

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, 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, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Faculté de pharmacie  
Université de Montréal  
Grade octroyé le:

5-02-2009

# Université de Montréal

## ***Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques***

par

**ANTOINE COURNOYER**

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en science (M.Sc.)  
en Sciences Pharmaceutiques

Août, 2008

© Antoine Cournoyer, 2008

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

*Ce mémoire intitulé :*  
*Développement d'une technique optique ayant pour but*  
*l'analyse de procédés en ligne*  
*de comprimés pharmaceutiques*

*Présenté par :*  
ANTOINE COURNOYER

A été évalué par un jury constitué des personnes suivantes :

<b>Président du jury :</b>	<b>Dr. F. Nekka</b>	<b>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal</b>
<b>Membre du jury :</b>	<b>Dr. G. Leclair</b>	<b>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal</b>
<b>Directeur de recherche :</b>	<b>Dr. L. Cartilier</b>	<b>Faculté de Pharmacie, Université de Montréal</b>
<b>Codirecteur de recherche :</b>	<b>Dr. N. Abatzoglou</b>	<b>Faculté de Génie, Université de Sherbrooke</b>
<b>Codirecteur de recherche :</b>	<b>J.-S. Simard</b>	<b>Wyeth Canada</b>

*All men by nature desire to know*  
- Aristote

*À mes parents, Louise et Laurent*

## SOMMAIRE

Depuis quelques années, le domaine pharmaceutique est confronté à une nouvelle réalité et doit s'adapter rapidement aux changements pour survivre. Les instances régulatrices sont de plus en plus sévères et critiques, les actionnaires sont de plus en plus exigeants et la population se questionne sur le bien fondé des prix imposés par les fabricants, freinant ainsi la possibilité pour les compagnies pharmaceutiques d'améliorer leur marge bénéficiaire par de nouvelles augmentations des prix à la consommation. Ceci amène donc les compagnies à revoir leur façon de faire pour être en mesure de demeurer concurrentielles.

Dans cette optique, les objectifs de ce projet de recherche sont de :

- comparer différents types d'appareils NIR pour en dégager les forces et les faiblesses ayant comme objectif l'analyse quantitative de principes actifs présents au sein d'une formulation pharmaceutique;
- développer, grâce à un instrument de spectroscopie par proche infrarouge, un protocole d'analyse pour assurer une détection optimale des principes actifs et ainsi pouvoir en permettre leur quantification;
- proposer un modèle novateur de quantification en temps réel, non-destructive et non-invasive de multiples principes actifs dans une formulation pharmaceutique, ceci grâce :
  - au développement d'une technique externe novatrice de vérification de la précision et de la robustesse du modèle développé;
  - à l'amélioration du processus de fabrication existant en diminuant le temps requis entre la demande du produit par le client et sa relâche.

Ce mémoire répond à ces objectifs en proposant l'étude et la sélection rigoureuse d'un analyseur de comprimés par spectroscopie proche infrarouge pour ensuite permettre le développement d'une méthode novatrice de quantification simultanée de la teneur en principes actifs de comprimés pharmaceutiques ayant plusieurs principes actifs différents.

**Mots clés : Spectroscopie proche infrarouge (NIRS), comprimés, homogénéité, technologies d'analyse de procédés (PAT), mélange, chromatographie liquide haute performance (HPLC), analyse multivariée (MVDA).**

## SUMMARY

In recent years, the pharmaceutical field is facing a new reality and must adapt quickly to change to survive. The agencies are increasingly severe, shareholders desires are higher and population questions product's price fixed by manufacturers, reducing the possibility for pharmaceutical companies to improve their margin in increasing the price of the products. The companies must rethink their way of doing business to be able to remain competitive.

In this context, the objectives of this project are:

- to compare different types of NIR devices in order to identify their strengths and weaknesses having in mind the objective of a quantitative analysis of active pharmaceutical ingredients present in a typical formulation;
- to develop, through a NIRS instrument, an analysis protocol to ensure optimal detection of different active ingredients and thus be able to allow their quantification:
  - to propose an innovative model to simultaneously, non-destructively and non-invasively quantify multiple active ingredients in a pharmaceutical formulation;
  - to develop an external verification technique to evaluate the accuracy and robustness of the quantitative model developed;
- to improve the existing manufacturing process by reducing the time required between demand of the product by the customer and its release to the market (cycle time).

This master's thesis meets these goals by proposing a study and a thorough selection of a tablet analyzer by using the near infrared spectroscopy to allow the development of an innovative method of simultaneous quantification of the content of active pharmaceutical tablets with several different active pharmaceutical ingredients.

**Keywords:** Near infrared spectroscopy (NIRS), tablets, content uniformity, mixing, Process Analytical Technology (PAT), Multivariate Data Analysis (MVDA), High performance liquid chromatography (HPLC).

## Remerciements

*Science is the pavement in the pathway to opportunities.  
- Jordan Campbell*

Plusieurs personnes ont contribué à faire de ce cheminement de maîtrise une expérience enrichissante, tant sur le plan personnel que professionnel. Les mots exprimés ici ne rendent malheureusement pas justice aux sentiments qui m'animent.

J'aimerais tout d'abord remercier mes parents, Louise et Laurent, pour leur support constant et leur éternel positivisme. À ma conjointe Pascale pour son écoute et sa patience pendant ce périple.

Un merci tout spécial à ma sœur, Élise, pour son aide ainsi que pour ses conseils judicieux et éclairés.

Un merci particulier à Jean-Sébastien Simard, pour son support, ses encouragements et ses idées inépuisables ainsi que pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à souligner le support des gens de Wyeth Pharmaceutiques, pour leur accueil, leurs conseils et le savoir-faire qu'ils ont voulu partager avec moi. Je pense plus particulièrement à Émilie Desrosiers-Lachiver, Rémi Desmeules, Anthony Grenier, Rajendar Abbareddy et Roy Lynch. Je vous remercie pour votre support.

Je me dois de remercier spécialement Mike Brues et Vicky Véronneau, pour les discussions passionnantes et pour leurs conseils avisés.

Pour son aide et pour avoir partagé ses expériences passées avec moi, je tiens à remercier Guillaume Léonard.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs Nicolas Abatzoglou et Louis Cartilier pour leur direction et pour leur engouement marqué, qui ont suscité en moi un grand intérêt pour la recherche.

De plus, j'aimerais remercier la Faculté de Pharmacie et la Faculté des études supérieures, ainsi que le CRSNG et l'Université de Sherbrooke, qui ont permis, grâce à leur soutien financier l'achèvement de ce travail de recherche.

Finalement, je tiens à remercier Fahima Nekka et Grégoire Leclair pour avoir accepté de juger ce travail.

## Table des matières

---

Identification du jury.....	ii
Sommaire.....	iv
Remerciements.....	vi
Table des matières.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des tableaux.....	xi
Liste des sigles et abréviations.....	xii
Quelques définitions des termes pharmaceutiques.....	xiii

## INTRODUCTION

### **CHAPITRE 1: LA FORMULATION DES COMPRIMÉS PAR COMPRESSION DIRECTE ..... 1**

1.1. LA FABRICATION DES COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES .....	2
1.1.1. <i>Les différents procédés de fabrication des comprimés</i> .....	2
1.1.2. <i>Les ingrédients employés lors de la fabrication des comprimés</i> .....	5
1.2 CARACTÉRISTIQUES DES COMPRIMÉS .....	6
1.2.1 <i>Les types de mélanges de poudres pharmaceutiques</i> .....	7
1.2.2. <i>Homogénéité de contenu</i> .....	12
1.2.3. <i>Paramètres de performance des comprimés pharmaceutiques</i> .....	17

### **CHAPITRE 2 : LES TECHNOLOGIES D'ANALYSE DE PROCÉDÉS ET LA QUALITÉ PAR LE DESIGN ..... 20**

2.1. ORIGINE DE L'ANALYSE DE PROCÉDÉ DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE .....	21
2.2. THÉORIE DU PROCHE INFRAROUGE .....	24
2.3. LES SPECTROPHOTOMÈTRES DE PROCÉDÉS .....	25
2.3.1. <i>MEMS</i> .....	25
2.3.2. <i>Proche infrarouge par transformée de Fourier (FT-NIR)</i> .....	27
2.3.3. <i>Filtre acoustico-optique (Acousto-optic tunable filtre)</i> .....	28
2.4. ÉTUDE DES RÉSULTATS PAR L'ANALYSE MULTIVARIÉE .....	29
2.4.1. <i>Les prétraitements dans l'analyse multivariée</i> .....	31
2.4.2. <i>Les types d'analyses</i> .....	41

**CHAPITRE 3 : LES OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE ..... 44**

## 3.1 DEFINITION DE LA PROBLEMATIQUE..... 45

**PRÉSENTATION DES MANUSCRIPTS****CHAPITRE 4 : PRÉSENTATION DES MANUSCRIPTS ..... 47**4.1 QUALITY CONTROL OF MULTI-COMPONENT, INTACT PHARMACEUTICAL  
TABLETS WITH THREE DIFFERENT NEAR-INFRARED APPARATUSES ..... 48**CHAPITRE 5 : LES RÉSULTATS NON-PUBLIÉS ..... 81**5.1. L'ANALYSE DE COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES PAR LE PROCHE  
INFRAROUGE ..... 825.1.1. *La sélection d'un analyseur* ..... 82**DISCUSSION GÉNÉRALE****CHAPITRE 6 : DISCUSSION ..... 87**

## 6.1 PRÉPARATION DE LA SÉLECTION DE L'ANALYSEUR ..... 89

## 6.2 SÉLECTION DE L'ANALYSEUR..... 90

## 6.3 MODÈLES MULTIVARIÉS CONSTRUITS POUR CHACUN DES ANALYSEURS..... 92

## 6.4 MÉTHODE DE VÉRIFICATION DE LA VALIDITÉ DES MODÈLES..... 92

## 6.5 TEMPS ET EXPANSION DE L'ANALYSE DE COMPRIMÉS..... 93

**CHAPITRE 7 : CONCLUSION..... 95****ANNEXE..... 99****BIBLIOGRAPHIE..... 101**

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différents procédés de fabrication des comprimés.....	4
Figure 2: type de mélange .....	11
Figure 3: Imagerie par infrarouge d'un comprimé (Koehler, 2002).....	16
Figure 4: Densité en fonction de la pression appliquée (Lieberman, 1990) .....	18
Figure 5: Impact de l'échelle sigma sur l'efficacité et le coût du produit (Dean et Bruttin, 2003).....	22
Figure 6: Spectre électromagnétique.....	24
Figure 7: Système MEMS .....	26
Figure 8: Filtre Fabry-Pérot .....	26
Figure 9: Interféromètre de Michelson .....	27
Figure 10: Schéma de fonctionnement d'un NIR AOTF.....	29
Figure 11: Établir un modèle quantitatif grâce à l'analyse multivariée (Rider, 2006) ...	31
Figure 12: Utiliser un modèle multivarié quantitatif (Rider, 2006).....	31
Figure 13: L'effet du centrage par la moyenne sur un spectre (Grams, 2005) .....	33
Figure 14: Schéma explicatif ("unit variance" et "mean centering") (Grams, 2005)....	33
Figure 17: Exemple d'une série de spectres bruts sans prétraitements (Grams, 2005)..	36
Figure 18: Spectres bruts prétraités avec MSC (Grams, 2005).....	36
Figure 19: Spectres bruts prétraités avec SNV et <i>detrending</i> (Grams, 2005) .....	38
Figure 20: Trois différents types de dérivée: (a) spectre brut avec un offset et un niveau de bruit commun, (b) dérivée calculée par différence simple, (c) dérivée calculée avec une "running mean difference" - espacement 15 pts, (d) méthode Gorry 15pts (Grams, 2005) .....	39
Figure 21: Spectres bruts prétraités avec une dérivée première (Grams, 2005) .....	39
Figure 22: Exemple de dérivée seconde des spectres bruts (Grams, 2005).....	40
Figure 23: Exemple de construction de composantes principales .....	42
Figure 24 : Raw spectra from 17 calibration points.....	76
Figure 25 : Spectra pre-processed with the first derivative (Apparatus #2) .....	76
Figure 26 : Calibration transmission spectra with the second derivative (Apparatus #1) .....	77

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Fonctions communes des ingrédients d'une formulation pharmaceutique classique .....	5
Tableau 2: Classification des matières particulaires selon Geldart (Rhodes, 1999) .....	14
Tableau 3: Classification des poudres pharmaceutiques .....	15
Tableau 4: Indice de mélanges courants .....	15
Tableau 5: Le coût de la qualité pour une industrie (Dean et Bruttin, 2003)] .....	22
Tableau 6: Concentration range for tablet ingredients .....	72
Tableau 7: Theoretical content per sample point for the calibration model (claim %) ..	72
Tableau 8: Correlation between ingredients <sup>a</sup> .....	72
Tableau 9: Unknown concentration values for validation set (claim %) .....	72
Tableau 10: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #1) .....	73
Tableau 11: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #2) .....	73
Tableau 12: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #3) .....	73
Tableau 13: HPLC results for calibration sample APIs .....	74
Tableau 14: Comparison between theoretical and apparatus #1 predicted values .....	74
Tableau 15: Comparison between theoretical and apparatus #2 predicted values .....	75
Tableau 16: Comparison between theoretical and apparatus #3 predicted values .....	75
Tableau 17: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur B pour l'analyse en réflectance diffuse .....	84
Tableau 18: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur D pour l'analyse en réflectance diffuse .....	84
Tableau 19: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur A pour l'analyse en réflectance diffuse .....	85
Tableau 20: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur E pour l'analyse en réflectance diffuse .....	85
Tableau 21: Exemple d'analyse permettant d'obtenir la valeur standard d'erreur de validation .....	100

**LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

AAS - ASA	Acide acétylsalicylique
ANN	Réseau neuronaux artificiel (Artificial neural network)
API	Principe actif (Active pharmaceutical ingredient)
FDA	Food and Drug Administration
FT-NIR	Proche infrarouge par transformée de Fourier
HPLC	Chromatographique liquide haute performance (High performance liquid chromatography)
MCC	Cellulose microcristalline (Microcrystalline cellulose)
NIR (S)	Proche infrarouge (Spectroscopie) (Near infrared spectroscopy)
OOS	Hors spécifications (Out-of-specifications)
PAT	Technologie d'analyse de procédé (Process analytical technology)
PLS	Moindres carrés partiels (Partial least square)
RMSEC	Erreur de calibration (Root mean square error of calibration)
RMSECV	Erreur de validation croisée (Root mean square error of cross-validation)
RTR	Relâche en temps réel (Real time release)
SLS	Lauryl sulfate sodique

## QUELQUES DÉFINITIONS DE TERMES PHARMACEUTIQUES

Définitions provenant du Dictionnaire terminologique de l'office québécois de la langue française.

### *Onde stationnaire*

État vibratoire résultant de l'interférence d'ondes progressives de même nature, transversales ou longitudinales et de même fréquence tel qu'en tout point les phénomènes d'oscillations sont régis par la même fonction du temps multipliée par un facteur variable d'un point à un autre.

### *Séparateur de faisceau (beam splitter)*

Dispositif optique destiné à diviser un faisceau lumineux en au moins deux autres faisceaux distincts. Prisme, miroir ou lentille, ou combinaison de prismes et de miroirs, conçus de sorte qu'une certaine fraction du faisceau incident soit transmise sans subir aucune modification et que le reste du faisceau soit réfléchi suivant un certain angle par rapport à l'axe du dispositif. Miroir partiellement réfléchissant divisant le faisceau incident en un faisceau transmis et un faisceau réfléchi dont les intensités sont dans un rapport donné.

### *Interférogramme*

Enregistrement d'une figure d'interférence produite par la superposition de deux ondes.

### *Lame à retard*

Élément optique qui produit un déphasage entre les faisceaux ordinaire et extraordinaire et qui fait tourner le plan de polarisation ou transforme une polarisation rectiligne en polarisation circulaire.

### *Quantité déclarée (Claim)*

Quantité portée sur l'étiquette d'un produit.

### *Adjuvant*

Substance intégrée à un médicament ou substance administrée en même temps qu'un médicament afin d'en renforcer l'action sur l'organisme.

### *Excipient*

Substance gazeuse, liquide, solide ou pâteuse, plus ou moins inerte, à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament afin d'en faciliter la préparation ainsi que l'administration et d'en conditionner la consistance, la forme ainsi que le volume.

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

## **CHAPITRE 1**

### **LA FORMULATION DES COMPRIMÉS PAR COMPRESSION DIRECTE**

## 1.1. La fabrication des comprimés pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques orales solides sont des préparations pharmaceutiques solides contenant plusieurs ingrédients, notamment une ou des substances médicamenteuses, des excipients et des adjuvants, les comprimés étant la forme la plus répandue. Ces comprimés peuvent avoir plusieurs formes, ronde ou ovale par exemple, un poids variable ainsi que plusieurs caractéristiques différentes telles que la couleur, le goût et la dureté. De plus, les méthodes de fabrication des comprimés peuvent varier selon les besoins. Ces différents procédés permettent une grande versatilité au niveau du contenu. En effet, l'ingrédient médicamenteux peut y être incorporé sous forme de poudre, de solution à être séchée ou de gel.

Les comprimés offrent de nombreux avantages; ils sont faciles d'utilisation, sécuritaires, ont une logistique de distribution simple et peuvent être aisément identifiés.

### *1.1.1. Les différents procédés de fabrication des comprimés*

Plusieurs types de procédés peuvent être employés pour la fabrication des comprimés. Parmi ceux-ci, on dénote les méthodes suivantes :

#### i. La compression directe

Depuis l'arrivée des excipients directement compressibles, tel que la cellulose microcristalline, l'industrie pharmaceutique peut se tourner vers un nouveau procédé de fabrication : la compression directe. Il s'agit de mélanger directement les poudres requises par la formulation et de procéder ensuite à la compression pour obtenir un médicament de qualité.

Le procédé de compression directe est sans doute le procédé de fabrication le plus simple et celui à préconiser lors de la formulation d'un produit pharmaceutique (Armstrong, 1997; Lieberman, 1990).

Il a les avantages suivants:

- Moins d'opérations unitaires employées;
- Temps de fabrication et énergie consommée moindres;
- Moins de problèmes de stabilité causés par la chaleur (séchage) et l'humidité;
- Dans certains cas, le taux de dissolution du comprimé est plus rapide que lors de la fabrication par granulation humide (Rhodes, 1973);
- Moins d'ingrédients nécessaires.

En contrepartie, la compression directe comporte aussi, jusqu'à ce jour, certains inconvénients :

- Choix judicieux de la granulométrie, de la densité et de la morphologie des particules du médicament avec celles des ingrédients de la formulation afin d'éviter un problème de ségrégation particulaire.
- Concentration du principe actif ne dépassant pas, en général, 30% p/p de la formulation (Lieberman, 1990; Chebli, 2000).
- Lorsque la concentration en principe actif est élevée, il est difficile d'utiliser cette méthode si le principe actif a de faibles propriétés d'écoulement.
- Des charges statiques peuvent se développer sur les parois ou entre les particules et les parois des opérations unitaires employées lors de la fabrication et ainsi créer des agglomérats causant une non-uniformité du mélange (Desrosiers, 2005).

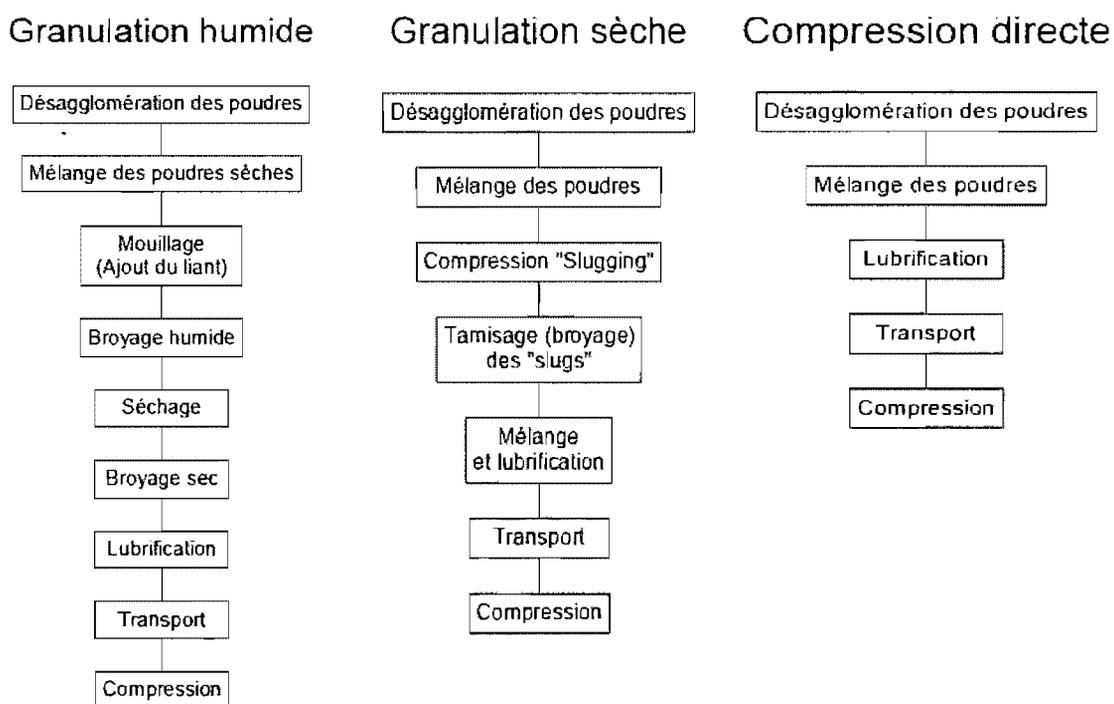
## ii. La granulation

Il existe deux types de granulation : la granulation humide et la granulation sèche. La granulation humide peut être séparée principalement en deux types de procédés de fabrication : par nucléation (McCabe, 1993) ou par procédé mécanique. La nucléation peut aussi être définie par l'attrition des particules par contact entre elles, parfois appelée comminution. Dans le cas du procédé mécanique, la granulation est normalement effectuée par culbuteur, par agitateur ou encore par lit fluidisé en présence de solution liante. Les granulés obtenus par fluidisation sont en général de

grandeur variable. Par la suite, ces particules sont séchées et éventuellement brisées pour en obtenir une poudre ayant des caractéristiques de compressibilité adéquates (Gotoh, 1997).

La granulation sèche consiste en une compaction du mélange de poudres à très haute pression, de l'ordre de 50-80MPa, suivie d'une réduction de taille par génération de force de cisaillement.

La figure 1, adaptée de Lynch et Simard (Lynch, 2003) présente de façon schématique les différentes étapes et opérations unitaires requises lors de l'exécution de chacun des trois types de procédé de fabrication.



**Figure 1 : Les différents procédés de fabrication des comprimés**

Ainsi la compression directe offre plusieurs avantages comparativement à la granulation. Tout d'abord, ce procédé nécessite moins d'opérations unitaires lors de la fabrication d'un médicament. Il est alors possible d'éviter des investissements en termes d'équipement et de superficie de travail. Moins d'opérateurs sont dès lors requis, évitant ainsi une augmentation du risque d'erreur humaine. De plus, le temps de

fabrication est diminué, réduisant ainsi le temps de cycle. Celui-ci peut être défini comme étant le temps requis pour la fabrication d'un produit, plus précisément entre le moment de réception de la demande par le client jusqu'au moment de la livraison vers ce dernier.

### *1.1.2. Les ingrédients employés lors de la fabrication des comprimés*

Malgré le fait que la compression directe soit un procédé de fabrication des médicaments bien connu depuis de nombreuses années, ce procédé est encore utilisé modérément par les fabricants, car les ingrédients conçus pour ce type de procédé ne sont développés que depuis récemment. Ces poudres nouvellement développées ont une granulométrie adaptée à la fabrication par compression directe. De plus, elles confèrent au produit fini des caractéristiques telles que la dureté, la compressibilité et la désintégration qui assurent une prise efficace du médicament. Le tableau 1 présente les principales fonctions de ces ingrédients.

**Tableau 1: Fonctions communes des ingrédients d'une formulation pharmaceutique classique**

<b>Types de fonctions communes des ingrédients d'une formulation pharmaceutique classique</b>	
Principe Actif (PA)	Agent tensioactif
Diluant	Effervescent
Liant	Antioxydant
Délitant	Agent de conservation
Lubrifiant	Colorant
Agent sucrant	Agent de saveur / masquant
Agent de glissement	

Les principales caractéristiques permettant d'obtenir un comprimé idéal par compression directe ont été énoncées par Kanig (Kanig, 1970) :

- Avoir un écoulement facile grâce à une grande fluidité du mélange de poudres.
- Avoir une distribution de taille de particules similaire à celle des principes actifs (pour les mélanges randomisés).
- Obtenir une biodisponibilité du principe actif ne devant pas être affectée par les liaisons interparticulaires des ingrédients.
- Être peu dispendieux.
- Être de nature inerte autant au niveau physiologique que physico-chimique.
- Assurer une distribution uniforme des colorants.
- Avoir des propriétés gustatives adaptées (sans goût pour les produits à avaler et ayant un goût agréable pour les comprimés à croquer).
- Permettre de retravailler les matériaux sans perdre leurs propriétés de fluidisation ou de compression.

## 1.2 Caractéristiques des comprimés

Les matières particulaires sont présentes plus que jamais dans notre monde. De plus en plus d'industries font appel à ce type de matériaux pour produire ou transformer la matière. Outre le domaine pharmaceutique, les domaines alimentaire, métallurgique, cosmétique ainsi que ceux des détergents et des plastiques n'en sont que quelques exemples. Par conséquent, un engouement se manifeste pour ce champ d'études depuis les années 1990. Une conception nouvelle quant au caractère distinct de la matière particulaire est maintenant acceptée par le milieu académique, qui reconnaît la matière particulaire comme étant un état propre de la matière (Simard, 2003).

Dans le domaine pharmaceutique, les comprimés sont composés d'un mélange de particules solides compressé sous deux poinçons d'une presse. Pour que le principe actif soit transformé en comprimés de qualité, la formulation choisie doit prendre en compte plusieurs éléments essentiels. Tout d'abord, l'écoulement de ce mélange de

particules vers la matrice doit se faire rapidement avec une bonne reproductibilité pour éviter des variations de poids et de concentration en principe actif dans le comprimé. Deuxièmement, le mélange de particules doit avoir suffisamment de cohésion pour permettre la création d'un assemblage lors de la compression assurant ainsi la tenue du comprimé suite à cette étape de compression. De plus, la stabilité physique et chimique des ingrédients présents dans la formulation lors de la compression est un élément requis. Finalement, la formulation doit permettre au comprimé une éjection facile et sans dommage autant pour le comprimé que pour l'équipement de compression. Il est difficile voire quasi impossible d'avoir un principe actif ayant toutes ces qualités; par conséquent, un certain nombre de traitements de la poudre ainsi qu'un mélange avec d'autres ingrédients permettent d'obtenir un comprimé rencontrant ces attributs de qualité (Swarbrick, 2002; Ottino, 2001).

### *1.2.1 Les types de mélanges de poudres pharmaceutiques*

Le mélange randomisé et le mélange ordonné sont les deux cas extrêmes pouvant se présenter lors de la formation d'un mélange. Pour permettre une analyse quantitative de la qualité du mélange on utilise souvent une mesure statistique de l'hétérogénéité; l'écart-type ( $S_n$ ) et le coefficient de variation du contenu ( $\%S_n$ ).

$$S_n = \left[ \frac{\sum (x - \bar{x}_n)^2}{n-1} \right]^{1/2} \quad \text{et} \quad C.V.\% = 100 \left( \frac{S_n}{\bar{X}_n} \right)$$

Le mélange randomisé est considéré comme l'état idéal du mélange. Il s'agit d'un état où chacune des particules du mélange a la même probabilité d'être n'importe lequel des constituants se trouvant dans ce mélange (Lacey, 1943). Par contre, cette théorie porte la configuration du mélange selon un seul facteur, le hasard, et donc confère uniquement aux statistiques la distribution des particules dans le mélange. Lacey propose un modèle qui permet la détermination de la variance minimale théorique d'un mélange binaire randomisé, incluant des particules unidimensionnelles, isomorphes et de même poids spécifique (Lacey, 1943). Si on considère un mélange binaire A et B contenant un très grand nombre de particules, la population associée est donc très grande. Conséquemment, les prélèvements pris de ce mélange seront tous considérés

comme des échantillons comprenant un nombre élevé de particules, mais très faible comparativement à la population établie. L'échantillon en soit est complet, mais le pourcentage de mélange prélevé est très faible et n'est donc pas exhaustif comparativement à la population. Ces échantillons sont considérés comme étant de masse identique (Delattre, 1974). Considérant ceci, il est possible d'appliquer la théorie de la distribution binomiale : dans un mélange binaire randomisé de particules ne différant que par la couleur, le nombre de particules d'un des constituants au sein d'un échantillon suit une distribution binomiale selon deux paramètres : N et p (Lacey, 1943, Delattre, 1974).

N = taille de l'échantillon

p = proportion du constituant mineur dans la population

1-p = q = proportion du constituant majeur dans la population

Donc,

$$F(x, N) = C_N^x \times p^x (1-p)^{N-x}$$

Où F (x, N) est la probabilité d'obtenir x particules du constituant mineur d'un total de N particules dans l'échantillon (Fan, 1970).

Il est donc possible d'exprimer la moyenne et la variance théorique de ces distribution par :

$$\mu = E(x) = \sum x \cdot F(x, N) = Np \quad \text{et}$$

$$\sigma_R^2 = E(x^2) - (Np)^2 = Np(1-p) = Npq$$

Pour un système non mélangé, il est possible d'avoir la relation suivante :

$$\sigma_o^2 = p(1-p)$$

Les relations développées par Lacey (Lacey, 1943) sont basées sur le principe de particules parfaites; unidimensionnelle, de même poids spécifique et de même forme et sont donc éloignées de la réalité. Il est donc possible d'inclure les paramètres suivants afin de permettre une meilleure caractérisation du mélange, en incluant la relation de poids des particules et en tenant compte les distributions granulométriques propres de particules (Delattre, 1974, Cartilier, 1987). Stange (Stange, 1954, Cartilier, 1987) à

donc développé une relation provenant de la loi binomiale exprimant la variance théorique d'un mélange binaire randomisé de particules multidimensionnelles :

$$\sigma_R^2 = \frac{pq}{M} \left[ p(\bar{w}_q(1 + CV_q^2)) + q(\bar{w}_p(1 + CV_p^2)) \right]$$

Où p et q = proportions en poids des deux constituants dans le mélange

M = poids de l'échantillon

$\bar{w}_p$  et  $\bar{w}_q$  = poids moyens particuliers, calculés à partir de la distribution en nombre de chacun des constituants.

CV<sub>p</sub> et CV<sub>q</sub> = coefficients de variation de la distribution numérique des poids des particules de chacun des constituants.

Poole, Taylor et Wall (Pool, 1964) ont ensuite modifié ce modèle pour permettre son application dans le cas d'une analyse granulométrique par tamisage des constituants. Lors d'un tamisage, la variable X représente le poids d'une particule par pesée selon différentes classes et la fréquence f' correspondante n'est pas la fréquence en nombre f, mais bien une fréquence pondérée par le poids de la particule, donc la distribution correspondante devient f' = f X et est statistiquement pondérée (Delattre, 1974).

En considérant ceci, l'équation de Poole, Taylor et Wall (Poole, 1964) devient :

$$\sigma_R^2 = \frac{pq}{M} \left[ p \left( \sum f_i m_i \right)_q + q \left( \sum f_i m_i \right)_p \right] \text{ et } CV_R \% = 100 \frac{\sigma_R}{p}$$

Où p et q = proportions en poids des constituants p et q

M = poids de l'échantillon

$\left( \sum f_i m_i \right)_q$  et  $\left( \sum f_i m_i \right)_p$  = moyennes pondérées du poids des particules des constituants p et q.

De son côté, Hersey émet l'idée d'un mélange structuré ou ordonné, où les particules de principes actifs se lieraient à la surface des particules plus volumineuses des excipients en présence dans le mélange. Cette théorie suppose donc une structure du mélange et par le fait même une influence des caractéristiques des matières et particules du mélange sur celle-ci. Ainsi, la ségrégation, soit la tendance propre à chacune des poudres à former un regroupement de particules en fonction de leurs caractéristiques granulométriques, devrait être présente lorsque des particules de tailles aussi différentes sont soumises à l'opération de mélange (Hersey, 1975 & 1979). Mais le mélange ordonné permet en fait une excellente homogénéité en étant peu sensible au phénomène de ségrégation grâce à une adhésion des particules de principes actifs aux particules d'excipients (Cartilier, 1987).

Ces deux états représentent les deux cas limites des mélanges granulaires. La réalité se situe donc généralement entre ces deux états. On parlera alors de mélanges partiellement ordonnés randomisés ou encore de mélanges totaux, qui est une généralisation des mélanges partiellement ordonnés randomisés proposée par Staniforth (Staniforth, 1981). Donc, cet état du mélange peut être expliqué comme étant un mélange constitué de fines particules de principes actifs et de grosses particules d'excipients où il existe une adhésion partielle du principe actif à la surface de l'excipient, alors que les particules fines n'ayant pas adhéré aux particules volumineuses subiront une randomisation soit sous formes d'agglomérats ou de particules unitaires. De plus, cet état suppose une possibilité d'adhésion des particules fines d'excipients aux particules grossières de principes actifs, permettant ainsi une généralisation des travaux de Lacey (Lacey, 1943). Le modèle de Lacey peut alors se traduire par :

$$\sigma_T^2 = \frac{(X + F_y - F_x)(Y - F_y + F_x)}{N}$$

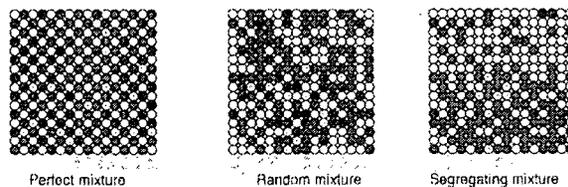
Où X et Y = proportions des constituants X et Y

F<sub>x</sub> = fraction du composant X qui adhère au composant Y

F<sub>y</sub> = fraction du composant Y qui adhère au composant X

À l'heure actuelle, il est souhaitable de remplacer les termes « ordonnés » par « interactifs » et « randomisés » par « non-interactifs », ceci permettant l'hypothèse selon laquelle l'adhésion des fines particules de principes actifs sur les particules d'excipients n'implique pas une structure ordonnée (Staniforth, 1987). Depuis, cette hypothèse a été démontrée expérimentalement par diverses approches: calcul précis selon les théories du mélange randomisé (Eggermann, 1985), observation par microscopie à balayage (Sallam, 1986) et séries temporelles (Cartilier, 1991).

La figure 2 présente certains types de mélange détaillés précédemment.



**Figure 2: type de mélange**

Plusieurs forces, en plus de la gravité, entrent en jeu lorsque l'on parle d'écoulement d'une poudre ou d'un mélange poudreux influençant ainsi sa tendance à la ségrégation. Il est possible de diviser ces forces en deux catégories : les forces de cohésion et les forces d'adhésion. Les forces de cohésion sont les forces qui sont exercées par deux particules entre elles. Il s'agit des forces interparticulaires. Les forces d'adhésion sont les forces qui entrent en jeu entre une particule et une paroi ou plus communément son contenant. Selon Israelachvili (Israelachvili, 1992), toutes les interactions particulières sont d'origine électrostatique, à plus ou moins grande échelle. Selon Seville, Gotoh et Simard (Seville, 1997; Gotoh, 1997; Simard, 2003), les principales forces interparticulaires sont les forces de Van der Waals, les forces électrostatiques et les forces reliées aux ponts capillaires.

Selon les systèmes, il a été démontré que l'humidité était un facteur influant sur l'écoulement granulaire. Dans certains cas, un équilibre des forces capillaires a lieu après un certain temps et dans d'autres cas, l'humidité de l'air modifie le comportement d'écoulement de particules de 100 $\mu\text{m}$  ce qui rend cet écoulement

difficile (Simard, 2003) ou encore l'améliore (Faqih, 2007). Plusieurs facteurs ont un impact marqué sur le phénomène de ségrégation particulaire. La taille et la distribution de taille des particules entrant dans le mélange sont des facteurs de premier ordre. Il y a aussi la densité et la distribution de la densité des particules ainsi que la forme des particules et leur distribution. Ces trois facteurs sont considérés comme étant les plus influents (Simard, 2003; Gotoh, 1997).

Par contre, il est impossible de passer sous silence plusieurs autres facteurs considérés secondaires mais ayant une influence considérable sur le phénomène :

- La rugosité de la surface des particules;
- La rugosité de la surface des parois du contenant;
- L'humidité des particules (avec influence sur la rugosité de celles-ci);
- La dimension et la géométrie du contenant;
- Le module d'Young des particules;
- Le coefficient de Poisson des particules.

Bien que ces facteurs aient tous une grande importance sur le phénomène, il est important de spécifier que la ségrégation due à la différence de taille des particules est la plus significative (Simard, 2003; Van Denburg, 1964; Bridgewater, 1983).

La phénoménologie du mélange de poudres pharmaceutiques aura une influence primordiale sur l'homogénéité des comprimés pouvant être produits et a été étudiée dans le but de comprendre certains phénomènes pouvant influencer les résultats obtenus.

### *1.2.2. Homogénéité de contenu*

Chacun des comprimés d'une formulation pharmaceutique doit rencontrer certains standards de qualité, d'efficacité et d'apparence qui sont considérés critiques. Un des facteurs reliant tous ces standards est l'homogénéité autant des mélanges que des comprimés découlant de la compression de ces mélanges. Il est donc d'une importance capitale de définir l'homogénéité d'un mélange et les indices s'y rattachant.

Tout d'abord, plusieurs indices de mélange ont été développés pour permettre une quantification de l'homogénéité d'un mélange. Cet indice, souvent appelé indice de mélange, est déterminé en comparant la variance expérimentale à la variance minimale théoriquement possible pour un mélange randomisé donné. Duran (Duran, 1995) exprime les matériaux granulaires en plusieurs catégories distinctes :

- Les poudres, ayant une taille de particule inférieure à  $100\ \mu\text{m}$ : il est possible de différencier les poudres ultrafines, de  $0.1$  à  $1.0\ \mu\text{m}$ , les poudres superfines, de  $1.0$  à  $10\ \mu\text{m}$ , et les poudres granulaires, de  $10$  à  $100\ \mu\text{m}$ .
- Les solides granulaires se définissent comme étant des matériaux composés de granulés ayant une taille variant entre  $100$  et  $3000\ \mu\text{m}$ .
- Les solides brisés, particules ayant une taille supérieure à  $3\text{mm}$ .

Les poudres pharmaceutiques se situent généralement dans les deux premières catégories. Cette caractérisation ne considère cependant que la dimension des particules, tout autre facteur ayant été omis. Geldart (Rhodes, 1999) propose une classification en fonction des propriétés de fluidisation des particules, incluant donc ici les paramètres de densité, de sphéricité sans oublier la taille de ces particules. Cette classification permet donc une meilleure description des particules et est détaillée en quatre groupes distincts. Tout d'abord, les poudres qui lorsque fluidisées par un gaz à conditions ambiantes sont en état de fluidisation sans bulles à  $U_{mf}$  alors que, lorsque la vitesse de fluidisation augmente la fluidisation change pour devenir avec bulles sont classées dans le groupe A. Les poudres qui, autant à  $U_{mf}$  qu'à vitesse de fluidisation plus élevée forment une fluidisation avec bulles peuvent être catégorisées dans le groupe B. Deux autres groupes ont aussi été établis par Geldart; le groupe C, composé de poudre très fine et cohésive, qui ne sont pas apte à la fluidisation et le groupe D, comprenant les particules de très grandes dimensions, ne permettant que des lits en jaillissement (spouting beds). Le tableau 2 décrit les différentes classes proposées par Geldart dans l'optique de leur traitement en lit d'air fluidisé.

Tableau 2: Classification des matières particulaires selon Geldart (Rhodes, 1999)

Propriété	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
<b>Caractéristique principale</b>	Idéal pour la fluidisation. Montre une plage de fluidisation sans bulles	Bulles initiale à $U_{mf}$	Cohésif, difficile à fluidiser	Solide de grande taille
<b>Expansion du lit</b>	Grande	Modéré	Faible, création de chemins préférentiels	Lente
<b>Taux de dé-aération</b>	Lente et linéaire	Rapide	Rapide initialement, puis exponentiel	Rapide
<b>Capacité à faire des bulles</b>	Les bulles se divisent et se fondent les unes dans les autres	Pas de taille limite des bulles	Aucune, chemins préférentiels	Pas de limite à la taille des bulles
<b>Mélange solide</b>	Grand	Modéré	Très faible	Faible
<b>Mélange à l'aide de gaz</b>	Grand	Modéré	Très faible	Faible
<b>Lit à jet (Spouting)</b>	Non	Seulement dans les lits peu profonds	Non	Oui, dans les lits profonds

Un indice couramment utilisé est l'indice CECM. Cet indice est fortement employé dans la conception d'opérations unitaires dans le monde des matériaux granulaires, mais il ne permet pas une différenciation précise des granulés, chacun pouvant faire partie de plusieurs groupes. Cette classification considère les paramètres de taille de particule, de propriétés liées au risque d'accidents, d'écoulement et d'abrasivité.

Dans le domaine pharmaceutique, les systèmes granulaires sont plutôt classés selon l'effet de la taille des particules sur l'écoulement, détaillée au tableau 3 (Lieberman, 1990).

Tableau 3: Classification des poudres pharmaceutiques

Taille des particules	Type d'écoulement <sup>a</sup>	Justification
plus petit que 75-100 $\mu\text{m}$	L'écoulement représente un problème pour la majorité des écoulements	Les forces de cohésion ou de surface telles que l'électricité statique sont significatives par rapport à la gravité
Entre 75 et 250 $\mu\text{m}$	L'écoulement peut possiblement être un problème pour plusieurs produits purs et mélanges	La masse des particules individuelles est petite et une plus grande surface disponible augmente les effets de forces de surface
Entre 200 et 250 $\mu\text{m}$	Si la forme n'est pas un enjeu, l'écoulement est généralement bon	La masse des particules individuelles n'intervient pas dans ce cas

a : On assume que la forme des particules est constante et n'intervient pas avec l'écoulement

De plus, certains indices sont couramment utilisés et ont été recensés par Schofield (Schofield, 1976). Le tableau 4 présente ces indices ainsi que leur limite d'application.

Tableau 4: Indice de mélanges courants

Auteur	Indice	Limite
Lacey; Weidenbaum et Bonilla	$I = \frac{\sigma_R}{S}$	< 1 à 1
Kramer	$I = \frac{\sigma_0 - S}{\sigma_0 - \sigma_R}$	0 à 1
Lacey	$I = \frac{\sigma_0^2 - S^2}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2}$	0 à 1
Ashton et Valentin	$I = \frac{\log \sigma_0^2 - \log S^2}{\log \sigma_0^2 - \log \sigma_R^2}$	0 à 1
Poole, Taylor, Wall	$I = \frac{S}{\sigma_R}$	> 1 à 1

Pour chacun des indices détaillés dans le tableau 4, les paramètres suivants peuvent être définis :

$I$  = indice de mélange

$\sigma_o$  = écart-type du mélange complètement séparé, avant homogénéisation

$\sigma_R$  = écart-type du mélange complètement randomisé

$s_N$  = écart-type expérimental

Dans chacun des cas,  $\sigma_o^2$ ,  $\sigma_R^2$ ,  $s_N^2$  sont les variances associées.

L'analyse de l'homogénéité des comprimés et surtout de la répartition du contenu est une tâche ardue. En effet, les techniques connues permettent l'analyse d'un comprimé complet. L'analyse spatiale des comprimés est un domaine peu connu et bien peu étudié. Pourtant, son importance est cruciale tant pour le procédé que pour la qualité du produit et donc la sécurité des patients. Caractériser de manière spatiale le contenu d'un comprimé est désormais une tâche simplifiée en comparaison avec ce qui a été fait par le passé (Li, 2003). Une technique novatrice, l'imagerie par proche infrarouge (*NIR Chemical Imaging*), permet dorénavant une analyse quantitative et spatiale, non invasive et non destructive, pour l'identification des composés dans les comprimés (figure 3).

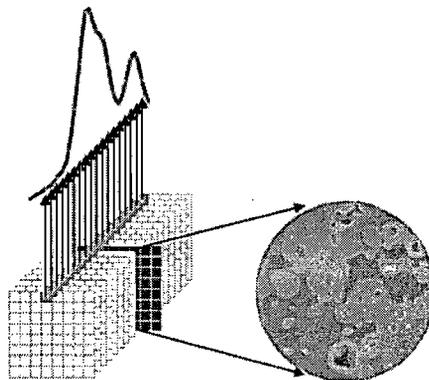


Figure 3: Imagerie par infrarouge d'un comprimé (Koehler, 2002)

Plusieurs études ont démontré que le proche infrarouge peut être utilisé pour effectuer une mesure spatiale et quantitative du contenu des comprimés (Hilden, 2007; Gendrin, 2007; Li, 2007; Gowen, 2007).

### 1.2.3. Paramètres de performance des comprimés pharmaceutiques

Les comprimés pharmaceutiques doivent rencontrer certains critères de performance leur permettant d'assurer une biodisponibilité accrue et une efficacité maximale. Certains comprimés doivent être dissous à l'intérieur du système digestif du patient pour en assurer une bonne efficacité alors que d'autres agiront de manière optimale lorsque dissous plus rapidement, soit avant l'atteinte du système digestif. Les principaux paramètres devant être considérés sont discutés ci-après.

#### i. La densité et la porosité

La densité apparente « *bulk* » d'un comprimé peut être définie par le rapport entre son poids et son volume. La porosité est intimement liée à la densité en étant inversement proportionnelle à cette dernière. La densité apparente est fonction du vide intra et inter particulaire. La densité est en relation exponentielle avec la pression appliquée. Un plateau de densité existe lorsque la densité se rapproche de la densité réelle, tel qu'illustré dans la figure 4. La densité apparente est d'une importance capitale dans le développement de formulations pharmaceutiques, car ce paramètre a un grand impact sur le poids et la dose de principes actifs des comprimés.

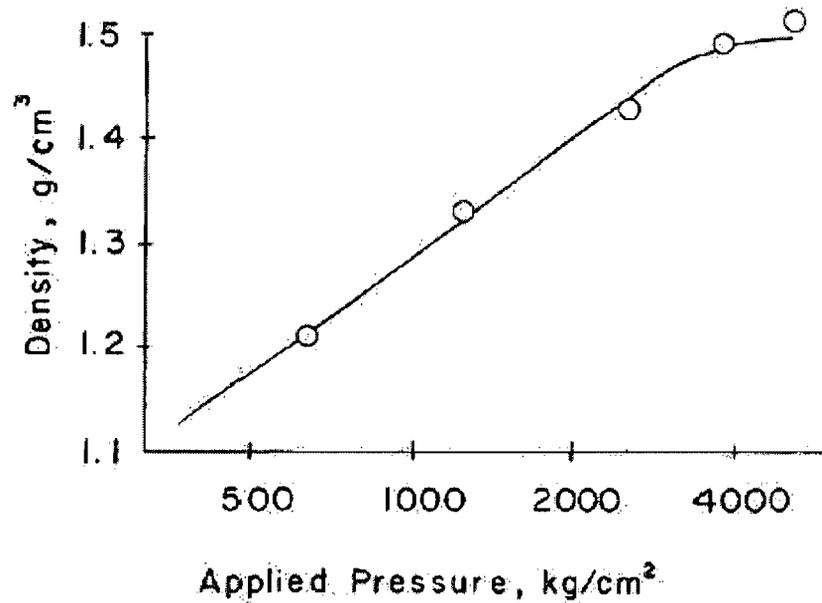


Figure 4: Densité en fonction de la pression appliquée (Lieberman, 1990)

## ii. La dureté et la résistance à la rupture

La capacité qu'à un comprimé de soutenir une pression mécanique due principalement à la manutention et au transport est appelée dureté ou force tensile. La mesure commune pour évaluer la dureté d'un comprimé est l'écrasement diamétral.

## iii. La surface spécifique

On appelle surface spécifique l'aire qui est couverte par 1 gramme de matière. Lorsqu'il y a augmentation de la force appliquée, il y a augmentation de la surface spécifique due à la fragmentation des particules du comprimé. La surface spécifique atteint alors un maxima lorsqu'une certaine force est appliquée. Lorsque la force appliquée dépasse ce niveau, il y aura une diminution de la surface spécifique causée par les liaisons entre les particules.

#### iv. La désintégration

La désintégration est souvent reliée à la dureté des comprimés. Cette corrélation est souvent exponentielle. La porosité des comprimés a une grande influence sur la désintégration par la vitesse de pénétration de l'eau ou du liquide gastrique.

#### v. La dissolution

Les tests de dissolution sont largement utilisés pour déterminer la fraction de principe actif d'un comprimé qui se dissout en fonction du temps. Cet outil est donc employé pour obtenir de l'information à propos de la biodisponibilité du médicament. La cinétique de dissolution est bien connue et peut être exprimée par l'équation de Noyes-Whitney (Lieberman, 1990) :

$$\frac{dW}{dt} = K \cdot (C_s - C) \quad K = A \cdot D \cdot l^{-1}$$

$dW/dt$  est la vitesse de dissolution du principe actif au temps  $t$ ,  $C_s$  est la concentration à saturation,  $C$  est la concentration dans la solution au temps  $t$ ,  $K$  est une constante qui est directement proportionnelle au coefficient de dissolution ( $D$ ) et à la surface de contact ( $A$ ) du soluté dans le solvant et est inversement proportionnelle à l'épaisseur de la couche de solvant ( $l$ ).

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 2

LES TECHNOLOGIES D'ANALYSE DE PROCÉDÉS  
ET LA QUALITÉ PAR LE DESIGN  
(PAT & QbD)

## 2.1. Origine de l'analyse de procédé dans le domaine pharmaceutique

Le domaine pharmaceutique a longtemps évité les modifications et les améliorations tant au niveau des procédés que des formulations. Les instances régulatrices ont créé un système ne facilitant pas les changements, ce qui n'a pas engendré un vent de changement permettant une optimisation des processus au sein des compagnies pharmaceutiques. L'industrie chimique, menée de son côté par un besoin d'efficacité et de compétitivité, peut désormais compter sur plusieurs outils d'analyse en ligne de procédé. Ces contrôles en temps réel sont utiles pour comprendre les procédés et ainsi pouvoir les améliorer. Les améliorations sont visibles autant au niveau des temps de cycle que de l'augmentation de la qualité des produits finis. Le temps de cycle peut être défini approximativement par la période de temps requis pour produire et mettre un produit à la disposition d'un client, partant du moment de la réception de la demande par le client jusqu'à la livraison du produit à ce dernier.

En ce qui concerne la qualité, l'industrie pharmaceutique se situe, selon une étude de la firme PriceWaterhouseCoopers (Dean et Bruttin, 2003), entre 2 et 3 sigmas. La mesure sigma est définie par les auteurs de cet article comme étant :

- Une mesure permettant de quantifier la capacité d'un procédé à générer un produit sans défaut (defect-free output).
- Une mesure permettant de comparer deux procédés.
- Une mesure indiquant un procédé en meilleur contrôle lorsque la valeur est élevée.
- Une mesure qui devrait être la base scientifique pour le transfert technologique.

Tableau 5: Le coût de la qualité pour une industrie (Dean et Bruttin, 2003)

Sigma	ppm Defects	Yield	Cost of Quality
2 $\sigma$	308,537	69.2%	25-35%
3 $\sigma$	66,807	93.3%	20-25%
4 $\sigma$	6,210	99.4%	12-18%
5 $\sigma$	233	99.98%	4-8%
6 $\sigma$	3.4	99.99966%	1-3%

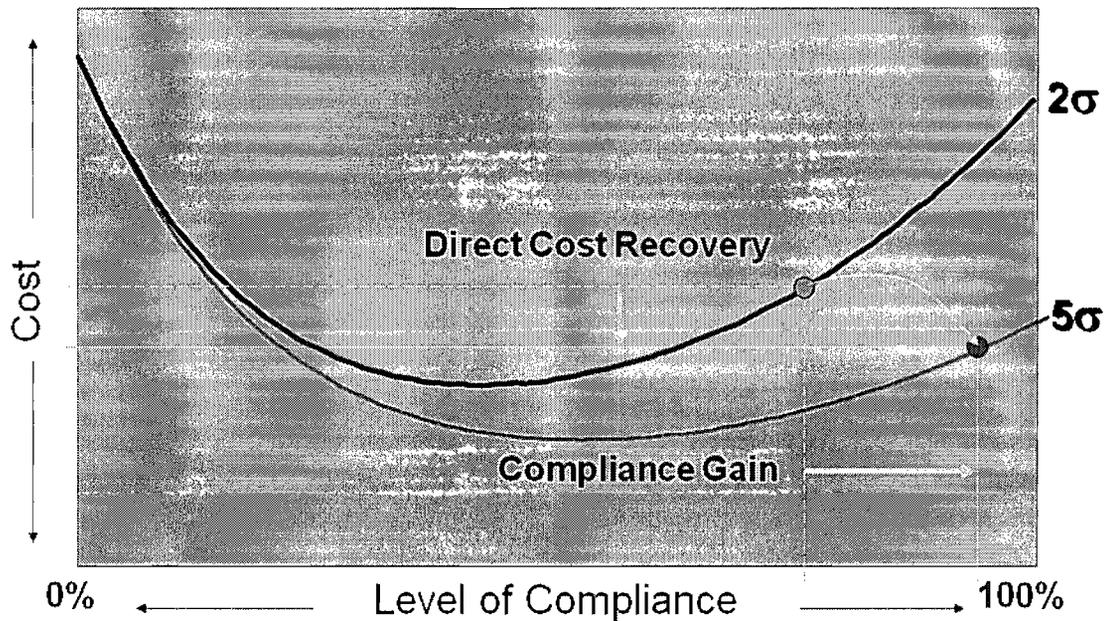


Figure 5: Impact de l'échelle sigma sur l'efficacité et le coût du produit (Dean et Bruttin, 2003)

Par conséquent, sachant que dans le domaine pharmaceutique le coût actuel de la qualité se situe aux environs de 30% du coût du produit, les économies peuvent être substantielles. Le tableau 5 présente le coût de la qualité selon le niveau d'efficacité. C'est-à-dire la proportion du coût de fabrication dédié exclusivement à l'atteinte d'indice de qualité. La figure 5 présente le gain possible pour les compagnies pharmaceutiques tant au niveau de la qualité que du coût total du produit.

Selon une étude du conseil canadien du prix des médicaments brevetés (CEPMB étude S-0216, décembre 2002), la hausse moyenne du prix des médicaments brevetés est de

moins de 1% pour la période de 1988 à 2001 au Canada. En tenant compte de l'inflation, selon l'indice des prix à la consommation, le coût des médicaments a diminué de 1,8% entre 1988 et 2000. Cette diminution correspond à la diminution subie par six pays européens : la France, l'Allemagne, l'Italie, la Suède, la Suisse et le Royaume-Uni.

Ceci porte donc à conclure que les compagnies pharmaceutiques devront trouver de nouveaux moyens pour atteindre de nouveaux sommets par rapport à la rentabilité d'entreprise. Les technologies d'analyse de procédés sont un moyen prometteur pour permettre aux compagnies une diminution des temps de cycle et des coûts d'opérations. Par conséquent, la rentabilité sera conservée et peut-être même améliorée. La diminution des coûts liés à la qualité est donc un élément essentiel qui permettra à l'industrie pharmaceutique de demeurer rentable et compétitive.

À l'heure actuelle, les médicaments produits sont certes de bonne qualité et sans danger pour le consommateur, mais il est possible d'obtenir un niveau similaire ou supérieur en terme de qualité tout en diminuant les coûts de fabrication des produits. Étant donné que les médicaments sont analysés à la fin de leur cycle de fabrication, il est possible d'en déterminer l'état seulement à cette étape. En conséquence, si l'on considère que le produit aurait pu être déclaré « à rejeter » dès les premières étapes de sa fabrication, plusieurs étapes ont été accomplies inutilement. Une deuxième conséquence est qu'il est difficile, voire impossible, de déterminer les causes potentielles liées au rejet de ce lot de fabrication, il s'agit donc d'une boîte noire.

En 2002, voyant que les compagnies pharmaceutiques sont hésitantes à procéder à un changement de paradigme pour favoriser l'innovation, l'instance régulatrice américaine en matière de médicaments, la Food and Drug Administration (FDA), propose une nouvelle approche basée sur la gestion du risque. Les principaux objectifs de cette initiative sont les suivants :

- Les concepts récents de gestion du risque et de système de la qualité sont incorporés dans les méthodes de fabrication des médicaments tout en s'assurant de conserver un niveau élevé de qualité du produit fini.
- Les producteurs de médicaments sont encouragés à utiliser les techniques et technologies de production les plus récentes.
- Les programmes de soumissions et d'inspection des produits de la FDA vont modifier leur façon de faire pour optimiser la communication entre ces deux entités.
- L'approche basée sur la gestion du risque favorise l'innovation tant pour les procédés existants que pour les nouveaux développements.

Par ailleurs, la recherche sur les procédés pharmaceutiques est en plein essor avec les nouvelles technologies d'analyse de procédés (PAT). Ces technologies vont permettre aux entreprises une amélioration considérable de leurs opérations tant au niveau de la qualité que du temps alloué à la fabrication. Le développement de technologies de pointe servant au contrôle de procédé est désormais nécessaire pour la survie des entreprises dans ce domaine.

## 2.2. Théorie du proche infrarouge

Le spectre électromagnétique est divisé en plusieurs parties (Serway, 1997), allant de l'ultraviolet aux ondes radio, en passant par les ondes infrarouge et proche infrarouge, ces dernières se situant à la limite entre l'infrarouge et le visible (figure 6).

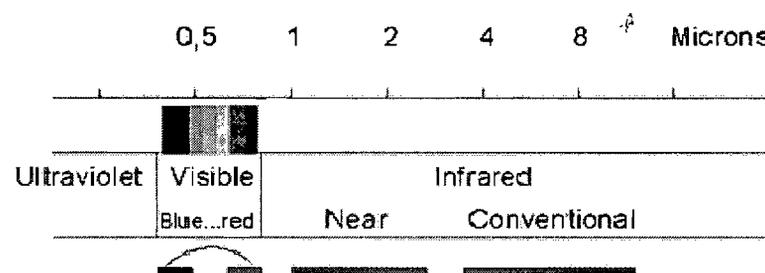


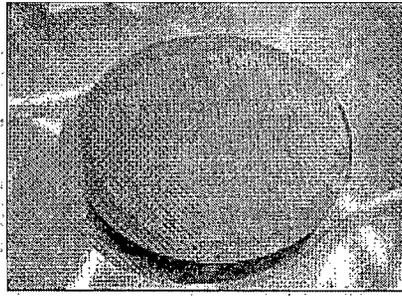
Figure 6: Spectre électromagnétique

La spectroscopie proche infrarouge se concentre sur l'analyse de l'absorption du rayonnement proche infrarouge par les matières organiques. En effet, elle utilise les liaisons chimiques servant comme oscillateurs vibrant à différentes fréquences selon leur nature. Par conséquent, le rayonnement est absorbé par la liaison chimique à une certaine longueur d'onde et elle passe ainsi d'un état fondamental à un état excité. Il est important de signaler que dans le proche infrarouge, ce sont les vibrations harmoniques et de combinaisons qui absorbent ce rayonnement. Il s'ensuit un spectre d'absorption qui est difficile à lire, car les fréquences vibratoires se chevauchent. Il est donc impossible de déterminer quelle est la liaison qui donne un maximum spécifique. Les techniques mathématiques d'analyse multivariée sont donc utilisées pour dégager les informations permettant d'analyser le spectre. Les techniques les plus utilisées seront détaillées ultérieurement.

## 2.3. Les spectrophotomètres de procédés

### 2.3.1. MEMS

Le système micro électromécanique (traduction libre de *microelectromechanical systems*, MEMS) est un produit de la microfabrication. Il s'agit donc d'un spectromètre miniature dont la conception est basée sur un canal optique utilisé pour effectuer le suivi de spectres denses (ayant plusieurs longueurs d'ondes). Ce spectromètre est employé en conjonction avec un filtre bande passante (*tunable*) Fabry-Pérot dans un mode pré- ou post-dispersif, c'est-à-dire avant ou après le contact avec la matière à analyser. La source lumineuse est une diode super-électroluminescente (SLED) qui consiste en une lumière semi-conductrice approximativement 1000 fois plus brillante qu'une ampoule tungstène-halogène. Des fibres optiques captent ensuite la lumière transmise ou réfléchi au spectrophotomètre pour permettre au capteur Indium-Galium-Arsenic, InGaAs, de transformer cette lumière en signaux électriques (figure 7).



**Figure 7: Système MEMS**

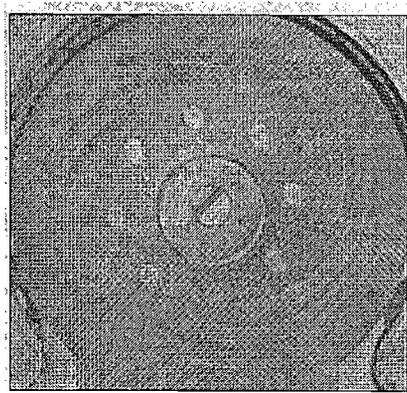
Le filtre Fabry-Pérot est généralement fabriqué de deux miroirs espacés, hautement réfléchissants, positionnés de manière parallèle. Ce filtre permet de choisir la longueur d'onde voulue avant ou après le contact entre le faisceau et l'échantillon (figure 8) (Crocombe, 2004). Lorsque l'espacement entre les deux miroirs est de type résonance, un phénomène d'interférence constructive se produit et le filtre permet la transmission de près de 100% du rayonnement. Dans le cas inverse, le filtre réfléchit la quasi-totalité du rayonnement incident. L'interférence constructive de ce type de filtre se produit lorsque le rayonnement forme une onde stationnaire entre les deux miroirs, où la distance entre ces derniers correspond à l'équation suivante :

$$d = \frac{m\lambda}{2}$$

où  $d$  est la distance séparant les deux miroirs;

$m$  est un nombre entier;

$\lambda$  est la longueur d'onde voyageant dans le filtre.



**Figure 8: Filtre Fabry-Pérot**

En appliquant un courant électrique à la structure du MEMS, il est possible de modifier la distance ( $d$ ) séparant les deux miroirs, pour obtenir l'interférence désirée. Le filtre Fabry-Pérot utilisé dans les spectromètres MEMS est si petit que le temps requis pour balayer la plage de longueur d'onde du proche infrarouge est proche de 50ms, ce qui permet d'obtenir un appareil ultra-rapide, robuste et relativement précis.

### 2.3.2. Proche infrarouge par transformée de Fourier (FT-NIR)

Les appareils FT-NIR les plus fréquemment employés aujourd'hui utilisent la technologie de l'interféromètre de Michelson (figure 9). Le fonctionnement de cet interféromètre est relativement simple. La lumière introduite est séparée par un séparateur de faisceau en deux parties : la première est réfléchiée par un miroir fixe et l'autre par un miroir amovible. La recombinaison des faisceaux forme un interférogramme qui peut être transformé en spectre grâce aux techniques mathématiques de Fourier. Une source stable, un laser par exemple, peut fournir des données reproductibles et précises. L'aspect le plus critique dans la conception d'un interféromètre de Michelson est l'alignement optique. Il serait alors difficile de faire l'implantation de ce type de technologie dans un endroit hostile, comme dans les aires de production par exemple. Pour éviter les problèmes au niveau de la modification de l'angle du faisceau, plusieurs améliorations ont été apportées à cette technologie.

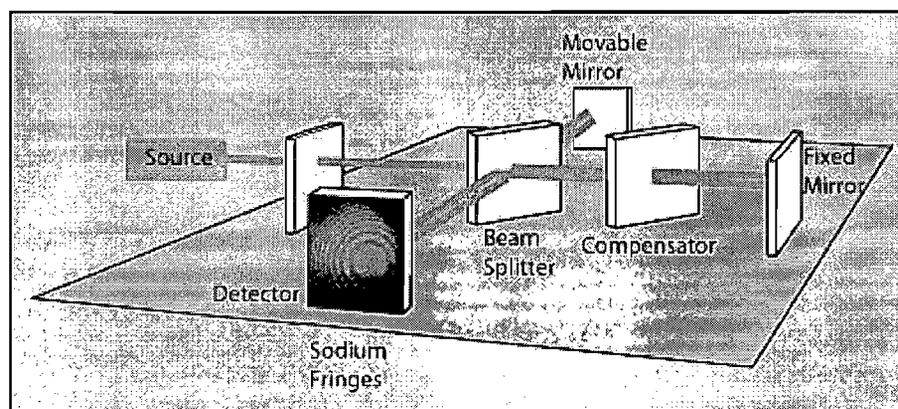


Figure 9: Interféromètre de Michelson

Tout d'abord, un alignement dynamique peut être réalisé grâce au faisceau laser qui sert autant au déclenchement de l'échantillonnage qu'à l'alignement de ce faisceau. L'alignement du faisceau peut être fait par séparation de ce dernier pour ensuite prendre ces données pour l'aligner par plusieurs détecteurs positionnés de façon stratégique. Ces détecteurs permettent donc de repositionner le faisceau adéquatement en fonction du déphasage. La compagnie Thermo Nicolet utilise l'alignement dynamique.

Un interféromètre complètement compensé a aussi été développé par une compagnie concurrente. Ce type d'instrument fonctionne grâce à un retard qui est obtenu grâce à la rotation d'une paire de miroirs parallèles sur un pivot symétrique. Ce type d'arrangement est employé par la compagnie Perkin-Elmer dans ses instruments NIR.

Plusieurs autres types de spectrophotomètres, comprenant un interféromètre à polarisation, les filtres ajustables acousto-optiques et les spectromètres à réseau de diodes sont disponibles. Le lecteur intéressé peut se référer à Reich (Reich, 2005).

### 2.3.3. *Filtre acoustico-optique (Acousto-optic tunable filtre)*

Un filtre acoustico-optique à bande passante (AOTF) est composé d'un système électro-optique ne comprenant aucune pièce amovible. Il s'agit d'un cristal de dioxyde de tellurium sur lequel on applique une fréquence radio pour séparer une longueur d'onde spécifique d'un rayon lumineux multicolore (ou à large bande). En variant la fréquence radio émise, il est possible d'obtenir une longueur d'onde optique variable. Cette longueur d'onde est indépendante de la géométrie du cristal. La figure 10 présente le fonctionnement d'un système AOTF.

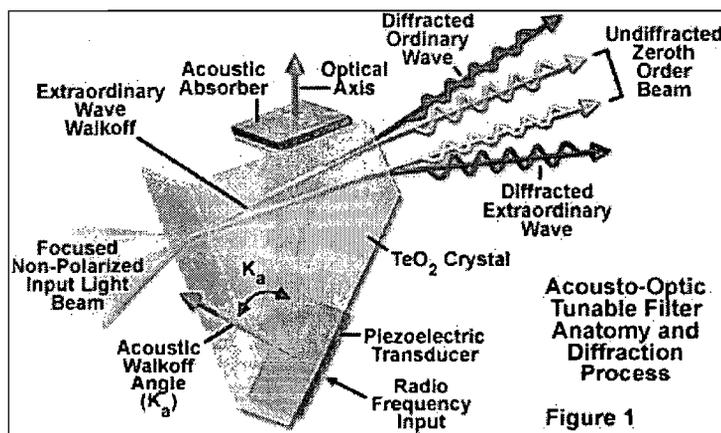


Figure 10: Schéma de fonctionnement d'un NIR AOTF

## 2.4. Étude des résultats par l'analyse multivariée

L'analyse multivariée, aussi connue sous le nom de chimiométrie, est née il y a plusieurs décennies pour décrire une nouvelle façon d'analyser les données provenant d'études chimiques, permettant la combinaison des éléments chimiques et statistiques. L'utilisation des statistiques multivariées afin d'étudier de multiples données a été introduites dans les années 1930 (Hotelling, 1933) dans le domaine de la psychologie, de la sociologie et de l'économie. Ce type d'analyse fût introduit dans le domaine alimentaire dans les années 1960 par Norris (Norris, 1965). Par la suite, plusieurs utilisations sans succès de ces techniques ont poussé plusieurs scientifiques à être réticent face à ceci. Il s'agit donc de l'application de modèles empiriques et multivariés sur des données chimiques (Miller, 1999). Ces techniques ont été popularisées de nouveau récemment, avec la venue des ordinateurs plus puissants et de certains appareils d'analyse demandant un traitement des données complexes afin de pouvoir dégager les informations pertinentes pour différents besoins. Les calculs fastidieux requis pour ce type d'analyse sont maintenant accessibles grâce à divers logiciels hautement spécialisés. Certains types d'analyseurs développés récemment auront avantage à être employés en conjonction avec l'analyse multivariée afin de permettre une meilleure compréhension du phénomène étudié. La technique développée dans le cadre de ce projet, l'analyse par proche infrarouge, en est un bon exemple. En effet, le spectre capté par un analyseur proche infrarouge contient des pics non-spécifiques à

une molécule, mais plutôt à un type de liaison. Par conséquent, pour permettre une lecture adéquate du spectre proche infrarouge, il est de mise d'employer une modélisation multivariée, car l'utilisation d'un seul pic pour fin d'analyse, comme il est généralement fait avec les techniques de spectroscopie de masse ou d'ICP où la sélectivité des pics est suffisante (Bakeev, 2004).

Lors de la construction d'un modèle multivarié permettant soit une qualification ou une quantification des données, une étude préalable est nécessaire. Cette étude doit être réalisée suivant plusieurs étapes qui sont définies selon le résultat escompté. Ces étapes comprennent généralement la construction d'échantillons de calibration qui seront utilisés comme standards lors de la construction du modèle. Ces standards doivent être faits en reproduisant de manière réaliste les conditions normales d'opérations ou les conditions pour lequel le modèle sera employé. Suite à la création des échantillons, l'analyse des échantillons grâce à un appareil choisi devra être faite. Cette analyse permettra l'acquisition d'un spectre de référence associé à chacun des échantillons construits. L'analyse préliminaire des données peut ensuite être effectuée grâce à une analyse visuelle et statistique des données. Cette étape est déterminante pour la suite du processus. En effet, c'est lors de la réalisation de cette étape que les paramètres de prétraitements à être employés seront établis. Il s'agit d'un processus itératif et qui demande une attention particulière, le jugement humain intervient à cette étape car la résultante de plusieurs paramètres de prétraitements peut être similaire mais ne pas engendrer des résultats finaux, qui seront déterminés après la réalisation de plusieurs autres étapes, optimaux. Une fois l'analyse préliminaire complétée, la construction du modèle est faite et les résultats obtenus sont validés. Cette étape de validation peut être réalisée selon plusieurs méthodes; validation croisée ou données externes au modèles utilisée afin de déterminer la validité du modèle. La méthode choisie sera détaillée dans le chapitre 4 du présent manuscrit. La figure 11 présente un schéma qui résume bien les étapes de construction d'un modèle quantitatif établi grâce à l'analyse multivariée.

Suite à la construction d'un modèle permettant d'obtenir des résultats adéquats, une procédure est développée afin de permettre l'utilisation du modèle. Les échantillons

devant être analysés sont tout d'abord soumis à la technique d'analyse pour en extraire un spectre. Ce spectre est ensuite traité selon les mêmes paramètres que ceux employés pour construire le modèle de calibration. Par la suite, le spectre est modifié et comparé avec le modèle pour déterminer le résultat. La figure 12 présente un schéma illustrant la procédure à suivre pour utiliser un modèle d'analyse multivariée pour fin de quantification.

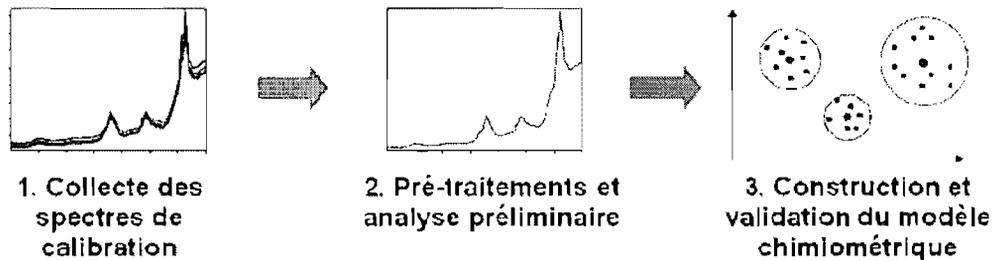


Figure 11: Établir un modèle quantitatif grâce à l'analyse multivariée (Rider, 2006)

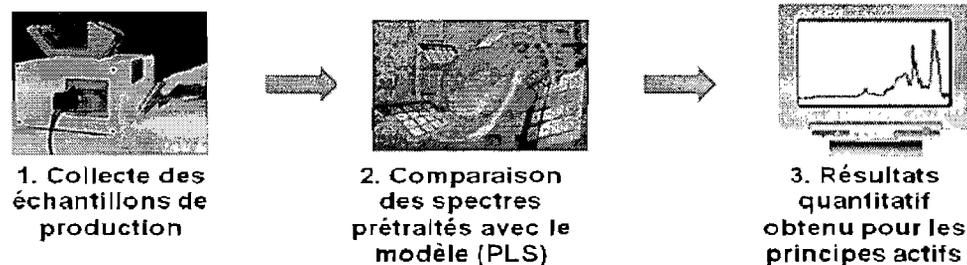


Figure 12: Utiliser un modèle multivarié quantitatif (Rider, 2006)

#### 2.4.1. Les prétraitements dans l'analyse multivariée

Les prétraitements mathématiques employés lors de l'analyse multivariée de spectres NIR sont très diversifiés. Il existe une effervescence de la recherche dans le domaine des prétraitements, permettant ainsi l'obtention de nouveaux traitements permettant une extraction de l'information contenue dans les données brutes. Les transformations les plus utilisées sont répertoriées dans le présent document. Les prétraitements permettant une extraction quantitative sont présentés, mais le lecteur intéressé par les méthodes discriminantes est invité à consulter les livres de référence d'Eriksson et d'Esbensen (Eriksson, 2001) (Esbensen, 2004).

#### 2.4.1.1. Centrage par la moyenne (Mean Centering)

Cette technique très populaire s'applique aux données des variables du procédé, les valeurs correspondantes aux données de longueur d'onde dans ce cas-ci. Il s'agit de soustraire la moyenne vectorielle de chacun des éléments (dans ce cas-ci, un élément représente une valeur d'intensité du signal à une longueur d'onde donnée). Il s'agit donc de soustraire le spectre moyen à chacun des spectres pour obtenir une valeur corrigée (figures 13, 14, 15 et 16). La même méthode est ensuite appliquée aux données de concentration de chacun des constituants. Voici le détail des calculs permettant d'effectuer un centrage par la moyenne:

Spectre moyen :

$$\bar{A}_j = \sum_{i=1}^n A_{i,j}$$

Moyenne centrée :

$$A_{i(MC)} = A_i - \bar{A}$$

La matrice A correspond aux valeurs n x p, où n est le nombre de spectres et p le nombre de longueurs d'onde.  $\bar{A}$  est le vecteur correspondant aux réponses moyennes des spectres à chaque longueur d'onde.  $A_j$  est le vecteur des réponses provenant d'un spectre.

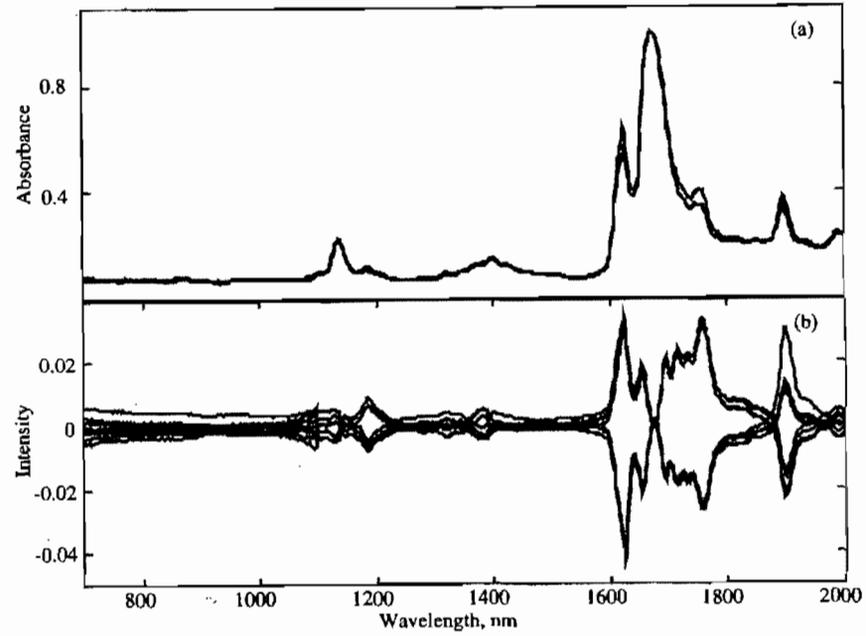


Figure 13: L'effet du centrage par la moyenne sur un spectre (Grams, 2005)

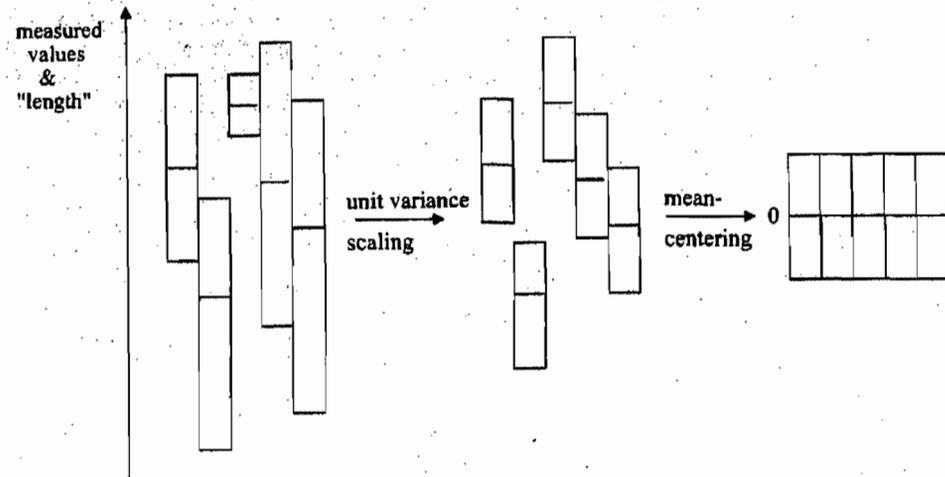


Figure 14: Schéma explicatif ("unit variance" et "mean centering") (Grams, 2005)

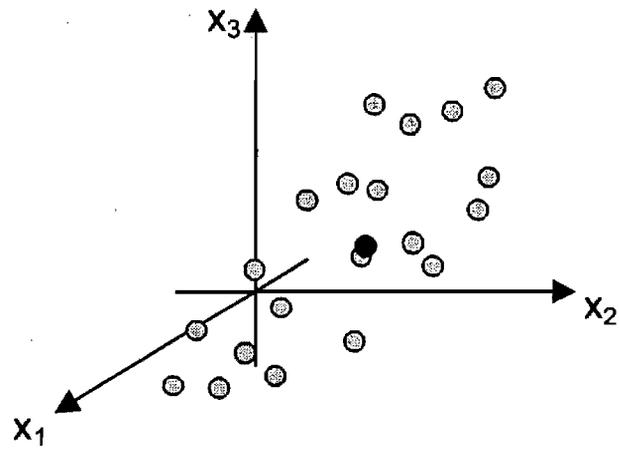


Figure 15: Données brutes sans prétraitement (Grams, 2005)

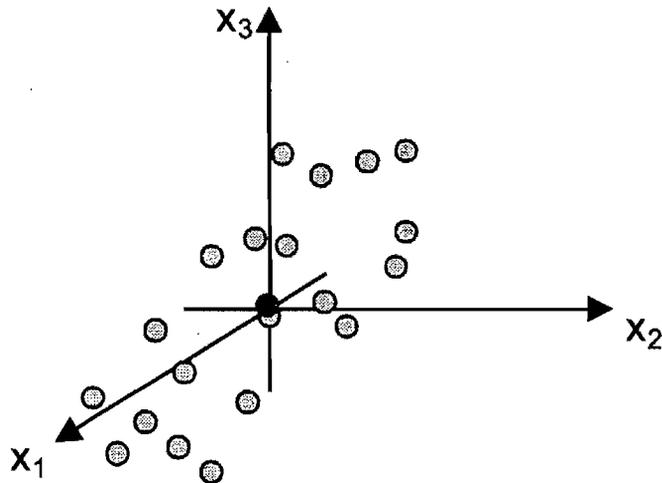


Figure 16: Centrage par la moyenne appliqué à plusieurs points PLS (Grams, 2005)

#### 2.4.1.2. Échelle de variance - *Variance Scale*

Cette technique est utilisée pour donner de l'importance aux petites variations en donnant un poids égal à chaque valeur. Elle est fortement utilisée lorsque des constituants de faible concentration ayant une forte absorbance sont mélangés avec des constituants de forte concentration ayant une absorbance faible. Par conséquent, cette technique pondère chacune des données de manière semblable. Cette technique est généralement employée suite à un centrage par la moyenne (figure 16). Voici les calculs matriciels effectués lors de ce type d'analyse:

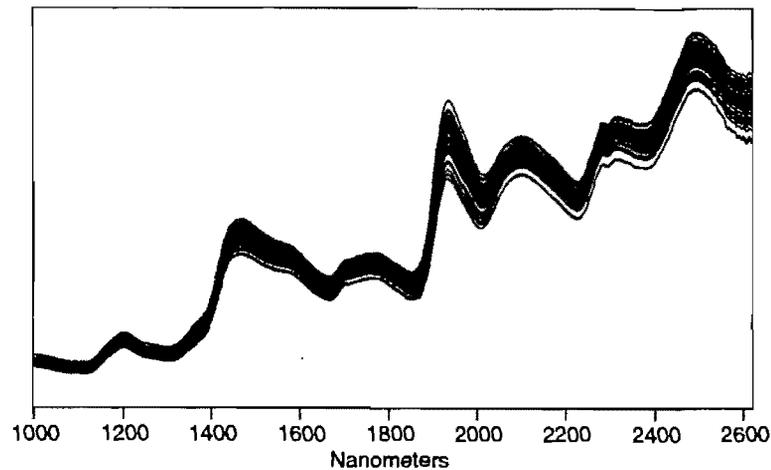
$$Av_j = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (A_{i,j(MC)})^2}{(n-1)}}$$

$$A_{i(VS)} = A_{i(MC)} - Av$$

La matrice A correspond aux valeurs n x p, où n est le nombre de spectres et p le nombre de longueurs d'onde. Av est le vecteur correspondant aux variances des réponses spectrales à chaque longueur d'onde.  $A_j$  est le vecteur des réponses provenant d'un spectre.

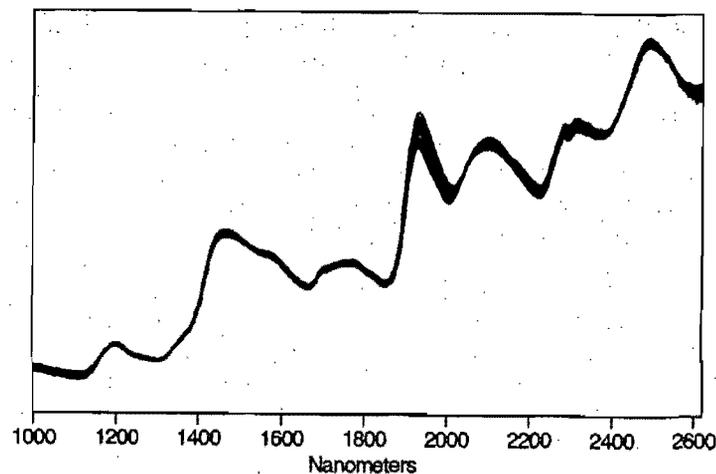
#### 2.4.1.3. Correction de la dispersion multiplicative - *Multiplicative Scatter Correction* (MSC)

Cette méthode est utilisée pour différencier la dépendance entre l'absorption des constituants et la lumière ambiante, paramètre pouvant affecter l'intégrité des données recueillies (Geladi et Martens, 1985).



**Figure 17: Exemple d'une série de spectres bruts sans prétraitements (Grams, 2005)**

L'objectif est de diminuer les effets d'amplification et d'écart entre chacun des spectres en fonction d'un spectre dit idéal, constitué de la moyenne de tous les spectres acquis (figure 17), en séparant la valeur engendrée par la diffusion de la lumière « light scattering » de la valeur attribuable aux constituants. La régression linéaire est calculée en fonction du spectre « idéal » et un rapport de la pente et du décalage est ensuite déterminé pour obtenir une correction MSC (figure 18).



**Figure 18: Spectres bruts prétraités avec MSC (Grams, 2005)**

Voici les calculs matriciels effectués pour obtenir un prétraitement MSC:

$$\bar{A}_j = \sum_{i=1}^n A_{i,j}$$

$$A_i = m_i \bar{A} + b_i$$

$$A_{i(MSC)} = \frac{(A_i - B_i)}{m_i}$$

La matrice A correspond aux valeurs n x p, où n est le nombre de spectres et p le nombre de longueurs d'onde.  $\bar{A}$  est le vecteur correspondant aux réponses moyennes des spectres à chaque longueur d'onde.  $A_j$  est le vecteur des réponses provenant d'un spectre. Les valeurs  $m_i$  et  $b_i$  sont respectivement les valeurs de pente et de décalage de la régression linéaire du spectre moyen du vecteur  $\bar{A}$  en fonction de  $A_j$ .

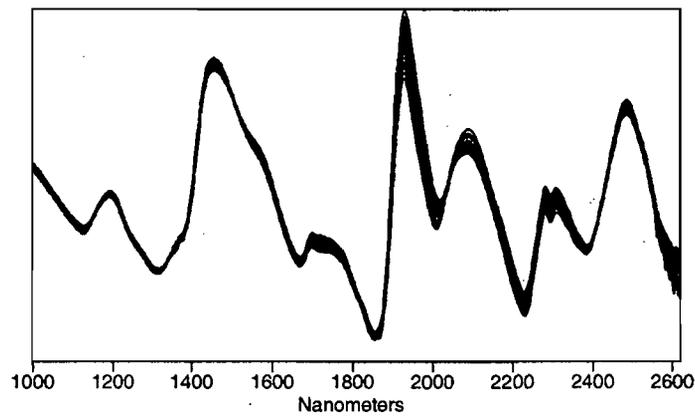
#### 2.4.1.4. Variation normale standard et diminution de la tendance - *Standard Normal Variate (SNV) et Detrending*

Une autre technique pour éliminer l'effet de la lumière et de la taille des particules sur les données spectrales est le SNV (figure 19). L'algorithme est divisé en deux calculs distincts, le premier est le SNV qui réduit les effets d'interférence et le deuxième est le « detrending » qui réduit l'effet de la courbe (pente) généralement présente dans les spectres d'absorbance. La technique SNV ne requiert pas de spectre référentiel, ce qui permet d'employer le coefficient de variation sur le spectre.

$$\bar{a}_i = \sum_{j=1}^p A_{i,j}$$

$$A_{i(SNV)} = \frac{(A_i - \bar{a}_i)}{\sqrt{\frac{\sum_{j=1}^p (A_{i,j} - \bar{a}_i)^2}{(p-1)}}$$

La matrice  $A$  correspond aux valeurs  $n \times p$ , où  $n$  est le nombre de spectres et  $p$  le nombre de longueurs d'onde.  $\bar{A}$  est le vecteur correspondant aux réponses moyennes des spectres à chaque longueur d'onde.  $A_j$  est le vecteur des réponses provenant d'un spectre. Les valeurs  $m_i$  et  $b_i$  sont respectivement les valeurs de pente et de décalage de la régression linéaire du spectre moyen du vecteur  $\bar{A}$  en fonction de  $A_j$ .



**Figure 19: Spectres bruts prétraités avec SNV et *detrending* (Grams, 2005)**

#### 2.4.1.5. Dérivée d'ordre un et deux

Une technique de prétraitement très utilisée est la dérivée (figure 20). Elle est reconnue comme étant une des meilleures techniques actuellement employée pour diminuer ou éliminer la ligne de base. La dérivée première est une mesure de la pente d'un spectre calculé à chaque point (figure 21). La dérivée seconde mesure le changement dans la pente de la courbe du spectre (figure 22).

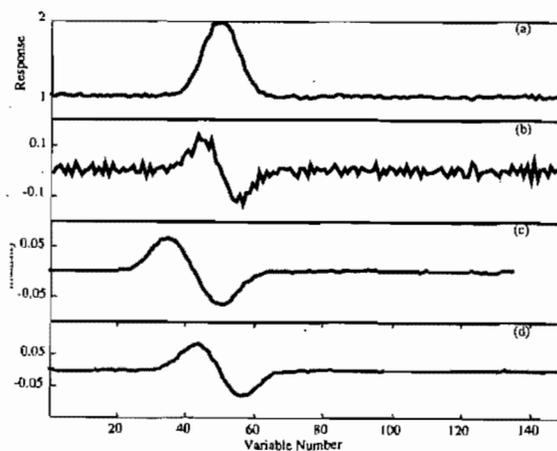


Figure 20: Trois différents types de dérivée: (a) spectre brut avec un offset et un niveau de bruit commun, (b) dérivée calculée par différence simple, (c) dérivée calculée avec une "running mean difference" - espacement 15 pts, (d) méthode Gorry 15pts (Grams, 2005)

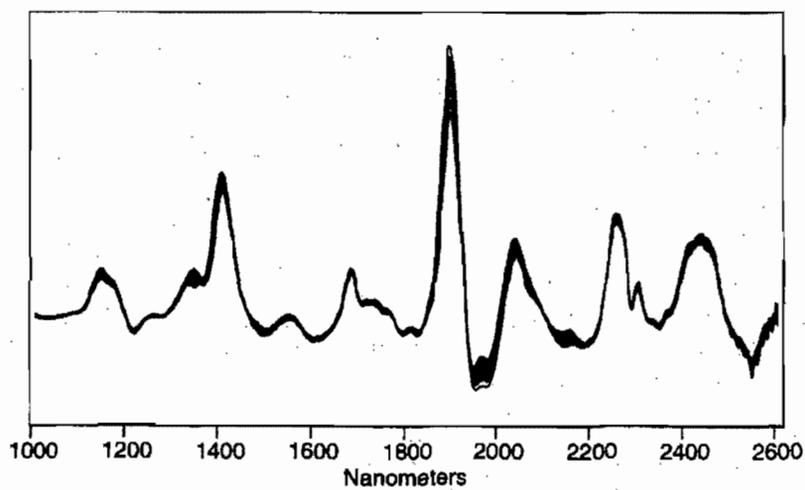


Figure 21: Spectres bruts prétraités avec une dérivée première (Grams, 2005)

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour faire ce type de calcul. Une méthode simple est de calculer la dérivée en un point donné par :

$$A_i = A_{i+1} - A_i$$

Plusieurs autres algorithmes utilisent les points adjacents au point à l'étude pour calculer la dérivée à une longueur d'onde donnée. Les méthodes les plus populaires sont celle de Savitzky-Golay et la méthode GAP. La méthode Savitzky-Golay utilise une fonction de convolution pour effectuer la dérivée, en tenant compte d'un nombre de longueurs d'onde spécifié par l'opérateur. La méthode GAP tient compte d'un nombre donné par l'opérateur, qui correspond à un interstice entre les données. Par exemple, un GAP avec 5 points veut dire que 5 points entre chacune des données sélectionnées ne seront pas pris en compte lors du calcul de la dérivée. Cette omission volontaire permet d'éliminer en partie le bruit causé par les effets extérieurs, mais peut aussi être dangereuse s'il y a élimination de certains maximums caractéristiques.

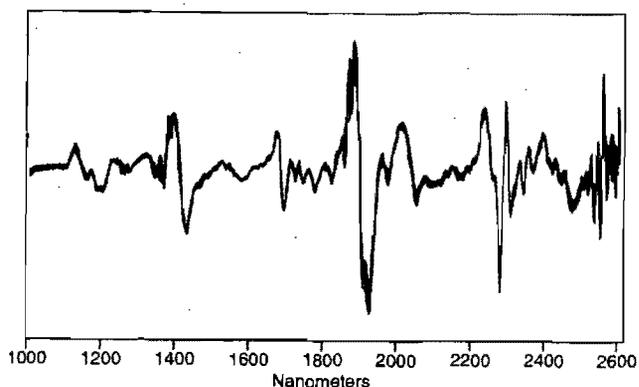


Figure 22: Exemple de dérivée seconde de spectres bruts (Grams, 2005)

## 2.4.2. Les types d'analyses

### 2.4.2.1. L'analyse de composantes principales (PCA) - *Principal component analysis*

L'analyse des composantes principales est une technique mathématique qui a pour fonction :

- De réduire le nombre de variables.
- De déterminer une structure entre ces variables, d'en permettre une classification.
- De permettre l'applicabilité de certains outils de diagnostic et d'interprétation des données.

Il s'agit de combiner deux ou plusieurs variables corrélées entre elles pour obtenir un seul facteur. Le terme facteur a été introduit au début des années 1930 par Thurstone (Thurstone, 1931). Cette technique utilise la maximisation de l'explication de la variance par rotation, sous la dénomination varimax. La technique maximise donc la variance qui peut être expliquée par une courbe de régression, en s'assurant d'obtenir la rotation optimale pour cette courbe. Il en demeure une variance non expliquée par cette courbe. Il est donc nécessaire de répéter l'exercice pour expliquer le maximum de variabilité des variables. La figure 23 illustre bien la construction des composantes principales par la projection des points sur un axe, appelé PC.

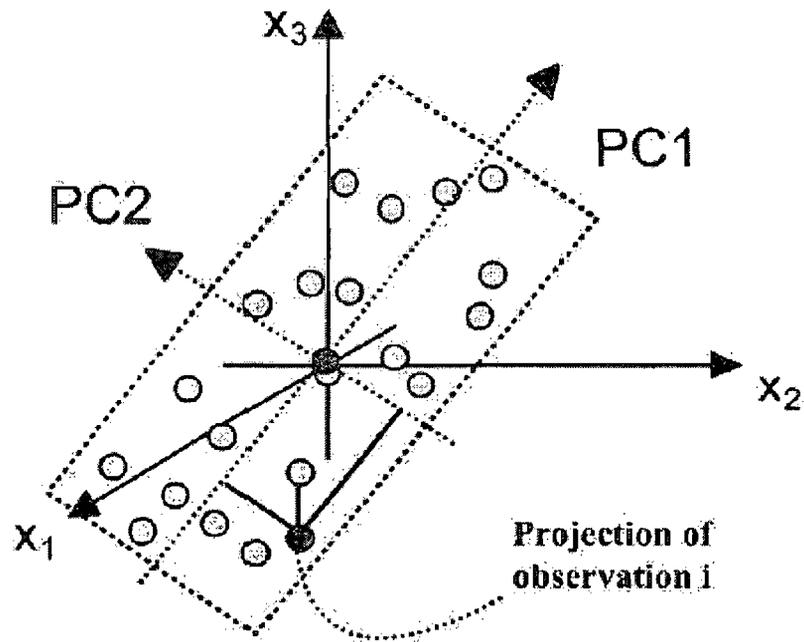


Figure 23: Exemple de construction de composantes principales

#### 2.4.2.2. Moindres carrés partiels (PLS -*Partial Least Square*)

Aussi appelée « Projection to latent structure », la technique de régression PLS est grandement utilisée en chimiométrie. Cette technique fait appel aux fonctions d'analyse de composantes principales pour effectuer une interprétation permettant la prédiction d'un grand nombre de variables indépendantes en séparant le signal, en ce qui est commun aux données et structuré d'une part, et le bruit, qui est spécifique à l'échantillon étudié d'autre part (Tenenhaus, 1995; Gauchi, 1995).

#### 2.4.2.3. Autres techniques de régression

Plusieurs autres techniques de régression permettent une explication des données obtenues dans le cadre de cette étude.

- *inverse Least Square* (ILS);
- régression linéaire multiple (MLR);
- régression par composantes principales (PCR);
- régression des moindres carrés partiels orthogonaux (O-PLS).

Ces techniques n'ayant pas été employées dans le cadre de cette étude, elles ne seront pas détaillées ici. Le lecteur intéressé est invité à prendre connaissance des textes de Massart, Esbensen, Wold et Martens et Naes (Esbensen, 2004; Wold, 2001; Massart, 2003; Martens et Naes, 1996).

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 3

**LES OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE**

### 3.1 Définition de la problématique

Le but de ce mémoire est de développer une technique d'avant-garde permettant l'analyse de principes actifs dans une formulation pharmaceutique en évitant toute préparation de l'échantillon et en allégeant le processus d'analyse de la qualité globale du produit. Actuellement, moins de 0.0003% des comprimés fabriqués sont analysés. Ces comprimés sont utilisés pour attester de la qualité d'un lot de fabrication selon plusieurs paramètres. Ces comprimés sont choisis de manière aléatoire dans un lot pendant la fabrication, avant l'étape de conditionnement (Romanach, 2006). Plusieurs tests sont faits sur ces comprimés, notamment:

- des tests d'apparence;
- des tests de dissolution et de désintégration;
- des analyses de la teneur et d'uniformité du contenu;
- impuretés et produits de dégradation.

La technologie proche infrarouge permet l'acquisition de données utiles pour trouver, plus rapidement et efficacement que par les méthodes actuelles, la quantité réelle de principe actif par rapport à la quantité déclarée (*% claimed*). Ceci permet donc de diminuer les erreurs humaines en éliminant plusieurs manipulations pouvant être critiques pour les résultats. De plus, cette méthode ne nécessite aucun solvant ainsi qu'aucune préparation, ce qui n'est pas le cas des méthodes employées actuellement (HPLC, UV-Vis, etc). Ces préparations ou dilutions sont critiques pour l'analyse des comprimés lors de la relâche d'un produit. Plusieurs autres paramètres, comme la dureté peuvent aussi être étudiés grâce à cette technologie (Vuorela, 2003).

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, la technologie proche infrarouge a été utilisée lors de l'analyse de la quantité de principes actifs se trouvant dans un comprimé. L'objectif est d'établir une méthode permettant d'éviter les tests de quantification en ingrédients actifs par des méthodes classiques en milieu liquide. De plus, la formulation proposée pour cette étude possède deux ingrédients actifs devant être quantifiés simultanément, ce qui est une nouveauté par rapport aux études réalisées dans le passé (Romanach, 2006; Vuorela, 2003; Ramirez, 2001; Abrahamsson, 2005).

Ce projet de recherche comporte plusieurs objectifs:

- Comparer différents types d'appareils NIR pour en dégager les forces et les faiblesses dans une perspective d'analyse quantitative de principes actifs présents au sein d'une formulation pharmaceutique.
- Développer, grâce à un instrument de spectroscopie par infrarouge, un protocole d'analyse pour assurer une détection optimale des principes actifs et ainsi en permettre leur quantification.
- Proposer un modèle novateur de quantification simultanée et non-invasive de plusieurs principes actifs présent au sein d'une formulation pharmaceutique, grâce à:
  - L'utilisation de prétraitements mathématiques appliqués sur le spectre brut pour mettre en évidence les informations pertinentes.
  - L'utilisation de méthodes mathématiques avancées d'analyse multivariée pour définir le modèle applicable.
- Développer une technique externe novatrice de vérification de la précision et de la robustesse du modèle développé.
- Améliorer le processus de fabrication existant en diminuant le temps requis entre la demande du produit par le client et la livraison de ce produit (temps de cycle).

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 4

**PRÉSENTATION DES MANUSCRIPTS**

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

**4.1 Quality control of multi-component, intact pharmaceutical tablets with  
three different near-infrared apparatuses**

*A. Cournoyer, J.-S. Simard, L. Cartilier, N. Abatzoglou*

Pharmaceutical Development and Technology, 2008

Received December 17<sup>th</sup>, 2007

Accepted February 28<sup>th</sup>, 2008

# Quality control of multi-component, intact pharmaceutical tablets with three different near-infrared apparatuses

A. Cournoyer<sup>a,b</sup>, J.-S. Simard<sup>b</sup>, L. Cartilier<sup>a</sup>, N. Abatzoglou<sup>1,c</sup>

<sup>a</sup> Université de Montréal, Faculty of Pharmacy, Montreal, Que., Canada H3C 3J7

<sup>b</sup> Process Analytical Techniques & Technologies, Product and Process Development, Technology, Wyeth Canada, Montreal, Que., Canada H4R 1J6

<sup>c</sup> Université de Sherbrooke, Department of Chemical Engineering, Sherbrooke, Que., Canada J1K 2R1

*Suggested running head: PAT analysis of intact tablets using NIRS*

Corresponding author: Nicolas Abatzoglou

**Complete mailing address: Department of Chemical Engineering,  
Université de Sherbrooke, 2500 boul. de l'Université, Sherbrooke, Que.,  
Canada J1K 2R1**

**Telephone:** [information retirée /  
information withdrawn]

**Fax:** [information retirée /  
information withdrawn]

**E-mail address:** [information retirée / information withdrawn]

---

<sup>1</sup> Corresponding author

## **Abstract**

### **Purpose**

The purpose of this study was to develop a robust and versatile near infrared (NIR) analysis protocol for the quality control of intact tablets containing 2 active pharmaceutical ingredients, acetylsalicylic acid (ASA) and caffeine, as well as 3 excipients.

### **Methods**

Reference samples were prepared and a calibration model built for each apparatus. All components of the formulation were characterized by transmission measurements with NIR spectroscopy (NIRS). The study was made from 3 different Fourier transform NIR apparatuses and chemometric models. Calibration was carried out by the partial least squares regression method and a pre-processing technique to optimize the efficiency of the models. The reference method for obtaining the APIs concentration values used in the model building was high performance liquid chromatography. This method was also used as a reference for chemometric model validation.

### **Results**

Eighteen samples were analyzed to predict by chemometry modeling each component concentration. Four out of 5 ingredients were quantified precisely with the 3 chemometric models developed. ASA quantification uncertainty ranges were between 1.0 and 1.1%, and the average error was less than 5% for caffeine. More than 99.9% of the content of the tablets were analyzed and quantified.

### **Conclusion**

The results show that a versatile in-line or at-line NIRS method, from 3 different chemometric models built from 3 different acquisition apparatuses, can be developed without sample preparation for pharmaceutical tablet quality control of existing products.

**KEY WORDS: Near-infrared spectroscopy (NIR), Multivariate data analysis, Content uniformity, Process analytical technology (PAT), Tablets**

## INTRODUCTION

According to prevailing quality control norms in the pharmaceutical industry, less than 0.00075% of tablets produced are analyzed, that is, usually 30 out of every 4,000,000 tablets. The tablets analyzed may be chosen randomly within the whole batch exiting the compression stage, either upstream or downstream of the coating step (1). To ensure quality control, a number of physical and chemical parameters characterizing the product are needed. Among these parameters, the nature and concentration (claim %) of the active pharmaceutical ingredients (APIs) and the excipients are decisive because they constitute the main factors upon which potency and drug release properties depend.

Since the early 2000s, the Food and Drug Administration's initiative on process analytical technologies (PAT) (2-4) has encouraged efforts to improve such analyses, as well as efficiency and capabilities; the final targets being (a) lower quality control costs and time and (b) higher products quality and reduction of all risks associated with pharmaceutical manufacturing. Such improvements are of paramount importance in decreasing cycle time in pharmaceutical manufacturing. Cycle time reduction could be addressed in part by Real Time Release (RTR). In the recent literature, near infrared (NIR) proved to be an accurate and resourceful technology for building a RTR strategy. This is due to the fact that NIR can be used to analyze many aspects of a manufacturing process, i.e. weighting, mixing, compression (5).

NIR Spectroscopy (NIRS) has already been shown to be efficient in the assay of one API, acetylsalicylic acid, among some intact tablets in 3 different formulations (6). NIRS has the advantage of being faster than and as accurate as the High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) analytical solution (7). In addition, NIRS does not require sample preparation. Besides, other physical and chemical properties of the tested materials can be assessed by NIRS (8). It can serve to evaluate particle size or tablet hardness (9). Furthermore, tablet thickness and coating thickness analysis is also possible (10). Many

chemical aspects other than characterizing the targeted molecule can be evaluated, such as, for example, polymorphism or viscosity (11). On the other hand, NIRS has the disadvantage of presenting a complex spectrum, requiring multivariate calibration and statistical modeling methods, combining chemistry and advanced mathematics and known by the term "chemometrics", to extract relevant information from the raw data (12). Reading raw NIR spectra without any chemometric tools is virtually an impossible task, since absorbance of the NIR beam is due to specific behavior (mainly overtones) of the chemical bonds contained in each molecule present in the analyzed formulation, which renders the spectrum heavily convoluted.

Quantification of several APIs, including paracetamol, ascorbic acid, dextrometorphan hydrobromide, caffeine and chlorpheniramine in loose powder formulations with NIR technology has already been reported (13, 14). In this work (13), samples were taken from 30 different production batches to ensure collecting the usual process variability. They were ground to reduce the particle size effect on NIR spectra, a known effect on spectrum variability. Moreover, the need to widen the calibration range outside nominal process values has also been demonstrated by Blanco and Alcalà (13). Bodson et al. (15), working on pharmaceutical tablets, have shown that accurate tablet analysis could be achieved by having only 3 sample concentration values within a tight range of API concentration to establish the calibration set. The combination of wavelet transforms and artificial neural networks (ANN) is another mathematical technique for analyzing tablet concentration and shows that a limited number of wavelet coefficients can be used as input variables for constructing ANN models to determine API content in tablets (16). The NIRS could also be used as a chemical imaging tool. Indeed, it has been demonstrated that this technique actually can map the sample. (17-19)

When a sample, here a tablet, is labeled as being out of specifications (OOS), an important question arises: is it a real OOS or is this value due to bad calibration? As the NIRS technique analyzes only a small fraction of the tablet, it is rather difficult to pretend that, in all cases, this

kind of analysis is representative of the tablet. Indeed, it should be noted that the more the tablet is homogeneous, the more NIRS analysis is representative of its content. Li et al. (20) assessed the efficiency of NIRS under this constraint. Many tablets were tested by both NIRS and HPLC. Those analyzed by NIR were then split into half and quarter tablets or kept whole. These split or intact tablets were then studied by HPLC, and the results were correlated with those obtained from the NIR chemometric model. It was shown that the more the tablet was split, the larger was the coefficient of variation. Thus, tablet quarters had a coefficient of variation larger than tablet halves, which, in turn, had a coefficient of variation larger than whole tablets. As the NIRS is a technique that analyzes part of the tablet, it is useful to know that the results obtained this way will have a coefficient of variation greater than the whole tablet itself, so that NIRS results should show more than real tablet variability.

The main research hypothesis on which relies the novelty of this work can be formulated as follows: a partial tablet analysis by commercially available NIR equipments, appropriate calibrations (using HPLC) and chemometric models, can be developed and used as PAT tools in pharmaceutical manufacturing of solid dosage forms. Indeed, this article is aimed at the development of a versatile analysis protocol and a model to quantify the composition of pharmaceutical tablets containing 2 APIs, namely, acetylsalicylic acid (ASA) and caffeine, as well as 3 excipients, microcrystalline cellulose (MCC), corn starch and sodium lauryl sulfate (SLS), by NIRS. Apparatuses from 3 different manufacturers were employed to compare performance of the method and to determine whether the results obtained can be applied on a wider basis.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Materials***

The pharmaceutical product chosen for this study contains 2 APIs and 3 excipients to be quantified. The first active ingredient, ASA, is a well-known analgesic and antipyretic compound for pain relief and for reducing myocardial infarction. The other active ingredient, caffeine, is an alkaloid widely

consumed as a stimulant throughout the world (21). MCC NF/EP (National Formulary/European Pharmacopeias) (FMC Biopolymer, Cork, Ireland) and corn starch NF (Roquette America, Keokuk, IA, USA) are 2 polysaccharides with glucose as their monomer, but they have different applications, one as a tablet binder, and the other more as a disintegrant (22). SLS is a commonly used anionic surfactant and tablet lubricant (22).

Table 6 defines the limits covered by the calibration model. These limits were defined as having a concentration range as wide as possible. Batches were prepared to compress between 8,500-9,500 tablets at each concentration. A Patterson-Kelley (East Stroudsburg, PA, USA) 0.26 cubic foot V-Blender, Model LB-9997 mixer was deployed to blend the powders before tableting. The rotary speed of the blender was 24 RPM. Powder loading corresponded to 60% of the total volume. All batches were mixed over a period of 3 consecutive days, characterized by approximately constant external conditions (i.e. humidity (40-70%) and temperature (22-25°C)), which may influence powder-mixing efficiency (23-26). For the same reason, all batches were compressed over a period of 2 consecutive days, equally characterized by approximately constant external conditions. The punches used were flat and embossed on both sides, with a star on one side and lettering on the other side. The samples tested were prepared with a single station Manesty type F3 press. Tablets were produced under manufacturing parameters of the actual product. Tablet hardness control was set at the upper limit of the acceptable range. This parameter was kept constant during compression to ensure similar conditions for all tablet batches. Tablets were white and round, with target weight and thickness of 500 mg and 6.0 mm, respectively.

According to Beer-Lambert's law, a NIR beam driven through a hard or thick sample will suffer from a loss of energy (10, 27). Accordingly, the thicker the tablet, the more the beam energy will be absorbed by the tablet and this absorbed part will not be detected by the apparatus. Moreover, the harder the tablet, the more the beam will be reflected. The tablets were made in accordance with real product values for thickness and hardness to ensure that testing was performed under manufacturing specifications. An experimental design for building a chemometric model was

prepared and is displayed in Table 7. In this table, the concentrations of the 5 components were changed to be as independent as possible from each other, for a total of 17 different mixtures forming the calibration sample set. The amount of each ingredient, calculated upon the desired concentration of the latter in the formulation, was evenly distributed along the concentration range defined, to ensure a good coverage of this range.

### *Analytical equipments*

There are many types of NIR instruments on the market for different types of applications (28). In this study, 3 different Fourier transform NIR (FT-NIR) spectrometers were used for the tablet analysis. The differences between these instruments are described below.

The FT-NIR spectrophotometer is a system comprising 4 principal components: a light source, a system for splitting specific wavelengths of a polychromatic beam, a sample reception module and a multiple photosensitive detector (29). Five types of interferometers are actually commonly used with a FT system: the standard Michelson interferometer, one improved with dynamic alignment, the double-pendulum also known as a cube corner interferometer, the fully-compensated Michelson interferometer, and the polarization interferometer (30).

NIR spectra were acquired with these 3 different spectrophotometers:

- ThermoFisher Antaris One (Mississauga, ON, Canada)
- BrukerOptics Multi Purpose Analyser (Milton, ON, Canada)
- ABB-Bomem FTLA2000-PH60 with ACC100 Tablet Sampler (Quebec, QC, Canada)

The data were treated with the following chemometric software packages:

- Thermo Electron - GRAMS AI 7.02
- BrukerOptics - OPUS 5.5
- CAMO - Unscrambler version 9.6

A Waters 2695 HPLC system with a Symmetry C18 column was used to perform verification of the method and as the reference method. The method used was validated and complied with USP standards. This analytical system was used for comparison of HPLC and NIRS.

### *Analytical methods*

The tablets were positioned and tested in a sampling interface supplied with the instrument. Every instrument utilized a similar system for sample positioning and data acquisition. This system consisted of a rotary carousel where the samples were placed at the periphery, allowing the positioning of 30 tablets simultaneously. Before testing, a cover was put on the samples with a detector or light source to minimize the stray light effect and for transmission data collection. For each system tested in this study, a minute or less was required for tablet scanning. Tablets were positioned manually on the carousel, with careful attention taken to always have the incoming light beam hitting the star side first, then passing through the sample and exiting from the lettering side. Each of the 30 positions of the carousel had a receptacle (cup holder) to receive the tablets. These cup holders ensured good positioning of the tablets in regard to flatness and helped avoid interference from external light sources. Six tablets of each formulation were scanned in transmission by placing them between the NIR beam and the detector. Theoretically, it should be useful to know the percentage of a tablet analyzed by transmission measurement. For that purpose, many assumptions will be made: beam traveling density dependency, particle size influence and beam scattering level must be kept constant. Another assumption was that the volume analyzed was considered as if the emitted beam came from the cylinder of a set radius and the detector had the same radius. Considering this hypothesis, travel through a tablet was considered as a cylinder-like pattern from the light emission part to the detector part. The tablet volume analyzed could be defined as the ratio of volume of the cylinder analyzed divided by the total volume of a tablet. After this, it was calculated that the minimum volume analyzed by the tablet in the study was about 12%.

For each apparatus, a standard was used to collect background measurement, in order to minimize the noise from the environment and the instrument. An internal standard was included for systems #1 and #2. The third system allowed standard signal collection through an external channel/standard. Scan averaging helps in reducing the signal to noise ratio. For apparatuses #1 and #2, the spectra were collected at a resolution of  $8\text{ cm}^{-1}$ . For apparatus #1, 64 scans were averaged for each calibration and validation sample, while 128 scans were averaged for apparatus #2. This difference was due to the usual built-in scan averaging for each apparatus. Tablet samples were scanned on both sides, but the star side was selected for analysis. This selection was based on the fact that the star side has a bolder emboss than the lettered side. Apparatus #1 is operated with a single reference spectrum taken at the beginning of the test sequence. An internal reference standard was applied between each calibration point (sample set) for apparatus #2. Scan time was approximately 65 seconds and 50 seconds for calibration and validation samples, for apparatuses #1 and #2, respectively.

For apparatus #3, each spectrum was collected at a resolution of  $32\text{ cm}^{-1}$  and an average of 128 scans for both calibration and validation samples. Scan time was approximately 52 seconds for calibration sample and validation sample analyses. One reference standard spectrum was acquired before each of the 5 calibration point analyses (30 samples). Polytetrafluoroethylene standard was used as reference material.

### ***Developing a calibration model***

To develop a chemometric model, each tablet was scanned to obtain its NIR spectrum. The correlation between each ingredient within the tablet was very important in regard to model building. Table 8 presents the correlation values obtained for each component. Partial least squares (PLS) methods require a low correlation to build a good model. This correlation, called R-squared ( $R^2$ ), is calculated according to equation #1.

$$R^2 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[n \sum x^2 - (\sum x)^2] [n \sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

**eq. 1: Correlation coefficient calculation**

For calibration model development, a PLS method was built. The PLS algorithm was selected in this study because of its ability to use multivariate spectroscopic data and relate quantitatively the observations to the concentrations through a statistical model (31). The technique deploys regression vectors to rebuild the spectra within a specified calibration range, and it is used to predict an unknown composition with its spectrum. A PLS method was previously used to simultaneously quantify several ingredients in tablets (32). In the attempt to get an adequate and accurate PLS model, various spectra pre-processing techniques were employed, such as multiplicative scatter correction, standard normal variate, first and second derivatives. Multiplicative scatter correction and standard normal variate are well known pre-processing techniques (33, 34) The derivatives can take several forms and have many calculation algorithms. In this study, Savitzky-Golay or Gap derivatives (33, 34) algorithms were used. The derivatives are used to remove the baseline effect of the spectra.

The high correlation between predicted (NIRS) versus actual (theoretical/HPLC) values, indicate that the model can quantify ASA concentration. In addition to the 17 points selected for the calibration model, 3 additional sample points were chosen for validation of the method as presented in Table 9. These 3 points, scanned with the same NIR procedure, were predicted with the model built to evaluate model prediction efficiency. Blanco and Alcalà (13) demonstrated that possible outliers could be predicted with better confidence by extending the calibration range outside nominal process values with additional sample points. Accordingly, the 3 concentration points used for the validation set were similar to those in the calibration set, with concentration values inside the range set for the prediction model. The tablets samples used for validation were then analyzed by HPLC for their APIs concentration. The differences between the values obtained from the HPLC and the results of the NIRS testing were

calculated. The gravimetric (weight) values were used for the three excipients, since no HPLC method was available to quantify such materials in the samples.

The HPLC method was used as a reference for the values of APIs concentration and to verify the reliability of the NIRS data combined with chemometric model procedure.

## RESULTS AND DISCUSSION

For each NIR apparatus, a different region of the spectra was selected to build the chemometric model. Every apparatus had a different wavelength range, so that the information captured by each one was different. As these differences could affect model building, a non-conventional comparison technique was used. Standardization of the spectral range and algorithms, such as preprocessing in model development was considered unnecessary and counterproductive. [Presentation by C. Miller, B. Wise and J. Shaver. Quality Assurance of Chemometrics in PAT – Are we doing it right? International Foundation Process Analytical Chemistry, 2007]. According to the authors of this work, for comparison purposes, the ideal strategy is to test the deployed model on well-characterized samples in an off-line environment; this is exactly what it has been done in this study. Figure 24 shows raw spectra from the calibration test. The standard error of qualification, also called the standard error of prediction, served to determine if performance of the calibrated spectrometer was adequate, as stated in the ASTM E2056-04 method (35). This value was used in the study to compare models and was considered together with other parameters when assessing model accuracy.

Figures 25 and 26 illustrate pre-processing of the spectra to increase model prediction ability. These spectra were employed to build a chemometric model according to a PLS algorithm.

### ***Validation of the calibration models***

A total of 15 calibration models were built in this study. For each compound analyzed by an apparatus, a chemometric model was built. As every apparatus has different characteristics, it was necessary to build a specific chemometric model for each ingredient associated with each apparatus. As the samples for each calibration model development were the same, it was possible to compare the models for each raw material. The choice of building several chemometric models with the PLS technique, also known as PLS1, was made since this technique enable a better prediction of each material. (31)

For each instrument, statistical criteria are used to evaluate the models reliability. First, the root mean square error of calibration (RMSEC) was calculated as a relative value. RMSEC is the measurement of the average difference between predicted and measured response values at the calibration stage and can be interpreted as the average modeling error (31). "rCal" is the correlation obtained between the fit of HPLC results and model-estimated values. "rCal" values close to 1.0 indicate a strong correlation. The root mean square error of cross-validation (RMSECV) used in combination with the correlation coefficient is often a more valid indication of model accuracy than correlation alone; it is calculated by developing calibration models for (n-1) samples, and then predicting the excluded sample (also called cross validation). This is done for each of the samples in the calibration set. "rVal" is the correlation between gravimetric values and model-predicted values for excluded ("unknown") samples.

### ***Model prediction with NIRS data from instrument #1***

A PLS calibration model was developed with all data points from 102 samples. For API analysis of the transmission spectra, the model was developed using 2 distinct regions from the spectral range, from 11,900  $\text{cm}^{-1}$  to 9,200  $\text{cm}^{-1}$  and from 8,600  $\text{cm}^{-1}$  to 7,500  $\text{cm}^{-1}$ , chosen for their absorbance value and their low level of noise. Transmission raw data were pre-processed. A second derivative with 11 segment points and a gap of 10 points was calculated.

The models developed showed a strong linear relationship between the spectral response and the concentration of ASA, caffeine, MCC and starch. No significant correlation was obtained for SLS concentration; this is commented in the next section. A Summary of the statistics is presented in Table 10 for transmission measurement.

### ***Model prediction with NIRS data from instrument #2***

A PLS calibration model was developed using selected data points from the abovementioned 102 samples. During model development, some samples were eliminated and marked as outliers. Table 11 enumerates the calibration and cross-validation results on the 5 ingredients in the tablets, measured by the diffuse transmission sampling method. The correlation coefficients of both calibration and cross-validation were high and close to each other in every case except for SLS. RMSEC and RMSECV values were close to each other. These results were obtained after selection of the best region for analysis. For ASA, the region selected was between 10,098  $\text{cm}^{-1}$  and 8,995  $\text{cm}^{-1}$  and between 8,053  $\text{cm}^{-1}$  and 7,598  $\text{cm}^{-1}$ . For caffeine, only 1 region was required for good model building, between 11,201  $\text{cm}^{-1}$  and 8,995  $\text{cm}^{-1}$ .

### ***Model prediction with NIRS data from instrument #3***

A PLS calibration model was developed with selected data points from the same 102 samples. Table 12 gives the calibration and cross validation results, respectively, of the 5 ingredients of the tablets, measured by the transmission sampling method. Correlation coefficients of both calibration and cross validation were high and close to each other for every case except SLS. RMSECV values were low and close to those for the other apparatuses. These results were obtained after selection of the best region for analysis. In this case, the region selected was between 11,742  $\text{cm}^{-1}$  and 9,350  $\text{cm}^{-1}$ . Mean centering and thickness correction on the selected region are pre-processing mathematical techniques employed for building these models.

### Validity control of the model using unknown external samples

Three “unknown” samples were prepared with the same protocol as the calibration set. These tablets were scanned according to the same techniques, and the concentrations of the 5 components were estimated by the procedure described above. The results obtained with HPLC are presented in Table 13. As HPLC was not done on the 3 excipients, their values remained the same.

Tables 14, 15 and 16 present the results obtained for unknown compositions analyzed by transmission measurement compared to theoretical/HPLC values. Each predicted value represents the average of the 6 tablets made of this unknown composition. The values in these tables show that the model was good for all instruments, and predictive capacity was excellent for the 2 APIs, ASA and caffeine, and for MCC and starch. SLS showed variability between the theoretical and predicted values. Many reasons appear to influence the capacity of the NIRS to quantify efficiently the SLS. The small amount and consequently the weak concentration of the SLS in the tablets seems to be the most important parameter. By examining the chemical composition of the SLS, it is found that this molecule has the most intense NIR absorbance in the vicinity of the 1725 nm wavelength region. Indeed, the maximum absorbance obtained by scanning pure SLS sample is 0.10 at 1725 nm. All other pure materials present in the investigated formulation have maximal absorbances varying between 0.15 and 0.67 in the region of 1725 nm. It is rather easy to assess that the SLS spectrum will be heavily masked by the other compounds. This is a clear evidence of the heavy limitations of NIRS to analyze such compound at a small concentration within the tested multi-component matrix.

For each tablet, the error % was calculated as:

$$Error\% = \frac{\text{Theoretical} - \text{Predicted}}{\text{Theoretical}} \times 100\%$$

To establish if the model/procedure is reliable, several parameters need to be evaluated (36). First, the range of the model needs to be determined. It is of importance to select a range that accounts for the expected process variation. For the ASA, the major API component of the

formulation, a range of  $\pm 15\%$  of its nominal concentration is considered sufficient. For the caffeine, which represents about 5% of the formulation, and whose the historical process variability is not more than  $\pm 5\%$  of its nominal concentration, the chosen concentration range is of 0-240% of its nominal concentration. For each of the three excipients, a range of 50-150% of their respective nominal values was considered to be largely sufficient since the historical process variability was lower than this range. The linearity is an important performance parameter to be evaluated. The fit obtained, higher than 0.99, shows the good linearity of the models built for both components. Another performance parameter to be assessed is the specificity of the prediction. It is defined as the ability of the method to specifically and accurately predicts the value of a constituent in presence of the other components of the formulation. It has been demonstrated that the constituents in the validation samples were correctly predicted, in presence of the other constituents present in the formulation proving the excellent specificity of the method. The accuracy of the prediction is of paramount importance when quantifying a constituent in a tablet sample. This parameter is defined as the closeness of the prediction results to the true values. In this study, the true values for the APIs were considered to be the HPLC values. For the excipients, the gravimetric values were used. As presented in Tables 14, 15 and 16, the error could be used to determine the accuracy of the models. For both APIs, the accuracy is considered excellent since the average error is less than 4.5%. The excipients show a lower but satisfactory accuracy with an average error of less than 6.5%. The SLS error was not considered for the reasons explained before.

These performance parameters show that the procedure used for NIRS combined with chemometric model building is considered reliable for the labeling of the formulation. Moreover, as the model is reliable for at least 4 out of 5 constituents, it is possible to estimate the mass of the missing component (here the SLS) using the mass balance.

## CONCLUSION

In this work it has been shown that it is possible to appropriately quantify pharmaceutical formulations by NIRS analysis of a relatively small percentage of solid dosage forms (typically less than 15%) using chemometric models. The results showed that it was possible to rapidly and accurately assess the content of tablets. Three different NIR instruments served to compare the results and to assess the accuracy of the method. These 3 instruments utilized FT-NIR, a well-known and reliable technology. Comparison revealed similarities between the results; for the studied application, chemometric models giving great accuracy could be built in all 3 cases (3 different apparatuses from 3 different manufacturers), and although differences occurred in the model-building step, it was possible to have 3 reliable chemometric models to determine the content of this solid dosage form.

In this study the models were developed to monitor the concentration of 2 APIs (ASA and caffeine) and 3 different excipients in tablet dosage forms. The models developed were used to estimate the concentration of these components in 3 sets of unknown samples, as a means of evaluating the models efficacy. The different model building methods used led to similarly good predictions of the formulation. Even low concentrations could be predicted adequately with each model built. The mass balance calculations showed that approximately 99,9% of the mass of the sample could be quantified with great confidence.

In conclusion, most of the components of a formulation, APIs and excipients, can be quantified simultaneously in a non-invasive manner, leading to a fast and improve evaluation of the safety (API%) and the performances (excipients%) of the dosage form.

The successful quantification of a solid dosage form (tablet) components using only a small part of volume of the sample with NIRS and chemometrics is a positive step towards the use of this method as a PAT tool by the pharmaceutical industry.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are indebted to Wyeth Canada Inc. and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) for funding related to this project. Special thanks are due to Anthony Grenier and Edward Lupu for their technical help, along with Ovid Da Silva for reviewing this manuscript. The Faculty of Graduate Studies of the Université de Montréal is gratefully acknowledged for providing additional financial support to the graduate studies of Antoine Cournoyer.

## ABBREVIATIONS

Acetylsalicylic acid (ASA)

Active pharmaceutical ingredient (API)

Artificial neural networks (ANN)

Fourier transform-NIR (FT-NIR)

High performance liquid chromatography (HPLC)

Microcrystalline cellulose (MCC)

Near infrared (NIR)

NIR spectroscopy (NIRS)

Out of specifications (OOS)

Partial least squares (PLS)

Process analytical technology (PAT)

Real time release (RTR)

Root mean square error of calibration (RMSEC)

Root mean square error of cross-validation (RMSECV)

Sodium lauryl sulfate (SLS)

## REFERENCES

1. J. Colon Soto, C. Meza, W. Caraballo, C. Conde, T. Li, K.R. Morris and R.J. Romanach. On line non-destructive determination of drug content in moving tablets using near infrared spectroscopy. *PAT J.* 2:8-14 (2005).
2. A.S. Hussain. Pharmaceutical Manufacturing.  
<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2005/278.html> (accessed 2007-02-05)
3. A.S. Hussain. Process Analytical Technology.  
<http://patjournal.com/main.aspx> (accessed 2007-02-06)
4. CDER – FDA. Guidance for Industry. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance.  
<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf> (accessed 2007-02-06)
5. E.T.S. Skibsted, J.A. Westerhuis, A.K. Smilde and D.T. Witte. Examples of NIR based real time release in tablet manufacturing. *J. Pharm. Bio. Anal.* 43:1297-1305 (2007).
6. P. Merckle and K-A. Kovar. Assay of effervescent tablets by near-infrared spectroscopy in transmittance and reflectance mode: acetylsalicylic acid in mono and combination formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17:365-374 (1998).
7. C. Bodson, W. Dewé, Ph. Hubert and L. Delattre. Comparison of FT-NIR transmission and UV-vis spectrophotometry to follow the mixing kinetics and to assay low-dose tablets containing riboflavin. *J. Pharm. Bio. Anal.* 41:783-790 (2006).
8. M. Laasonen, T. Harmia-Pulkkinen, C. Simard, M. Rasanen and H. Vuorela. Development and validation of a near-infrared method for the quantitation of caffeine in intact single tablets. *Anal.Chem.* 75:754-760 (2003).

9. Y. Chen, S.S. Thosar, R.A. Forbess, M.S. Kemper, R.L. Rubinovitz and A.J. Shukla. Prediction of drug content and hardness of intact tablets using artificial neural network and near-infrared spectroscopy. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 27:623-631 (2001).
10. M. Andersson, M. Josefson, F.W. Langkilde and K-G. Wahlund. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 20:27-37 (1999).
11. G. Buckton, E. Yonemochi, J. Hammond and A. Moffat. The use of near infrared spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose. *Int. J. Pharm.* 168:231-241 (1998).
12. M. Blanco and I. Villaroya. NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool. *Trends in Analytical Chemistry.* 21:240-250 (2002).
13. M. Blanco and M. Alcalà. Simultaneous quantitation of five active principles in a pharmaceutical preparation: development and validation of a near infrared spectroscopic method. *Eur. J. Pharm. Sci.* 27:280-286 (2006).
14. C. Benedetti, N. Abatzoglou, J.-S. Simard, L. McDermott, G. Léonard and L. Cartilier. Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR. *Int. J. Pharm.* 336:292-301 (2007).
15. C. Bodson, E. Rozet, E. Ziemons, B. Evrard, P. Hubert and L. Delattre. Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS). *J. Pharm. Bio. Anal.*  
Doi:10.1016/j.jpba.2007.05.015
16. P. Chalus, S. Walter and M. Ulmschneider. Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy. *Analytica Chimica Acta* 591:219-224 (2007).

17. W.Li et al., Measurement of drug agglomerates in powder blending simulation samples by near infrared chemical imaging. *Int.J.Pharmaceut.* (2007)
18. E. Lee, W.X. Huang, P. Chen, E.N. Lewis, R.V. Vivlecchia. High throughput analysis of pharmaceutical tablet content uniformity by near-infrared chemical imaging. *Spectroscopy* 22 (2006).
19. C. Gendrin, Y. Roggo, C. Collet. Content uniformity of pharmaceutical solid dosage forms by near infrared hyperspectral imaging : A feasibility study. *Talanta* 73 (2007).
20. T. Li, A.D. Donner, C.Y. Choi, G.P. Frunzi and K.R. Morris. A statistical support for using spectroscopic methods to validate the content uniformity of solid dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 92:1526-1530 (2003).
21. S. Budavari, M.J. O'Neil, A. Smith, P.E. Heckelman and J.F. Kinneary. Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 12th edition, Merck and Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, 1996.
22. A.H. Kibbe. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, 2000. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.
23. A. Elajnaf, P. Carter and G. Rowley. Electrostatic characterization of inhaled powders: effect of contact surface and relative humidity. *Eur. J. Pharm. Sci.* 29:375-384 (2006).
24. A. Mihranyan, A.P. Llagostera, R. Karmhag, M. Stromme and R. Ek. Moisture sorption by cellulose powders of varying crystallinity. *Int. J. Pharm.* 269:433-442 (2004).
25. F. Podczeck, J.M. Newton and M.B. James. Variations in the adhesion force between a drug and carrier particles as a result of changes in the relative humidity of the air. *Int. J. Pharm.* 149:151-160 (1997).

26. M.C. Coelho and N. Harnby. The effect of moisture on the equilibrium mixture quality of powders. *Powder Technology* 23:209-217 (1979).
27. M. Laasonen, T. Harmia-Pulkkinen, C. Simard, M. Rasanen and H. Vuorela. Determination of the thickness of plastic sheets used in blister packaging by near infrared spectroscopy: development and validation of the method. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21:493-500 (2004).
28. D. Bertrand. La spectroscopie proche infrarouge et ses applications dans les industries de l'alimentation animale. *INRA Prod. Anim.* 15:209-219 (2002).
29. L. Motta. Michelson Interferometer.  
<http://scienceworld.wolfram.com/physics/MichelsonInterferometer.html>  
(accessed 2007-02-07), part of Eric Weisstein's World of Science.  
<http://scienceworld.wolfram.com/> (accessed 2007-02-07).
30. T. Meyer, J. Oelichmann and H. Kellershals. Resolution and suppression of mechanical noise in FT-NIR spectroscopy. *Trends in Analytical Chemistry.* 25:19-23 (2006).
31. K.H. Esbensen. Multivariate data analysis – in practice, 5th edition, 2004. Camo AS, Oslo, Norway.
32. C.K. Markopoulou, E.T. Malliou and J.E. Koundourellis. Chemometric and derivative methods as flexible spectrophotometric approaches for dissolution and assaying tests in multicomponent tablets. *Il Farmaco* 59:627-636 (2004)
33. D.L. Massart, B.G.M. Vandeginste, S.M. Deming, Y. Michotte, L. Kaufmann. *Chemometrics : A textbook.* Elsevier, Amsterdam. (2003).
34. H. Martens, T. Naes,. *Multivariate calibration.* John Wiley & Sons, Chichester. (1996).

35. ASTM E 2056-04. Qualifying Spectrometers and Spectrophotometers for Use in Multivariate Analyses, Calibrated Using Surrogate Mixtures. 03.06 (2004).
36. M.Swartz. A Guide to Analytical Method Validation, poster from Waters and LC/GC North America, 2006.

Tableau 6: Concentration range for tablet ingredients

	ASA	Caffeine	MCC	SLS	Starch
	Claim %				
Minimal value	85.00	0	48.33	54.795	50.135
Maximal value	115.00	240.08	162.43	150.68	161.73

Tableau 7: Theoretical content per sample point for the calibration model (claim %)

Sample	ASA	Caffeine	MCC	SLS	Starch
1	103.75	150.00	48.36	150.68	153.64
2	113.12	16.01	68.70	80.82	62.53
3	88.75	99.94	160.01	68.49	131.48
4	107.50	108.83	52.99	149.32	100.16
5	92.50	67.22	152.37	131.51	137.74
6	94.38	40.01	161.89	100.00	81.35
7	96.25	143.63	95.03	87.67	148.25
8	98.13	49.62	132.98	93.15	105.07
9	100.00	118.66	82.96	136.99	161.73
10	101.87	81.21	97.22	63.01	106.42
11	85.00	240.08	125.99	106.85	67.39
12	105.62	56.24	89.52	112.33	87.60
13	90.63	160.05	127.00	75.34	93.85
14	109.37	0.00	90.33	124.66	112.67
15	111.25	62.48	58.68	142.47	56.60
16	86.88	120.04	162.44	56.16	125.23
17	115.00	32.01	52.59	50.68	50.03

Tableau 8: Correlation between ingredients<sup>a</sup>

	ASA	Caffeine	MCC	SLS	Starch
ASA	1				
Caffeine	0.410	1			
MCC	0.709	0.018	1		
SLS	0.053	0.005	0.146	1	
Starch	0.141	0.074	0.038	0.060	1

<sup>a</sup> A low correlation is requested to have a good PLS model

Tableau 9: Unknown concentration values for validation set (claim %)

	ASA	Caffeine	MCC	SLS	Starch
A	111.62	65.14	50.74	109.59	63.07
B	102.77	96.03	86.10	109.59	145.55
C	86.13	97.31	176.50	82.19	123.45

**Tableau 10: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #1)**

	Calibration		Validation	
	RMSEC	r Cal	RMSECV	r Val
ASA	0.954	0.995	1.151	0.992
Caffeine	4.818	0.997	5.842	0.995
MCC	4.039	0.995	5.672	0.99
SLS	28.767	0.42	34.247	0.056
Starch	5.930	0.984	8.518	0.968

**Tableau 11: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #2)**

	Calibration		Validation	
	RMSEC	r Cal	RMSECV	r Val
ASA	1.066	0.995	1.132	0.994
Caffeine	2.593	0.996	2.721	0.996
MCC	2.333	0.997	2.420	0.996
SLS	13.699	0.809	15.068	0.779
Starch	2.372	0.996	2.480	0.995

**Tableau 12: Summary statistics for transmission calibration models (for instrument #3)**

	Calibration	Validation	
	r Cal	RMSECV	r Val
ASA	0.994	0.691	0.993
Caffeine	0.995	4.321	0.991
MCC	0.996	2.624	0.996
SLS	0.789	13.699	0.789
Starch	0.982	4.852	0.981

Tableau 13: HPLC results for calibration sample APIs

	ASA	Caffeine
	Claim%	Claim%
R1	105.60	134.76
R2	114.10	15.04
R3	87.28	92.35
R4	108.80	103.55
R5	92.53	63.86
R6	94.46	36.49
R7	98.05	133.80
R8	98.74	47.38
R9	101.45	112.84
R10	103.08	76.82
R11	84.39	221.03
R12	106.88	53.62
R13	90.93	150.93
R14	110.80	0.00
R15	112.54	58.58
R16	85.95	114.60
R17	115.74	31.21

Tableau 14: Comparison between theoretical and apparatus #1 predicted values

Unknown	ASA		Caffeine		MCC		SLS		Starch	
	Predicted	Theoretical								
A	112.803	112.455	55.427	59.713	54.364	53.783	109.854	131.654	48.200	51.810
B	100.311	99.372	115.443	110.885	83.969	92.121	102.784	125.092	153.391	147.131
C	84.099	85.607	117.021	115.614	180.335	170.880	89.401	73.460	118.597	130.429
Error % A	0.31%		7.18%		1.08%		16.56%		6.97%	
Error % B	0.95%		4.11%		8.85%		17.83%		4.25%	
Error % C	1.76%		1.22%		5.53%		21.70%		9.07%	
Average E	1.01%		4.17%		5.15%		18.70%		6.76%	

Tableau 15: Comparison between theoretical and apparatus #2 predicted values

Unknown	ASA		Caffeine		MCC		SLS		Starch	
	Predicted	Theoretical								
<b>A</b>	112.602	112.455	60.148	59.713	52.224	53.783	105.273	131.654	56.751	51.810
<b>B</b>	101.517	99.372	112.578	110.885	78.160	92.121	107.627	125.092	155.028	147.131
<b>C</b>	84.697	85.607	119.024	115.614	173.657	170.880	42.240	73.460	137.968	130.429
<b>Error % A</b>	0.13%		0.73%		2.90%		20.04%		9.54%	
<b>Error % B</b>	2.16%		1.53%		15.16%		13.96%		5.37%	
<b>Error % C</b>	1.06%		2.95%		1.63%		42.50%		5.78%	
<b>Average E</b>	1.12%		1.73%		6.56%		25.50%		6.90%	

Tableau 16: Comparison between theoretical and apparatus #3 predicted values

Unknown	ASA		Caffeine		MCC		SLS		Starch	
	Predicted	Theoretical								
<b>A</b>	112.737	112.455	58.059	59.713	52.565	53.783	91.834	131.654	56.116	51.810
<b>B</b>	101.673	99.372	110.311	110.885	78.694	92.121	98.632	125.092	152.500	147.131
<b>C</b>	85.056	85.607	114.081	115.614	173.454	170.880	75.208	73.460	139.674	130.429
<b>Error % A</b>	0.25%		2.77%		2.26%		30.25%		8.31%	
<b>Error % B</b>	2.32%		0.52%		14.58%		21.15%		3.65%	
<b>Error % C</b>	0.64%		1.33%		1.51%		2.38%		7.09%	
<b>Average E</b>	1.07%		1.54%		6.12%		17.93%		6.35%	

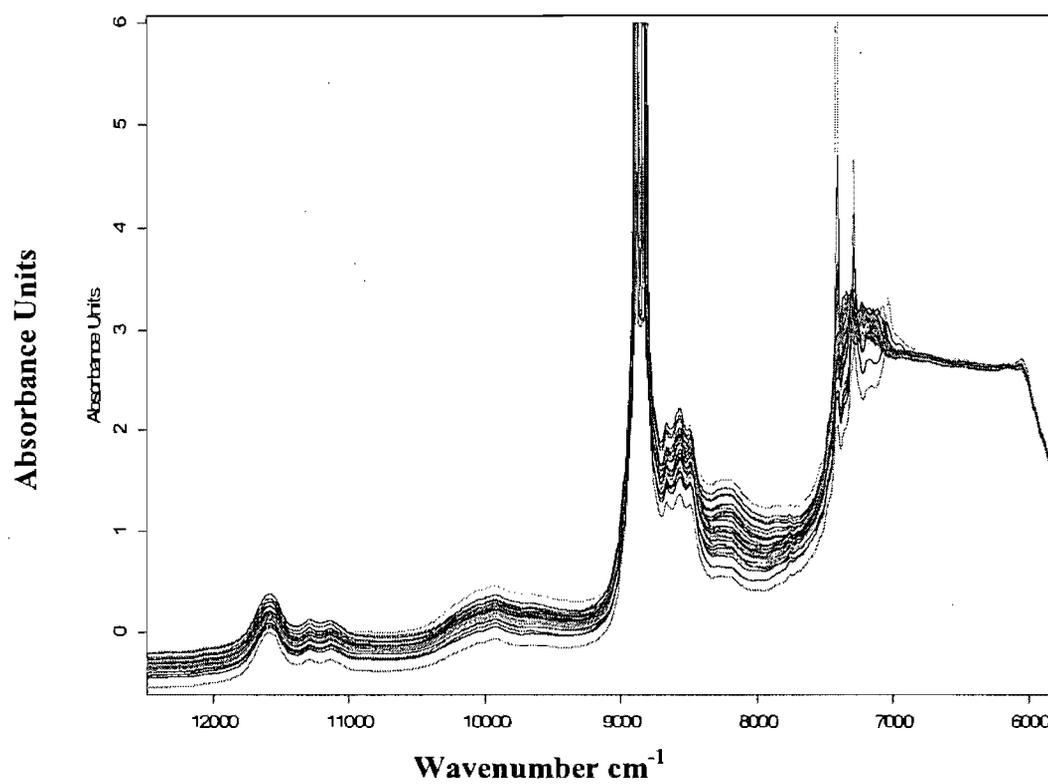


Figure 24 : Raw spectra from 17 calibration points

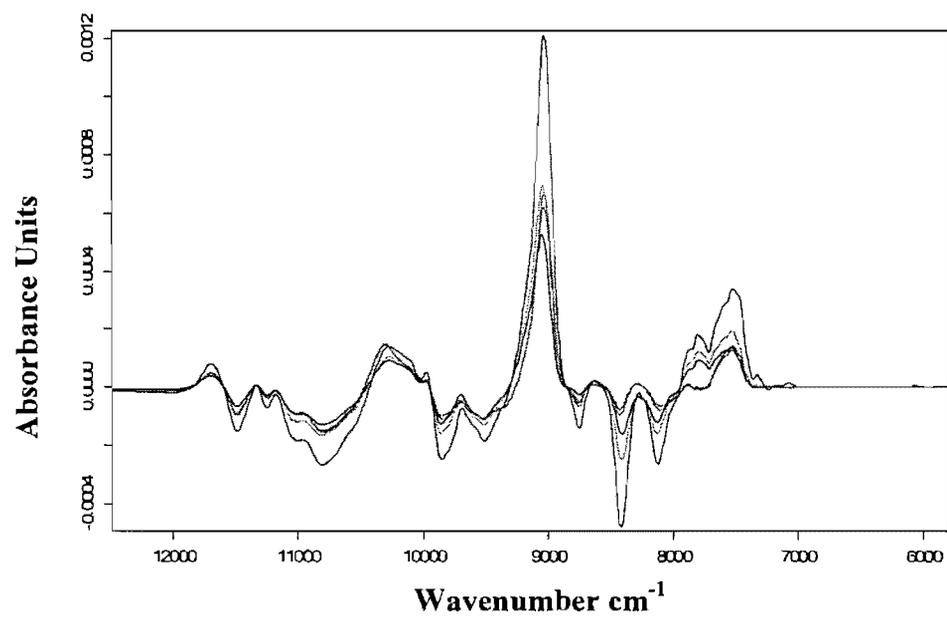
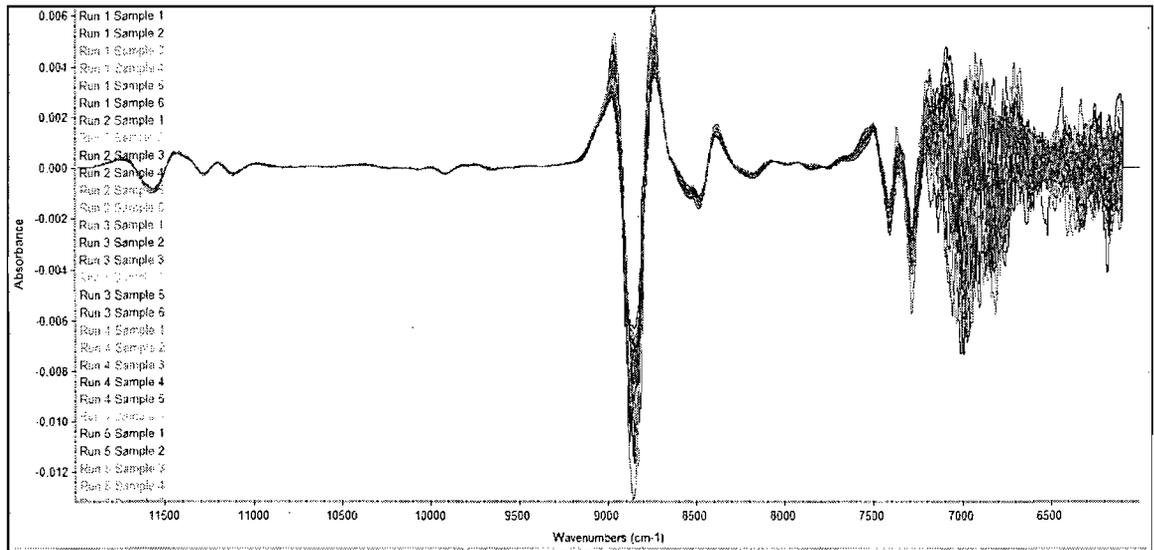


Figure 25 : Spectra pre-processed with the first derivative (Apparatus #2)



**Figure 26 : Calibration transmission spectra with the second derivative (Apparatus #1)**

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 5

**LES RÉSULTATS NON-PUBLIÉS**

## 5.1. L'analyse de comprimés pharmaceutiques par le proche infrarouge

### 5.1.1. La sélection d'un analyseur

Bien que les études sur la technique d'analyse de comprimés par infrarouge soient peu répandues à l'heure actuelle, plusieurs analyseurs permettent le développement de telles méthodes. Chacun des analyseurs a des caractéristiques qui lui sont propres et une étude exhaustive de ces caractéristiques devait être réalisée. Cette étude a permis la comparaison de cinq analyseurs différents ayant des modes de fonctionnement qui pouvaient différer grandement. Lors de la réalisation de cette étude, une matrice de sélection a été développée permettant une analyse structurée des différents appareils.

Les points majeurs sont énumérés ici:

- aspects mécaniques;
- aspects spectroscopiques;
- aspects de performance interne et de calibrage;
- utilisation et performance du logiciel;
- service et opportunité d'affaire avec le fournisseur.

Les matrices réalisées ne peuvent être présentées dans ce mémoire étant partie intégrante du patrimoine de propriété intellectuelle de Wyeth Pharmaceutiques. Les cinq fournisseurs suivants ont été sélectionnés pour prendre part à cette étude.

- ABB-Bomem (Québec, QC, Canada);
- Axsun Inc. (Billerica, MA, USA);
- Brimrose (Baltimore, MD, USA);
- Bruker Optics (Ettlingen, Germany);
- Thermo Electron Corp. (Waltham, MA, USA).

Pour des raisons de confidentialité, ces cinq fournisseurs seront nommés A, B, C, D et E lors de l'étude des résultats, l'ordre alphabétique n'étant pas le reflet de l'ordre de présentation de ces appareils.

L'appareil fourni par la compagnie Axsun Inc. fonctionne grâce à l'aide d'un module MEMS et d'un filtre Fabry-Pérot. De son côté, l'appareil fourni par la compagnie Brimrose est muni d'un système acoustico-optique. Les trois autres équipements, provenant de ABB-Bomem, Bruker Optics ainsi que Thermo Electron, fonctionnent selon le principe des transformées de Fourier (FT-NIR). Le lecteur intéressé peut se référer au chapitre deux du présent document pour de plus amples explications sur chacun de ces types d'appareils.

Une méthodologie rigoureuse a été développée dans le cadre de cette étude de sélection. Une courbe de calibration faisant appel à l'analyse multivariée a été développée pour permettre une quantification des ingrédients actifs contenus dans les comprimés. Pour la réalisation de celle-ci, 170 échantillons ont été réalisés à l'échelle de laboratoire en tenant compte des paramètres critiques usuels du milieu de production. Ainsi, ces échantillons ont été faits selon une méthodologie déterminée, incluant l'analyse de la dureté, de l'épaisseur et du poids des comprimés fabriqués. De plus, 30 échantillons supplémentaires ont été intégrés dans l'étude comme vérification de la performance et de la robustesse des analyseurs et des analyses en découlant. Ces 30 échantillons ont été analysés en mode aveugle pour permettre une analyse de performance comparative de chacun des analyseurs. Le tableau des concentrations utilisées, en pourcentage déclaré, pour établir le modèle d'analyse multivariée est présenté au chapitre 4, tableau 8 et les valeurs théoriques utilisées pour la validation du modèle multivarié sont présentées au tableau 9 du chapitre 4.

Suite à l'analyse de ces 200 échantillons, 170 pour établir un modèle multivarié de quantification et 30 pour valider statistiquement ce modèle quantitatif, une analyse supplémentaire référentielle a été faite grâce à une méthode reconnue et validée, la technique d'analyse par chromatographe liquide à haute performance (HPLC). Les tableaux 17 à 20 présentent les résultats de chacune des études. Pour les résultats des appareils B, C, E en transmission, le lecteur peut se référer au chapitre 4, tableau 14, 15 et 16.

**Tableau 17: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur B pour l'analyse en réflectance diffuse**

Inconnu	AAS $C_9H_8O_4$		Caféine $C_8H_{10}N_4O_2$		Cellulose $(C_6H_{10}O_5)_n$		SLS $C_{12}H_{25}NaO_4S$		Fécule de maïs – $(C_6H_{10}O_5)_n$	
	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique
A	110.61	112.45	69.56	59.71	61.70	53.78	105.48	131.65	59.30	51.81
B	98.93	99.37	124.20	110.89	87.08	92.12	128.77	125.09	157.68	147.13
C	84.81	85.60	128.79	115.61	173.38	170.88	90.41	73.46	123.56	130.43
Erreur% A	1.64%		16.50%		14.73%		19.88%		14.46%	
Erreur% B	0.44%		12.00%		5.47%		2.94%		7.17%	
Erreur% C	0.92%		11.40%		1.46%		23.07%		5.27%	
Moyenne E	1.00%		13.30%		7.22%		15.30%		8.97%	
SEVm	1.59		0.44		0.51		0.009		0.14	

**Tableau 18: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur D pour l'analyse en réflectance diffuse**

Inconnu	AAS $C_9H_8O_4$		Caféine $C_8H_{10}N_4O_2$		Cellulose $(C_6H_{10}O_5)_n$		SLS $C_{12}H_{25}NaO_4S$		Fécule de maïs $(C_6H_{10}O_5)_n$	
	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique
A	113.92	112.45	22.25	59.71	61.00	53.78	106.85	131.65	64.04	51.81
B	103.77	99.37	78.87	110.89	80.37	92.12	115.07	125.09	157.20	147.13
C	85.66	85.60	107.41	115.61	172.68	170.88	134.25	73.46	140.22	130.43
Erreur% A	1.31%		62.74%		13.43%		18.55%		23.61%	
Erreur% B	4.43%		28.88%		12.76%		8.09%		6.85%	
Erreur% C	0.07%		7.09%		1.07%		82.03%		7.50%	
Moyenne E	1.94%		32.91%		9.08%		36.22%		12.66%	
SEVm	Non Disponible		Non Disponible		Non Disponible		Non Disponible		Non Disponible	

**Tableau 19: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur A pour l'analyse en réflectance diffuse**

Inconnu	AAS $C_9H_8O_4$		Caféine $C_8H_{10}N_4O_2$		Cellulose $(C_6H_{10}O_5)_n$		SLS $C_{12}H_{25}NaO_4S$		Fécule de maïs $(C_6H_{10}O_5)_n$	
	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Valeur NIR	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique
<b>A</b>	111.62	112.45	65.14	59.71	50.74	53.78	109.59	131.65	63.07	51.81
<b>B</b>	102.77	99.37	96.03	110.89	86.10	92.12	109.59	125.09	145.55	147.13
<b>C</b>	86.13	85.60	97.31	115.61	176.50	170.88	82.19	73.46	123.45	130.43
<b>Erreur% A</b>	0.74%		9.09%		5.65%		16.76%		21.73%	
<b>Erreur% B</b>	3.42%		13.40%		6.53%		12.39%		1.07%	
<b>Erreur% C</b>	0.62%		15.83%		3.29%		11.89%		5.35%	
<b>Moyenne E</b>	1.59%		12.77%		5.16%		13.68%		9.38%	
<b>SEVm</b>	2.16		1.26		1.50		0.003		0.24	

**Tableau 20: Comparaison entre les valeurs théoriques (HPLC) et les valeurs prédites par l'appareil du fournisseur E pour l'analyse en réflectance diffuse**

Inconnu	AAS $C_9H_8O_4$		Caféine $C_8H_{10}N_4O_2$		Cellulose $(C_6H_{10}O_5)_n$		SLS $C_{12}H_{25}NaO_4S$		Fécule de maïs $(C_6H_{10}O_5)_n$	
	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique	Valeur NIR	Théorique
<b>A</b>	110.53	112.45	60.98	59.71	61.46	53.78	115.07	131.65	64.69	51.81
<b>B</b>	99.36	99.37	109.64	110.89	86.97	92.12	104.11	125.09	157.41	147.13
<b>C</b>	86.74	85.60	120.68	115.61	163.16	170.88	86.30	73.46	122.37	130.43
<b>Erreur% A</b>	1.71%		2.13%		14.28%		12.59%		24.86%	
<b>Erreur% B</b>	0.01%		1.13%		5.59%		16.77%		6.99%	
<b>Erreur% C</b>	1.33%		4.39%		4.52%		17.48%		6.18%	
<b>Moyenne E</b>	1.02%		2.55%		8.13%		15.61%		12.68%	
<b>SEVm</b>	1.23		0.56		0.80		0.004		0.10	

Dans chacun des tableaux précédents (tableau 17 à 20), la valeur SEVm représente la valeur de l'erreur de validation, calculée par une analyse de variance. Un exemple de calcul est présenté en annexe.

Pour chacun des groupes de comprimés étudiés, le pourcentage d'erreur est calculé par :

$$\%Erreur = \frac{\text{Valeur Théorique} - \text{Valeur prédite}}{\text{Valeur Théorique}} \times 100\%$$

Développement d'une technique optique ayant pour but l'analyse  
de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 6

**DISCUSSION**

Les comprimés pharmaceutiques doivent servir plusieurs buts précis, permettre un soulagement efficace des symptômes pour lesquels ils sont prescrits (efficacité et qualité), être faciles d'utilisation, avoir des effets secondaires mineurs comparativement aux effets bénéfiques qu'ils doivent fournir, être sécuritaires et ne pas créer un sentiment de stress lors de la prise de ceux-ci par manque de confiance en leur innocuité. Par conséquent, une meilleure connaissance des produits permet une amélioration de la qualité ainsi qu'une confiance accrue envers le produit pour le patient. C'est dans cette optique que ce projet de recherche a vu le jour.

Plusieurs études utilisant le proche infrarouge comme outil analytiques ont été réalisées par le passé. Tout d'abord, Kovar (Kovar, 1998) compare une analyse de comprimés par proche infrarouge en réflexion et en transmission. Cette comparaison porte certaines conclusions partagées :

1. Les résultats présentés sous forme de tableau démontrent un avantage pour l'analyse effectuée en réflectance;
2. Les prédictions obtenues démontrent par contre un net avantage pour l'analyse en transmission.

Il a été avantageux, à la lueur des résultats obtenus dans le cadre du présent projet, d'effectuer une analyse en transmission. Ceci est dû, entre autre, à la diminution de l'effet de surface causée par une analyse en transmission, le faisceau traversant le comprimé permet une analyse d'une plus grande section du comprimé. Par contre, il est important d'ajouter que ce type d'analyse par transmission peut ne pas être possible dans le cas où le comprimé étudié est trop épais ou encore trop dense, ne permettant pas au faisceau proche infrarouge de traverser ce dernier. De son côté, Laasonen (Laasonen, 2003) démontre la capacité du proche infrarouge à exprimer la quantité de caféine dans un comprimé. L'ingrédient quantifié représente la majeure partie du comprimé (58% p/p) et ne permet donc pas une analyse de l'efficacité de l'appareil par proche infrarouge tel que présentée ici (6% p/p) et par Chalus (Chalus, 2005). L'étude permet donc d'établir qu'à faible concentration, il est possible d'effectuer une analyse

quantificative. De plus, l'étude actuelle démontre que non seulement les ingrédients actifs peuvent être quantifiés, mais aussi, grâce à un bilan massique, les excipients.

### **6.1 Préparation de la sélection de l'analyseur**

Pour réaliser une étude exhaustive, plusieurs comprimés devaient tout d'abord être réalisés pour être analysés par l'ensemble des appareils étudiés afin d'établir une comparaison fiable et scientifiquement solide. Pour permettre d'obtenir des résultats optimaux lors de la construction des modèles de quantification, cent soixante-dix comprimés ont été analysés par chacun des appareils sous étude. L'étalement des concentrations en principes actifs au sein de ces échantillons était requis pour améliorer la précision des prédictions.

Étant donné le caractère non-invasif et non-destructif de l'analyse par proche infrarouge, une réutilisation des échantillons a été possible. Cette réutilisation permet donc une comparaison optimale des appareils en éliminant tout bruit et incertitude causés par la différenciation de l'échantillonnage.

Pour atteindre l'objectif de déterminer la capacité de la technologie de spectroscopie proche infrarouge à quantifier plusieurs ingrédients actifs simultanément dans une formulation pharmaceutique, la préparation d'une méthode rigoureuse devait être mise en place. La méthode expérimentale de construction d'échantillons dans le but d'en quantifier les principes actifs, expliquée dans le chapitre 4, est adéquate et démontre bien la rigueur devant prévaloir dans ce type d'étude. Cette méthode expérimentale rejoint celle explicitée par Blanco (Blanco, 2006) plus particulièrement par rapport au développement du design expérimental. Par contre, contrairement à Blanco (Blanco, 2006), l'étude qui est présentée ici fait l'utilisation d'équipements se rapprochant de ceux normalement employés dans la fabrication commerciale facilitant ainsi le transfert de la dite méthode vers une éventuelle utilisation réelle, à grande échelle. Le relief des comprimés fabriqués lors de cette étude différait légèrement du produit commercial, ceci causé par un besoin réglementaire et imposé par la compagnie fournissant les

échantillons pour l'étude. Ceci afin de protéger l'identité du produit étudié, d'assurer la distinction entre les produits commerciaux et effectués au laboratoire et d'éviter le mauvais usage de ces échantillons. L'utilisation d'échantillons ayant exactement les mêmes caractéristiques et ayant été fabriqués sous les mêmes conditions que ceux vendus commercialement aurait sans doute amélioré la précision de l'étude et diminué le temps de développement requis.

## **6.2 Sélection de l'analyseur**

Cinq appareils ont été étudiés dans le but de déterminer celui qui serait capable d'effectuer une mesure rapide, précise et robuste de la quantité de principes actifs d'une formulation pharmaceutique sous forme de comprimés. Suite à l'analyse des cent soixante-dix comprimés par ces différents appareils, des modèles de quantification utilisant l'analyse multivariée ont été construits. Ceux-ci ont été établis pour obtenir un modèle optimal pour chacun des appareils et pour chaque mode d'analyse de ces appareils, en réflexion et/ou en transmission. Suite à la construction de ces modèles, une méthode de vérification (voir section 6.3) a été utilisée afin d'évaluer de façon objective les résultats. Cette méthode de chromatographie liquide haute performance est reconnue comme un standard de référence dans l'industrie pharmaceutique selon les pharmacopées.

Plusieurs autres facteurs, tel que le coût de l'appareil, le service et la polyvalence de l'appareil ont été considérés dans la sélection finale. Cette sélection s'est avérée difficile, plusieurs appareils offrant un système qui répond bien aux besoins définis au préalable. En effet, les fournisseurs B, C et E ont obtenus respectivement les résultats suivants : 89%, 82%, 78%. Finalement, le fournisseur B a été retenu pour continuer l'étude. Il est important de noter que deux des quatre fournisseurs n'ayant pas été retenus ont tout de même rencontré les standards de sélection.

La matrice de décision utilisée pour effectuer l'étude est expliquée à la section 5.1 du présent manuscrit. Ce type de matrice est un outil performant qui permet la sélection rigoureuse d'un équipement, pratique qui devrait dorénavant faire partie intégrante du

processus de sélection d'un équipement dans le cadre de l'initiative des technologies d'analyse de procédés.

Cette matrice de décision a été établie en ayant comme objectif la comparaison de divers types d'équipements proche infrarouge NIR pour en dégager les forces et faiblesses dans le but de quantifier plusieurs principes actifs d'une formulation pharmaceutique commerciale. La matrice présentée répond au besoin et permet une sélection rigoureuse d'un équipement de spectroscopie. En contrepartie, certains points auraient eu avantage à être ajouté à la matrice afin d'améliorer la comparaison, bien que jugée adéquate. En effet, une comparaison de différents modèles ayant été construits suivant exactement les mêmes traitements à raison d'un modèle par équipement aurait permis une source supplémentaire de comparaison et donc améliorer le jugement par rapport à l'équipement en soi. Par contre, il est important de noter que l'objectif était d'obtenir un modèle quantitatif précis et que les logiciels utilisés pour l'analyse des spectres varient d'un équipement à l'autre. Cette amélioration suggérée ne tient donc pas en compte ce point important dans l'étude. La réalisation des deux types d'exercice est donc l'option à préconiser à l'avenir. La matrice de décision employée ainsi que la procédure développée représente une nouveauté par rapport à ce qui a été fait par le passé. Les procédures exploitées et développées par plusieurs auteurs (Chalus, 2005; Laasonen, 2003; Colon, 2005 et Trafford, 1999) font abstraction de la sélection de l'analyseur, ce qui est un point important à inclure dans l'étude. Cette sélection doit être faite conséquemment aux besoins et requis de l'application à développée. De son côté, Leion (Leion, 2005) présente une étude permettant un transfert de la méthode, ce qui aurait avantage à être étudié comme étape subséquente de ce projet.

### **6.3 Modèles multivariés construits pour chacun des analyseurs**

Tel que stipulé précédemment, plusieurs modèles multivariés ont été construits afin de déterminer un modèle optimal pour chacun des types d'analyse et pour chacun des appareils. Des modèles retenus, quatre ont démontré une bonne performance autorisant une analyse simultanée de plusieurs principes actifs, tout en ayant un niveau de précision désirable. Des cinq fournisseurs, quatre ont été capables de produire un ou plusieurs modèles en accord avec le niveau de précision souhaité. Pour vérifier cet accord de précision, trois groupes d'échantillons, ayant des concentrations différentes entre chacun des groupes et n'étant pas inclus dans la construction des modèles, ont servi de banc d'essai de prédiction. Suite à cette prédiction, tous les échantillons, les cent soixante-dix pour la construction du modèle et les trente pour la vérification de ce dernier, ont été analysés avec une méthode de référence, permettant ainsi de déterminer la faible différence entre les résultats des deux méthodes. Ceci est valide pour l'ensemble des trois appareils soumis à l'étude et représente une innovation par rapport aux initiatives actuelles (Laasonen, 2003; Colon, 2005; Trafford, 1999).

Par conséquent, la procédure développée pour l'étude simultanée de multiples principes actifs s'est avérée efficace et robuste avec plusieurs appareils, démontrant ainsi sa versatilité et sa robustesse.

### **6.4 Méthode de vérification de la validité des modèles**

Suite à la sélection de l'analyseur et au développement du modèle quantitatif, une seconde étude a été réalisée. Ainsi, une augmentation du modèle, passant de cent soixante-dix à deux cent cinquante points de référence, a été réalisée. Cette augmentation a permis une vérification des zones à l'étude ainsi qu'une augmentation de la précision des prédictions. De plus, une vérification exhaustive a été faite avec des échantillons n'appartenant pas au modèle développé, permettant ainsi la minimisation du biais induit par les échantillons. Cette nouvelle vérification comprenait cent vingt échantillons provenant cette fois des lieux d'opérations sur des lots de produits vendus commercialement, s'assurant ainsi de prendre en compte les variations possible du

procédé de production des comprimés. La vérification du modèle quantitatif avec des données provenant de lots commerciaux représente une avancée possible grâce au document de l'administration américaine (FDA, 2004). Les données obtenues grâce au modèle développé présentent une excellente précision avec un écart de moins de 5% pour les principes actifs étudiés et de moins de 7% pour les excipients par rapport aux données de comparaisons. Les excipients de la formulation ont été quantifiés dans le but d'obtenir un bilan massique sur l'ensemble des ingrédients de la formulation choisie. Ce bilan permet une quantification de plus de 99% de la formulation, le seul ingrédient ne pouvant être quantifié est le laurylsulfate sodique, présent en trop faible quantité, soit moins d'un pourcent. De leur côté, les études de (Laasonen, 2003; Colon, 2005; Trafford, 1999) démontre une analyse quantitative qui n'extrapole pas quant aux ingrédients n'étant pas sous analyse mais tout de même présent dans la formulation. L'étude présentée porte donc une nouvelle idée par rapport à ceci, les composants supplémentaires analysés, bien qu'ils ne soient pas des principes actifs, sont d'une importance capitale pour la formulation pharmaceutique.

## **6.5 Temps et expansion de l'analyse de comprimés**

La technique développée et mise en application grâce à ce projet de recherche s'est révélée innovante et bénéfique pour le manufacturier. En effet, les techniques actuelles font état d'une analyse moyenne de 10 comprimés par lot. Ces échantillons sont prélevés de la chaîne d'opération de façon aléatoire, envoyés dans un laboratoire, préparés à l'aide de multiples solvants et enfin analysés. Cette analyse, bien que présentant des résultats précis, est par contre destructive pour les échantillons. Il serait donc difficile d'imaginer une expansion des techniques actuelles pour effectuer l'analyse de nombreux comprimés supplémentaires, ceci engendrant des coûts faramineux ainsi qu'une perte évidente de production. De plus, la lenteur des techniques actuelles ne ferait que ralentir la disponibilité du produit pour le patient.

La technique par proche infrarouge développée grâce à ce projet offre une nouvelle vision de l'analyse du produit. En effet, l'analyseur pouvant être positionné à proximité

du procédé de fabrication, cela permet une analyse beaucoup plus rapide. Cette analyse se voit accélérée aussi grâce à une élimination de la préparation des échantillons, source importante d'erreurs de manipulation, et à la rapidité intrinsèque de l'appareil par proche infrarouge. Ceci permet donc d'envisager une optique de relâche en temps réel et un gain substantiel pour le manufacturier, pour répondre à la demande, et pour le patient, grâce à une accessibilité accrue du produit.

De plus, comme cette technique permet une analyse non-invasive et non-destructrice des échantillons, il est désormais possible de faire l'analyse d'une quantité beaucoup plus grande de comprimés. Selon le produit, il serait donc possible d'analyser de 90 à 200 fois plus de comprimés, ce qui représente une avancée certaine pour la connaissance du produit et la résolution d'erreur. Dans le même ordre d'idées, les échantillons pourraient être relevés à des moments précis de la fabrication, permettant une connaissance accrue du procédé. En conclusion, il est donc possible d'envisager des gains monétaires, scientifiques et techniques importants grâce à l'appareil d'analyse par proche infrarouge.

Développement d'une technique optique ayant pour but  
l'analyse de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

CHAPITRE 7

**CONCLUSION**

Dans le cadre de ce projet de recherche, cinq instruments ont été étudiés afin de déterminer lequel est le mieux adapté au développement d'une méthode de quantification simultanée des principes actifs de comprimés pharmaceutiques. Suite au choix de l'appareil à employer, une étude exhaustive quant à sa capacité à détecter certains principes actifs d'une formulation pharmaceutique commerciale a été effectuée. Les résultats ainsi obtenus ont par la suite été comparés avec les résultats d'une technique d'analyse de référence, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Le premier volet de cette étude consistait à déterminer, grâce à un processus de sélection rigoureux, l'appareil employé préférentiellement. Cet appareil devait rencontrer plusieurs critères de performance tel que:

- i. Les dimensions de l'appareil permettent une installation mobile du système;
- ii. Le type d'analyse permis par l'appareil, transmission et/ou réflexion;
- iii. La capacité de l'appareil pour le multiplexage, permettant une acquisition des données simultanément sur plusieurs canaux;
- iv. Le diamètre de l'analyse;
- v. La plage de lecture de longueur d'onde, permettant une analyse plus flexible;
- vi. Le temps d'échantillonnage requis par comprimés;
- vii. La capacité de l'appareil pour un échantillonnage automatique;
- viii. La précision et reproductibilité des mesures;
- ix. Le service et la facilité d'utilisation;
- x. Le coût.

L'appareil sélectionné présente les avantages suivants par rapport aux concurrents:

- i. Dimensions rencontrant les standards établis;
- ii. Appareil pouvant être positionné sur un système mobile pour fin de déplacement, facilitant ainsi l'analyse de comprimés en temps opportun, près des lieux de production;
- iii. Appareil présentant une grande plage de lecture, permettant ainsi l'analyse d'un spectre proche infrarouge élargi avec une lecture sur plusieurs harmoniques;
- iv. Rapidité de prise de lecture, soit environ 1 seconde par lecture, permettant un couplage des spectres acquis pour un comprimé;
- v. Couplage des spectres acquis permettant une diminution du bruit et une augmentation de la précision de l'appareil;
- vi. Multifonctionnalité de l'équipement, permettant une analyse des comprimés en réflexion et en transmission.

Ces avantages ont facilité le développement de la seconde partie du projet de recherche.

Le deuxième volet consistait à établir une procédure afin de développer une technique d'analyse des comprimés d'une formulation pharmaceutique commerciale pour diminuer le temps requis pour compléter le processus de fabrication, d'analyse et de relâche de produits. Cette technique devait rencontrer les critères suivants:

- i. Permettre une quantification simultanée des multiples principes actifs de la formulation sous étude;
- ii. Obtenir une grande précision de la méthode développée;
- iii. Déterminer une procédure permettant la diminution du temps de cycle.

La procédure développée présente une amélioration marquée du processus d'analyse de la qualité. En effet, le temps d'analyse nécessaire avec l'appareil par proche infrarouge est beaucoup plus faible que celui requis par les méthodes actuelles. Le temps nécessaire pour réaliser une analyse de comprimés grâce à la technique développée par

le présent projet est de quelques minutes pour une analyse complète de teneur comprenant 10 comprimés, alors que le temps généralement requis pour une analyse traditionnelle de chromatographie liquide haute performance est de l'ordre de plusieurs jours. De plus, l'article scientifique publié dans le journal « Pharmaceutical Development and Technology » démontre bien une équivalence de performance au niveau analytique de la technique développée par rapport à la méthode de référence.

Les modèles d'analyse multivariée proposés dans le cadre de ce projet démontrent une précision et une robustesse permettant une comparaison avantageuse par rapport à la technique classique de chromatographie liquide haute performance. De plus, ceci est confirmé par la technique externe de validation de la méthode d'analyse multivariée développée qui permet une comparaison quantitative des analyses réalisées grâce à la technique par proche infrarouge. Cette technique externe pourra être réalisée lors du développement de modèles futurs.

Il est donc possible de conclure à la réussite du projet et qu'il permet un éventuel transfert de méthode vers d'autres produits, permettant ainsi un gain important en productivité.

Développement d'une technique optique ayant pour but  
l'analyse de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

**ANNEXE**

Tableau 21: Exemple d'analyse permettant d'obtenir la valeur standard d'erreur de validation

**SUMMARY  
OUTPUT**

ASA

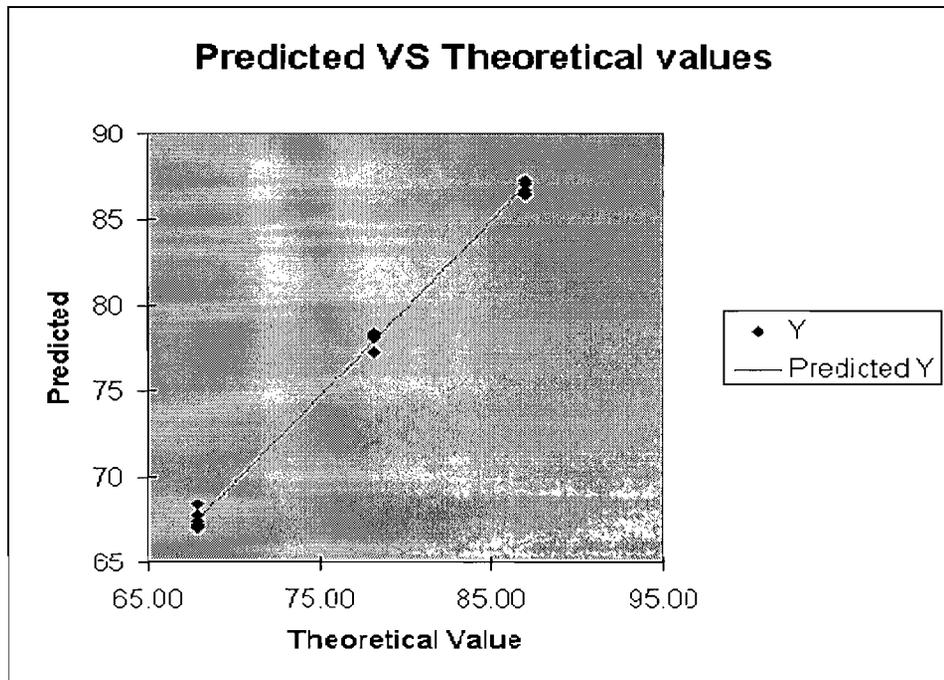
Mesure en transmission

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0.998633
R Square	0.997269
Adjusted R Square	0.997098
<b>Standard Error</b>	<b>0.43991</b>
Observations	18

ANOVA

	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	1130.475	1130.475	5841.631	6.09E-22
Residual	16	3.096327	0.19352		
Total	17	1133.571			

	<i>Coeff</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	-1.66068	1.0401	-1.59666	0.12990
X Variable 1	1.01906	0.013333	76.43056	6.09E-22



Développement d'une technique optique ayant pour but  
l'analyse de procédés en ligne de comprimés pharmaceutiques

## **BIBLIOGRAPHIE**

ABRAHAMSSON, C., JOHANSSON, J., ANDERSON-ENGELS, S., SVANBERG, S., FOLESTAD, S. (2005), *Time-resolved NIR spectroscopy for quantitative analysis of intact pharmaceutical tablets*, Analytical Chemistry, p. 1055-1059

ANDERSSEN, N., WILSON, D.I. (2003), *Orthogonal signal correction inside cross-validation improves error estimation in PLS models*, 22nd IASTED International conference, Innsbruck, Austria

ANDERSSON, M., JOSEFSON, M., LANGKILDE F.W. AND WAHLUND, G. (1999), *Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectroscopy*. J. Pharm. Biomed. Anal. 20:27-37.

ARMSTRONG, N.A. (1998), *Direct compression characteristics of granulated lactitol*, Pharm. Technol. Eur., 10(2): 42-46.

ASTM E 2056-04 (2004). *Qualifying Spectrometers and Spectrophotometers for Use in Multivariate Analyses*, Calibrated Using Surrogate Mixtures. 03.06.

BAKEEV, K.A. (2005), *Process Analytical Technology*, Blackwell Publishing, 451p.

BEEBE, K.R., PELL, R.J., SEASHOLTZ, M.B. (1998), *Chemometrics : A practical guide*, Wiley-Interscience, 348p.

BENEDETTI, C., ABATZOGLOU, N., SIMARD, J.-S., MCDERMOTT, L., LÉONARD G. AND CARTILIER, L. (2007), *Cohesive, multicomponent, dense powder flow characterization by NIR*. Int. J. Pharm. 336:292-301.

BERTRAND, D. (2002), *La spectroscopie proche infrarouge et ses applications dans les industries de l'alimentation animale*. INRA Prod. Anim. 15:209-219.

BLANCO, M. AND VILLAROYA, I. (2002), *NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool*. Trends in Analytical Chemistry. 21:240-250.

BLANCO, M. AND ALCALÀ, M. (2006), *Simultaneous quantitation of five active principles in a pharmaceutical preparation: development and validation of a near infrared spectroscopic method*. Eur. J. Pharm. Sci. 27:280-286.

BODSON, C., DEWÉ, W., HUBERT, P. AND DELATTRE, L. (2006), *Comparison of FT-NIR transmission and UV-vis spectrophotometry to follow the mixing kinetics and to assay low-dose tablets containing riboflavin*. J. Pharm. Bio. Anal. 41:783-790.

BODSON, C., ROZET, E., ZIEMONS, E., EVRARD, B., HUBERT, P. AND DELATTRE, L., *Validation of manufacturing process of Diltiazem HCl tablets by NIR spectrophotometry (NIRS)*. J. Pharm. Bio. Anal. 45: 356-361.

BRIDGWATER, J., COOK, H.H., and DRAHUN, J.A. (1983), *Ind.Chem.Eng.Symp. Ser.*, 69:171.

BUCKTON, G., YONEMOCHI, E., HAMMOND, J. AND MOFFAT, A. (1998), *The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose*. Int. J. Pharm. 168:231-241.

BUDAVARI, S., O'NEIL, M.J., SMITH, A., HECKELMAN P.E. AND KINNEARY, J-F. (1996), *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12th edition, Merck and Co. Inc., Whitehouse Station, NJ.

CARSON, J.W., MARINELLI, J. (1994), *Characterize Bulk Solids to Ensure Smooth Flow*, Chemical Engineering, 147:78-90.

CARTILIER, L. (1987), *Contribution à l'étude du mélange des poudres à principe actif faiblement dosé*, Thèse, Université libre de Bruxelles, Institut de pharmacie, 239p.

CARTILIER, L., MOËS, A. (1991), *New conceptions in powder mixing: an application of time series analysis to the study of very low dosage powder mixtures*. Eur.J.Pharm.Biopharm., 37(2), 125-129.

CHALUS, P., WALTER, S. AND ULMSCHNEIDER, M. (2007), *Combined wavelet transform-artificial neural network use in tablet active content determination by near-infrared spectroscopy*. Analytica Chimica Acta 591:219-224.

CHEBLI, C. (2000), *Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de nouveaux excipients pharmaceutiques (Liants, délitants et agents de libération contrôlée)*, Thèse de doctorat, Université de Montréal, Faculté de pharmacie, 229p.

CHEN, Y., THOSAR, S.S., FORBESS, R.A., KEMPER, M.S., RUBINOVITZ, R.L. AND SHUKLA, A.J.(2001), *Prediction of drug content and hardness of intact tablets using artificial neural network and near-infrared spectroscopy*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 27:623-631.

CHOWAN, Z.T.(1995), *Segregation of Particulate Solids, Part I*, Pharmaceutical Technology, vol. 19, p.56-70.

CHOWAN, Z.T.(1995), *Segregation of Particulate Solids, Part II*, Pharmaceutical Technology, vol. 19, p.80-94.

CIURCZAK, E.W., MARK, H., RITCHIE, G.E.(2003), *Evaluation of the Conformity Index and the Mahalanobis Distance as a tool for process analysis : A technical note*, AAPS PharmSciTech, 4, article 24.

COELHO, M.C. AND HARNBY, N.(1979), *The effect of moisture on the equilibrium mixture quality of powders*. Powder Technology 23:209-217.

COLON SOTO, J., MEZA, C., CARABALLO, W., CONDE, C., LI, T., MORRIS, K.R. AND ROMANACH, R.J.(2005), *On line non-destructive determination of drug content in moving tablets using near infrared spectroscopy*. PAT J. 2: 8-14.

CROCOMBE, R.A. (2004), *MEMS technology moves process spectroscopy into a new dimension*, Spectroscopy Europe, 16:16-19.

DE SILVA, S.R. (2000), *Segregation mechanisms and their quantification using segregation testers IUTAM Symposium on segregation in granular flows*, Hollande, Kluwer Academics publisher, p.11-29.

DEAN D. & BRUTTIN F.(2003), *Productivity and the Economics of Regulatory Compliance in Pharmaceutical Production*, PwC Consulting, Pharmaceutical Sector Team, Basel, Switzerland, présentation.

DELATTRE, L.(1974), *Aspects théoriques et pratiques de la formulation de comprimés à faible dosage médicamenteux par compression directe*, Thèse de doctorat, Université de Liège.

DURAN, J.(2000), *Sands, Powders and Grains*, Springer edition, 214P.

EGGERMANN, H., KEMPTNER, I., PICKLER, E.(1985), *Effects of interparticulate interactions on mixing homogeneity*, Drug Dev. Ind. Pharm., 11:663-676.

ELAJNAF, A., CARTER, P. AND ROWLEY, G.(2006), *Electrostatic characterization of inhaled powders: effect of contact surface and relative humidity*. Eur. J. Pharm. Sci. 29:375-384.

ERIKSSON, L., JOHANSSON, E., KETTANEH-WOLD, N., WOLD, S.(2001), *Multi- and Megavariate Data Analysis: Principles and Applications*, Umetrics Academy, 534p.

ESBENSEN, K.H.(2004), *Multivariate data analysis – in practice*, 5th edition. Camo AS, Oslo, Norway, 598p.

FAN, L.T., Chen, S.J. and WATSON, C.A.(1970), *Solids Mixing*, Ind. Eng. Chem., 62: 53-69.

FAQIH, A.M.N., MEHROTRA, A., HAMMOND, S.V., MUZZIO, F.J.(2006), *Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials*, Int. J. Pharm., p.338-345.

FDA, (2004), *Guidance for Industry. PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and Quality Assurance*, CDER, U.S. FDA.

GELADI, P., MACDOUGALL, D., MARTENS, H.(1985), *Linearization and Scatter-Correction for Near-Infrared Reflectance Spectra of Meat*, Applied Spectroscopy, vol 39 (p.491-500)

GENDRIN, C., ROGGO, Y., SPIEGEL, C., COLLET, C.(2008), *Monitoring galenical process development by near infrared chemical imaging: One case study*, Eur. J. Pharm. Bio., 828-837.

GENDRIN, C., ROGGO, Y. AND COLLET C.(2007), *Content uniformity of pharmaceutical solid dosage forms by near infrared hyperspectral imaging : A feasibility study*. Talanta 73.

GOTOH, K., MATSUDA, H., HIGASHITANI, K.(1997), *Powder Technology Handbook, Second edition*, New-York, Marcel-Dekker, 944p.

GRAMS (2005), *PLSplusIQ User's Guide*, Thermo Electron Corporation, 191p.

HAI-BIN, Q., DAN-LIN, O., CHENG, Y.(2005), *Background correction in near-infrared spectra of plants extracts by orthogonal signal correction*, Journal of Zhejiang University, p.838-843.

HILDEN, L.R., POMMIER, C.J., BADAWY, S.I.F., FRIEDMAN, E.M.(2008), *NIR chemical imaging to guide/support BMS-561389 tablet formulation development*, Int. J.Pharm., 283-290.

HUSSAIN, A.S. Pharmaceutical Manufacturing.

<http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2005/278.html> (accessed 2007-02-05)

HUSSAIN.A.S. Process Analytical Technology.

<http://patjournal.com/main.aspx> (accessed 2007-02-06)

ISRAELACHVILI, J. (1992), *Intermolecular and surfaces forces*, 2<sup>nd</sup> edition, Academic press, 450 p.

KANIG, J.L.(1970), *Symposium on new techniques in direct compression of pharmaceuticals tablets*, London, Eng.

KIBBE, A.H.(2000), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.

KOEHLER, F.W., LEE, E., KIDDER, L.H. and LEWIS, E.N.(2002), *Near infrared spectroscopy: the practical chemical imaging solution*. Spect.Eur., 14(3) 12-19.

LAASONEN, M., HARMIA-PULKKUNEN, T., SIMARD, C., RASANEN, M. AND VUORELA, H. (2003) *Development and validation of a near-infrared method for the quantitation of caffeine in intact single tablets*. Anal.Chem. 75:754-760.

LAASONEN, M., HARMIA-PULKKINEN, T., SIMARD, C., RASANEN, M. AND VUORELA, H. (2004), *Determination of the thickness of plastic sheets used in blister packaging by near infrared spectroscopy: development and validation of the method*. Eur. J. Pharm. Sci. 21:493-500.

LACEY, P.M.C. (1943), *The mixing of solids particles*, Trans.Instrn. Chem. Engrs., 21, p.53-59.

LEE, E., HUANG, W.X., CHEN, P., LEWIS, E.N., VIVLECCHIA, R.V. (2006), *High throughput analysis of pharmaceutical tablet content uniformity by near-infrared chemical imaging*. Spectroscopy 22.

LEION, H., FOLESTAD, F., JOSEFSON, M., SPARÉN, A. (2005), *Evaluation of Basic algorithm for transferring quantitative multivariate calibration between scanning grating and FT NIR spectrometers*, J. Pharm. Bio. Anal., 37: 47-55.

LI, T., DONNER, A.D., CHOI, C.Y., FRUNZI, G.P., MORRIS, K.R. (2003), *A statistical support for using spectroscopic methods to validate the content uniformity of solid dosage forms*. J. Pharm. Sci. 92:1526-1530.

LI, W., WOLDU, A., KELLY, R., MCCOOL, J., BRUCE, R., RASMUSSEN, H., CUNNINGHAM, J., WINSTEAD, D. (2008), *Measurement of drug agglomerates in powder blending simulation samples by near infrared chemical imaging*, Int. J. Pharm., 369-373.

LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L., SCHWARTZ, J.B. (1990), *Pharmaceutical dosage forms: Tablets, volume 2*, Marcel Dekker, 616p.

LYNCH, R., SIMARD, J.-S. (2003), *Présentation des procédés Pharmaceutiques*, Wyeth Pharmaceutiques Canada.

MARK, H.L., TUNNELL, D. (1985), *Qualitative Near-Infrared Reflectance Analysis Using Mahalanobis Distance*, Analytical Chemistry, p.1449-1458.

- MARKOPOULOU, C.K., MALLIOU, E.T. AND KOUNDOURELLIS, J.E. (2004) *Chemometric and derivative methods as flexible spectrophotometric approaches for dissolution and assaying tests in multicomponent tablets*. *Il Farmaco* 59:627-636.
- MARTENS, H., NAES, T. (1996), *Multivariate calibration*. John Wiley & Sons, Chichester.
- MASSART, D.L., VANDEGINSTE, B.G.M., DEMING, S.M., MICHOTTE, Y., KAUFMANN, L. (2003), *Chemometrics : A textbook*. Elsevier, Amsterdam.
- MCCABE, W.L., SMITH, J.C., HARRIOT, P. (1993), *Unit operations of chemical engineering*, 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill, 1130p.
- MERCKLE, P. AND KOVAR, K-A. (1998), *Assay of effervescent tablets by near-infrared spectroscopy in transmittance and reflectance mode: acetylsalicylic acid in mono and combination formulations*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 17:365-374.
- MEYER, T., OELICHMANN, J. AND KELLERSHALS, H. (2006), *Resolution and suppression of mechanical noise in FT-NIR spectroscopy*. *Trends in Analytical Chemistry*. 25:19-23.
- MIHRANYAN, A., LLAGOSTERA, A.P., KARMHAG, R., STROMME, M. AND EK, R. (2004), *Moisture sorption by cellulose powders of varying crystallinity*. *Int. J. Pharm.* 269:433-442.
- MILLER, C.E. (1999), *Chemometrics and NIR: A match made in Heaven?* *Am. Pharm. Rev.* 2(2), 41-48.
- MOTTA, L. Michelson Interferometer.  
<http://scienceworld.wolfram.com/physics/MichelsonInterferometer.html> (accessed 2007-02-07), part of Eric Weisstein's World of Science.  
<http://scienceworld.wolfram.com/> (accessed 2007-02-07).

OTTINO, J.M., KHADAR, D.V.(2001), *Fundamental research in heaping, mixing and segregation of granular materials : challenges and perspectives*, Powder Tech., n°121, p.117-122.

PODCZECK, F., NEWTON, J.M. AND JAMES, M.B.(1997), *Variations in the adhesion force between a drug and carrier particles as a result of changes in the relative humidity of the air*. Int. J. Pharm. 149:151-160.

POOLE, K.R., TAYLOR, R.F. and WALL, G.P.(1964), *Mixing powders to fine-scale homogeneity : studies of batch mixing*. Trans.Instrn.Chem.Engrs., 42:T305-T315.

RAMIREZ, J.L., BELLAMY, M.K., ROMANACH, R.J.(2001), *A novel method for analyzing thick tablets by near infrared spectroscopy*, AAPS PharmSciTech.

REICH, G.(2005), *Near infrared spectroscopy and imaging : Basic principles and pharmaceutical applications*, Advanced drug delivery reviews, p.1109-1142.

RHODES, C.T. and SHORT, M.P.(1973), Biopharmaceuticals aspects of the design of steroidal dosage forms, *Pharmazie* 28, p.509-513.

RHODES, M.J.(1999), *Introduction to Particle Technology*, Wiley, 320p.

RIDER, T. (2006), *Bruker Optics Inc. Pharmaceutical Solutions*, Powerpoint presentation, Bruker Optics.

ROMANACH, R.J., MORRIS, K., LI, T., CONDE, C., CARABALLO, W., MEZA, C.P., SOTO, J.C.(2006), *On line non-destructive determination of drug content using Near Infrared Spectroscopy*, PAT Journal, p. 8-15.

SALLAM, E.A., BADWAN, A., TAKIEDDIN, M.(1986), *Surface characterization of sucrose and antibiotics powder mixes with relevance to mixing theory*, Drug Dev. Ind. Pharm., 12:1731-1748.

SCHOFIELD, C.(1976), *The definition and assessment of mixture quality in mixtures of particulate solids*, Powder Technology, 15; 169-180.

SERWAY, R.A., DE BELLEFEUILLE, A., LEMELIN, M., NADEAU, J-F.(1997), *Optique et physique moderne*, Éditions Études vivantes, 4ème edition, 326p.

SEVILLE, J., TUZUN, U., CLIFT, R.(1997), *Processing of the particulate solids*, Blackie Academic& professional, 295p.

SIMARD, J.S. (2003), *Étude semi-empirique et rhéologique d'écoulements granulaires pharmaceutiques secs à multicomposants à des fins de minimisation des phénomènes de ségrégation particulaire, mémoire de maîtrise*, 284p.

SKIBSTED, E.T.S., WESTERHUIS, J.A., SMILDE, A.K. AND WITTE, D.T. (2007), *Examples of NIR based real time release in tablet manufacturing*. J. Pharm. Bio. Anal. 43:1297-1305.

STANGE, K.(1954), *Die Mischgüte einer Zufallsmischung als Grundlage zur Beurteilung von Mischversuchen*, *Chemie-Ing-Techn.*, 26:331-337.

STANIFORTH, J.N.(1981), *Total mixing*, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 2, 7-12.

STANIFORTH, J.N.(1987), *Order out of Chaos*, *J.Pharm. Pharmacol.* 39, 329-334.

SWARBRICK, J.(2002), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 2<sup>nd</sup> edition, 676p., Marcel Dekker.

SWARTZ, M.(2006), *A Guide to Analytical Method Validation*, poster from Waters and LC/GC North America.

THURSTONE, L.L.(1931), *Measurement of social attitudes*. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 26, 249-269.

TRAFFORD, A.D., JEE, R.D., MOFFAT, A.C., GRAHAM, P. (1999), *A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy*, *The Analyst*, 124, 163-167.

VAN DENBURG, J.F., and BAUER, W.C.(1964), *Chem.Eng.*, (Sept.28):135.