



 Centre Interfacultaire de Recherche du Médicament

## Intérêt de la spectroscopie vibrationnelle dans le cadre de l'analyse pharmaceutique

**E. Ziemons, P.-F. Chavez, L. Netchacovitch, C. De Bleye, P.-Y. Sacré, Ph. Hubert**

Université de Liège (ULg), Département de Pharmacie, CIRM, Laboratoire de Chimie Analytique


 Faculté de Pharmacie  
 Université Libre de Bruxelles

---

---

---


---

---

---

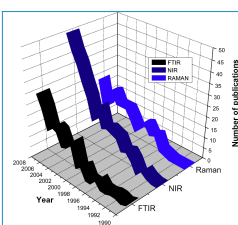
---

---


**Spectroscopie vibrationnelle**

### Littérature

– Evolution du nombre de publications relatives à l'analyse simultanée de plusieurs constituants à l'aide la spectroscopie vibrationnelle.



J. Moros et al., Vibrational spectroscopy provides a green tool for multi-component analysis. *Trends in Analytical Chemistry* 29, 2010, 578-591.

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

---

---

---


---

---

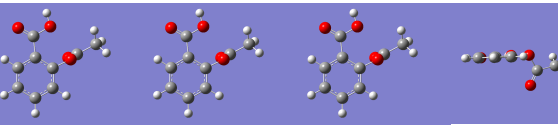
---

---

---


**Spectroscopie vibrationnelle**

Toute technique spectroscopique permettant d'obtenir des **informations** sur les **vibrations du milieu étudié**, souvent des molécules en solution ou à l'état solide.



- Spectroscopie **infrarouge** (IR) à transformée de Fourier,
- Spectroscopie **proche infrarouge** (NIR) à transformée de Fourier,
- Spectroscopie **Raman**.

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

---

---

---

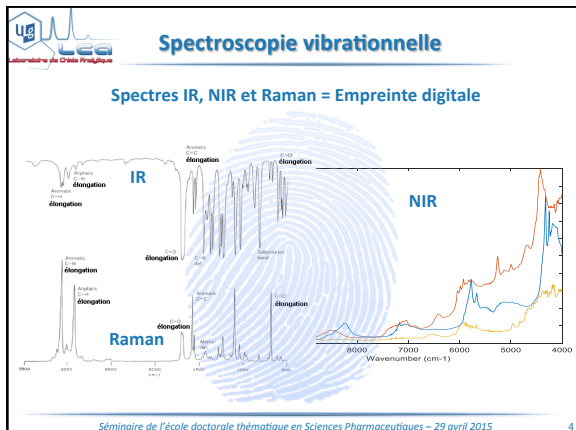
---

---

---

---

---



---

---

---

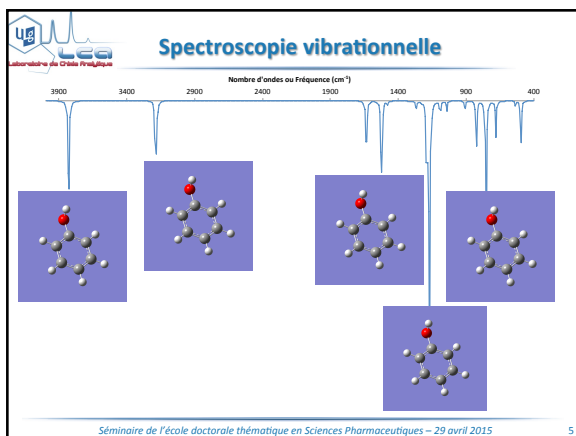
---

---

---

---

---



---

---

---

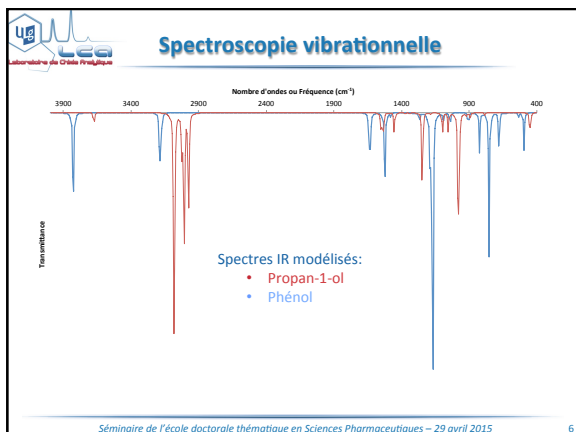
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

**Spectroscopie vibrationnelle**

**Avantages**

- Acquisition rapide, non destructive, non invasive, flexible (mesures en transmission, réflexion et transflexion) et peu coûteuse.
- Absence d'étape de préparation des échantillons.
- Information chimique et physique.
- Utilisation de sondes de mesure et systèmes portables.

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Spectroscopie vibrationnelle**

**Avantages**

- Acquisition rapide, non destructive, non invasive, flexible (mesures en transmission, réflexion et transflexion) et peu coûteuse.
- Absence d'étape de préparation des échantillons.
- Information chimique et physique.
- Utilisation de sondes de mesure et systèmes portables.

**« Technologie de contrôle des Procédés (PAT) »**  
Système d'analyse et de maîtrise des procédés de fabrication basés sur une mesure en temps réel.

**« Chimie Verte »**  
Réduire ou éliminer l'usage de substances chimiques par le développement de nouvelles stratégies, techniques ou outils plus respectueux de l'environnement.

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Spectroscopie vibrationnelle**

**Sondes de mesure**

**Lighthouse Probe™ (LHP) what is LHP**

**Lighthouse Probe™ Technology - Principle**

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Spectroscopie vibrationnelle

Laboratoire de Chimie Analytique

#### Systèmes portables

Miniaturisation

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 10

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Spectroscopie vibrationnelle

Laboratoire de Chimie Analytique

#### Inconvénients

- Complexité du signal et masse de l'information spectrale à traiter → Approches multivariées (chimométrie).

#### Données spectrales, ...

Données multivariées  
= (plusieurs individus et plusieurs variables)  
 $N \times X_1 \ X_2 \ \dots \ X_m$

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 11

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Spectroscopie vibrationnelle

Laboratoire de Chimie Analytique

#### Plusieurs spectres → Une matrice

100 x 1000 = 100,000 données à traiter !!!

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 12

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Spectroscopie vibrationnelle**

**Inconvénients**

- Complexité du signal et masse d'information spectrale à traiter → Approches multivariées (chimométrie).
- Développement complexe des modèles prédictifs (construction de la base de données, prétraitements mathématiques, outils chimométriques, sélection du modèle, transfert, ...).
- Infrarouge: Eau et trajet optique court ( $\mu\text{m}$ ).
- Proche infrarouge: Manque de sensibilité (>2%), interprétation spectrale (recouvrement des bandes).
- Raman: Fluorescence, décomposition thermique et manque de sensibilité (>2%).

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 13

---

---

---

---

---

---

---

---

**Spectroscopie vibrationnelle**

**Exemples**

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 14

---

---

---

---

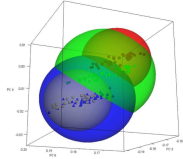

---

---

---

---

**Identification: Matières premières**



**Identification:**

- Chimique
- Physique
- Granulométrie
- Polymorphisme

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 15

---

---

---

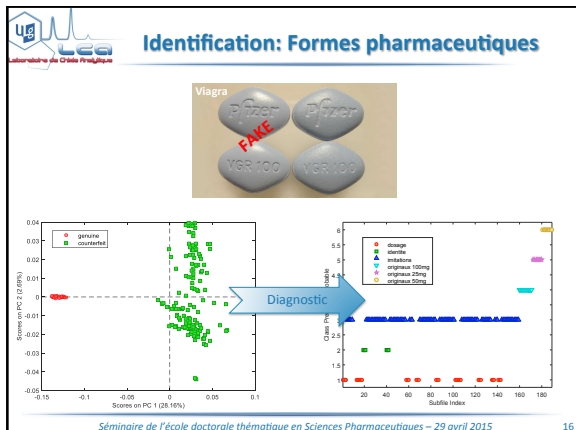
---

---

---

---

---




---

---

---

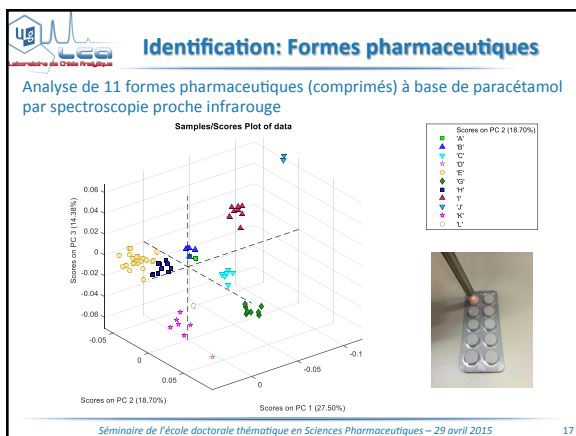
---

---

---

---

---




---

---

---

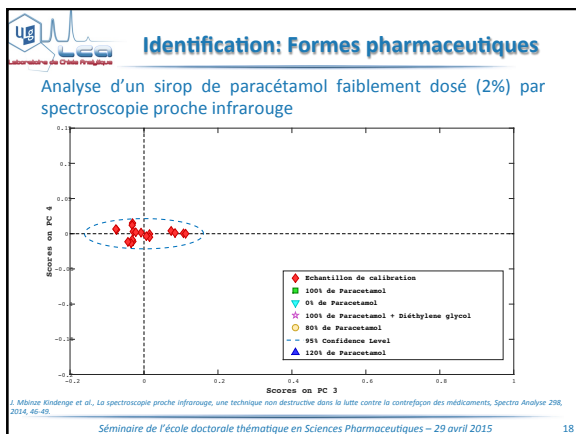
---

---

---

---

---




---

---

---

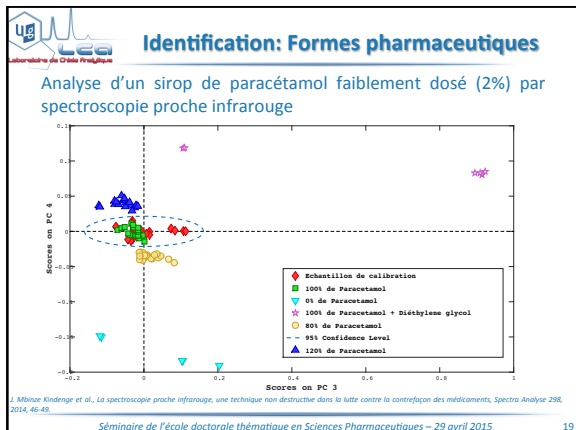
---

---

---

---

---




---

---

---

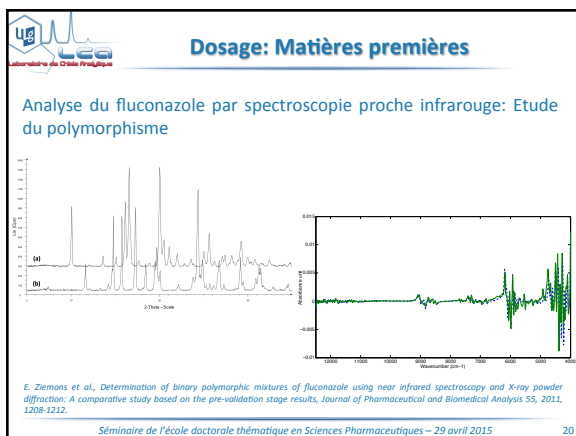
---

---

---

---

---




---

---

---

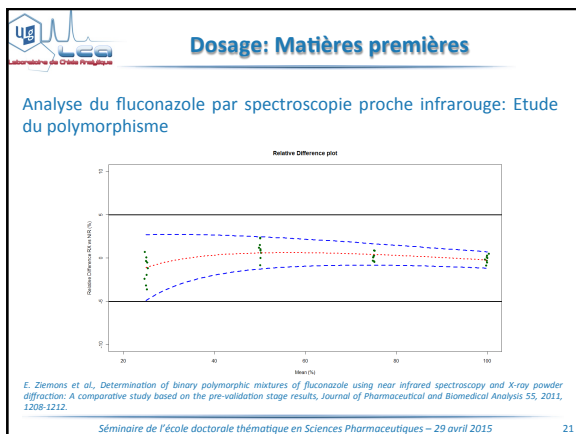
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Dosage: Formes pharmaceutiques**

Analyse de pellets par spectroscopie proche infrarouge: Teneur en H<sub>2</sub>O et en actif

*J. Montanus et al., Active content determination of non-coated pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: Method development, validation and reliability evaluation, Talanta 80, 2010, 1750-1757.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 22

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Dosage: Formes pharmaceutiques**

Analyse de pellets par spectroscopie proche infrarouge: Teneur en H<sub>2</sub>O et en actif

*J. Montanus et al., Active content determination of non-coated pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: Method development, validation and reliability evaluation, Talanta 80, 2010, 1750-1757.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 23

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Dosage: Formes pharmaceutiques**

Analyse in-line de pellets par spectroscopie proche infrarouge: Teneur en actif

*J. Montanus et al., Building the quality into pellet manufacturing environment – Feasibility study and validation of an in-line quantitative near infrared (NIR) method, Talanta 83, 2010, 305-311.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 24

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**Dosage: Formes pharmaceutiques**

Analyse d'une solution buvable de quinine par spectroscopie proche infrarouge et Raman

**Development**      **Validation : Accuracy profiles, Total Error**

**NIR spectra**

**Raman spectra**

Oral quinine drops

Routine Analysis

*J. K. Mbinze et al., Development, validation and comparison of NIR and Raman methods for the identification and assay of poor-quality oral quinine drops, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 111, 2015, 21-27.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

25

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

At-line      On-line

In-line

Processing / Manufacturing area

Factory

Off-line laboratory

Sample transfer

Data transfer

*J. Moros et al., Vibrational spectroscopy provides a green tool for multi-component analysis. TRAC - Trends in Analytical Chemistry 29, 2010, 578-591.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

26

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie proche infrarouge :**

- Suivi in-line d'un procédé de mélange de poudres:

In-Line

*J. Mantanus et al., NIR and Raman spectroscopy as PAT tools for the manufacturing of silicone-based drugs reservoirs, Analytica Chimica Acta 699, 2010, 95-106.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015

27

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie proche infrarouge :**

- Suivi in-line du mélange de poudres:

*P.-F. Chavez et al., Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool, International Journal of Pharmaceutics 486, 2015, 13-20.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 28

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie proche infrarouge :**

- Suivi in-line de la polymérisation d'implants:

*J. Mantanus et al., NIR and Raman spectroscopy as PAT tools for the manufacturing of silicone-based drugs reservoirs, Analytica Chimica Acta 699, 2010, 96-106.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 29

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie proche infrarouge :**

- Fabrication d'un sirop de paracétamol faiblement dosé (2% m/v).

*E. Ziemons et al., Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 53, 2010, 510-516.*

Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015 30

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie proche infrarouge :**

- Contrôle de qualité des comprimés:
- Dosage at-line du principe actif



*Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015*

31

---

---

---

---

---

---

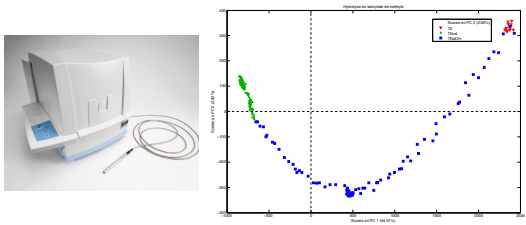
---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie Raman :**

- Suivi in-line de l'hydrolyse d'une fonction ester (PCA)



*E. Ziemons, Dosage du salicylate de méthyle, Travaux pratiques de Chimie Analytique (3<sup>ème</sup> Bac), 2010.*

*Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015*

32

---

---

---

---

---

---

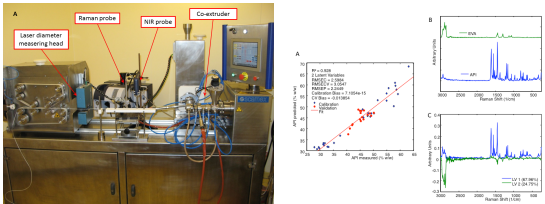
---

---

**Technologie de contrôle des procédés**

**Spectroscopie Proche infrarouge et Raman :**

- Dosage In-line de l'API dans des implants polymériques (PLS) : Extrusion à chaud (HME)



*F. Krier et al., PAT Tools for the control of co-extrusion implants manufacturing process, International Journal of Pharmaceutics 458, 2013, 15-24.*

*Séminaire de l'école doctorale thématique en Sciences Pharmaceutiques – 29 avril 2015*

33

---

---

---

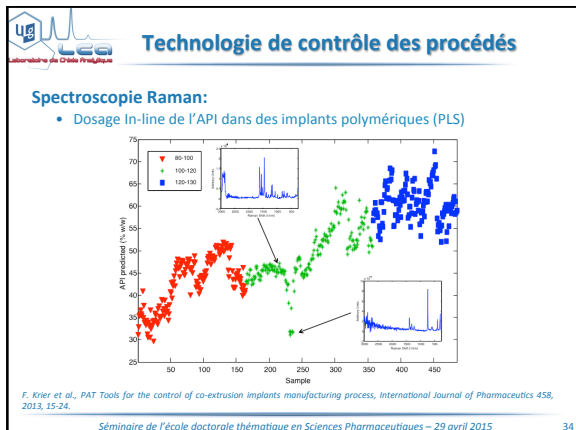
---

---

---

---

---



---

---

---

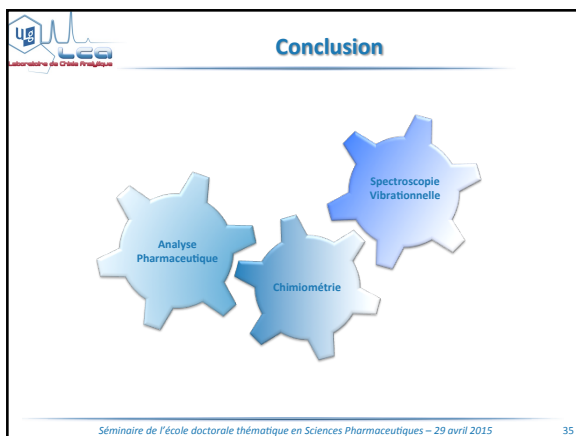
---

---

---

---

---



---

---

---

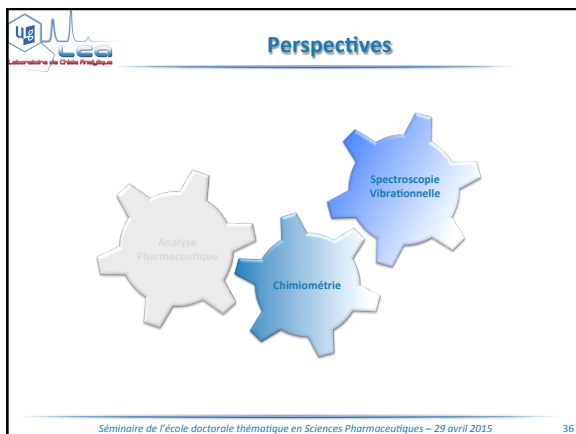
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



Université Libre de Bruxelles



Centre Interfacultaire  
de Recherche du Médicament

**Merci pour votre attention**



Open  
Repository and  
Bibliography

<http://orbi.ulb.ac.be>



Faculté de Pharmacie  
Université Libre de Bruxelles

---

---

---

---

---

---

---

---