1998].

2.1.3. Domaines d'applications de la spectroscopie proche infrarouge

La spectroscopie proche infrarouge est une technologie qui peut être utilisée pour une multitude d'applications différentes et un résumé de celles-ci est présenté dans le Tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Domaines d'application de la spectroscopie proche infrarouge

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Suivi d'une perfusion du flux sanguin périphérique ✓ Suivi de l'oxygène cérébral 	<p>[Harel <i>et al.</i>, 2008]</p> <p>[Brazy, 1991]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Évaluation du NIR dans l'industrie du sucre ✓ Évaluation des principaux composants du miel 	<p>[Mehrotra <i>et al.</i>, 2003]</p> <p>[Garcia-Alvarez <i>et al.</i>, 2000]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Développement de capteurs de glucose pour utilisation <i>in vivo</i> ✓ Suivi des milieux de fermentation 	<p>[Pickup, 1993]</p> <p>[Ferreira <i>et al.</i>, 2005]</p>

2.1.4. Applications pharmaceutiques de la spectroscopie proche infrarouge

Principalement deux catégories d'analyses peuvent être réalisées avec la spectroscopie proche infrarouge, soient quantitatives et qualitatives. Une analyse qualitative correspond essentiellement à une comparaison entre les spectres acquis à ceux d'une librairie spectrale. Ces types d'études peuvent être effectués dans différents domaines, mais leurs principales applications pharmaceutiques sont présentées dans les Tableau 2.2 et Tableau 2.3.

Tableau 2.2 : Exemples d'analyses qualitatives

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analyse qualitative de l'homogénéité d'un mélange de poudres ✓ Suivi en ligne de l'homogénéité d'un mélange de poudres pharmaceutiques 	<p>[Wargo <i>et al.</i>, 1996]</p> <p>[Blanco <i>et al.</i>, 2002]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Détection en ligne du point final d'une réaction de conversion polymorphique ✓ Caractérisation et détermination de polymorphes d'azithromycine 	<p>[De Brackeleer <i>et al.</i>, 1999]</p> <p>[Blanco <i>et al.</i>, 2004]</p>

Tableau 2.3 : Exemples d'analyses quantitatives

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Détermination de l'humidité de produits pharmaceutiques hygroscopiques ✓ Détermination de l'humidité d'échantillons d'ampicilline 	<p>[Zhou <i>et al.</i>, 1998]</p> <p>[Sanchez <i>et al.</i>, 2000]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Évaluation non destructive de la dureté des comprimés sur plusieurs produits ✓ Évaluation d'une méthode non destructive alternative aux tests conventionnels de dureté des comprimés 	<p>[Kirsch <i>et al.</i>, 1999]</p> <p>[Morisseau <i>et al.</i>, 1997]</p>

2.1.5. L'eau dans la spectroscopie proche infrarouge

Le spectre de l'eau pure dans le proche infrarouge est le suivant [Ciurczak *et al.*, 2002] :

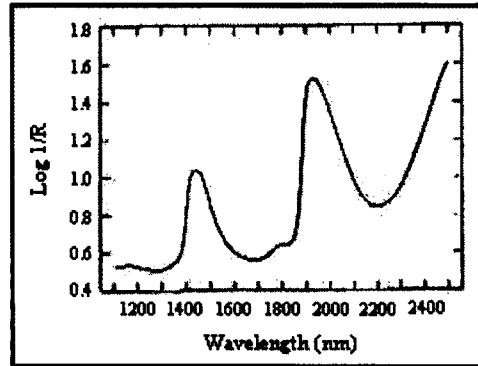


Figure 2.7 : Spectre proche infrarouge de l'eau pure

Les deux principaux pics d'absorption se situent autour de 1450 nm (6900 cm^{-1}) et de 1940 nm (5160 cm^{-1}). Le premier pic provient d'extensions symétriques et asymétriques de la molécule, tandis que le deuxième pic résulte d'une extension et d'une flexion asymétriques de la molécule. Par ailleurs, de plus petits pics peuvent être observés à 740 nm, 840 nm, 1200 nm et 1780 nm. La position exacte du pic à 1450 nm dépend de la température de l'échantillon ; en effet, lorsque celle-ci augmente, le pic se déplace vers une longueur d'onde plus faible, tel qu'illustré par la Figure 2.8 [Workman *et al.*, 2008].

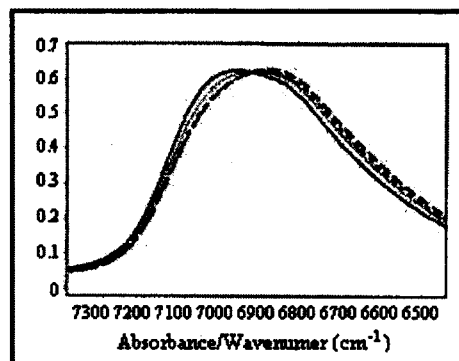


Figure 2.8 : Spectres de l'eau pour quatre températures (entre 25°C et 65°C)

La forte absorption de l'eau dans le proche infrarouge peut aussi être un inconvénient, puisque les pics de l'eau peuvent masquer ou déplacer les pics associés à des substances ayant de plus

faibles absorptions dans le proche infrarouge. L'environnement chimique autour de la molécule d'eau peut aussi affecter l'allure générale du spectre, dépendamment si les atomes d'hydrogène se retrouvent sous forme liée ou non et cette situation est illustrée par la Figure 2.9 [Workman *et al.*, 2008].

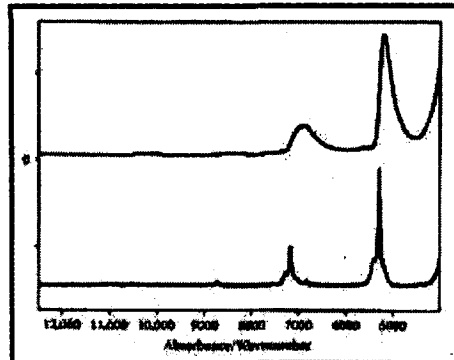


Figure 2.9 : Spectres de l'eau non liée (haut) et de l'eau liée (bas)

2.1.6. Fonctionnement d'un spectromètre proche infrarouge

Le montage le plus simple pour une acquisition avec un spectromètre proche infrarouge est le suivant, où les principaux composants sont la source, le spectromètre, l'échantillon ainsi que le détecteur [Siesler *et al.*, 2002].

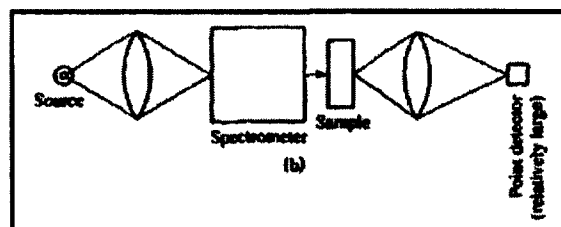


Figure 2.10 : Acquisition simple avec un spectromètre

Source et détecteur

Les sources les plus fréquemment utilisées dans la spectroscopie proche infrarouge sont de type tungstène-halogène. Ce type de source est peu coûteux et possède une longue durée de vie lorsqu'utilisé sous les conditions adéquates [Bakeev, 2005].

Les premiers détecteurs utilisés dans la spectroscopie proche infrarouge comportaient des dispositifs photoconducteurs composés de sulfure de plomb (PbS) et de sélénure de plomb (PbSe) ; ceux-ci étaient très sensibles, en plus d'être peu coûteux. Ces détecteurs étaient majoritairement utilisés pour les spectromètres de type monochromateur de balayage (*scanning grating monochromator*), mais ils étaient limités au niveau de la linéarité et de la vitesse de réponse. Pour pallier à ces problèmes, un nouveau dispositif à base d'indium, de gallium et d'arséniure a ainsi été développé [Bakeev, 2005].

Fibre optique

Une fibre optique permet de transmettre la lumière d'un point à un autre sans passer par un chemin en ligne droite, en utilisant le principe de réflexion totale interne. Ainsi, le rayon lumineux se déplace entre deux interfaces ayant des indices de réfraction différents, en allant de la surface ayant le plus grand indice de réfraction à celle ayant le plus petit. Cette situation est illustrée par la Figure 2.11 [Bakeev, 2005].

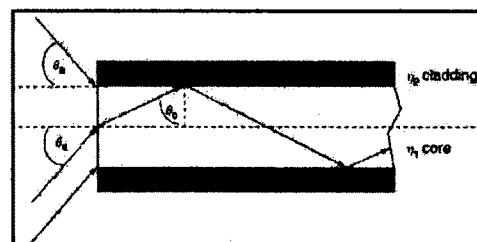


Figure 2.11 : Vue en coupe d'une fibre optique

La performance d'une fibre optique dépend entre autres du diamètre de celle-ci, de sa longueur, de son rayon de courbure ainsi que des impuretés présentes dans le matériau [Bakeev, 2005].

2.1.7. Spectromètre proche infrarouge utilisé pour cette recherche

Le spectromètre utilisé dans le cadre de ce projet est de type FT (*Fourier Transform*) et sa configuration est la suivante [Siesler *et al.*, 2002].

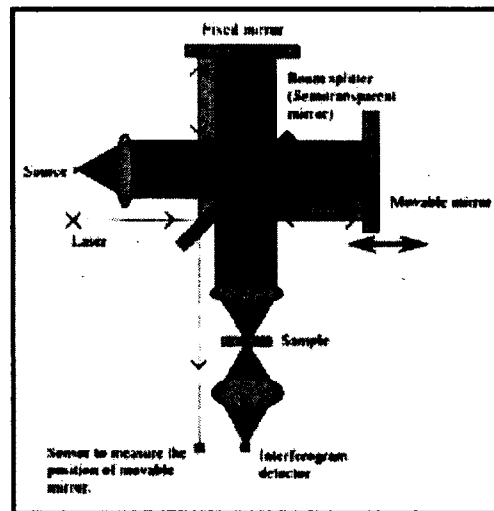


Figure 2.12 : Spectromètre de type FT

Ce type de spectromètre utilise un interféromètre Michelson. La lumière émise par la source atteint tout d'abord un miroir semi-transparent où elle est divisée en deux rayons distincts. Ces deux rayons sont ensuite respectivement réfléchis par un miroir fixe et un miroir mobile avant d'être à nouveau recombinaés en un seul rayon. Celui-ci passe enfin par l'échantillon avant d'être lu par le détecteur.

2.2. Le séchage par lit fluidisé

2.2.1. Concepts de base

Si un faible débit de gaz circule dans la direction opposée à la gravité au travers d'un lit de particules, ce gaz se déplace uniquement entre les particules stationnaires. Cette situation correspond à un lit fixe et la perte de charge est proportionnelle à la vitesse superficielle du gaz.

« Avec l'augmentation du débit, il arrive un point où le lit fixe se détend légèrement et les particules semblent suspendues librement dans le fluide en mouvement. Le lit est alors à son point de fluidisation. À ce point, la force de traînée entre le fluide et chacune des particules est suffisante pour les supporter. [...] La vitesse du gaz à ce moment est appelée vitesse minimale de fluidisation (u_{mf}).

Si le débit de gaz est encore augmenté, une instabilité hydrodynamique se développe dans le système. Le lit de particules s'ouvre en plusieurs endroits créant ainsi des vides où l'excédent de débit de gaz requis pour assurer la fluidisation circule sous forme de bulles. L'apparition des bulles (régime de bullage) causera une expansion plus chaotique du lit. [...] Plus la vitesse du gaz augmente, plus la taille des bulles s'accroît et peut même atteindre éventuellement l'ordre de grandeur du diamètre de la colonne (régime de pistonage). Une augmentation du débit conduit ensuite à la fluidisation turbulente, caractérisée par des bulles éclatées sans forme précise. Finalement, si le débit du gaz est encore augmenté, la fluidisation rapide est atteinte. Une importante quantité de particules est entraînée avec le gaz et il est donc nécessaire de recirculer ces particules au bas de la colonne.» [Legros *et al.*, 2008] Ces différents types de fluidisation sont représentés par la Figure 2.13 [Seader *et al.*, 2006].

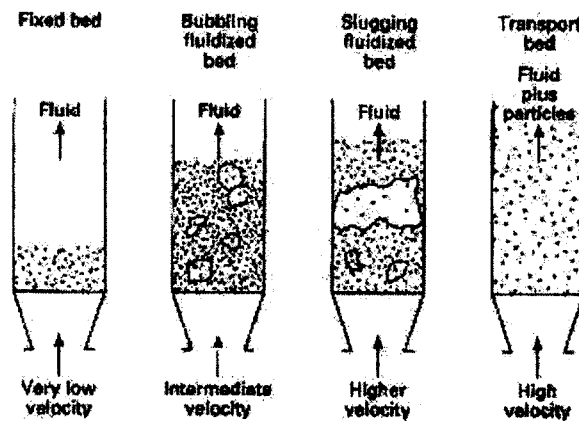


Figure 2.13 : Types de fluidisation

2.2.2. Fonctionnement du lit fluidisé

La plupart des poudres pharmaceutiques sont séchées dans un lit fluidisé, en raison du temps de séchage plus court que dans un four traditionnel. Cette opération unitaire peut être résumée par le schéma suivant [Lipsanen, 2008] :

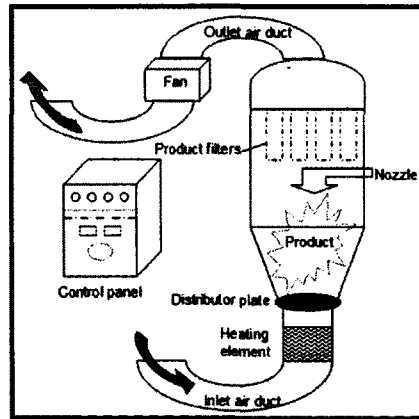


Figure 2.14 : Schéma simplifié d'un lit fluidisé

L'air entrant circule tout d'abord dans un conduit avant d'être réchauffé. Par la suite, cet air traverse un filtre au travers duquel il est distribué dans le produit à fluidiser. Un volume d'air adéquat doit traverser la poudre pour que celle-ci fluidise et le contrôle de ce volume se fait à l'aide du ventilateur à la sortie de l'air. Une trop grande circulation d'air provoque toutefois une forte turbulence et donc un séchage non homogène du produit. L'eau éliminée par le séchage est évacuée avec l'air sortant par un conduit situé dans la partie supérieure de l'appareil. Des filtres empêchent le produit d'être expulsé avec l'air sortant et une purge d'air comprimé peut être envoyée à l'intérieur de ceux-ci pour les nettoyer. Ces filtres doivent être conçus avec un matériau permettant à l'air de passer, mais pas à la poudre. Un lit fluidisé peut être utilisé pour sécher, granuler ou encore enrober [GEA Niro].



Figure 2.15 : Séchage par lit fluidisé

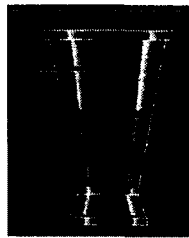


Figure 2.16 : Granulation par lit fluidisé

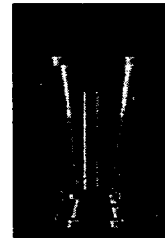


Figure 2.17 : Enrobage par lit fluidisé

Lors de la fluidisation, les particules solides se comportent comme un fluide. En effet, lorsque l'air entrant atteint une certaine vitesse, la perte de charge à travers le lit de poudre est égale au poids de celui-ci. Ce débit doit toujours être contrôlé pour éviter qu'il se produise une ségrégation entre les particules plus lourdes et celles fluidisant. S'il y a une augmentation de la

vitesse de l'air entrant, la perte de charge à travers le lit de poudre demeure constante, mais la hauteur de celui-ci augmente. Le filtre distribuant l'air au travers du lit de poudre doit donc être conçu pour optimiser la fluidisation.

2.2.3. Courbe générale de séchage

Le procédé de séchage peut être séparé en trois phases différentes, tel qu'illustré par la Figure 2.18 [Lipsanen, 2008].

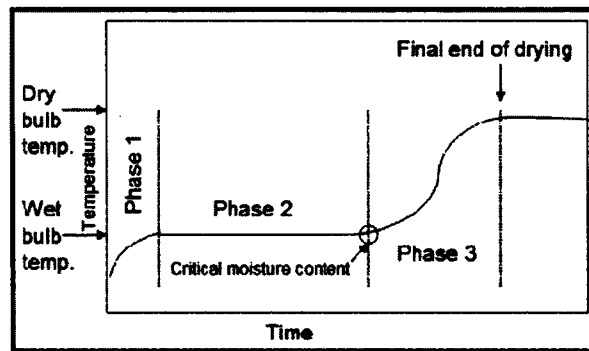


Figure 2.18 : Phases du séchage

Durant la première phase, le matériau est chauffé de la température ambiante jusqu'à la température humide de l'air dans le séchoir. La seconde phase correspond à l'étape limitante au niveau du transfert de chaleur et la température du matériau demeure constante durant cette période, puisque toute l'énergie supplémentaire est utilisée pour évaporer l'eau. La température du matériau demeure constante jusqu'à ce que le niveau d'humidité de celui-ci atteigne un niveau critique ; à cette étape, le solide ne contient plus d'eau de surface libre et la température commence donc à augmenter. La troisième phase correspond à l'étape limitante au niveau de la diffusion et durant cette période, l'eau emprisonnée entre les granules et dans les pores des particules solides diffuse jusqu'à la surface du solide où elle est ensuite évaporée. Cette dernière phase dépend donc fortement de la géométrie du matériau.

2.2.4. Modélisation d'un séchage par lit fluidisé

Lors du séchage d'un solide, la diminution de la teneur en eau en fonction du temps peut être représentée par la Figure 2.19 [Seader *et al.*, 2006].

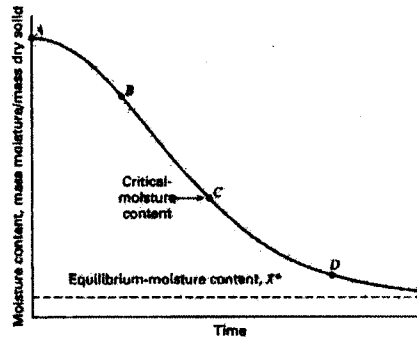


Figure 2.19 : Diminution de l'humidité en fonction du temps

La dérivée de la courbe précédente correspond au taux de séchage (R) qui, en fonction de l'humidité du solide, produit la fonction de la Figure 2.20 [Seader *et al.*, 2006].

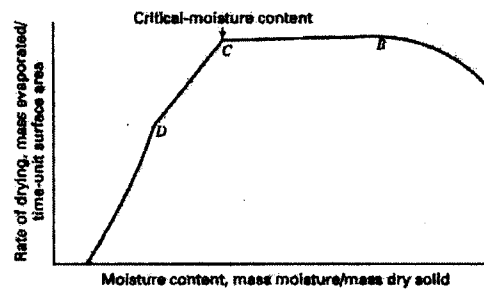


Figure 2.20 : Taux de séchage en fonction du temps

Le taux de séchage peut être décrit par l'équation suivante :

$$R = \frac{dm_v}{Adt} = -\frac{m_s}{A} \frac{dX}{dt} \quad (2.1)$$

où m_v = masse du solide humide

m_s = masse du solide sec

A = aire de contact entre la masse du solide humide et le gaz

X = humidité

t = temps

Quatre phases de séchage (A, B, C et D) peuvent être distinguées sur la Figure 2.20. Un préchauffage du solide humide s'effectue tout d'abord entre les points A et B et une petite quantité d'eau est évaporée durant cette période. Si le solide est majoritairement composé de granules, une coupe transversale de celui-ci a l'apparence de la Figure 2.21a) ; la surface exposée est encore recouverte d'un film d'eau. Par la suite, le taux de séchage demeure constant entre les points B et C et cette période dure aussi longtemps qu'une couche d'eau recouvre la surface exposée du solide. Le taux de séchage est contrôlé par des transferts de matière et de chaleur entre la surface exposée du solide humide et le gaz. Toutefois, la migration de l'eau de l'intérieur du solide jusqu'à la surface exposée n'est pas affectée par le taux de séchage. C'est pourquoi le taux de séchage est constant entre les points B et C (*Constant-rate period*). De plus, le point C est caractérisé par une humidité qui est critique. Au début de la période entre C et D, l'eau recouvre à peine la surface exposée du solide. Par la suite, le taux de séchage décroît de façon linéaire par rapport à la teneur en eau du solide, tel qu'illustré sur la Figure 2.21b). Le taux de séchage diminue donc entre les points C et D (*Falling-rate drying period*) [Seader *et al.*, 2006].

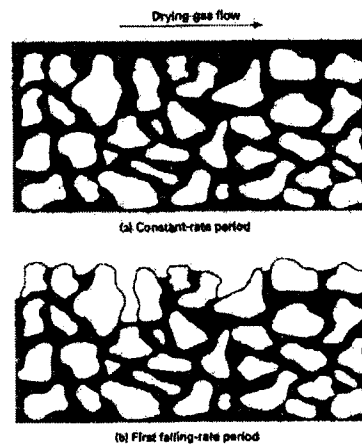


Figure 2.21 : Coupes transversales du solide à différentes périodes du séchage

Période avec un taux de séchage constant

Le séchage implique un transfert de chaleur du gaz jusqu'à la surface et à l'intérieur du solide humide ainsi qu'un transfert de matière (eau) de l'intérieur du solide humide et de sa surface jusqu'au gaz. Lorsque le taux de séchage est constant, le taux de transfert de matière est

déterminé par la résistance de la couche limite de la phase gazeuse en contact avec la surface exposée du solide humide. Le taux d'évaporation de l'eau est donc basé sur le transfert de chaleur par convection, selon l'équation suivante :

$$\frac{dm_v}{dt} = \frac{h(T_g - T_i)A}{\Delta H_i^{vap}} \quad (2.2)$$

où i réfère à l'interface du gaz avec le solide. Or, cette interface est à la température *wet-bulb* et les équations (2.1) et (2.2) peuvent ainsi être combinées :

$$R_c = \frac{h(T_g - T_w)}{\Delta H_w^{vap}} \quad (2.3)$$

Le coefficient de convection (h) peut être estimé à l'aide des équations suivantes [Seader *et al.*, 2006].

$$N_{Nu} = 0.0133 N_{Re}^{1.6} \quad \text{pour} \quad 0 < N_{Re} < 80 \quad (2.4)$$

$$\text{où} \quad N_{Nu} = \frac{hd_p}{k} \quad (2.5)$$

$$N_{Re} = \frac{d_p G}{\mu} \quad (2.6)$$

Dans le cadre de cette recherche, la différence de température ($T_g - T_i$), qui correspond à la différence entre la température du gaz et la température à la surface du solide a été déterminée. Les hypothèses suivantes ont dû être posées pour la résolution des équations :

- ✓ Le solide n'est composé que d'un matériau, puisque sa concentration massique dans le produit est supérieure à 95 % ;
- ✓ Le diamètre moyen d'une particule est de 500 μm ;
- ✓ Les données utilisées pour calculer la dérivée de la masse de solide humide en fonction du temps (dm_v/dt) proviennent de données expérimentales dont la courbe de séchage est la suivante :

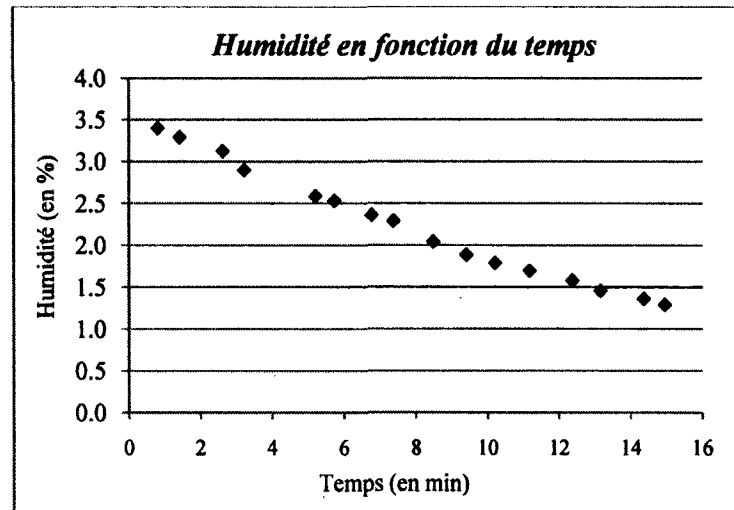


Figure 2.22 : Courbe de séchage expérimentale

Les détails des calculs effectués avec les équations présentées précédemment sont détaillés à l'Annexe A. La différence de température obtenue est donc $(T_g - T_i) \approx 0.09$ °C. Cette valeur démontre ainsi que le transfert de chaleur est efficace et que la résistance de la couche limite de la phase gazeuse en contact avec la surface exposée du solide humide est faible.

Période avec un taux de séchage décroissant

La phase de préchauffage est ignorée pour l'évaluation empirique de cette période. Pour déterminer le temps de séchage, l'équation (2.1) doit tout d'abord être intégrée :

$$\int dt = -\frac{m_s}{A} \int \frac{dX}{R} \quad (2.7)$$

En supposant que $R = R_c = \text{constante}$ et en intégrant d'un état où l'humidité est nulle (X_0) jusqu'à un état où l'humidité critique (X_c) est atteinte (au point C), le temps de séchage durant la période où le taux de séchage est constant peut être déterminé selon l'équation suivante.

$$t_c = \frac{m_s(X_0 - X_c)}{AR_c} \quad (2.8)$$

De plus, si le taux de séchage est décroissant et linéaire par rapport à l'humidité :

$$R = \frac{R_c X}{X_c} \quad (2.9)$$

En substituant l'équation (2.9) dans l'équation (2.7) et en intégrant de t_c à $t > 0$ et de X_c à $X > 0$, le temps de séchage durant la période où le taux de séchage est décroissant peut être déterminé selon l'équation suivante.

$$t_f = t - t_c = \frac{m_s X_c}{AR_c} \ln \left(\frac{X_c}{X} \right) = \frac{m_s X_c}{AR_c} \ln \left(\frac{R_c}{R} \right) \quad (2.10)$$

Le temps de séchage total est donc la somme des équations (2.8) et (2.10).

$$t_T = t_c + t_f = \frac{m_s}{AR_c} \left[(X_o - X_c) + X_c \ln \left(\frac{X_c}{X} \right) \right] \quad (2.11)$$

Dans le cadre de cette recherche, le taux de séchage est constant étant donné l'allure de la courbe présentée à la Figure 2.22. Un taux de séchage a été calculé à partir des données expérimentales et celui-ci est de $R_c \approx 0.002 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{s}$. De plus, étant donné que le taux de séchage est constant, seulement l'équation (2.8) est requise pour évaluer le temps de séchage ; la valeur obtenue est $t_c \approx 10 \text{ minutes}$. Encore une fois, tous les détails de ces calculs sont présentés à l'Annexe A.

Le temps de séchage calculé de façon théorique avec les équations est près de celui obtenu avec les données expérimentales. Un modèle permet d'approximer les résultats obtenus avec les données expérimentales, mais il ne pourra jamais parfaitement modéliser la réalité. Dans ce cas-ci, il est probable que certains paramètres, comme par exemple la distribution de la taille des particules ou encore les variations d'humidité au niveau de l'ensemble des particules, doivent être considérés davantage dans les équations. Par conséquent, il faudrait donc développer des équations en tenant compte du poids de ces facteurs, mais ceci dépasse largement le cadre de cette recherche. Enfin, le produit utilisé pour les expérimentations a des caractéristiques physiques et chimiques qui lui sont particulières et qui font en sorte que la fluidisation se faisait de façon chaotique.

2.2.5. Bilans massique et thermique pour un lit fluidisé

Bilan massique

L'équation générale d'un bilan massique est la suivante :

$$\text{Entrée} + \text{Génération} = \text{Sortie} + \text{Accumulation} \quad (2.11)$$

Dans ce cas-ci, le terme *Génération* est nul. Les bilans suivants peuvent être réalisés sur le gaz, l'air et l'eau.

$$\dot{m}_{gi} = \dot{m}_{go} + \frac{dm}{dt} \quad (2.12) \quad \begin{array}{l} \text{où } g = \text{gaz} \\ a = \text{air} \end{array}$$

$$\dot{m}_{gi} = \dot{m}_{ai} + \dot{m}_{wi} \quad (2.13) \quad \begin{array}{l} w = \text{eau} \\ i = \text{entrée} \end{array}$$

$$\dot{m}_{go} = \dot{m}_{ao} + \dot{m}_{wo} \quad (2.14) \quad \begin{array}{l} o = \text{sortie} \end{array}$$

Toutefois, la quantité d'eau présente dans le solide varie en fonction du temps, selon l'équation suivante.

$$\frac{dm_w}{dt} = k(C_w \text{ bulk} - C_w \text{ solide}) \quad (2.15)$$

Le coefficient $C_{w \text{ solide}}$ change dans le temps et puisque l'humidité du solide n'est pas homogène dans le bol du lit fluidisé, la valeur de ce paramètre n'est pas la même pour toutes les particules. Utiliser seulement l'échantillon analysé par la sonde pour réaliser le bilan massique ne serait donc pas représentatif de tout le système ; il faudrait avoir plusieurs sondes afin d'avoir une quantité significative d'échantillons qui seraient représentatifs du profil de l'humidité de la poudre dans le bol. Le bilan massique sur le système est donc le suivant :

$$\dot{m}_{ai} + \dot{m}_{wi} = \dot{m}_{ao} + \dot{m}_{wo} + \frac{dm_w}{dt} \quad (2.16)$$

Or, sachant que $\dot{m}_{ai} = \dot{m}_{ao}$, l'équation précédente peut être simplifiée :

$$\dot{m}_{wi} = \dot{m}_{wo} + \frac{dm_w}{dt} \quad (2.17)$$

Bilan de chaleur

L'équation générale du bilan de chaleur est la suivante :

$$\dot{Q}_i = \dot{Q}_o + Pertes + \frac{dQ}{dt} \quad (2.18)$$

Dans ce cas-ci, le terme *Pertes* est nul. L'équation précédente peut être davantage développée :

$$\dot{m}_{gi}\Delta H_i = \dot{m}_{go}\Delta H_o + \frac{dQ}{dt} \quad (2.19)$$

$$\Delta H_i = H_i - H_{T_{ref}} \quad (2.20)$$

$$\Delta H_o = H_o - H_{T_{ref}} \quad (2.21)$$

La variation de la chaleur en fonction du temps dépend de la masse de solides humides (m_{ws}) et de la variation de l'enthalpie en fonction du temps.

$$\frac{dQ}{dt} = m_{ws} \frac{dH}{dt} \quad (2.22)$$

La variation de l'enthalpie par rapport au temps est fonction de la masse d'eau (m_w), de la masse d'eau liquide (m_{wl}), de la masse de vapeur (m_{wv}) et de la masse de solides secs (m_s).

$$\frac{dH}{dt} = \frac{d}{dt}(H_s + H_w) = m_s c_{p_s} \frac{dT}{dt} + \frac{dH_w}{dt} \quad (2.23)$$

$$\frac{dH_w}{dt} = \frac{d}{dt} [m_{wl} c_{p_l} (T - T_{ref}) + \lambda \cdot m_{wv} + m_{wv} c_{p_v} (T - T_{ref})] \quad (2.24)$$

Le dernier terme de l'équation précédente peut être considéré comme étant nul, car il est négligeable par rapport au terme relié à la masse d'eau liquide. De plus, le terme λ correspond à la chaleur latente d'évaporation. Le bilan de chaleur final obtenu est donc le suivant :

$$\begin{aligned} \dot{m}_{ai}c_{p_a}\Delta H_{ai} + \dot{m}_{wi}c_{pw}\Delta H_{wi} \\ = \dot{m}_{ao}c_{p_a}\Delta H_{ao} + \dot{m}_{wo}c_{pw}\Delta H_{wo} + (m_s c_{p_s} + m_{w_i} c_{p_l}) \frac{dT}{dt} + \lambda \frac{dm_{w_v}}{dt} \end{aligned} \quad (2.25)$$

Encore une fois, effectuer ce bilan seulement sur l'échantillon analysé par la sonde ne serait pas représentatif de tout le solide séché dans le lit fluidisé. De plus, l'évaluation des capacités calorifiques (C_p) est fonction de la température et le profil de celle-ci au travers du lit fluidisé n'est pas constant.

2.3. L'analyse multivariée

2.3.1. Concepts de base

Dans un spectre proche infrarouge, un pic ne peut pas être associé à une molécule en particulier, en raison de la présence d'*overtones* et de *combination absorptions* en plus des absorptions fondamentales. De plus, ce type de spectre fournit beaucoup d'informations physiques et chimiques, dont seulement une quantité minimale est utile pour l'analyse visée. Par conséquent, la chimiométrie doit être utilisée pour extraire les informations significatives des spectres acquis dans le proche infrarouge. La chimiométrie consiste en l'utilisation de l'analyse multivariée pour modéliser des données chimiques, lorsqu'il y a plus d'une variable de réponse devant être utilisée pour bâtir un modèle [Bakeev, 2005].

En spectroscopie proche infrarouge, la variable mesurée (X ou variable indépendante) représente souvent une intensité spectrale à une longueur d'onde spécifique, tandis que la propriété d'intérêt (Y ou variable dépendante) correspond habituellement à la concentration du constituant. Si la variable dépendante est reliée à seulement une variable indépendante, une analyse univariée peut être réalisée ; par contre, s'il y a plus d'une variable indépendante, alors l'analyse multivariée doit être utilisée. Un spectre proche infrarouge comporte plusieurs

variables mesurées, car chaque longueur d'onde correspond à une variable indépendante. Par conséquent, l'analyse multivariée permet la construction d'un modèle chimiométrique et la procédure utilisée pour cette modélisation est la suivante [Luypaert *et al.*, 2007].

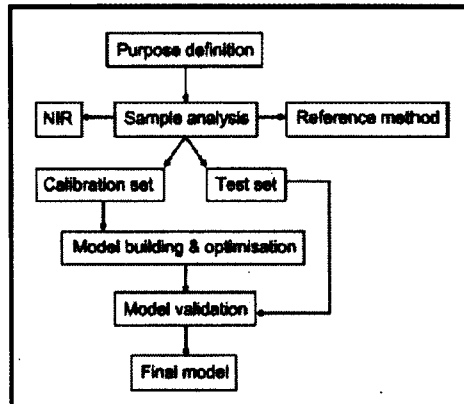


Figure 2.23 : Principales étapes pour la construction d'un modèle chimiométrique

Une partie des échantillons est utilisée pour bâtir le modèle chimiométrique (*calibration set*), tandis qu'une autre partie sert à tester ses limites (*test set*). Par ailleurs, la performance de ce modèle est évaluée avec différents tests statistiques, comme le RMSEC, le RMSECV, le RMSEP, le SEP et le R^2 . Les détails de ces tests statistiques ainsi que leurs formules associées sont présentées à l'Annexe B.

La chimiométrie implique l'utilisation de l'analyse des composantes principales (*Principal Component Analysis – PCA*), la régression par les composantes principales (*Principal Component Regression – PCR*) et la régression des moindres carrés partiels (*Partial Least Squares – PLS*). L'analyse par les composantes principales est une méthode mathématique permettant la transformation des données spectrales en composants orthogonaux (*Principal Components – PC*) dont les combinaisons linéaires approximent les données originales. Un PCA permet donc de réduire la dimensionnalité d'un système. Un PCR utilise les PC déterminés par PCA pour réaliser une régression sur la propriété d'intérêt de l'échantillon qui doit être prédite. Une régression PLS détermine les directions de plus grande variabilité en comparant les informations spectrales et les propriétés d'intérêt avec les nouveaux axes, nommés composants PLS ou facteurs PLS [Reich, 2005].

2.3.2. Exemples d'applications de l'analyse multivariée

Certains paramètres, comme la distribution de la taille des particules (Figure 2.24) ou encore la présence d'eau dans l'échantillon (Figure 2.25), peuvent affecter l'apparence physique du spectre et donc la performance du modèle chimiométrique [Nieuwmeyer *et al.*, 2007].

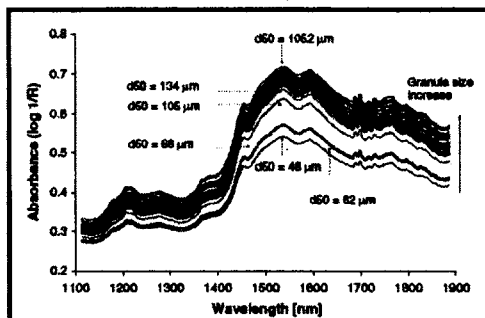


Figure 2.24 : Influence de la distribution de la taille des particules

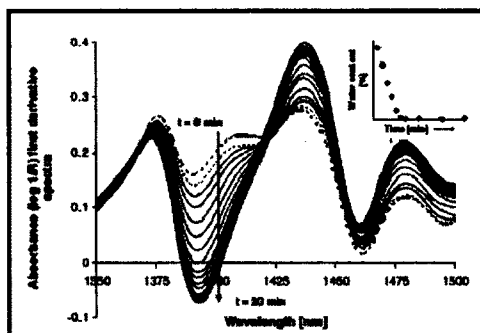


Figure 2.25 : Influence de la présence d'eau dans l'échantillon

Une façon d'améliorer la performance d'un modèle chimiométrique est d'appliquer des pré-traitements mathématiques sur les spectres bruts acquis ; néanmoins, ces pré-traitements doivent être soigneusement choisis afin d'éviter l'élimination de certaines informations spectrales utiles. Les corrections spectrales les plus connues sont les dérivées (première et seconde), le lissage (Savitzky-Golay), le MSC et le SNV. Les détails de ces pré-traitements sont présentés à l'Annexe B.

CHAPITRE 3. MÉTHODOLOGIE

3.1. Construction du modèle chimiométrique

La construction d'un modèle chimiométrique nécessite l'utilisation d'une grande variété d'échantillons, qui sont distribués sur un large intervalle du paramètre étudié. La production de ces échantillons en laboratoire est souvent une étape qui exige beaucoup de temps et qui est laborieuse. De plus, les équipements en production étant différents de ceux au laboratoire, les échantillons produits par ces procédés distincts ont des caractéristiques différentes, comme par exemple la distribution de la taille des particules³. Par conséquent, une courbe de calibration construite à partir d'échantillons fabriqués au laboratoire peut bien prédire au laboratoire et le cas inverse peut être observé en production. Si le but final est d'utiliser le modèle chimiométrique en production, une des solutions consiste donc à bâtir la courbe avec des échantillons provenant uniquement de la production.

Habituellement, les deux méthodes analytiques utilisées pour mesurer l'eau dans un échantillon sont la titration Karl-Fischer ou le test LOD. La première mesure l'eau liée ainsi que l'eau non liée (tout comme la spectroscopie proche infrarouge), tandis que la deuxième mesure uniquement l'eau non liée. Un test LOD requiert tout au plus une trentaine de minutes et est facile à accomplir. Une titration Karl-Fischer nécessite plusieurs heures d'expérimentations, exige l'utilisation de solvants toxiques pour l'environnement et requiert plusieurs manipulations complexes. Pour toutes ces raisons, les valeurs de référence de la courbe de calibration construite ont été déterminées avec des tests LOD.

3.1.1. Avec le supplément vitaminé

Dans le cadre de cette recherche, une nouvelle méthode a été testée pour construire un modèle chimiométrique. En effet, celui-ci a été bâti en utilisant uniquement des échantillons provenant de la production à différents temps de séchage. Par ailleurs, chaque échantillon était scanné cinq fois avec le spectromètre ; cette technique permettait d'augmenter la variabilité, tout en gardant le même nombre d'échantillons. Conséquemment, une valeur de référence mesurée à

³ Ce paradoxe est détaillé dans l'article de [Karande *et al.*, 2010].

l'aide d'un test LOD ainsi que cinq scans NIR étaient associés à chaque échantillon acquis en production. Les échantillons ont été collectés durant tout le processus de séchage, sur un intervalle d'humidité variant entre 0 et environ 10 % et sur plusieurs lots différents. Cet intervalle a par la suite été réduit lors de la construction du modèle.

Les échantillons recueillis en production ont été séparés aléatoirement en deux catégories distinctes, soit une pour la calibration et une pour la validation. Ainsi, 23 et 22 échantillons ont respectivement été utilisés comme données pour la calibration et pour la validation, chacun de ces échantillons étant scanné cinq fois sur la même région spectrale avec le spectromètre. Ainsi, la variabilité instrumentale, soit celle reliée au spectromètre, était représentée, mais la variabilité réelle, soit celle reliée à l'influence de la forme et de la taille des particules sur l'absorption NIR, était sous-estimée. Pour valider le modèle, il est important d'utiliser des échantillons n'ayant pas servi à bâtir celui-ci, car sinon il y aura surestimation de la performance du modèle. De plus, une validation avec des données externes à la calibration permet *a priori* d'évaluer la performance de la courbe lorsque celle-ci sera utilisée pour prédire l'humidité d'une poudre lors de son séchage; les paramètres d'acquisition doivent toutefois demeurer les mêmes.

Avant de construire un modèle chimiométrique, certains prétraitements mathématiques doivent être appliqués sur les spectres pour enlever les effets dus aux phénomènes physiques et chimiques non pertinents à l'analyse visée. Dans le cas du supplément vitaminé, les prétraitements évalués étaient les suivants :

- ✓ SNV (pour éliminer l'effet dû à la taille des particules) ;
- ✓ 1^{ère} et 2^{ème} dérivées ;
- ✓ Lissage (*Savitzky-Golay* avec 17 points et ordre 2).

Par ailleurs, l'eau absorbe fortement dans certaines régions du spectre proche infrarouge, soit autour de 6900 cm^{-1} et de 5160 cm^{-1} [Burns *et al.*, 2001]. Les différentes régions spectrales évaluées pour construire le modèle étaient donc les suivantes :

- ✓ 9980 – 4840 cm^{-1} ;
- ✓ 7143 – 6667 et 5556 – 4600 cm^{-1} ;
- ✓ 7258 – 6611 et 5382 – 4935 cm^{-1} ;
- ✓ 7300 – 7050 et 5500 – 5150 cm^{-1} ;
- ✓ 7400 – 6400 et 5400 – 4900 cm^{-1} .

En fonction des humidités des échantillons recueillis, le modèle a été évalué sur les deux plages d'humidité suivantes :

- ✓ 0.67 à 9.58 % ;
- ✓ 0.67 à 5.83 %.

Afin de déterminer le modèle chimiométrique le plus performant, tous ces paramètres (prétraitements, régions spectrales et plage d'humidité) ont été évalués et les détails sont présentés à l'Annexe C.

3.1.2. Avec l'anti-inflammatoire

La méthodologie utilisée pour construire le modèle chimiométrique avec l'anti-inflammatoire est similaire à celle utilisée pour le supplément vitaminé. Ainsi, des échantillons provenant de la production ont été collectés à différents temps de séchage, sur un intervalle d'humidité variant entre 0 et 8 %. Cet intervalle a par la suite été réduit lors de la construction du modèle. Seulement les échantillons utilisés pour la calibration ont été scannés cinq fois chacun avec le spectromètre ; ceux utilisés pour la validation ont été scannés uniquement une fois chacun. Pour tous ces échantillons, les valeurs de référence pour l'humidité ont été mesurées avec des tests LOD.

Actuellement, ce produit est séché dans des fours en production et non dans le lit fluidisé. Toutefois, des lots de développement et de validation séchés dans le lit fluidisé ont permis la collecte des échantillons utilisés pour le modèle chimiométrique. Les lots de développement permettent l'évaluation de nouvelles matières premières ou de nouveaux procédés pour un

produit déjà existant ou une nouvelle formulation, tandis que les lots de validation permettent de s'assurer que les changements apportés au produit ou à la fabrication de celui-ci n'altèrent pas sa qualité. Ainsi, 12 échantillons provenant des lots de validation ont été utilisés comme données pour la calibration, où chacun était scanné cinq fois par le spectromètre. De plus, 19 échantillons provenant des lots de développement ont été utilisés comme données pour la validation du modèle, où chaque échantillon était scanné une fois par le spectromètre. En effet, ces échantillons ont été collectés avant la définition de la nouvelle méthodologie pour construire un modèle chimiométrique ; par conséquent, l'humidité de ceux-ci avait trop changé pour qu'ils puissent être analysés à nouveau. La validation en production de cette courbe de calibration n'a pas pu être réalisée, car tel que mentionné précédemment, les lots produits pour cet anti-inflammatoire sont séchés dans des fours.

Les prétraitements mathématiques évalués pour cet anti-inflammatoire étaient les suivants :

- ✓ SNV (pour éliminer l'effet dû à la taille des particules) ;
- ✓ 1^{ère} et 2^{ème} dérivées ;
- ✓ Lissage (*Savitzky-Golay* avec 17 points et ordre 2).

Par ailleurs, les différentes régions spectrales évaluées pour construire le modèle étaient les suivantes :

- ✓ 9980 – 4840 cm^{-1} ;
- ✓ 7143 – 6667 et 5556 – 4600 cm^{-1} ;
- ✓ 7258 – 6611 et 5382 – 4935 cm^{-1} ;
- ✓ 7300 – 7050 et 5500 – 5150 cm^{-1} ;
- ✓ 7400 – 6400 et 5400 – 4900 cm^{-1} .

En fonction des humidités des échantillons recueillis, le modèle a été évalué sur les deux plages d'humidité suivantes :

- ✓ 0.36 à 7.69 % ;
- ✓ 0.36 à 3.80 %.

Afin de déterminer le modèle chimiométrique le plus performant, tous ces paramètres (prétraitements, régions spectrales et plage d'humidité) ont été évalués et les détails sont présentés à l'Annexe D.

3.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé

Un paramètre très important, mais souvent négligé, consiste en la conception d'un embout de sonde qui permettra la meilleure acquisition spectrale possible. Ainsi, un embout bien adapté doit permettre l'acquisition de tous les scans exigés dans la méthode, un niveau de bruit réduit à son minimum et des prédictions logiques. L'embout initial provenant du fournisseur de l'appareil n'étant pas adéquat, plusieurs autres embouts ont été testés durant cette recherche. En effet, divers paramètres ont été évalués, comme l'utilisation de matériaux différents (acier inoxydable et téflon), ainsi que l'usage d'une purge ou non d'air comprimé. Par ailleurs, dans la littérature ([Green *et al.*, 2005], [Mattes *et al.*, 2005] et [Nieuwmeyer *et al.*, 2007]), la plupart des acquisitions spectrales sont réalisées de façon statique, c'est-à-dire avec un embout qui retient la poudre devant la vitre de saphir durant la lecture. Une acquisition dynamique, soit sans embout, a aussi été évaluée dans cette maîtrise. L'environnement autour de la sonde dans un lit fluidisé est toujours dynamique, mais il est possible d'obtenir une acquisition statique avec l'utilisation d'un embout qui stabilise la poudre durant l'acquisition spectrale. Les détails reliés au développement de ces embouts ainsi que des photos de ceux-ci sont présentés à la section 4.2.

Un spectre correspond à la moyenne d'un certain nombre de scans acquis : cette technique permet d'augmenter le ratio signal/bruit et donc de réduire au minimum le niveau de bruit dans un spectre. Dans la littérature ([Green *et al.*, 2005], [Mattes *et al.*, 2005], [Nieuwmeyer *et al.*, 2007] et [Corredor *et al.*, 2010]), 16 et 32 scans/spectre sont les moyennes les plus fréquemment utilisées. Une moyenne de 16 scans/spectre a été évaluée avec le spectromètre proche infrarouge, mais celle-ci n'était pas optimale. En effet, une telle acquisition nécessite environ 15 secondes et durant ce temps, l'échantillon analysé devant la vitre de saphir change continuellement en raison de la fluidisation chaotique de la poudre autour de la sonde. De plus, s'il y a une plus grande quantité d'air que de poudre devant la sonde, l'instrument est

incapable d'acquérir ses scans. Par conséquent, il est important de choisir une moyenne de scans/spectre qui exige un court temps d'acquisition et qui analyse donc un échantillon qui est représentatif. Ainsi, cette moyenne a été fixée à 2 et ce paramètre permettait donc une acquisition spectrale complète. Les spectres acquis étaient légèrement plus bruités qu'avec une moyenne de 16 scans/spectre, mais les prédictions obtenues étaient logiques et justes.

Un paramètre qui n'a pas été évalué est la résolution spectrale : celle-ci correspond au pas entre les longueurs d'ondes analysées. Dans la littérature, des résolutions de 8, 16 et 32 cm^{-1} sont normalement utilisées. Plus ce nombre est petit, plus la qualité du spectre est élevée, car un plus grand nombre de longueurs d'ondes sont analysées. Ce paramètre n'étant pas aussi critique que l'embout de la sonde ou le nombre de scans/spectre, son influence n'a pas été évaluée dans le cadre de cette recherche. La résolution a donc été fixée à 8 cm^{-1} , ce qui offre un bon compromis entre une acquisition spectrale de qualité et des spectres qui ne sont pas trop volumineux à archiver.

Pour le supplément vitaminé, chaque lot est séparé en plusieurs parties pour le séchage, où chaque partie a un poids d'environ 160 kg. Afin d'évaluer la performance du modèle chimiométrique construit, deux embouts différents ont été choisis et des parties distinctes ont été suivies avec chacun de ces embouts ; les résultats de ces essais sont présentés à la section 5.2.1. Ces parties suivies ont été distribuées aléatoirement sur cinq lots différents. L'utilisation de plusieurs lots permet aussi d'évaluer s'il y a une grande variabilité au niveau du procédé, que ce soit en raison des opérations réalisées ou encore des matières premières. Des échantillons ont été collectés durant les séchages suivis et les valeurs prédites par le spectromètre ont été comparées à celles obtenues à l'aide de tests LOD, pour vérifier la prédiction du modèle chimiométrique. De plus, l'échantillon utilisé pour le test LOD n'est pas recueilli au même endroit dans le bol du lit fluidisé que l'échantillon qui est analysé par le spectromètre. Des tests ont donc été réalisés pour démontrer que l'humidité de la poudre n'était pas homogène partout dans le bol en cours de séchage et que les échantillons respectivement analysés par un test LOD et par le NIR n'avaient pas exactement les mêmes caractéristiques physiques et chimiques.

3.3. Évaluation du modèle en laboratoire et d'un plan d'expériences

3.3.1. Avec le supplément vitaminé

Pour évaluer en laboratoire le modèle chimiométrique construit précédemment, des petits lots ont dû être fabriqués avec des équipements à l'échelle pilote. Ainsi, des balances, un granulateur, un broyeur ainsi qu'un lit fluidisé ont été utilisés pour la fabrication de ces lots. Le suivi de l'humidité de la poudre avec le spectromètre était réalisé seulement pour l'étape de séchage dans le lit fluidisé et chaque lot avait un poids d'environ 6 kg. Par ailleurs, l'évaluation du modèle en laboratoire permettait aussi d'analyser si des différences significatives étaient observées pour des échantillons produits avec des équipements de tailles et de fonctionnements différents. Ces différences pourraient ainsi constituer des paramètres qui affecteraient la performance du modèle. Deux paramètres fixés précédemment, soient l'embout permettant la meilleure acquisition spectrale ainsi que le nombre moyen de scans utilisés pour bâtir un spectre, ont aussi été évalués au laboratoire. Le but de ce test était de vérifier si des paramètres fixés à grande échelle étaient directement transférables à une plus petite échelle, sans passer par une mise à l'échelle conventionnelle.

L'évaluation du modèle au laboratoire s'est faite par le biais d'un plan d'expériences. Afin de ne pas surcharger ce plan avec une trop grande quantité de facteurs, un tri a dû être fait. Certains paramètres ont été fixés, comme le type d'embout et le nombre moyen de scans par spectre. De plus, en raison de contraintes physiques, la profondeur de la sonde dans le bol du lit fluidisé a été fixée. Les facteurs étudiés ainsi que leurs modalités ont donc été les suivants :

Tableau 3.1 : Facteurs étudiés et leurs modalités pour le supplément vitaminé

	10	35

⁴ L'angle se calcule par rapport à la paroi du bol du lit fluidisé.

⁵ La hauteur se calcule par rapport à la partie inférieure (base) du bol du lit fluidisé.

Un plan d'expériences complet (2^2) a été testé et un point milieu (0° et 23 cm) a été ajouté. Par ailleurs, trois points ont été répliqués : au total, huit essais ont donc été réalisés. Le plan d'expériences évalué était le suivant :

Tableau 3.2 : Plan d'expériences testé pour le supplément vitaminé

	20	10
	20	35
	0	23
	20	35

Durant chaque essai, cinq échantillons étaient collectés durant la dernière partie du séchage ; les différentes étapes du séchage du supplément vitaminé sont détaillées dans la section 4.3.1. Des tests LOD étaient réalisés sur ces échantillons et des comparaisons étaient effectuées avec les valeurs prédites par le spectromètre pour évaluer la performance du modèle. Pour déterminer si l'angle et la hauteur affectaient les prédictions par le modèle, deux réponses ont été évaluées. Tout d'abord, les erreurs relatives ont été calculées pour chaque échantillon collecté et des moyennes de ces erreurs ont été déterminées pour chaque essai. Cette première réponse permettait de mesurer l'exactitude de la prédiction par le modèle pour chaque essai. Par ailleurs, un RSD (*Relative Standard Deviation*) a été calculé pour chaque essai ; cette deuxième réponse, qui consiste en l'évaluation de la dispersion d'une distribution normale, permettait d'estimer la précision de la prédiction par le modèle pour chaque essai. Les formules utilisées pour calculer ces deux différentes réponses sont présentées à la section 4.3.1. En utilisant le logiciel *Statistica*®, les différentes moyennes d'erreurs relatives ont été comparées entre elles, tout comme pour les RSD calculés, afin de déterminer si l'angle et la hauteur étaient des facteurs significatifs ou non. Pour ce faire, une analyse ANOVA ainsi qu'une étude des résidus ont été réalisés. L'objectif de ce plan d'expériences était d'évaluer l'effet de l'angle et de la hauteur sur les prédictions par le modèle, dans le but de déterminer s'il existait une position optimale pour la sonde. Une analyse complémentaire aux tests

statistiques réalisés était d'inspecter visuellement les spectres acquis pour vérifier si à certains angles et/ou hauteurs un niveau de bruit trop élevé biaisait les prédictions.

3.3.2. Avec l'anti-inflammatoire

Tout comme dans le cas du supplément vitaminé, des petits lots ont été fabriqués avec des équipements à l'échelle pilote en laboratoire pour évaluer le modèle chimiométrique construit précédemment. Ainsi, des balances, des tamis, un granulateur, un broyeur ainsi qu'un lit fluidisé ont été utilisés pour la fabrication de ces lots. Le suivi de l'humidité de la poudre avec le spectromètre était réalisé seulement pour l'étape de séchage dans le lit fluidisé et chaque lot avait un poids d'environ 5 kg.

L'évaluation du modèle au laboratoire s'est faite par le biais d'un plan d'expériences. Contrairement à celui évalué pour le supplément vitaminé, le nombre moyen de scans par spectre n'a pas été fixé. De plus, en raison du caractère collant de cette poudre, aucun embout n'a été utilisé ; ce choix est justifié à la section 4.2. Par conséquent, il n'y avait aucun collage, mais l'instrument avait parfois quelques difficultés à acquérir des spectres de bonne qualité. Encore une fois, en raison de contraintes physiques, la profondeur de la sonde dans le bol du lit fluidisé a été fixée. Les facteurs étudiés ainsi que leurs modalités ont donc été les suivants :

Tableau 3.3 : Facteurs étudiés et leurs modalités pour l'anti-inflammatoire

	10	35

Un plan d'expériences complet (2^3) a été testé et un point milieu (0° , 23 cm et 16 scans/spectre) a été ajouté. Par ailleurs, trois points ont été répliqués : au total, douze essais ont donc été réalisés. Le plan d'expériences évalué était le suivant :

Tableau 3.4 : Plan d'expériences testé pour l'anti-inflammatoire

	-20	10	8
	-20	10	32
	20	35	8
	20	35	32
	20	10	8
	20	35	8

Durant chaque essai, cinq échantillons étaient collectés durant le processus de séchage, majoritairement à la fin de celui-ci. Par ailleurs, des tests LOD étaient réalisés sur ces échantillons et des comparaisons étaient effectuées avec les valeurs prédites par le spectromètre pour évaluer la performance du modèle. Afin de déterminer si l'angle, la hauteur ainsi que le nombre moyen de scans/spectre affectaient les prédictions par le modèle, les deux mêmes tests statistiques utilisés pour le supplément vitaminé, soient la moyenne des erreurs relatives ainsi que le RSD, ont été réalisés. L'analyse de ces deux réponses a été effectuée avec le logiciel *Statistica*®, dans le but de déterminer si un ou plusieurs facteurs étaient significatifs. Enfin, les spectres ont aussi été inspectés visuellement pour vérifier si certaines combinaisons d'angles, de hauteurs et de nombres moyens de scans/spectre engendraient un niveau anormal de bruit, biaisant ainsi les prédictions par le modèle.

CHAPITRE 4. MATÉRIEL ET MÉTHODES

4.1. Construction du modèle chimiométrique

4.1.1. Avec le supplément vitaminé

Pour fabriquer le supplément vitaminé, les matières premières (A, B, C et D) étaient préalablement pesées à la pharmacie de l'usine. L'ingrédient A était tout d'abord tamisé pour obtenir la granulométrie désirée et uniformiser celle-ci à travers le mélange. Par la suite, les matières premières A, B et C étaient mélangées dans un granulateur. Une solution de granulation, réalisée avec l'ingrédient D et de l'eau, était ajoutée aux autres matières dans le granulateur. Suite à cette opération unitaire, le séchage débutait en transférant le mélange dans le bol du lit fluidisé et cette étape était séparée en trois parties distinctes. Ainsi, à la fin de la première partie du séchage, les opérateurs devaient retirer le bol et gratter la poudre collée sur les parois de celui-ci. Par la suite, ils devaient sécher jusqu'à ce que la température de sortie atteigne un premier point de consigne (deuxième partie du séchage). La préparation obtenue était tout d'abord passée au travers d'un tamis vibrant ; les granules trop grosses étaient ensuite passées au travers d'un broyeur. Ce nouveau mélange ayant une granulométrie plus petite était remis dans le bol du lit fluidisé et il était séché jusqu'à ce que la température de sortie atteigne un nouveau point de consigne (troisième partie du séchage). Lorsque cette température était atteinte, les opérateurs retiraient le bol et mélangeaient la préparation à l'intérieur de celui-ci. Un échantillon était ensuite collecté et son humidité était déterminée à l'aide d'une balance infrarouge. Le mélange était jugé sec si l'humidité de l'échantillon se situait entre 1.0 et 1.5 %. Si l'humidité de la poudre est supérieure à 1.5 %, les opérateurs doivent sécher celle-ci à nouveau. Si le cas inverse survient, soit que la poudre est trop sèche, une déviation par rapport au protocole existant est émise. L'impact de cette déviation doit être bien étudié et une décision quant au sort de cette poudre doit être prise. Cette analyse est réalisée à chaque fois que l'humidité d'une partie séchée est inférieure à 1.0 %. L'utilisation du spectromètre proche infrarouge permet d'éviter ce problème, car l'humidité est connue en temps réel et il est donc pratiquement impossible de trop sécher un produit. Le mélange final obtenu suite au séchage avait la composition suivante :

Tableau 4.1 : Composition du mélange final pour le supplément vitaminé

	1.10

Les échantillons collectés pour bâtir la courbe de calibration étaient distribués sur les trois parties de séchage, mais majoritairement durant la troisième étape. En effet, le but étant de prédire le moment où la poudre sera sèche, il est plus pertinent de couvrir un intervalle plus étroit autour de la spécification de fin de séchage qu'un large intervalle. De plus, ces échantillons étaient distribués sur des parties distinctes provenant de trois lots différents. Au total, 45 échantillons d'environ 10 g chacun ont été collectés dans des petites bouteilles de plastique identifiées à cet effet. L'échantillonneur installé sur le bol du lit fluidisé permettait l'acquisition de ces échantillons lorsque la poudre était en mouvement. Une petite pellicule de paraffine était mise en-dessous de chaque bouchon pour préserver l'humidité de l'échantillon. Par la suite, les échantillons étaient transportés jusqu'au laboratoire pour que des tests LOD soient réalisés sur ceux-ci et que des spectres NIR soient acquis. La procédure était la suivante :

1. Sur le premier échantillon collecté, acquérir cinq spectres NIR en insérant la sonde sans embout dans la bouteille et en agitant cette dernière durant quelques secondes entre chaque acquisition ;
2. Utiliser environ 5 g de cet échantillon pour faire un test LOD avec la balance infrarouge ;
3. Remettre une pellicule de paraffine sous le bouchon de la bouteille ;
4. Entreposer la bouteille pour un usage futur si nécessaire ;
5. Répéter les étapes 1 à 4 avec les autres échantillons collectés.

Le spectromètre proche infrarouge utilisé ainsi que les paramètres d'acquisition de celui-ci étaient les suivants (Figure 4.1 et Tableau 4.2).

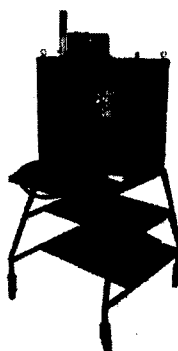


Figure 4.1 : Spectromètre proche infrarouge

Tableau 4.2 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre pour la courbe de calibration

	16
	Aucun (voir section 4.2)

L'acquisition des spectres NIR a été faite hors ligne, puisqu'elle n'a pas été réalisée en production, mais dans le laboratoire. De plus, les échantillons scannés étaient statiques, comparativement à ceux dynamiques retrouvés dans le lit fluidisé. Aucun embout n'a été utilisé en raison de l'aspect pratique de cette technique, mais les deux derniers embouts conçus (Figure 4.12 et Figure 4.13) auraient aussi pu être utilisés. Un des buts visés par l'évaluation de cette nouvelle méthodologie pour la construction d'un modèle chimiométrique était de vérifier la performance de celui-ci en ligne, soit en production, avec une poudre n'étant pas aussi statique que celle utilisée pour bâtir la courbe de calibration.

La balance infrarouge est utilisée pour mesurer l'eau non liée contenue dans un matériau solide ou semi-solide. L'instrument se base sur la méthode traditionnelle suivante : l'échantillon est 1) pesé, 2) chauffé dans un four durant une certaine période de temps, 3) refroidi dans une atmosphère sèche et 4) pesé à nouveau. Cette technique fonctionne bien si le contenu volatil de l'échantillon est composé principalement d'eau. L'exécution de cette méthode peut nécessiter plusieurs heures ; par conséquent, des analyseurs automatisés ont été développés et ceux-ci permettent l'obtention de résultats en seulement quelques minutes. Ces analyseurs sont composés d'une balance électronique comportant un plateau pour l'échantillon

ainsi qu'un élément chauffant. À la fin du test, l'instrument affiche le pourcentage d'eau contenue dans le matériau. L'appareil utilisé dans le cadre de cette recherche est représenté par la Figure 4.2.

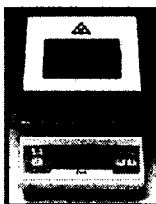


Figure 4.2 : Balance infrarouge utilisée pour les tests LOD

L'évaluation des différents modèles chimiométriques s'est faite avec les logiciels *TQ Analyst*© (fourni avec l'instrument) et *The Unscrambler*©. Différents prétraitements, régions spectrales ainsi que plages d'humidité ont été testés et l'évaluation des performances des modèles créés était basée sur les valeurs obtenues pour le R^2 , le RMSEC ainsi que le RMSEP.

4.1.2. Avec l'anti-inflammatoire

Pour fabriquer l'anti-inflammatoire, les matières premières (E, F, G et H) étaient préalablement pesées à la pharmacie de l'usine. L'ingrédient E était tout d'abord tamisé pour obtenir la granulométrie désirée et uniformiser celle-ci à travers le mélange et un traitement similaire était appliqué à l'ingrédient F en passant celui-ci au travers d'un broyeur. Par la suite, les matières premières G et H étaient tamisées avant d'être mélangées avec les ingrédients E et F dans un granulateur. Une solution de granulation, qui était constituée uniquement d'eau, était ajoutée aux autres substances dans le granulateur. Suite à cette opération unitaire, le mélange était tamisé avant l'étape du séchage, qui se faisait habituellement dans les fours. Dans le cas des lots de développement et de validation, le séchage s'est fait dans un lit fluidisé. Ainsi, la granulation tamisée était transférée dans le bol du lit fluidisé, où le séchage démarrait. Les opérateurs devaient ensuite retirer le bol et gratter la poudre collée sur les parois de celui-ci (première partie du séchage). La deuxième et dernière partie du séchage se faisait jusqu'à ce que la température de sortie désirée soit atteinte. Les opérateurs retiraient ensuite le bol et mélangeaient la préparation à l'intérieur de celui-ci avant de collecter un échantillon, dont l'humidité était déterminée à l'aide d'une

balance infrarouge. Le mélange est jugé sec si l'humidité de l'échantillon est inférieure à 1.0 % et les mêmes précautions que dans le cas du supplément vitaminé sont prises si le produit n'est pas assez sec. Suite au séchage, le mélange final obtenu avait la composition suivante :

Tableau 4.3 : Composition du mélange final pour l'anti-inflammatoire

	65.22
	2.17

Les échantillons collectés pour bâtir la courbe de calibration étaient distribués sur la deuxième partie du séchage et ils étaient répartis sur des parties distinctes provenant de quatre lots différents. Au total, 33 échantillons d'environ 10 g chacun ont été collectés dans des petites bouteilles de plastique identifiées à cet effet. L'échantillonneur installé sur le bol du lit fluidisé permettait l'acquisition de ces échantillons lorsque la poudre était en mouvement. Une petite pellicule de paraffine était mise en-dessous de chaque bouchon pour préserver l'humidité de l'échantillon. Par la suite, les échantillons étaient transportés jusqu'au laboratoire pour que des tests LOD soient réalisés sur ceux-ci et que des spectres NIR soient acquis. Pour cette dernière étape, la méthodologie utilisée était la même que celle pour le supplément vitaminé, mais les échantillons utilisés pour la validation étaient scannés seulement une seule fois chacun.

Le spectromètre proche infrarouge (Figure 4.1) ainsi que ses paramètres d'acquisition (Tableau 4.2) étaient les mêmes que ceux pour le supplément vitaminé. L'acquisition des spectres NIR été faite hors ligne avec des échantillons en mode statique. De plus, aucun embout n'a été utilisé, en raison de problèmes de collage avec cette poudre. Enfin, tout comme pour le supplément vitaminé, l'évaluation des différents modèles chimiométriques s'est faite avec les logiciels *TQ Analyst*© (fourni avec l'instrument) et *The Unscrambler*©. Différents prétraitements, régions spectrales ainsi que plages d'humidité ont été testés et l'évaluation des performances des modèles créés étaient basée sur les valeurs obtenues pour le R^2 , le RMSEC, ainsi que le RMSEP.

4.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé

Le lit fluidisé utilisé par la production est représenté par la Figure 4.3, où la partie amovible (le bol) a été encadrée.

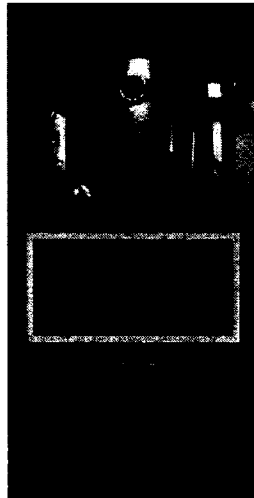


Figure 4.3 : Lit fluidisé utilisé dans en production

La sonde est insérée dans la partie supérieure du bol et elle est parallèle à la partie inférieure du bol (angle d'environ 90° par rapport à la paroi de celui-ci). Le schéma du montage est le suivant :

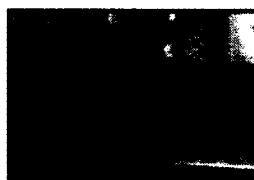


Figure 4.4 : Installation de la sonde dans le bol du lit fluidisé en production

Les fibres optiques à l'intérieur de la sonde ayant une longueur d'environ 10 mètres, celles-ci se connectent au panneau de contrôle du spectromètre proche infrarouge, qui est installé à côté du panneau contrôlant les opérations du lit fluidisé (Figure 4.5).

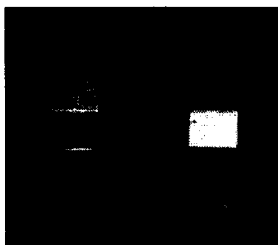


Figure 4.5 : Panneaux de contrôle du lit fluidisé (gauche) et du spectromètre (droite)

L'opération du lit fluidisé est assurée par les opérateurs et ceux-ci peuvent contrôler le point de consigne de la température de sortie, le débit d'air entrant dans le lit fluidisé ainsi que la fréquence à laquelle les filtres sont secoués. Afin d'évaluer la performance du modèle chimiométrique pour la prédiction en temps réel, une méthode d'acquisition spectrale faisant intervenir la courbe de calibration construite a été créée à l'aide des logiciels *RESULT Integration*© et *RESULT Operation*© fournis avec l'instrument.

Avant de tester la courbe de calibration, il est important de s'assurer que l'acquisition spectrale est de bonne qualité. L'embout initial installé par le fournisseur était fabriqué en acier inoxydable et comportait six trous pouvant être purgés avec de l'air comprimé (Figure 4.6). Le but de cette purge est de nettoyer la vitre de saphir, afin de s'assurer que le rayon lumineux puisse toujours traverser celle-ci. Chaque purge dure 4 secondes et est effectuée après l'acquisition d'un spectre.



Figure 4.6 : Embout initial provenant du fournisseur

Lors d'essais préliminaires avec l'anti-inflammatoire, il a été observé que cette poudre était si collante qu'elle bouchait les trous pour la purge et qu'elle formait une croûte épaisse sur la vitre de saphir (Figure 4.7). Conséquemment, le seul échantillon analysé par l'instrument était cette croûte de poudre collée sur la vitre de saphir.



Figure 4.7 : Sonde collée par la poudre

La première hypothèse émise quant à ce collage fut que l'acier inoxydable interagissait peut-être d'une quelconque façon avec la poudre et favorisait ainsi le collage sur l'embout. Le téflon étant un matériau reconnu comme étant inerte, un embout a donc été fabriqué avec ce matériau. La première version de cet embout (Figure 4.8) était identique à celui provenant du fournisseur, mais deux trous supplémentaires pour la purge étaient ajoutés. Pour la seconde version de cet embout (Figure 4.9), les huit trous pour la purge ont été remplacés par un anneau creux autour de la vitre de saphir pour favoriser une meilleure distribution de l'air comprimé sur celle-ci.

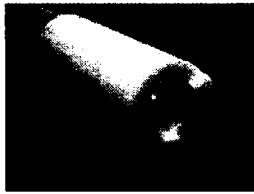


Figure 4.8 : Premier embout en téflon



Figure 4.9 : Deuxième embout en téflon

L'hypothèse initiale selon laquelle le collage de la poudre était dû à l'acier inoxydable a été réfutée, car la poudre collait autant avec l'embout en téflon. En poussant la réflexion, il a été observé que l'orientation des trous pour la purge faisait en sorte que l'air comprimé contribuait à sécher la poudre sur la vitre de saphir. En effet, les trous étant orientés de façon quasi perpendiculaire à la vitre, l'air comprimé servant à purger à une pression d'environ 100 PSI séchait rapidement le produit sur la vitre et ne permettait pas à cette poudre d'être expulsée à l'extérieur des limites physiques de l'embout. Une suggestion de la compagnie *Expo Technologies* a été de tester l'acquisition spectrale en n'utilisant aucun embout (Figure 4.10). Le raisonnement derrière cette idée était que s'il n'y avait aucune purge d'air pour sécher la poudre sur la vitre de saphir, alors il ne devrait pas y avoir de collage.

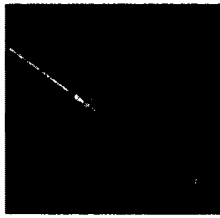


Figure 4.10 : Sonde sans embout

En n'utilisant pas d'embout, il n'y avait effectivement pas de collage. Toutefois, comme il n'y avait rien pour retenir la poudre devant la vitre de saphir durant un certain temps, l'instrument éprouvait plusieurs difficultés à acquérir des spectres. En effet, s'il y a une plus grande quantité d'air que de poudre devant la sonde, alors les spectres acquis sont de mauvaise qualité ou inexistant. Il est donc nécessaire d'avoir un embout pour assurer une acquisition spectrale adéquate.

Une discussion avec des collègues travaillant sur un projet similaire dans une autre usine a mené à la conception d'un autre prototype d'embout (Figure 4.11). Celui-ci avait la forme d'une cuillère sur laquelle trois trous purgeaient de l'air comprimé de façon parallèle à la vitre de saphir.

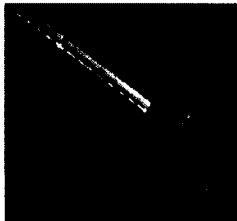


Figure 4.11 : Embout en forme de cuillère

Cet embout a été testé avec le supplément vitaminé. Étant donné que l'air n'était pas purgé perpendiculairement à la vitre de saphir, il n'y avait pas de collage. Toutefois, le mouvement chaotique de la poudre à l'intérieur du bol du lit fluidisé faisait en sorte que l'instrument avait parfois quelques difficultés à acquérir des spectres. En effet, aussitôt qu'une petite quantité de poudre s'accumulait devant la vitre, le mouvement de la poudre tout autour de la sonde était suffisamment turbulent pour troubler cette petite accumulation. Ainsi, il aurait fallu que la cuillère ait des rebords pour que la poudre soit retenue devant la vitre. Par conséquent, deux nouveaux embouts ont été conçus (Figure 4.12 et Figure 4.13) : les deux avaient la forme

d'une petite cuvette qui permettait à la poudre de s'accumuler avant l'acquisition spectrale. De plus, le deuxième embout avait une petite pente à son extrémité : celle-ci forçait la poudre à s'entasser devant la vitre. En effet, étant donné la position de la sonde dans le bol du lit fluidisé, ce petit angle favorisait l'accumulation de poudre et simulait le cas où la sonde serait en angle par rapport à la paroi du bol.



Figure 4.12 : Embout en forme de cuvette

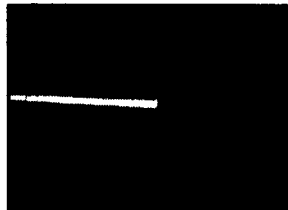


Figure 4.13 : Embout en forme de cuvette avec un angle

Ces deux derniers embouts ont été testés avec le supplément vitaminé et aucun collage n'a été observé, probablement en raison des trous pour la purge d'air comprimé qui sont parallèles à la vitre de saphir. De plus, l'instrument n'avait pas de difficulté à acquérir des spectres, car il y avait suffisamment de poudre devant la vitre. Par conséquent, l'évaluation du modèle en production s'est faite avec ces deux embouts.

Tel que mentionné précédemment, plusieurs parties de séchage réparties sur cinq lots différents ont été suivies avec ces deux embouts. Afin d'évaluer la performance de la courbe de calibration, la première vérification était de s'assurer que la fin de séchage était bien prédite et que les autres prédictions étaient logiques. La seconde analyse était d'évaluer s'il y avait beaucoup de variation entre chaque prédiction. Enfin, 26 échantillons ont été collectés tout au long du processus de séchage, mais majoritairement durant la troisième partie, pour qu'une comparaison entre les valeurs prédites par le spectromètre (en ligne et hors ligne) et celles fournies par les tests LOD soit effectuée. À l'aide de l'échantillonneur, chaque échantillon d'environ 10 g était collecté dans une bouteille de plastique identifiée à cet effet et recouverte d'une pellicule de paraffine sous le bouchon. Encore une fois, les échantillons étaient transportés jusqu'au laboratoire pour les analyses hors ligne à effectuer. La procédure utilisée pour réaliser les tests LOD avec la balance infrarouge était la même que celle décrite dans la section précédente. Des spectres NIR étaient aussi acquis en mode statique sur tous les échantillons, avec les embouts correspondants. En effet, les deux embouts conçus ayant été

testés chacun sur des parties distinctes (en ligne), les spectres acquis au laboratoire (hors ligne) devaient être obtenus avec les embouts correspondants. Les paramètres d'acquisition par le spectromètre étaient les suivants :

Tableau 4.4 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre pour l'évaluation du modèle chimiométrique

	2
	Voir Figure 4.12 et Figure 4.13

Les échantillons utilisés pour les tests LOD ne sont pas collectés au même endroit dans le bol du lit fluidisé que ceux sur lesquels les spectres NIR sont acquis (Figure 4.14). Les échantillons analysés à ces deux endroits au même temps de séchage ne sont donc pas identiques et par conséquent, des différences significatives peuvent être observées si l'humidité de la poudre n'est pas homogène partout dans le bol. Le but de ce test était donc de démontrer que l'indice de corrélation entre les spectres NIR et les valeurs LOD obtenus sur des échantillons différents (en ligne) serait inférieur à celui obtenu à partir de spectres NIR et de valeurs LOD acquis sur les mêmes échantillons (hors ligne), peu importe l'embout utilisé.

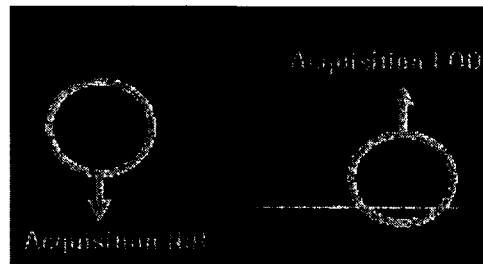


Figure 4.14 : Endroits où sont collectés les échantillons et les spectres

Pour comparer la corrélation en ligne par rapport à celle hors ligne, le R^2 et le RMSEP ont été calculés en utilisant le logiciel *Excel*©. De plus, une comparaison entre les valeurs obtenues pour ces indices en fonction de l'embout utilisé a permis de déterminer avec quel embout le modèle était le plus performant.

4.3. Évaluation du modèle en laboratoire et d'un plan d'expériences

4.3.1. Avec le supplément vitaminé

Pour fabriquer le supplément vitaminé, les étapes réalisées en production et présentées à la section 4.1.1 ont été adaptées à une plus petite échelle (laboratoire). Les matières premières A, B, C et D étaient pesées à l'aide d'une balance. Suite à la pesée, le tamisage de la matière première A permettait l'obtention de la granulométrie désirée et l'uniformisation de celle-ci à travers le mélange. Les ingrédients A, B et C étaient ensuite mélangés dans un granulateur. Durant ce temps, la solution de granulation était préparée en dissolvant la matière première D dans de l'eau chaude. La solution était ajoutée aux autres ingrédients et la granulation était réalisée. Suite à cette opération unitaire, le séchage débutait en transférant le mélange dans le bol d'un lit fluidisé (Figure 4.15). La partie amovible de celui-ci (le bol) a été encadrée.

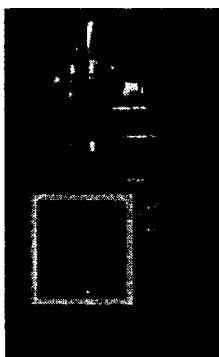


Figure 4.15 : Lit fluidisé utilisé au laboratoire

Le débit d'air maximal pouvant être utilisé par ce lit fluidisé est largement inférieur à celui disponible avec le lit fluidisé installé en production. Par conséquent, le temps de séchage au laboratoire était supérieur à celui requis en production. L'opération de cet équipement est relativement facile et la première partie du séchage était rapide. Par la suite, il fallait retirer le bol, gratter ses parois et procéder à la deuxième partie du séchage, qui durait jusqu'à ce que la première température de sortie désirée soit atteinte. Le mélange obtenu était passé au travers d'un broyeur pour obtenir une granulométrie plus petite. Enfin, la troisième partie du séchage se déroulait jusqu'à ce que la deuxième température de sortie désirée soit atteinte. Le point de

fin de séchage est obtenu lorsque l'humidité de la poudre se situe entre 1.0 et 1.5 %. Un échantillon collecté et testé avec la balance infrarouge permet la confirmation ou l'infirmité de cette hypothèse, tout comme l'utilisation du spectromètre pour prédire la fin de séchage. Le mélange final obtenu avait la même composition que celui présenté au Tableau 4.5 et avait un poids d'environ 6 kg. L'acquisition des spectres avec le spectromètre s'est faite avec les paramètres suivants :

Tableau 4.5 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre en laboratoire pour le supplément vitaminé

	2
	Voir Figure 4.13

Un des objectifs de ces essais était de vérifier si l'embout ayant donné les meilleurs résultats lors de la validation du modèle en production ainsi que le nombre de scans/spectre proposé (2) étaient aussi applicables à plus petite échelle. Les échantillons utilisés pour l'analyse du plan d'expériences étaient collectés uniquement durant la troisième partie du séchage, tout comme le suivi avec le spectromètre. Ainsi, pour chaque essai, cinq échantillons étaient recueillis, pour un total de 40 échantillons. Un échantillonneur installé sur le bol du lit fluidisé permettait la collecte de ces échantillons lorsque la poudre était en mouvement. Tout comme pour les essais réalisés en production, une petite pellicule de paraffine était mise en-dessous de chaque bouchon pour préserver l'humidité de l'échantillon. La réalisation des tests LOD sur les échantillons collectés a été faite au laboratoire en utilisant la balance infrarouge : la procédure suivie était la même que celle présentée à la section 4.1.1.

Le spectromètre proche infrarouge utilisé pour faire le suivi de l'humidité de la poudre était le même que celui décrit à la section 4.1.1. Celui-ci était connecté au bol du lit fluidisé, qui a été modifié afin de pouvoir tester différents angles et hauteurs. Les trois hauteurs différentes testées (10, 23 et 35 cm) étaient les suivantes :

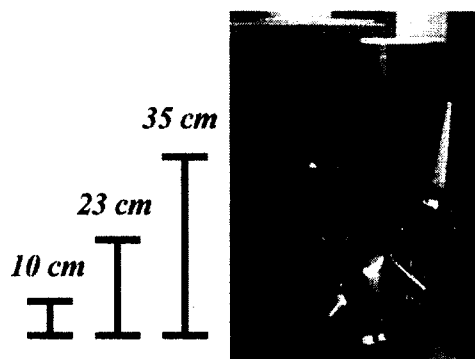


Figure 4.16 : Bol modifié pour les trois hauteurs différentes

Un adaptateur rotatif permettait de tester trois angles différents (-20° , 0° et 20°), qui sont représentés par la Figure 4.17.

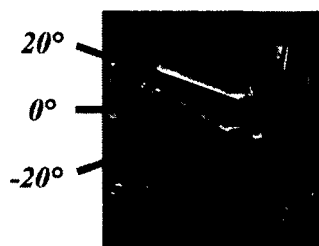


Figure 4.17 : Bol modifié pour les trois angles différents

Afin d'évaluer si la courbe de calibration construite avec des échantillons de la production performait bien au laboratoire, la première vérification était de s'assurer que pour chaque essai, la fin de séchage était bien prédite et que les autres prédictions étaient logiques. Il était ainsi possible de savoir si, à première vue, certains angles et/ou hauteurs étaient problématiques. La seconde analyse était d'évaluer s'il y avait beaucoup de variation entre chaque prédiction. Enfin, la troisième étape consistait à comparer les valeurs prédites par le spectromètre pour chaque échantillon collecté avec celles obtenues par les tests LOD. Cette comparaison a permis l'évaluation du plan d'expériences, afin de déterminer si l'angle et la hauteur étaient des facteurs significatifs.

Pour chaque échantillon collecté pour un test LOD, entre quatre et cinq spectres NIR étaient acquis. Par conséquent, ces spectres devaient être moyennés, en utilisant le logiciel *TQ Analyst*®, pour qu'un seul spectre soit associé à une valeur de référence.

Pour chaque essai réalisé, une moyenne des erreurs relatives était calculée en utilisant les valeurs prédites (NIR) et les valeurs de référence (LOD). Pour chaque échantillon, l'erreur relative était calculée en utilisant l'équation (4.1) et la moyenne de ces erreurs relatives était par la suite évaluée à l'aide de l'équation (4.2).

$$E.R._x = \left| \frac{\text{Prédiction} - \text{Référence}}{\text{Référence}} \right| \quad \text{où } x \text{ varie de 1 à 5} \quad (4.1)$$

$$\bar{x}_{E.R.} = \frac{\sum_{x=1}^5 E.R._x}{n} \quad \text{où } n \text{ correspond au nombre d'échantillons} \quad (4.2)$$

Cette moyenne correspondait à la première réponse pour l'analyse du plan d'expériences. La deuxième réponse était le RSD, qui était calculé à l'aide de l'équation (4.4) et en ayant préalablement déterminé l'écart-type des erreurs relatives selon l'équation (4.3).

$$\sigma_{E.R.} = \sqrt{\frac{\sum_{x=1}^5 (E.R._x - \bar{x}_{E.R.})^2}{n-1}} \quad \text{où } n \text{ correspond au nombre d'échantillons} \quad (4.3)$$

$$RSD = \frac{\sigma_{E.R.}}{\bar{x}_{E.R.}} \quad (4.4)$$

Ces réponses étaient ensuite analysées à l'aide du logiciel *Statistica*®, afin de déterminer si l'angle et la hauteur étaient des facteurs significatifs. Pour ce faire, des analyses ANOVA (voir Annexe B pour une explication du test statistique) étaient réalisées et pour chacun des facteurs ainsi que les interactions entre ceux-ci, des valeurs de *p-value* étaient déterminées. Une valeur inférieure à 0.05 indiquait que le facteur ou l'interaction était significative.

4.3.2. Avec l'anti-inflammatoire

Pour fabriquer l'anti-inflammatoire, les étapes réalisées en production et présentées à la section 4.1.2 ont été adaptées à une plus petite échelle (laboratoire). Les matières premières E,

F, G et H étaient pesées à l'aide d'une balance. L'ingrédient E ayant un très fort potentiel explosif, des équipements de protection individuelle supplémentaires étaient requis. Ainsi, des gants et des couvre-chaussures empêchant l'accumulation d'électricité statique étaient utilisés et tous les équipements devaient posséder un fil de mise à la terre. La matière première E était tamisée, tandis que la matière première F était passée au travers d'un broyeur ; celles-ci étaient par la suite transférées dans le granulateur. Les ingrédients G et H étaient ensuite tamisés avant d'être mélangés avec les matières premières E et F dans le granulateur. Par la suite, une solution de granulation constituée d'eau était ajoutée aux autres substances pour l'étape de granulation. Suite à cette opération unitaire, le mélange obtenu était tamisé puis transféré dans le bol du lit fluidisé (Figure 4.15). Une première étape de séchage était tout d'abord réalisée. Le bol était ensuite retiré et ses parois étaient grattées pour décoller la poudre accumulée. La deuxième et dernière partie du séchage se faisait jusqu'à ce que la température de sortie désirée soit atteinte. Par la suite, un échantillon était collecté et testé avec la balance infrarouge pour évaluer si le mélange était sec, c'est-à-dire si son humidité était inférieure à 1.0 %. Le mélange final obtenu avait la même composition que celui présenté au Tableau 4.3 et avait un poids d'environ 5 kg. L'acquisition des spectres NIR s'est faite avec les paramètres suivants :

Tableau 4.6 : Paramètres d'acquisition avec le spectromètre en laboratoire pour l'anti-inflammatoire

<i>Paramètres</i>	<i>Valeurs</i>
Résolution	8 cm ⁻¹
Nombre de scans/spectre	16
Longueurs d'ondes scannées	4600 – 10 000 cm ⁻¹
Embout	Aucun
Purge	4 secondes, après chaque acquisition

Un des objectifs de ces essais était de vérifier si une acquisition sans embout, donc dynamique, était possible et si un modèle construit uniquement avec des échantillons provenant de la production performait bien au laboratoire. Les échantillons utilisés pour l'analyse du plan d'expériences étaient collectés durant la deuxième partie du séchage, tout comme le suivi avec le spectromètre. Ainsi, pour chaque essai, cinq échantillons étaient recueillis, pour un total de 60 échantillons. Un échantillonneur installé sur le bol du lit fluidisé permettait la collecte de ces échantillons lorsque la poudre était en mouvement. Tout comme

pour les essais réalisés en production, une petite pellicule de paraffine était mise en-dessous de chaque bouchon pour préserver l'humidité de l'échantillon. La réalisation des tests LOD sur les échantillons collectés était faite au laboratoire une balance infrarouge : la procédure suivie était la même que celle présentée à la section 4.1.2. Par ailleurs, le spectromètre proche infrarouge utilisé pour faire le suivi de l'humidité de la poudre était le même que celui présenté à la Figure 4.1. De plus, les différents angles (-20, 0 et 20°) et hauteurs (10, 23 et 35 cm) ont été testés avec le même bol qui avait été utilisé pour le supplément vitaminé (Figure 4.16 et Figure 4.17).

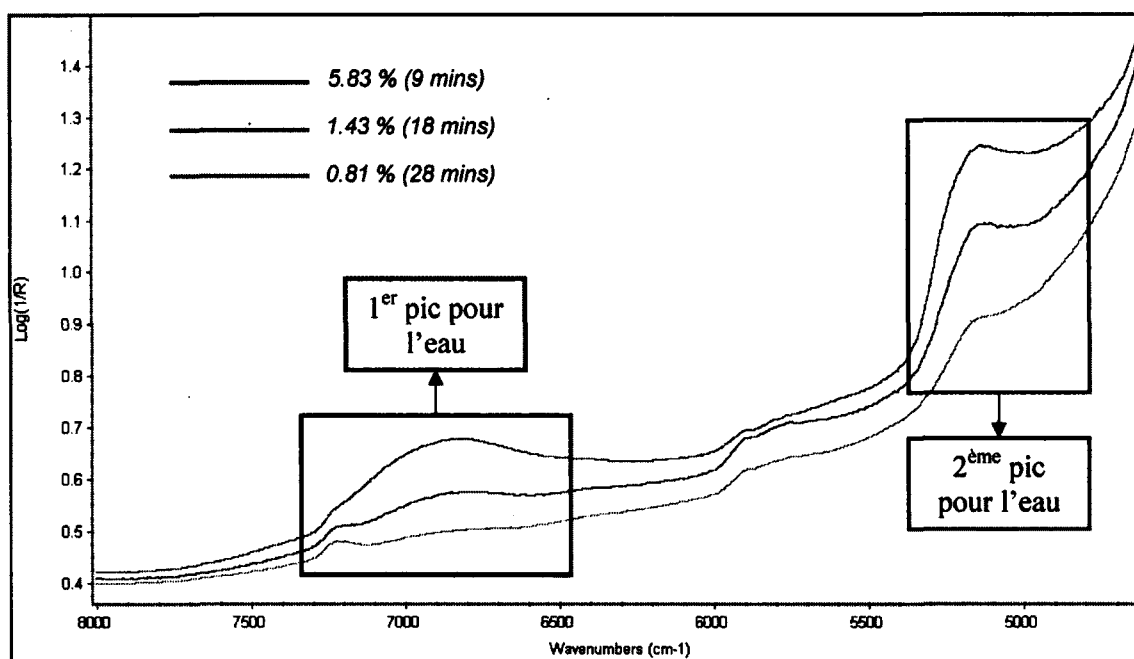
Afin d'évaluer si la courbe de calibration construite avec des échantillons de la production performait bien au laboratoire, la première vérification était de s'assurer que pour chaque essai, la fin de séchage était bien prédite et que les autres prédictions étaient logiques. Il était ainsi possible de savoir si, à première vue, certains angles et/ou hauteurs et/ou nombre moyen de scans/spectre étaient problématiques. La seconde analyse consistait à comparer les valeurs prédites par le spectromètre pour chaque échantillon collecté avec celles obtenues par les tests LOD. Cette comparaison permettait l'évaluation du plan d'expériences, afin de déterminer si l'angle, la hauteur et le nombre moyen de scans/spectre étaient des facteurs significatifs. Les réponses étaient les mêmes que pour le supplément vitaminé, soient la moyenne des erreurs relatives (équations (4.1) et (4.2)) et le RSD (équations (4.3) et (4.4)). Ces réponses étaient ensuite étudiées à l'aide du logiciel *Statistica*®, en utilisant une analyse ANOVA pour déterminer si un ou plusieurs facteurs étaient significatifs.

CHAPITRE 5. ANALYSE DES RÉSULTATS

5.1. Analyse du modèle chimiométrique

5.1.1. Pour le supplément vitaminé

Un exemple de spectres acquis à différents temps de séchage pour ce produit est présenté à la Figure 5.1.



Les régions spectrales où l'eau absorbe fortement, c'est-à-dire autour de 6900 cm^{-1} et 5160 cm^{-1} , sont facilement visibles pour ces spectres. Contrairement aux pics d'absorption de certains ingrédients actifs, ceux de l'eau sont larges et répartis sur plusieurs longueurs d'ondes plutôt que d'être associés à une longueur d'onde en particulier. Par ailleurs, plus l'humidité est faible, plus le pic associé à l'eau est aplati, jusqu'à ce qu'il disparaisse complètement.

Les valeurs de référence obtenues à l'aide de tests LOD pour chaque échantillon collecté pour les données de calibration et de validation sont présentées à l'Annexe E. Tel que mentionné

précédemment, cinq spectres NIR étaient acquis pour chaque test LOD réalisé sur un échantillon. Plusieurs modèles chimiométriques ont été testés selon la méthodologie décrite à la section 3.1.1 et les détails de ceux-ci sont présentés à l'Annexe C. Les caractéristiques des différents prétraitements évalués sont détaillées dans le Tableau 5.1. Les régressions sont toutes de type moindres carrés partiels (*Partial Least Squares – PLS*).

Tableau 5.1 : Caractéristiques des différents prétraitements

Prétraitements	Caractéristiques
Standard Normal Variate	Enlève les effets dus aux caractéristiques physiques de l'échantillon, comme par exemple la distribution de la taille des particules.
Dérivées (1 ^{re} et 2 ^{ème})	Permettent de révéler certaines informations qui sont cachées dans les spectres originaux. Le bruit est aussi dérivé et le modèle est donc plus sensible à celui-ci.
Lissage	Algorithme qui permet de trouver une courbe qui passe par toutes les données, en lui spécifiant le nombre de segments à utiliser ainsi que l'ordre polynomial. Le lissage le plus connu est celui de Savitzky-Golay.

Les modèles chimiométriques construits ont été évalués sur deux intervalles d'humidité différents, afin de déterminer si ce paramètre avait un effet significatif sur la performance du modèle. Ainsi, si un intervalle d'humidité restreint performe au moins aussi bien qu'un intervalle plus large, alors moins d'échantillons sont requis pour la construction du modèle chimiométrique. Par ailleurs, un intervalle plus étroit est aussi mieux distribué autour du point de fin de séchage, qui constitue le paramètre le plus important à prédire.

L'influence des régions spectrales utilisées pour construire le modèle sur la performance de celui-ci a aussi été étudiée. Deux stratégies ont été évaluées : la première consistait à bâtir le modèle sur la quasi-totalité de la région spectrale qui avait été scannée par le spectromètre, tandis que la deuxième était de construire le modèle en utilisant uniquement les régions spectrales où l'eau absorbe fortement. Pour cette deuxième stratégie, différents intervalles ont été évalués.

Un des paramètres importants dans l'évaluation de la performance du modèle chimiométrique était le nombre de composantes principales (*Principal Components – PC*) qui étaient utilisées pour la construction de celui-ci. En effet, s'il n'y a pas assez de PC, alors les données ne sont pas complètement modélisées. Par ailleurs, le cas inverse, c'est-à-dire s'il y a trop de PC, fait en sorte qu'une trop grande quantité de bruit est modélisée. Il est donc primordial de déterminer le bon nombre de PC à utiliser.

Pour chaque modèle chimiométrique construit, le coefficient de corrélation (R^2), le RMSEC, le RMSECV ainsi que le RMSEP étaient évalués. Plus un modèle est performant, plus son R^2 est près d'un et plus ses RMSEC, RMSECV et RMSEP sont faibles. Pour chacun des deux intervalles d'humidité étudiés, les deux modèles chimiométriques les plus performants sont présentés dans le Tableau 5.2. Les unités des différents indices sont les mêmes que celles des mesures réalisées sur les échantillons.

Tableau 5.2 : Meilleurs modèles pour le supplément vitaminé

# Modèle	SNV	Lissage	Régions (cm^{-1})	# PCs	$R^2_{calibration}$	RMSECV	RMSEP
0.67 à 9.58 %							
1	Oui	Non	9980-4840	7	0.99638	0.486	0.235
25	Oui	Non	7258-6611 & 5382-4935	6	0.99431	0.468	0.264
0.67 à 5.83 %							
61	Oui	Non	9980-4840	6	0.99708	0.166	0.211
73	Oui	Non	7143-6667 & 5556-4600	6	0.99702	0.172	0.292

Les RMSEP ont été calculés seulement pour ces quatre modèles, en raison du temps requis pour calculer ce paramètre pour tous les modèles construits. L'évaluation de tous ces modèles chimiométriques a permis la détermination de plusieurs caractéristiques spécifiques à ce produit. En effet, les modèles les plus performants sont obtenus en n'utilisant pas de dérivées ($1^{ère}$ ou $2^{ème}$), mais seulement les spectres bruts. De même, les meilleurs modèles ne requièrent pas de lissage, mais uniquement un SNV comme prétraitement. Cette observation est probablement due à la différence de taille existant entre les particules et un SNV permet d'éliminer cet effet visible sur les spectres acquis. Enfin, utiliser une région spectrale couvrant davantage que seulement les régions où l'eau absorbe fortement semble avoir un effet positif sur la performance du modèle.

Pour ce produit, le meilleur modèle chimiométrique est le numéro 61 présenté dans le Tableau 5.2. En effet, les RMSEC, RMSECV et RMSEP associés à ce modèle sont les plus petits et le R^2 est près d'un. Par conséquent, c'est ce modèle qui a été évalué en production (voir section 5.2). La courbe de calibration est présentée à la Figure 5.2, tandis que la corrélation entre les prédictions par le spectromètre et les valeurs de référence avec les données utilisées pour la validation est présentée à la Figure 5.3.

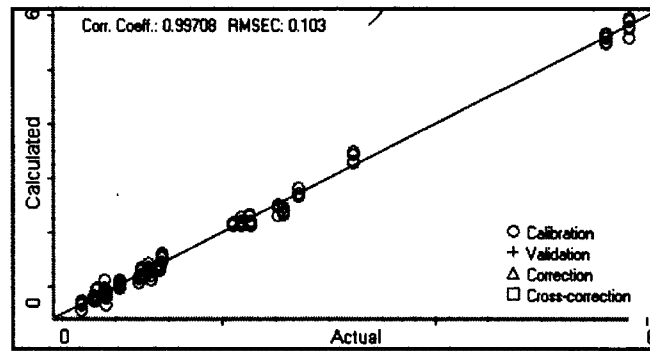


Figure 5.2 : Courbe de calibration pour le supplément vitaminé

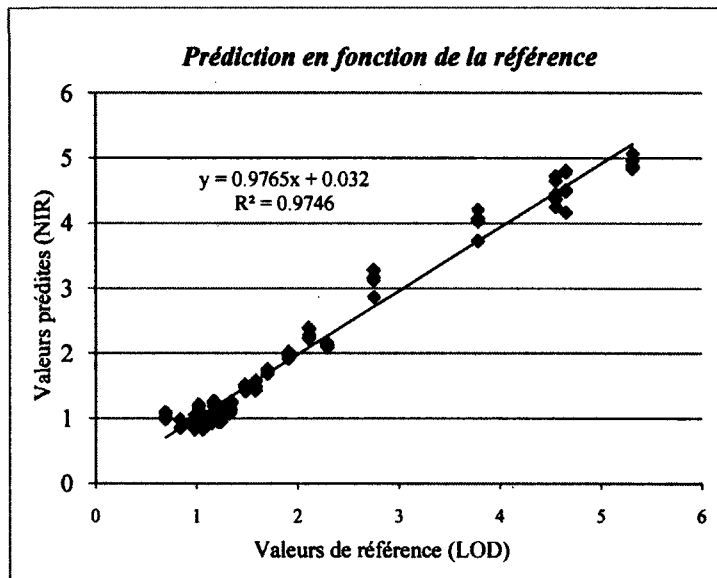


Figure 5.3 : Validation du modèle pour le supplément vitaminé

Les valeurs prédites (NIR) sont fortement corrélées aux valeurs de référence (LOD), puisque la pente de la droite et le R^2 sont près d'un. De plus, les échantillons sont bien distribués tout au long de l'intervalle d'humidité étudié, ce permet l'obtention de résultats plus représentatifs.

L'effet du prétraitement appliqué (SNV) peut être observé aux Figure 5.4 (avant) et Figure 5.5 (après).

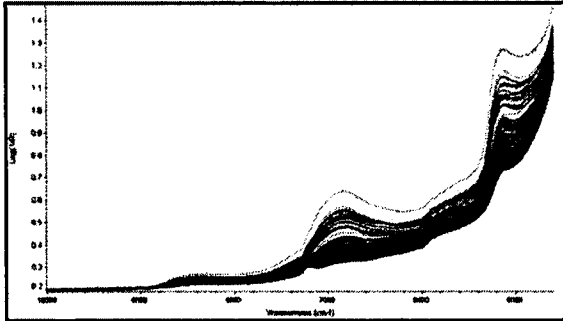


Figure 5.4 : Spectres avant prétraitement pour le supplément vitaminé

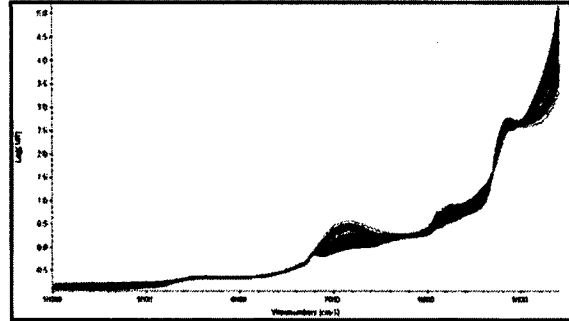


Figure 5.5 : Spectres après prétraitement pour le supplément vitaminé

5.1.2. Pour l'anti-inflammatoire

Un exemple de spectres acquis à différents temps de séchage pour ce produit est présenté à la Figure 5.6.

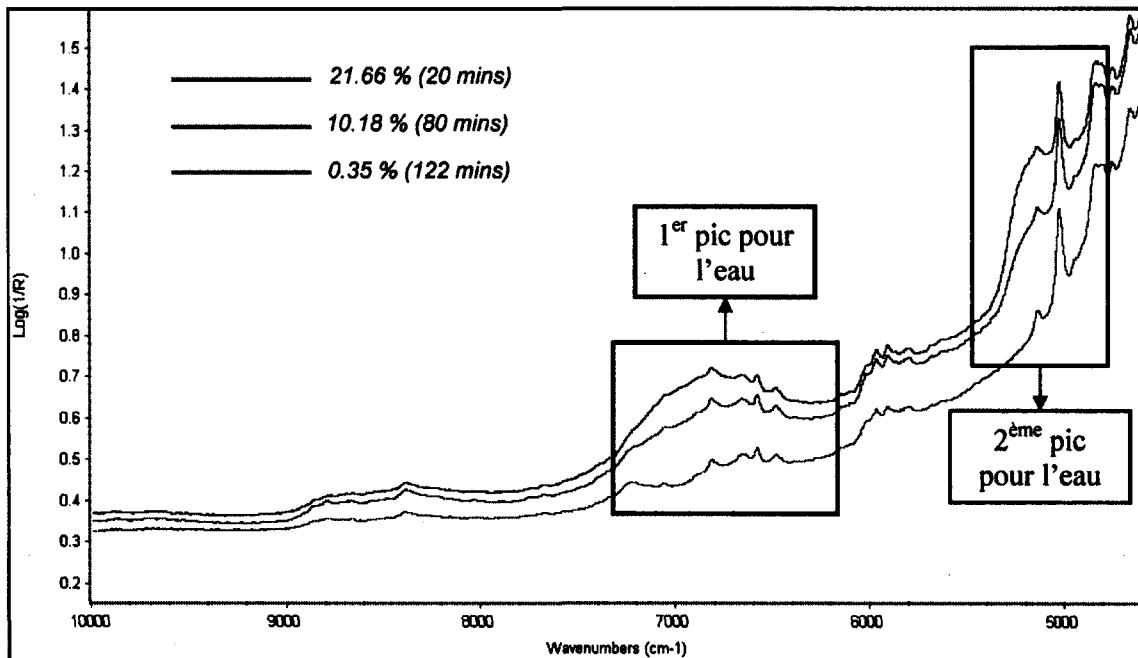


Figure 5.6 : Exemple de spectres acquis pour l'anti-inflammatoire

Tout comme dans le cas du supplément vitaminé, les régions où l'eau absorbe fortement (autour de 6900 cm^{-1} et 5160 cm^{-1}) sont facilement visibles pour ces spectres. Par ailleurs, ces spectres montrent clairement que les pics d'absorption de l'eau cachent certains pics plus petits et étroits associés aux autres ingrédients de la formulation ; ces derniers apparaissent lorsque le niveau de l'eau dans l'échantillon est à son plus bas.

Les valeurs de référence obtenues à l'aide de tests LOD pour chaque échantillon collecté pour les données de calibration et de validation sont présentées à l'Annexe F. Tel que mentionné précédemment, cinq spectres NIR étaient acquis pour chaque échantillon utilisé pour la calibration, tandis que les échantillons utilisés pour la validation étaient scannés uniquement une fois chacun par le spectromètre. Différents modèles chimiométriques ont été évalués selon la méthodologie décrite à la section 3.1.2 et les détails de ceux-ci sont présentés à l'Annexe D. Les prétraitements testés étaient les mêmes que ceux détaillés dans le Tableau 5.1 et encore une fois, les régressions étaient toutes de type PLS.

Tout comme dans le cas du supplément vitaminé, l'influence des intervalles d'humidité et des régions spectrales utilisés pour construire le modèle chimiométrique a été évaluée. De même, pour chaque modèle chimiométrique construit, le coefficient de corrélation (R^2), le RMSEC, le RMSECV ainsi que le RMSEP étaient évalués. Pour chacun des deux intervalles d'humidité étudiés, les deux modèles chimiométriques les plus performants sont présentés dans le Tableau 5.3.

Tableau 5.3 : Meilleurs modèles pour l'anti-inflammatoire

# Modèle	SNV	Dérivées	Lissage	Régions (cm^{-1})	# PCs	R^2_{cal}	RMSECV	RMSEP
0.36 à 7.69 %								
25	Oui	Non	Non	7258-6611 & 5382-4935	4	0.97769	0.801	0.435
44	Non	Non	Oui	7300-7050 & 5500-5150	5	0.97223	0.802	0.332
0.36 à 3.80 %								
62	Oui	Non	Non	9980-4840	2	0.98134	0.316	0.280
88	Oui	1 ^{ère} dérivée	Oui	7143-6667 & 5556-4600	3	0.98709	0.310	0.180

Les RMSEP ont été calculés seulement pour ces quatre modèles, en raison du temps requis pour calculer ce paramètre pour tous les modèles construits. L'évaluation de tous ces modèles chimiométriques a permis la détermination de caractéristiques spécifiques à ce produit. Ainsi, le modèle chimiométrique le plus performant (numéro 88) requiert une première dérivée et sur les quatre modèles présentés dans le tableau précédent, trois nécessitent un SNV comme prétraitement. Les pics d'absorption de l'eau pour l'anti-inflammatoire sont plus étroits que dans le cas du supplément vitaminé ; cette différence peut s'expliquer par le fait que l'environnement chimique des molécules d'eau est différent pour les deux produits et qu'il y a davantage d'ingrédients dans la formulation de l'anti-inflammatoire que dans celle du supplément vitaminé. Plus le pic d'absorption de l'eau est étroit, plus sa dérivée est importante et plus l'effet de ce prétraitement est significatif sur les résultats obtenus. Le lissage semble aussi être un paramètre significatif, puisque le modèle chimiométrique le plus performant (numéro 88) requiert ce prétraitement. Enfin, utiliser seulement les régions spectrales où l'eau absorbe fortement plutôt que le spectre complet semble influencer de façon positive la performance du modèle.

Pour ce produit, le meilleur modèle chimiométrique est le numéro 88 présenté dans le tableau précédent. En effet, les RMSEC, RMSECV et RMSEP associés à ce modèle sont les plus petits et le R^2 est près d'un. La courbe de calibration est présentée à la Figure 5.7, tandis que la corrélation entre les prédictions par le spectromètre et les valeurs de référence avec les données utilisées pour la validation est présentée à Figure 5.8.

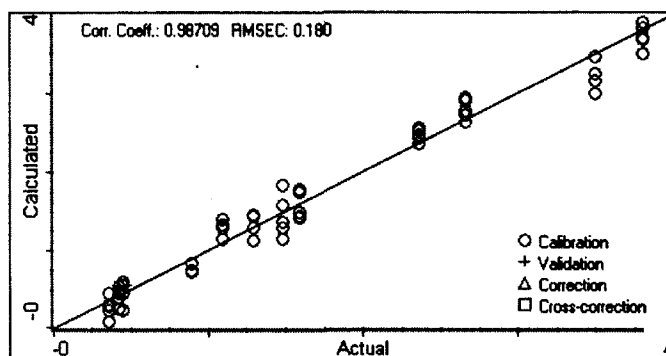


Figure 5.7 : Courbe de calibration pour l'anti-inflammatoire

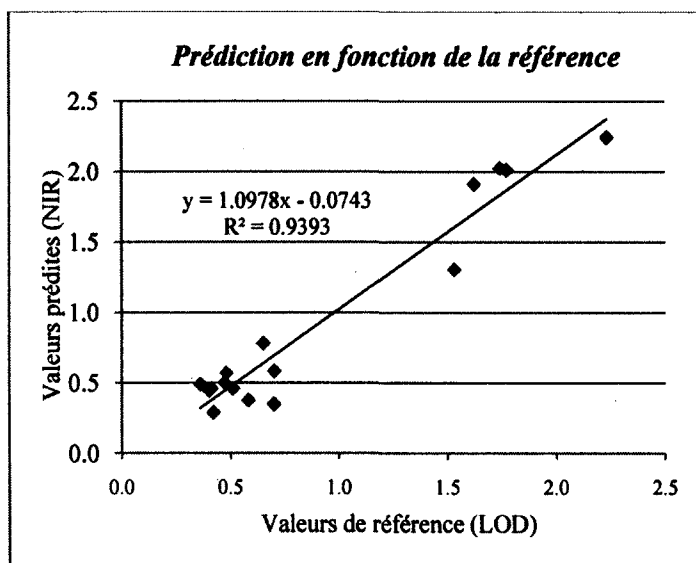


Figure 5.8 : Validation du modèle pour l'anti-inflammatoire

Tel que mentionné précédemment, les données utilisées pour la calibration proviennent de lots de développement, tandis que celles utilisées pour la validation du modèle proviennent de lots de validation. Ainsi, la plage d'humidité couverte pour la validation (0.36 à 2.23 %) est légèrement inférieure à celle couverte pour la calibration (0.36 à 3.80 %). De plus, 12 échantillons (scannés cinq fois chacun avec le NIR) ont été utilisés pour la calibration, tandis que 16 échantillons (scannés une fois chacun avec le NIR) ont été utilisés pour la validation. Cette différence peut s'expliquer par la distribution des échantillons recueillis sur la plage d'humidité analysée en fonction des résultats obtenus.

Les valeurs prédites (NIR) sont moins fortement corrélées aux valeurs de référence (LOD) que dans le cas du supplément vitaminé, puisque la pente de la droite et le R^2 sont moins près d'un. De plus, étant donné qu'une quantité plus restreinte d'échantillons a été utilisée, ceux-ci sont davantage distribués aux extrémités de l'intervalle d'humidité étudié et les résultats obtenus peuvent être moins représentatifs.

L'effet des prétraitements appliqués (SNV, 1^{ère} dérivée et lissage) peut être observé aux Figure 5.9 (avant) et Figure 5.10 (après).

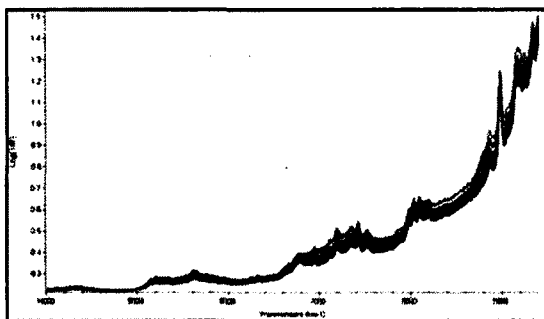


Figure 5.9 : Spectres avant prétraitements pour l'anti-inflammatoire

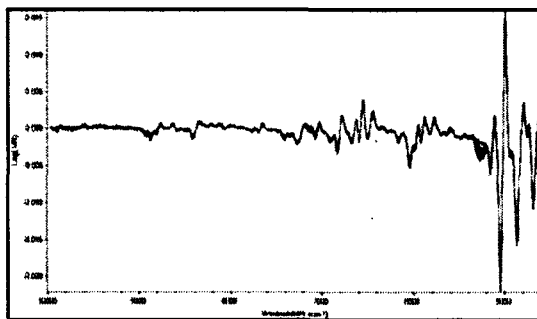


Figure 5.10 : Spectres après prétraitements pour l'anti-inflammatoire

Une courbe de calibration doit être construite pour chaque produit dont l'humidité sera analysée par le spectromètre. Les deux produits utilisés dans le cadre de cette recherche démontrent que chaque poudre a des caractéristiques physiques et chimiques particulières. Ainsi, le supplément vitaminé est composé de petites granules, tandis que l'anti-inflammatoire est constitué d'une poudre fine et peu dense. Par conséquent, les prétraitements utilisés pour construire les modèles chimiométriques sont spécifiques à chaque produit. Il est donc important d'investir le temps nécessaire à l'évaluation des différents prétraitements pour chaque courbe de calibration construite afin de maximiser la performance de celle-ci.

5.2. Évaluation du modèle en production pour le supplément vitaminé

5.2.1. Prédiction avec les deux embouts

La performance du modèle chimiométrique détaillé à la section 5.1.1 a été évaluée en utilisant les deux embouts présentés aux Figure 4.12 et Figure 4.13. Ainsi, différentes parties de séchage réparties sur cinq lots différents ont été suivies avec ces deux embouts. Ces suivis sont présentés ci-après pour chacun des deux embouts et les droites plus foncées représentent la spécification du point de fin de séchage (entre 1.0 et 1.5 %), telle que décrite dans la procédure de fabrication du produit. Les données brutes, soient les humidités prédites par le spectromètre en fonction du temps de séchage, sont présentées à l'Annexe G.

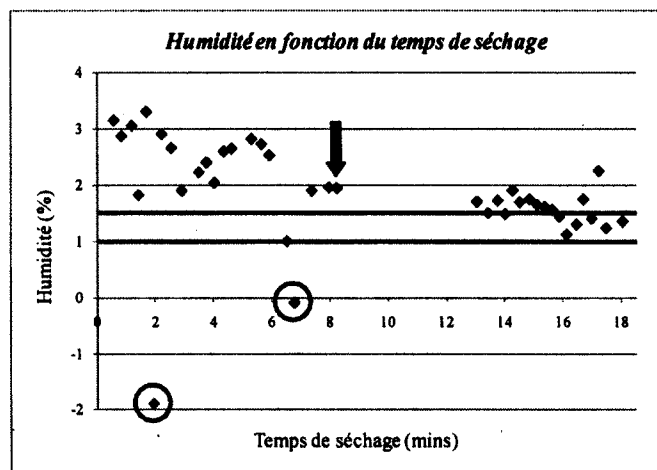
Premier embout

Figure 5.11 : Premier suivi avec le premier embout

Lorsque la température de sortie du lit fluidisé a atteint le point de consigne après environ huit minutes (Figure 5.11), les opérateurs ont arrêté le séchage et ont collecté un échantillon pour réaliser un test LOD. Le spectromètre prédisait que le produit n'était pas encore sec, car l'humidité était encore supérieure à 1.5 % ; cette hypothèse s'est avérée vraie avec le résultat obtenu avec le test LOD. Les opérateurs ont dû sécher à nouveau durant quelques minutes et le spectromètre a bien prédit le point de fin de séchage. Cet exemple illustre que l'utilisation du spectromètre au lieu du test LOD aurait permis de diminuer le temps requis pour sécher cette partie, en raison du temps qui a été nécessaire pour réaliser le test LOD prouvant que le produit n'était pas sec. Les points encadrés constituent des erreurs de prédiction du modèle, puisque les humidités sont négatives. En effet, il y a une grande turbulence à l'intérieur du lit fluidisé et plus particulièrement autour de la sonde. Par conséquent, la poudre se trouvant dans la cuvette de la sonde n'est pas toujours stable et il y a parfois plus d'air que de poudre devant la vitre de saphir. Dans ce cas-là, les spectres sont bruités et les prédictions du modèle sont alors faussées. Un exemple de spectre non bruité et d'un spectre bruité est présenté aux Figure 5.12 et Figure 5.13.

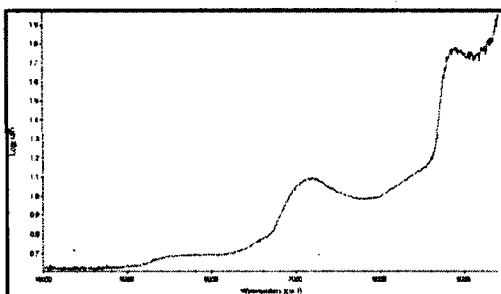


Figure 5.12 : Spectre non bruité pour le supplément vitaminé

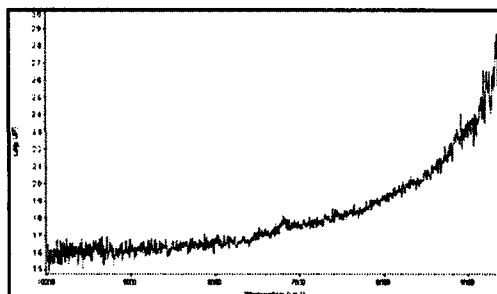


Figure 5.13 : Spectre bruité pour le supplément vitaminé

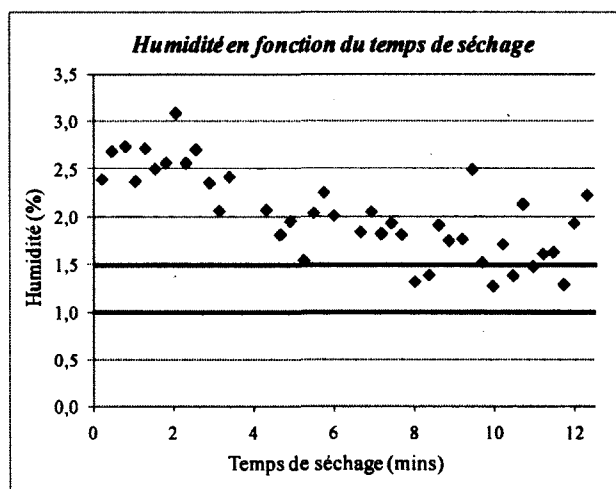


Figure 5.14 : Deuxième suivi avec le premier embout

Durant ce séchage (Figure 5.14), le spectromètre a eu plusieurs difficultés à bien prédire l'humidité de la poudre, car la plupart des spectres acquis étaient bruités, en raison d'une plus grande quantité d'air que de poudre qui se retrouvait devant la sonde. Par conséquent, il y avait une plus grande variation entre les différentes prédictions. Une tendance décroissante peut être observée au travers de ces points ; le spectromètre a donc prédit la fin de séchage, mais ce n'était pas aussi clair que dans le cas précédent.

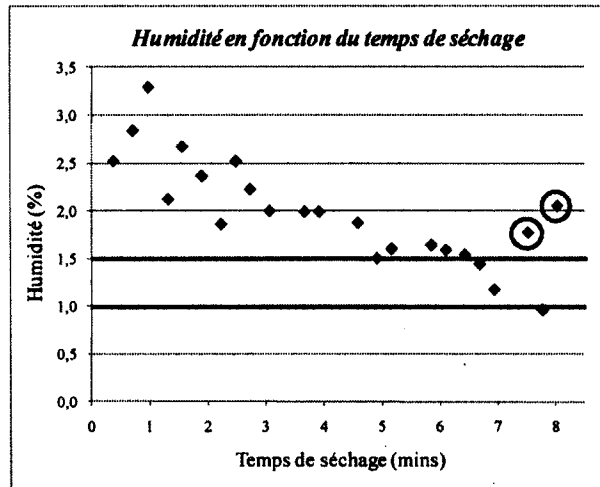


Figure 5.15 : Troisième suivi avec le premier embout

Une plus grande variabilité entre les prédictions peut être observée au début de ce séchage (Figure 5.15) plutôt qu'à la fin de celui-ci. Le spectromètre a bien prédit le point de fin de séchage, malgré les deux points encadrés en rouge qui ne suivent pas la tendance générale. Encore une fois, ceux-ci peuvent être dus à des spectres bruités causés par le comportement chaotique de la poudre à l'intérieur du lit fluidisé. La circulation désordonnée de l'air et de la poudre autour de la sonde peut empêcher la poudre de se stabiliser suffisamment longtemps dans l'embout pour qu'un spectre de bonne qualité puisse être acquis.

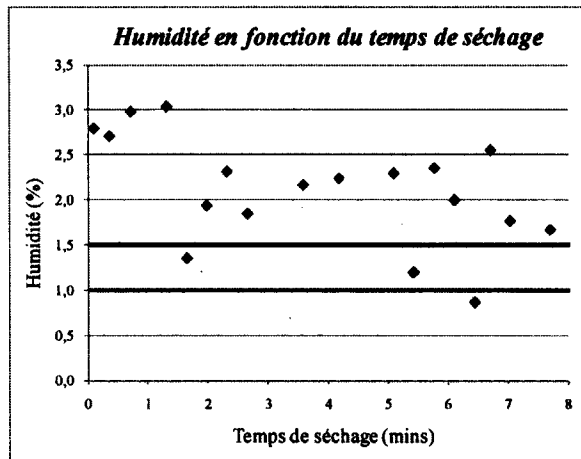


Figure 5.16 : Quatrième suivi avec le premier embout

La plupart des spectres acquis durant ce séchage (Figure 5.16) étaient bruités et c'est pourquoi il y a beaucoup de variation entre les différents points et qu'aucune tendance claire ne peut être observée sur cette courbe de séchage. Après huit minutes de séchage, les opérateurs ont

collecté un échantillon pour effectuer un test LOD ; le produit était sec, mais le spectromètre n'avait pas prédit le point de fin de séchage. Par conséquent, il y avait plus souvent plus d'air que de poudre devant la vitre de saphir probablement en raison d'une turbulence de la poudre plus élevée que la normale.

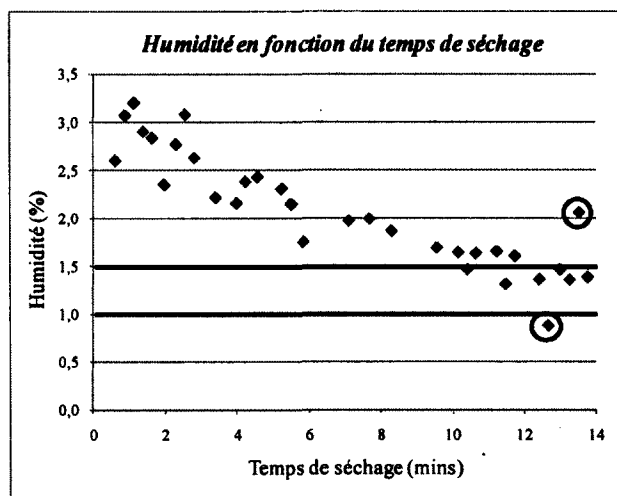


Figure 5.17 : Cinquième suivi avec le premier embout

Une tendance décroissante peut être clairement observée sur cette courbe de séchage (Figure 5.17). Lorsque les opérateurs ont collecté un échantillon pour un test LOD après quatorze minutes de séchage, le produit était sec, tel que prédit par le spectromètre. Les deux points encadrés en rouge ne suivent toutefois pas parfaitement cette tendance ; encore une fois, ceux-ci peuvent être dus à des spectres bruités.

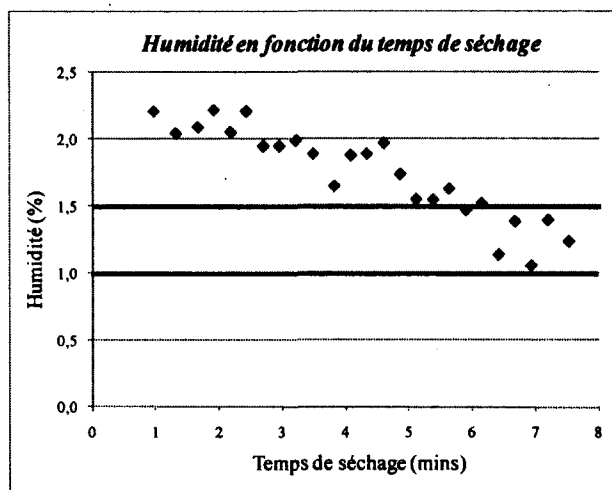


Figure 5.18 : Sixième suivi avec le premier embout

Le spectromètre a eu quelques difficultés à acquérir les spectres au début du séchage (Figure 5.18), d'où l'absence de données durant la première minute. Le point de fin de séchage a toutefois été bien prédit et le produit était sec lorsque les opérateurs ont arrêté le séchage après huit minutes. Durant ce suivi, la turbulence de la poudre était probablement moindre, car aucun point aberrant n'a été observé.

Ce premier embout est sensible à la turbulence de la poudre dans le lit fluidisé ; lorsque celle-ci est trop élevée, des spectres bruités sont obtenus et les prédictions par le spectromètre ne sont pas aussi exactes que les valeurs obtenues avec la méthode de référence. Ceci peut être dû à la géométrie de l'embout : il est possible que la cuvette soit trop profonde et pas assez large, ce qui empêcherait la poudre de se stabiliser à l'intérieur de celle-ci.

Deuxième embout

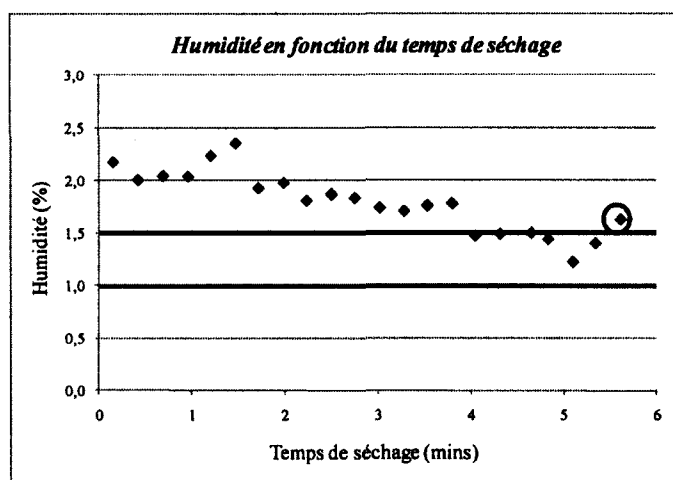


Figure 5.19 : Premier suivi avec le deuxième embout

Contrairement au premier embout, il y a peu de variation entre les prédictions et une décroissance constante de l'humidité est observée tout au long du séchage (Figure 5.19). Le spectromètre a bien prédit la fin de séchage, qui a été confirmée avec le test LOD réalisé par les opérateurs. Le point encerclé en rouge ne suit toutefois pas la tendance ; celui-ci peut être dû à la précision de la prédiction par le spectromètre, qui est de $\pm 0.2\%$.

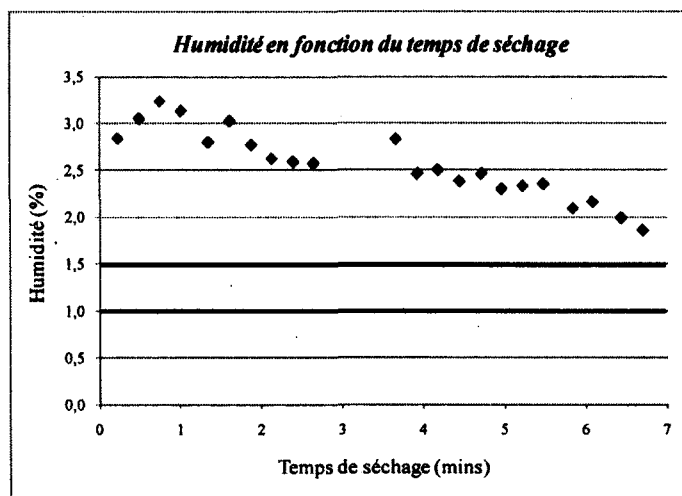


Figure 5.20 : Deuxième suivi avec le deuxième embout

Durant ce séchage (Figure 5.20), le spectromètre a eu quelques difficultés à acquérir des spectres, d'où l'absence de données entre les troisième et quatrième minutes. Une décroissance constante de l'humidité est toutefois visible et le spectromètre prédisait que le produit n'était pas sec lorsque les opérateurs ont arrêté le séchage après la septième minute. Le test LOD réalisé par la suite a confirmé la prédiction par le spectromètre et les opérateurs ont dû continuer le séchage ; la sonde n'a toutefois pas été installée à nouveau et par conséquent, la fin de séchage n'a pas été suivie avec l'instrument.

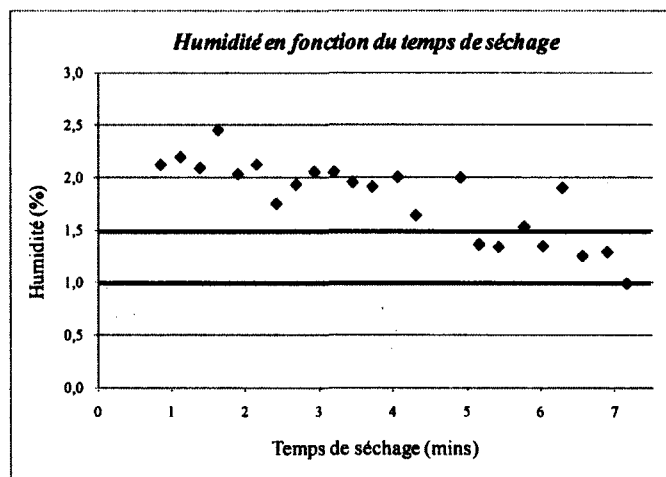


Figure 5.21 : Troisième suivi avec le deuxième embout

Contrairement aux deux premières parties suivies avec cet embout, une plus grande variation entre les prédictions est observée (Figure 5.21). Celle-ci pourrait être due à une plus grande turbulence de la poudre à l'intérieur du lit fluidisé. Par ailleurs, le spectromètre a été incapable

d'acquérir des spectres avant la première minute de séchage. La fin de séchage a toutefois été bien prédite et le produit était sec lorsque les opérateurs ont effectué leur test LOD après la septième minute de séchage.

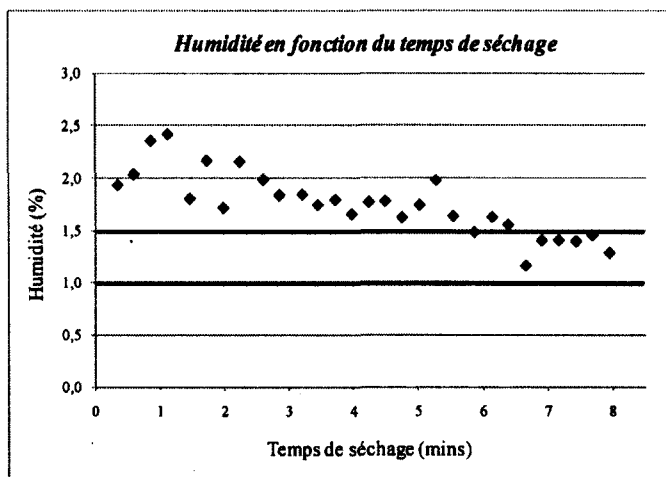


Figure 5.22 : Quatrième suivi avec le deuxième embout

Durant ce séchage (Figure 5.22), il y a une plus grande variabilité entre les prédictions au début plutôt qu'à la fin de celui-ci. Une décroissance constante de l'humidité est néanmoins observable et le spectromètre a bien prédit la fin de séchage, qui a été confirmée par un test LOD réalisé par les opérateurs après la huitième minute de séchage.

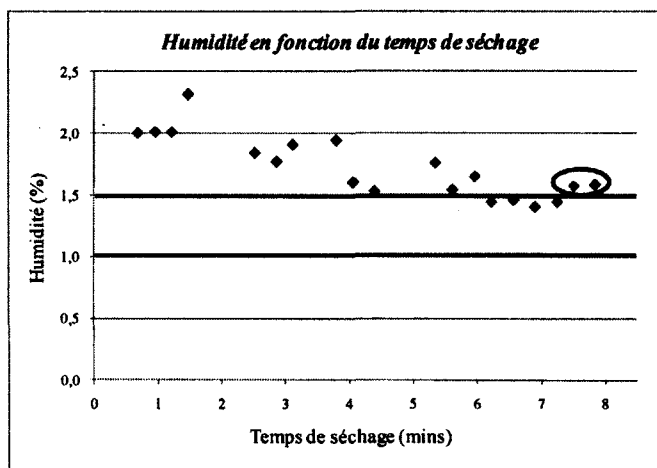


Figure 5.23 : Cinquième suivi avec le deuxième embout

Durant ce séchage (Figure 5.23), le spectromètre a eu plusieurs difficultés à acquérir des spectres, ce qui explique l'absence de plusieurs données jusqu'à la cinquième minute. Par ailleurs, une grande variabilité entre les prédictions peut être observée. Il est possible qu'il y

ait eu une plus grande turbulence autour de la sonde, ce qui aurait fait en sorte qu'il y aurait eu plus d'air que de poudre devant la vitre de saphir et donc davantage de spectres bruités. Enfin, les deux derniers points encadrés en rouge peuvent être dus à la précision de la méthode, car ils sont près des prédictions précédentes. Le produit était sec après la huitième minute de séchage, tel que confirmé par le test LOD.

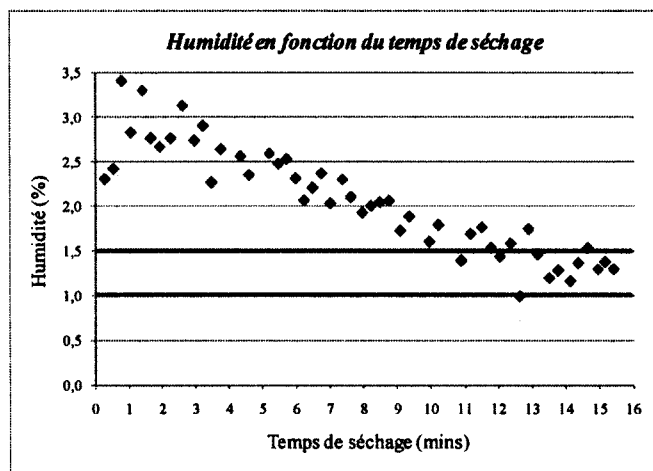


Figure 5.24 : Sixième suivi avec le deuxième embout

Une décroissance linéaire de l'humidité peut clairement être observée tout au long du séchage (Figure 5.24). Le spectromètre a bien prédit le point de fin de séchage et celui-ci a été confirmé par le test LOD effectué. De plus, les opérateurs auraient pu arrêter le séchage autour de la quatorzième minute, car le produit était déjà sec selon les prédictions du spectromètre.

Ce deuxième embout est moins sensible que le premier au comportement chaotique de la poudre dans le lit fluidisé. Ainsi, des variations plus petites entre les prédictions ont été observées et pour toutes les parties suivies complètement, les points de fin de séchage ont été bien prédits par le spectromètre. Par conséquent, les valeurs prédites par le spectromètre sont aussi précises que les valeurs obtenues par la méthode de référence. La géométrie de cet embout permettrait donc à la poudre de se stabiliser durant l'acquisition du spectre et la lecture ne serait pas trop affectée par la turbulence de la poudre autour de la sonde.

5.2.2. Évaluation de l'homogénéité dans le bol du lit fluidisé

Durant tous les suivis réalisés avec les deux embouts, 26 échantillons ont été collectés dans le but de comparer les valeurs prédites par le spectromètre avec celles obtenues avec la méthode de référence.

Tel qu'illustré sur la Figure 5.25, la sonde n'est pas installée au même endroit dans le bol du lit fluidisé que l'échantillonneur utilisé pour collecter les échantillons sur lesquels les tests LOD sont réalisés. Ainsi, lors d'une analyse en ligne, les spectres sont acquis sur des échantillons différents de ceux qui sont analysés par la méthode de référence. Par conséquent, ces échantillons ont des humidités différentes, car l'humidité de la poudre n'est pas homogène partout dans le bol. Lors d'une analyse hors ligne, les spectres sont acquis sur les échantillons collectés pour les tests LOD ; les analyses par le spectromètre et par la méthode de référence sont donc réalisées sur les mêmes échantillons. Le but de cette section est donc de démontrer qu'une analyse en ligne ne peut pas être aussi performante qu'une analyse hors ligne. Aucune différenciation n'a été faite par rapport à l'embout utilisé pour acquérir les spectres en ligne et hors ligne.



Figure 5.25 : Endroits où la sonde et l'échantillonneur sont installés

Analyse en ligne

Pour tous les échantillons collectés, les valeurs obtenues avec les tests LOD ainsi que les valeurs prédites en ligne par le spectromètre sont présentées dans le Tableau 5.4. Ces analyses n'ont pas été réalisées sur les mêmes échantillons.

Tableau 5.4 : Valeurs LOD et NIR obtenues sur des échantillons différents (en ligne)

	2.46	2.64	2.91	2.58
	0.81	1.62	1.18	1.45
	0.99	1.44	1.51	1.72
	1.32	1.71	1.52	1.65
	1.12	1.12	1.16	1.53
	1.31	1.55	1.77	2.03

Une courbe a été construite en utilisant les valeurs LOD comme variable indépendante et les valeurs NIR comme variable dépendante (Figure 5.26). Un coefficient de corrélation (R^2) et un RMSEP ont été calculés pour cette courbe.

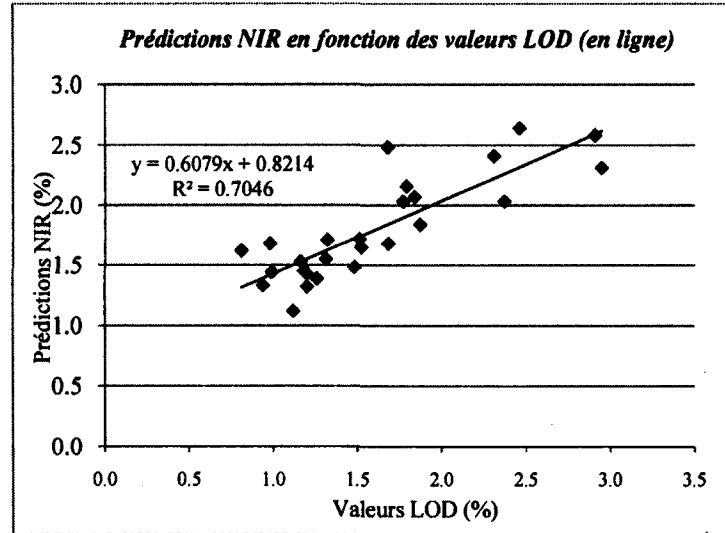


Figure 5.26 : Prédictions NIR en fonction des valeurs LOD (en ligne)

Les valeurs de R^2 et de RMSEP obtenues sont respectivement de 0.705 et de 0.374. Par rapport à la courbe de calibration construite (numéro 61, Tableau 5.2), le R^2 est inférieur et le RMSEP est légèrement supérieur. Toutefois, la méthodologie utilisée pour la construction de la courbe de calibration était différente, car il s'agissait d'une analyse hors ligne. De plus,

moins d'échantillons ont été utilisés pour la calibration et les lectures par le spectromètre comportaient des répliques pour chaque échantillon analysé. Cet exemple illustre qu'une moins bonne corrélation entre la méthode de référence et le spectromètre est obtenue lors d'une analyse en ligne, car les échantillons analysés par ces deux méthodes ont des caractéristiques physiques et chimiques différentes. Ainsi, l'humidité de la poudre n'est pas homogène partout dans le bol et cette hétérogénéité peut être due à la fluidisation désordonnée de la poudre dans le lit fluidisé.

Analyse hors ligne

Pour tous les échantillons collectés, les valeurs obtenues avec les tests LOD ainsi que les valeurs prédites hors ligne par le spectromètre sont présentées dans le Tableau 5.5. Ces analyses ont été réalisées sur les mêmes échantillons.

Tableau 5.5 : Valeurs LOD et NIR obtenues sur les mêmes échantillons (hors ligne)

	2.46	2.54		2.91	2.72
	0.81	1.29		1.18	1.61
	0.99	1.40		1.51	1.46
	1.32	1.34		1.52	1.57
	1.12	1.40		1.16	1.25
	1.31	1.28		1.77	1.72

Tout comme pour l'analyse en ligne, une courbe a été construite en utilisant les valeurs LOD comme variable indépendante et les valeurs NIR comme variable dépendante (Figure 5.27). Un coefficient de corrélation (R^2) et un RMSEP ont aussi été calculés pour cette courbe.

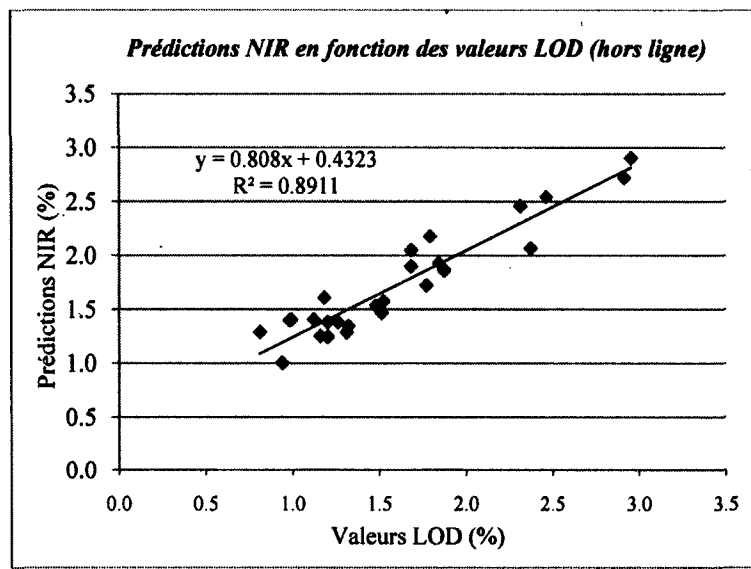


Figure 5.27 : Prédictions NIR en fonction des valeurs LOD (hors ligne)

Les valeurs de R^2 et de RMSEP obtenues sont respectivement de 0.891 et de 0.233. Par rapport à la courbe de calibration construite (numéro 61, Tableau 5.3), le R^2 est légèrement inférieur et le RMSEP est comparable. Des méthodologies similaires ont été utilisées pour les deux analyses hors ligne, mais moins d'échantillons ont été collectés pour la calibration et ceux-ci étaient scannés cinq fois chacun par le spectromètre. Il est donc logique d'obtenir des résultats semblables pour ces deux études. Une analyse hors ligne permet donc une meilleure corrélation entre la méthode de référence et les prédictions par le spectromètre, car les échantillons analysés sont les mêmes.

Cette investigation a été réalisée pour démontrer que l'humidité de la poudre n'est pas la même partout dans le bol. Une analyse hors ligne permet donc de maximiser la performance du modèle chimiométrique construit. Néanmoins, d'un point de vue pratique, une analyse hors ligne ne permet pas l'optimisation du temps de production, puisque cette méthode nécessite l'arrêt du séchage à chaque fois qu'un spectre doit être acquis. En utilisant ce type d'analyse, un des objectifs de l'utilisation du spectromètre en remplacement de la méthode de référence, soit celui de diminuer le temps de production tout en s'assurant que le produit soit de qualité constante, n'est donc pas atteint.

5.3. Analyse des résultats du plan d'expériences

5.3.1. Pour le supplément vitaminé

Tel que mentionné précédemment, 8 essais ont été réalisés pour l'analyse de ce plan d'expériences où les facteurs étaient l'angle et la hauteur de la sonde dans le bol du lit fluidisé. De plus, le nombre moyen de scans/spectre était fixé à 2 et l'embout utilisé était celui présenté à la Figure 4.13. Deux réponses ont été calculées, soient la moyenne des erreurs relatives ainsi que le RSD des erreurs relatives. Afin de pouvoir calculer des réponses pour analyser ce plan d'expériences, cinq échantillons par essai étaient collectés. Pour chacun de ceux-ci, les valeurs LOD ainsi que NIR sont présentées à l'Annexe H, tout comme les erreurs relatives, les écarts-types, les RSD et les courbes de séchage. De même, les résultats obtenus pour les deux réponses sont présentées dans le Tableau 5.6.

Tableau 5.6 : Réponses obtenues pour le supplément vitaminé

	20	10	0.276	81.809
	20	35	0.745	88.613
	0	23	0.186	83.633
	20	35	0.818	56.159

Ces réponses ont ensuite été analysées avec *Statistica*© afin de déterminer si l'angle et/ou la hauteur étaient des facteurs significatifs. Pour ce faire, la normalité des données était tout d'abord étudiée et une transformation Box-Cox (voir Annexe BANNEXE B pour une explication du test statistique) était appliquée si nécessaire. Cette analyse préliminaire est présentée à l'Annexe H. Par la suite, une analyse ANOVA permettait de déterminer si les facteurs étaient significatifs ou non en utilisant la *p-value*.

Les résultats obtenus avec l'analyse ANOVA pour la première réponse sont présentés dans le Tableau 5.7, en utilisant un intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 5.7 : Analyse ANOVA pour la moyenne des erreurs relatives pour le supplément vitaminé

Effect Estimates; Var.:Y3^2; R-sqr=.99989; Adj.:.99975 (Reponse TQ) 2 factors at two levels; MS Pure Error=.0125165 DV: Y3^2: =(v7)^2						
Factor	Effect	Std.Err. Pure Err.	t(3)	p	-95.% Cnf.Limt	+95.% Cnf.Limt
Mean/Interc.	5.2983	0.048444	109.370	0.000002	5.1442	5.45251
Curvatr.	-10.5462	0.185527	-56.844	0.000012	-11.1366	-9.95577
(1)Height	10.3826	0.096888	107.160	0.000002	10.0742	10.69092
(2)Angle	-9.9084	0.096888	-102.266	0.000002	-10.2168	-9.60008
1 by 2	-9.8467	0.096888	-101.629	0.000002	-10.1550	-9.53833

La valeur du R^2 est similaire à celle du R^2_{aj} , ce qui signifie que les données sont bien modélisées par cette régression. De plus, la hauteur et l'angle sont des facteurs significatifs, car leurs *p-values* associées sont de 0.000002, ce qui est largement inférieur à 0.05. La moyenne des erreurs relatives permet de mesurer l'exactitude de la prédiction par le spectromètre ; par conséquent, celle-ci est influencée par la hauteur et l'angle de la sonde dans le bol du lit fluidisé. La valeur associée à la *Pure Error* est faible, ce qui signifie que la différence observée entre les réplicas est bien modélisée par la régression.

Les résultats obtenus avec l'analyse ANOVA pour la deuxième réponse sont présentés dans le Tableau 5.8, en utilisant un intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 5.8 : Analyse ANOVA pour le RSD des erreurs relatives pour le supplément vitaminé

Effect Estimates; Var.:Y4^-1.5; R-sqr=.93092; Adj.:.83881 (Reponse TQ) 2 factors at two levels; MS Pure Error=.0000004 DV: Y4^-1.5: =(v10)^(-1.5)						
Factor	Effect	Std.Err. Pure Err.	t(3)	p	-95.% Cnf.Limt	+95.% Cnf.Limt
Mean/Interc.	0.002989	0.000273	10.96012	0.001626	0.002121	0.003857
Curvatr.	-0.003197	0.001044	-3.06082	0.054958	-0.006521	0.000127
(1)Height	0.001573	0.000545	2.88291	0.063378	-0.000163	0.003308
(2)Angle	-0.002839	0.000545	-5.20545	0.013779	-0.004575	-0.001103
1 by 2	-0.001136	0.000545	-2.08352	0.128570	-0.002872	0.000599

Encore une fois, la valeur du R^2 est semblable à celle du R^2_{aj} , ce qui signifie que les données sont bien modélisées par cette régression. L'angle est un facteur significatif, car son *p-value* (0.013779) est inférieur à 0.05. La hauteur ne peut pas être considérée comme étant un facteur significatif, même si son *p-value* (0.063378) est près du seuil de décision (0.05). Le RSD permet de mesurer la précision de la prédiction par le spectromètre ; celle-ci est donc

uniquement influencée par l'angle de la sonde dans le bol du lit fluidisé. Tout comme dans le cas de la première réponse, la valeur associée à la *Pure Error* est faible ; la différence observée entre les réplicas est donc bien modélisée par la régression

Les différentes courbes de séchage obtenues (voir Annexe H) permettent aussi de mieux comprendre le système complexe qu'est le lit fluidisé. Lorsque la poudre est au repos, son niveau correspond à la hauteur du milieu, soit celle de 23 cm. Si la sonde est installée à la hauteur la plus élevée, soit celle de 35 cm, l'acquisition spectrale est difficile et ce, peu importe l'angle de la sonde. En effet, lors de ces essais (3^{ième}, 4^{ième} et 8^{ième}), aucune tendance générale n'est observée et il arrive parfois que des prédictions négatives soient obtenues. Les particules les plus fines sont localisées à la hauteur la plus élevée et celles-ci sont entraînées plus facilement par la turbulence de l'air dans le bol. Par conséquent, les risques d'avoir une plus grande quantité d'air que de poudre devant la sonde sont plus importants, ce qui augmente la probabilité d'obtenir des spectres bruités et donc des prédictions inexactes. La différence entre un spectre bruité et un spectre non bruité est présentée aux Figure 5.12 et Figure 5.13. Par ailleurs, l'interprétation des essais répliqués (1^{er} et 7^{ième} essais, 4^{ème} et 8^{ième} essais ainsi que 5^{ième} et 6^{ième} essais) est complexe. Par exemple, pour le premier essai, aucune tendance décroissante de l'humidité en fonction du temps n'est observée. Or, pour le réplica de cet essai, qui est le septième, une courbe de séchage décroissante est facilement visible. Par conséquent, certains paramètres autres que ceux étudiés dans ce plan d'expériences influencent le procédé de séchage ainsi que le temps requis pour sécher tout le produit. L'analyse de ce plan d'expériences n'a pas permis la détermination d'une hauteur et d'un angle optimaux, mais il a été constaté qu'une sonde installée à une hauteur supérieure au niveau de la poudre au repos augmente la probabilité d'obtenir des spectres bruités et donc des prédictions erronées.

Un des objectifs de l'évaluation de ce plan d'expériences dans le lit fluidisé au laboratoire était aussi de vérifier si le nombre moyen de scans/spectre utilisé pour tester la performance du modèle en production ainsi que l'embout présenté à la Figure 4.13 étaient aussi efficaces à petite échelle. Pour tous les essais réalisés aux hauteurs de 10 cm et de 23 cm et excepté pour le premier essai, le modèle a toujours bien prédit le point de fin de séchage et il y avait peu de variation entre les différentes prédictions tout au long du séchage. De plus, aucun collage de la

poudre sur l'embout n'a été observé. Par conséquent, la mise à l'échelle pour ces deux paramètres, soient le nombre moyen de scans/spectre ainsi que l'embout, a bien fonctionné.

La performance du modèle chimiométrique dans le lit fluidisé au laboratoire n'a pas été quantifiée à l'aide de tests statistiques tels que la détermination du R^2 ou encore le RMSEP. En effet, la plupart des combinaisons de facteurs n'étaient évaluées qu'une seule fois et des tests statistiques réalisés sur chacun des essais n'auraient pas permis l'obtention d'une conclusion robuste. De même, les résultats obtenus par rapport aux réplicas sont difficilement quantifiables et analysables en raison de la complexité du système à l'intérieur du lit fluidisé.

Les résultats obtenus avec l'évaluation de ce plan d'expériences sont applicables uniquement pour ce produit et sous les conditions détaillées précédemment. L'évaluation d'un autre plan d'expériences avec un produit différent dans la section suivante démontre que les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés. Pour diminuer la complexité du système, plusieurs paramètres, comme par exemple la variabilité de la température et de l'humidité de l'air ambiant, n'ont pas été pris en compte dans ce plan d'expériences évalué. Or, suite aux résultats obtenus, il semblerait que certains de ceux-ci influenceraient les prédictions par le spectromètre.

5.3.2. Pour l'anti-inflammatoire

Tel que mentionné précédemment, 12 essais ont été réalisés pour l'analyse de ce plan d'expériences où les facteurs étaient l'angle et la hauteur de la sonde dans le bol du lit fluidisé ainsi que le nombre moyen de scans/spectre. De plus, aucun embout n'a été utilisé pour l'acquisition spectrale. Tout comme dans le cas du supplément vitaminé, deux réponses ont été calculées, soient la moyenne des erreurs relatives ainsi que le RSD des erreurs relatives. Afin de pouvoir calculer des réponses pour analyser ce plan d'expériences, cinq échantillons par essai étaient collectés. Pour chacun de ceux-ci, les valeurs LOD ainsi que NIR sont présentées à l'Annexe I, tout comme les erreurs relatives, les écart-types, les RSD et les courbes de séchage. De même, les résultats obtenus pour les deux réponses sont présentées dans le Tableau 5.9.

Tableau 5.9 : Réponses obtenues pour l'anti-inflammatoire

	-20	10	8	0.348	31.209
	-20	10	32	1.270	30.155
	20	35	8	9.511	74.095
	20	35	32	0.186	100.172
	20	10	8	0.126	80.393
	20	35	8	3.413	49.369

Ces réponses ont ensuite été analysées avec *Statistica*© afin de déterminer si l'angle et/ou la hauteur et/ou le nombre moyen de scans/spectre étaient des facteurs significatifs. Pour ce faire, la normalité des données était tout d'abord étudiée et une transformation Box-Cox était appliquée si nécessaire. Cette analyse préliminaire est présentée à l'Annexe I. Par la suite, une analyse ANOVA permettait de déterminer si les facteurs étaient significatifs ou non en utilisant la *p-value*.

Les résultats obtenus avec l'analyse ANOVA pour la première réponse sont présentés dans le Tableau 5.10, en utilisant un intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 5.10 : Analyse ANOVA pour la moyenne des erreurs relatives pour l'anti-inflammatoire

Effect Estimates; Var.:Y1^0.5; R-sqr=.90579; Adj:.65457 (Robax_v2) 3 factors at two levels; MS Pure Error=.5023479 DV: Y1^0.5: =(v4)^(0.5)						
Factor	Effect	Std.Err. Pure Err	t(3)	p	-95.% Cnf.Limt	+95.% Cnf.Limt
Mean/Interc.	1.69974	0.234402	7.25138	0.005411	0.95377	2.445710
Curvatr.	-1.58214	1.106559	-1.42978	0.248131	-5.10371	1.939424
(1)Height	0.62391	0.468804	1.33085	0.275347	-0.86804	2.115850
(2)Angle	0.12696	0.468804	0.27082	0.804096	-1.36498	1.618904
(3)Scans	0.28795	0.468804	0.61421	0.582515	-1.20400	1.779889
1 by 2	-1.25336	0.468804	-2.67352	0.075464	-2.74530	0.238588
1 by 3	-1.54274	0.468804	-3.29081	0.046050	-3.03469	-0.050801
2 by 3	0.41782	0.468804	0.89124	0.438461	-1.07413	1.909760
1*2*3	-1.19745	0.468804	-2.55427	0.083631	-2.68939	0.294494

La valeur du R^2_{aj} est éloignée de celle du R^2 , ce qui signifie que les données ne sont pas bien modélisées par cette régression. Suite aux résultats présentés à l'Annexe I, les données ne semblent pas suivre une loi normale, même si une transformation Box-Cox est appliquée. De plus, la valeur associée à la *Pure Error* est supérieure à celle obtenue pour le supplément vitaminé ; dans ce cas-ci, la régression ne modélise donc pas les différences observées entre les réplicas. Par conséquent, il est difficile d'interpréter les résultats associés à ces données. Aucun des trois facteurs, soient la hauteur, l'angle et le nombre moyen de scans/spectre, n'est significatif, car leurs *p-values* associées sont toutes supérieures à 0.05. La moyenne des erreurs relatives permet de mesurer l'exactitude de la prédiction par le spectromètre ; dans le cas de ce produit, celle-ci n'est donc influencée par aucun facteur.

Les résultats obtenus avec l'analyse ANOVA pour la deuxième réponse sont présentés dans le Tableau 5.11, en utilisant un intervalle de confiance de 95 %.

Tableau 5.11 : Analyse ANOVA pour le RSD des erreurs relatives pour l'anti-inflammatoire

Effect Estimates; Var.:Y2^2; R-sqr=.68771; Adj:0. (Robax_v2) 3 factors at two levels; MS Pure Error=106549E2 DV: Y2^2: =(v6)^2						
Factor	Effect	Std. Err. Pure Err	t(3)	p	-95.% Cnf.Limt	+95.% Cnf.Limt
Mean/Interc.	5597.78	1079.528	5.185395	0.013926	2162.2	9033.32
Curvatr.	3400.15	5096.210	0.667192	0.552381	-12818.3	19618.57
(1)Height	3477.52	2159.057	1.610666	0.205636	-3393.6	10348.60
(2)Angle	1109.72	2159.057	0.513986	0.642726	-5761.4	7980.81
(3)Scans	1938.41	2159.057	0.897806	0.435452	-4932.7	8809.50
1 by 2	-1784.69	2159.057	-0.826607	0.469069	-8655.8	5086.39
1 by 3	1657.41	2159.057	0.767654	0.498580	-5213.7	8528.49
2 by 3	-59.85	2159.057	-0.027719	0.979627	-6930.9	6811.23
1*2*3	2534.77	2159.057	1.174018	0.325105	-4336.3	9405.85

Dans ce cas-ci, le logiciel n'a pu déterminer une valeur pour le R^2_{aj} et le R^2 obtenu est faible. Par ailleurs, les résultats présentés à l'Annexe I démontrent que les données ne suivent pas une loi normale, même si une transformation Box-Cox est appliquée. De plus, la valeur associée à la *Pure Error* est élevée ; par conséquent, les données ne sont pas bien modélisées par cette régression. Tout comme dans le cas de la première réponse, il est difficile d'interpréter les résultats associés à ces données. Encore une fois, aucun des trois facteurs, soient la hauteur, l'angle et le nombre moyen de scans/spectre, n'est significatif, car leurs *p-values* associées

sont toutes supérieures à 0.05. Le RSD permet de mesurer la précision de la prédiction par le spectromètre ; dans le cas de ce produit, celle-ci n'est donc influencée par aucun facteur.

Les différentes courbes de séchage obtenues (voir Annexe I) permettent de mieux comprendre le système complexe qu'est le lit fluidisé et aussi la difficulté d'obtenir une réponse spectrale satisfaisante. Les courbes de séchage représentées concernent uniquement les temps de séchage suivis avec le spectromètre et non le temps total de séchage. En effet, le spectromètre éprouvait parfois quelques difficultés à acquérir des spectres, d'où la variation observée pour les temps de séchage des différents essais. En observant les courbes de séchage, il est difficile d'évaluer l'impact de chacun des facteurs sur la performance du modèle. De même, c'est aussi ce qui est observé avec les analyses statistiques réalisées, puisqu'aucun facteur n'est significatif pour les deux réponses évaluées. Toutefois, lors des expérimentations, il a été observé qu'il était difficile d'acquérir en mode dynamique, soit sans l'utilisation d'un embout pour la sonde. En effet, il n'y avait aucune pièce physique qui permettait la stabilisation de la poudre devant la vitre de saphir durant l'acquisition spectrale et deux phénomènes étaient ainsi observés. Premièrement, lorsque la vitesse de la poudre devant la vitre de saphir était trop élevée, le spectromètre était incapable d'acquérir un spectre. Deuxièmement, il y avait parfois une accumulation de poudre qui survenait autour du bout de la sonde ; cette agglomération n'était pas collée sur la sonde, mais les charges électrostatiques étaient trop fortes pour que la fluidisation de la poudre autour puisse briser cet amoncellement. Cette situation survenait souvent lorsque la sonde était à la hauteur la plus élevée, soit celle de 35 cm. Par conséquent, dans ce cas-ci, le spectromètre analysait toujours le même échantillon, d'où les humidités constantes observées sur certaines courbes de séchage. Ces deux phénomènes ont probablement ajouté un biais dans l'évaluation du plan d'expériences et c'est pourquoi aucun des facteurs analysés n'est significatif. Certains paramètres autres que ceux étudiés dans ce plan d'expériences influencent possiblement le procédé de séchage ainsi que le temps requis pour sécher tout le produit. L'analyse de ce plan d'expériences n'a pas permis la détermination d'une hauteur, d'un angle et d'un nombre moyen de scans/spectre optimaux. Toutefois, tout comme dans le cas du supplément vitaminé, il a été constaté qu'une sonde installée à une hauteur supérieure au niveau de la poudre au repos augmente la probabilité d'avoir une acquisition spectrale qui n'est pas représentative. De même, en raison de la vitesse de

fluidisation de la poudre, un nombre élevé de scans/spectre n'est pas représentatif de l'échantillon analysé.

La performance du modèle chimiométrique dans le lit fluidisé au laboratoire n'a pas été quantifiée à l'aide de tests statistiques tels que la détermination du R^2 ou encore le RMSEP. En effet, la plupart des combinaisons de facteurs n'étaient évaluées qu'une seule fois et des tests statistiques réalisés sur chacun des essais n'auraient pas permis l'obtention d'une conclusion robuste. De même, les résultats obtenus par rapport aux réplicas sont difficilement quantifiables et analysables en raison de la complexité du système à l'intérieur du lit fluidisé.

Ces essais ont été réalisés sans embout, afin d'évaluer si des différences existaient entre des acquisitions dynamique et statique. En effet, la plupart des expérimentations publiées ont été effectuées en mode statique, d'où l'intérêt de tenter d'acquérir en mode dynamique. Les essais réalisés en mode dynamique n'ont pas été concluants, car la poudre se déplace rapidement à l'intérieur du lit fluidisé et de façon chaotique. S'il n'y a rien pour retenir celle-ci devant la vitre de saphir, alors l'instrument est incapable d'acquérir un spectre. Conséquemment, c'est probablement pour cette raison que peu d'articles publiés ont été réalisés en mode dynamique. Il est donc préférable d'avoir un embout permettant la stabilisation de la poudre lors de l'acquisition spectrale. Par ailleurs, dans ce cas-ci, le nombre moyen de scans/spectre avait été fixé à 16, ce qui correspondait à un long temps d'acquisition durant lequel le spectromètre éprouvait plusieurs difficultés à acquérir tous les scans. Un nombre moyen de 2 scans/spectre a alors été testé ; encore une fois, la poudre se déplaçait trop rapidement devant la sonde et l'appareil ne réussissait pas toujours à compléter ses scans.

Tout comme dans le cas du supplément vitaminé, les résultats obtenus avec l'évaluation de ce plan d'expériences sont applicables uniquement pour ce produit et sous les conditions détaillées précédemment. Ainsi, les conclusions du plan d'expériences réalisé avec l'anti-inflammatoire sont différentes de celles obtenues avec le supplément vitaminé ; en effet, dépendamment du produit analysé, les facteurs significatifs ne sont pas les mêmes. Pour l'anti-inflammatoire, un facteur supplémentaire avait été ajouté dans le plan d'expériences ; néanmoins, il semblerait qu'une fois de plus d'autres paramètres n'ayant pas été pris en compte aient influencé les prédictions par le spectromètre. Enfin, dans le cas du plan

d'expériences réalisé avec l'anti-inflammatoire, l'acquisition en mode dynamique a probablement eu un impact sur les réponses obtenues ; l'utilisation d'un embout pour une acquisition en mode statique permettrait peut-être d'obtenir des résultats qui pourraient être corrélés avec le plan d'expériences effectué avec le supplément vitaminé.

CHAPITRE 6. LIMITES ET DÉFIS DU SYSTÈME

6.1. Limites du système

Les résultats obtenus avec les plans d'expériences évalués avec les deux produits démontrent que les conclusions ne peuvent pas être généralisées. Ainsi, ce ne sont pas les mêmes facteurs qui sont significatifs dans le cas du supplément vitaminé que dans le cas de l'anti-inflammatoire.

Dans un premier temps, cette différence peut être due à des caractéristiques physiques et chimiques spécifiques à chacun des deux produits ; celles-ci influenceraient le comportement de la poudre lors de la fluidisation et donc la performance du modèle lors des prédictions. Dans un deuxième temps, tel que mentionné dans l'introduction, plusieurs paramètres n'ont pas été pris en compte lors des évaluations des plans d'expériences, afin de simplifier la complexité de ceux-ci. Certains ont dû être fixés, comme la profondeur de la sonde ainsi que la résolution de l'instrument lors de l'acquisition des spectres. Pour les deux produits, la distribution de la taille des particules est déterminée par l'étape de la granulation. Or, cette distribution semble influencer la fluidisation des particules dans le lit fluidisé et il est difficile d'obtenir des granules ayant toujours la même taille lors de tous les essais. Ce paramètre est donc difficilement contrôlable. Par ailleurs, le débit d'air maximal à l'entrée du lit fluidisé utilisé au laboratoire est faible, soit de tout au plus $10 \text{ m}^3/\text{h}$. Certaines poudres ne sont donc pas facilement fluidisables et requièrent ainsi davantage de manipulations pour s'assurer que les granules sont les plus petites possibles. Enfin, la température et l'humidité de l'air ambiant dans la salle où le lit fluidisé est installé sont variables, même si le système est normalement contrôlé pour se situer entre certaines limites. Étant donné que c'est l'air ambiant qui est utilisé pour sécher le produit, les variations de celui-ci affectent le temps de séchage. Par conséquent, tous les essais réalisés lors des deux plans d'expériences évalués ont des temps de séchage différents.

La fluidisation d'une poudre est un procédé complexe pour lequel il est difficile de modéliser parfaitement le système. Ainsi, il est impossible de contrôler le chemin pris par l'air pour

fluidiser la poudre et c'est pourquoi le séchage est différent pour chaque essai. Le système part toujours du même point d'origine pour se rendre au même point de destination, mais en empruntant des chemins différents pour chaque essai. Ces chemins sont influencés par différents paramètres, dont entre autres ceux testés dans les deux plans d'expérience, mais aussi certains qui n'ont pas été évalués.

6.2. Défis du système

Ce projet de recherche comportait plusieurs défis scientifiques et industriels, qui exigeaient une bonne planification au niveau du temps et des ressources.

Le spectromètre devait tout d'abord être calibré et validé, pour que les résultats obtenus avec l'instrument suite au développement de la méthode soient conformes aux exigences des différentes agences réglementaires. Ces deux activités nécessitent une bonne connaissance du système ainsi que de ses limites. Par la suite, plusieurs embouts ont été évalués afin de déterminer celui permettant la meilleure acquisition spectrale. Le manque d'articles publiés sur ce sujet a exigé beaucoup de créativité et a ainsi permis l'obtention d'idées innovatrices dans ce domaine. De même, l'évaluation des plans d'expérience dans le lit fluidisé au laboratoire a nécessité l'adaptation de l'équipement et la fabrication manuelle d'échantillons. Enfin, la construction et la validation d'une courbe de calibration sont des étapes critiques lors du développement de la technologie et elles exigent beaucoup de temps et d'efforts. Dans ce cas-ci, l'évaluation d'une nouvelle technique pour la construction d'un modèle chimiométrique, soit en utilisation des échantillons provenant de la production au lieu d'en fabriquer au laboratoire, a permis une optimisation au niveau du temps requis pour bâtir une méthode fiable. Enfin, chaque produit doit avoir sa propre courbe de calibration ; il est donc important de bien optimiser le temps passé à développer les différentes méthodes.

Au niveau des ressources matérielles, une approche de qualité par la conception (*QbD*) a été utilisée plutôt qu'une technique essais-erreurs. C'est pourquoi des plans d'expériences ont été évalués ; ceux-ci permettent d'optimiser le temps d'expérimentation lorsque les variables sont bien définies au préalable. Par ailleurs, les essais réalisés au laboratoire nécessitaient des

équipements de taille pilote, comme un granulateur, un lit fluidisé et un mélangeur en V. Ainsi, le bol du lit fluidisé avait été modifié pour que le spectromètre proche infrarouge puisse être installé sur celui-ci. L'utilisation de tous ces appareils nécessite diverses formations et certaines précautions supplémentaires ont dû être prises dans le cas de l'anti-inflammatoire, car il contenait une matière première potentiellement explosive sous certaines conditions particulières.

Enfin, le développement de ce type de technologie nécessite une personne dédiée entièrement à cette tâche durant environ deux ans. Celle-ci doit avoir de bonnes connaissances en statistiques et aussi au niveau de la chimiométrie pour l'analyse des résultats. Une entreprise peut difficilement assigner une personne à cette tâche durant une aussi longue période ; par conséquent, l'utilisation d'étudiants par le biais de la chaire de recherche offre à l'entreprise une solution intéressante.



CHAPITRE 7. CONCLUSION

7.1. Sommaire

7.1.1. Développement du modèle chimiométrique

Les modèles chimiométriques construits pour le supplément vitaminé ainsi que pour l'anti-inflammatoire ont donné des résultats satisfaisants, en raison de l'obtention de R^2 élevés et de RMSEP faibles. Une nouvelle méthodologie a été évaluée ; moins d'échantillons ont été collectés et ceux-ci provenaient uniquement de la production. De plus, plusieurs spectres NIR étaient acquis sur chaque échantillon afin d'augmenter la variabilité dans le modèle en gardant le même nombre d'échantillons. Par ailleurs, utiliser un test LOD plutôt qu'une titration Karl-Fischer n'affecte pas la performance des courbes de calibration construites pour les deux produits. Ainsi, il est possible que pour les deux produits étudiés, le supplément vitaminé et l'anti-inflammatoire, la proportion d'eau non liée par rapport à l'eau liée soit infime sur les plages d'humidité évaluées. Par conséquent, l'erreur associée à l'utilisation du test LOD ne serait pas suffisamment significative pour affecter la performance des courbes de calibration. Il a aussi été démontré que le choix des prétraitements, des plages d'humidité et des régions spectrales a un effet sur la performance des modèles. Ainsi, chaque produit nécessite une combinaison optimale de ces facteurs.

7.1.2. Évaluation du modèle en production

Avant d'évaluer la performance d'un modèle, il est primordial d'avoir un embout pour la sonde qui soit adapté au procédé ainsi qu'au produit. Dans ce cas-ci, l'embout conçu permettait de stabiliser la poudre devant la vitre de saphir durant la lecture spectrale afin d'obtenir une acquisition statique. De plus, il est essentiel de déterminer le nombre moyen de scans/spectre qui permet une acquisition spectrale de qualité ainsi qu'en continu ; dans le cadre de cette expérimentation, le meilleur résultat a été obtenu avec 2 scans/spectre. Seulement le modèle chimiométrique construit avec le supplément vitaminé a été évalué en

production et la performance de celui-ci était satisfaisante. En effet, pour tous les lots entièrement suivis avec le modèle, le point de fin de séchage a été bien prédit et dans le cas du deuxième embout évalué, les variations observées entre les différentes prédictions tout au long du séchage étaient faibles. Par conséquent, le modèle chimiométrique construit pour ce produit pourrait être utilisé comme technique alternative à la méthode d'analyse actuelle, qui est le test LOD. Enfin, les différentes expérimentations réalisées dans le lit fluidisé en production ont permis de montrer que l'humidité de la poudre n'était pas homogène partout dans le bol. Cette variabilité doit ainsi être prise en compte dans le développement de la méthode utilisée pour prédire la fin de séchage.

7.1.3. Évaluation du plan d'expériences en laboratoire

Dans le cas du supplément vitaminé, l'utilisation du deuxième embout pour la sonde évalué en production ainsi que du nombre moyen de scans/spectre déterminé précédemment a permis l'obtention de résultats satisfaisants. Ainsi, ces paramètres fixés en production n'ont pas nécessité une mise à l'échelle détaillée pour pouvoir être utilisés au laboratoire. Les plans d'expériences évalués avaient pour but de déterminer si l'angle et la hauteur de la sonde ainsi que le nombre moyen de scans/spectre avaient un effet sur la performance du modèle. Les conclusions obtenues ne sont pas les mêmes pour les deux produits évalués. Pour le supplément vitaminé, les facteurs étudiés étaient l'angle et la hauteur de la sonde par rapport au bol du lit fluidisé. Ainsi, l'exactitude des prédictions par le spectromètre est affectée par l'angle et la hauteur de la sonde, tandis que sa précision est uniquement influencée par l'angle de la sonde. Dans le cas de l'anti-inflammatoire, un facteur supplémentaire, soit le nombre moyen de scans/spectre s'ajoutait aux facteurs évalués pour le supplément vitaminé. Pour ce produit, aucun facteur n'affecte l'exactitude et la précision des prédictions par le spectromètre. Par conséquent, les conclusions obtenues suite à la réalisation de ces plans d'expériences ne peuvent pas être généralisées à tous les produits. Ainsi, les facteurs significatifs dans le cas du supplément vitaminé ne le sont pas pour l'anti-inflammatoire. Il est possible que certains paramètres n'ayant pas été pris en compte aient eu une influence sur la performance des modèles chimiométriques évalués, tout comme les acquisitions en modes statique et dynamique. Il serait donc intéressant de réaliser d'autres plans d'expériences avec différents

facteurs pour vérifier si les conclusions seraient différentes et si celles-ci pourraient être généralisées.

L'évaluation de ces plans d'expériences a aussi démontré qu'il était difficile d'acquérir des spectres en mode dynamique. En effet, aucun embout n'a été utilisé pour le plan d'expériences réalisé avec l'anti-inflammatoire et l'instrument éprouvait parfois quelques difficultés à acquérir tous les spectres requis. À l'intérieur d'un lit fluidisé, la poudre se déplace de façon chaotique et la présence de la sonde dans le bol crée de la turbulence. Il est donc important d'avoir un embout qui permet de stabiliser la poudre devant la vitre de saphir durant la lecture spectrale. Dans le cas échéant, le spectromètre n'est pas assez performant pour acquérir des spectres dans un environnement autant instable. Par conséquent, il est donc probable que l'absence d'expérimentations réalisées en mode dynamique dans la littérature soit imputable à tous ces facteurs.

7.2. Contributions originales

7.2.1. Développement du modèle chimiométrique

Habituellement, les modèles chimiométriques sont construits en utilisant des échantillons fabriqués au laboratoire, afin d'introduire le maximum de variabilité dans le modèle. Cette stratégie d'expérimentation nécessite beaucoup de temps et les échantillons obtenus sont différents de ceux produits dans l'usine, en raison des équipements distincts qui sont utilisés. [Karande *et al.*, 2010] ont évalué les performances de différents modèles construits avec des échantillons fabriqués en laboratoire et/ou en production et ils ont aussi comparé des acquisitions réalisées en modes statique et dynamique avec le spectromètre proche infrarouge. Ces expérimentations ont été effectuées avec un mélangeur et en utilisant des lots dont le poids était inférieur à 5 kg. La recherche réalisée dans le cadre de cette maîtrise apporte plusieurs points innovateurs par rapport à cet article ; tout d'abord, les modèles ont été construits en utilisant uniquement des échantillons provenant de la production, afin d'optimiser le temps de développement. Étant donné que l'objectif final est d'implanter l'instrument dans l'usine, il est avantageux de construire le modèle en utilisant dès le début

des échantillons provenant de la production. Plutôt que d'utiliser une multitude d'échantillons, cinq spectres statiques ont été acquis par le spectromètre sur chaque échantillon collecté. Cette technique permet encore une fois d'optimiser le temps de développement ; l'utilisation d'une plus grande quantité de spectres permet d'augmenter la variabilité dans le modèle sans nécessairement devoir collecter plus d'échantillons. Les lots utilisés pour évaluer la performance du modèle développé pour le supplément vitaminé étaient distribués sur un grand intervalle, puisqu'ils avaient un poids variant entre 6 et 160 kg. La comparaison entre des acquisitions statiques et dynamiques a été réalisée en utilisant différents embouts conçus pour l'application visée. Enfin, les conclusions obtenues par le biais de cette recherche sont applicables pour le procédé de séchage par lit fluidisé, par rapport à celles obtenues pour un mélangeur par [Karande *et al.*, 2010].

7.2.2. Évaluation du modèle en production

Dans l'article de [Green *et al.*, 2005], des acquisitions spectrales de mauvaise qualité ont obligé les auteurs à développer un embout permettant des lectures en mode statique. Peu de détails sont donnés sur l'aspect physique de cet embout, mais celui-ci permet à la poudre de s'accumuler devant la vitre de saphir durant l'acquisition du spectre. Cette idée a été reprise dans le cadre de cette recherche, tout en étant développée davantage. Plusieurs modèles différents ont dû être évalués avant de déterminer celui permettant la meilleure acquisition spectrale. La plupart des articles scientifiques ne mentionnent pas l'importance d'avoir un embout permettant une lecture spectrale adéquate, mais celle-ci est primordiale pour l'évaluation de la performance d'un modèle chimiométrique.

Il est généralement supposé que les caractéristiques physiques et chimiques d'une poudre sont homogènes partout dans le bol d'un lit fluidisé. Or, il a été démontré dans cette maîtrise que l'humidité de cette poudre n'est pas la même partout dans le bol. Dans ce cas-ci, la sonde du spectromètre et l'échantillonneur étaient situés à des endroits opposés sur le bol ; les humidités des échantillons collectés à ces deux endroits étaient différentes tout au long du procédé de séchage. Par conséquent, il est important de tenir compte de ce facteur lors de la prédiction du point de fin de séchage par le modèle chimiométrique.

7.2.3. Évaluation du plan d'expériences en laboratoire

Dans la littérature, aucune étude n'avait été réalisée sur l'impact du positionnement de la sonde dans le bol du lit fluidisé sur la performance du modèle. Cette recherche n'a pas permis la détermination de l'endroit optimal où placer la sonde ; toutefois, il a été déterminé qu'à partir d'une certaine hauteur par rapport au niveau de la poudre au repos, il est difficile d'obtenir des spectres qui ont une bonne qualité spectrale. De plus, chaque produit ayant des caractéristiques physiques et chimiques différentes, le positionnement optimal de la sonde est différent pour chacun. Pour les deux produits étudiés, l'impact de l'angle et de la hauteur de la sonde ainsi que du nombre moyen de scans/spectre sur l'exactitude et la précision de la prédiction du modèle a été évalué.

Dans la majorité des articles scientifiques portant sur ce sujet, les acquisitions spectrales sont réalisées en mode statique. Les expérimentations réalisées dans le cadre de cette maîtrise ont permis de démontrer qu'il était difficile d'acquérir en mode dynamique, en raison de l'absence d'un support physique permettant de stabiliser la poudre devant la vitre de saphir durant la lecture par le spectromètre. Deux cas surviennent alors ; soit l'instrument est incapable d'acquérir des spectres, soit ceux acquis sont bruités et les prédictions sont inexactes.

La mise à l'échelle d'un procédé est souvent une tâche complexe, en raison de la multitude de paramètres qui doivent être pris en compte. Dans ce cas-ci, une mise à l'échelle simplifiée a été réalisée ; le modèle chimiométrique construit avec le lit fluidisé en production a été évalué dans le lit fluidisé en laboratoire. Cette différence de taille n'a pas affecté la performance du modèle et l'embout utilisé en production a aussi bien fonctionné au laboratoire.

7.3. Travaux futurs

Étant donné la complexité du phénomène de fluidisation, des hypothèses sont souvent émises sur ce qui se déroule réellement dans le bol du lit fluidisé lorsque celui-ci est en fonctionnement. Ainsi, dans le cadre de cette recherche, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer pourquoi certains embouts permettaient une meilleure acquisition

spectrale que d'autres, mais il était difficile de les vérifier. L'utilisation de caméras disposées judicieusement à plusieurs endroits dans le lit fluidisé permettrait de mieux comprendre la fluidisation de chaque poudre et peut-être même d'identifier certains points en commun entre les différents lots. Par ailleurs, l'utilisation de plusieurs sondes permettrait l'obtention d'un profil plus détaillé de l'humidité de la poudre au travers du lit fluidisé. Ces nouveaux outils permettraient ainsi d'évaluer l'influence des paramètres n'ayant pas été pris en compte dans cette maîtrise et de déterminer ultérieurement de nouveaux facteurs qui pourraient être étudiés dans des plans d'expériences.

Au niveau industriel, le procédé de séchage du supplément vitaminé pourrait être optimisé en utilisant le modèle chimiométrique développé. En effet, ce procédé existe depuis longtemps et il n'a jamais été modifié suite aux améliorations récemment apportées au lit fluidisé. Il est donc probable que le temps de séchage pourrait être plus court et que l'étape de broyage pourrait être réalisée plus tôt dans le processus. De même, une optimisation de la température de l'air à l'entrée pourrait être réalisée. Par conséquent, le modèle chimiométrique construit permettrait d'évaluer l'influence de la modification de tous ces paramètres sur l'humidité de la poudre tout au long du séchage.

Le modèle chimiométrique construit pour l'anti-inflammatoire devrait être évalué dans le lit fluidisé en production. Étant donné que cette poudre a des caractéristiques différentes du supplément vitaminé, il est possible qu'un nouvel embout doive être conçu pour optimiser la qualité de l'acquisition spectrale. Par ailleurs, il serait intéressant de recommencer le plan d'expériences réalisé avec l'anti-inflammatoire, mais avec l'embout utilisé pour le supplément vitaminé et en ayant comme facteurs l'angle et la hauteur de la sonde. En ayant des acquisitions statiques pour les deux produits, il serait donc possible d'évaluer si les conclusions obtenues seraient comparables.

Dans le cadre de cette recherche, le temps de développement a été optimisé en utilisant des échantillons provenant de la production et en scannant plusieurs fois le même échantillon avec le spectromètre. Dans le but d'optimiser encore plus le processus, il serait intéressant de déterminer le nombre minimal d'échantillons qui doivent être collectés pour qu'un modèle

chimométrique construit avec ceux-ci performe bien. De même, l'influence du nombre de spectres acquis sur le même échantillon pourrait aussi être évaluée.

Une sonde invasive perturbe la fluidisation à l'intérieur du bol, car de petites turbulences sont créées autour de celle-ci. Ces mouvements chaotiques de la poudre autour de la sonde ne favorisent pas une bonne acquisition spectrale, puisqu'ils empêchent la stabilisation de la poudre dans la sonde. Il pourrait être intéressant de tester la performance du modèle construit avec le supplément vitaminé en production à l'aide d'une sonde non invasive. Ce type de sonde est habituellement installé sur la vitre permettant de voir à l'intérieur du bol du lit fluidisé. Toutefois, si des problèmes de collage surviennent, alors l'acquisition spectrale n'est pas adéquate et il n'est donc pas possible d'évaluer la performance du modèle.

Une modélisation mathématique plus détaillée des phénomènes se déroulant à l'intérieur du lit fluidisé pourrait aussi être réalisée pour augmenter le degré de connaissance du procédé. Ainsi, les équations présentées dans la section Théorie pourraient être davantage développées pour tenir compte d'un plus grand nombre de paramètres. L'approximation des résultats expérimentaux pourrait ainsi être mieux modélisée par ces équations théoriques. Néanmoins, le supplément vitaminé et l'anti-inflammatoire sont respectivement composés de trois et de quatre ingrédients différents, ce qui rend plus difficile l'évaluation de certains paramètres. De plus, le système est en régime transitoire et l'humidité n'est pas homogène partout dans le bol, tout comme les granules qui sont de tailles différentes.

ANNEXES

ANNEXE A. ÉVALUATION DES ÉQUATIONS THÉORIQUES AVEC LES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Calcul de la différence de température ($T_g - T_i$)

Les paramètres suivants peuvent être définis :

- ✓ Coefficient de conduction du matériau : $k = 2.7 \text{ J/K} \cdot \text{m} \cdot \text{s}$
- ✓ Diamètre de la particule : $d_p = 5.0 \times 10^{-4} \text{ m}$
- ✓ Diamètre de fluidisation : $d_f = 1.02 \text{ m}$
- ✓ Débit de fluidisation : $q_f = 1.7 \text{ m}^3/\text{s}$
- ✓ Masse du solide mouillé (matériau) : $m_{sm} = 160 \text{ kg}$
- ✓ Masse du solide sec (matériau) : $m_{ss} = 130 \text{ kg}$
- ✓ Viscosité de l'air : $\mu = 19.4 \times 10^{-6} \text{ kg/m} \cdot \text{s}$
- ✓ Masse volumique du matériau : $\rho = 1.2 \text{ kg/m}^3$
- ✓ Chaleur de vaporisation de l'eau : $\Delta H_{vap} = 2\,257 \text{ kJ/kg}$

De plus, les paramètres suivants peuvent être calculés :

- ✓ Aire d'une particule solide (matériau) : $A_p = \pi \cdot r_p^2 = 2.0 \times 10^{-7} \text{ m}^2$
- ✓ Masse d'une particule solide (matériau) : $m_p = \rho \cdot \pi \cdot d^3/6 = 1.8 \times 10^{-7} \text{ kg}$
- ✓ Nombre de particules solides (matériau) : $N_p = m_{sm} / m_p = 902\,073\,773$
- ✓ Aire totale des particules solides (matériau) : $A_{Tp} = A_p \cdot N_p = 177.1 \text{ m}^2$
- ✓ Surface de fluidisation : $A_f = \pi \cdot r_f^2 = 0.8 \text{ m}^2$
- ✓ Vitesse de fluidisation : $v = q_f / A_f = 2.1 \text{ m/s}$

Le nombre de Reynolds peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$N_{Re} = \frac{d_p G}{\mu} \quad (\text{A.1})$$

La valeur obtenue est $N_{Re} \approx 65$ et celle-ci devait se trouver entre 0 et 80 pour que la formule suivante permettant de déterminer le nombre de Nusselt puisse être utilisée.

$$N_{Nu} = 0.0133 N_{Re}^{1.6} \quad (\text{A.2})$$

La valeur obtenue est $N_{Nu} \approx 11$ et le coefficient de convection (h) peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$N_{Nu} = \frac{h d_p}{k} \quad (\text{A.3})$$

La valeur obtenue est $h \approx 56\,927 \text{ J/K} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}$. Pour déterminer la différence de température ($T_g - T_i$), il faut tout d'abord calculer la pente dm/dt à l'aide des données expérimentales suivantes.

<i>Temps (min)</i>	<i>Humidité (%)</i>	<i>Pente (%/min)</i>
0,8	3,40	-0,18
1,4	3,29	-0,14
2,6	3,12	-0,37
3,2	2,90	-0,16
5,2	2,59	-0,12
5,7	2,53	-0,16
6,8	2,36	-0,11
7,4	2,29	-0,22
8,5	2,04	-0,17
9,4	1,88	-0,11
10,2	1,79	-0,10
11,2	1,69	-0,09
12,4	1,58	-0,15
13,2	1,46	-0,08
14,4	1,36	-0,12
15,0	1,29	

La valeur de dm_v/dt correspond à la valeur absolue de la moyenne des pentes calculées ; par conséquent, $dm_v/dt \approx 0.41 \text{ kg/s}$. La différence de température peut donc être déterminée à l'aide de la formule suivante :

$$\frac{dm_v}{dt} = \frac{h(T_g - T_i)A}{\Delta H_i^{vap}} \quad (\text{A.4})$$

La valeur obtenue est ainsi $(T_g - T_i) \approx 0.09^\circ\text{C}$.

Calcul du temps de séchage théorique t_c

Le taux de séchage R_c peut être calculé en utilisant la formule suivante, où la surface correspond à l'aire totale des particules solides et la valeur de dm_v/dt est celle déterminée précédemment.

$$R = \frac{dm_v}{A dt} = - \frac{m_s dX}{A dt} \quad (\text{A.5})$$

La valeur obtenue est $R_c \approx 0.002 \text{ kg/m}^2 \cdot \text{s}$. Avant de calculer le temps de séchage théorique, il faut définir les paramètres suivants.

- ✓ Humidité initiale : $X_0 = 3.4 \%$
- ✓ Humidité au point critique : $X_c = 1.5 \%$

Le temps de séchage peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$t_c = \frac{m_s(X_0 - X_c)}{AR_c} \quad (\text{A.6})$$

La valeur obtenue est ainsi $t_c \approx 10 \text{ minutes}$.

ANNEXE B. DÉFINITION DES PARAMÈTRES STATISTIQUES ET DES PRÉTRAITEMENTS MATHÉMATIQUES

B.1. Tests statistiques

Moyenne

La moyenne d'une série de données (x_i) peut se calculer avec la formule suivante :

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad (\text{B.1})$$

Écart-type

L'écart-type d'une série de données (x_i) peut se calculer à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad \begin{array}{l} \text{où } n = \text{nombre de données} \\ \bar{x} = \text{moyenne de la série de données} \end{array} \quad (\text{B.2})$$

La variance d'une distribution de données peut être calculée en élevant au carré l'écart-type de cette même distribution.

Covariance

La covariance entre deux variables, soient x et y , est une mesure de la linéarité existant entre celles-ci. Une valeur de covariance élevée indique qu'il existe une forte dépendance linéaire entre les deux variables. Ce paramètre peut être calculé avec l'équation suivante :

$$\text{Cov} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n-1} \quad \begin{array}{l} \text{où } n = \text{nombre de données} \\ \bar{x} = \text{moyenne de la série de données } x_i \\ \bar{y} = \text{moyenne de la série de données } y_i \end{array} \quad (\text{B.3})$$

Coefficient de corrélation (R)

La corrélation entre deux variables, soient x et y , se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$R = \frac{\text{cov}}{\sigma_x \sigma_y} \quad \begin{array}{l} \text{où } \text{cov} = \text{covariance entre } x \text{ et } y \\ \sigma_x = \text{écart-type de la variable } x \\ \sigma_y = \text{écart-type de la variable } y \end{array} \quad (\text{B.4})$$

La valeur de ce coefficient de corrélation se situe normalement entre -1 et 1 les trois situations suivantes peuvent survenir :



Dans le premier cas ($R = 1$), une relation linéaire positive existe entre les deux variables, tandis que si $R = -1$, cette relation linéaire est négative. Par ailleurs, dans le cas où $R = 0$, aucune corrélation n'existe entre ces deux variables. Habituellement, le coefficient de corrélation est exprimé sous la forme R^2 ; toutefois, élever la valeur obtenue au carré élimine le signe positif ou négatif du R .

Root Mean Square Error of Calibration (RMSEC)

Le RMSEC permet d'évaluer la performance du modèle selon les échantillons qui ont été utilisés pour la calibration. Ce paramètre se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$RMSEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_{i,cal} - y_{i,cal})^2}{n}} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad (B.5)$$

$\hat{y}_i = \text{prédictions des données } y_i$

Pour qu'un modèle soit performant, la valeur du RMSEC devrait être la plus petite possible. Se fier uniquement sur le RMSEC pour évaluer la performance d'un modèle sous-estime son erreur, car ce sont les mêmes échantillons qui sont utilisés à la fois pour bâtir le modèle et l'évaluer.

Root Mean Square Error of Prediction (RMSEP)

Le RMSEP permet d'évaluer la performance du modèle avec des échantillons qui n'ont pas été utilisés pour la calibration. Cette évaluation avec des échantillons externes permet de mieux estimer l'erreur associée au modèle. Le RMSEP se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_{i,val} - y_{i,val})^2}{n}} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad (B.6)$$

$\hat{y}_i = \text{prédictions des données } y_i$

Tout comme dans le cas du RMSEC, un modèle performant a le plus petit RMSEP possible. Pour l'évaluation du RMSEP, il est important d'avoir des échantillons externes qui sont représentatifs de ceux qui seront ultérieurement prédits par le modèle, car le cas échéant, l'estimation de la performance du modèle sera biaisée.

Root Mean Square Error of Cross-Validation (RMSECV)

La validation croisée (*cross-validation*) peut être utilisée s'il n'y a pas suffisamment d'échantillons pour réaliser une validation externe ou si ceux-ci ne sont pas représentatifs de ceux utilisés pour la calibration. Ce type de validation implique tout d'abord le retrait d'une partie des données utilisées pour la calibration. Par la suite, un modèle est créé à l'aide des données restantes et la validation est finalement réalisée en utilisant les données retirées précédemment. De cette façon, ce ne sont pas les mêmes données qui sont utilisées pour la calibration et la validation.

Biais

Le biais représente la différence moyenne entre les valeurs prédites et mesurées pour les échantillons utilisés pour la validation externe. Ce paramètre se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Biais} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)}{n} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad \text{(B.7)}$$

$\hat{y}_i = \text{prédictions des données } y_i$

De plus, le biais est une mesure fréquemment utilisée pour évaluer l'exactitude des prévisions d'un modèle. Enfin, ce paramètre permet aussi de déterminer s'il existe une différence systématique entre les valeurs moyennes des données utilisées pour la calibration et pour la validation du modèle. S'il n'y a pas de différence, alors la valeur du biais est nulle.

Standard Error of Performance (SEP)

Ce paramètre permet d'évaluer la précision des prédictions par le modèle et il est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{SEP} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i - \text{Biais})^2}{n-1}} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad \text{(B.8)}$$

$\hat{y}_i = \text{prédictions des données } y_i$

Par ailleurs, le *RMSEP*, le *SEP* et le *Biais* peuvent être reliés entre eux selon l'équation suivante :

$$\text{RMSEP}^2 \approx \text{SEP}^2 + \text{Biais}^2 \quad \text{(B.9)}$$

Test de Student (t-test)

Un *t-test* est utilisé pour déterminer si, dans une série de données, une valeur est statistiquement différente des autres. Pour cette valeur, la *t-value* est calculée à l'aide de la formule suivante.

$$t = \frac{|\bar{x} - x|}{\left(\frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)} \quad \text{où } n = \text{nombre de données} \quad (\text{B.10})$$

La *t-value* calculée est ensuite comparée à une *t-value* obtenue à partir d'une table statistique, selon un intervalle de confiance (90, 95 ou 99 %) et un nombre de degrés de liberté (généralement $n-1$) déterminé, pour évaluer si cette valeur est statistiquement significative.

Transformation Box-Cox

La transformation Box-Cox est une technique permettant de stabiliser la variance de la variable dépendante. Généralement, la plupart des analyses statistiques vont être applicables seulement si les données suivent une loi normale ; le cas échéant, une transformation Box-Cox est requise pour pouvoir normaliser les données et donc utiliser ces tests statistiques.

Analyse ANOVA

Ce terme provient de l'anglais : *ANalysis Of VAriance*. Le but de cette analyse est de déterminer s'il existe des différences significatives entre les moyennes des divers groupes. Ainsi, l'effet des conditions expérimentales sur la mesure acquise, c'est-à-dire sur la variable dépendante, est évalué. L'analyse ANOVA est donc un test statistique qui permet de déterminer si les moyennes de plusieurs groupes sont statistiquement similaires ; le *t-test* est ainsi généralisé à plus de deux groupes.

B.2. Prétraitements mathématiques

Lissage

L'objectif principal du lissage est de réduire le niveau de bruit dans le spectre. Ainsi, une approche fréquemment utilisée est celle de la méthode Savitzky-Golay, qui consiste à faire passer un polynôme de faible degré au travers des différents points composant le spectre. Un exemple de l'effet de ce prétraitement est présenté à la Figure B.1 : le spectre bruité est représenté par la ligne pleine et lorsque le lissage est appliqué, le spectre en pointillé court est obtenu [Siesler *et al.*, 2002].

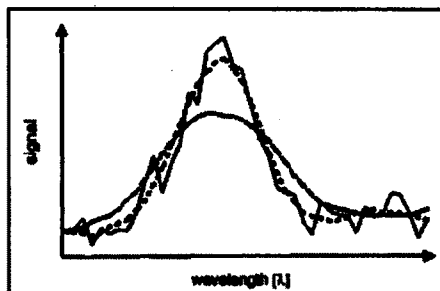


Figure B.1 : Effet du lissage sur un spectre bruité

Dérivées

Les dérivées sont généralement utilisées pour éliminer le décalage observé entre les spectres des différents échantillons. La fonction qui est dérivée correspond simplement au spectre de échantillon, soient les absorbances en fonction des longueurs d'ondes. Les effets de dérivées première et seconde sont respectivement représentés aux Figure B.2 et Figure B.3 [Siesler *et al.*, 2002].

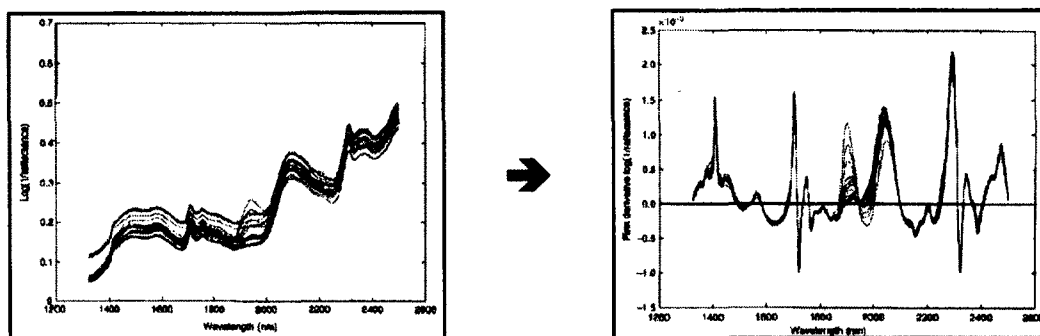


Figure B.2 : Effet d'une dérivée première

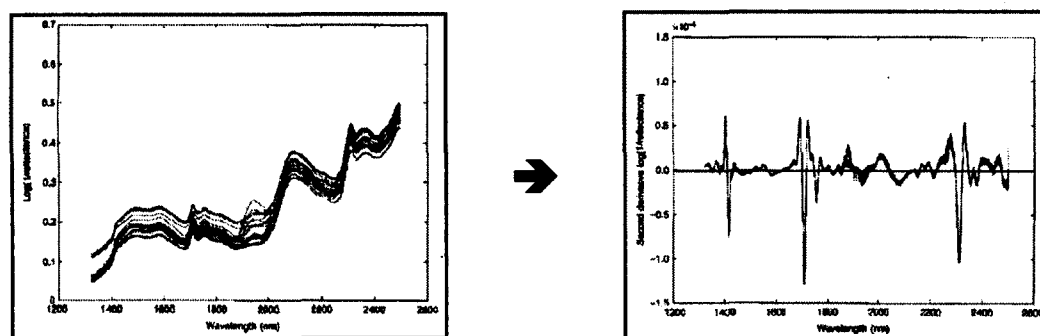


Figure B.3 : Effet d'une dérivée seconde

Multiplicative Signal Correction (MSC)

Ce prétraitement permet de décaler et d'ajuster chacun des spectres pour que ceux-ci concordent avec un spectre fixé au préalable. Généralement, ce spectre choisi correspond à la moyenne de tous les spectres. L'effet de ce prétraitement est représenté à la Figure B.4.

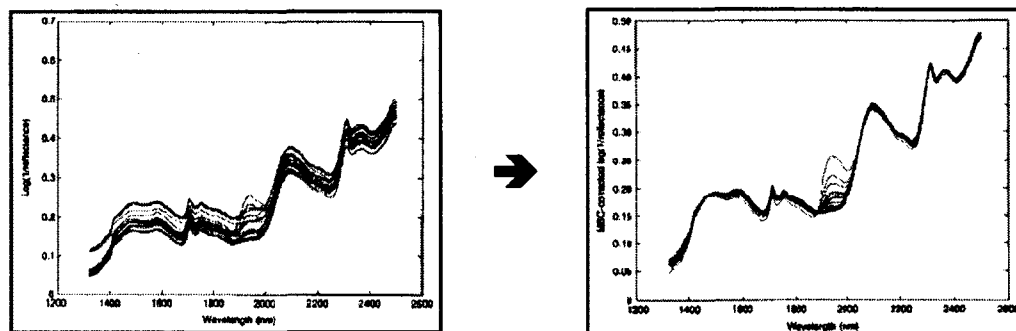


Figure B.4 : Effet du prétraitement MSC

Standard Normal Variate (SNV)

Ce prétraitement fait intervenir un ajustement additif et multiplicatif, tout comme dans le cas du MSC. Toutefois, ces facteurs de correction sont déterminés d'une manière différente. Ainsi, pour chaque spectre, les ajustements additif et multiplicatif correspondent respectivement à la moyenne et à l'écart-type des valeurs sur l'ensemble des variables.

ANNEXE C. MODÈLES CHIMIOMÉTRIQUES TESTÉS POUR LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ

C.1. Premier intervalle d'humidité : 0.67 à 9.58 %

1	Oui	Non	Non	7	0.99638	0.171	0.486
2	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99358	0.228	0.507
3	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	6	0.99923	0.0788	0.748
4	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99501	0.201	0.566
5	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.98912	0.296	1.740
6	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99934	0.0732	0.690
7	Non	Non	Non	5	0.98754	0.317	0.471
8	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98728	0.320	0.471
9	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99776	0.135	0.620
10	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98865	0.302	0.517
11	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.90255	0.866	1.710
12	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99877	0.0999	0.582
13	Oui	Non	Non	4	0.98763	0.316	0.506
14	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98625	0.333	0.519
15	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99048	0.277	0.714
16	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99425	0.215	0.583
17	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	1	0.70690	1.42	1.790
18	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99611	0.177	0.660
19	Non	Non	Non	5	0.98719	0.321	0.538
20	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98527	0.344	0.541
21	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99253	0.246	0.646
22	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99212	0.252	0.528
23	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	1	0.72607	1.38	1.730
24	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99671	0.163	0.615
25	Oui	Non	Non	6	0.99431	0.214	0.468

26	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98713	0.322	0.531
27	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98482	0.349	0.663
28	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99054	0.276	0.591
29	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	3	0.91150	0.828	1.720
30	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99232	0.249	0.660
31	Non	Non	Non	7	0.99375	0.225	0.514
32	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98084	0.392	0.571
33	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98936	0.289	0.592
34	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99105	0.269	0.519
35	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.96040	0.561	1.610
36	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99429	0.215	0.589
37	Oui	Non	Non	3	0.98566	0.340	0.581
38	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.98469	0.351	0.588
39	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.97980	0.402	0.689
40	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99016	0.282	0.574
41	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.95252	0.613	1.530
42	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.97697	0.416	1.170
43	Non	Non	Non	5	0.99118	0.267	0.454
44	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98789	0.312	0.475
45	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98650	0.330	0.572
46	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98937	0.293	0.547
47	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	5	0.97159	0.476	1.360
48	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99063	0.275	0.587
49	Oui	Non	Non	7	0.99608	0.178	0.456
50	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98662	0.328	0.535
51	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98562	0.340	0.681
52	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99185	0.256	0.570
53	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	3	0.92694	0.76	1.730
54	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99374	0.225	0.663
55	Non	Non	Non	7	0.99418	0.217	0.499
56	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98165	0.384	0.543

57	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99014	0.282	0.595
58	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99191	0.255	0.508
59	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.85493	1.04	1.680
60	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99528	0.195	0.594

C.2. Deuxième intervalle d'humidité : 0.67 à 5.83 %

61	Oui	Non	Non	6	0.99708	0.103	0.166
62	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99697	0.105	0.164
63	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99597	0.121	0.344
64	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99722	0.099	0.204
65	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.98924	0.197	1.190
66	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99904	0.0591	0.324
67	Non	Non	Non	6	0.99363	0.152	0.190
68	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99338	0.155	0.187
69	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99692	0.106	0.304
70	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.99338	0.155	0.191
71	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	1	0.73329	0.917	1.080
72	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99761	0.0932	0.262
73	Oui	Non	Non	6	0.99702	0.104	0.172
74	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99620	0.117	0.176
75	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	5	0.99620	0.117	0.310
76	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99753	0.0947	0.208
77	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.86150	0.685	1.02
78	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99273	0.162	0.326
79	Non	Non	Non	6	0.99374	0.151	0.214
80	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99231	0.167	0.217
81	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	5	0.99636	0.115	0.278
82	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99448	0.142	0.221
83	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.86699	0.672	0.976
84	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99410	0.146	0.296

85	Oui	Non	Non	6	0.99615	0.118	0.180
86	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99519	0.132	0.171
87	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	5	0.99505	0.134	0.338
88	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99393	0.148	0.224
89	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.83588	0.740	1.100
90	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99077	0.183	0.354
91	Non	Non	Non	8	0.99593	0.122	0.232
92	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99428	0.144	0.213
93	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99229	0.167	0.306
94	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.98787	0.209	0.272
95	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.84617	0.719	1.03
96	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.99169	0.174	0.289
97	Oui	Non	Non	6	0.99606	0.120	0.182
98	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.99210	0.169	0.218
99	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98645	0.221	0.302
100	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99400	0.148	0.198
101	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.94872	0.426	0.909
102	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98534	0.230	0.347
103	Non	Non	Non	6	0.99393	0.148	0.235
104	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	7	0.99343	0.154	0.218
105	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98825	0.206	0.271
106	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99318	0.157	0.217
107	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.94330	0.448	0.902
108	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98865	0.203	0.269
109	Oui	Non	Non	5	0.99507	0.134	0.176
110	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99462	0.140	0.177
111	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.98969	0.193	0.341
112	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99500	0.135	0.208
113	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.95984	0.378	1.030
114	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99149	0.176	0.344
115	Non	Non	Non	7	0.99482	0.137	0.224

116	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99384	0.150	0.209
117	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99311	0.158	0.303
118	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.99478	0.138	0.209
119	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.96089	0.374	0.983
120	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.99271	0.163	0.278

ANNEXE D. MODÈLES CHIMIOMÉTRIQUES TESTÉS POUR L'ANTI-INFLAMMATOIRE

D.1. Premier intervalle d'humidité : 0.36 à 7.69 %

1	Oui	Non	Non	5	0.98359	0.350	0.841
2	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98124	0.374	0.824
3	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99685	0.154	1.260
4	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98464	0.338	0.987
5	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.96767	0.489	1.930
6	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99358	0.219	1.210
7	Non	Non	Non	6	0.98197	0.366	0.862
8	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.97931	0.392	0.857
9	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99421	0.208	1.290
10	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98218	0.364	0.993
11	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	2	0.96409	0.515	2.020
12	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.99156	0.251	1.230
13	Oui	Non	Non	5	0.98220	0.364	0.826
14	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97931	0.392	0.811
15	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.97689	0.414	1.250
16	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.98589	0.324	0.933
17	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	5	0.98390	0.346	2.200
18	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	8	0.99291	0.230	1.130
19	Non	Non	Non	6	0.98327	0.353	0.963
20	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.94241	0.648	1.040
21	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.98266	0.359	1.250
22	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98034	0.382	0.990
23	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	1	0.73476	1.310	2.260
24	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.95827	0.554	1.150
25	Oui	Non	Non	4	0.97769	0.407	0.801

26	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97695	0.414	0.793
27	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.94214	0.650	1.100
28	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97534	0.428	0.872
29	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.98239	0.360	1.920
30	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97751	0.409	1.130
31	Non	Non	Non	6	0.97887	0.396	0.946
32	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.97643	0.418	0.906
33	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.93877	0.668	1.130
34	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97317	0.446	0.871
35	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	5	0.99090	0.261	2.020
36	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97709	0.412	1.130
37	Oui	Non	Non	5	0.97963	0.389	0.819
38	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97706	0.413	0.800
39	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.95419	0.580	1.040
40	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.97094	0.464	0.813
41	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	7	0.99336	0.223	2.000
42	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97982	0.387	1.060
43	Non	Non	Non	5	0.97393	0.440	0.809
44	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97223	0.454	0.802
45	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.95106	0.599	1.040
46	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.96752	0.490	0.806
47	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	1	0.75063	1.280	2.100
48	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97780	0.406	1.100
49	Oui	Non	Non	4	0.97900	0.395	0.836
50	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97823	0.402	0.828
51	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	5	0.99567	0.180	1.110
52	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98449	0.340	0.919
53	Oui	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.98444	0.341	1.910
54	Oui	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97943	0.391	1.120
55	Non	Non	Non	6	0.98025	0.383	0.850
56	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.97574	0.424	0.859

57	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	5	0.99497	0.194	1.100
58	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97356	0.443	0.922
59	Non	2 ^{ème} dérivée	Non	4	0.98336	0.352	2.010
60	Non	2 ^{ème} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	6	0.98358	0.350	1.120

D.2. Deuxième intervalle d'humidité : 0.36 à 3.80 %

61	Oui	Non	Non	3	0.98221	0.212	0.327
62	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.98134	0.214	0.316
63	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99716	0.0849	0.564
64	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.97661	0.242	0.368
65	Non	Non	Non	3	0.97982	0.225	0.454
66	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.97968	0.226	0.453
67	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99799	0.0715	0.680
68	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.97693	0.241	0.380
69	Oui	Non	Non	3	0.98398	0.201	0.355
70	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.98323	0.206	0.356
71	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	3	0.99191	0.143	0.611
72	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.97750	0.238	0.382
73	Non	Non	Non	3	0.97910	0.229	0.424
74	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.97907	0.229	0.425
75	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	4	0.99156	0.146	0.665
76	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98945	0.163	0.369
77	Oui	Non	Non	1	0.97903	0.230	0.349
78	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.98107	0.218	0.342
79	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.97946	0.227	0.465
80	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.97594	0.246	0.382
81	Non	Non	Non	4	0.97910	0.229	0.426
82	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.97890	0.230	0.426
83	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.97732	0.239	0.480

84	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	2	0.97650	0.243	0.381
85	Oui	Non	Non	3	0.98505	0.194	0.394
86	Oui	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	4	0.98549	0.191	0.337
87	Oui	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.98380	0.202	0.417
88	Oui	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.98625	0.188	0.310
89	Non	Non	Non	4	0.98284	0.208	0.402
90	Non	Non	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	5	0.98460	0.197	0.343
91	Non	1 ^{ère} dérivée	Non	2	0.98155	0.215	0.406
92	Non	1 ^{ère} dérivée	Savitzky-Golay (17 points, ordre 2)	3	0.98428	0.199	0.334

ANNEXE E. VALEURS LOD POUR LE MODÈLE CHIMIOMÉTRIQUE POUR LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ

Tableau E.1 : Valeurs LOD pour le premier lot

	2.52		0.84
	2.10		1.02
	9.58		2.29

Tableau E.2 : Valeurs LOD pour le deuxième lot

	1.43		0.98
	1.33		1.17
	2.27		2.11
	1.30		1.34
			1.91

Tableau E.3 : Valeurs LOD pour le troisième lot

	0.89		1.06
	5.61		2.75
	1.30		
	2.58		

ANNEXE F. VALEURS LOD POUR LE MODÈLE CHIMIOMÉTRIQUE POUR L'ANTI-INFLAMMATOIRE

Données pour la calibration

Tableau F.1 : Valeurs LOD pour la calibration

	3.80
	0.39
	2.36
	0.89
	2.66
	1.09

Données pour la validation

Tableau F.2 : Valeurs LOD pour la validation

	0.51		1.74
	4.98		0.58
	1.53		1.77
	0.70		0.70
	0.42		

ANNEXE G. DONNÉES BRUTES POUR L'ÉVALUATION DU MODÈLE AVEC LES DEUX EMBOUTS

Pour les tableaux présentés dans cette annexe, il est important de noter que les temps de séchage répliqués sont de faux répliqués. En effet, lorsque l'échantillon de poudre n'était pas suffisamment dense devant la sonde du spectromètre, celui-ci était incapable d'acquérir un spectre. Par conséquent, il affichait à nouveau le dernier spectre acquis ainsi que le temps auquel ce dernier spectre avait été acquis.

Premier embout

Tableau G.1 : Données pour le premier suivi avec le premier embout

Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)	Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)
0.6	3.15	7.4	1.89
0.8	2.86	7.4	1.89
1.2	3.05	8.0	1.95
1.4	1.82	8.2	1.94
1.7	3.30	13.0	1.70
2.0	-1.91	13.4	1.50
2.2	2.90	13.8	1.72
2.6	2.65	14.0	1.48
2.9	1.89	14.3	1.90
2.9	1.89	14.5	1.69
3.5	2.22	14.8	1.74
3.8	2.40	15.1	1.64
4.0	2.03	15.4	1.61
4.4	2.59	15.6	1.56
4.6	2.64	15.9	1.43
4.6	2.64	16.1	1.11
5.3	2.81	16.4	1.30
5.7	2.72	16.7	1.74
5.9	2.52	17.0	1.40
5.9	2.52	17.2	2.24
6.5	1.00	17.5	1.23
6.8	-0.09	17.5	1.23
6.8	-0.09	18.0	1.35

Tableau G.2 : Données pour le deuxième suivi avec le premier embout

Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)	Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)
0.2	2.39	6.7	1.84
0.5	2.68	6.9	2.05
0.8	2.73	7.2	1.82
1.1	2.37	7.4	1.93
1.3	2.71	7.7	1.81
1.6	2.50	8.0	1.32

1.8	2.56	8.4	1.39
2.1	3.08	8.6	1.91
2.3	2.56	8.9	1.75
2.6	2.70	9.2	1.76
2.9	2.35	9.5	2.49
3.2	2.06	9.7	1.52
3.4	2.42	10.0	1.27
3.4	2.42	10.2	1.71
3.4	2.42	10.5	1.38
4.3	2.07	10.7	2.13
4.7	1.81	11.0	1.48
4.9	1.95	11.2	1.61
5.3	1.54	11.5	1.63
5.5	2.04	11.7	1.29
5.8	2.25	12.0	1.93
6.0	2.01	12.3	2.22
6.0	2.01		

Tableau G.3 : Données pour le troisième suivi avec le premier embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.4	2.52	4.6	1.87
0.7	2.84	4.9	1.50
1.0	3.29	5.2	1.60
1.3	2.12	5.2	1.60
1.6	2.67	5.9	1.64
1.9	2.36	6.1	1.59
2.2	1.86	6.4	1.54
2.5	2.52	6.7	1.44
2.7	2.22	6.9	1.17
3.1	2.00	7.2	-1.01
3.1	2.00	7.5	1.77
3.7	1.99	7.8	0.96
3.9	1.99	8.0	2.05
3.9	1.99		

Tableau G.4 : Données pour le quatrième suivi avec le premier embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.1	2.78	4.2	2.23
0.4	2.70	4.5	-0.20
0.7	2.97	4.5	-0.20
0.7	2.97	5.1	2.29
1.3	3.03	5.4	1.19
1.7	1.35	5.8	2.35
2.0	1.93	6.1	1.99
2.3	2.31	6.5	0.86
2.7	1.84	6.7	2.54

2.7	1.84	7.1	1.76
2.7	1.84	7.1	1.76
3.6	2.16	7.7	1.66
3.6	2.16	7.7	1.66

Tableau G.5 : Données pour le cinquième suivi avec le premier embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.6	2.60	7.1	1.97
0.9	3.07	7.7	1.99
1.2	3.20	7.7	1.99
1.4	2.90	8.3	1.86
1.7	2.84	8.3	1.86
2.0	2.35	9.6	1.69
2.3	2.77	9.6	1.69
2.6	3.08	10.2	1.64
2.8	2.63	10.4	1.46
2.8	2.63	10.7	1.63
3.4	2.22	10.7	1.63
3.4	2.22	11.2	1.65
4.0	2.16	11.5	1.31
4.3	2.38	11.7	1.60
4.6	2.43	11.7	1.60
4.6	2.43	12.4	1.36
5.3	2.31	12.7	0.87
5.6	2.15	13.0	1.46
5.9	1.75	13.3	1.35
6.1	-0.36	13.5	2.06
7.1	1.97	13.8	1.38

Tableau G.6 : Données pour le sixième suivi avec le premier embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
1.0	2.21	4.6	1.97
1.3	2.04	4.9	1.74
1.7	2.09	5.1	1.55
1.9	2.22	5.4	1.55
2.2	2.05	5.6	1.63
2.4	2.21	5.9	1.47
2.7	1.95	6.2	1.52
3.0	1.95	6.4	1.14
3.2	1.99	6.7	1.39
3.5	1.89	6.9	1.06
3.8	1.65	7.2	1.40
4.1	1.88	7.5	1.24
4.3	1.89		

Deuxième embout

Tableau G.7 : Données pour le premier suivi avec le deuxième embout

Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)	Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)
0.2	2.18	3.0	1.74
0.4	2.01	3.3	1.71
0.7	2.05	3.5	1.76
1.0	2.04	3.8	1.78
1.2	2.24	4.1	1.47
1.5	2.36	4.3	1.49
1.7	1.93	4.7	1.50
2.0	1.98	4.8	1.44
2.2	1.81	5.1	1.22
2.5	1.87	5.4	1.40
2.8	1.84	5.6	1.63

Tableau G.8 : Données pour le deuxième suivi avec le premier embout

Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)	Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)
0.2	2.84	3.7	2.83
0.5	3.05	3.9	2.46
0.8	3.23	4.2	2.50
1.0	3.13	4.5	2.38
1.4	2.80	4.7	2.46
1.6	3.02	5.0	2.30
1.9	2.77	5.2	2.33
2.1	2.62	5.5	2.35
2.4	2.59	5.8	2.09
2.7	2.57	6.1	2.16
2.7	2.57	6.4	1.99
2.7	2.57	6.7	1.86

Tableau G.9 : Données pour le troisième suivi avec le deuxième embout

Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)	Temps de séchage (min)	Valeur NIR (%)
0.9	2.12	4.1	2.00
1.1	2.19	4.3	1.64
1.4	2.09	4.5	1.64
1.6	2.45	4.9	2.00
1.9	2.03	5.2	1.36
2.2	2.12	5.4	1.34
2.4	1.75	5.8	1.53
2.7	1.93	6.0	1.35
2.9	2.05	6.3	1.90
3.2	2.05	6.6	1.25
3.5	1.95	6.9	1.29
3.7	1.91	7.2	0.99

Tableau G.10 : Données pour le quatrième suivi avec le deuxième embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.4	1.94	4.5	1.79
0.6	2.04	4.8	1.63
0.9	2.36	5.0	1.75
1.1	2.42	5.3	1.98
1.5	1.81	5.5	1.64
1.7	2.17	5.9	1.49
2.0	1.72	6.1	1.63
2.3	2.16	6.4	1.56
2.6	1.99	6.7	1.17
2.9	1.84	6.9	1.41
3.2	1.85	7.2	1.41
3.5	1.75	7.4	1.40
3.7	1.80	7.7	1.46
4.0	1.66	8.0	1.29
4.2	1.78		

Tableau G.11 : Données pour le cinquième suivi avec le deuxième embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.7	2.00	4.4	1.53
1.0	2.01	4.4	1.53
1.2	2.01	5.4	1.76
1.5	2.32	5.6	1.54
2.5	1.84	6.0	1.65
2.9	1.77	6.2	1.44
3.1	1.91	6.6	1.46
3.1	1.91	6.9	1.40
3.8	1.94	7.3	1.44
4.1	1.60	7.5	1.57
4.4	1.53	7.9	1.58

Tableau G.12 : Données pour le sixième suivi avec le deuxième embout

<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>	<i>Temps de séchage (min)</i>	<i>Valeur NIR (%)</i>
0.3	2.30	8.0	1.92
0.6	2.41	8.2	2.00
0.8	3.40	8.5	2.04
1.1	2.82	8.8	2.06
1.4	3.29	9.1	1.72
1.7	2.76	9.4	1.88
1.9	2.66	9.4	1.88
2.3	2.76	10.0	1.60
2.6	3.12	10.2	1.79
3.0	2.73	10.2	1.79
3.2	2.90	10.9	1.39
3.5	2.26	11.2	1.69

3.8	2.64	11.5	1.76
3.8	2.64	11.8	1.53
4.4	2.56	12.0	1.43
4.6	2.34	12.4	1.58
4.6	2.34	12.6	0.99
5.2	2.59	12.9	1.74
5.5	2.47	13.2	1.46
5.7	2.53	13.5	1.19
6.0	2.31	13.8	1.28
6.2	2.06	14.1	1.16
6.3	2.20	14.4	1.36
6.8	2.36	14.6	1.53
7.0	2.03	15.0	1.29
7.4	2.29	15.2	1.37
7.6	2.10	15.4	1.29

ANNEXE H. PLAN D'EXPÉRIENCES AVEC LE SUPPLÉMENT VITAMINÉ

Résultats détaillés pour le plan d'expériences

Tableau H.1 : Réponses pour le premier essai (-20° et 10 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
1.44	1.23	0.146	0.220	43.005
1.08	1.66	0.537		
0.98	1.66	0.694		
0.95	1.59	0.674		
1.04	1.57	0.510		

Tableau H.2 : Réponses pour le deuxième essai (20° et 10 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
5.60	2.69	0.520	0.225	81.809
5.02	2.90	0.422		
4.91	3.13	0.363		
1.67	1.75	0.048		
1.59	1.63	0.025		

Tableau H.3 : Réponses pour le troisième essai (-20° et 35 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
2.96	-10.60	4.581	1.404	31.109
2.12	-3.13	2.476		
1.44	-7.67	6.326		
1.26	-5.11	5.056		
0.95	-2.97	4.126		

Tableau H.4 : Réponses pour le quatrième essai (20° et 35 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
1.56	1.75	0.122	0.660	88.613
1.39	1.71	0.230		
1.09	1.89	0.734		
0.69	1.92	1.783		
0.83	1.54	0.855		

Tableau H.5 : Réponses pour le cinquième essai (0° et 23 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
5.60	4.46	0.204	0.097	77.214
4.90	3.94	0.196		
2.41	2.39	0.008		
1.38	1.64	0.188		
1.27	1.31	0.031		

Tableau H.6 : Réponses pour le sixième essai (0° et 23 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
4.03	3.88	0.037	0.156	83.633
2.55	2.86	0.122		
1.89	2.02	0.069		
1.40	1.85	0.321		
1.07	1.48	0.383		

Tableau H.7 : Réponses pour le septième essai (-20° et 10 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
3.15	3.31	0.051	0.063	53.398
2.41	2.73	0.133		
2.29	2.50	0.092		
1.43	1.74	0.217		
1.37	1.50	0.095		

Tableau H.8 : Réponses pour le huitième essai (20° et 35 cm)

LOD (%)	NIR (%)	Erreurs relatives	Écart-type	RSD (%)
5.07	-2.03	1.400	0.459	56.159
3.43	0.39	0.886		
2.83	0.31	0.890		
2.09	2.33	0.115		
0.84	1.51	0.798		

Courbes de séchage pour le plan d'expériences

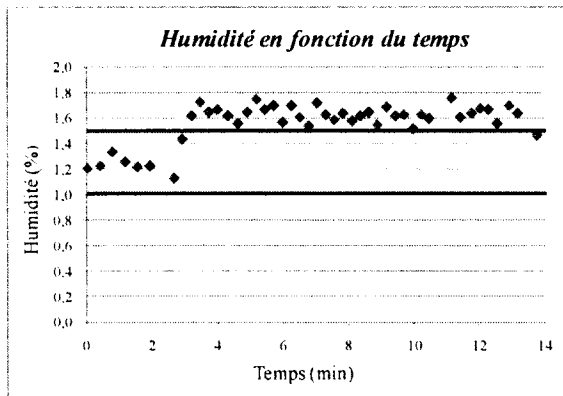


Figure H.1 : Courbe de séchage pour le premier essai (-20° et 10 cm)

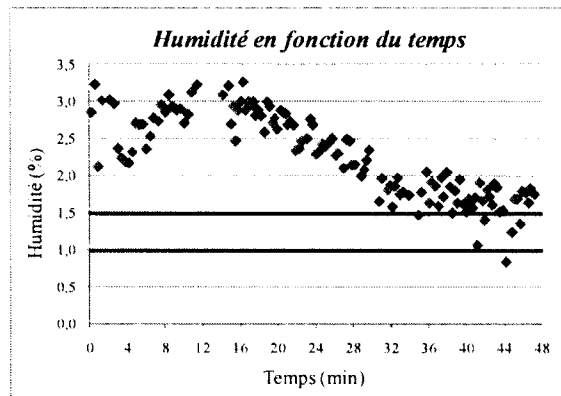


Figure H.2 : Courbe de séchage pour le deuxième essai (20° et 10 cm)

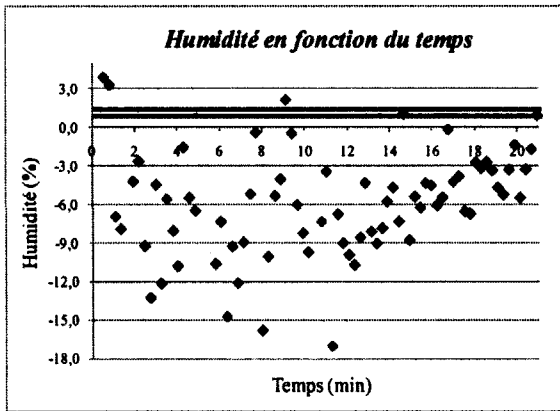


Figure H.3 : Courbe de séchage pour le troisième essai (-20° et 35 cm)

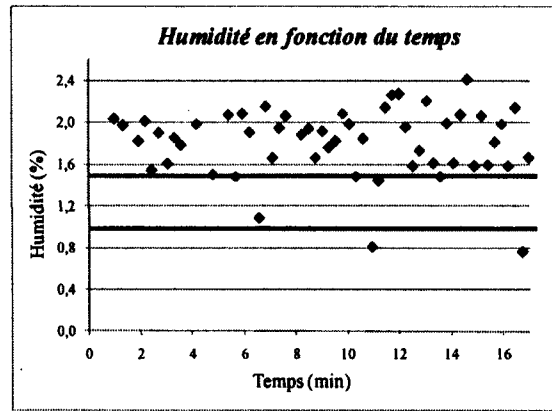


Figure H.4 : Courbe de séchage pour le quatrième essai (20° et 35 cm)

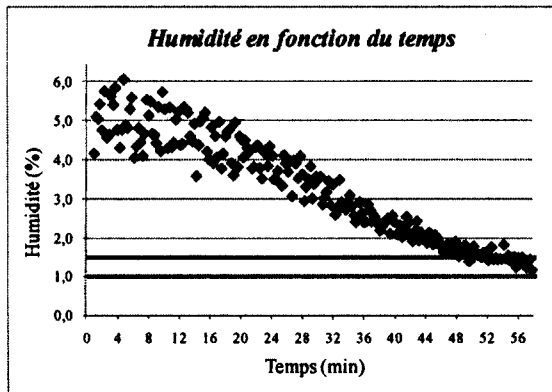


Figure H.5 : Courbe de séchage pour le cinquième essai (0° et 23 cm)

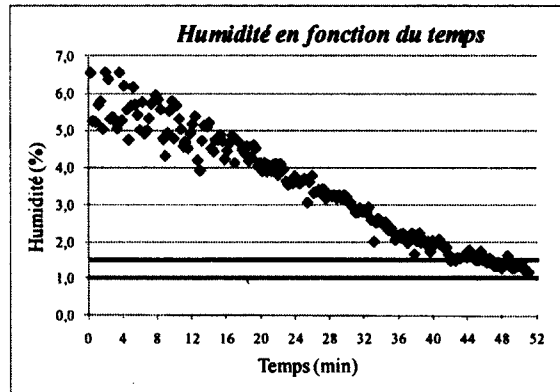


Figure H.6 : Courbe de séchage pour le sixième essai (0° et 23 cm)

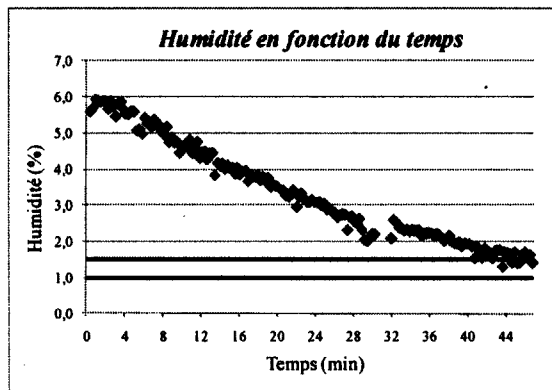


Figure H.7 : Courbe de séchage pour le septième essai (-20° et 10 cm)

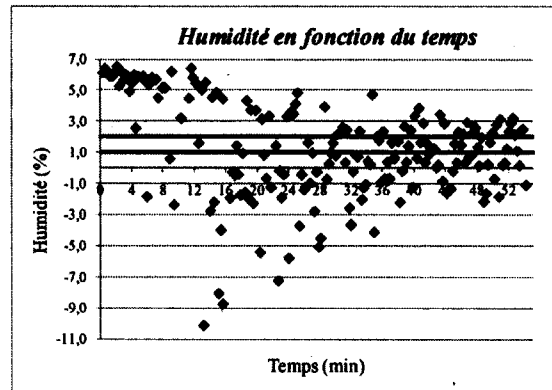


Figure H.8 : Courbe de séchage pour le huitième essai (20° et 35 cm)

Analyse de la normalité des données pour la première réponse

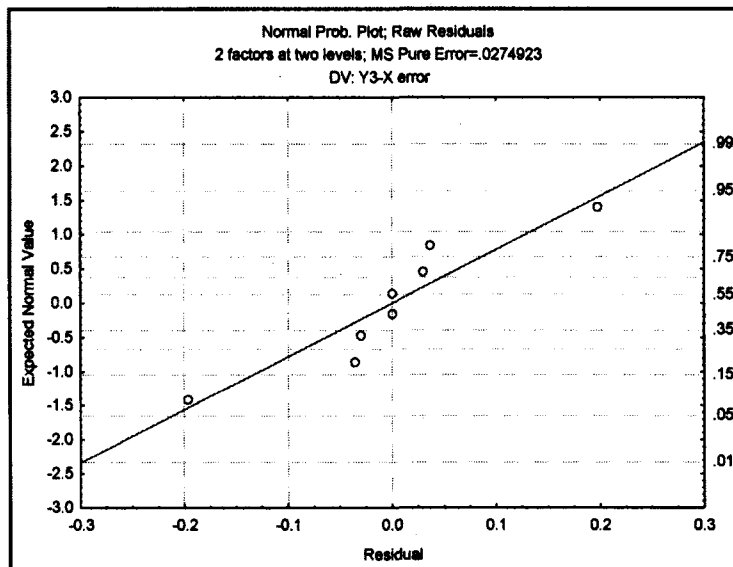


Figure H.9 : Normalité des données avant Box-Cox pour la première réponse (supplément vitaminé)

Lorsque les données suivent une loi normale, elles sont distribuées le plus près possible de la droite. Dans ce cas-ci, plusieurs données sont particulièrement éloignées de la droite et une transformation Box-Cox est donc nécessaire. Celle-ci suggère d'élever la réponse au carré, afin de diminuer l'écart entre les données et la droite.

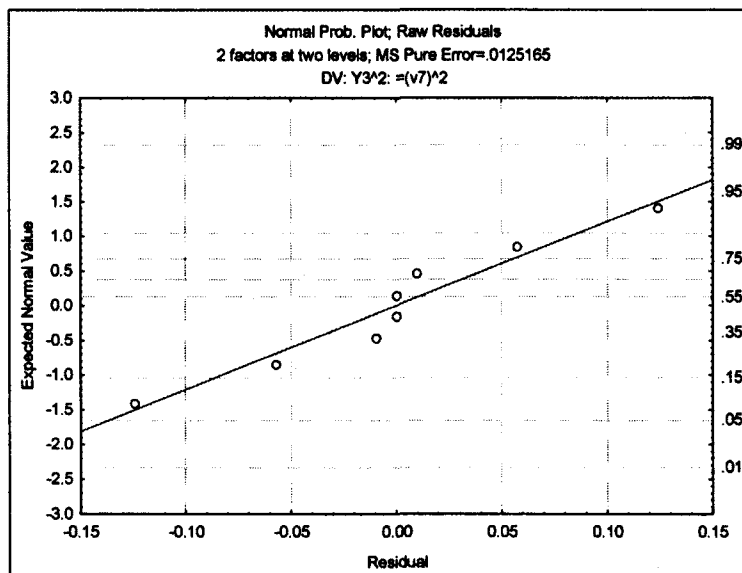


Figure H.10 : Normalité des données après Box-Cox pour la première réponse (supplément vitaminé)

Analyse de la normalité des données pour la deuxième réponse

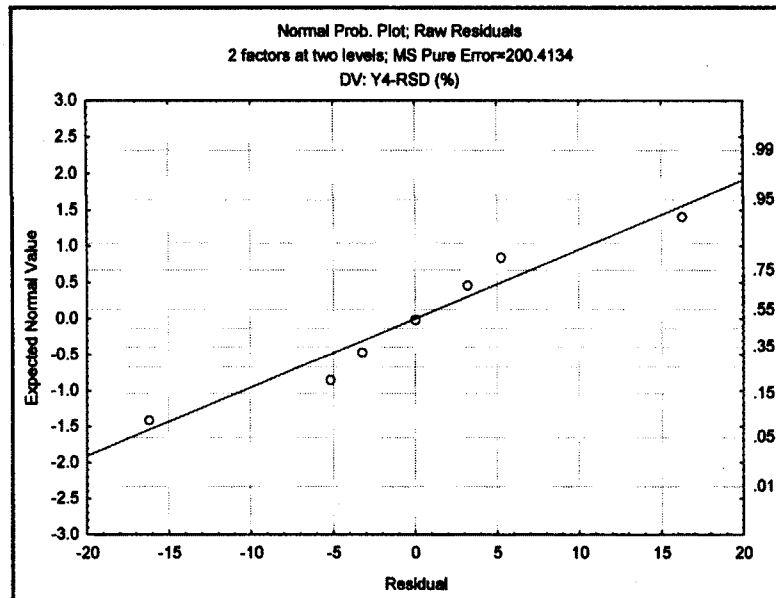


Figure H.11 : Normalité des données avant Box-Cox pour la deuxième réponse (supplément vitaminé)

Encore une fois, quelques données sont éloignées de la droite et une transformation Box-Cox est nécessaire. Celle-ci suggère d'élever la réponse à une racine carrée négative, afin de diminuer l'écart entre les données et la droite.

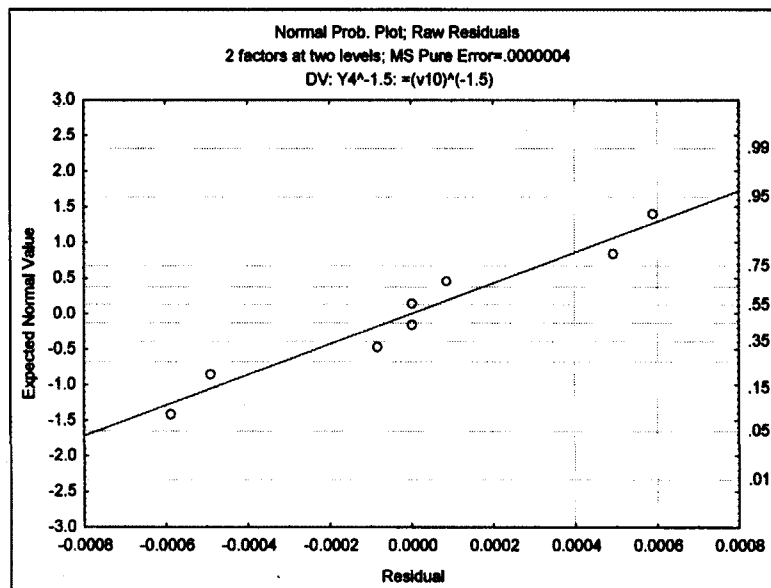


Figure H.12 : Normalité des données après Box-Cox pour la deuxième réponse (supplément vitaminé)

ANNEXE I. PLAN D'EXPÉRIENCES AVEC L'ANTI-INFLAMMATOIRE

Résultats détaillés pour le plan d'expériences

Tableau I.1 : Réponses pour le premier essai (-20°, 35 cm et 32 scans/spectre)

3.20	6.57	1.053	4.957	90.744
1.80	6.66	2.700		
1.30	6.71	4.162		
1.00	6.60	5.600		
0.45	6.66	13.800		

Tableau I.2 : Réponses pour le deuxième essai (-20°, 10 cm et 8 scans/spectre)

3.25	2.06	0.366	0.108	31.209
1.75	1.20	0.314		
1.40	1.06	0.243		
1.00	1.29	0.290		
0.61	0.93	0.525		

Tableau I.3 : Réponses pour le troisième essai (-20°, 10 cm et 32 scans/spectre)

1.20	1.15	0.042	0.193	82.401
1.00	0.83	0.170		
0.75	0.84	0.120		
0.59	0.77	0.305		
0.60	0.92	0.533		

Tableau I.4 : Réponses pour le quatrième essai (-20°, 10 cm et 32 scans/spectre)

0.73	1.41	0.932	0.383	30.155
0.60	1.15	0.917		
0.55	1.22	1.218		
0.48	1.18	1.458		
0.46	1.30	1.826		

Tableau I.5 : Réponses pour le cinquième essai (20°, 10 cm et 32 scans/spectre)

2.55	11.55	3.529	9.306	64.416
1.45	11.59	6.993		
0.43	11.65	26.093		
0.55	11.77	20.400		
0.73	11.84	15.219		

Tableau I.6 : Réponses pour le sixième essai (20°, 35 cm et 8 scans/spectre)

3.75	12.78	2.408	7.047	74.095
2.00	12.73	5.365		
1.50	12.67	7.447		
1.00	12.80	11.800		
0.60	12.92	20.533		

Tableau I.7 : Réponses pour le septième essai (0°, 23 cm et 16 scans/spectre)

2.96	4.13	0.395	1.447	71.135
2.20	4.10	0.864		
1.42	4.28	2.014		
1.05	4.25	3.048		
0.85	4.12	3.847		

Tableau I.8 : Réponses pour le huitième essai (20°, 35 cm et 32 scans/spectre)

3.40	2.88	0.153	0.187	100.172
3.00	2.37	0.210		
2.50	2.32	0.072		
3.10	1.58	0.490		
1.50	1.51	0.007		

Tableau I.9 : Réponses pour le neuvième essai (0°, 23 cm et 16 scans/spectre)

3.06	3.09	0.010	0.149	97.650
2.55	2.37	0.071		
1.80	1.90	0.056		
1.10	1.43	0.300		
0.64	0.85	0.328		

Tableau I.10 : Réponses pour le dixième essai (20°, 10 cm et 8 scans/spectre)

3.20	3.47	0.084	0.101	80.393
2.70	2.68	0.007		
1.80	1.95	0.083		
1.32	1.67	0.265		
0.95	0.77	0.189		

Tableau I.11 : Réponses pour le onzième essai (-20°, 35 cm et 8 scans/spectre)

3.00	10.33	2.443	6.671	84.342
2.00	10.22	4.110		
1.50	9.78	5.520		
1.05	9.72	8.257		
0.46	9.30	19.217		

Tableau I.12 : Réponses pour le douzième essai (20°, 35 cm et 8 scans/spectre)

3.25	8.26	1.542	1.685	49.369
2.62	8.02	2.061		
1.75	7.47	3.269		
1.21	6.88	4.686		
0.75	4.88	5.507		

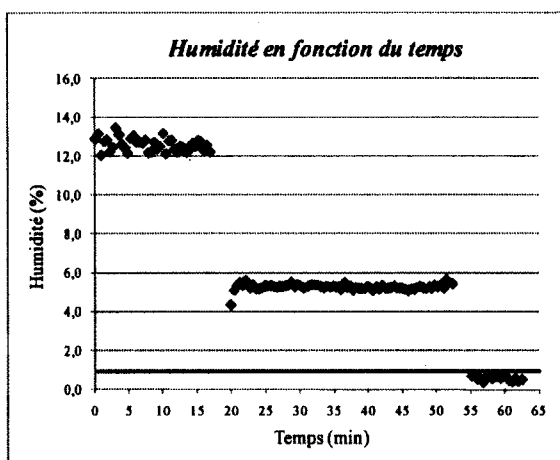
Courbes de séchage pour le plan d'expériences

Figure I.1 : Courbe de séchage pour le premier essai (-20°, 35 cm et 32 scans)

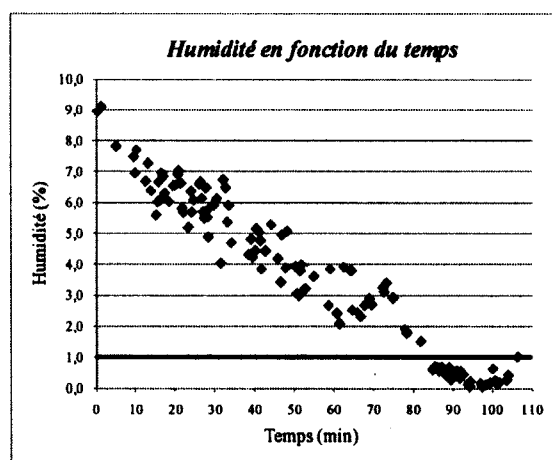


Figure I.2 : Courbe de séchage pour le deuxième essai (-20°, 10 cm et 8 scans)

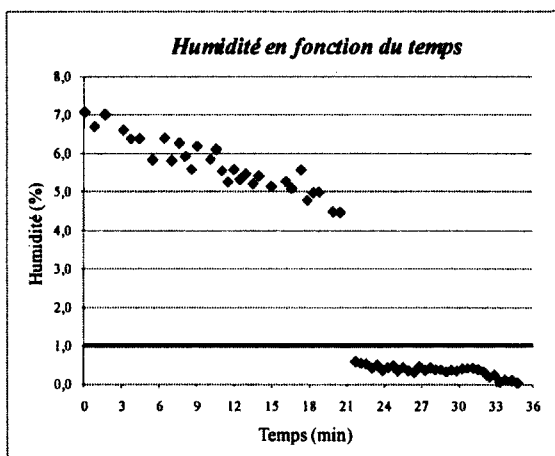


Figure I.3 : Courbe de séchage pour le troisième essai (-20°, 10 cm et 32 scans)

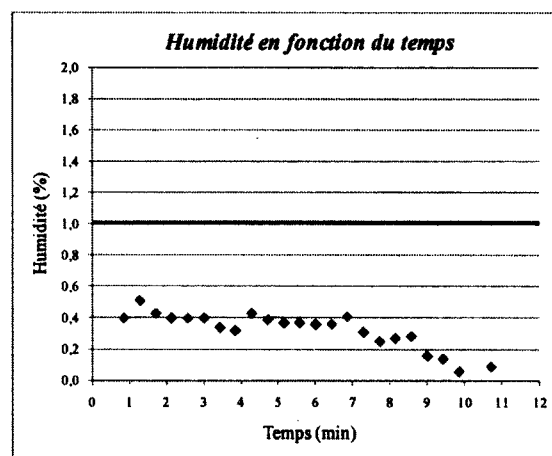


Figure I.4 : Courbe de séchage pour le quatrième essai (-20°, 10 cm et 32 scans)

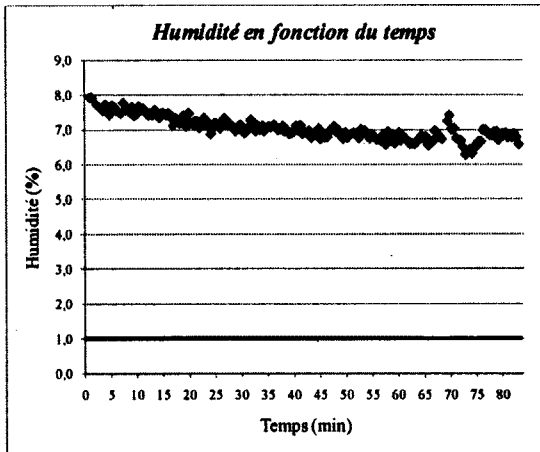


Figure I.5 : Courbe de séchage pour le cinquième essai (20°, 10 cm et 32 scans)

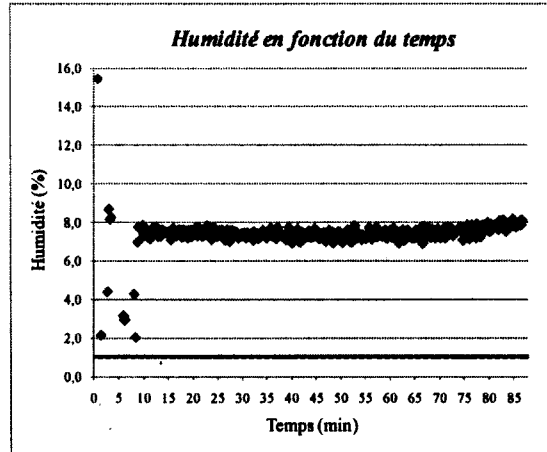


Figure I.6 : Courbe de séchage pour le sixième essai (20°, 35 cm et 8 scans)

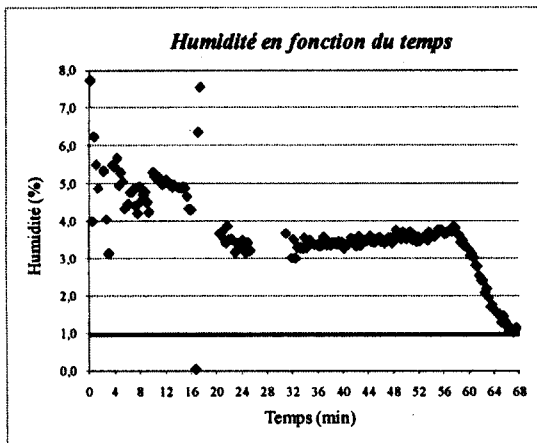


Figure I.7 : Courbe de séchage pour le septième essai (0°, 23 cm et 16 scans)

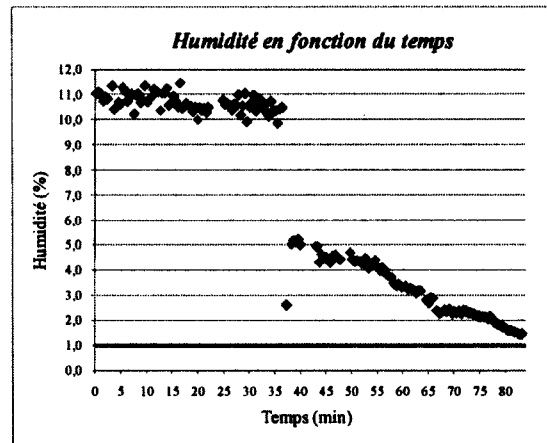


Figure I.8 : Courbe de séchage pour le huitième essai (20°, 35 cm et 32 scans)

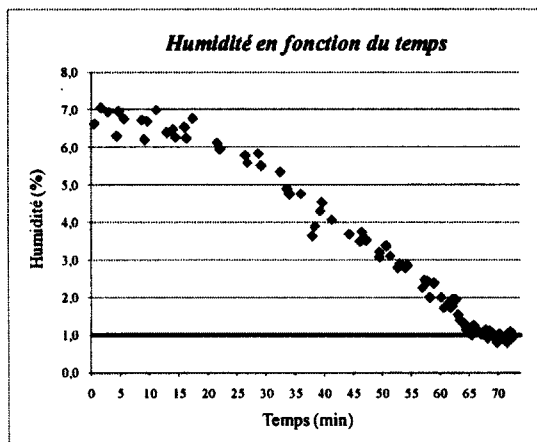


Figure I.9 : Courbe de séchage pour le neuvième essai (0°, 23 cm et 16 scans)

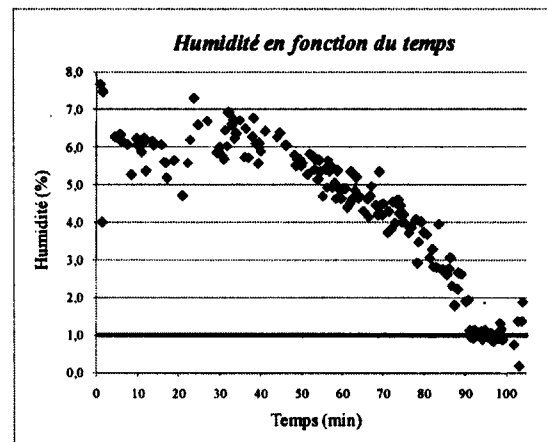


Figure I.10 : Courbe de séchage pour le dixième essai (20°, 10 cm et 8 scans)

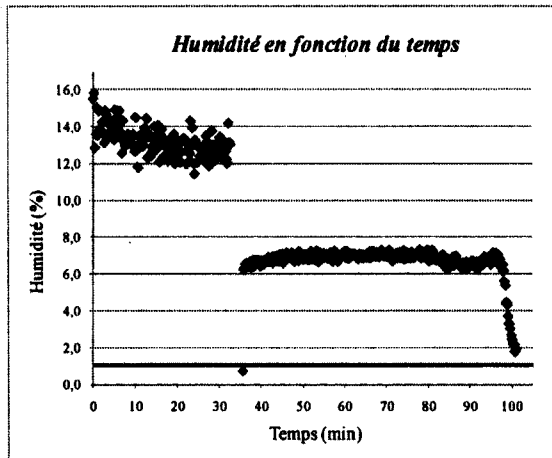


Figure I.11 : Courbe de séchage pour le onzième essai (20°, 10 cm et 8 scans)

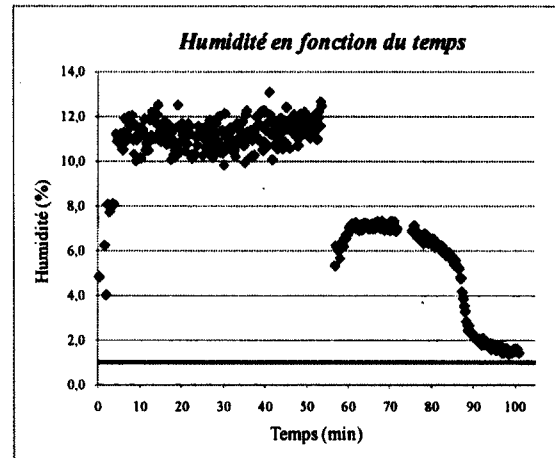


Figure I.12 : Courbe de séchage pour le douzième essai (20°, 35 cm et 8 scans)

Analyse de la normalité des données pour la première réponse

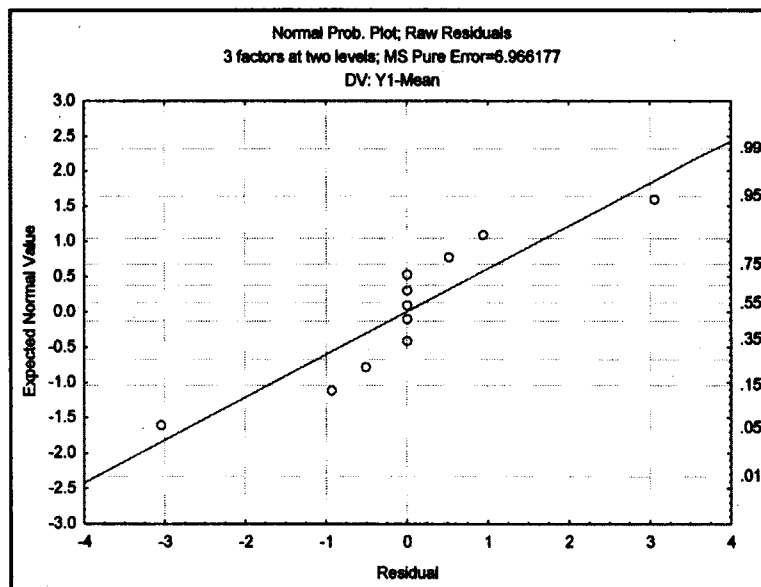


Figure I.13 : Normalité des données avant Box-Cox pour la première réponse (anti-inflammatoire)

Lorsque les données suivent une loi normale, elles sont distribuées le plus près possible de la droite. Dans ce cas-ci, la plupart des données sont particulièrement éloignées de la droite et une transformation Box-Cox est donc nécessaire. Celle-ci suggère d'élever la réponse à un facteur de 0.5, afin de diminuer l'écart entre les données et la droite.

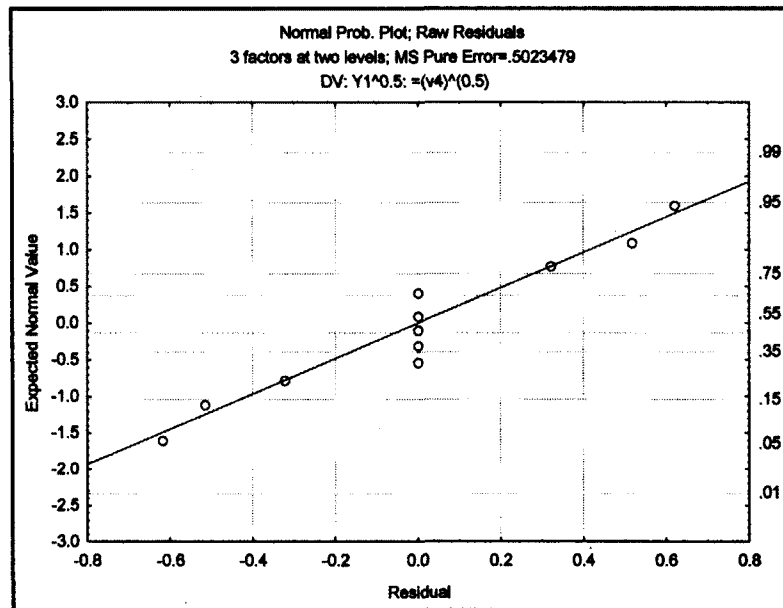


Figure I.14 : Normalité des données après Box-Cox pour la première réponse (anti-inflammatoire)

La transformation Box-Cox appliquée n'a pas suffisamment amélioré la situation, car la plupart des données sont encore une fois éloignées de la droite. Par conséquent, les données ne suivent pas une loi normale et la transformation Box-Cox ne permet pas de résoudre ce problème.

Analyse de la normalité des données pour la deuxième réponse

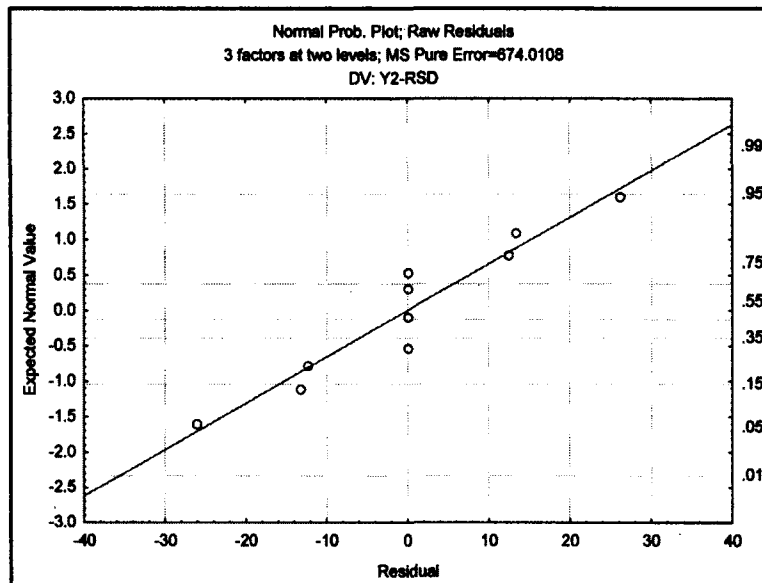


Figure I.15 : Normalité des données avant Box-Cox pour la deuxième réponse (anti-inflammatoire)

Encore une fois, plusieurs données sont éloignées de la droite et une transformation Box-Cox est nécessaire. Celle-ci suggère d'élever la réponse au carré, afin de diminuer l'écart entre les données et la droite.

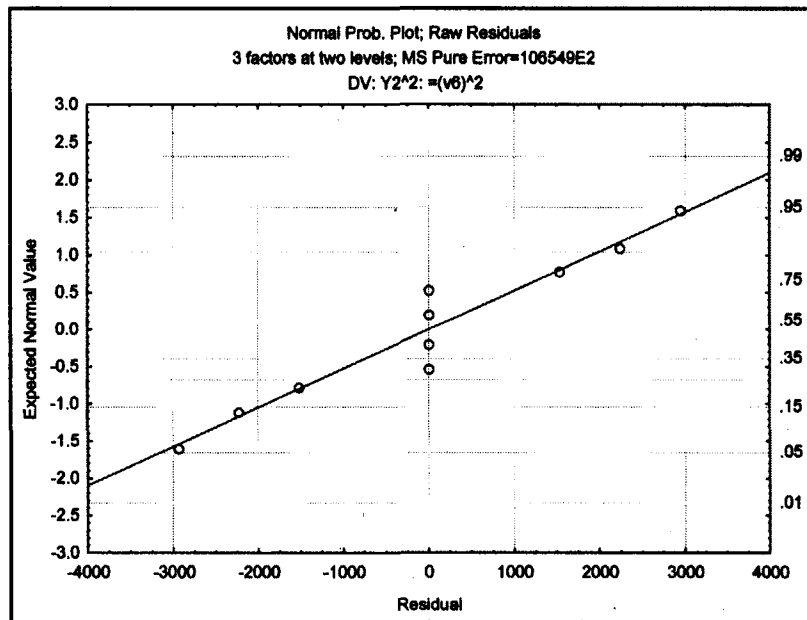


Figure I.16 : Normalité des données après Box-Cox pour la deuxième réponse (anti-inflammatoire)

Tout comme pour la première réponse, la transformation Box-Cox n'a pas beaucoup amélioré la situation, car la plupart des données sont encore éloignées de la droite. Par conséquent, il est probable que les données ne suivent pas une loi normale et la transformation Box-Cox ne permet donc pas de résoudre ce problème.

LISTE DES RÉFÉRENCES

Livres et thèses

Bakeev, K.A. (2005). *Process analytical technology*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, Angleterre, 451 p.

Burns, D.A. et Ciurczak, E.W. (2001). *Practical spectroscopy series : Handbook of Near infrared analysis, volume 27*, 2^e édition. Marcel Dekker, New York, États-Unis, 814 p.

Ciurczak, E.W. et Drennen III, J.K. (2002). *Pharmaceutical and medical applications of near-infrared spectroscopy*, Marcel Dekker, New York, États-Unis, 192 p.

Esbensen, K.H., Guyot, D., Westad, F. et Houmøller, L.P. (2002) *Multivariate Data Analysis in practice*, 5^{ième} édition. CAMO Process AS, Oslo, Norvège, 598 p.

Legros, R., Klvana, D., Guy, C., Bécaer, E., Bergeron, C. et Léveillé, B. (2008). *Travaux pratiques de génie chimique*, 3^e édition. Presses Internationales Polytechnique, Montréal, Canada, 246 p.

Lipsanen, T. (2008). *Process analytical technology approach on fluid bed granulation and drying – Identifying critical relationships and constructing the design space*. Mémoire de maîtrise, Université de Helsinki, Helsinki, Finlande, 51 p.

Seader, J.D. et Henley, E.J. (2006). *Separation process principles*, 2^e édition. John Wiley & Sons, Hoboken, États-Unis, 756 p.

Siesler, H.W., Kawata, S., Heise, H.M. et Ozaki, Y. (2002). *Near-infrared spectroscopy : Principles, instruments, applications*. Wiley-VCH, Weinheim, Allemagne, 361 p.

Workman, J. et Weyer, L. (2008). *Practical guide to interpretive near-infrared spectroscopy*. CRC Press, Boca Raton, États-Unis, 332 p.

Articles scientifiques

Berntsson, O., Zackrisson, G. et Östling, G. (1997). Determination of moisture in hard gelatin capsules using near-infrared spectroscopy: applications to at-line process control of pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 15, p. 895-900.

Blanco, M. et Romero, M.A. (2001). Near-infrared libraries in the pharmaceutical industry : a solution for identity confirmation. *Analyst*, vol. 126, n° 12, p. 2212-2217.

Blanco, M. Valdes, D., Bayod, M.S., Fernandez-Mari, F. et Llorente, I. (2004). Characterization and analysis of polymorphs by near-infrared spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, vol. 502, n° 2, p. 221-227.

- Blanco, M., Bano, R.G. et Bertran, E. (2002). Monitoring powder blending in pharmaceutical processes by use of near infrared spectroscopy. *Talanta*, vol. 56, n° 1, p. 203-212.
- Blanco, M., Coello, J., Iturriaga, H., Maspocho, S. et de la Pezuela, C. (1998). Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry. *The Analyst*, vol. 123, p. 135R-150R.
- Blanco, M., Coello, J., Iturriaga, H., Maspocho, S. et Rovira, E. (1997). Determination of water in ferrous lactate by near infrared reflectance spectroscopy with a fibre-optic probe. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, vol. 16, n° 2, p. 255-262.
- Brazy, J.E. (1991). Cerebral oxygen monitoring with near infrared spectroscopy : Clinical application to neonates. *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 7, n° 4, p. 325-334.
- Buckton, G., Yonemochi, E., Hammond, J. et Moffat, A. (1998). The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 168, n° 2, p. 231-241.
- Corredor, C.C., Jayawickrama, D., McGeorge, G. et Both, D. (2010). Monitoring of blending uniformity : From conversion and fluid bed drying by Near infrared and Raman spectroscopy. *American Pharmaceutical Review*, January/February 2010.
- De Braekeleer, K., De Maesschalck, R. Hailey, P.A., Sharp, D.C.A. et Massart, D.L. (1999). On-line application of the orthogonal projection approach (OPA) and the soft independent modelling of class analogy approach (SIMCA) for the detection of the end point of a polymorph conversion reaction by near infrared spectroscopy (NIR). *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 46, n° 2, p. 103-116.
- Eustaquio, A., Blanco, M., Jee, R.D. et Moffat, A.C. (1999). Determination of paracetamol in intact tablets by use of near infrared transmittance spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, vol. 383, n° 3, p. 283-290.
- Ferreira, A.P., Alves, T.P. et Menezes, J.C. (2005). Monitoring complex media fermentations with near-infrared spectroscopy : Comparison of different variable selection methods. *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 91, n° 4, p. 474-481.
- Fountain, W., Dumstorf, K., Lowell, A.E., Lodder, R.A. et Mumper, R.J. (2003). Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 33, n° 2, p. 181-189.
- Frake, P., Greenhalgh, D., Grierson, S.M., Hempemstall, J.M. et Rud, D.R. (1997). Process control and endpoint determination of a fluid bed granulation by application of near infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 151, p. 75-80.
- Garcia-Alvarez, M., Huidobro, J.F., Hermida, M. et Rodriguez-Otero, J.L. (2000). Major component of honey analysis by near-infrared transreflectance spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 48, p. 5154-5158.

- Green, R.L., Thureau, G., Pixley, N.C., Mateos, A., Reed, R.A. et Higgins, J.P. (2005). In-line monitoring of moisture content in fluid bed dryers using near infrared spectroscopy with consideration of sampling effects on method accuracy. *Analytical Chemistry*, vol. 77, n° 14, p. 4515-4522.
- Harel, F., Denault, A., Ngo, Q., Dupuis, J. et Khairy, P. (2008). Near-Infrared spectroscopy to monitor peripheral blood flow perfusion. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 22, n° 1, p. 37-43.
- He, Y., Huang, M., Garcia, A., Hernandez, A. et Song, H. (2007). Prediction of soil macronutrients content using near-infrared spectroscopy. *Computers and Electronics in Agriculture*, vol. 58, n° 2, p. 144-153.
- Higgins, J.P., Arrivo, S.M., Thureau, G., Green, R.L., Bowen, W., Lange, A., Templeton, A.C., Thomas, D.L. et Reed, R.A. (2003). Spectroscopic approach for on-line monitoring of particle size during the processing of pharmaceutical nanoparticles. *Analytical Chemistry*, vol. 75, n° 8, p. 1777-1785.
- Huang, C.J., Han, L.J, Liu, X. and Yang, Z.L. (2009). Proximate analysis of straw by near infrared spectroscopy (NIRS). *Spectroscopy and Spectral Analysis*, vol. 29, n° 4, p. 960-963.
- Kakuta, N., Arimoto, H., Momoki, H., Fuquo, L. et Yamada, Y. (2008). Temperature measurements of turbid aqueous solutions using near-infrared spectroscopy. *Applied Optics*, vol. 47, n° 13, p. 2227-2233.
- Karande, A.D., Liew, C.V. et Heng, P.W.S. (2010). Calibration sampling paradox in near infrared spectroscopy : A case study of multi-component powder blend. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 395, p. 91-97.
- Kirsch, J.D. et Drennen, J.K. (1999). Nondestructive tablet hardness testing by near-infrared spectroscopy : a new and robust spectral best-fit algorithm. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 19, n° 3-4, p. 351-362.
- Laasonen, M., Harmia-Pulkkinen, T., Simard, C., Rasanen, M. et Vuorela, H. (2004). Determination of the thickness of plastic sheets used in blister packaging by near infrared spectroscopy : development and validation of the method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 21, n° 4, p. 493-500.
- Laasonen, M., Hiltunen, R., Vuorela, H., Rantanen, J., Harmia-Pulkkinen, T., Michiels, E. et Rasanen, M. (2001). Near infrared spectroscopy for the fast identification of PVC-based films. *Analyst*, vol. 126, n° 7, p. 1122-1128.
- Luypaert, J., Massart, D.L. et Vander Heyden, Y. (2007). Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta*, vol. 72, p. 865-883.

- Mantanus, J., Ziémons, E., Lebrun, P., Rozet, E., Klinkenberg, R., Streeel, B., Evrard, B. et Hubert, Ph. (2009). Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy : Method development and validation. *Analytica Chimica Acta*, vol. 642, p. 186-192.
- Mehrotra, R. et Siesler, H.W. (2003). Application of mid infrared/near infrared spectroscopy in sugar industry. *Applied Spectroscopy Reviews*, vol. 38, n° 3, p. 307-354.
- Morisseau, K.M. et Rhodes, C.T. (1997). Near infrared spectroscopy as a nondestructive alternative to conventional hardness testing. *Pharmaceutical Research*, vol. 14, p. 108-111.
- Mroczyk, W.B. et Michalski, K.M. (1998). Application of modern computer methods for recognition of chemical compounds in NIRS. *Computers and Chemistry*, vol. 22, n° 2, p. 119-122.
- Nieuwmeyer, F.J.S., Damen, M., Gerich, A., Rusmini, F., van der Voort, M. et Vromans, H. (2007). Granule characterization during fluid bed drying by development of a near infrared method to determine water content and median granule size. *Pharmaceutical Research*, vol. 24, n° 10, p. 1854-1861.
- Otsuka, M. (2004). Comparative particle size determination of phenacetin bulk powder by using Kubelka-Munk theory and principal component regression analysis based on near-infrared spectroscopy. *Powder Technology*, vol. 141, n° 3, p. 244-250.
- Pickup, J. (1993). Developing glucose sensors for in vivo use. *Trends in Biotechnology*, vol. 11, n° 7, p. 285-291.
- Ramirez, J.L., Bellamy, M.K. et Romanach, R.J. (2001). A novel method for analyzing thick tablets by near infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech*, 2, article 11.
- Reich, G. (2005). Near-infrared spectroscopy and imaging : Basic principles and pharmaceutical application. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 57, p. 1109-1143.
- Rodionova, O.Y., Houmøller, L.P., Pomerantsev, A.L., Geladi, P., Burger, J., Dorofeyev, V.L. et Arzamastsev, A.P. (2005). NIR spectrometry for counterfeit drug detection : A feasibility study. *Analytica Chimica Acta*, vol. 549, p. 151-158.
- Sanchez, M.S., Bertran, E., Sarabia, L.A., Ortiz, M.C., Blanco, M. et Coello, J. (2000). Quality control decisions with near infrared data. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 53, n° 1-2, p. 69-80.
- Sun, S., Du, D., Zhou, Q., Leung, H.W. et Yeung, H.W. (2001). Quantitative analysis of rutin and ascorbic acid in compound rutin tablets by near-infrared spectroscopy. *Analytical Sciences*, vol. 17 (supplement), p. 455-458.
- Taylor, F.W. et Calcutt, S.B. (1984). Near-infrared spectroscopy of the atmosphere of Jupiter. *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, vol. 32, n° 5-6, p. 463-477.

van den Berg, F.W.J., van Osenbruggen, W.A. et Smilde, A.K. (1997). Process analytical chemistry in the distillation industry using near-infrared spectroscopy. *Process Control and Quality*, vol. 9, n° 1-3, p. 51-57.

Vieira, R.A.M., Sayer, C., Lima, E.L. et Pinto, J.C. (2002). Closed-loop composition and molecular weight control of a copolymer latex using near-infrared spectroscopy. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 41, n° 12, p. 2915-2930.

Wargo, D.J. et Drennen, J.K. (1996). Near-infrared spectroscopic characterization of pharmaceutical powder blends. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 14, n° 11, p. 1415-1423.

Webster, G.K., Farrand, D.A., Johnson, E., Litchman, M.A., Broad, N. et Maris, S. (2003). Use of near-infrared spectrometry for quantitative determinations of selamectin and moisture in topical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 33, p. 21-32.

Zhou, G.X., Ge, Z., Dorwart, J., Izzo, B., Kukura, J., Bicker, G. et Wyvratt, J. (2003). Determination and differentiation of surface and bound water in drug substances by near infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 92, n° 5, p. 1058-1065.

Zhou, X., Hines, P. et Borer, M.E. (1998). Moisture determination in hygroscopic drug substances by near infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 17, p. 219-225.

Sites Internet

Académie Nancy-Metz (2010). *Viscosité cinématique et dynamique*. <http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/Tp-phys/Term/TP-fluid/visco-eau.htm> (Page consultée le 14 novembre 2010)

Calcium Carbonate Association – Europe (s.d.). *What is calcium carbonate*. <http://www.ima-eu.org/fileadmin/cca/ccawhat.html> (Page consultée le 14 novembre 2010).

GEA Pharma Systems (2009). *In-line process analysis of residual moisture in a fluid bed granulator-dryer using near infrared spectroscopy*. <http://www.gea-ps.com/NPSPORTAL/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw73pj4a> (Page consultée le 18 juin 2009).

GEA Niro (2009). *Fluid Bed Dryers and Fluid Bed Drying Technology from GEA Niro*. <http://www.niro.com/niro/CMSDoc.nsf/WebDoc/ndkk5hvebsFluidBedDryers> (Page consultée le 18 juin 2009).

ThermExcel (Juin 2001). *Caractéristiques physiques de la vapeur d'eau saturée de 0 à 30 bar*. http://www.thermexcel.com/french/tables/vap_eau.htm (Page consultée le 14 novembre 2010)