



Pharma

Contrôle en ligne des mélanges de poudre dans la presse à comprimés par la Spectroscopie Résolue Spatialement NIR-SRS



■ Introduction

Les formes posologiques solides telles que les comprimés représentent la majorité des formulations pharmaceutiques sur le marché. C'est le cas depuis de nombreuses années, en raison de leur facilité de manipulation, de leur format compact, de leur excellente stabilité et de leurs processus de production simples et peu coûteux.

Au cours des dernières années, cependant, la fabrication continue et l'introduction d'outils PAT (*Process Analytical Technology*) ont entraîné un changement de mentalité pour le contrôle de la qualité de ces formulations.

Toujours soucieux d'améliorer la sécurité des patients, les organismes de réglementation encouragent l'utilisation d'outils de contrôle en ligne afin de garantir la qualité des produits directement pendant la production plutôt que de la tester en laboratoire par la suite.

Cela a été la force motrice pour étudier l'intégration de capteurs proche infrarouge dans les presses à comprimés.



Mesurer pour mieux Agir



• Objectifs

L'étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de la technologie SAM-SPEC (*Spatially Advanced Measurement by Spectroscopy*) dans le proche infrarouge pour assurer un contrôle de qualité à haute vitesse d'un mélange de poudres d'une formulation modèle.

Grâce à cette méthode, il est possible de prédire en temps réel la concentration d'API directement dans le réservoir d'alimentation ou *feedframe* de la presse à comprimés, dans le cadre du développement de formes posologiques solides à libération en temps réel.



• Matériel & méthodes

Dans l'étude présentée, la solution SAM-SPEC d'INDATECH a été intégrée dans le réservoir d'alimentation (ou *feedframe*) d'une presse à comprimés rotative. Une unité d'acquisition Hy-Ternity a été utilisée pour collecter en temps réel des spectres proche infrarouge dans la gamme spectrale de 900 à 1650 nm. Utilisant des fibres optiques, la sonde SAM-SPEC à 12 points de collecte (Figure 1) a été incorporée dans le réservoir d'alimentation à l'aide d'un embout d'immersion. Dix mélanges de poudres d'une formulation modèle constituée de 5 composants ont ainsi été analysés en dynamique à haute cadence, utilisant un temps d'intégration de seulement 0.6 ms pour l'acquisition simultanée des 12 points de mesure. Le logiciel 'SRS Ready' d'INDATECH a été utilisé pour l'acquisition des données. Ce software est compatible 21 CFR part 11 et peut également être piloté via OPC-UA ou TCP/IP. L'analyse de données a ensuite été effectuée avec PLS_Toolbox (Eigenvector Research) s'exécutant dans l'environnement MATLAB (MathWorks).

Un support spécialement conçu par INDATECH a été utilisé pour prendre la référence blanche (I_0) sur du spectralon (standard de réflectance 99% certifié NIST). Cette méthode permet d'effectuer des mesures reproductibles et répétables sans avoir besoin de retirer l'embout d'immersion de la presse à comprimés. La prise de référence permet ensuite de convertir les données brutes acquises sur les mélanges de poudres en unité d'absorbance à l'aide de la formule $A = -\text{Log}\left(\frac{I}{I_0}\right)$.

Une variabilité causée par le motif d'onde « *wave pattern* » due au mouvement des paddles sous la sonde a été observée dans les données spectrales. Compte tenu du temps d'acquisition très rapide, plusieurs spectres ont été collectés lors du passage de chaque lame des paddles, capturant le motif d'onde avec une haute résolution. Les spectres recueillis près et pendant la crête avaient une plus grande absorbance que les données acquises lors du creux du motif d'onde. Une augmentation de l'absorbance est due au changement de densité apparente lorsque la poudre est comprimée contre la sonde au passage des paddles.

Par conséquent, un algorithme de filtrage a été appliqué dans le software, permettant de sélectionner uniquement les spectres avec des grandes valeurs d'absorbance obtenus près et pendant la crête pour l'interprétation chimique.

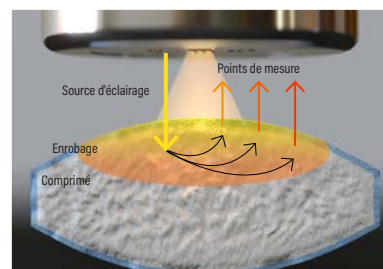


Figure 1 : La configuration de la sonde SAM-Spec pour la mesure physico-chimique

• Résultats & discussion

Des spectres proche infrarouge ont été collectés à trois distances (3, 4 et 5) de la source lumineuse. Ainsi, trois différents trajets optiques de respectivement 1, 1.4 et 1.7 mm ont été étudiés simultanément. En calculant $\text{Log}\left(\frac{I_{\text{position 4}}}{I_{\text{position 5}}}\right)$, un rapport SRS est déterminé, qui peut ensuite être analysé d'une manière similaire à un spectre proche infrarouge classique.

Il fournit directement un niveau d'absorbance indépendant des fluctuations de la source lumineuse, permettant d'assurer une bonne robustesse de mesure sur les mesures en production sur une journée entière.

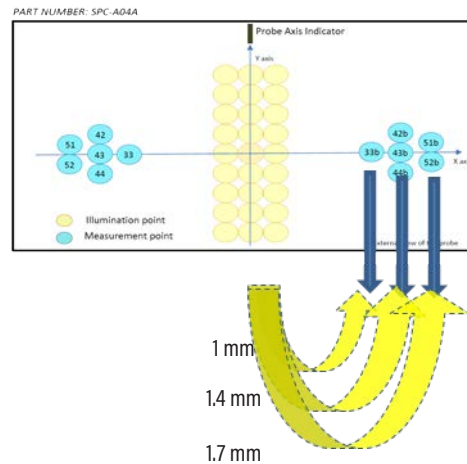
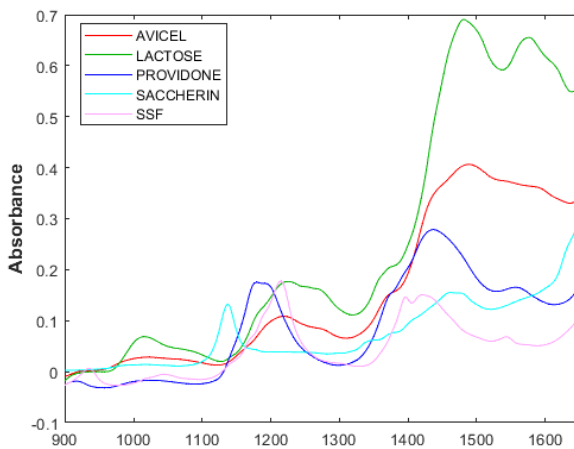
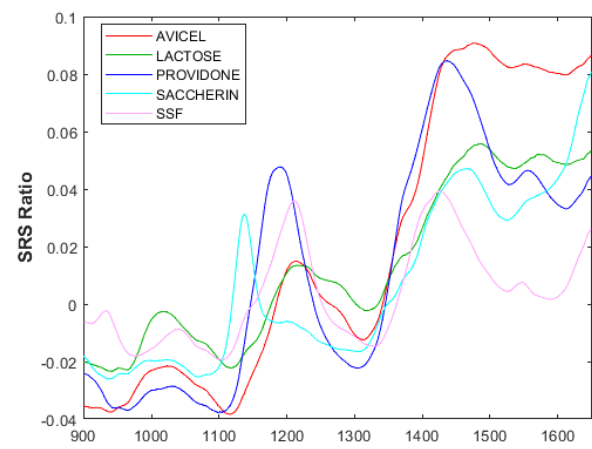


Figure 2 : Les trois positions utilisées et leurs distances correspondantes par rapport à la source lumineuse



Calcul des spectres en absorbance des composés purs via

$$A = -\text{Log}\left(\frac{I}{I_0}\right)$$



Calcul de ratio SRS des composés purs

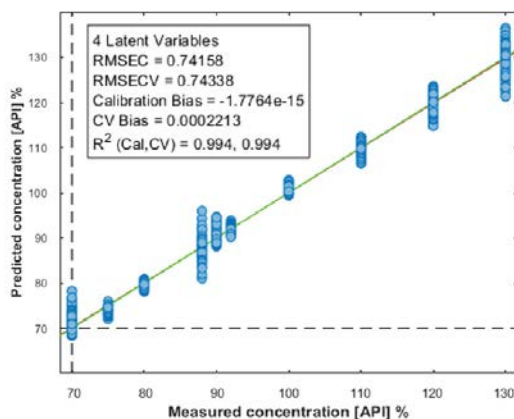
$$\text{via } \text{Log}\left(\frac{I_{\text{position 4}}}{I_{\text{position 5}}}\right)$$

Figure 3 : Spectres des composés purs

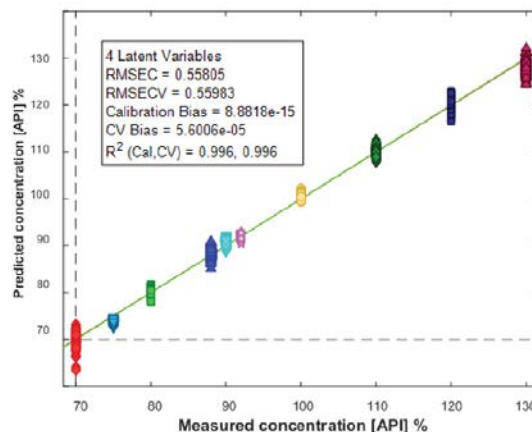
La figure 3 démontre que des résultats similaires sont obtenus en utilisant le ratio SRS par rapport à une approche classique de calcul d'absorbance avec une référence I_0 prise sur le spectralon.

Ensuite, deux modèles de régression PLS (*Partial Least Squares*) ont été construits à partir d'une base de données composée de 4097 spectres d'absorbance avec 10 niveaux de concentrations. Le premier modèle PLS est obtenu en utilisant les spectres d'absorbance d'un seul point de mesure (la position 52b, qui donnait les meilleurs résultats, a été sélectionnée) calculés avec l'approche classique $A = -\text{Log}\left(\frac{I}{I_0}\right)$.

Quant au deuxième modèle PLS, une approche SRS basée sur le calcul d'un ratio d'intensité avec la formule $\text{Log}\left(\frac{I_{\text{position 4}}}{I_{\text{position 5}}}\right)$ a été utilisée.



Approche classique avec I_0 avec un seul point de mesure (position 52b)



Approche SRS

Figure 4 : Modèles PLS de prédiction d'API en utilisant l'approche classique avec I_0 versus l'approche SRS

• Avantages de la technologie SAM-SPEC d'indatech

Le modèle obtenu en utilisant la technologie hardware et software d'Indatech a surpassé les performances de l'approche classique, avec des valeurs de RMSEP (*Root Mean Square Error of Prediction*) légèrement inférieures. De plus, le modèle développé par l'approche de ratio de signal s'est avéré plus résistant aux variations du procédé, ce qui a été confirmé par une dispersion réduite des échantillons sur la droite de calibration. L'utilisation de la technique de calcul de ratio offre plusieurs avantages. Premièrement, elle permet de se libérer de l'utilisation contraignante de la référence I_0 , ce qui peut être avantageux dans une ligne de production continue. De plus, le ratio offre l'avantage de pouvoir corriger et normaliser en temps réel les dérives éventuelles dans le procédé, telles que des changements de température, de distance de mesure ou de vitesse de la ligne. Cette approche permet de mesurer une référence à chaque acquisition, ce qui résout le problème de savoir quand et comment prendre une référence lors de la libération d'un batch.

• Conclusion

Grâce à l'utilisation de la spectroscopie résolue spatialement, un modèle prédictif de haute qualité a été développé pour quantifier la teneur d'API des mélanges de poudres directement en ligne, à une grande vitesse. Ce modèle de prédiction est à la fois robuste et précis, ce qui accélère le développement des procédés en facilitant la phase de détermination des paramètres de production.

Dans le cas de la production en continu, ce modèle permet de mettre en place un contrôle en temps réel avant la validation de chaque produit, tout en anticipant les dérives critiques de l'outil de production.

