



**HAL**  
open science

# Process Analytical Technology : suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de curing et nouvelles avancées dans la caractérisation du film polymère

Claire Gendre

► **To cite this version:**

Claire Gendre. Process Analytical Technology : suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de curing et nouvelles avancées dans la caractérisation du film polymère. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA114836 . tel-00703141

**HAL Id: tel-00703141**

**<https://theses.hal.science/tel-00703141>**

Submitted on 1 Jun 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNÉE 2011-2012

SÉRIE DOCTORAT N° 1132

**THÈSE DE DOCTORAT**  
soutenue le 12/12/2011

par

**Claire GENDRE**

*Process Analytical Technology*

**Suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de *curing* et  
nouvelles avancées dans la caractérisation du film polymère**



**Directeur de thèse :** Pr Pierre CHAMINADE  
**Co-directeur de thèse :** Pr Michel BARON

(Université Paris-Sud 11)  
(RAPSODEE, Albi)

**Composition du jury :**

Pr Arlette BAILLET-GUFFROY	(Université Paris-Sud 11)	Examineur
Pr Michel BARON	(RAPSODEE, Albi)	Examineur
Pr Pierre CHAMINADE	(Université Paris-Sud 11)	Examineur
Dr Muriel GENTY	(Technologie SERVIER, Orléans)	Examineur
Dr Olivier LECOQ	(RAPSODEE, Albi)	Membre invité
Pr Douglas RUTLEDGE	(AgroParisTech)	Rapporteur
Pr Juergen SIEPMANN	(Université de Lille 2)	Rapporteur
Pr Pascal WEHRLE	(Université de Strasbourg)	Examineur



*«Survoler l'inconnu, c'est toujours prendre un peu de hauteur»*

L. Chareyron

Eloge de la Pifométrie (Extrait 1 Théâtre)

## Remerciements

A ceux qui commenceront volontairement la lecture de ce manuscrit par les remerciements ou qui n'y jetteront qu'un coup d'œil furtif, ces premières pages sont dédiées à toutes les personnes qui de près ou de loin ont participé à cette aventure.

J'adresse ma grande reconnaissance à tous les membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail : M. Douglas Rutledge et M. Juergen Siepmann en tant que rapporteurs, Mme Arlette Baillet et M. Pascal Wehrlé en tant qu'examineurs.

Je tiens à remercier en particulier Muriel Genty d'avoir été à l'initiative de ce grand projet et d'y avoir contribué par son aide, son enthousiasme, son investissement, mais aussi par son exigence. Merci de m'avoir fait confiance en me laissant une grande autonomie.

Je remercie très sincèrement Jean-Manuel Péan des laboratoires Technologie Servier pour son implication et son aide précieuse tout au long de ces trois ans. Merci pour m'avoir toujours poussée vers le haut en me rappelant qu'une thèse ne s'obtenait pas «au rabais».

Un grand merci à Mathieu Boiret des laboratoires Technologie Servier pour sa disponibilité et sa grande contribution à ce travail. Merci pour ton aide inestimable.

Une pensée toute particulière pour Loïc Meunier qui m'a fait découvrir la chimiométrie. J'aurais aimé partager avec toi cette fin de thèse.

Je tiens à adresser mes remerciements à M. Pierre Chaminade pour ses conseils et nos discussions constructives.

Je souhaite remercier M. Michel Baron et M. Olivier Lecoq pour leur écoute et leur disponibilité lors de mes passages à Albi.

Mes remerciements s'adressent également à M. Patrick Wüthrich, directeur du centre de développement pharmaceutique, M. Michel Delandines, directeur des ressources humaines et Mme Marie-Caroline de Langlais, conseiller en ressources humaines, pour m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein des laboratoires Technologie Servier.

Je tiens à remercier M. Jean Doucet de la société Novitom pour les essais de microtomographie et de microdiffraction aux rayons X qu'il a réalisés et pour son apport scientifique. Merci pour m'avoir donné l'opportunité de visiter le synchrotron de Grenoble.

Je souhaite remercier M. Guillaume Berthout de la société CSM Instrument pour les études qu'il a réalisées et pour son aide lors des essais de nanoindentation à Peseux en Suisse.

Merci à Ali Tfayli pour sa disponibilité et sa participation active pour les essais Raman à Reims.

Je remercie M. Yves-Michel Ginot des laboratoires Technologie Servier pour ses conseils encourageants et son regard avisé.

Je voudrais remercier toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler au cours de cette thèse, notamment les personnes du département d'Analyse Formulation, de l'Etat Solide et de Structurale des laboratoires Technologie Servier.

Un immense merci à Fabienne Neraudeau et à Olivier Douez, pour leur amitié et pour tous les bons moments passés ensemble dans notre bureau du bout du monde au 3<sup>ème</sup> étage. Heureusement que vous avez été là, vous m'avez permis d'arriver au bout!

Merci à Marie de Lachèze-Murel et Pauline Bié pour leur bonne humeur et leur gentillesse, ainsi que pour leur contribution au cours de la deuxième année de cette thèse.

Je remercie très chaleureusement toutes les personnes de l'Institut d'Innovation Galénique des laboratoires Technologie Servier avec lesquelles j'ai partagé le quotidien de ces trois années, en particulier, Marc Julien pour nos longues discussions autour des PAT et Agathe Morin-Bigot pour son écoute et son soutien. Merci aussi à Nathalie Ménard pour avoir expérimenté ensemble les aléas de la thèse.

Un très grand merci à mes parents pour leur formidable énergie positive, à Céline, François et Manon, à ma famille, à Juliette, Manu, Aliénor, Céline pour leur soutien et leur encouragement au delà des kilomètres.

MERCI Seb d'avoir toujours été là, malgré la distance et les joies de la SCNF, de me rassurer et de pouvoir tout simplement compter sur toi.



## Résumé

La mise en place de la démarche PAT (*Process Analytical Technology*), initiée par la FDA (*Food and Drug Administration*) s'est développée au cours de ces dernières années, au sein de l'industrie pharmaceutique. Grâce à des contrôles en continu au cœur des procédés de fabrication, elle permet une meilleure compréhension et une maîtrise de la formulation et du procédé, afin d'assurer la qualité finale des médicaments.

A travers ce travail, nous avons mis en place un suivi en temps réel, par spectroscopie proche infrarouge, d'une opération d'enrobage suite à l'intégration d'une sonde à l'intérieur d'une turbine d'enrobage. La quantité d'enrobage, déterminée par une simple et rapide pesée mais néanmoins soumise à la variabilité de la masse des comprimés nus, ainsi que l'épaisseur du film, obtenue avec précision par imagerie térahertz ont servi de valeurs de référence pour calibrer l'information spectrale. Dans les deux cas, ces deux attributs qualité critiques ont été prédits avec de faibles erreurs de prédiction, qui se sont révélées être similaires. Par ailleurs, la prédiction en temps réel des propriétés de dissolution de comprimés prêts à être libérés, à partir de spectres acquis *in-line*, a permis de déterminer l'arrêt optimal de l'opération d'enrobage.

Suite à un enrobage réalisé à partir d'une dispersion aqueuse de polymère une étape supplémentaire de traitement thermique ou *curing* est généralement nécessaire afin de stabiliser le film d'enrobage. Un travail de caractérisation mené à partir de techniques innovantes a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la compréhension des phénomènes impliqués dans la formation du film au cours du *curing*. La caractérisation approfondie de la structure d'enrobage de comprimés soumis à un *curing* en turbine (conditions dynamiques) a mis en évidence la diminution de la porosité, couplée à l'évaporation de l'eau et à une meilleure organisation des chaînes de polymère au cours du *curing*. L'étude de comprimés soumis à un *curing* de référence en étuve durant 24 h (conditions statiques) a confirmé l'obtention d'un film stable après 4 h de *curing* dynamique. De nouveaux phénomènes, indépendants du *curing*, liés à la cristallisation et à la migration de l'alcool cétylique, couplée à la migration du lauryl sulfate de sodium, au sein de la couche d'enrobage ont été détectés au cours de la conservation des comprimés enrobés.

**Mots clés :** enrobage, spectroscopie proche infrarouge, *curing*, *Process Analytical Technology*.





## Abstract

Implementation of PAT (Process Analytical Technology) approach has recently been promoted by the FDA (Food and Drug Administration) within the pharmaceutical industry. A desired goal of the PAT framework is to enhance understanding and control of the manufacturing process through timely measurements, during processing, to ensure final product quality.

Real-time monitoring of a coating operation was performed from in-line Near Infrared (NIR) measurements inside a pan coater. Mass of coating materials, determined by simple and fast weighing but depending on core tablet weight uniformity, and film coating thickness, obtained from accurate and non-destructive Terahertz Pulsed Imaging (TPI) measurements, were used as reference values to calibrate NIR spectral information. In both cases, these two critical quality attributes were predicted with low predictive errors, which were found to be similar. In addition, real-time predictions of drug release from cured tablets were carried out by in-line NIR measurements. The coating operation was successfully stopped when desired dissolution criteria were achieved.

A post-coating thermal treatment, known as curing, is generally required to stabilize film coating from aqueous polymer dispersion. Innovative techniques were jointly used to elucidate the underlying mechanisms of film formation along the curing process. This study provided a new insight into the tablet coating structure, highlighting a reduced internal coating porosity, a decrease in water content and showing a better structural rearrangement of polymer chains, with dynamic curing. All investigated techniques confirmed that a stabilized state was reached after a 4 h dynamic curing in comparison with a reference curing carried out in an oven for 24 h. Interestingly even prior to curing, new findings were pointed out, during coated tablets storage, related to the crystallisation and the upward migration of cetyl alcohol, coupled to the downward migration of sodium lauryl sulfate within the coating layer.

**Keywords** : coating, near infrared spectroscopy, curing, Process Analytical Technology.



## Table des matières

Remerciements .....	4
Résumé .....	7
Abstract .....	9
Table des matières .....	11
Liste des principaux acronymes .....	15
Introduction.....	17
<b>Partie I. Partie bibliographique .....</b>	<b>23</b>
<b>I.1. L'approche PAT (<i>Process Analytical Technology</i>) .....</b>	<b>25</b>
<b>I.1.1. Origine et intérêt.....</b>	<b>25</b>
<b>I.1.2. Utilisation d'outils PAT pour le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques .</b>	<b>27</b>
<b>I.2. Les outils PAT appliqués au suivi d'une opération d'enrobage et de <i>curing</i> .....</b>	<b>30</b>
<b>I.2.1. Spectroscopie proche infrarouge .....</b>	<b>30</b>
<i>I.2.1.1. Principe .....</i>	<i>30</i>
<i>I.2.1.2. Instrumentation .....</i>	<i>34</i>
<i>I.2.1.3. Avantages et inconvénients .....</i>	<i>35</i>
<b>I.2.2. Spectroscopie Raman .....</b>	<b>36</b>
<i>I.2.2.1. Principe .....</i>	<i>37</i>
<i>I.2.2.2. Instrumentation .....</i>	<i>39</i>
<i>I.2.2.3. Avantages et inconvénients .....</i>	<i>39</i>
<b>I.2.3. Imagerie térahertz .....</b>	<b>41</b>
<i>I.2.3.1. Principe .....</i>	<i>41</i>
<i>I.2.3.2. Instrumentation .....</i>	<i>44</i>
<i>I.2.3.3. Avantages et inconvénients .....</i>	<i>45</i>
<b>I.2.4. Outils chimiométriques pour le traitement de l'information spectrale .....</b>	<b>46</b>
<i>I.2.4.1. Prétraitements.....</i>	<i>47</i>
<i>I.2.4.2. Analyse qualitative .....</i>	<i>50</i>
I.2.4.2.1. Méthode exploratoire : analyse en composantes principales (ACP) .....	50
I.2.4.2.2. Méthodes de classification .....	51
<i>I.2.4.3. Analyse quantitative .....</i>	<i>52</i>
I.2.4.3.1. Régression PLS ( <i>Partial Least Squares</i> ) .....	52
I.2.4.3.2. Validation du modèle prédictif .....	53
<b>I.3. L'application de la démarche PAT pour le suivi d'une opération d'enrobage .....</b>	<b>55</b>
<b>I.3.1. L'opération d'enrobage .....</b>	<b>55</b>
<i>I.3.1.1. Formulation d'un enrobage .....</i>	<i>55</i>
I.3.1.1.1. Choix du solvant.....	55
I.3.1.1.2. Composition .....	56
<i>I.3.1.2. Mécanisme de formation d'un film d'enrobage .....</i>	<i>58</i>
<b>I.3.2. Suivi de l'enrobage par différents outils PAT.....</b>	<b>60</b>
<i>I.3.2.1. Suivi de la durée d'enrobage .....</i>	<i>61</i>
<i>I.3.2.2. Suivi de la masse d'enrobage déposée.....</i>	<i>62</i>

I.3.2.3. <i>Suivi de l'épaisseur d'enrobage</i> .....	64
I.3.2.3.1. <i>Suivi de l'épaisseur en mode off-line</i> .....	64
I.3.2.3.2. <i>Suivi de l'épaisseur en mode in-line</i> .....	68
I.3.2.4. <i>Suivi des propriétés de dissolution des comprimés enrobés</i> .....	71
<b>I.4. L'application de la démarche PAT pour le suivi d'une opération de curing</b> .....	<b>73</b>
<b>I.4.1. L'opération de curing</b> .....	<b>73</b>
I.4.1.1. <i>Importance du curing</i> .....	73
I.4.1.2. <i>Influence des conditions opératoires</i> .....	74
<b>I.4.2. Méthodes de caractérisation et de compréhension du curing</b> .....	<b>76</b>
I.4.2.1. <i>Méthodes déjà rencontrées dans la littérature</i> .....	77
I.4.2.1.1. <i>Dissolution</i> .....	77
I.4.2.1.2. <i>Méthodes de détermination de teneur en eau</i> .....	77
I.4.2.1.3. <i>Méthodes d'analyses qualitative et quantitative de surface</i> .....	78
I.4.2.1.4. <i>Imagerie térahertz</i> .....	80
I.4.2.2. <i>Méthodes innovantes</i> .....	80
I.4.2.2.1. <i>La nanoindentation</i> .....	81
I.4.2.2.2. <i>La microtomographie</i> .....	84
<b>I.4.3. Suivi du curing par spectroscopie proche infrarouge</b> .....	<b>86</b>
<b>Partie II. Etude expérimentale</b> .....	<b>89</b>
<b>II.1. Suivi in-line des attributs qualité critiques au cours d'une opération d'enrobage</b> .....	<b>95</b>
<b>II.1.1. Suivi de l'épaisseur et de la masse d'enrobage</b> .....	<b>97</b>
<u>Publication I. Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation.</u> .....	98
<b>Abstract</b> .....	<b>98</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>99</b>
<b>Material and methods</b> .....	<b>100</b>
<i>Core tablets and coating materials</i> .....	100
<i>Preparation of the coating suspension</i> .....	101
<i>Coating process</i> .....	101
<i>Reference measurements</i> .....	102
<i>Mass of coating materials</i> .....	102
<i>Coating thickness</i> .....	102
<i>Near Infrared Spectroscopy (NIRS)</i> .....	103
<i>NIR equipment and set-up parameters</i> .....	103
<i>Multivariate data analysis</i> .....	104
<b>Results and discussion</b> .....	<b>106</b>
<i>Off-line NIR analysis</i> .....	106
<i>In-line NIR qualitative monitoring</i> .....	107
<i>In-line NIR quantitative monitoring</i> .....	109
<i>Calibration and prediction based on coating thickness</i> .....	109
<i>Calibration and prediction based on mass of coating materials</i> .....	110
<i>Comparison of NIR prediction accuracy according to the applied reference method</i> .....	112
<b>Conclusions</b> .....	<b>113</b>
<b>References</b> .....	<b>114</b>

<b>II.1.2. Suivi des propriétés de dissolution .....</b>	<b>119</b>
<u>Publication II. Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by in-line near infrared measurements .....</u>	<u>120</u>
<b>Abstract .....</b>	<b>120</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>121</b>
<b>Material and methods.....</b>	<b>122</b>
<i>Core tablets and coating materials .....</i>	<i>122</i>
<i>Coating operation .....</i>	<i>123</i>
<i>Dissolution studies .....</i>	<i>123</i>
<i>Near infrared analysis .....</i>	<i>124</i>
<i>Multivariate data analysis .....</i>	<i>125</i>
<b>Results.....</b>	<b>126</b>
<i>Drug release for successive collected samples .....</i>	<i>126</i>
<i>NIR band assignment .....</i>	<i>126</i>
<i>NIR calibration .....</i>	<i>128</i>
<i>Real-time NIR predictions and detection of the coating end point .....</i>	<i>130</i>
<b>Discussion .....</b>	<b>133</b>
<b>Conclusions .....</b>	<b>135</b>
<b>References .....</b>	<b>135</b>
<b>II.2. Caractérisation et compréhension de l'étape de curing .....</b>	<b>143</b>
<b>II.2.1. Investigation de techniques innovantes de caractérisation.....</b>	<b>146</b>
<u>Publication III. Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure ....</u>	<u>147</u>
<b>Abstract .....</b>	<b>147</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>148</b>
<b>Materials and methods .....</b>	<b>149</b>
<i>Materials .....</i>	<i>149</i>
<i>Coating operation .....</i>	<i>150</i>
<i>Curing operation.....</i>	<i>150</i>
<i>Drug release studies .....</i>	<i>150</i>
<i>X-ray micro-computed tomography (X<math>\mu</math>CT) measurements .....</i>	<i>151</i>
<i>Spectroscopic measurements .....</i>	<i>151</i>
Near infrared measurements.....	151
Raman measurements.....	152
Spectral data analysis.....	152
<i>X-ray microdiffraction measurements.....</i>	<i>153</i>
<b>Results and discussion .....</b>	<b>154</b>
<i>Dynamic curing effect on drug release and storage stability.....</i>	<i>154</i>
<i>Non-destructive determination of internal coating structure using X<math>\mu</math>CT .....</i>	<i>156</i>
<i>Monitoring of dynamic curing by near infrared and Raman spectroscopy .....</i>	<i>158</i>
Near infrared analysis.....	158
Raman analysis .....	160
<i>Identification and repartition of crystalline components in film coating layer by XRD .....</i>	<i>163</i>
Identification and repartition of crystalline components in film coating layer.	164
Influence of curing on crystalline coating structure .....	166
<b>Conclusions .....</b>	<b>167</b>
<b>References .....</b>	<b>168</b>

<u>Projet de short communication. Comparative study of static versus dynamic curing on tablet coating structure</u> .....	172
<b>Abstract</b> .....	<b>172</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>173</b>
<b>Materials and methods</b> .....	<b>173</b>
<i>Material and preparation of cured coated tablets</i> .....	173
<i>Curing characterization</i> .....	174
Dissolution studies.....	175
X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT) measurements.....	175
Near Infrared and Raman measurements .....	175
X-ray microdiffraction measurements .....	176
<b>Results and discussion</b> .....	<b>176</b>
<i>Comparison of drug release properties and of storage stability</i> .....	176
<i>Comparison of internal coating structures using X<math>\mu</math>CT</i> .....	178
<i>Comparison of NIR and Raman spectral information</i> .....	180
<i>Comparison of crystalline component repartition within the coating layer using X-ray microdiffraction</i> .....	182
<b>Conclusions</b> .....	<b>183</b>
<b>References</b> .....	<b>184</b>
<b>II.2.2. Techniques supplémentaires de caractérisation</b> .....	<b>187</b>
II.2.2.1. <i>Matériel et méthodes</i> .....	188
II.2.2.1.1. Coulométrie.....	189
II.2.2.1.2. Microscopie électronique à balayage .....	189
II.2.2.1.3. Nanoindentation.....	189
II.2.2.1.4. Profilométrie optique .....	190
II.2.2.2. <i>Résultats et discussion</i> .....	191
II.2.2.2.1. Observation qualitative de la morphologie de surface par MEB .....	191
II.2.2.2.2. Détermination de la rugosité de surface par profilométrie optique..	192
II.2.2.2.3. Evaluation des propriétés mécaniques du film d'enrobage par nanoindentation.....	195
II.2.2.2.4. Suivi de l'évolution de la teneur en eau par coulométrie .....	198
<b>Partie III. Discussion</b> .....	<b>201</b>
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>221</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>227</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>243</b>

## Liste des principaux acronymes

**ACP** : Analyse en Composantes Principales (PCA)  
**AFM** : *Atomic Force Microscopy*  
**AOTF** : *Acousto-Optical Tunable Filter*  
**CDD** : *Charged Coupled Devices*  
**CQAs** : *Critical Quality Attributes*  
**DSC** : *Differential Scanning Calorimetry*  
**FBRM** : *Focus Beam Reflectance Measurements*  
**FDA** : *Food and Drug Administration*  
**HPMC** : Hydroxypropylméthyl cellulose  
**HSOM** : *Hot Stage Optical Microscopy*  
**ICH** : *International Conference on Harmonisation*  
**LIBS** : *Laser-Induced Breakdown Structure*  
**LIF** : *Light Induced Fluorescence*  
**MDT** : *Mean Dissolution Time*  
**MEB** : Microscopie Electronique à Balayage (SEM)  
**MSC** : *Multiple Signal Correction* ou *Mutiple Scatter Correction*  
**NIR** : *Near Infrared* (PIR)  
**NIRS** : *Near Infrared Spectroscopy*  
**OCT** : *Optical Coherence Tomography*  
**PAT** : *Process Analytical Technology*  
**PCA** : *Principal Component Analysis* (ACP)  
**PC** : *Principal Component*  
**PIR** : Proche infrarouge (NIR)  
**PLS** : *Partial Least Squares* ou *Projection to Latent Structure*  
**PVA-PEG** : alcool polyvinylique - polyéthylène glycol  
**PTFE** : polytetrafluoroethylene  
**QbD** : *Quality by Design*  
**RMSEC** : *Root Mean Square Error of Calibration*  
**RMSECV** : *Root Mean Square Error of Cross Validation*  
**RMSEP** : *Root Mean Square Error of Prediction*  
**SEM** : *Scanning Electron Microscopy* (MEB)  
**SIMCA** : *Soft Independent Modelling of Class Analogies*



**SNV** : *Standard Normal Variate*

**SPIR** : Spectroscopie Proche InfraRouge

**SVM** : *Support Vector Machines*

**TEC** : triethylcitrate

**TEFPS** : *Terahertz Electric Field Peak Strength*

**TMF** : température minimale de formation du film

**TPI** : *Terahertz Pulsed Imaging*

**TPS** : *Terahertz Pulsed Spectroscopy*

**X $\mu$ CT** : *X-ray micro-computed tomography*

---

# **Introduction**

---



## Introduction

L'enrobage est une opération couramment répandue dans l'industrie pharmaceutique. Les principaux bénéfices de cette étape sont le masquage d'une saveur ou d'une odeur désagréable, l'amélioration de l'aspect visuel de la forme solide, la protection du principe actif vis à vis des conditions extérieures (lumière, humidité) et le contrôle de la libération du principe actif. Dans ce dernier cas d'application, l'obtention d'une forme à libération prolongée présente de nombreux avantages, notamment l'amélioration de la couverture thérapeutique, la sécurité et le confort d'utilisation pour le patient. La qualité du dépôt du film polymère a un rôle primordial. Elle est assurée à partir de prélèvements effectués au cours de l'opération d'enrobage et suite à des analyses *a posteriori* qui permettent de valider la libération du lot fabriqué. Cette approche, dite conventionnelle, est consommatrice de temps et ne garantit pas un suivi en temps réel des performances du procédé et des formes pharmaceutiques.

Le recours à un enrobage à partir d'une dispersion aqueuse de polymère est, à l'heure actuelle, favorisé en raison des normes restrictives environnementales et de sécurité appliquées à l'utilisation de solvants organiques. Néanmoins, la mise en œuvre d'un enrobage aqueux nécessite généralement une étape supplémentaire de traitement thermique, appelé *curing*. Cette étape de maturation du film d'enrobage a pour but d'améliorer la coalescence des chaînes de polymère. Un film homogène et continu est ainsi obtenu, permettant une libération du principe actif stable dans le temps. Le *curing* consiste la plupart du temps en un traitement en étuve, mais peut également être effectué dans la continuité de l'enrobage au sein du même équipement. La maîtrise de cette étape reste, toutefois, délicate, puisque plusieurs paramètres telles la température, la durée et la présence ou non d'humidité relative doivent être contrôlés. De plus, la compréhension des phénomènes physiques et ou chimiques, impliqués dans la formation du film, au cours du *curing* est encore limitée.

Par ailleurs, le développement au sein de l'industrie pharmaceutique de la démarche PAT (*Process Analytical Technology*) a été initié, depuis plusieurs années, par la *Food and Drug Administration* (FDA). Cette nouvelle approche est basée sur une meilleure compréhension et une optimisation de la formulation et/ou du procédé de fabrication, afin d'assurer la qualité finale des médicaments. Elle se traduit par l'utilisation d'outils analytiques permettant de réaliser des contrôles du produit en temps réel au cœur même du procédé de

fabrication. L'application de cette démarche à une opération d'enrobage et de *curing* représente un intérêt particulier, en garantissant un suivi en continu des attributs qualité critiques des formes solides enrobées. Elle s'adapte également à l'amélioration de la compréhension de l'étape de *curing*.

Dans ce contexte, les objectifs de ce travail de thèse, réalisé dans le cadre d'une collaboration CIFRE entre les laboratoires Technologie Servier (Orléans), le Groupe de Chimie Analytique de Paris-Sud (EA4041) de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry et le Centre Rapsodee de l'Ecole des Mines d'Albi, ont consisté à mettre en place un suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de *curing* et à améliorer la compréhension des phénomènes intervenant dans la coalescence des chaînes de polymère au cours du *curing*.

L'étude bibliographique s'est attachée, tout d'abord, à décrire les applications des outils analytiques les plus couramment rencontrés pour le suivi en temps réel d'une opération d'enrobage. Une présentation des techniques de caractérisation pouvant être utilisées pour mieux comprendre la formation d'un film d'enrobage, lors de la dernière étape de *curing*, a ensuite été exposée.

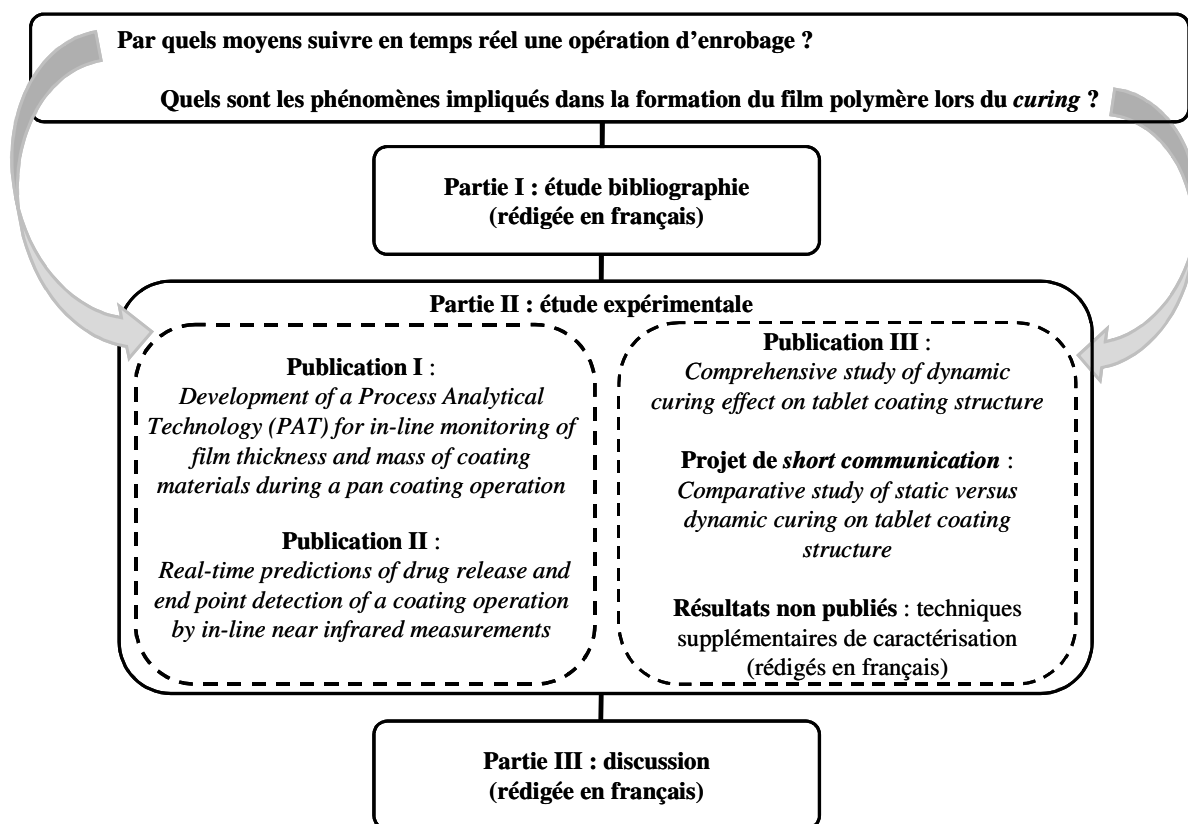
L'étude expérimentale a été décomposée en deux parties principales, concernant d'une part le suivi en temps réel des attributs qualité critiques des comprimés enrobés et d'autre part la caractérisation et la compréhension du *curing*.

Dans la première partie de l'étude expérimentale, un premier travail a été entrepris afin de mettre en place un suivi en temps réel de la masse et de l'épaisseur d'enrobage, grâce à des acquisitions *in-line* réalisées par spectroscopie proche infrarouge, directement au cœur d'une turbine d'enrobage. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à prédire en continu les propriétés de dissolution des comprimés enrobés à partir d'acquisitions spectrales *in-line*.

Les travaux présentés dans la deuxième partie de l'étude expérimentale ont eu pour objectif d'améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans la formation du film d'enrobage en caractérisant la structure d'enrobage des comprimés après *curing*. Pour cela, différentes méthodes innovantes de caractérisation ont été investiguées.

La dernière partie du manuscrit a fait l'objet d'une discussion synthétisant l'ensemble des résultats.

L'organisation du manuscrit, liée à la problématique de ces travaux, est représentée selon une vue d'ensemble illustrée par la figure 1.



**Figure 1.** Vue d'ensemble de l'organisation du manuscrit.



---

# **Partie I**

## **Etude bibliographique**

---





## I.1. L'approche PAT (*Process Analytical Technology*)

### I.1.1. Origine et intérêt

Depuis la fin des années 1990, la FDA (*Food and Drug Administration*) a initié la mise en place de la démarche PAT (*Process Analytical Technology*) lors du développement et de l'industrialisation de produits pharmaceutiques. Cette nouvelle approche a pour but de faciliter la compréhension et la meilleure maîtrise des formulations et/ou des procédés de fabrication afin d'assurer la qualité finale des médicaments.

Pour appuyer cette démarche, la FDA a rédigé un document officiel où le PAT est défini comme étant «*a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality*» (FDA, 2004). D'après cette définition, le terme *analytical*, inclus dans *Process Analytical Technology*, regroupe de façon générale les analyses chimiques, physiques, microbiologiques, mathématiques et les analyses de risque.

La qualité est ainsi assurée au niveau même de la conception des produits pharmaceutiques, en accord avec les principes du concept *Quality by Design* (QbD). Ce concept a été introduit par le comité de l'ICH (*International Conference on Harmonisation*) dans la recommandation Q8 concernant le développement pharmaceutique (ICH Q8 (R2), 2009). Il est en effet basé sur l'identification et la compréhension des interactions entre les attributs qualité critiques ou *Critical Quality Attributes* (CQAs) du produit, les matières premières et les paramètres du procédé. Les attributs qualité critiques correspondent aux propriétés ou caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou encore microbiologiques du produit. Ils doivent être compris dans une certaine gamme pour en assurer sa qualité. Le concept QbD comprend également la définition du domaine de connaissance des CQAs dans lequel est inclus le *design space*. Le *design space* ou domaine stable correspond à la zone de stabilité des CQAs apportant ainsi une flexibilité dans la zone de contrôle. Le PAT est par conséquent un outil qui aide à la définition du *design space* pour accéder à une meilleure compréhension de la formulation et du procédé mais qui permet également de contrôler en temps réel les matières et les procédés afin d'atteindre la qualité souhaitée du produit fini.

Actuellement, les contrôles qualité des produits pharmaceutiques intermédiaires ou finis sont basés essentiellement sur des tests *off-line*, réalisés en laboratoire de contrôle, à partir d'échantillons prélevés au cours de la production. Cette approche, dite conventionnelle, est consommatrice de temps et ne permet pas un suivi en continu des paramètres critiques nécessaire pour contrôler la qualité du produit et la performance des procédés, à tous les stades de fabrication.

La mise en place de cette nouvelle approche PAT au sein de l'industrie pharmaceutique présente un réel intérêt en permettant des mesures *at-line* (tests réalisés à proximité du procédé de fabrication), des mesures *on-line* (mesures réalisées au niveau d'une boucle d'échantillonnage) et des mesures *in-line* (mesures réalisées directement au cœur du procédé pouvant ou non être intrusives par rapport au procédé). L'échantillonnage et les analyses *a posteriori* en laboratoire sont ainsi limités. Les enjeux majeurs du PAT sont multiples et visent à :

- réduire les cycles de production via des contrôles en ligne, permettant d'abaisser les coûts de production,
- améliorer l'efficacité des procédés,
- diminuer les risques d'erreur de production en gérant les risques liés à chacune des étapes critiques vis à vis de la forme pharmaceutique finale et par voie de conséquence vis à vis du patient,
- prendre des actions correctives en temps réel, si nécessaire en cas de lots défectueux ou hors des spécifications exigées par les autorités réglementaires,
- libérer les lots de façon paramétrique, c'est à dire en temps réel immédiatement à la fin du processus de fabrication, afin de réduire les analyses ultérieures.

La méthodologie PAT n'a pour l'instant aucun caractère obligatoire mais pourrait constituer la référence réglementaire en termes de normalisation de l'industrie pharmaceutique dans les années à venir. Il est à noter que les industries chimiques, pétrochimiques et agroalimentaires utilisent depuis de nombreuses années différents capteurs intégrés au sein des procédés (Osborne *et al.*, 2003; Bakeev, 2005). Sans être une révolution technique, le PAT s'inscrit comme une démarche innovante dans le secteur pharmaceutique avec l'utilisation proactive des résultats analytiques issus du procédé, suivi et contrôlé.

### I.1.2. Utilisation d'outils PAT pour le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques

L'application des outils PAT connaît depuis plusieurs années une forte expansion pour le suivi et le contrôle en temps réel des procédés de fabrication des formes médicamenteuses. De nombreuses applications ont été rapportées dans la littérature, décrivant l'utilisation de différents outils à tous les niveaux de la chaîne de fabrication d'un produit pharmaceutique (Server *et al.*, 2009). Les opérations unitaires faisant intervenir des phénomènes physiques et chimiques sont des étapes critiques vis à vis de la qualité du produit et nécessitent un contrôle et un suivi particuliers. Du mélange de poudres à la granulation en voie sèche ou en voie humide, en passant par la lyophilisation, le séchage, la compression ou encore l'enrobage, toutes ces étapes peuvent intervenir dans le processus de fabrication d'un médicament. Les outils PAT peuvent également être utilisés pour le suivi de la fabrication du principe actif, pour l'identification et le contrôle des matières premières, ainsi que pour le contrôle du conditionnement final.

L'utilisation d'outils analytiques au cœur du procédé, permettant des mesures en ligne rapides et non destructives, permet un gain de temps remarquable par rapport aux contrôles actuellement réalisés. A titre d'exemple, dans le cas de l'identification des matières premières, les tests de vérification recommandés par la Pharmacopée peuvent être rapidement consommateurs de temps avec 15 à 30 min pour l'obtention d'une information spectrale infrarouge, 20 à 30 min pour connaître les propriétés d'absorption dans l'UV, 20 à 30 min pour réaliser un dosage par HPLC, 15 à 20 min pour déterminer le point de fusion ou alors 30 à 40 min pour déterminer la viscosité.

Le tableau I.1.1-1 regroupe les étapes unitaires pharmaceutiques les plus couramment rencontrées dans le processus de fabrication d'un médicament, pour lesquelles un contrôle et un suivi en temps réel peuvent être mis en place. Une liste de références est donnée à titre non exhaustif. Néanmoins, les applications publiées au cours de ces trois dernières années ont été recherchées afin de mettre en avant l'intérêt porté à cette approche PAT dans le domaine pharmaceutique.

Différents outils analytiques peuvent être utilisés pour réaliser des mesures *on-line* ou *in-line* des paramètres critiques ou tout simplement pour permettre d'améliorer la compréhension de la formulation et du procédé. Pour chaque opération unitaire, les outils PAT couramment employés sont également listés dans le tableau I.1.1-1.

**Tableau I.1.1-1**

Synthèse de l'utilisation des outils PAT pour le contrôle et le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques.

Opérations unitaires	Approche PAT	Outils PAT utilisés	Références
Mélange	Détermination de l'uniformité de mélange		De Beer <i>et al.</i> , 2008a Moes <i>et al.</i> , 2008
	Suivi <i>in-line</i> de la distribution et de l'homogénéité des excipients et du principe actif	PIR <sup>a</sup> Raman	Liew <i>et al.</i> , 2010 Vanarase <i>et al.</i> , 2010 Puchert <i>et al.</i> , 2011
	Détermination en temps réel de la fin de mélange		Sulub <i>et al.</i> , 2011
		FBRM <sup>b</sup> PIR Résonance par micro-onde <i>Spatial filter velocimetry</i> Emission acoustique	Rantanen <i>et al.</i> , 2005 Hansuld <i>et al.</i> , 2009 Burggraeve <i>et al.</i> , 2010 Huang <i>et al.</i> , 2010 Lourenço <i>et al.</i> , 2011
Compactage	Détermination de la porosité du compact et de la taille du grain en sortie de calibre	Imagerie chimique PIR	Lim <i>et al.</i> , 2011
Séchage	Suivi <i>in-line</i> de la teneur en eau du grain, à l'intérieur du lit d'air fluidisé Détermination en temps réel du temps optimal de séchage	PIR Résonance par micro-onde	Buschmüller <i>et al.</i> , 2008 Peinado <i>et al.</i> , 2011
Lyophilisation	Suivi <i>in-line</i> des étapes intermédiaires de formation du lyophilisat Détermination de la teneur en eau	PIR Raman	De Beer <i>et al.</i> , 2008b Grohganz <i>et al.</i> , 2010

<sup>a</sup> Proche Infrarouge; <sup>b</sup> *Focus Beam Reflectance Measurements*

**Tableau I.1.1-1** (suite)

Synthèse de l'utilisation des outils PAT pour le contrôle et le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques.

Opérations unitaires	Approche PAT	Outils PAT utilisés	Références
Extrusion à chaud	Suivi <i>in-line</i> de la composition de l'extrudat en principe actif et en formes polymorphes dans la filière ou à sa sortie	Raman	Tumuluri <i>et al.</i> , 2008 Saerens <i>et al.</i> , 2011
Sphéronisation / Extrusion / Fluidisation	Suivi <i>in-line</i> de la teneur en eau et en principe actif des granules Identification de la répartition et quantification des excipients et du principe actif	PIR Imagerie chimique PIR	Gendrin <i>et al.</i> , 2008 Mantanus <i>et al.</i> , 2010
Compression	Détermination de teneur en principe actif, de la dureté, de la porosité et des propriétés de dissolution des comprimés Suivi <i>in-line</i> de la teneur en principe actif, en excipients et en eau	PIR Raman Résonance par micro-onde LIF <sup>c</sup>	Blanco <i>et al.</i> , 2006 Shah <i>et al.</i> , 2007 Rosa <i>et al.</i> , 2008 Tabasi <i>et al.</i> , 2008a Domike <i>et al.</i> , 2010 Karande <i>et al.</i> , 2010 Corredor <i>et al.</i> , 2011
Enrobage	Suivi <i>in-line</i> de l'épaisseur, de la masse d'enrobage, de la teneur en principe actif déposé et des propriétés de dissolution Détermination en temps réel de la fin d'enrobage	PIR Raman TPI <sup>d</sup>	Andersson <i>et al.</i> , 2000 Perez-Ramos <i>et al.</i> , 2005 Romero-Torres <i>et al.</i> , 2006 May <i>et al.</i> , 2010 Müller <i>et al.</i> , 2010 Lee <i>et al.</i> , 2011

<sup>c</sup> *Light Induced Fluorescence*; <sup>d</sup> *Terahertz Pulsed Imaging*

La partie suivante est consacrée à la description des principaux outils PAT rencontrés pour suivre en temps réel une opération d'enrobage.

## **I.2. Les outils PAT appliqués au suivi d'une opération d'enrobage et de curing**

Pour répondre aux objectifs définis par la FDA, de nombreuses techniques d'analyse peuvent être intégrées au niveau des différentes étapes de fabrication pour en obtenir une meilleure compréhension et en assurer un suivi. L'optimisation et le contrôle des procédés s'appuient sur divers outils analytiques aussi bien optiques, chimiques, physiques que mathématiques. Actuellement, les spectroscopies vibrationnelles (Raman, proche infrarouge) occupent une place privilégiée dans le contexte du PAT. Ils constituent des méthodes de choix pour résoudre rapidement les problèmes d'analyse et de contrôle de la qualité du produit intervenant dans le processus de fabrication. D'autres outils PAT moins répandus existent également, telles l'imagerie térahertz, l'émission acoustique, ou la FBRM pour les mesures de taille de particules (Tableau I.1.1-1).

Les outils PAT les plus fréquemment rencontrés pour le suivi d'opération d'enrobage sont la spectroscopie proche infrarouge, la spectroscopie Raman et l'imagerie térahertz. Le principe, l'instrumentation et les avantages/inconvénients de chacun de ces trois outils sont décrits ci-dessous. Leurs applications seront détaillées indépendamment dans la suite de cette étude bibliographique.

### **I.2.1. Spectroscopie proche infrarouge**

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est une technique qui s'est révélée particulièrement adaptée pour la mise en place du PAT dans l'industrie pharmaceutique (Maurer et Leuenberger, 2009a).

#### ***I.2.1.1. Principe***

Cette technique est basée sur le principe de l'interaction de la matière avec un rayonnement électromagnétique. Ce dernier correspond à la propagation d'énergie grâce aux variations périodiques de fréquence ( $\nu$ ), d'un champ électrique ( $E$ ) et d'un champ magnétique ( $B$ ). D'après la mécanique quantique, le rayonnement électromagnétique peut être considéré comme un flux de particules, des photons, possédant une énergie ( $E$ ) proportionnelle à la fréquence du rayonnement, selon l'équation suivante :

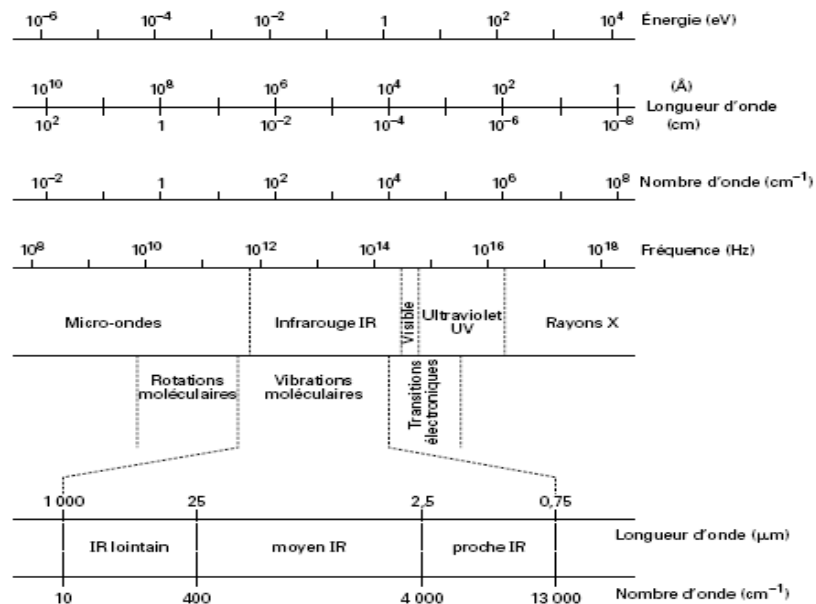
$$E = h \cdot \nu = h \cdot c / \lambda \quad \text{Eq. I-1}$$

$h$  représente la constante de Planck ( $6.63 \cdot 10^{-34}$  J.s),  $c$  la vitesse de la lumière et  $\lambda$  la longueur d'onde du rayonnement.

L'interaction matière-rayonnement peut schématiquement se diviser en trois classes de phénomènes : l'absorption, la diffusion et l'émission. Dans la région du PIR, sous l'effet d'une excitation photonique, les groupes fonctionnels absorbent la lumière de manière différente en fonction de sa longueur d'onde. D'après la loi de Beer-Lambert, l'absorbance  $A$  est reliée à la concentration de l'échantillon ( $C$ ), au trajet optique parcouru ( $l$ ) et au coefficient d'extinction molaire de l'échantillon ( $\epsilon$ ), à une longueur d'onde donnée, par la relation suivante :

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C \quad \text{Eq. I-2}$$

La région proche infrarouge couvre la plage des longueurs d'onde comprise en moyenne entre 800 et 2500 nm, ou entre 4000 et 12500  $\text{cm}^{-1}$ , située entre l'infrarouge moyen et le visible (Figure I.2.1-1).



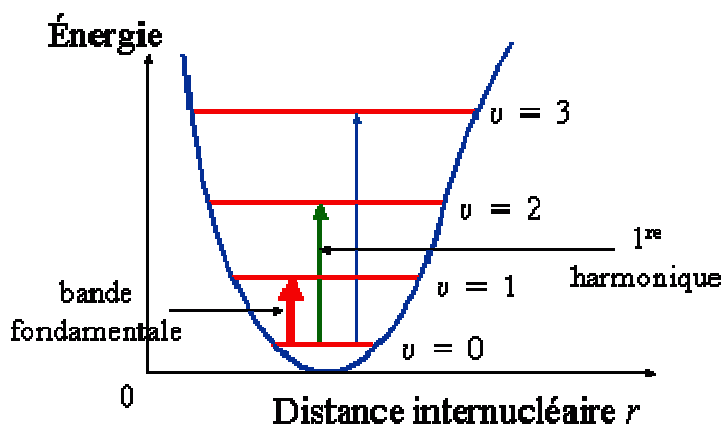
**Figure I.2.1-1.** Représentation des régions spectrales correspondantes au rayonnement électromagnétique.

Seules les vibrations résultantes d'une modification de moment dipolaire de la molécule provoquent un phénomène d'absorption dans la région du PIR. Les bandes d'absorption



survenant dans cette région sont liées aux harmoniques et aux combinaisons des modes de vibration moléculaire pour les liaisons C-H, N-H, S-H ou O-H. Elles sont issues des vibrations fondamentales des molécules observées dans le domaine de l'infrarouge moyen. Le signal PIR est par conséquent déformé par rapport à celui obtenu dans l'infrarouge moyen, les bandes sont moins intenses et plus larges.

Les liaisons chimiques peuvent être considérées comme des oscillateurs qui vibrent continuellement à des fréquences différentes en fonction de leur nature. Une modélisation de la courbe d'énergie de la molécule en fonction de la distance inter atomique permet de comprendre le principe de vibration de ces liaisons. Un modèle d'oscillateur anharmonique peut être appliqué pour obtenir une approximation des états vibrationnels des molécules réelles (Figure I.2.1-2). De plus amples détails peuvent être trouvés dans plusieurs ouvrages spécialisés (Bertrand et Dufour, 2006; Burns et Ciurczak, 2008).



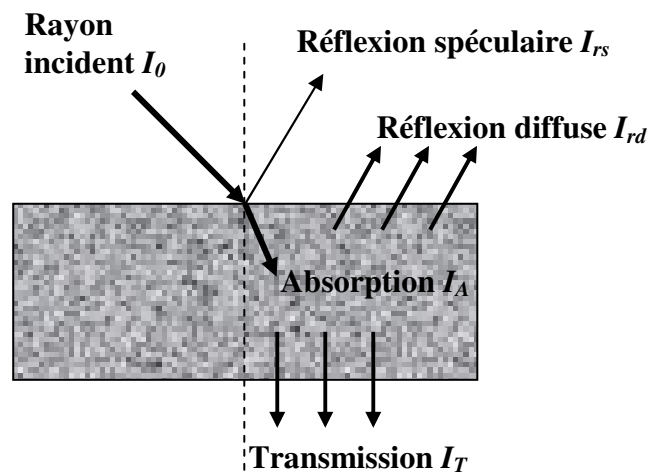
**Figure I.2.1-2.** Modèle anharmonique représentant les transitions vibrationnelles dues à l'absorption du rayonnement par la matière.

La vibration des liaisons chimiques correspond à des niveaux d'énergie discrets ou mode de vibration. A titre d'exemple, les atomes d'un groupement CH<sub>2</sub> peuvent vibrer de six manières différentes, correspondant à une vibration symétrique ou asymétrique, un étirement (*stretching*), un cisaillement (*scissoring*), une bascule (*rocking*), une agitation hors du plan (*wagging*) ou encore à une torsion (*twisting*) de la vibration. A chaque mode correspond une fréquence propre fondamentale et plusieurs autres fréquences associées aux harmoniques. Des bandes de combinaison peuvent apparaître dans le cas d'interaction entre les modes d'une

liaison particulière et ceux d'autres liaisons. Autrement dit, un spectre PIR renferme en fonction des longueurs d'onde considérées à la fois les harmoniques et les bandes de combinaison.

- **Modes de mesure en PIR**

Lorsqu'un faisceau lumineux atteint la surface d'un échantillon, il peut être absorbé, transmis ou réfléchi. La figure I.2.1-3 représente les différents chemins optiques qui peuvent être suivis par un rayon incident au contact d'un échantillon. Selon le principe de conservation de l'énergie, l'intensité totale du rayonnement incident ( $I_0$ ) est alors égale à la somme des intensités des rayonnements transmis ( $I_T$ ), réfléchi ( $I_R$ ) et absorbé ( $I_A$ ). En fonction des propriétés optiques de l'échantillon, différents modes de mesures en PIR peuvent être utilisés : mesure de la transmission ou mesure de la réflexion. En règle générale, les matériaux transparents sont analysés en transmission, tandis que les liquides opaques, les gels et les solides sont analysés en réflexion.



**Figure I.2.1-3.** Illustration des processus de la lumière au contact d'un échantillon.

La **mesure de la transmission** consiste à mesurer la lumière transmise à travers l'échantillon analysé. La transmittance  $T$  est définie comme étant le rapport d'intensité du rayon transmis et du faisceau lumineux incident. Elle est reliée à l'absorbance par la relation suivante :

$$A = \log (1/T) = \log (I_0/I_T) \quad \text{Eq. I-3}$$

La **mesure de la réflexion** consiste à mesurer l'intensité du rayon réfléchi. Deux phénomènes optiques peuvent être rencontrés lorsque la lumière est réfléchie par un échantillon de matière solide (Bertrand et Dufour, 2006) :

- la **réflexion spéculaire** ( $I_{rs}$ ) qui correspond à la lumière réfléchie directement en surface sans pénétrer à l'intérieur de l'échantillon,
- la **réflexion diffuse** ( $I_{rd}$ ) qui représente les phénomènes d'absorption, de réfraction, de diffraction et de réflexion multiple de la lumière entraînant sa dispersion dans toutes les directions, une fois l'échantillon pénétré. Cette composante est porteuse d'information sur la composition chimique de l'échantillon.

La réflectance  $R$  est définie comme étant le rapport d'intensité du rayon réfléchi de façon diffuse et du faisceau lumineux incident. Elle est également reliée à l'absorbance (pseudo absorbance) par la relation suivante :

$$A = \log (I/R) = \log (I_0/I_R) \quad \text{Eq. I-4}$$

Les études portant sur l'application de la SPIR pour le suivi d'enrobage ont révélé que les mesures réalisées en réflexion diffuse étaient plus aptes à détecter des changements, liés à une augmentation d'épaisseur d'enrobage, par rapport aux mesures réalisées en transmission (Moes *et al.*, 2008).

### ***1.2.1.2. Instrumentation***

De manière générale, un spectrophotomètre PIR est composé (Reich, 2005) :

- d'une source lumineuse,
- d'un monochromateur permettant de séparer les longueurs d'onde,
- d'un porte échantillon,
- d'un détecteur qui permet les mesures soit en mode réflectance soit en mode transmittance.

Il existe trois grandes familles d'appareils de spectroscopie PIR dont le principe de fonctionnement diffère au niveau de la dispersion de la source lumineuse et de la dispersion des signaux réfléchis ou transmis :

- les appareils séquentiels (spectrophotomètres à filtres optiques ou à monochromateur, systèmes AOTF (*Acousto-Optical Tunable Filter*)),
- les spectrophotomètres multicanaux (systèmes à barrette de diodes ou caméra),
- les spectrophotomètres multiplexés (instruments à transformée de Fourier).

La sélection de la technologie la mieux adaptée au suivi de procédé est basée sur la sensibilité, la rapidité d'acquisition et la facilité d'installation en ligne. Les spectrophotomètres à barrettes de diodes et les systèmes AOTF sont plus favorablement utilisés pour les applications en ligne en raison de leur rapidité d'acquisition et de leur robustesse. Contrairement à ces instruments, les spectrophotomètres à transformée de Fourier collectent simultanément toutes les longueurs d'onde améliorant le rapport signal sur bruit (avantage Multiplex ou de Fellgett). Ils possèdent par conséquent une meilleure sensibilité, ainsi qu'une gamme spectrale plus étendue. Pour ces raisons, ces appareils sont plus couramment employés *off-line* ou *at-line* pour l'identification des matières et des produits (Maurer et Leuenberger, 2009a).

### ***1.2.1.3. Avantages et inconvénients***

- **Avantages**

La SPIR présente de nombreux avantages, principalement sa rapidité d'acquisition spectrale de l'ordre de la seconde et sa nature non destructive. L'analyse des échantillons peut, par conséquent, être réalisée de façon non intrusive et être intégrée au cœur des procédés sans entraîner de perturbations majeures pour effectuer des mesures en temps réel. Le nombre d'échantillons analysés est alors largement supérieur à celui nécessaire pour les analyses *a posteriori*. Aucune ou très peu de préparation d'échantillon n'est requise réduisant ainsi les sources d'erreurs. Les échantillons peuvent ainsi être réutilisés pour d'autres tests (Luypaert *et al.*, 2007).

Cette technique permet à la fois la mesure d'échantillons solides et liquides, ne nécessitant qu'un changement de module ou de sonde en fonction du type d'échantillon. L'analyse dans des zones difficiles d'accès peut être réalisée par l'utilisation de fibres optiques sur de longues distances. Les mesures peuvent être effectuées dans des conditions «extrêmes» de température, d'humidité, de vibrations, autorisées par la robustesse des équipements actuels.

Parmi les outils PAT existants, la SPIR est un outil polyvalent et est la seule technique à posséder la capacité de suivre un grand nombre de procédés pharmaceutiques en temps réel (mélange, granulation, séchage, enrobage...). Elle permet d'effectuer des mesures des propriétés physiques et chimiques des échantillons analysés (Räsänen et Sandler, 2007; De Beer *et al.*, 2011). A partir de l'information spectrale PIR acquise, il est possible de conduire à la fois des études qualitatives et quantitatives.

- **Inconvénients**

Néanmoins, cette information spectrale PIR est une information multivariée qui nécessite l'utilisation d'outils mathématiques, statistiques et informatiques pour extraire l'information pertinente à partir des spectres acquis. La largeur et le chevauchement des bandes d'absorption, en raison de la nature vibrationnelle des liaisons chimiques dans le PIR, complexifient l'interprétation des spectres et entraînent un manque de corrélation structurale. De plus, les propriétés physiques des échantillons, telle la granulométrie, et les conditions environnementales lors de l'analyse peuvent influencer l'acquisition et augmenter la difficulté d'explication spectrale.

L'exploitation de l'information spectrale PIR nécessite une phase de calibration et de validation. Ces deux phases sont requises dès lors qu'un changement des paramètres du procédé, d'équipements ou de formulation intervient. Il est nécessaire d'analyser des échantillons représentatifs par une méthode de référence qui peut être consommatrice de temps, comme, par exemple, le dosage par HPLC ou la détermination de la teneur en eau par la technique de Karl Fischer (Räsänen et Sandler, 2007). La spectroscopie PIR n'est donc pas une mesure directe et requiert l'utilisation d'une approche statistique via des outils chimiométriques détaillés par la suite dans une partie indépendante (I.2.4. Outils chimiométriques pour le traitement de l'information spectrale)

### **I.2.2. Spectroscopie Raman**

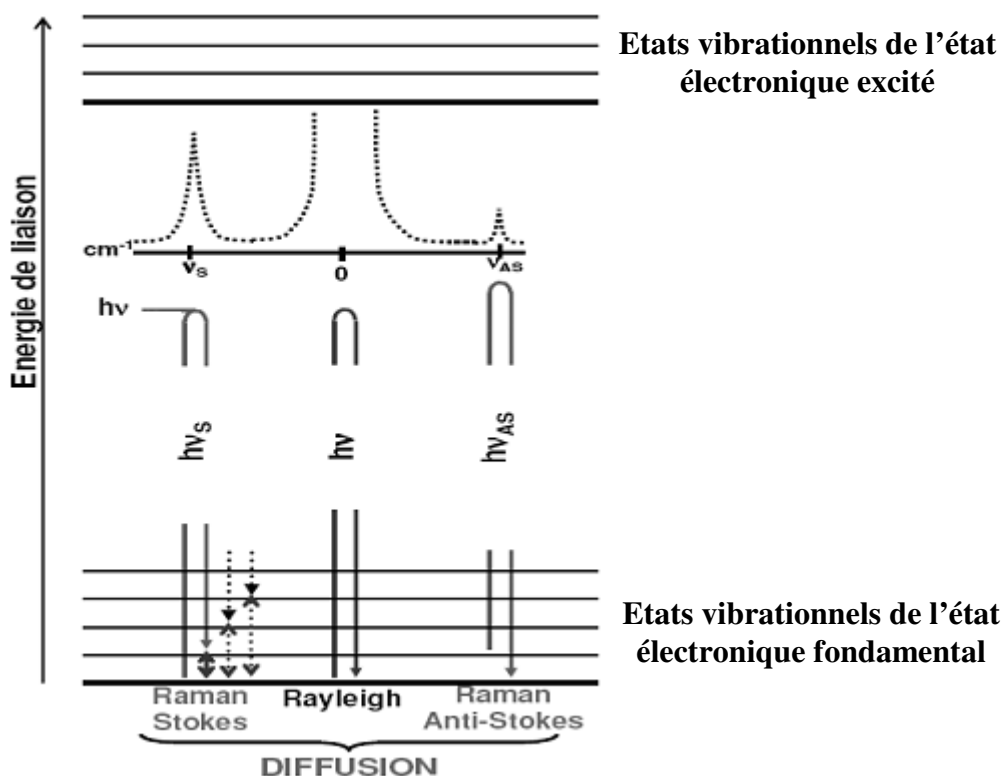
La spectroscopie Raman constitue une autre technique analytique qui connaît depuis peu un essor important pour l'application en ligne dans le domaine pharmaceutique, en raison des récentes avancées technologiques concernant les sources lasers (Rantanen, 2007).

### I.2.2.1. Principe

Il s'agit d'une méthode d'analyse fondée sur la diffusion de la lumière par l'échantillon à analyser, soumis à un rayonnement électromagnétique monochromatique de grande intensité.

Sous l'effet d'une radiation excitatrice, une fraction de photons est réfléchi, absorbée ou transmise par la matière analysée. Cependant, une fraction bien plus faible de photons est diffusée dans toutes les directions de l'espace.

Parmi ces photons diffusés, certains conservent la même énergie que les photons incidents ( $E = h \cdot \nu$ ). Il s'agit de la **diffusion Rayleigh** ou diffusion élastique (Figure I.2.2-1).



**Figure I.2.2-1.** Diagramme de Jablonski : évolution de l'énergie dans le cas du phénomène de diffusion.

Avec une probabilité beaucoup plus faible, certains photons diffusent de façon inélastique avec une légère perte ou un faible gain en énergie, correspondant à une transition vibrationnelle (Figure I.2.2-1). Dans le cas où l'énergie du photon diffusé est inférieure à celle du photon incident, le phénomène est appelé **effet Stokes** :

$$h \cdot \nu > h \cdot \nu_S \rightarrow h \cdot \nu_S = h \cdot \nu - h \cdot \nu_{final} \quad \text{Eq. I-5}$$

$\nu_S$  représente la fréquence de la radiation diffusée à l'état intermédiaire correspondant à l'effet Stokes et  $\nu_{final}$  représente la fréquence de la radiation diffusée à l'état final.

Lorsque l'énergie du photon diffusé est plus importante que celle du photon incident, le phénomène correspond alors à l'**effet anti-Stokes** :

$$h \cdot \nu < h \cdot \nu_S \rightarrow h \cdot \nu_{AS} = h \cdot \nu + h \cdot \nu_{final} \quad \text{Eq. I-6}$$

$\nu_{AS}$  représente la fréquence de la radiation diffusée à l'état intermédiaire correspondant à l'effet anti-Stokes.

Parmi la faible proportion de photons qui diffusent de façon inélastique (environ un photon sur  $10^8$  photons incidents), une fraction seulement correspond à l'effet anti-Stokes car peu de molécules sont présentes dans l'état excité requis (Jestel, 2005). Pour cette raison, les raies Stokes sont les plus couramment étudiées.

Chaque bande présente dans un spectre Raman peut être caractérisée par :

- sa position reliée à la fréquence d'un mode de vibration qui renseigne sur les espèces chimiques en présence dans l'échantillon,
- son intensité qui est proportionnelle à la concentration de la substance à l'origine de la diffusion Raman,
- sa largeur à mi hauteur qui fournit des informations sur la structure de l'échantillon.

Il est à noter que le déplacement des bandes en nombre d'onde peut dépendre de l'état de contrainte et ou de la température de l'analyse.

La spectroscopie Raman est complémentaire de la spectroscopie PIR, permettant de caractériser certains modes de vibration moléculaire au sein d'un matériau. Néanmoins, ces deux techniques se différencient par rapport à leur sensibilité relative vis à vis des groupes fonctionnels. La diffusion Raman est observée lorsque le mouvement de vibration étudié entraîne une variation de la polarisabilité moléculaire. La polarisabilité représente la facilité avec laquelle le nuage électronique peut se distordre sous l'effet d'un champ électrique appliqué. La spectroscopie Raman est donc plus efficace pour détecter des changements de

polarisation des squelettes homo ou hétéro-nucléaires facilitant ainsi la détection des changements de conformation, par exemple dans le cas de polymère avec une chaîne carbonée. Cette technique est particulièrement sensible pour les liaisons covalentes plus polarisables et moins sensible pour les liaisons polaires, pourvues d'un fort moment dipolaire, comme par l'exemple la molécule d'eau.

#### ***1.2.2.2. Instrumentation***

Une installation de spectroscopie Raman comporte typiquement (Barbillat *et al.*, 1999) :

- une source laser dont la longueur d'onde peut se situer dans l'ultraviolet, le visible ou le PIR,
- une platine porte échantillon, une optique de collection de la lumière diffusée et de couplage avec le dispositif d'analyse spectrale,
- un détecteur de rayonnement très sensible.

Différents types d'équipements Raman existent en fonction du choix de l'analyseur spectral :

- les spectrophotomètres Raman à transformée de Fourier qui utilisent un interféromètre.
- les spectrophotomètres Raman dispersifs qui utilisent un dispositif à réseaux de diffraction. Dans ce cas d'installation, il existe deux types de détecteurs : les détecteurs multicanaux, tels les CDD (*Charge Coupled Devices*) et les détecteurs monocanaux, tels les détecteurs InGaAs (Indium-Gallium-Arsenide).

Chaque technologie présente des avantages distincts et leur choix dépend de leurs applications (Vankeirsbilck *et al.*, 2002). Les équipements dispersifs possèdent une meilleure robustesse et sont mieux adaptés pour les suivis en ligne, tandis que les instruments à transformée de Fourier sont plus utilisés en tant qu'appareils de caractérisation et de contrôle en mode *off-line* ou *at-line* en raison de leur meilleure sensibilité, liée à l'avantage de Fellgett.

#### ***1.2.2.3. Avantages et inconvénients***

- **Avantages**

Grâce aux avancées technologiques, la spectroscopie Raman est de mieux en mieux implantée dans l'industrie pharmaceutique et répond à l'attente de la FDA en termes d'approche PAT (Rantanen, 2007). Aucune préparation d'échantillon n'est requise avant analyse. La



méthode est non destructive et non intrusive permettant l'intégration d'une sonde directement au cœur des procédés. L'utilisation de fibres optiques permet d'effectuer des analyses à distance et dans des zones de production difficiles d'accès.

L'étude des solutions aqueuses est rendue possible puisque l'eau diffuse très peu en Raman. Les informations apportées par la spectroscopie Raman sont étendues puisqu'elle permet l'identification de phases ou de composés chimiques, la caractérisation des matériaux et l'étude des systèmes polymorphes (Vankeirsbilck *et al.*, 2002). De plus, la spectroscopie Raman est particulièrement adaptée pour l'étude des polymères organiques. En effet, les bandes Raman correspondant aux liaisons -C-C-, -C=C- et -C=O, formant l'essentiel des chaînes polymère, sont très sensibles aux changements de conformation et de cristallinité de celles-ci à l'intérieur du polymère (Hsu, 2006).

Une information à la fois qualitative et quantitative peut être extraite de la signature Raman d'un échantillon. Pour ces raisons, cette technique est de plus en plus souvent utilisée pour le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques (De Beer *et al.*, 2011).

- **Inconvénients**

Toutefois, certains inconvénients sont à lister et peuvent freiner l'utilisation de la spectroscopie Raman. Des phénomènes de fluorescence peuvent se produire lors de l'analyse de certains échantillons, qui se traduit par l'excitation de la matière à un niveau d'énergie supérieur et par l'émission de photons. La fluorescence a pour conséquence de masquer l'effet Raman en provoquant une diminution de l'intensité des spectres. Ce phénomène peut être atténué par le *photobleaching* (ou photoblanchiment) des produits fluorescents qui est lié à l'irradiation de l'échantillon par la source lumineuse utilisée pendant un laps de temps (Kauffman *et al.*, 2007). Les conditions environnementales lors de l'acquisition doivent être contrôlées pour limiter ces phénomènes. L'échauffement local de l'échantillon pendant la mesure peut provoquer l'émission de corps noir ou sa décomposition (De Beer *et al.*, 2011).

L'interprétation des spectres Raman est également soumise à l'utilisation d'outils chimiométriques, détaillés par la suite dans une partie indépendante (I.2.4. Outils chimiométriques pour le traitement de l'information spectrale). Pour pouvoir réaliser des suivis quantitatifs, il est souvent nécessaire de prétraiter les spectres Raman et de les calibrer par rapport à des valeurs de référence.

### I.2.3. Imagerie térahertz

Dans le contexte actuel du PAT, l'imagerie térahertz s'inscrit comme un outil supplémentaire permettant de caractériser des excipients et des principes actifs et d'obtenir des informations rapides et précises sur la forme solide étudiée (Zeitler *et al.*, 2007b).

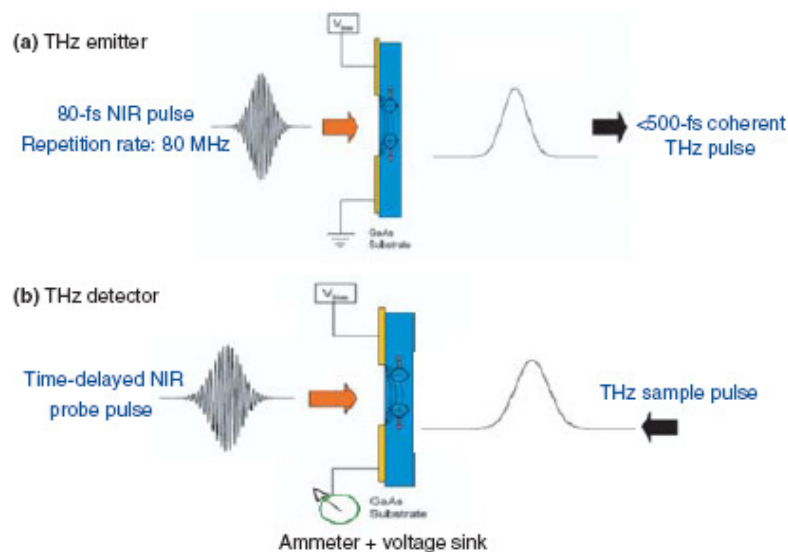
#### *I.2.3.1. Principe*

La gamme des radiations térahertz se situe entre deux régions spectrales : les micro-ondes et l'infrarouge (Figure I.2.1-1). La région spectrale du térahertz, ou infrarouge lointain couvre les fréquences comprises entre 0.1 et 4 THz ou 3.3 et 133  $\text{cm}^{-1}$  (Shen, 2011). Jusqu'ici peu exploré en raison de l'absence de sources et de détecteurs, ce domaine est aujourd'hui en plein essor. La spécificité du térahertz consiste en la détection des vibrations intermoléculaires, contrairement aux techniques classiques vibrationnelles qui mettent en évidence des vibrations intramoléculaires. En raison de la faible fréquence des radiations, le térahertz permet de détecter ces vibrations intermoléculaires, telles les liaisons hydrogène, ou les variations de mailles cristallines au sein de matériaux cristallins.

L'imagerie térahertz pulsée (*Terahertz Pulsed Imaging*, TPI) est basée sur le même principe que la spectroscopie térahertz pulsée (*Terahertz Pulsed Spectroscopy*, TPS), faisant intervenir un laser ultra rapide, de l'ordre de la femtoseconde ( $10^{-15}$  s) pour générer et détecter les impulsions des radiations térahertz.

La **génération** d'impulsions électromagnétiques térahertz consiste en un dispositif semi-conducteur ou photocommutateur. Deux contacts métalliques sont déposés à la surface d'un matériau photoconducteur, généralement un matériau semi-conducteur GaAs, d'une part pour appliquer un champ électrique statique et d'autre part pour aménager une antenne. Après illumination par le laser femtoseconde, des paires électrons-trous sont créées dans le matériau à l'endroit où le faisceau optique est focalisé. Les électrons sont alors accélérés par la présence du champ électrique pour former un courant transitoire. La présence de ce courant très bref entraîne alors l'émission d'un rayonnement électromagnétique dans la bande térahertz (Mounaix, 2010). Le principe de génération d'impulsion térahertz est représenté par la figure I.2.3-1a.

La **détection** d'impulsions térahertz s'appuie sur le principe inverse de la génération d'impulsion. L'impulsion térahertz absorbée, transmise ou réfléchiée par l'échantillon analysé est focalisée sur le semi-conducteur grâce à un système optique, une lentille hémisphérique d'indice de réfraction similaire au matériau semi-conducteur (Zeitler et Gladden, 2008). Le champ électrique créé au niveau du détecteur génère à son tour un courant dans l'antenne réceptrice et peut être mesuré. Le principe de détection d'impulsion térahertz est schématisé par la figure I.2.3-1b.

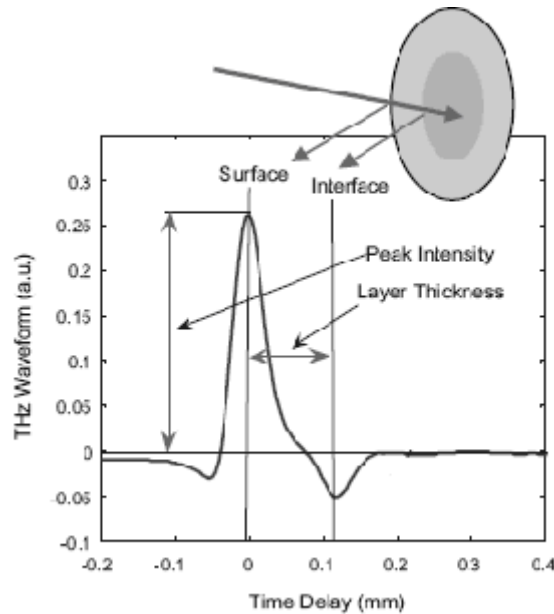


**Figure I.2.3-1.** Génération (a) et détection (b) de radiations térahertz pulsées (Cogdill *et al.*, 2006).

Par ailleurs, le système de génération/détection de l'onde térahertz permet la conservation de la cohérence de l'onde, c'est à dire son amplitude et sa phase. Un traitement spectral adapté consiste à réaliser une transformée de Fourier du signal acquis dans le domaine temporel suivi d'une normalisation par rapport à un spectre de référence, ce qui permet d'obtenir un spectre en amplitude et en phase dans le domaine des fréquences. L'indice de réfraction et le coefficient d'absorption  $\alpha$  de l'échantillon peuvent ainsi être déterminés (Ashworth *et al.*, 2009).

A partir d'un signal térahertz, l'épaisseur d'enrobage ( $d_{coat}$ ) peut être déterminée. La mesure de la différence de temps de parcours ( $\Delta t$ ) entre l'impulsion térahertz réfléchiée à la surface de l'échantillon et le signal réfléchi à l'interface enrobage-noyau renseigne en effet sur l'épaisseur de la couche traversée (Eq. I-7). Le schéma représenté sur la figure I.2.3-2 permet de

visualiser le principe de détermination de l'épaisseur d'enrobage à partir d'une impulsion térahertz.



**Figure I.2.3-2.** Représentation schématique du principe de détermination d'épaisseur d'enrobage d'un comprimé par TPI (figure adaptée d'après Shen, 2011).

L'épaisseur d'enrobage est définie selon l'équation suivante (Ho *et al.*, 2007) :

$$2.d_{coat} = \Delta t.c/n \quad \text{Eq. I-7}$$

$n$  représente l'indice de réfraction du milieu traversé et  $c$  correspond à la vitesse de la lumière.

De plus, la présence d'échos dans le signal réfléchi témoigne d'un changement d'indice de réfraction du milieu analysé et d'interface au sein de l'échantillon (Mouraix, 2010). Le signe positif ou négatif du signal réfléchi à l'interface est révélateur d'un changement d'indice de réfraction du milieu traversé. Un pic négatif correspond à une valeur d'indice de réfraction plus faible et réciproquement (Maurer et Leuenberger, 2009b). Cette analyse temporelle d'une impulsion térahertz permet par conséquent de déterminer la structure interne de formes solides de façon non destructive.

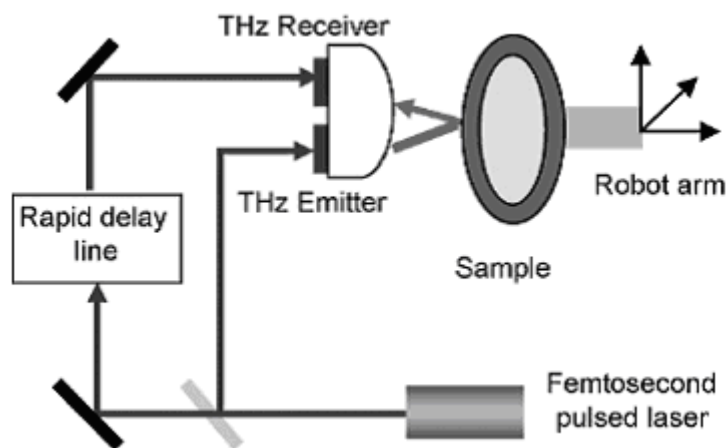
Un deuxième paramètre peut également être extrait du signal térahertz déconvolué, il s'agit du TEFPS (*Terahertz Electric Field Peak Strength*). Il est relié aux propriétés physico-chimiques de l'échantillon analysé. Ce paramètre exprimé en pourcentage est déterminé à partir

du signal réfléchi à la surface de l'enrobage (*Peak intensity*, Figure I.2.3-2), normalisé par rapport à l'amplitude de l'impulsion térahertz incidente d'une référence (Ho *et al.*, 2008).

L'imagerie térahertz à la différence des spectroscopies vibrationnelles unidirectionnelles permet d'obtenir des informations tridimensionnelles de l'échantillon analysé. En effet, une image est reconstituée à partir de chacun des points acquis sur l'ensemble de la surface étudiée. En plus des informations dimensionnelles de l'échantillon, chaque point correspond à un spectre térahertz enregistré en fonction du délai temporel entre les impulsions générées et détectées. L'uniformité et l'épaisseur d'enrobage peuvent ainsi être déterminées sur l'ensemble du comprimé analysé (Ho *et al.*, 2007).

### I.2.3.2. Instrumentation

Le schéma représenté sur la figure I.2.3-3 décrit une installation typique d'imagerie térahertz résolue en temps. L'analyse de formes courbes, comme les comprimés, est rendue possible par l'utilisation d'un système robotisé sur lequel est fixé l'échantillon. La totalité de la forme à analyser peut ainsi être étudiée.

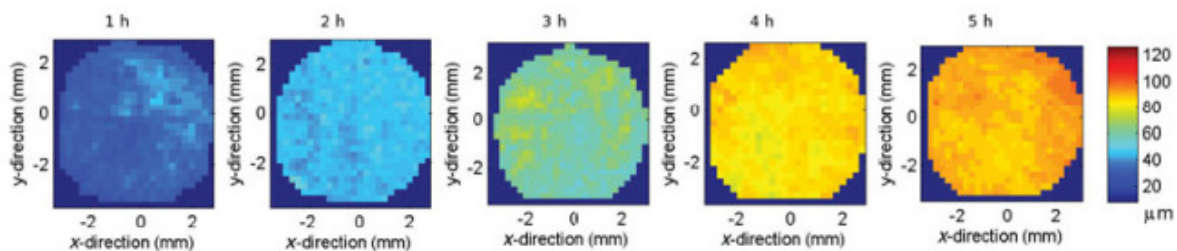


**Figure I.2.3-3.** Représentation schématique d'un système d'imagerie térahertz pulsée résolue en temps (Shen, 2011).

Actuellement, seule la société TeraView (Cambridge, Royaume Uni) commercialise cette technologie. Deux types d'appareils ont été développés dont le premier permet de réaliser des mesures en mode *off-line* grâce au système de bras robotisé. Le deuxième appareil est pour l'instant en cours d'expérimentation en vue de réaliser des mesures *in-line* grâce à une sonde

fixée à l'extérieur d'une turbine d'enrobage et reliée à la partie spectroscopique. Dans les deux cas, des mesures ponctuelles ou une cartographie de l'échantillon peuvent être obtenues avec une précision des valeurs d'épaisseur de l'ordre du micromètre et une résolution spatiale d'environ 200  $\mu\text{m}$ , correspondant à l'espacement entre chaque pixel.

Un exemple de cartographie d'épaisseur d'enrobage, pour une face de plusieurs comprimés prélevés au cours d'une opération d'enrobage, est illustré par la figure I.2.3-4. Ces représentations permettent une visualisation directe de la répartition de l'enrobage sur la forme solide, ainsi que la meilleure compréhension de l'évolution du dépôt d'enrobage.



**Figure I.2.3-4.** Cartographie de l'épaisseur d'enrobage, obtenue par TPI, à partir de comprimés prélevés au cours d'une opération d'enrobage, toutes les heures entre 1 et 5 h (May *et al.*, 2010).

### *1.2.3.3. Avantages et inconvénients*

- **Avantages**

Les avantages liés à l'utilisation des rayonnements térahertz sont multiples. Les radiations térahertz sont capables de pénétrer la matière organique ou inorganique sans causer de dommage, contrairement aux rayons ionisants comme les rayons X. Ces radiations permettent également de traverser des milieux opaques dans le domaine visible. De nombreuses molécules présentent une signature spectrale spécifique non détectable dans d'autres parties du spectre électromagnétique, comme l'infrarouge ou le PIR. Des informations physiques sur les formes polymorphes de principes actifs sont accessibles de façon directe et non destructive (Wu *et al.*, 2007). De plus, l'échantillon ne subit aucun échauffement puisque la puissance de l'onde émise est de l'ordre du micro watt (Zeitler et Gladden, 2008).

L'utilisation de l'imagerie térahertz constitue un réel intérêt pour la caractérisation de la structure interne des formes solides pharmaceutiques, de façon précise, non destructive et rapide. Elle peut également fournir une information sur la distribution spatiale de l'enrobage

pour l'ensemble de l'échantillon (figure I.2.3-4). Aucune préparation d'échantillon n'est nécessaire et la plupart des formes solides pharmaceutiques peuvent être analysées (comprimés enrobés, comprimés multicouches, gélules) (Zeitler *et al.*, 2007a).

L'avantage majeur de cette technique dans le contexte du PAT est son aspect quantitatif puisque l'épaisseur de la structure analysée est directement mesurée à partir du délai de réponse des impulsions térahertz. Contrairement aux techniques spectroscopiques précédemment décrites, aucune calibration par une méthode de référence n'est donc nécessaire.

- **Inconvénients**

Le calcul de l'épaisseur est dépendant de l'indice de réfraction du matériau analysé. Cet indice est à mesurer au préalable et une mauvaise estimation peut fausser les valeurs d'épaisseur. D'autres inconvénients de cette technique restent sa faible résolution spatiale, de l'ordre de 200  $\mu\text{m}$ , liée à la diffraction de la lumière et sa limite de détection dans le cas de couches minces inférieures à 35  $\mu\text{m}$  (Cogdill *et al.*, 2007). Le coût des sources laser limite encore l'utilisation de la spectroscopie térahertz pour les applications de suivi en ligne et sa commercialisation dans le milieu industriel.

#### **I.2.4. Outils chimiométriques pour le traitement de l'information spectrale**

Le caractère multivarié, lié au nombre de longueurs d'onde important des données spectrales, ne permet pas d'analyser et d'interpréter directement les spectres acquis. Afin d'extraire une information pertinente, il est nécessaire d'utiliser des outils chimiométriques.

La chimiométrie se définit comme l'utilisation d'outils mathématiques, statistiques et informatiques dont le but est de faire ressortir des informations obtenues à partir de données analytiques (Wold et Sjöström, 1998). Différentes méthodes chimiométriques ont été développées afin de répondre aux attentes de traitement de données spectrales. Dans le cadre de l'initiative PAT qui s'appuie sur des techniques analytiques multivariées comme la SPIR ou la spectroscopie Raman, ces méthodes ont un rôle central (Rajalahti et Kvalheim, 2011). La chimiométrie intervient alors pour le traitement des données qui peut être :

- qualitatif avec l'utilisation de méthodes exploratoires ou de classification,
- quantitatif pour la prédiction des données à partir de régressions mathématiques.

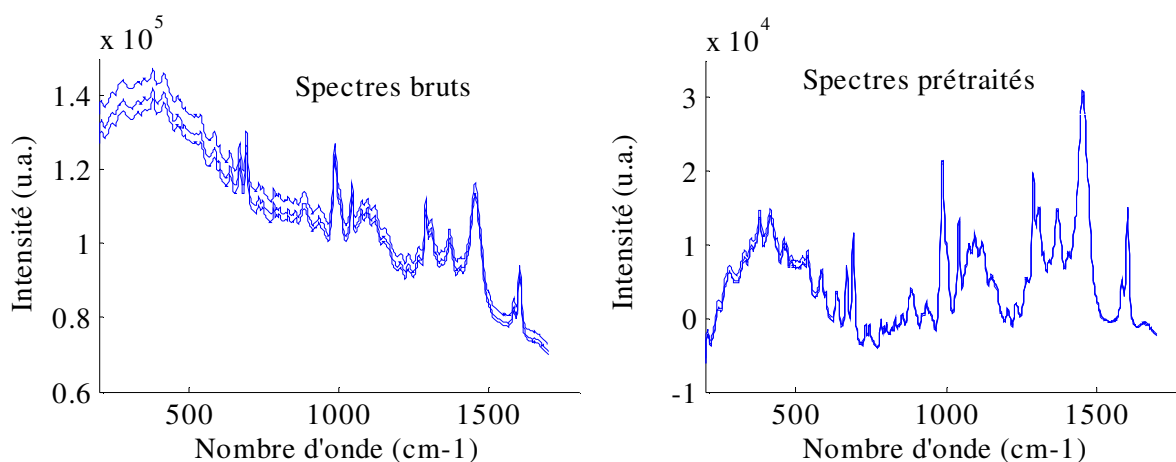
Néanmoins, avant toute analyse qualitative ou quantitative, l'information spectrale nécessite d'être corrigée afin de diminuer toute influence externe à celle des propriétés de l'échantillon analysé.

#### ***1.2.4.1. Prétraitements***

L'acquisition spectrale peut être perturbée par les variations de trajet optique ou par le bruit aléatoire qui reflète par exemple des phénomènes de diffusion de la lumière. Ces phénomènes parasites peuvent provenir des propriétés physiques de l'échantillon ou de l'appareillage spectroscopique utilisé. Des corrections mathématiques, ou prétraitements, sont par conséquent nécessaires pour les atténuer voire les éliminer et mettre en relief les informations importantes (Zeaiter *et al.*, 2005). Une description des prétraitements les plus couramment rencontrés est donnée ci-dessous.

- **Correction de ligne de base**

La correction de la ligne de base consiste à soustraire les variations incontrôlées, le bruit de fond, au signal observé porteur de l'information chimique et physique de l'échantillon analysé. Différents algorithmes mathématiques ont été développés pour modéliser ce bruit de fond, essentiellement dans le cas d'acquisitions Raman où des produits fluorescents provoquent une variation de la ligne de base (Eilers, 2004; Zhao *et al.*, 2007). A titre d'exemple, la figure I.2.4-1 représente des spectres Raman avant et après correction de la ligne de base.



**Figure I.2.4-1.** Exemple de la correction de ligne de base à partir de spectres Raman bruts.



- **Normalisation**

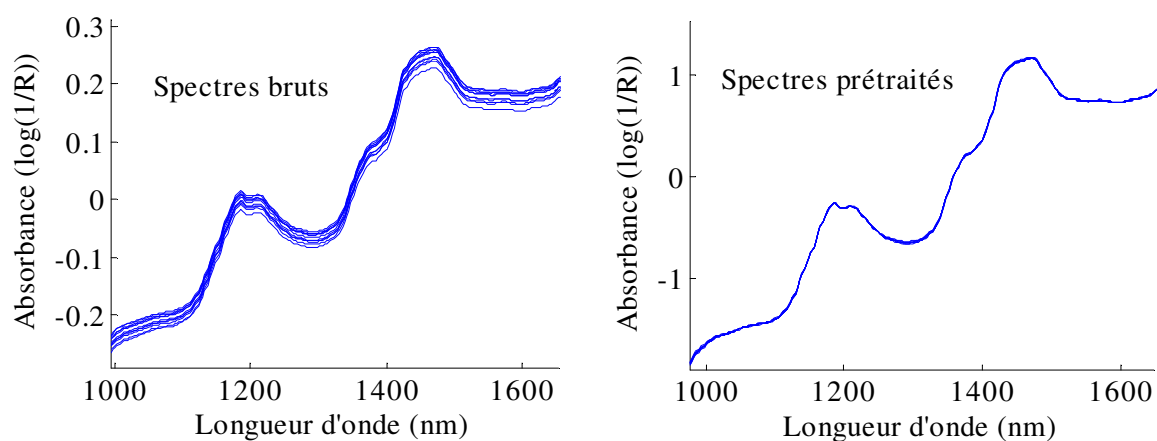
Ce prétraitement permet de rectifier la variation de trajet optique qui est dépendant de la distribution granulométrique des particules et de l'homogénéité de l'échantillon. La valeur de chaque variable d'indice  $j$  d'un spectre  $x$  est divisée par une constante  $a$ , selon l'équation suivante (Bertrand et Dufour, 2006) :

$$x_{cor_j} = x_j / a \quad j = 1, \dots, p \quad \text{Eq. I-8}$$

$x_{cor_j}$  représente la longueur d'onde corrigée d'indice  $j$  et  $p$  le nombre de longueur d'onde.

- **SNV (Standard Normal Variate)**

Le prétraitement SNV permet de s'affranchir en partie de la granulométrie des composés, de corriger l'effet de diffusion des spectres par rapport aux longueurs d'onde et de réduire la variabilité de mesure engendrée par le mouvement de la matière analysée. Cette correction est en effet très utilisée pour corriger les spectres acquis en ligne. Un exemple de spectres PIR prétraités par une SNV est représenté sur la figure I.2.4-2.



**Figure I.2.4-2.** Exemple du prétraitement SNV à partir de spectres PIR bruts.

Mathématiquement, chaque spectre est corrigé en soustrayant la moyenne ( $\bar{x}$ ) et divisant par l'écart type du même spectre (Barnes *et al.*, 1989), selon l'équation suivante :

$$x_{cor_j} = (x_j - \bar{x}) / \sqrt{\sum_{k=1}^p (x_k - \bar{x})^2 / (p-1)} \quad \text{avec } \bar{x} = \frac{1}{p} \sum_{k=1}^p x_k \quad \text{Eq. I-9}$$

- **MSC (Multiple Signal Correction ou Multiple Scatter Correction)**

Le prétraitement MSC ou correction multiple de la réflexion diffuse permet de s'affranchir en partie des problèmes de diffusion, en corrigeant à la fois la pente et le décalage de la ligne de base. Une pente  $b$  et une ordonnée à l'origine  $a$  sont estimées par régression linéaire à partir d'un spectre de référence, généralement le spectre moyen, d'après la relation exposée ci-dessous :

$$x_i = a_i + b_i \bar{x}_i + e_i \quad \text{Eq. I-10}$$

$e_i$  représente les résidus obtenus par les différences entre chaque spectre et le spectre moyen, non modélisées par la régression.

Pour obtenir le spectre corrigé, l'ordonnée à l'origine est soustraite à chaque point puis chaque valeur est divisée par la pente, selon l'équation suivante :

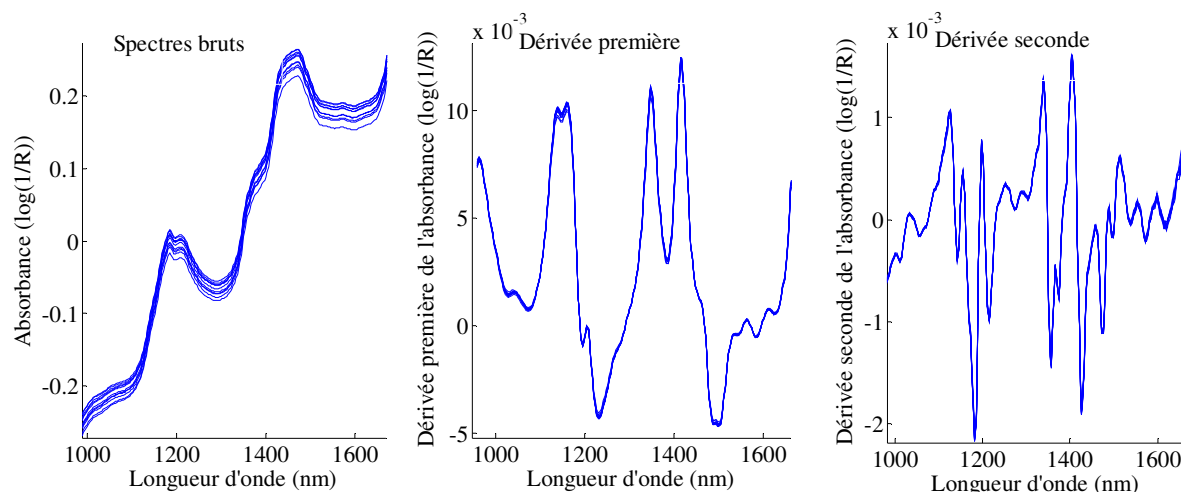
$$x_{cor_{ij}} = (x_{ij} - \hat{a}_i) / \hat{b}_i \quad \text{Eq. I-11}$$

L'indice  $i$  porte sur le nombre de spectres. Les coefficients  $\hat{a}_i$  et  $\hat{b}_i$  sont respectivement les estimations de l'ordonnée à l'origine et de la pente.

- **Dérivation et lissage**

La dérivation par rapport à la longueur d'onde permet une déconvolution des spectres, particulièrement utile en présence de chevauchement des bandes spectrales.

Une dérivée première ou une dérivée seconde sont souvent utilisées. Dans le premier cas, la dérivée première permet de corriger les effets de variations de ligne de base indépendantes de la longueur d'onde, tandis qu'une dérivée seconde permet en plus de corriger la pente de la ligne de base. Néanmoins, un effet indésirable de la dérivation est l'augmentation du bruit aléatoire du signal. Un lissage est généralement associé, dont le plus fréquemment employé est celui de Savitsky et Golay (Savitsky et Golay, 1964). Un exemple de dérivée première et de dérivée seconde appliquées à des spectres PIR bruts est représenté sur la figure I.2.4-3.



**Figure I.2.4-3.** Exemple des prétraitements dérivée première et dérivée seconde, associés à un lissage, appliqués à des spectres PIR bruts.

### ***1.2.4.2. Analyse qualitative***

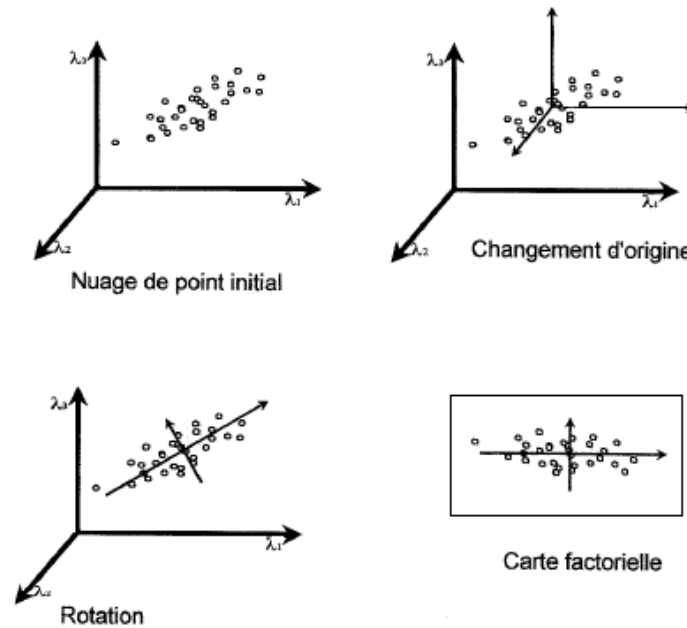
L'analyse qualitative des données spectrales se décline en deux principaux objectifs :

- la description des données par une méthode exploratoire,
- la classification des données par des méthodes supervisées ou non supervisées.

#### 1.2.4.2.1. Méthode exploratoire : analyse en composantes principales (ACP)

La méthode exploratoire a pour but de mettre en évidence l'information intrinsèque contenue dans les spectres sans nécessiter de valeurs de référence. La méthode la plus couramment employée est l'analyse en composantes principales (ACP). Elle est généralement recommandée en tant qu'étape initiale avant toute analyse multivariée (Wold *et al.*, 1987). L'ACP permet de réduire le nombre de variables (longueurs d'onde) tout en conservant le maximum d'information pertinente. Elle se décompose en trois étapes, présentées schématiquement sur la figure I.2.4-4.

Cette méthode permet d'obtenir une carte factorielle des spectres à partir (i) de la projection des spectres dans l'espace des variables, (ii) du centrage des données qui permet un changement de l'origine et (iii) de la construction d'un nouveau repère, par rotation des données, qui est défini par de nouveaux axes représentant la plus grande source de variabilité spectrale.



**Figure I.2.4-4.** Principe de l'analyse en composantes principales (Bertrand et Dufour, 2006).

Ces nouveaux axes, appelés composantes principales sont des combinaisons linéaires des variables d'origine et sont orthogonaux entre eux. La première composante représente la variabilité maximale des données parmi l'ensemble des combinaisons linéaires possibles, chaque composante suivante décrit la variabilité restante. L'ACP se traduit par la décomposition d'une matrice de spectres ( $X$ ) en une matrice des *scores* ( $T$ ), une matrice des *loadings* ( $P$ ) et une matrice des résidus ( $E$ ) selon la relation suivante :

$$X = T.P' + E = t_1p_1' + t_2p_2' + \dots + t_kp_k' + E \quad \text{Eq. I-12}$$

Les *scores* représentent les coordonnées de chaque spectre dans le nouveau repère formé par les composantes principales. Leur visualisation permet de mettre en évidence des populations ou des groupes différents.

Les *loadings* correspondent au poids de chaque variable dans le nouveau repère. Leur visualisation permet de comprendre l'influence de chaque variable sur la construction des composantes principales.

#### I.2.4.2.2. Méthodes de classification

La classification des données a pour objectif de regrouper les données présentant les mêmes caractéristiques et ainsi de les discriminer les unes par rapport aux autres. Les méthodes de classification peuvent être d'une part non supervisées (propriétés des données initialement

non connues), comme l'ACP ou d'autre part supervisées (propriétés des données prédéfinies). Dans ce dernier cas, une analyse discriminante peut être d'une part réalisée à partir de techniques comme l'analyse factorielle discriminante et d'autre part à partir d'algorithmes de type SIMCA (*Soft Independent Modelling of Class Analogies*) (Brereton, 2009). L'utilisation d'algorithmes de type SVM (*Support Vector Machines*) peut également servir pour mettre en évidence des classes de population différentes (Li *et al.*, 2009).

Les méthodes de classification peuvent intervenir, par exemple, dans le cas d'un suivi de mélange de poudre lors de la détection du temps optimal de mélange. Les spectres acquis sont comparés jusqu'à atteindre une stabilisation ou un regroupement de l'information spectrale correspondant à l'homogénéité du mélange.

#### ***1.2.4.3. Analyse quantitative***

L'analyse quantitative permet de corrélérer les informations spectrales (matrice  $X$ ) aux propriétés physico-chimiques de l'échantillon analysé (variable  $y$ ) qui sont accessibles par des méthodes de référence (chromatographie HPLC, spectrométrie UV,...). La liaison entre la variable à prédire et les spectres ou variables explicatives peut être établie à partir d'une régression linéaire. La régression PLS (*Partial Least Squares* ou *Projection to Latent Structure*) est la méthode la plus couramment rencontrée, permettant de créer un modèle associant chaque spectre à une valeur cible (Wold *et al.*, 2001). Par ailleurs, des régressions non linéaires, par exemples des algorithmes de type SVM, peuvent être aussi utilisées pour modéliser les données spectrales à partir de valeurs de références (Thissen *et al.*, 2004).

Dans le cas de ce travail, la construction de modèles prédictifs a été réalisée à partir de la régression PLS, outil chimiométrique le plus couramment rencontré. Une explication détaillée est fournie ci-dessous.

##### **1.2.4.3.1. Régression PLS (*Partial Least Squares*)**

Le principe de la PLS est basé sur la recherche d'une relation linéaire entre les données spectrales et la valeur de référence, décrite par la relation suivante :

$$y = X.b + f \qquad \text{Eq. I-13}$$

$b$  représente la matrice des coefficients de régression et  $f$  le vecteur des résidus associé au vecteur  $y$ .

Pour établir cette relation, la première étape de la régression PLS consiste en la décomposition simultanée de la première composante principale de  $X$  et de  $y$ , selon les équations suivantes :

$$X = t_1 \cdot p_1' + E \quad \text{Eq. I-14}$$

$$y = u_1 \cdot c_1' + f \quad \text{Eq. I-15}$$

$t$  et  $u$  correspondent respectivement aux matrices des *scores* de  $X$  et  $y$ .  $p$  et  $c$  représentent respectivement les matrices des *loadings* de  $X$  et  $y$ . L'indice des *scores* et des *loadings* correspond à la composante principale considérée.

Le but est d'optimiser la relation entre  $u_1$  et  $t_1$  en maximisant la covariance de ces deux vecteurs. Une ACP est réalisée simultanément sur  $X$  et  $y$  afin que  $y$  guide la décomposition de  $X$  pour calculer  $t_1$  et que  $X$  permette la décomposition de  $y$  pour calculer  $u_1$ .

L'étape suivante correspond à la décomposition des matrices de résidus  $E$  et  $f$ , selon un principe identique. Un calcul itératif est ensuite effectué sur chaque composante principale. Différents algorithmes ont été développés pour appliquer cette démarche mathématique, notamment les algorithmes NIPALS ou SIMPLS (Naes *et al.*, 2002).

#### I.2.4.3.2. Validation du modèle prédictif

La mise en place d'un modèle prédictif s'effectue en plusieurs phases : la calibration, la validation et la prédiction. La calibration est réalisée à partir des données spectrales et des valeurs de référence, grâce à la régression PLS. La validation et la prédiction consistent à évaluer la fiabilité de la calibration à prédire des jeux de données indépendantes n'ayant pas servi à la construction de la calibration. Différents critères permettent de juger la qualité du développement du modèle de calibration (Roggo *et al.*, 2007).

Un premier critère d'évaluation est le calcul de l'erreur de calibration ou RMSEC (*Root Mean Square Error of Calibration*), en utilisant les données issues de la calibration, définie par l'équation suivante (Naes *et al.*, 2002) :

$$RMSEC = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\hat{y}_i - y_i)^2 / (N - A - 1)} \quad \text{Eq. I-16}$$

$\hat{y}_i$  et  $y_i$  correspondent respectivement aux valeurs calculées par la régression et mesurées par la méthode de référence.  $N$  est le nombre de spectres du jeu de données de calibration et  $A$  représente le nombre de composantes principales utilisées dans le modèle de régression.

Une méthode de validation croisée (*cross validation*) est généralement préférée. L'erreur est calculée en retirant successivement des échantillons du jeu de données de la calibration. Différents modes de validations croisées existent, variant en fonction de la sélection des données : retirées individuellement (*leave one out*) ou de façon aléatoire par blocs (*random subset*). Cette erreur nommée RMSECV (*Root Mean Square Error of Cross Validation*) est définie par l'équation suivante (Naes *et al.*, 2002) :

$$RMSECV = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\hat{y}_{cv,i} - y_i)^2 / N} \quad \text{Eq. I-17}$$

$\hat{y}_{cv,i}$  correspond à la valeur calculée par la méthode de validation croisée.

Une erreur de prédiction est également indicatrice de la qualité du développement du modèle de calibration et est calculée à partir de données indépendantes à la. Cette erreur ou RMSEP (*Root Mean Square Error of Prediction*) est donnée par l'équation suivante (Naes *et al.*, 2002) :

$$RMSEP = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_p} (\hat{y}_i - y_i)^2 / N_p} \quad \text{Eq. I-18}$$

$N_p$  représente le nombre de spectres issus du jeu de données de prédiction.

Suite à la présentation des outils PAT, la partie suivante est consacrée à l'opération d'enrobage et aux applications de ces différents outils PAT pour le suivi de ce procédé.

### **I.3. L'application de la démarche PAT pour le suivi d'une opération d'enrobage**

#### **I.3.1. L'opération d'enrobage**

L'enrobage consiste à déposer une pellicule de polymère à la surface d'une forme solide. La composition de l'enrobage est formulée pour donner un dépôt continu d'épaisseur régulière, adhérent, flexible, résistant à l'abrasion et de solubilité ou de perméabilité maîtrisable selon l'objectif recherché. Le recours au dépôt d'un film d'enrobage s'explique par plusieurs raisons (Porter *et al.*, 2009) :

- la protection de la substance active vis à vis d'agents extérieurs (humidité, oxygène, lumière...),
- la protection des muqueuses contre l'irritation d'un principe actif,
- une administration plus facile et plus agréable par masquage d'odeur ou de saveur désagréable,
- une amélioration de l'aspect visuel,
- une amélioration de la répartition de la forme enrobée dans les équipements de conditionnement pour limiter les effets d'adhésion ou de collage,
- la modification de la cinétique de libération du principe actif dans le tube digestif.

Dans ce dernier cas, l'enrobage est alors dit fonctionnel et a pour but de réduire le phénomène de fluctuation des concentrations plasmatiques, le nombre des prises journalières en améliorant l'observance du patient et les effets secondaires par une diminution de la valeur de la concentration plasmatique maximale. La qualité du dépôt d'enrobage a par conséquent une influence majeure sur la libération du principe actif et sur les propriétés de la forme enrobée finale.

#### ***I.3.1.1. Formulation d'un enrobage***

##### **I.3.1.1.1. Choix du solvant**

La formation d'un film d'enrobage dépend du solvant utilisé. La tendance actuelle est largement orientée vers l'utilisation de solvants aqueux. En effet, l'utilisation de solvants organiques est restrictive et présente de nombreuses contraintes industrielles, environnementales, économiques et de sécurité (recyclage obligatoire des solvants, nécessité de



protéger le personnel, pression de la réglementation en matière de taux limites en solvant résiduel). Pour ces multiples raisons, le recours à un enrobage à partir d'une dispersion aqueuse est favorisé. Par la suite, ce type d'enrobage sera nommé enrobage aqueux.

Les dispersions colloïdales aqueuses de polymère ont été développées comme une alternative aux solutions organiques. Plusieurs de leurs avantages ont été démontrés comme leur faible viscosité pour un pourcentage équivalent de matière sèche, réduisant considérablement la durée d'enrobage (McGinity et Felton, 2008). Ces dispersions aqueuses se regroupent sous l'appellation des termes latex ou pseudolatex. Le terme latex est dérivé des latex présents à l'état naturel ou caoutchouteux et correspond aux dispersions préparées par émulsion polymérisation des monomères correspondants. Le terme pseudolatex est utilisé pour les systèmes préparés par émulsion de solutions organiques de polymère dans l'eau, contenant généralement des tensioactifs, suivie de l'élimination des solvants (Bauer *et al.*, 1998).

Cependant, un inconvénient majeur de l'enrobage aqueux reste la maîtrise du séchage, équivalent à la maturation du film. En effet, l'eau présente une chaleur latente d'évaporation beaucoup plus importante que celle des solvants organiques, approximativement trois fois plus élevée que celle de l'éthanol (539 kcal/kg au lieu de 204 kcal/kg) (Cole *et al.*, 1995). Une étape supplémentaire de traitement thermique, ou de *curing*, est nécessaire pour former un film homogène et continu et permettre une libération stable à long terme.

Le mécanisme de formation du film ainsi que les enjeux de l'étape de *curing* seront présentés dans les parties suivantes de cette étude bibliographique.

#### I.3.1.1.2. Composition

La formulation d'enrobage joue un rôle déterminant dans les cinétiques de libération du principe actif. Pour des applications à libération prolongée ou contrôlée, les dispersions aqueuses de polymère sont généralement constituées d'agent filmogène insoluble dans l'eau, de plastifiant et d'additif hydrosoluble ou de substance de charge (Porter *et al.*, 2009).

- **Agent filmogène**

Le choix d'un polymère insoluble constitue la base de la formulation pour former un film barrière autour de la forme solide et permettre une libération ralentie et constante du

principe actif, le plus fréquemment indépendamment du pH. La sélection des agents filmogènes s'appuie également sur leur capacité à former des films résistants, à adhérer au noyau support et sur leur facilité d'utilisation et de mise en œuvre pendant le procédé. Des mélanges de polymère peuvent être utilisés pour contrôler et moduler la vitesse de libération du principe actif (Siepmann *et al.*, 2008).

Les polymères insolubles les plus répandus et reconnus pour un usage pharmaceutique d'enrobage aqueux sont les dérivés de la cellulose, en particulier l'éthylcellulose (*Aquacoat ECD30*<sup>®</sup>, *Surelease*<sup>®</sup>) ou encore les dérivés acryliques (*Eudragit RL 30D*<sup>®</sup> et *RS 30D*<sup>®</sup>, *Eudragit NE 30D*<sup>®</sup>, *Kollicoat EMM 30D*<sup>®</sup>). Parallèlement à ces deux grandes classes de polymère, un dérivé vinylique (copolymère d'acétate de polyvinyle ou *Kollicoat SR 30D*<sup>®</sup>) est aussi rencontré pour obtenir des formes enrobées à libération prolongée.

- **Plastifiant**

L'ajout de plastifiant à la suspension d'enrobage permet de modifier les caractéristiques physiques (effet cassant ou fragilité) et mécaniques (résistance à la traction, % d'élongation, module élastique,...) du film. En effet, les films d'enrobage à base de polymère ont tendance à se casser sous l'effet de la chaleur. La fonctionnalité de l'enrobage désirée peut alors être altérée. Cette addition est destinée à réduire la température de transition vitreuse (T<sub>g</sub>) du polymère ce qui provoque une augmentation de la mobilité des chaînes macromoléculaires du polymère filmogène. Le plastifiant s'interpose entre ces chaînes et entraîne une diminution des forces de cohésion responsables de tensions internes, permettant une amélioration de la flexibilité des chaînes de polymère (Felton et McGinity, 1997).

La sélection du plastifiant est fondée sur son efficacité par rapport à l'abaissement de la T<sub>g</sub>, sa compatibilité avec le polymère (faible masse molaire pour s'insérer entre les chaînes) et sur son maintien dans le film pendant l'enrobage (faible volatilité). Deux classes de plastifiants sont identifiées en fonction de leur solubilité : les plastifiants hydrophiles (exemple : triéthylcitrate ou triacétine) et les plastifiants lipophiles (exemple : dibutyl sébacate ou acetyltributylcitrate).

- **Additifs**

D'autres additifs sont souvent incorporés à la formulation afin d'accélérer ou de stabiliser à long terme la libération du principe actif. L'addition de polymère hydrosoluble ou

*pore former*, par exemple, l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC) ou le copolymère alcool polyvinylique/ polyéthylène glycol (PVA-PEG), permet de créer un réseau poreux au sein de la membrane d'enrobage afin d'augmenter sa perméabilité et de faciliter la diffusion du principe actif (Frohoff-Hülsmann *et al.*, 1999a; Siepmann *et al.*, 2007).

Des substances de charge peuvent également être ajoutées comme les lubrifiants pour éviter des problèmes de collage (talc, stéarate de magnésium), les opacifiants pour renforcer la protection des substances actives photosensibles (oxyde de fer, dioxyde de titane) et les colorants ou pigments pour améliorer l'apparence de la forme enrobée.

### ***1.3.1.2. Mécanisme de formation d'un film d'enrobage***

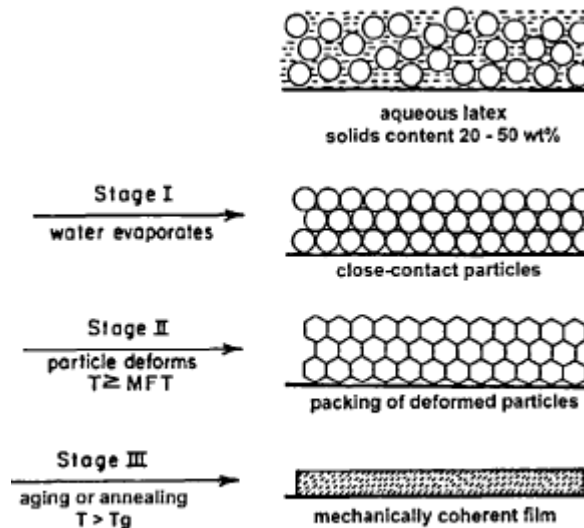
Le mécanisme de formation du film à partir d'une dispersion aqueuse se déroule en plusieurs étapes en fonction de la température. Il diffère cependant radicalement du mécanisme de formation de film à partir d'une solution organique. Dans ce dernier cas, le procédé est relativement simple et implique la conversion d'un liquide visqueux en un solide viscoélastique. La première étape est l'évaporation rapide du solvant, ce qui permet de concentrer la solution en polymère. L'élimination totale du solvant conduit à la densification du film pour former un film continu (Porter, 1989).

La formation d'un film à partir de latex est un procédé plus complexe, qui fait encore actuellement l'objet de nombreuses études. Une revue de la littérature a été réalisée par Steward *et al.* (2001) décrivant l'ensemble des travaux réalisés sur la formation et les propriétés des films de latex. Différentes théories ont été établies et confrontées afin de définir un mécanisme représentatif du procédé de formation d'un film (Kiil, 2006). Ce mécanisme s'appuie sur la coalescence plus ou moins complète des particules de polymère, c'est à dire la concentration, la déformation, la cohésion et l'interdiffusion des chaînes de polymère. Certains auteurs ont décrit cette formation en trois étapes (Vanderhoff *et al.*, 1966; Winnik, 1997; Keddie, 1997), qui sont représentées sur la figure I.3.1-1 et décrites ci-dessous :

*1<sup>ère</sup> étape* : l'évaporation à vitesse constante de l'eau provoque la concentration de ces particules à la surface de la forme solide.

*2<sup>ème</sup> étape* : au fur et à mesure de l'évaporation de l'eau et de l'augmentation de la température au dessus de la température minimale de formation du film (TMF), les particules de latex se déforment, créant entre elles un contact irréversible.

3<sup>ème</sup> étape : cette étape commence avec la formation d'un film continu pour laquelle la température est alors supérieure à celle de transition vitreuse du polymère ( $T_g$ ). L'eau restante s'échappe du film par les canaux existant entre les particules puis par diffusion à travers le film polymère. Au cours de cette étape, le film devient plus homogène, ses propriétés mécaniques s'améliorent. L'interdiffusion des chaînes polymère opère et l'interface des particules devient moins distincte.



**Figure I.3.1-1.** Mécanisme de formation d'un film à partir d'une dispersion aqueuse de polymère (Winnik, 1997).

Les forces capillaires, dues aux tensions de surface entre l'eau et les particules de polymère, fournissent la force motrice nécessaire pour maîtriser les forces de répulsion entre particules, les déformer et leur permettre de fusionner (Vanderhoff *et al.*, 1966).

La formation d'un film homogène (transparent et sans craquellement) dépend de la TMF. Cette température correspond à la température au dessus de laquelle les chaînes polymères, déjà mobiles, vont fusionner pour former un film continu. A partir de cette température le film appliqué devient moins cassant et clair, alors qu'en dessous de cette température le film apparaît opaque et friable (Eckersley et Rudin, 1990). La TMF est étroitement liée à la température de transition vitreuse qui se situe toujours quelques degrés au dessous de cette dernière. La  $T_g$  correspond à la température pour laquelle un changement de comportement mécanique du film est observé. En dessous de cette température, les polymères sont dans un état vitreux, caractérisé par une structure dans laquelle les chaînes ont une

possibilité de mouvements minimale. Au dessus de cette température, les polymères sont dans un état caoutchouteux, caractéristique d'une augmentation du mouvement des chaînes de polymère qui vont se positionner de façon à minimiser les tensions internes (Lippold et Monells Pages, 2001).

L'application d'un film d'enrobage est une opération unitaire pharmaceutique utilisée depuis longtemps. Deux types d'équipement ont été conçus et sont utilisés en fonction de la forme solide à enrober: les turbines, utilisées généralement pour les comprimés, et les lits d'air fluidisé, utilisés généralement pour les mini-granules (Cole *et al.*, 1995). Néanmoins, indépendamment de la technologie utilisée pour mettre en œuvre une opération d'enrobage, les propriétés d'un film d'enrobage ne sont obtenues qu'à la condition que le procédé soit maîtrisé et contrôlé. La mise en place de la démarche PAT prend tout son sens dans ce cas là et constitue une évolution dans l'utilisation de cette opération pharmaceutique (Behzadi *et al.*, 2008).

La partie suivante s'intéresse aux différentes applications de suivi et de contrôle, en temps réel, des paramètres critiques du procédé d'enrobage, par des outils PAT.

### I.3.2. Suivi de l'enrobage par différents outils PAT

L'opération d'enrobage joue un rôle important sur la qualité de la forme enrobée finale. Comme cela a été décrit précédemment, dans le cas de formes à libération prolongée, l'intégrité du dépôt d'enrobage a une influence majeure sur la vitesse de libération du principe actif. La fonctionnalité du film d'enrobage dépend de la quantité d'enrobage déposée ou de l'épaisseur correspondante et de son uniformité autour de la forme solide.

Actuellement basée sur une approche conventionnelle, la fin de l'opération d'enrobage est déterminée à partir de prélèvements. Le calcul du rendement, par rapport à une estimation de la masse théorique de dépôt, est réalisé pour valider l'arrêt de la pulvérisation. Les propriétés des formes enrobées, en termes de libération du principe actif, qui constituent l'attribut qualité critique final pour valider le lot fabriqué, sont pour l'instant déterminées *a posteriori* par des tests de dissolution. Cependant, cette méthode détruit les échantillons et n'est réalisée que sur un nombre limité d'échantillons.

Bien que dans l'environnement industriel des opérateurs contrôlent de façon externe le déroulement de l'enrobage, tous les incidents ne sont pas instantanément détectables, comme par exemple le bouchage du pistolet de pulvérisation ou le collage des formes solides entre elles. L'accès aux propriétés des formes enrobées en temps réel n'est pas possible.

Différents suivis qualitatifs ou quantitatifs de l'opération d'enrobage ont été mis en place et rapportés dans la littérature. Ainsi, la durée d'enrobage, la masse, l'épaisseur, ou encore les propriétés de dissolution, qui constituent des paramètres critiques vis à vis de la qualité de la forme enrobée, peuvent être prédites en temps réel.

### ***1.3.2.1. Suivi de la durée d'enrobage***

Une première étape dans la mise en place d'un suivi en ligne peut consister à suivre l'évolution de l'enrobage en modélisant les informations spectrales acquises par des valeurs de temps ou de durée d'enrobage. Sans déterminer en temps réel l'uniformité et la quantité d'enrobage déposée, cette étape préliminaire permet de vérifier rapidement la faisabilité de la technique analytique employée pour suivre une opération d'enrobage.

Romero-Torres *et al.* (2005) ont été parmi les premiers à décrire l'application *off-line* de la spectroscopie Raman pour le suivi d'une opération d'enrobage de comprimés. Ils ont observé lors de l'augmentation du dépôt d'enrobage, une diminution de l'intensité Raman dans les régions spectrales attribuées au principe actif, couplée à une augmentation de l'intensité dans les zones liées au polymère d'enrobage. Ils ont ensuite établi, grâce à une analyse multivariée par régression PLS, une corrélation entre les spectres Raman et le temps d'enrobage, variant de 0 à 160 min, avec une erreur de prédiction inférieure à 4 min. Ces auteurs ont ainsi mis en évidence l'utilité de la spectroscopie Raman pour suivre la variabilité de l'enrobage inter comprimés tout au long de l'opération d'enrobage.

En utilisant une ACP, en tant que méthode de classification de spectres PIR acquis *off-line*, Roggo *et al.* (2005) ont identifié différentes classes de comprimés en fonction de la présence ou non d'enrobage et de leur composition d'enrobage. Les résultats obtenus ont également montré une discrimination des échantillons, prélevés tout au long de l'enrobage pendant 2 h, en fonction de la durée d'enrobage.

D'autre part, en se servant l'ACP cette fois-ci comme méthode exploratoire, Holzhauser *et al.* (2010) ont mis en place un suivi en ligne par des mesures PIR, au sein d'une turbine industrielle (170 kg). Chaque étape du processus d'enrobage a pu ainsi être détectée : le préchauffage, la pulvérisation et le séchage.

Ces deux études préliminaires ont ensuite abouti, respectivement, à la prédiction des propriétés de dissolution et à celle de la teneur en eau des comprimés au cours de l'enrobage.

### ***1.3.2.2. Suivi de la masse d'enrobage déposée***

L'opération d'enrobage peut également être suivie grâce à la calibration des données spectrales établie par rapport à la masse d'enrobage déposée. La facilité et la rapidité de mise en œuvre d'une pesée est souvent préférée, malgré le fait que la détermination de la masse d'enrobage déposée par comprimé soit dépendante de la variation de masse du noyau.

L'application de la spectroscopie PIR pour le suivi de la masse d'enrobage a été rapportée pour la première fois par Kirsch et Drennen (1996). Ils ont en effet cherché à suivre la masse d'enrobage déposée par comprimé en s'appuyant sur le pourcentage théorique de dépôt d'enrobage, calculé en soustrayant la masse des noyaux nus à celle des comprimés prélevés au cours de l'enrobage. Pour des comprimés enrobés à base d'éthylcellulose ou d'HPMC, un changement d'absorbance a été observé dans les régions spectrales liées aux constituants de l'enrobage. Ces auteurs ont validé leurs modèles de calibration, dans le cas d'un enrobage à base d'éthylcellulose, suite à des tests réalisés *at-line*. La masse d'enrobage déposée par comprimé a été prédite à 1% près, pour une gamme comprise entre 0 et 30%.

Andersson *et al.* (1999) ont par la suite confirmé l'utilité de cette technique pour le suivi de l'enrobage. Ces auteurs ont développés des modèles de calibration établis à partir de spectres PIR, acquis en mode *off-line*, pour les deux faces de comprimés bi-couches, et de la masse d'enrobage déposée. La sélection de différents prétraitements et du nombre de projections PLS leurs ont permis d'obtenir des erreurs de prédiction entre 0.11 et 0.90  $\mu\text{m}$ .

Par ailleurs, une étude réalisée par Cogdill *et al.* (2007) a révélé une limite haute de détection de la spectroscopie PIR quant à la détermination de la quantité d'enrobage. Cette étude a été menée sur des comprimés enrobés à partir d'Opadry®. Bien qu'une bonne corrélation ait été trouvée entre la masse d'enrobage déposée et l'information spectrale (erreur de calibration d'environ 0.4%), une saturation du signal PIR a été observée pour un dépôt

d'enrobage compris entre 5 et 6% de la masse des comprimés nus. Ces résultats restent néanmoins spécifiques aux comprimés et à la formulation retenus par ces auteurs.

Des essais ont également été réalisés en utilisant la spectroscopie Raman. El-Hagrasy *et al.* (2006a, b) ont publié deux études concernant le suivi du dépôt d'enrobage en termes de masse. Une première étude de faisabilité *off-line* a mis en évidence une corrélation entre cette technique et la gravimétrie, avec une erreur de prédiction de 0.209 mg, pour une gamme de masse comprise entre 0 et 9.4 mg (El-Hagrasy *et al.*, 2006b). L'influence du transfert d'échelle sur l'uniformité de l'enrobage a ainsi été contrôlée par spectroscopie Raman (diamètre turbine à l'échelle laboratoire = 24 et 36 *inches* ou environ 58 et 88 cm / diamètre turbine à l'échelle industrielle = 48 et 60 *inches* ou environ 117 et 146 cm). Parallèlement à ces résultats, ces auteurs ont réalisé un suivi *in-line* de l'enrobage en intégrant une sonde Raman à l'intérieur d'une turbine (El-Hagrasy *et al.*, 2006a). Ils ont, dans un premier temps, étudié l'influence de la vitesse de rotation de la turbine sur l'information spectrale acquise. La construction d'un modèle de calibration univariée (longueur d'onde sélectionnée =  $619.5 \text{ cm}^{-1}$  correspondant au pic du  $\text{TiO}_2$ , présent dans la formulation d'enrobage), obtenu par des mesures *off-line*, a ensuite été réalisée afin de prédire en temps réel l'évolution de l'enrobage et de déterminer le point d'arrêt de l'opération coïncidant avec la quantité d'enrobage déposée souhaitée.

Müller *et al.* (2010a, b) ont, de leur côté, démontré l'utilité de la spectroscopie Raman pour le suivi en temps réel de la quantité d'enrobage actif déposée par comprimé. Dans ce cas spécifique de l'application d'un enrobage, un principe actif est incorporé dans la suspension d'enrobage. Le suivi de la quantité déposée représente un enjeu important pour assurer la qualité de la forme enrobée. Une première étude de faisabilité a été effectuée en calibrant l'information spectrale, acquise en mode *off-line*, à partir de la masse des comprimés enrobés ou de la quantité de principe actif contenue dans l'enrobage, déterminée par spectrométrie UV (Müller *et al.*, 2010a). Le modèle prédictif PLS appliqué en ligne, suite à l'intégration d'une sonde à l'extérieur d'une turbine d'enrobage, a ainsi permis de suivre l'uniformité de l'enrobage et de prédire la quantité de principe actif contenue dans l'enrobage jusqu'à l'arrêt de l'opération. Les valeurs ont été prédites avec une précision de 0.22 mg pour une gamme comprise entre 20.4 et 22.7 mg de principe actif.

Ces auteurs ont aussi étudié l'influence de la distance entre la sonde Raman et le lit de comprimés. Les résultats obtenus ont montré que l'intensité Raman était optimale pour un écart compris entre 20 - 22 cm. Pour autant, une variation de distance entre 15 et 25 cm n'a pas



altérée la précision des modèles développés. De plus, ils ont prouvé que la variation de la vitesse de rotation de la turbine n'affectait pas les prédictions.

Par ailleurs, ils ont démontré que la mise en place de leur démarche de quantification, par spectroscopie Raman, du principe actif, contenu dans l'enrobage, répondait aux critères établis par la réglementation pharmaceutique actuelle, en termes de précision, répétabilité, spécificité, linéarité, limite et quantification de détection (Müller *et al.*, 2010b).

### ***1.3.2.3. Suivi de l'épaisseur d'enrobage***

L'épaisseur d'enrobage est une composante essentielle pour la qualité de la forme enrobée. En effet, dans le cas d'un enrobage fonctionnel, l'uniformité du dépôt est déterminante vis à vis des propriétés de dissolution des comprimés enrobés. Une corrélation entre l'épaisseur et la cinétique de libération du principe actif, qui constitue l'attribut critique ultime pour valider la fabrication du lot, peut être établie. Elle permet notamment de contrôler et de suivre l'évolution de l'enrobage jusqu'à l'obtention d'une épaisseur optimale.

Différentes techniques existent pour déterminer l'épaisseur d'enrobage. Notamment, l'utilisation de la microscopie couplée à l'analyse d'image a montré des applications intéressantes (Andersson *et al.*, 2000b; Laksmana *et al.*, 2009). Cette méthodologie reste néanmoins longue à mettre en œuvre et nécessite généralement la destruction des échantillons analysés. La spectroscopie atomique (*Laser-Induced Breakdown Spectroscopy*, LIBS) peut également servir (Madamba *et al.*, 2007). Cette technique est issue d'une ablation par tirs laser ponctuels, créant un plasma et une émission des atomes excités. Bien que l'échantillon étudié soit détruit pour l'analyse, elle présente l'avantage de caractériser rapidement les comprimés enrobés grâce à des mesures qui peuvent être réalisées *at-line* (Mowery *et al.*, 2002).

Toutefois, il existe un réel intérêt à mettre en place des outils analytiques permettant une estimation rapide et précise de l'épaisseur d'enrobage sans détruire l'échantillon, dont les mesures peuvent être réalisées en temps réel.

#### **1.3.2.3.1. Suivi de l'épaisseur en mode *off-line***

Les travaux précurseurs de Kirsch et Drennen (1995) ont mis en évidence le potentiel de la SPIR à suivre une opération d'enrobage en termes d'épaisseur. Ils ont réalisé une étude de

faisabilité à partir de tests *off-line*, effectués sur des comprimés enrobés à base d'éthylcellulose. Ces auteurs ont observé une augmentation de l'absorbance avec la quantité du film déposée. La calibration des données spectrales à partir d'une régression en composantes principales (PCR), établie par rapport à l'épaisseur d'enrobage mesurée à l'aide d'un micromètre, a permis d'obtenir une erreur de prédiction d'environ 6  $\mu\text{m}$  (0.00024 *inches*), pour une gamme comprise entre environ 24 et 72  $\mu\text{m}$  (0.001 *inches* à 0.003 *inches*).

Plusieurs études, réalisées en mode *off-line*, ont ensuite montré l'utilité de cet outil analytique pour suivre l'épaisseur d'enrobage. Moes *et al.* (2008) ont prouvé que l'augmentation du dépôt d'enrobage provoquait une augmentation de l'absorbance liée aux constituants de l'enrobage tandis qu'une diminution de l'absorbance relative aux constituants du noyau était observée. Leurs essais de calibration par régression PLS établie à partir de la mesure du diamètre des comprimés par micromètre ont permis de prédire les variations d'épaisseur inter comprimés. Par exemple, la variabilité d'épaisseur après 30 min d'enrobage était de 7.5%. D'autres tentatives *off-line* ont été réalisées par Tabasi *et al.* (2008b) à partir de comprimés enrobés à différents ratios de copolymères d'ammonio méthacrylate (Eudragit RS/RL<sup>®</sup>). La création d'un modèle de calibration par régression PLS, construit à partir des valeurs d'épaisseur (mesurées par microscopie optique) pour l'ensemble des formulations d'enrobage a permis de prédire des valeurs d'épaisseur comprises entre 0 et 100  $\mu\text{m}$  avec une faible erreur de prédiction d'environ 3  $\mu\text{m}$ .

Romero-Torres *et al.* (2006) ont quant à eux rapporté les premiers résultats de suivi d'épaisseur d'enrobage par spectroscopie Raman. Le développement d'un modèle de calibration *off-line*, à partir d'une régression PLS, construit avec des valeurs d'épaisseur, déterminées avec un micromètre, a été optimisé en fonction de différents prétraitements testés (centrage moyenné, SNV, dérivée seconde associée à un lissage). L'objectif recherché était de diminuer l'influence d'un produit fluorescent, présent dans la formulation d'enrobage, modifiant l'intensité Raman des spectres acquis. La prédiction des valeurs d'épaisseur a été obtenue avec une erreur de prédiction d'environ 6  $\mu\text{m}$ , pour une gamme d'épaisseur plus étendue comprise entre 50 et 150  $\mu\text{m}$ , par rapport à l'étude réalisée par SPIR de Kirsch et Drennen (1995).

D'autre part, Cahyadi *et al.* (2010) ont comparé l'utilisation de différentes techniques non destructives : la fluorescence aux rayons X, la spectroscopie PIR et la spectroscopie Raman. La modélisation par régression PLS des trois informations spectrales a été réalisée par

rapport aux valeurs d'épaisseur obtenues par microscopie optique à partir des comprimés ayant subi différentes conditions opératoires (charge des comprimés et pression dans l'équipement d'enrobage). Dans cette étude, seule la spectroscopie Raman a permis de différencier les différents comprimés enrobés.

Par ailleurs, le potentiel de l'imagerie térahertz pulsée pour l'analyse rapide et non destructive de l'épaisseur d'enrobage de comprimés a été illustré par Fitzgerald *et al.* (2005). Ce travail préliminaire a ouvert la voie à de nombreuses applications concernant la détermination de l'uniformité et de l'épaisseur d'enrobage (Spencer *et al.*, 2007; Zeitler *et al.*, 2007; Ho *et al.*, 2007; Malaterre *et al.*, 2009).

Les travaux de Ho *et al.* (2007) ont montré l'adéquation entre les valeurs d'épaisseur déterminées par TPI et par microscopie optique. Ils ont également mis en évidence des défauts dans la structure interne de l'enrobage ainsi que des variations de densité et d'épaisseur entre la tranche et les deux faces des comprimés. Ces derniers résultats ont été confirmés par une étude plus approfondie, réalisée par les mêmes auteurs, concernant la caractérisation de ces différentes parties du comprimé (Ho *et al.*, 2010). De plus, ils ont révélé que la tranche d'un comprimé enrobé constituait le facteur limitant vis à vis de la libération du principe actif, puisque l'enrobage y était moins épais, présentant une plus faible densité et une rugosité de surface plus importante, par rapport aux faces des comprimés.

L'utilisation de l'imagerie térahertz en tant qu'outil PAT peut par conséquent permettre d'assister le développement d'une formulation d'enrobage en caractérisant l'épaisseur d'enrobage des comprimés et en évaluant l'influence de l'épaisseur sur les propriétés de dissolution. Malaterre *et al.* (2009) ont démontré l'utilité de cet outil pour mettre en évidence des altérations dans la structure d'enrobage liées à un arrêt de pulvérisation et provoquant des modifications de la cinétique de libération du principe actif.

Maurer et Leuenberger (2009b) ont quant à eux mis en parallèle deux techniques d'imagerie, l'une par térahertz l'autre par proche infrarouge pour suivre l'augmentation d'épaisseur pendant l'enrobage. Ces auteurs ont prouvé que des résultats similaires pouvaient être obtenus. Dans les deux cas, de minces défauts dans la couche d'enrobage ont été détectés. L'imagerie PIR s'est révélée plus précise vis à vis de la détermination d'un enrobage avec une meilleure résolution spatiale, de l'ordre de 80  $\mu\text{m}$ , à l'exception des bordures du comprimé

entre la face et la tranche. En revanche, l'imagerie térahertz a permis d'obtenir des valeurs d'épaisseur, de façon directe, sur la totalité de la surface du comprimé, avec une résolution spatiale de 200  $\mu\text{m}$ .

Une autre étude comparative entre la SPIR et l'imagerie térahertz a démontré que cette dernière technique permettait de suivre une opération d'enrobage en s'affranchissant de l'étape de calibration (Cogdill *et al.*, 2007). Toutefois, une limite basse de détection de l'épaisseur d'enrobage par TPI a été déterminé autour de 35  $\mu\text{m}$ . Ce résultat a été confirmé par plusieurs études ultérieures (Ho *et al.*, 2009c; Zhong *et al.*, 2011).

Afin de prouver la validité de l'imagerie térahertz à suivre une opération d'enrobage, Ho *et al.* (2009c) ont mis en évidence une relation linéaire entre l'épaisseur d'enrobage déterminée par TPI et la quantité d'enrobage déposée par comprimé. Un coefficient de corrélation de 0.96 a été trouvé entre ces deux grandeurs, associé à une erreur de calibration de 7  $\mu\text{m}$ , pour une gamme d'épaisseur variant de 38 à 152  $\mu\text{m}$ .

Parallèlement aux outils PAT couramment employés pour suivre l'enrobage, l'utilisation de technique acoustique, d'imagerie digitale ou encore de tomographie à cohérence optique (*Optical Coherence Tomography*, OCT) se sont révélées être des alternatives potentielles.

Dans le premier cas, Akseli et Cetinkaya (2008) ont prouvé par leurs travaux que l'épaisseur d'enrobage de comprimés, comprise entre 25.5 et 102.3  $\mu\text{m}$ , pouvait être estimée de façon rapide et non destructive à partir d'une excitation sonore et d'une détection par interférométrie.

L'utilisation de l'imagerie visible (vidéo) couplée au traitement d'image a été présentée par Možina *et al.* (2010) pour l'étude de mini-granules enrobés. Suite à la validation de cette technique pour laquelle la précision est de l'ordre de 2  $\mu\text{m}$ , les dimensions des mini-granules enrobés, l'épaisseur d'enrobage et l'agglomération non désirée de ces formes solides ont été estimées par des mesures sans contact. Ce nouveau concept pourrait être prometteur pour suivre en temps réel l'opération d'enrobage au sein d'un lit d'air fluidisé.

Enfin, des auteurs ont récemment rapporté la capacité de l'OCT à déterminer de manière rapide, non destructive et sans contact l'épaisseur d'enrobage de comprimés pour une gamme comprise entre 0 et 70  $\mu\text{m}$ , avec une erreur de 1.7% (Koller *et al.*, 2011). La qualité de l'enrobage peut être évaluée en s'affranchissant des variations des dimensions du noyau (Zhong

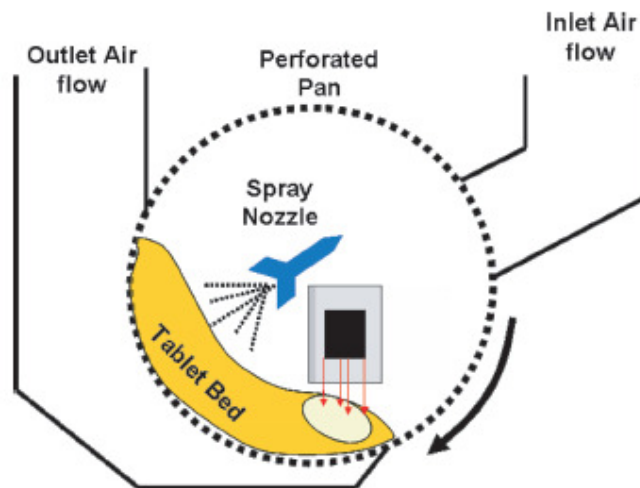
*et al.*, 2011). Cette technique est basée sur le principe d'un phénomène physique d'interférométrie de faible cohérence nécessitant l'utilisation de sources lumineuses possédant une gamme spectrale étendue, tels les lasers de l'ordre de la femtoseconde (Zeitler et Gladden, 2008).

Néanmoins à notre connaissance, aucune application en ligne de ces techniques n'a encore été rapportée.

#### I.3.2.3.2. Suivi de l'épaisseur en mode *in-line*

La première application de suivi *in-line* de l'épaisseur d'enrobage a été rapportée par Andersson *et al.* (2000a). L'intégration d'une sonde PIR au sein d'un lit d'air fluidisé a permis de prédire l'épaisseur d'enrobage de mini-granules, suite à une calibration préalablement établie, par régression PLS, à partir des mesures d'épaisseur, variant entre 0 et 50  $\mu\text{m}$  et obtenues par une analyse d'image microscopique. La fin d'enrobage, correspondant à une valeur cible de 47  $\mu\text{m}$ , a pu être estimée avec une erreur de prédiction de 2.3  $\mu\text{m}$ .

Un deuxième exemple de suivi *in-line* par SPIR a été démontré par Perez-Ramos *et al.* (2005). L'étude a porté sur l'enrobage de comprimés à base d'HPMC. L'intégration d'une sonde PIR a été réalisée directement à l'intérieur d'une turbine d'enrobage (Figure I.3.2-1).



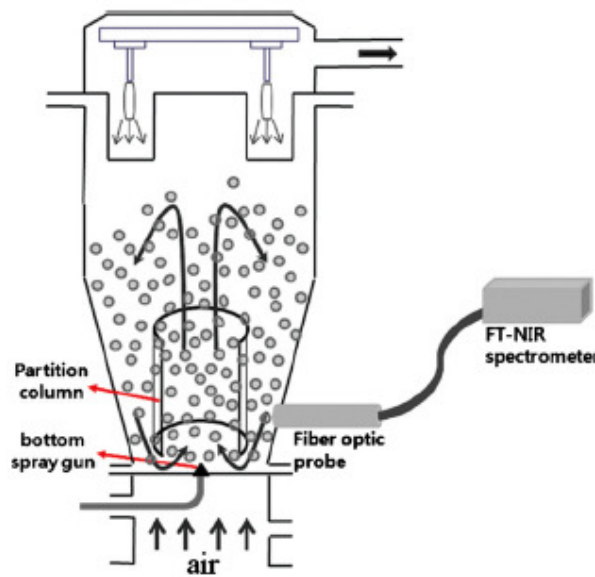
**Figure I.3.2-1.** Intégration schématique d'une sonde PIR *in-line* à l'intérieur d'une turbine d'enrobage (Perez-Ramos *et al.*, 2005).

Pour ce travail, l'épaisseur d'enrobage a été déterminée à partir d'une modélisation volumétrique tenant compte des épaisseurs de la tranche (gamme comprise entre 0 et 135  $\mu\text{m}$ )

et des faces des comprimés (gamme comprise entre 0 et 135  $\mu\text{m}$ ), qui ont été mesurées par micromètre. En réalisant une calibration univariée (longueur d'onde considérée = 1735 nm relative à l'HPMC), ils ont ainsi suivi l'augmentation d'épaisseur tout au long de l'opération d'enrobage, jusqu'à la détermination précise de l'arrêt de la pulvérisation.

Römer *et al.* (2008) ont également développé un modèle de calibration en utilisant la SPIR pour la prédiction en ligne de l'épaisseur d'enrobage. Les spectres ont été acquis grâce à une sonde PIR intégrée sur un prototype d'équipement pour l'enrobage à petite échelle de comprimés plats. Le développement d'un modèle PLS à partir des valeurs de référence, obtenues par micromètre, a mis en évidence la limite de prédiction de l'épaisseur d'enrobage qui au delà de 330  $\mu\text{m}$  entraînait une estimation erronée des valeurs. De plus, ce même modèle de calibration a été mis en place pour prédire en temps réel, à l'intérieur d'une turbine, l'épaisseur d'enrobage de comprimés biconvexes. Pour cette étude, une valeur cible de 240  $\mu\text{m}$ , correspondant à la fin d'enrobage, a été obtenue avec un écart d'environ 10% par rapport à la valeur de référence.

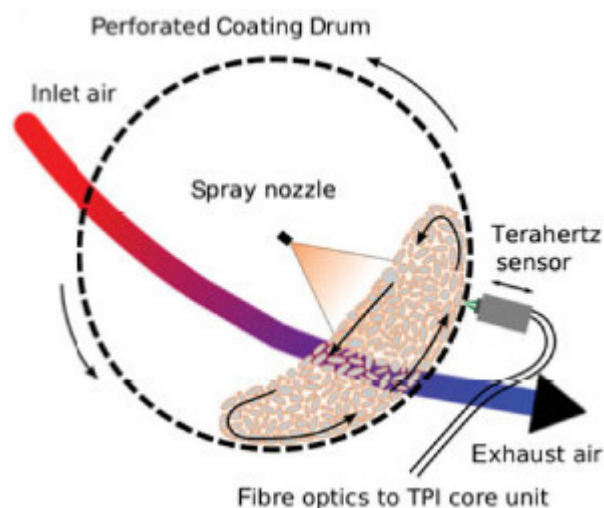
Récemment, Lee *et al.* (2010, 2011) ont proposé deux études pour le suivi en ligne de l'opération d'enrobage par des mesures PIR. Dans les deux cas, les essais ont été réalisés à partir de mini-granules enrobés à base d'HPMC, dans un lit d'air fluidisé équipé d'une sonde PIR *in-line* (Figure I.3.2-2).



**Figure I.3.2-2.** Intégration schématique d'une sonde PIR *in-line* dans le cas d'un lit d'air fluidisé (Lee *et al.*, 2011).

La première étude avait pour objectif de présenter une nouvelle approche de calibration dynamique (Lee *et al.*, 2010). Pour créer leur modèle de calibration, un nombre moyen de spectres PIR a été considéré dont certains, définis comme *outliers*, ont été exclus en utilisant une ACP comme méthode de classification. L'optimisation du nombre de spectres, couplée ou non à l'ACP, leurs a permis de prédire des valeurs d'épaisseur d'enrobage avec un écart de 3% par rapport aux valeurs de référence (mesurées par un micromètre, pour une gamme comprise entre 0 et 60  $\mu\text{m}$ ). Leur deuxième étude a confronté l'utilisation de deux méthodes de détermination d'épaisseur d'enrobage (i) la microscopie confocale à balayage laser et (ii) l'analyse de la taille des particules par diffraction laser (Lee *et al.*, 2011). Bien que les valeurs d'épaisseur obtenues avec la première méthode de référence aient été plus élevées, les deux modèles de calibration construits par une régression PLS, précédée d'une moyenne de spectres, ont montré des coefficients de régression élevés, de l'ordre de 0.99. Ces auteurs ont ainsi mis en avant par leur approche la possibilité de déterminer avec précision la fin d'enrobage, grâce à une sonde intégrée au cœur du procédé permettant des mesures en ligne.

A ce jour, une seule application de suivi en ligne de l'épaisseur d'enrobage par imagerie térahertz a été décrite (May *et al.*, 2010). L'intégration de cette sonde *in-line* permettant des mesures en temps réel au cours d'une opération d'enrobage en turbine est représentée sur la figure I.3.2-3.



**Figure I.3.2-3.** Intégration schématique d'une sonde térahertz pour le suivi *in-line* d'une opération d'enrobage au sein d'une turbine (May *et al.*, 2010).

Le développement d'un algorithme de classification des spectres a permis de sélectionner les spectres correspondant aux comprimés ou au métal du tambour perforé de la turbine. Les résultats d'épaisseur obtenus à partir des mesures en ligne, pour une gamme variant de 40 à 120  $\mu\text{m}$ , ont été validés et confirmés par rapport à ceux obtenus en mode *off-line*.

L'installation de cette sonde a permis un accès direct à l'épaisseur d'enrobage ainsi qu'à la distribution d'épaisseur au sein de l'équipement, sans avoir recours à une calibration et à des outils chimométriques.

#### ***1.3.2.4. Suivi des propriétés de dissolution des comprimés enrobés***

La qualité et les performances d'un enrobage fonctionnel sont jugées par rapport à son contrôle de la libération du principe actif, ce qui d'un point de vue réglementaire permet la libération de lot. Pour cela, des tests de dissolution sont mis en œuvre *a posteriori* et requièrent un temps d'analyse important. Plusieurs auteurs se sont donc penchés sur l'utilisation d'outils analytiques permettant de prédire en temps réel les propriétés de dissolution de comprimés.

Parmi les outils PAT existants, l'imagerie térahertz s'est révélée être un outil intéressant pour la prédiction de ces propriétés. L'utilisation de cette technique, pour laquelle l'épaisseur d'enrobage est déterminée de manière non destructive, a en effet permis de corrélérer l'épaisseur aux propriétés de dissolution.

Une première étude de faisabilité réalisée par Ho *et al.* (2008) a mis en évidence une corrélation avec un coefficient de régression de 0.90 entre l'épaisseur d'enrobage de comprimés déterminée par TPI et le temps moyen de dissolution (MDT). Le temps moyen de dissolution est défini à partir du rapport de l'aire correspondant à la courbe de dissolution et son asymptote et la quantité maximale de principe actif libéré. Ces auteurs ont ensuite étudié l'influence d'un transfert d'échelle (échelle laboratoire (4 kg) *versus* échelle pilote (20 kg)) sur la qualité de l'enrobage. Une variation des propriétés des comprimés enrobés ont pu être observées par TPI contrairement aux mesures de masse d'enrobage déposée.

Des travaux ultérieurs portant sur un plus grand nombre de comprimés analysés ont confirmé ces résultats préliminaires (Ho *et al.*, 2009c). Ces mêmes auteurs ont effectivement montré que l'épaisseur d'enrobage avait une influence majeure sur les propriétés de dissolution quelle que soit l'échelle de production.



Les limites de l'imagerie térahertz pour relier l'épaisseur d'enrobage aux performances de libération de ces formes solides ont été mises à jour avec l'étude de mini-granules enrobés (Ho *et al.*, 2009a). D'après ces auteurs, l'imagerie térahertz ne serait pas en cause mais plutôt le mécanisme différent de libération du principe actif par rapport à celui des comprimés.

Parallèlement à ces études de corrélation directe entre épaisseur et propriétés de dissolution, Ho *et al.* (2009b) ont investigué l'utilisation de l'analyse multivariée par régression PLS pour relier les données spectrales térahertz aux propriétés de dissolution. Le temps moyen de dissolution a été déterminé comme valeur de référence, tandis que les spectres térahertz ont été moyennés à partir des spectres acquis sur la tranche des comprimés enrobés. La construction d'un modèle de calibration, suite à l'optimisation des prétraitements, s'est traduite par l'obtention d'un coefficient de régression de 0.92 et d'une erreur de calibration de 0.31 h, pour une gamme de valeurs de référence comprise entre 3.21 et 5.61 h. La qualité de prédiction du modèle PLS a été testée sur deux lots indépendants, le premier obtenu dans les mêmes conditions expérimentales que le lot de calibration, le second réalisé à plus faible humidité relative provoquant une plus grande variabilité des propriétés de l'enrobage. Les résultats de prédiction ont démontré la capacité du modèle à distinguer les différentes conditions expérimentales, avec dans le deuxième cas des valeurs prédites significativement différentes des valeurs de référence.

Par ailleurs, l'application de la SPIR pour le suivi des propriétés de dissolution de comprimés enrobés a été rapportée par Kirsch et Drennen (1995). Ces auteurs ont mis au point un modèle PLS de calibration construit à partir du temps nécessaire à la libération de 50% de principe actif, compris entre 47 et 88 min. L'estimation de cette valeur a pu être obtenue avec une erreur de prédiction de 6.6 min.

De plus, l'utilisation d'une régression PLS, associée à une ACP comme méthode de classification, a permis à Roggo *et al.* (2005) de démontrer la capacité de la SPIR à prédire des échantillons présentant des propriétés de dissolution hors spécifications.

En considérant les pourcentages de principe actif libéré à quatre temps prédéfinis comme valeurs de référence, Tabasi *et al.* (2008b) ont établi quatre modèles PLS de calibration permettant de prédire, à partir de spectres PIR, distinctement la libération du principe actif. Pour chaque modèle, une erreur de prédiction de l'ordre de 3% a été calculée.

L'utilisation de l'émission acoustique passive peut aussi être rajoutée à la liste des outils PAT capables de suivre une opération d'enrobage. Bien qu'un développement plus approfondi de cette technique soit encore nécessaire pour cette application, Naepapää *et al.* (2007) ont réussi à montrer que les propriétés de dissolution de mini-granules enrobés pouvaient être prédites en temps réel au sein d'un lit d'air fluidisé. Une calibration des données acoustiques par régression PLS a été établie par rapport au pourcentage de principe actif libéré à 6 h, permettant d'obtenir une erreur de prédiction de l'ordre de 5.8%, pour une gamme comprise entre 31.0 et 82.8%.

Ces différents exemples illustrent clairement la possibilité de contrôler et de suivre les propriétés de dissolution, ce qui représente un intérêt important dans le contexte pharmaceutique, aussi bien lors du développement qu'au cours de la phase de production. La prédiction de ces propriétés par des outils analytiques rapides et précis permettrait une diminution des contrôles fastidieux *a posteriori* et entraînerait une accélération de la libération des lots fabriqués.

Néanmoins, l'application d'un enrobage aqueux requiert une étape supplémentaire de *curing*, nécessaire pour assurer la stabilité du film d'enrobage dans le temps. Cette dernière étape doit par conséquent être comprise et maîtrisée en vue d'en assurer un contrôle et un suivi et ainsi libérer les lots produits.

## **I.4. L'application de la démarche PAT pour le suivi d'une opération de *curing***

### **I.4.1. L'opération de *curing***

#### ***I.4.1.1. Importance du *curing****

D'après le mécanisme de formation d'un film à partir d'une dispersion aqueuse de polymère, l'obtention d'un film continu et homogène dépend de la coalescence des chaînes de polymère (Figure I.3.1-1). Cette étape de coalescence, appelée *curing*, se traduit par un traitement thermique, réalisé à la fin de l'opération d'enrobage à une température supérieure à la température de transition vitreuse du polymère employé.

Pour les polymères utilisés dans le domaine des matériaux (par exemple les systèmes époxy-amine), le *curing* provoque une réticulation des chaînes correspondant à une réaction chimique liée à l'augmentation de la température. En revanche, l'effet du *curing* sur les polymères relatifs aux problématiques pharmaceutiques (par exemple l'éthylcellulose) est attribué à un réarrangement physique des chaînes. L'augmentation de température permet une mobilité accrue de ces dernières et accélère la maturation du film. Un état d'équilibre mécaniquement stable est créé avec l'évaporation de l'eau résiduelle présente dans la couche d'enrobage. De plus, ce traitement *post* enrobage facilite la diffusion des additifs tels les plastifiants ou les agents anti-adhérents qui agissent sur la mobilité des chaînes de polymère (Tabasi *et al.*, 2008c).

Le *curing* est essentiel dans le cas des formes à libération prolongée. Plusieurs études ont effectivement démontré son influence sur la libération du principe actif (Gilligan et Wan Po, 1991; Amighi et Moes, 1996; Siepmann *et al.*, 2006). De manière générale, la formation d'un film n'est pas finalisée à la fin de l'enrobage, le *curing* a pour effet de ralentir la vitesse de libération en comparaison avec celle de la forme n'ayant pas subi de traitement thermique.

#### ***1.4.1.2. Influence des conditions opératoires***

L'étape de *curing* peut s'effectuer dans une étuve sur plateaux, en mode **statique**, ou en mode **dynamique**, directement dans le dispositif ayant servi à l'enrobage (turbine, lit d'air fluidisé) à la suite de celui-ci. Bien qu'un *curing* réalisé dans le dispositif d'enrobage présente des avantages conséquents comme un temps opératoire plus court et la suppression d'une étape de transfert des formes solides vers l'étuve, peu de travaux ont été publiés sur le *curing in situ* (Baer *et al.*, 2008; Muschert *et al.*, 2011).

La durée, la température mais également l'humidité relative (HR), lors du *curing*, sont trois paramètres à maîtriser et à contrôler en fonction de la formulation d'enrobage utilisée et des objectifs désirés par rapport aux profils de libération et aux propriétés mécaniques des films d'enrobage. L'objectif de cette étude bibliographique n'étant pas de rapporter l'ensemble des travaux décrivant l'influence de ces trois paramètres, seuls quelques exemples significatifs sont décrits ci-dessous.

Une étude réalisée sur des films d'Eudragit RS 30D<sup>®</sup>, plastifiés avec de l'acétyltributylcitrate (Citroflex A4<sup>®</sup>), a mis en évidence l'influence du temps de *curing* statique sur la qualité des films formés (Guma *et al.*, 1997). A partir de mesures de permittivité, différents états de *curing* ont été caractérisés pour une température constante de 60°C. La prolongation du *curing* au-delà d'une certaine limite a entraîné une perte trop importante en plastifiant, provoquant la création de micropores, voire même la création de microfissures dans le cas d'un «sur *curing*» extrême. Ces changements de structure ont été corrélés aux propriétés de dissolution de mini-granules enrobés. La présence de ces trous et de ces fissures a effectivement constitué une nouvelle porte de sortie pour le principe actif, se traduisant par une augmentation de la vitesse de libération de celui-ci.

Les travaux réalisés par Muschert *et al.* (2008) sur des mini-granules ont montré qu'un *curing* en étuve de 2 h à 60°C ou de 8 h à 50°C, à HR ambiante, était suffisant pour permettre la formation de films d'enrobage stables, sans provoquer de variation de libération à long terme, à partir de l'association d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose et de copolymère PVA-PEG. Pour un *curing* en dynamique, la stabilité des formes enrobées a été obtenue après un traitement thermique de 2 h à 57°C et 15% HR (Muschert *et al.*, 2011).

L'influence du pourcentage d'humidité relative au cours du *curing* statique a été étudiée par Liu et Williams (2002). Les propriétés des films d'enrobage à base d'acétate phtalate de cellulose ont été comparées suite à un *curing* de 24 h à 50°C à HR ambiante ou à 75% HR. Dans cette dernière condition, une diminution de la rugosité de surface des films a été observée ainsi qu'une amélioration du degré de coalescence et des propriétés mécaniques par rapport aux films où seule la température était contrôlée.

Körber *et al.* (2010) ont récemment investigué l'influence de la température et de l'humidité relative pendant l'étape de *curing* sur la libération du principe actif contenu dans des mini-granules enrobés à base d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose plastifiée avec du triéthylcitrate. Leurs résultats ont révélé une évaporation conséquente du plastifiant dans le cas de conditions extrêmes en température, 80°C pendant 24 h, en étuve. De plus, l'importance de l'humidité relative sur la diminution de la libération du principe actif a été démontrée lors d'un *curing* statique de 24 h à 60°C et 75% HR par rapport à un *curing* effectué dans les mêmes conditions mais à humidité relative non contrôlée.

Toutefois, bien que la présence d'eau favorise la coalescence du film durant le *curing*, une humidité relative trop importante au cours de la conservation peut déstabiliser le film et entraîner des changements dans la libération du principe actif au cours du temps (Kucera *et al.*, 2008). L'eau peut agir comme plastifiant et en augmentant la coalescence des particules, ce qui se traduit le plus généralement par une diminution du taux de libération.

Au vu de ces exemples, les paramètres opératoires lors du *curing* doivent être optimisés et maîtrisés. Il existe par conséquent un réel intérêt à mettre en place un contrôle et un suivi de cette étape, en accord avec la démarche PAT, afin d'assurer la qualité et les performances du produit fini. Pour répondre à cet objectif, il est nécessaire de déterminer une propriété pertinente de l'état du film à suivre tout au long du *curing* jusqu'à atteindre un état stable souhaité.

#### **I.4.2. Méthodes de caractérisation et de compréhension du *curing***

La caractérisation et la compréhension des phénomènes impliqués au cours de la formation d'un film sont actuellement limitées. Peu d'études ont été rapportées sur une caractérisation *in situ* de ces mécanismes, c'est à dire effectuée directement sur la forme solide enrobée. L'interaction de nombreux paramètres, comme la formulation d'enrobage utilisée, les propriétés du substrat et les paramètres opératoires en sont les principales raisons.

La formation du film incluant l'étape de *curing* a largement été étudiée à partir de films libres, qui sont préparés par étalement ou par pulvérisation (Obara et McGinity, 1994; Perfetti *et al.*, 2010b). L'étude de ces films libres constitue une première étape dans le développement d'une formulation puisque les différentes propriétés physiques, mécaniques, thermiques, de perméabilité ou encore d'adhésion des films libres peuvent être évaluées en faisant varier divers paramètres, comme les conditions de *curing* (Porter et Felton, 2010). Néanmoins, il a été prouvé que leurs propriétés présentaient des différences par rapport à celles des films réellement déposés sur un substrat (Mendoza-Romero *et al.*, 2009).

Pour cette raison et pour pouvoir mettre en place un suivi du *curing* directement à partir des formes solides enrobées, les méthodes décrites ci-après concernent uniquement la caractérisation des formes pharmaceutiques en vue d'améliorer la compréhension de l'étape de *curing*. Certaines méthodes ont déjà été rapportées à cette fin dans la littérature, notamment la dissolution, la méthode de Karl Fischer pour la détermination de la teneur en eau ainsi que les

techniques de microscopie. L'imagerie térahertz a également été étudiée pour mieux comprendre le *curing* par rapport à la densification de l'enrobage. Par ailleurs, l'effet du *curing* sur la structure d'enrobage a été étudié par spectroscopie proche infrarouge et sera décrit séparément, dans la dernière partie de cette étude bibliographique.

Pour autant, l'existence et l'utilisation d'autres méthodes pourraient permettre d'apporter des informations complémentaires à propos de cette étape de *curing*. Une distinction a donc été réalisée pour la description des méthodes de caractérisation entre celles déjà rencontrées et les méthodes innovantes.

### ***1.4.2.1. Méthodes déjà rencontrées dans la littérature***

#### **1.4.2.1.1. Dissolution**

A l'heure actuelle, la dissolution est la méthode la plus répandue qui permet d'évaluer l'efficacité du *curing* en termes de stabilité du film, directement à partir du produit fini. Toutefois, cette méthode présente certains inconvénients comme la destruction des échantillons analysés et, dans le cas de l'étude des formes à libération prolongée, la durée des analyses. Plusieurs facteurs peuvent également affecter les résultats de dissolution qui sont liés à la variabilité inhérente des caractéristiques du produit et de la méthode de dissolution (Banakar, 1991). De plus, elle donne accès à une information globale de la forme enrobée puisque les propriétés du substrat et du film d'enrobage sont prises en compte. Les propriétés du film d'enrobage ne sont par conséquent pas connues séparément.

#### **1.4.2.1.2. Méthodes de détermination de teneur en eau**

L'eau résiduelle présente dans le film joue un rôle déterminant dans la coalescence des chaînes de polymère. Elle peut provoquer des modifications de propriétés du produit fini. Il existe par conséquent un réel intérêt à contrôler la teneur en eau du film pendant sa formation et notamment au cours du *curing*.

La méthode de Karl Fischer ou la coulométrie sont deux méthodes qui sont généralement utilisées pour déterminer la teneur en eau de produits pharmaceutiques. Williams et Liu (2001) ont ainsi suivi l'influence du temps de *curing* sur l'humidité contenue dans des films d'acétate phtalate de cellulose déposés en surface de mini-granules. La mesure de la

teneur en eau a été réalisée successivement pendant plusieurs jours de *curing* à 40°C en étuve, précédé initialement de 24 h à 50°C et 75% HR. Ces auteurs ont montré que la perte en eau ne modifiait pas le degré de coalescence du film, puisque les profils de libération étaient similaires à ceux obtenus pour des mini-granules ayant subi uniquement le *curing* initial.

Toutefois, il est important de remarquer que la détermination de la teneur en eau à partir de la forme enrobée est dépendante du substrat utilisé. De manière identique à la méthode de dissolution, une information globale de la forme enrobée est accessible. Les propriétés du film d'enrobage sont alors difficilement dissociables de celles du noyau. L'influence du *curing* sur la structure d'enrobage peut être plus difficile à évaluer, surtout dans le cas de l'utilisation d'une matrice hydrophile en tant que noyau.

#### I.4.2.1.3. Méthodes d'analyses qualitative et quantitative de surface

L'utilisation de techniques de microscopie est également courante pour rendre compte de la morphologie de surface de la forme enrobée ayant subi un *curing*. Leur avantage par rapport aux deux techniques précédemment rapportées est l'obtention d'une information locale, propre à l'enrobage et sans influence du substrat utilisé. Plusieurs études ont décrit un lissage de la surface au fur et à mesure du *curing* ainsi qu'une diminution de la porosité à partir d'images obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) (Kranz et Gutsche, 2009; Heckötter *et al.*, 2011). Une information qualitative sur la rugosité liée aux irrégularités de surface a ainsi été obtenue. La quantification de ce paramètre peut être accessible avec l'utilisation de la microscopie à force atomique (*Atomic Force Microscopy*, AFM) ou de la profilométrie optique (Seitavuopio *et al.*, 2003), décrites ci-dessous.

- **AFM**

L'AFM est une technique de haute résolution, de l'ordre du nanomètre, permettant de mesurer la rugosité de surface à partir de l'obtention d'une image topographique de quelques micromètres, en trois dimensions de la surface de l'échantillon. Le déplacement d'une sonde à la surface peut être effectué en contact permanent (mode statique) ou en contact intermittent (mode dynamique ou tapping) afin de déterminer la morphologie de surface des formes solides pharmaceutiques (Ringqvist *et al.*, 2003; Perfetti *et al.*, 2010a). Les travaux de Yang (2009), réalisés en mode tapping, ont ainsi permis de mettre en évidence une diminution de la rugosité

de surface de mini-granules enrobés à partir d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose pour des conditions de *curing* statique plus drastiques (24 h à 60°C et 75% HR *versus* 1 h à 60°C; taille de la surface analysée : 15 µm x 15 µm).

- **Profilométrie optique**

Cette technique permet de mesurer la rugosité d'une surface de l'ordre du millimètre grâce à un laser ou à un faisceau lumineux se déplaçant sur la surface à analyser, sans établir de contact. Un capteur de distance permet alors de déterminer l'altitude des différents points de la surface. Une augmentation de la rugosité de surface de comprimés enrobés à base d'HPMC a ainsi été démontrée par Ruotsalainen *et al.* (2003) lorsque les conditions de conservation variaient de 25°C / 60% HR à 40°C / 75% HR (taille de la surface analysée : 3 mm x 3 mm). D'autre part, Seitavuopio *et al.* (2006) ont utilisé la profilométrie laser comme un outil de contrôle de l'opération d'enrobage pour évaluer les changements de rugosité de la surface de comprimés au fur et à mesure de la formation du film d'enrobage (enrobage à base d'HPMC; taille de la surface analysée : 3 mm x 3 mm). Ils ont effectivement montré que la rugosité augmentait dès le début de l'enrobage, avec une stabilisation des valeurs à partir de 30 min de pulvérisation.

Quelle que soit la technique utilisée, le paramètre quantitatif de rugosité le plus fréquemment étudié est la rugosité moyenne arithmétique ( $Ra$ ). Ce paramètre correspond à la moyenne arithmétique des écarts en valeur absolue du profil de rugosité autour de la ligne centrale de référence et se définit par la relation suivante :

$$Ra \approx \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |z_i| \quad \text{Eq. I-19}$$

$n$  représente le nombre de points sur la surface analysée et  $z_i$  correspond à la déviation verticale par rapport à la ligne de référence au  $i^{\text{ème}}$  point mesuré.

Il est à noter que la caractérisation d'état de surface est régie par différentes normes et s'appuie également sur d'autres paramètres, résumés pour plus de détails par Blateyron (2006).



#### I.4.2.1.4. Imagerie térahertz

Des modifications de structure d'enrobage avec le *curing* ont pu être observées par imagerie térahertz et corrélées aux propriétés de dissolution des formes enrobées (Ho *et al.*, 2009a, b). Une première étude, réalisée à partir de comprimés enrobés à base de Kollicoat SR 30D<sup>®</sup> soumis à un *curing* de 48 h à 60°C en étuve, a mis en avant une diminution de l'épaisseur d'enrobage d'environ 7 µm avec le *curing*, associée à une densification du film (Ho *et al.*, 2009b). Cette augmentation de densité, réduisant la perméabilité de l'enrobage, a été reliée à l'augmentation du temps moyen de libération du principe actif, calculé à partir des profils de dissolutions des comprimés enrobés après *curing*.

Une deuxième étude, réalisée cette fois-ci sur des mini-granules enrobés avec une suspension identique, après un *curing* de 24 h à 60°C, a néanmoins remis en cause les résultats précédents (Ho *et al.*, 2009a). En effet, aucune différence significative n'a été observée entre les paramètres térahertz (épaisseur d'enrobage et densité du film) et les valeurs de référence. Toutefois, ces auteurs ont noté une tendance systématique de diminution de la libération du principe actif en présence d'un *curing* qui correspondrait à une densification et à une diminution de la perméabilité du film.

Une dernière étude réalisée récemment par May *et al.* (2010) semble confirmer que les mesures TPI ne permettraient pas de détecter des variations dans la couche d'enrobage, soumise à une étape de *curing*. Des analyses ont été successivement effectuées sur des comprimés enrobés sans *curing*, conservés à température ambiante, puis placés en étuve 1 h à 60°C et pour finir soumis à *curing* de 24 h en étuve à 60°C. Aucun changement significatif n'a été détecté entre les différentes mesures.

#### ***I.4.2.2. Méthodes innovantes***

Bien que la caractérisation des propriétés intrinsèques de l'enrobage au cours du *curing*, directement à partir de formes enrobées, soient aujourd'hui encore limitées, il existe pourtant un certain nombre de techniques qui permettrait de répondre à cet objectif. Différentes techniques de caractérisation *in situ* pourraient en effet être efficaces, notamment :

- la microdiffraction aux rayons X afin de détecter l'évolution des parties cristallines présentes dans l'enrobage,

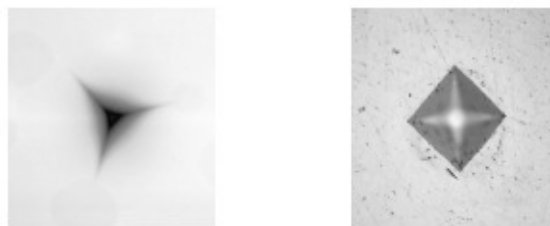
- la microspectroscopie Raman pour mettre en évidence des changements de conformation des chaînes de polymère,
- la nanoindentation pour déterminer les propriétés mécaniques du film d'enrobage,
- la microtomographie X pour montrer des changements de microstructure au sein de l'enrobage.

L'utilisation des deux dernières techniques est moins courante dans le domaine pharmaceutique, pour cette raison elles sont présentées ci-dessous.

#### I.4.2.2.1. La nanoindentation

La nanoindentation, aussi appelée indentation instrumentée, peut être utilisée pour étudier le comportement viscoélastique des matériaux et déterminer leurs propriétés mécaniques. Cette technique est particulièrement adaptée pour la mesure de la dureté et du module d'élasticité des couches minces présentant des épaisseurs de quelques dizaines de micromètres (Whitehead et Page, 1992; Chen *et al.*, 2005).

Le principe consiste à enfoncer une pointe de géométrie bien définie à la surface de l'échantillon en appliquant une charge normale croissante. Différents types d'indenteur sont rencontrés et utilisés en fonction de la forme et de la composition du matériau à étudier. Les indenteurs Berkovich et Vickers sont les plus courants, dont une illustration de leur empreinte laissée à la surface de l'échantillon est représentée par la figure I.4.2-1.

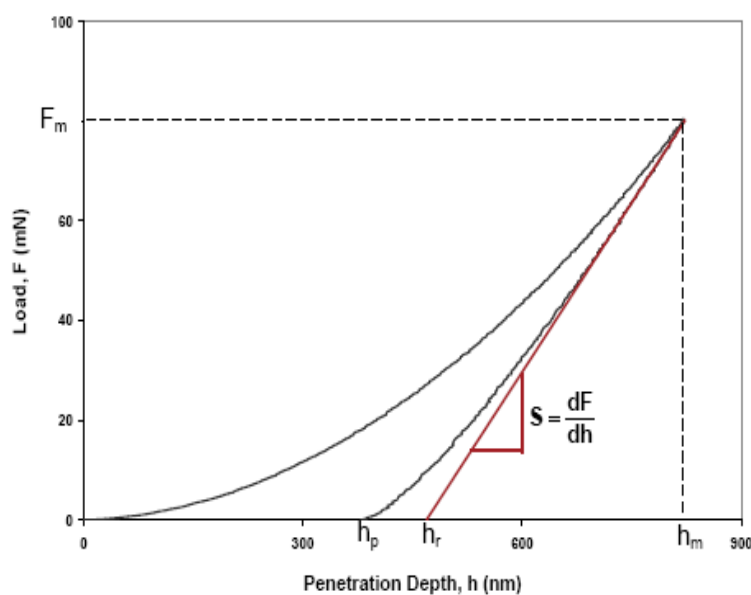


**Figure I.4.2-1.** Empreinte laissée à la surface d'un échantillon par un indenteur de type Berkovich (image de gauche) et par un indenteur de type Vickers (image de droite).

Lorsque la valeur de la force normale a atteint son maximum, cette dernière est réduite jusqu'à l'obtention d'une relaxation partielle ou totale du matériau. Cette procédure est réalisée de manière répétitive. A chaque étape de l'analyse, la position relative de l'indenteur par rapport

à la surface de l'échantillon est constamment contrôlée par le biais de capteurs capacitifs différentiels. Pour chaque cycle de charge et de décharge, la force appliquée est exprimée en fonction de la position de l'indenteur correspondante (CSM Instruments).

Les courbes résultantes fournissent des données spécifiques sur les propriétés mécaniques de l'enrobage qui y sont extraites à partir de l'application de modèles prédéfinis (Oliver et Pharr, 1992). Une courbe typique de charge / décharge obtenue par nanoindentation est représentée ci-dessous (Figure I.4.2-2).



**Figure I.4.2-2.** Représentation schématique d'une courbe de force / déplacement de l'indenteur, obtenue par nanoindentation.

L'indenteur, initialement en contact avec la surface de la forme solide, est enfoncé, à une vitesse constante, jusqu'à une charge maximale ( $F_m$ ), correspondant à une profondeur de pénétration maximale ( $h_m$ ). Cette étape est appelée cycle de charge (*loading*). La force est ensuite diminuée jusqu'à son minimum, en gardant la même vitesse de charge, correspondant à une profondeur de pénétration finale ( $h_p$ ) : il s'agit alors du cycle de décharge (*unloading*).

A partir de cette courbe, les différentes propriétés mécaniques de l'échantillon étudié peuvent être déterminées, notamment la dureté ( $H_{IT}$ ), le module de Young ( $E_{IT}$ ) ou le module d'élasticité réduit ( $E_r$ ) et le fluage ( $C_{IT}$ ). Ces valeurs dépendent de l'enfoncement de l'indenteur dans le matériau et de sa géométrie. Pour un indenteur de type Berkovich, la profondeur de contact ( $h_c$ ) est définie par l'équation suivante :

$$h_c = h_m - \varepsilon(h_m - h_r) \quad \text{Eq. I-20}$$

$h_r$  représente la profondeur de pénétration de l'indenteur, obtenue par le prolongement de la tangente à la courbe au point de force maximale.  $\varepsilon$  correspond à un coefficient dépendant de l'échantillon.

La dureté est déterminée à partir de la charge maximale divisée par la surface de contact projetée ( $A_p$ ), dérivée de la profondeur de contact :

$$H_{IT} = F_m / A_p \quad \text{Eq. I-21}$$

Le module élastique réduit est donné par l'équation ci-dessous :

$$E_r = (\sqrt{\pi} \cdot S) / (2 \cdot \beta \cdot \sqrt{A_p}) \quad \text{avec } S = (dF/dh)_{max} \quad \text{Eq. I-22}$$

$S$  représente la raideur de contact, obtenue à partir de la tangente à la courbe au point de force maximale.  $\beta$  correspond à un facteur de forme de l'extrémité de l'indenteur.

Le module de Young est obtenu à partir l'équation ci-dessous :

$$1/E_r = (1 - \nu_s^2) / E_{IT} + (1 - \nu_i^2) / E_i \quad \text{Eq. I-23}$$

$E_i$  et  $\nu_i$  sont respectivement le module élastique et le coefficient de Poisson de l'indenteur et  $\nu_s$  le coefficient de Poisson de l'échantillon.

Enfin, le fluage qui correspond à la modification relative de la profondeur de pénétration lors de l'application d'une charge constante durant un temps de pause, est défini par la relation suivante :

$$C_{IT} = (h_1 - h_2) / h_1 \quad \text{Eq. I-24}$$

$h_1$  et  $h_2$  sont respectivement la profondeur de pénétration de l'indenteur en début de pause et en fin de pause.

L'utilisation de la nanoindentation pour la caractérisation de formes solides pharmaceutiques enrobées a fait l'objet de plusieurs travaux. Cette technique a ainsi permis de mettre en évidence des modifications de la dureté et du module élastique en fonction :

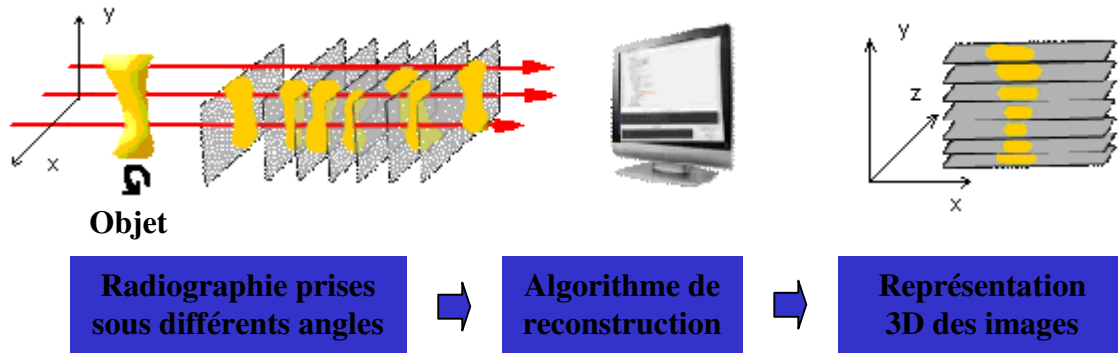
- des paramètres opératoires lors de l'enrobage (teneur en matière sèche de la suspension d'enrobage, température d'air soufflé en entrée et débit de pulvérisation de la suspension) (Parikh *et al.*, 1993),
- de la présence d'additifs hydrosolubles dans la formulation d'enrobage (polyéthylène glycols, maltodextrines et xylitol) (Rohera et Parikh, 2002),
- du type de polymère d'enrobage utilisé et des conditions de conservation (température ambiante *versus*  $-18^{\circ}\text{C}$ ) (Perfetti *et al.*, 2010a).

Pour autant, à notre connaissance, l'influence du *curing* sur les propriétés mécaniques du film d'enrobage déposé sur une forme solide n'a jamais été étudiée. Par ailleurs, les propriétés mécaniques de films libres soumis à différentes conditions de *curing* (température, durée et humidité relative) ont largement été étudiées, avec l'utilisation d'appareils d'analyse de texture, mesurant par exemple la résistance à la rupture par traction (Frohoff-Hülsmann *et al.*, 1999b; Liu et Williams, 2002; Bhattacharjya et Wurster, 2008).

Pour cette raison, la nanoindentation semble bien adaptée pour caractériser les propriétés mécaniques de l'enrobage directement à partir de la forme solide, soumise à un *curing*, et de manière indépendante du substrat utilisé. Elle pourrait ainsi permettre de définir un état de *curing* finalisé dès lors qu'une stabilisation de la dureté ou du module élastique serait établie. Ces propriétés pourraient être corrélées à celles de dissolution afin de mettre en place un suivi en temps réel du *curing* jusqu'à l'obtention d'un film stable.

#### I.4.2.2.2. La microtomographie

La microtomographie aux rayons X permet de caractériser la structure interne d'une forme solide, de façon directe et non destructive. Des images 3D de haute résolution ( $\sim 5\text{-}20\ \mu\text{m}$ ) sont obtenues en réalisant une série de radiographies 2D sous de nombreux angles de vue. Les niveaux de gris de chaque projection radiographique sont reliés au coefficient d'absorption et à l'épaisseur de l'objet sous l'angle de vue considéré. Un algorithme de reconstruction permet de recalculer, à partir de l'ensemble des projections 2D, le coefficient d'absorption de l'objet en chaque point du volume de l'objet afin d'obtenir une représentation quantitative des variations de densité au sein de l'échantillon. Le principe de la microtomographie est schématisé par la figure I.4.2-3.



**Figure I.4.2-3.** Schéma de principe de la microtomographie aux rayons X (Novitom).

Cette technique de micro-imagerie 3D donne accès à des informations physiques telles les variations de densité à l'intérieur d'un comprimé (Farber *et al.*, 2003; Sinka *et al.*, 2004). Toutefois, son application est limitée par l'exigence d'un contraste au sein de l'échantillon nécessaire pour distinguer des structures de densité différentes. De plus, dans le cas de l'utilisation de sources conventionnelles des rayons X, la durée des acquisitions et la possibilité d'endommagement de l'échantillon par les radiations ont pour l'instant réduit son emploi (Zeitler *et al.*, 2007b). Néanmoins, les caractéristiques du rayonnement synchrotron en font une source alternative idéale. Son intensité, son vaste spectre continu en énergie et sa faible divergence angulaire sont mis à profit pour améliorer le contraste, la résolution spatiale et le caractère quantitatif des volumes reconstruits. En revanche, l'utilisation d'une radiation synchrotron reste restreinte en raison de son coût élevé. A notre connaissance, aucune application pharmaceutique n'a été décrite à partir de ce mode de fonctionnement.

Malgré l'utilisation de sources conventionnelles des rayons X, le potentiel de la microtomographie pour caractériser des formes solides a été mis en évidence par plusieurs études (Zeitler et Gladden, 2008). Crean *et al.* (2010) ont effectivement démontré que la microstructure de granules et particulièrement la porosité fermée, non accessible par des mesures de porosimétrie au Mercure, pouvaient être déterminées à partir d'images 3D de microtomographie, dont la résolution spatiale avoisinait le micromètre. D'autre part, l'utilisation de cette technique pour la caractérisation de la couche d'enrobage de granules a été exploitée par Perfetti *et al.* (2010c). Les paramètres de qualité de l'enrobage, telles l'épaisseur, la densité ou encore la porosité ont pu ainsi être évalués.

Au vu de ces exemples, la microtomographie pourrait permettre de caractériser et de quantifier les changements de microstructure au sein de l'enrobage intervenant lors de l'étape de *curing*. Elle présente l'avantage d'obtenir une information locale, propre à la couche d'enrobage et indépendante du substrat utilisé. L'interprétation de ces changements couplée aux propriétés de dissolution pourrait être utilisée pour mettre en place un suivi en temps réel tout au long du *curing* et pour déterminer son arrêt optimal.

#### I.4.3. Suivi du *curing* par spectroscopie proche infrarouge

Le manque de connaissance actuel sur le processus de *curing* au sein d'une forme solide enrobée rend difficile la définition d'un état stable. De plus, l'application du *curing* en ligne, réalisé au sein de l'équipement d'enrobage est encore peu rapportée dans la littérature, liée à la maîtrise des paramètres opératoires. Pour ces raisons, un nombre limité d'études ont décrit le suivi en temps réel de cette étape par des outils PAT. Seule l'utilisation de la SPIR, en mode *off-line* à partir de comprimés ayant subi un *curing* statique, a été rapportée.

Tabasi *et al.* (2008c) ont été les premiers à mettre en évidence la capacité de cet outil à suivre une étape de *curing*. Leur étude, réalisée dans un premier temps sur des films libres à base de copolymères méthacryliques, a montré une évolution de l'information spectrale PIR au cours du *curing*, effectué en étuve. Une diminution de l'absorbance d'une bande à 1908 nm, attribuée aux groupements quaternaires ammonium, a en effet été remarquée, jusqu'à l'obtention d'une valeur limite. En fonction de la température du traitement (40°C, 50°C ou 60°C), l'obtention d'une information spectrale stable a été atteinte de manière plus rapide pour une température plus élevée. Cette observation a été confirmée par un changement d'apparence des films au cours du *curing*, mis en évidence par microscopie optique sur plaque chauffante (HSOM) et par une évolution du pic de fusion d'un des constituants de l'enrobage, évaluée par une analyse calorimétrique différentielle (DSC).

Ces auteurs ont ensuite réussi à distinguer, par une ACP, différentes classes de comprimés enrobés en fonction du temps et de la température du *curing*. Ils ont également établi un modèle PLS de calibration, à partir du pourcentage de principe actif libéré à 250 min pour des comprimés prélevés au cours du *curing*, pour lequel une erreur de prédiction de 0.94% a été calculée.

Une deuxième étude a également explicité la capacité de la SPIR à détecter des changements dans les films d'enrobage suite aux deux modes de *curing* : statique et dynamique (Morita *et al.*, 2009). Des résultats qualitatifs sur l'évolution de la bande d'absorbance à 1906 nm, correspondant aux groupements quaternaires ammonium, ont été rapportés et corrélés aux profils de dissolution de comprimés enrobés à base d'Eudragit RS/RL 30D<sup>®</sup>. Ces auteurs ont suggéré que la température et humidité relative élevées au cours du *curing* provoquait un changement physique de ces groupements fonctionnels.

Ces deux études ont clairement mis en avant le potentiel de la SPIR à être utilisée comme un outil PAT afin de suivre en temps réel une étape de *curing*. Elles font preuve à l'heure actuelle de travaux précurseurs en la matière et explicitent la corrélation entre l'information spectrale et les propriétés de dissolution des formes enrobées soumises à un *curing*.

Après avoir passé en revue les différents outils PAT et leurs applications pour le suivi d'une opération d'enrobage, cette étude bibliographique se termine sur ces techniques de caractérisation des formes solides qui pourraient être utilisées pour mieux comprendre l'étape de *curing*.





---

## **Partie II**

### **Etude expérimentale**

---



Au cours de ces dernières années, la démarche PAT (*Process Analytical Technology*) s'est développée, au sein de l'industrie pharmaceutique. Son application se traduit par l'amélioration de la compréhension et de la maîtrise de la formulation et/ou du procédé étudiés.

Dans le cas d'une opération d'enrobage et de *curing*, elle garantit un suivi en continu des attributs qualité critiques des formes solides enrobées. Par ailleurs, elle intègre également l'amélioration et la compréhension des phénomènes impliqués au cours de la formation du film polymère lors du *curing*, jusqu'alors limitée.

L'étude expérimentale a donc été divisée en deux parties, concernant d'une part le suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et d'autre part la caractérisation de l'étape de *curing*.

L'objectif de la première partie a consisté à mettre en place un suivi en temps réel des attributs qualité critiques de comprimés au cours de l'enrobage. Parmi les outils analytiques existant, la SPIR est apparue comme un outil polyvalent, couramment utilisé pour le contrôle et le suivi en temps réel des procédés pharmaceutiques et parfaitement adapté à la notion du PAT.

Dans un premier temps, nous avons voulu prédire la masse et l'épaisseur d'enrobage déposé par comprimé, en temps réel, grâce à des acquisitions spectrales PIR, réalisées au sein d'une turbine d'enrobage. Une comparaison des erreurs de prédiction obtenues à partir de ces deux paramètres critiques a été recherchée. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, intitulée : *Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation* (**Publication I**).

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à prédire les propriétés de dissolution des comprimés enrobés après *curing* à partir d'acquisitions spectrales PIR, réalisées pendant l'opération d'enrobage. La prédiction des performances des comprimés enrobés, en termes de pourcentages de principe actif libéré au cours du temps, avait pour objectif d'arrêter le procédé d'enrobage dès l'obtention des spécifications souhaitées. Ces résultats ont été acceptés pour publication dans *International Journal of Pharmaceutics*, avec le titre suivant : *Real-time predictions of drug release and end point detection of coating operation by in-line near infrared measurements* (**Publication II**).

La deuxième partie de cette étude expérimentale s'est attachée à approfondir la caractérisation et la compréhension de l'étape de *curing*, grâce à l'utilisation de techniques innovantes.

Tout d'abord, l'objectif poursuivi a été de mettre en évidence de l'évolution des propriétés de la structure d'enrobage sous l'effet d'un *curing*, réalisé en turbine (mode dynamique). Différentes techniques, comme la microtomographie, la SPIR, la microspectroscopie Raman et la microdiffraction aux rayons X ont été investiguées afin de détecter des variations plus fines que celles accessibles par la méthode classique de dissolution. A partir des résultats obtenus, une publication a été rédigée et soumise dans *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, intitulée : *Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure* (**Publication III**).

Ces mêmes techniques ont ensuite été utilisées à partir de comprimés soumis à une étape de *curing* standard, réalisé en étuve (mode statique). Nous avons cherché à comparer les propriétés des comprimés enrobés soumis aux deux modes de *curing* afin de confirmer l'obtention d'un état stable après un *curing* dynamique. L'influence du processus de *curing* sur la structure de l'enrobage a ainsi pu être étudiée. Les résultats sont présentés sous forme d'un projet de *short communication* nommé : *Comparative study of static versus dynamic curing on tablet coating structure* (**Projet de short communication**).

Par ailleurs, nous avons évalué des techniques supplémentaires de caractérisation du *curing* comme la coulométrie, la microscopie électronique à balayage, la nanoindentation, ou encore la profilométrie optique. Les résultats obtenus, non publiés, sont décrits à la suite des deux premières études de caractérisation.

## **II.1. Suivi *in-line* des attributs qualité critiques au cours d'une opération d'enrobage**

### **II.1.1. Suivi de la masse et de l'épaisseur d'enrobage**

*Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation.*

*European Journal of Pharmaceutical Sciences 43 (2011) 244-250.*

### **II.2. Suivi des propriétés de dissolution**

*Real-time predictions of drug release and end point detection of coating operation by in-line near infrared measurements.*

*International Journal of Pharmaceutics, accepté le 24 septembre 2011.*



## II.1. Suivi *in-line* des attributs qualité critiques au cours d'une opération d'enrobage

Parmi les applications d'enrobage, un enrobage à partir d'une dispersion aqueuse de polymère peut être sollicité afin de ralentir la vitesse de libération du principe actif. Le rôle fonctionnel de cette catégorie d'enrobage est alors essentiel vis à vis de la qualité et des performances de la forme solide enrobée.

Dans le cadre de la démarche PAT, un suivi en temps réel du produit tout au long du processus de sa fabrication représente un intérêt capital pour une prise de décisions immédiates si nécessaire, une réduction des pertes et des coûts et une optimisation de l'arrêt du procédé dès l'atteinte des spécifications souhaitées. Appliquée à une opération d'enrobage, cette démarche permet de suivre en temps réel les attributs qualité critiques de comprimés enrobés, grâce à des mesures réalisées au cœur du procédé.

Dans cette première partie de l'étude expérimentale, nous nous sommes donc intéressés au suivi d'une opération d'enrobage fonctionnel, au moyen de mesures *in-line* réalisées par SPIR.

L'enrobage des comprimés a été réalisé à partir d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, d'une petite quantité de copolymère d'alcool polyvinylique-polyéthylène glycol et de triéthylcitrate utilisé en tant que plastifiant. Cette formulation récemment proposée par Siepmann *et al.* (2007) présente l'avantage de ralentir la libération du principe actif en favorisant la formation d'un film stable dans le temps. A notre connaissance, le suivi du dépôt en temps réel d'une telle formulation d'enrobage n'a pas encore fait l'objet d'étude par SPIR.

L'intégration d'une sonde OMK, reliée à un spectrophotomètre à barrette de diodes (MCS 611 NIR 1.7H, Carl Zeiss, Allemagne), au cœur d'une turbine d'enrobage, a constitué la première étape dans la mise en place d'un suivi *in-line*. Elle a nécessité tout d'abord une adaptation technique de l'équipement d'enrobage existant. Des paramètres opératoires ont du être fixés ou optimisés en vue d'acquérir des données spectrales fiables et représentatives de l'ensemble des comprimés enrobés.



Le tableau II.1-1 regroupe les différents paramètres opératoires pris en compte pour l'intégration de la sonde PIR au sein d'une turbine d'enrobage.

**Tableau II.1-1**

Récapitulatif des paramètres opératoires pour l'intégration de la sonde PIR au cœur d'une turbine d'enrobage.

Paramètres opératoires fixés	Paramètres opératoires optimisés
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sonde perpendiculaire au lit de comprimés (32.5° par rapport à l'axe vertical de la turbine)</li> <li>✓ Acquisition spectrale toutes les 3 s</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps d'intégration = 75 ms</li> <li>• 20 scans moyennés par acquisition spectrale</li> <li>• Hauteur de la sonde par rapport au lit de comprimés = 1.5 cm</li> </ul>

A partir des acquisitions spectrales en temps réel au cours de l'enrobage, nous avons pu mettre en place un suivi prédictif des attributs qualité critiques, présentés ci-dessous :

- la masse et de l'épaisseur d'enrobage déposé par comprimé (**Publication I**),
- les pourcentages de principe actif libéré au cours du temps (**Publication II**).

Les deux premiers attributs sont étroitement liés et constituent une première propriété essentielle rendant compte de la qualité des comprimés enrobés. Pour un enrobage fonctionnel, les propriétés de dissolution des comprimés enrobés sont un gage de leurs performances et représentent l'élément majeur dans la validation de la libération du lot fabriqué.

### II.1.1. Suivi de l'épaisseur et de la masse d'enrobage

Actuellement, une opération d'enrobage est contrôlée et arrêtée de manière empirique, suite à la pulvérisation d'une quantité d'enrobage prédéterminée et préalablement validée par des essais de dissolution. Des prélèvements de comprimés sont effectués au cours de l'opération pour vérifier la quantité d'enrobage réellement déposée et estimer le rendement. Cependant, la qualité des comprimés enrobés ne peut pas être déterminée en temps réel. De plus, des tests ultérieurs, une fois l'opération achevée, sont requis pour valider le lot fabriqué. Pour limiter le nombre de prélèvements et d'analyses a posteriori, il existe un réel intérêt à prédire les propriétés des comprimés en temps réel, et ce par l'intermédiaire d'informations provenant directement du cœur du procédé.

Afin de réaliser un suivi prédictif par une technique analytique, en l'occurrence la SPIR, il est nécessaire d'établir une calibration de l'information spectrale par rapport à des valeurs de référence. Dans notre cas, les valeurs de référence retenues ont été d'une part la masse d'enrobage obtenue par pesée et d'autre part l'épaisseur d'enrobage déterminée par imagerie térahertz (TPI).

Parmi les techniques de détermination d'épaisseur d'enrobage, certaines sont destructrices comme la microscopie aussi bien optique qu'électronique, tandis que d'autres dépendent de la variabilité des dimensions des comprimés nus comme c'est le cas lors de l'utilisation d'un micromètre. Il apparaît clairement que ces techniques présentent des inconvénients. En revanche, l'utilisation de l'imagerie térahertz est une alternative pertinente puisqu'elle permet de déterminer directement l'épaisseur d'enrobage sans détruire l'échantillon et indépendamment des dimensions du noyau (Zeitler et Gladden, 2008).

Par ailleurs, l'utilisation de la pesée est une opération simple et rapide à mettre en œuvre. Bien que la détermination de la masse d'enrobage soit soumise aux variations d'uniformité de masse des comprimés nus, cette technique reste facile à intégrer dans un contexte industriel.

Les objectifs de cette première étude ont par conséquent été de démontrer la faisabilité du suivi en temps réel d'une opération d'enrobage grâce à l'intégration d'une sonde PIR au sein d'une turbine d'enrobage et de comparer l'utilisation de deux méthodes de références distinctes (la pesée et l'imagerie térahertz) pour calibrer l'information spectrale.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmaceutical Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejps](http://www.elsevier.com/locate/ejps)

## Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation

Claire Gendre<sup>a,b,c,\*</sup>, Muriel Genty<sup>a</sup>, Mathieu Boiret<sup>a</sup>, Marc Julien<sup>a</sup>, Loïc Meunier<sup>a</sup>, Olivier Lecoq<sup>b</sup>, Michel Baron<sup>b</sup>, Pierre Chaminade<sup>c</sup>, Jean Manuel Péan<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Technologie SERVIER, 27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

<sup>b</sup>Université de Toulouse, Mines Albi, RAPSODEE FRE CNRS 3213, 81013 Albi, France

<sup>c</sup>Univ Paris-Sud, EA 4041, Groupe de Chimie Analytique de Paris-Sud, IFR 141-IPSIT, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 January 2011

Received in revised form 24 March 2011

Accepted 23 April 2011

Available online 1 May 2011

#### Keywords:

Process Analytical Technology (PAT)

Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

In-line measurements

Real-time monitoring

Coating

Terahertz Pulsed Imaging (TPI)

### ABSTRACT

The aim of this study was to perform in-line Near Infrared (NIR) measurements inside a pan coater to monitor a coating operation in real-time, by predicting the increases in mass of coating materials and coating thickness. A polymer combination of ethylcellulose/poly(vinyl-alcohol)-poly(ethylene-glycol) graft copolymer was used as functional aqueous coating. Coated tablets were sampled at regular intervals during the coating operation, then subjected to either simple and fast weighing ( $n = 50$ ) or accurate and non-destructive Terahertz Pulsed Imaging (TPI) measurements ( $n = 3$ ). Off-line NIR spectra analysis revealed that the coating operation could efficiently be controlled by focusing on two distinct NIR regions, related to absorption bands of ethylcellulose. Principal component analysis of in-line NIR spectra gave a clear classification of the collected coated tablets. Real-time quantitative monitoring of the coating operation was successfully performed from partial least square calibration models built using either TPI or weighing as reference method. Coating thicknesses as well as mass of coating materials used as primary values provided accurate NIR predictions. A comparison study demonstrated that both reference methods led to reliable and accurate real-time monitoring of the coating operation. This work demonstrated that in-line NIR measurements associated with multivariate analyses can be implemented to monitor in real-time a pan coating operation in order to fulfil the expectations of ICH Q8 guideline on pharmaceutical development, especially in terms of PAT control strategy and reduced end-product testing.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Aqueous-based coating is one of the strategies frequently used for controlled drug release applications (McGinity and Felton, 2008). The polymer coating is applied to tablets to decrease drug release rate and to obtain a continuous release profile. Homogeneity and thickness of the coating are well-known to be critical regarding drug release rate (Porter et al., 2009). According to ICH Q8 guideline on pharmaceutical development (ICH Q8 R2, 2009), introducing the Quality by Design approach, these critical quality attributes should be controlled and monitored to ensure that the product is of the desired quality. Process analytical technologies allow timely measurements of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials (Food and Drug Administration, 2004). Especially, Near Infrared (NIR) spectroscopy, a versatile vibrational spectroscopy technique for pharmaceutical analysis (Reich, 2005), was previously proposed for real-time control and monitoring of thickness and coating uniformity over the whole coating operation. So far, only a few articles described real-time measurements performed in-line by NIR spectroscopy during coating operations. Andersson et al. (2000) and Lee et al. (2010, 2011) reported in-line NIR measurements for fluid bed coating of pellets, while Perez-Ramos et al. (2005) and Römer et al. (2008) performed in-line analyses for pan coating of tablets. The difficulties to integrate a measuring system inside a coater apparatus and the required fast sampling acquisition were pointed out (Perez-Ramos et al., 2005).

To extract relevant information from the NIR multivariate signal, appropriate chemometric tools are requested, as well as primary measurements to calibrate NIR spectral information (Roggo et al., 2007). Different reference methods were studied to predict the amount of polymer applied to tablets. Weighing was used as reference method by Han and Faulkner (1996) and Kirsch and Drennen (1996). This fast and simple approach requires no sample preparation. Nevertheless, a major drawback in terms of accuracy remains its dependency on core tablet weight uniformity. For this reason, tablet coating thickness values were predominantly used. Various techniques for coating thickness determination were employed. However, these techniques also present some drawbacks. For instance, optical microscopy and image analysis are destructive and require time-consuming sample preparation (Andersson et al., 1999, 2000; Cahyadi et al., 2010; Larsen et al., 2003). Several studies reported tablet thickness measurements using a micrometer (Kirsch and Drennen, 1995; Lee et al., 2010; Moes et al., 2008; Perez-Ramos et al., 2005; Römer et al., 2008; Tabasi et al., 2008).

Although coating thickness determination technique is fast, it is less accurate as the dimension variability of core tablets is taken into account. Terahertz Pulsed Imaging (TPI) was described as a powerful alternative for coating thickness determination due to its non destructive nature and its ability to provide a three dimension map of coating thickness over the whole tablet surface (Fitzgerald et al., 2005; Ho et al., 2007; Zeitler et al., 2008). Some authors concluded that this method could only be applied to the monitoring of thickness values higher than 35  $\mu\text{m}$  due to the detection limit of the instrument (Cogdill et al., 2007; Maurer and Leuenberger, 2009). For the present study, since specifications for dissolution rate requires high polymer deposits (Siepmann et al., 2007), TPI could be selected as a relevant reference method.

A functional polymer combination of ethylcellulose/poly(vinyl-alcohol)-poly(ethylene-glycol) graft copolymer, using triethylcitrate as plasticizer, was previously studied for aqueous coating of pellets (Muschert et al., 2009). In the present work, this polymer blend was applied to tablets during a pan coating operation. To our knowledge, up until now in-line NIR measurements for real-time monitoring of a tablet coating operation with this coating suspension have never been reported.

The objectives of this work were thus to demonstrate the feasibility of real-time tablet coating monitoring by implementation of a near infrared probe inside a pan coater and to compare two distinct reference methods. Off-line NIR spectra analysis was first performed to highlight absorption bands characteristic of core tablet or coating materials. Then, qualitative in-line analysis aimed at demonstrating the ability of NIRS to monitor the coating operation. Quantitative NIR models were developed using either weighing or TPI as reference method to calibrate NIR spectral information. Finally, NIR predictions obtained from NIR calibration models based on both primary measurements were compared.

## **2. Material and methods**

### *2.1. Core tablets and coating materials*

Core tablets of biconvex shape (height of 4 mm, diameter of 8 mm, curvature radius of 7 mm and an average mass of 200 mg), containing a freely soluble drug substance, were supplied by Les Laboratoires Servier (Gidy, France).

Aqueous ethylcellulose dispersion (Aquacoat ECD 30<sup>®</sup>, FMC Biopolymer, Philadelphia, USA), poly(vinyl alcohol)-poly(ethylene glycol) graft copolymer (PVA-PEG, Kollicoat IR<sup>®</sup>, BASF,

Ludwigshafen, Germany) and triethylcitrate (TEC, Citrofex 2<sup>®</sup>, Morflex, Greensboro, USA) were purchased as coating materials.

Ethylcellulose powder (EC, Ethocel<sup>®</sup> Standard 10), used for off-line NIR analysis, was supplied by The Dow Chemical Company (Midland, USA).

### 2.2. Preparation of the coating suspension

The coating suspension was prepared with a ratio Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> (expressed as dry mass)/Kollicoat IR<sup>®</sup> of 90:10 w/w. The solid content of the final suspension was adjusted to 20% (w/v) with purified water. The composition of the coating suspension is presented in Table 1.

**Table 1**

Composition of the coating suspension: manufacturing formula for 1.0 kg of core tablets.

Materials	Suspension (g)	Solid (g)	Percent (%)
Aquacoat ECD 30 <sup>®</sup>	450.0	135.0	49.0
Kollicoat IR <sup>®</sup>	15.0	15.0	1.6
Citrofex 2 <sup>®</sup>	33.8	33.8	3.7
Purified water	420.2	-	45.7
Total	919.0	183.8	100.0

Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> was plasticized overnight with Citrofex 2<sup>®</sup>. The ratio Citrofex 2<sup>®</sup>/Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> (expressed as dry mass) was 1:4 w/w. Kollicoat IR<sup>®</sup> was dissolved in purified water before addition to the plasticized Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> suspension. The final suspension was mixed for an additional period of 30 minutes prior coating and stirred throughout the coating operation using a Rayneri<sup>®</sup> apparatus (paddle, 200 rpm). Coating suspension was prepared prior each coating operation.

### 2.3 Coating process

Tablets were coated inside a partially perforated pan coater (Driacoater 500<sup>®</sup>, Driam, Eriskirch, Germany). Batch size was 4 kg. Controlled process parameters during coating are listed in Table 2.

The spray nozzle diameter was 0.8 mm. Prior to the coating operation, tablets were preheated at 40°C for 20 minutes. Product temperature was maintained at 36°C during coating. The process was stopped after spraying 15% of polymer blend (expressed as percentage of core tablet mass).

**Table 2**

Coating process parameters.

Process parameters	Values
Atomizing air pressure (bar)	2.4
Difference pressure (mbar)	-0.5
Inlet air temperature (°C)	66
Pan speed (rpm)	20
Spray rate (g/min)	20

Eleven samples were collected at regular intervals, between 5% to 15% of theoretical applied polymer blend. Three independent batches were manufactured. At the end of the first coating operation, a sample of dried coating suspension was removed from the inner surface of the pan coater. This sample was analysed by off-line NIR measurements in order to assign specific absorption bands from coated tablet spectral information. In addition, the film coating density was measured by helium pycnometry technique (Micromeritics AccuPyc 1330, Gosford, New South Wales, Australia), from the same dried coating suspension sample in order to determine the theoretical coating thickness derived from the mass of coating materials.

#### *2.4 Reference measurements*

##### **2.4.1. Mass of coating materials**

Coated tablets were weighed using a Mettler Toledo AE 50 analytical balance (Mettler Toledo, Columbus, USA). The experimental amount of coating materials was obtained by subtracting the average weight of core tablets from the average weight of coated tablets. The number of tablets used to calculate the average weights of core tablets and coated tablets was set at 50 tablets to minimize the effect of individual core tablet weight variation.

##### **2.4.2. Coating thickness**

Coating layer thickness of tablets was determined by Terahertz Pulsed Imaging (TPI). A TPI Imaga 2000 (TeraView Ltd., Cambridge, UK) was used in off-line mode, equipped with a robotic arm moving the tablet for complete 360° 3D imaging. The terahertz spectroscopy operates in the far-infrared region of the electromagnetic spectrum (0.06 – 3 THz, corresponding to a wavelength range of 2 – 100 cm<sup>-1</sup>) (Zeitler and Gladden, 2008). Coating

thickness ( $d_{coat}$ ) can be non-destructively calculated from the terahertz temporal waveform in the time domain, for each analysed single point, according to Eq. (1) (Ho et al., 2007).

$$2.d_{coat} = \Delta t.c/n \quad (1)$$

where,  $\Delta t$  is the time delay between the terahertz pulse reflection occurring at the coated tablet surface and the reflection occurring at the coating/core interface,  $n$  is the refractive index value of the coating material and  $c$  is the speed of light.

The refractive index of a dried coating suspension sample was determined using Terahertz Pulsed Spectroscopy in the transmission mode. A mean value of 1.38 ( $n = 3$ ) was found.

A full terahertz map of coated tablets was recorded, comprising approximately 3200 point measurements. For each  $200 \mu\text{m} * 200 \mu\text{m}$  pixel, coating thickness was determined. An average coating thickness per tablet was thus calculated. Three tablets per collected sample were analysed.

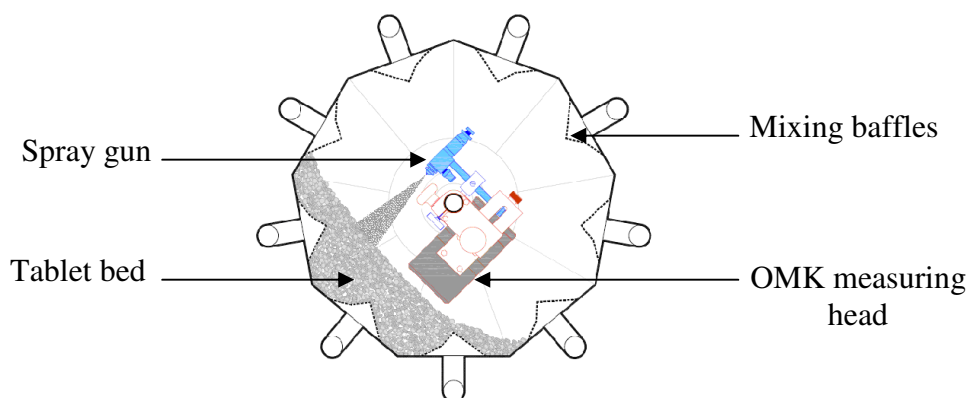
## 2.5 Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

### 2.5.1. NIR equipment and set-up parameters

Samples were analysed using a photodiode array spectrometer (MCS 611 NIR 1.7H spectrometer, Carl Zeiss, Germany), equipped with an OMK 500-H reflectance measuring head (wavelength range of 950 – 1690 nm). A reference measurement using a diffuse white standard of polytetrafluoroethylene (PTFE, Spectralon<sup>®</sup>) was performed prior to each acquisition. The integration time was set at 75 ms. Each spectrum was the average of 20 scans. The total spectrum measurement time was 1500 ms. Acquisition set-up parameters were similar for off-line and in-line acquisitions.

For off-line analysis, successive collected samples were positioned on the top of the OMK measuring head in order to cover the entire measurement surface. For in-line analysis, the integration of the OMK measuring head inside the rotating drum was carried out without interfering with the coating process, as shown in Fig. 1.





**Fig. 1.** Schematic integration of the probe inside a pan coater.

The probe was positioned at the front of the drum, parallel to the spray to prevent clogging of the reading surface. The optimum clearance between the OMK head and the analysed area was set at 15 mm. In-line NIR spectra acquisitions were performed every 3 seconds, without interrupting the coating process, until the required mass of coating materials was sprayed. At each sampling time performed while the theoretical applied polymer blend was 5% to 15%, 10 NIR spectra (bracketing the corresponding sampling time) were selected to perform multivariate analysis. This methodology minimized the influence of tablet bed moving (due to drum rotation and mixing baffles) on spectral information and allowed a representative sampling of coated tablets.

ProcessXplorer<sup>®</sup> software (version 1.2.0.30, Carl Zeiss, Germany) was used to collect NIR spectra. All NIR data were exported from processXplorer<sup>®</sup> software and analysed using Matlab<sup>®</sup> 7.8., R2009a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) software and PLS Toolbox 5.8.3. (Eigenvector Research Inc., Wenatchee, WA, USA).

### 2.5.2. Multivariate data analysis

Data were pre-processed to reduce impacts of light scattering, path length variations and random noise on spectral information, arising from tablet moving and differences in tablet packing. Several pre-processing methods were tested. A Standard Normal Variate (SNV) correction was applied to spectra to correct intensity differences and baseline shifts (Barnes et al., 1989). Derivatives (first and second derivatives) associated with a Savitzky-Golay smoothing algorithm (filter width of 9 points and a second-order polynomial fitting) were also evaluated in order to improve the resolution of overlapping bands and minimize baseline offsets (Savitzky and Golay, 1964).

A multivariate qualitative analysis was performed from in-line pre-processed NIR spectra using Principal Component Analysis (PCA) (Naes et al., 2002), while a multivariate quantitative analysis was carried out using Partial Least Squares (PLS) regression (Wold et al., 2001).

PLS calibration models were evaluated by cross-validation, using a random subset method. The optimum latent variable number was selected with respect to the lowest root mean square error of calibration (RMSEC) and the lowest root mean square error of cross-validation (RMSECV). Equations of these two errors are given below (Naes et al., 2002):

$$\text{RMSEC} = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\hat{y}_i - y_i)^2 / (N - A - 1)} \quad (2)$$

$$\text{RMSECV} = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\hat{y}_{CV,i} - y_i)^2 / N} \quad (3)$$

where,  $\hat{y}_i$ ,  $y_i$  and  $\hat{y}_{CV,i}$  correspond to calculated, measured and cross validation-estimated values for either mass of coating materials or coating thickness.  $N$  is the total number of collected spectra from the calibration set and  $A$  represents the number of latent variables used in the PLS model.

The most appropriate PLS models were selected from their predictive ability based on the root mean square error of prediction (RMSEP), which equation is given by (Naes et al., 2002):

$$\text{RMSEP} = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_p} (\hat{y}_i - y_i)^2 / N_p} \quad (4)$$

where,  $N_p$  is the number of predicted spectra from the prediction set.

A high value of the correlation coefficient  $R^2$  was also considered as an indicator of the quality of the PLS models.

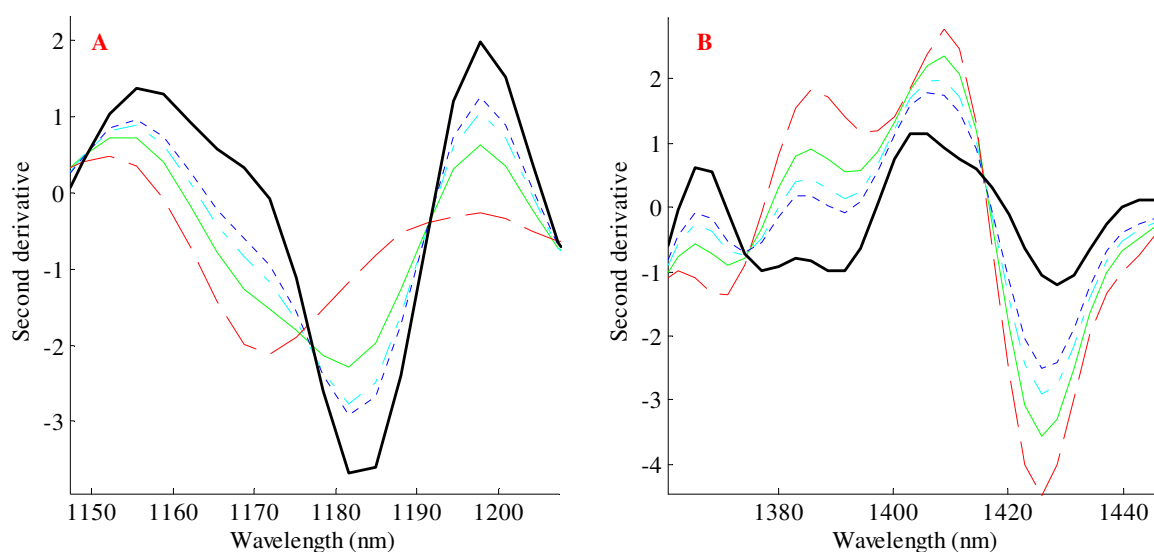
Different PLS models were built considering either TPI (model A) or weighing (model B) as reference method. An additional calibration model was created based on the same calibration and prediction sets as in model B but using theoretical coating thicknesses derived from average mass of coating materials, as new reference values (*cf.* 3.3.3) (model C). The objective was to compare NIR predictions obtained from both categories of primary measurements. For the three

models, the calibration set was built considering two batches (220 in-line spectra), while an independent batch (110 in-line spectra) was used as prediction set.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Off-line NIR analysis

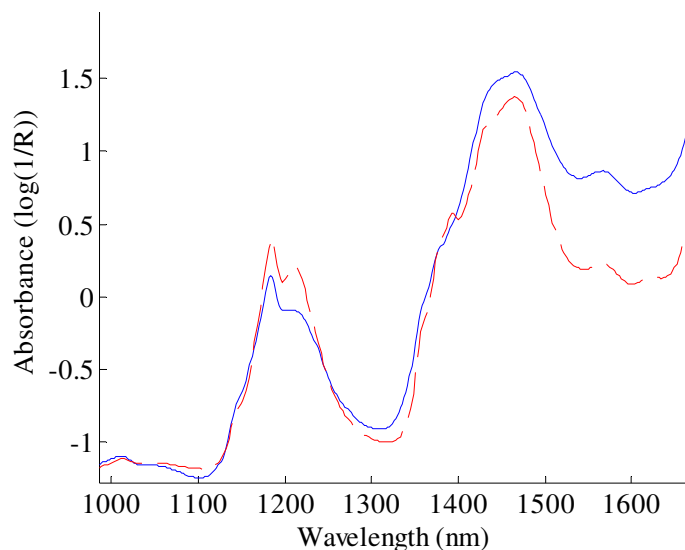
In order to evaluate the ability of NIRS to monitor the coating of tablets with the studied functional polymer combination, off-line NIR measurements were first carried out. Superimposition of off-line NIR spectra was performed to assign NIR absorption bands to coating materials or core tablet components and to highlight an increase or decrease in these specific bands. Several studies reported that absorbance values related to coating materials increased while absorbance values related to core tablet components decreased during coating proceeded (Perez-Ramos et al., 2005; Tabasi et al., 2008). Second derivative pre-processed NIR spectra of core tablets and coated tablets for successive collected samples are shown in Fig. 2.



**Fig. 2.** Second derivative pre-processed NIR spectra of core tablets (dashed line), dried coating suspension (bold dash-dotted line) and coated tablets for various theoretical mass of coating materials: 12 mg (solid line), 25 mg (dash-dotted line), 37 mg (dotted line), (A) in the 1150-1210 nm and (B) in the 1360-1440 nm NIR regions.

The correlation between mass of coating materials or coating thickness and spectral absorbance was clearly highlighted over the 1150-1210 nm and the 1360-1440 nm NIR regions (Fig. 2A and B, respectively). The overlaid spectrum of the dried coating suspension revealed that these

two absorption bands were linked to a component of the coating materials (Fig. 2). The superimposition of the spectra of the dried coating suspension and ethylcellulose powder showed that the spectral information in the dried coating suspension could mostly be explained by ethylcellulose, the main constituent of the coating suspension (Fig. 3).



**Fig. 3.** SNV pre-processed NIR spectra of dried coating suspension (dashed line) and ethylcellulose powder (solid line).

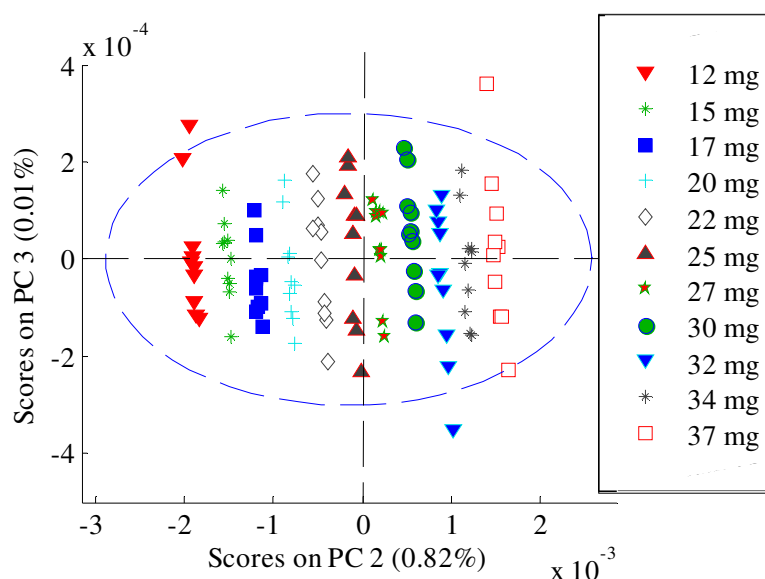
Absorbances over the 1150-1210 nm region were attributed to the C-H second overtone, while absorbances over the 1360-1440 nm region were attributed to the C-H stretching and deformation vibrations and to the O-H first overtone (Osborne et al., 1993), respectively, and corresponding to functional groups of ethylcellulose.

The increase in absorbances observed in both selected NIR regions, while the applied amount of polymer and the coating thickness increased, was likely linked to the presence of ethylcellulose. Off-line experiments demonstrated clearly the ability of NIR spectroscopy to monitor the tablet coating operation.

### *3.2. In-line NIR qualitative monitoring*

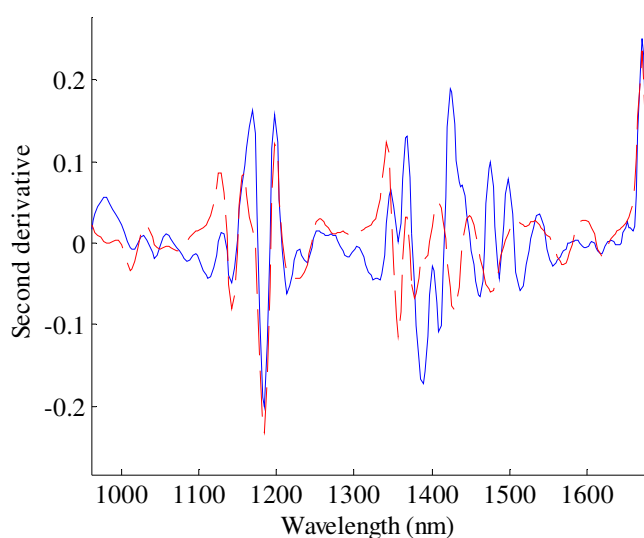
Principal component analysis of in-line NIR spectra acquired during the coating operation was performed to discriminate tablets coated with increasing mass of coating materials. In a previous work dealing with HPMC coating and off-line analysis, Roggo et al. (2005) classified

samples retrieved at different coating times. PCA scores on PC2 classified samples in a logical and ordered way related to the theoretical mass of coating materials, as illustrated in Fig. 4.



**Fig. 4.** PCA scores plot obtained from second derivative transformation of in-line NIR spectra, from one batch. The theoretical mass of coating materials for the collected samples ranged from 12 mg to 37 mg.

Loadings on PC2 corresponded for a large part to spectral information from the dried coating suspension (Fig. 5). The construction of PC2 could be thus explained by the increase in coating absorbance due to both the coating weight gain and the increase in coating thickness.



**Fig. 5.** Superimposition of second derivative pre-processing of dried coating suspension spectral information (dashed line), and PCA loadings plot corresponding to scores on PC2 (solid line).

Implementation of the NIR probe inside the pan coater, associated with the multivariate qualitative spectra analysis, successfully allowed the classification of coated tablets collected at regular intervals during the coating operation.

These results demonstrated the ability of NIRS by in-line measurements to qualitatively monitor the coating operation with the studied functional polymer combination.

### 3.3. In-line NIR quantitative monitoring

#### 3.3.1. Calibration and prediction based on coating thickness

A PLS calibration model was developed from in-line NIR spectra using TPI measurements as primary values (model A). PLS results for the calibration set are reported in Table 3.

The best calibration model was obtained using a second derivative transformation of in-line spectra and considering both NIR regions of interest. A 3-latent variable PLS calibration model was generated yielding both low calibration error and cross calibration error, associated with a high  $R^2$ . An independent batch was prepared to evaluate the predictive ability of the calibration model. PLS coating thickness predictions gave a RMSEP of 4.02  $\mu\text{m}$  (Table 3).

**Table 3**

PLS calibration model and PLS prediction results for model A (TPI as reference method) and model C (weighing followed by mathematical transformation as reference method).

Models	Calibration						Prediction			
	Latent variables included in PLS regression	RMSEC ( $\mu\text{m}$ )	RMSECV ( $\mu\text{m}$ )	$R^2$	Slope +/- S.D.	Intercept +/- S.D. ( $\mu\text{m}$ )	RMSEP ( $\mu\text{m}$ )	$R^2$	Slope +/- S.D.	Intercept +/- S.D. ( $\mu\text{m}$ )
A	3	3.82	3.88	0.988	0.99 +/- 0.01	1.38 +/- 0.90	4.02	0.988	0.97 +/- 0.01	2.56 +/- 1.22
C	2	2.82	2.85	0.994	0.99 +/- 0.01	0.71 +/- 0.64	4.29	0.992	0.99 +/- 0.01	-1.54 +/- 1.01

The low predictive error compared to the actual increase of coating thickness between successive sampling times (around 12  $\mu\text{m}$ ) demonstrated the validity of the calibration model. Coating thickness predictions were in agreement with TPI coating thickness values as a linear relationship with a high  $R^2$  was found in the actual thickness range of 60 and 170  $\mu\text{m}$ . As

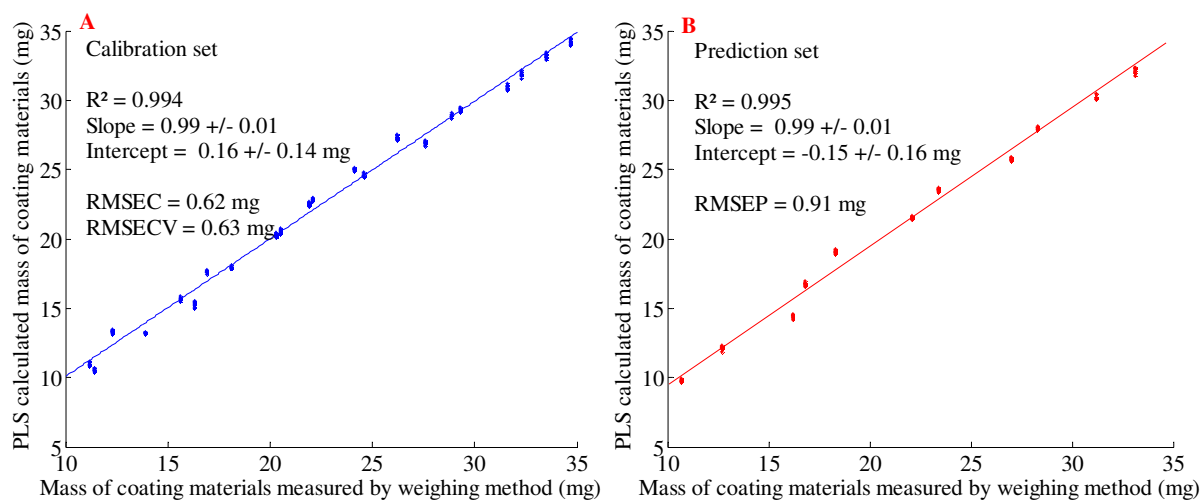
recently suggested by Maurer and Leuenberger (2009) who compared TPI and NIR imaging to monitor a tablet coating operation, the present study demonstrated efficient calibration of NIR measurements with TPI coating thickness. Only three tablets per sampling time were required for accurately determination of coating thickness. TPI did not account for the variability in the dimensions of the core tablets thus allowing the determination of more accurate coating thickness values.

This work demonstrated the interest of TPI as innovative and non-destructive reference method, in comparison with other film thickness determination methods such as ordinary micrometric measurements (Perez-Ramos et al., 2005; Tabasi et al., 2008) or more sophisticated image analysis (Andersson et al., 2000; Lee et al., 2011; Možina et al., 2010).

### **3.3.2. Calibration and prediction based on mass of coating materials**

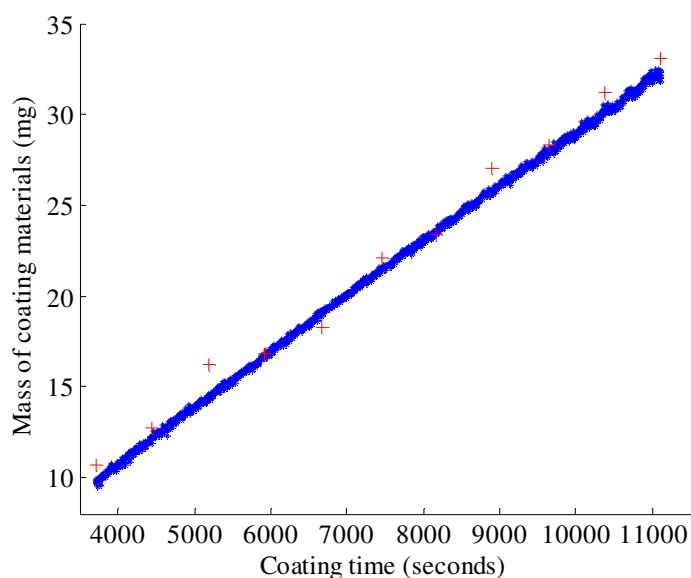
Weighing was used as another reference method to create a calibration model from in-line NIR spectra (model B). This model was developed based on the same sampling range and on the same number of in-line NIR spectra as in model A. Even though this primary method is a fast and simple approach requiring no sample preparation, the major drawback in terms of accuracy remains its dependency to core tablet weight uniformity. Therefore, the influence of core tablet weight variability on reference value accuracy should be minimized. For this purpose, more coated tablets per sampling time were analysed compared to model A (50 tablets instead of 3 tablets). PLS results for calibration set are presented in Fig. 6A.

The optimum calibration model was again obtained using a second derivative pre-processing of in-line spectra and considering both NIR regions of interest. A 2-latent variable PLS calibration model was created providing both low calibration error and cross calibration error, associated with a high  $R^2$ . The predictive ability of the calibration model was evaluated using an independent batch. PLS coating weight predictions gave a RMSEP of 0.91 mg (Fig. 6B).



**Fig. 6.** PLS results based on in-line NIR spectra and mass of coating materials: model B, (A) calibration, (B) prediction.

The low predictive error compared to the actual increase of mass between successive sampling times (around 2.5 mg) demonstrated the validity of the calibration model. As previously seen for model A, a linear relationship with a high  $R^2$  was found for model B, in the actual mass range of 11 mg and 35 mg, demonstrating the correlation between actual and calculated values. The ability of in-line NIR measurements to monitor in real-time the coating operation was depicted in Fig. 7.



**Fig. 7.** Real-time monitoring of coating deposit mass: (\*) real-time NIR predictions during the pan coating operation and (+) experimental results obtained by weighing.



The real-time NIR predictions calculated at each NIR acquisition were similar to the actual mass of coating materials determined by weighing.

Previous studies described off-line or at-line NIR measurements to monitor the mass of coating materials (Han and Faulker, 1996; Kirsch and Drennen, 1996). The present work demonstrated that in-line NIR measurements combined with the multivariate quantitative analysis allowed successfully to monitor the amount of coating materials applied to tablets.

### 3.3.3. Comparison of NIR prediction accuracy according to the applied reference method

To our knowledge, no study reported a comparison of NIR prediction accuracy obtained using either coating thicknesses or mass of coating materials as primary values.

To carry out this comparison, errors of prediction had to be expressed in the same unit. Coating weights  $w_{coating}$ , used as primary values to calibrate NIR spectral information in model B, were thus mathematically transformed into coating thicknesses  $d_{math}$ , as described below.

The coating weight is directly related to the volume of the coating applied to the tablet  $V_{coating}$  and to the film coating density  $\rho_{coating}$ , according to the following relation:

$$w_{coating} = \rho_{coating} \cdot V_{coating} \quad (5)$$

Film coating density was measured from a sample of dried coating suspension removed from the inner surface of the pan coater and a value of  $1.17 \text{ g.cm}^{-3}$  was found ( $n = 3$ ).

The volume of the coating applied to the tablet was calculated by subtracting the volume of the core tablet  $V_{core \text{ tablet}}$  from the volume of the coated tablet  $V_{coated \text{ tablet}}$ , according to Eq. (6).

$$V_{coating} = V_{coated \text{ tablet}} - V_{core \text{ tablet}} \quad (6)$$

The volume of a round biconvex tablet is derived from the volumes of a cylinder and two spherical segments of known curvature radius (CR) (Bauer et al., 1998). Assuming coating thickness was uniform around the tablet, the volumes of core and coated tablet were thus given by the following equations:

$$V_{core\ tablet} = \pi(r^2 \cdot s + r^2 \cdot h + 3 \cdot h^3) \quad (7)$$

$$V_{coated\ tablet} = \pi\{(r + d_{math})^2 \cdot s + (r + d_{math})^2 \cdot (h + d_{math}) + 3 \cdot (h + d_{math})^3\} \quad (8)$$

where,  $r$  is the radius of the cylindrical part,  $s$  and  $h$  are the height of the cylindrical part and the height of the spherical cap, respectively.

$V_{coating}$  was obtained by replacing Eq. (7) and Eq. (8) into Eq. (6), leading to the following equation:

$$V_{coating} = \pi\{4 \cdot d_{math}^3 + (s + 2 \cdot r + 10 \cdot h) \cdot d_{math}^2 + (2 \cdot r \cdot s + 2 \cdot h \cdot r + r^2 + 9 \cdot h^2) \cdot d_{math}\} \quad (9)$$

Theoretical coating thickness values  $d_{math}$  were finally calculated by replacing Eq. (9) into Eq. (5) and by solving the resulting cubic equation:

$$4 \cdot d_{math}^3 + (s + 2 \cdot r + 10 \cdot h) \cdot d_{math}^2 + (2 \cdot r \cdot s + 2 \cdot h \cdot r + r^2 + 9 \cdot h^2) \cdot d_{math} = w_{coating} / (\rho_{coating} \cdot \pi) \quad (10)$$

Using theoretical coating thickness values, an additional calibration model was built (model C). Calibration and prediction sets as well as pre-processing of in-line NIR spectra and selected NIR regions remained identical to the initial model. PLS calibration model and PLS prediction results are summarized in Table 3. Results obtained from both reference methods appeared similar. Both TPI and weighing could successfully be used as reference method in order to calibrate in-line NIR spectral information, providing accurate NIR predictions of coating thickness and deposit mass.

#### 4. Conclusions

The aim of this study was to carry out a real-time pan coating monitoring by near infrared spectroscopy. Film thickness and mass of coating materials were selected as monitored critical attributes. The functional polymer blend presently used has never been described for tablet coating.

Off-line spectra analysis revealed the ability of NIRS to monitor the tablet coating by focussing on the increase in coating absorbance related to ethylcellulose, the main constituent of the coating suspension. Real-time monitoring of the coating operation was then ensured by

implementation of a NIR probe inside a rotating drum coater (4 kg batch size), without interrupting the process. A multivariate qualitative analysis of in-line NIR spectra classified in a logical order the coated tablets collected at regular intervals throughout the coating operation. Calibration of NIR spectral information was successfully carried out using either TPI or weighing as reference method. This demonstrated the interest of TPI as innovative and non-destructive reference method, since it does not account for the variability in core tablet dimensions and required only three tablets to get reliable results. Alternatively, weighing can also be used as simple and fast reference method provided at least 50 tablets are weighed. A comparison between PLS results demonstrated that both primary methods led to models of similar quality.

In-line NIR measurements associated with multivariate analyses fulfilled the expectations of ICH Q8 guideline on pharmaceutical development, especially in terms of PAT control strategy and reduced end-product (coated tablet) testing. Production scale adaptation (100 kg batch size) is now in progress.

### **Acknowledgements**

The authors would like to acknowledge TeraView Ltd. for Terahertz Pulsed Imaging measurements. Claire Gendre is supported by a *CIFRE* fellowship granted by Technologie Servier and the French Ministry of Research and Innovation.

### **References**

- Andersson, M., Josefson, M., Langkilde, F.W., Wahlund, K., 1999. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 20, 27-37.
- Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M.O., Josefson, M., Wahlund, K., 2000. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR Spectrometry and multivariate batch calibration. *Anal. Chem.* 72, 2099-2108.
- Barnes, R.J., Dhanoa, M.S., Lister, S.J., 1989. Standard normal variate transformation and detrending of near infrared diffuse reflectance. *Appl. Spectrosc.* 43, 5, 772-779.
- Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G., 1998. Coated pharmaceutical dosage form: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials, Medpharm GmbH, Scientific Publishers, Stuttgart.

- Cahyadi, C., Karande, A., Chan, L., Heng, P., 2010. Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings. *Int. J. Pharm.* 398, 39-49.
- Cogdill, R.P., Forcht, R., Shen, Y., Taday, P.F., Creekmore, J., Anderson, C.A., Drennen, J.K., 2007. Comparison of terahertz pulse imaging and near-infrared spectroscopy for rapid, non-destructive analysis of tablet coating thickness and uniformity. *J. Pharm. Innov.* 2 (1), 29-36.
- Fitzgerald, A.J., Cole, B.E., Taday, P.F., 2005. Nondestructive analysis of tablet coating thickness using Terahertz Pulsed Imaging. *J. Pharm. Sci.* 94 (1) 177-183.
- Food and Drug Administration, 2004. Guidance for industry. PAT - A Framework For Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance.
- Han, S.M., Faulker, P.G., 1996. Determination of SB 216469-S during tablet production using near-infrared reflectance spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14 (12) 1681-1689.
- Ho, L., Müller, R., Römer, M., Gordon, K., Heinämäki, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Strachan, C., Taday, P., Zeitler, J., 2007. Analysis of sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging. *J. Control. Release* 119, 253-261.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009. Pharmaceutical Development Q8 (R2).
- Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1995. Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 13, 1273-1281.
- Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1996. Near-Infrared Spectroscopic monitoring of the film coating process. *Pharm. Res.* 13, 234-237.
- Larsen, C.C., Sonnergaard, J.M., Bertelsen, P., Holm, P., 2003. Validation of an image analysis method for estimating coating thickness on pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 18, 191-196.
- Lee, M.-J., Park, C.-R., Kim, A.-Y., Kwon, B.-S., Bang, K.-H., Cho, Y.-S., Jeong, M.-Y., Choi, G.-J., 2010. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. *J. Pharm. Sci.* 99, 325-335.
- Lee, M.-J., Seo, D.-Y., Lee, H.-C., Wang, I.-C., Kim, W.-S., Jeong, M.-Y., Choi, G.-J., 2011. In-line NIR quantification of film thickness on pharmaceutical pellets during a fluid bed coating process. *Int. J. Pharm.* 403, 66-72.
- Maurer, L., Leuenberger, H., 2009. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *Int. J. Pharm.* 370, 8-16.
- McGinty, J.W., Felton, L.A., 2008. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, third ed., Informa Healthcare, New York.

- Moes, J.J., Ruijken, M.M., Gout, E., Frijlink, H.W., Ugwoke, M.I., 2008. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR Spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *Int. J. Pharm.* 357, 108-118.
- Možina, M., Tomažević, D., Leben, S., Pernuš, F., Likar, B., 2010. Digital imaging as a process analytical technology tool for fluid-bed pellet coating process. *Eur. J. Pharm. Sci.* 41 (1), 156-162.
- Muschert, S., Siepmann, F., Cuppok, Y., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J., 2009. Improved long term stability of aqueous ethylcellulose film coatings: importance of the type of drug and starter core. *Int. J. Pharm.* 368, 138-145.
- Naes, T., Isaksson, T., Fearn, T., Davies, T., 2002. A user-friendly guide to multivariate calibration and classification, NIR publications, Chichester.
- Osborne, B.G., Fearn, T., Hindle, P.H., 1993. Practical NIR spectroscopy with applications in food and beverage analysis, second ed., Longman Group.
- Perez-Ramos, J., Findlay, W., Peck, G., Morris, K., 2005. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurement. *AAPS PharmSciTech* 6, E127-E136.
- Porter, S., Sackett, G., Liu, L., 2009. Development, optimization and scale-up of process parameters: pan coating, in: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*, first ed., Academic Press, New York, pp 761- 805.
- Reich, G., 2005. Near Infrared Spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical application. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 57, 1109-1143.
- Roggo, Y., Jent, N., Edmond, A., Chalus, P., Ulmschneider, M., 2005. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 61, 100-110.
- Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., Jent, N., 2007. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 44 (3), 683-700.
- Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., Yliruusi, J., 2008. Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 9, 4, 1047-1053.
- Savitzky, A., Golay, M.J., 1964. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Anal. Chem.* 36, 1627-1639.

- Siepmann, F., Hoffmann, A., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J., 2007. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *J. Control. Release* 119, 182-189.
- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008. Quality by design, part II: application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product. *J. Pharm. Sci.* 97 (9), 4052-4066.
- Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L., 2001. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chem. Int. Lab. Syst.* 58, 109-130.
- Zeitler, J.A., Shen, Y., Baker, C., Taday, P.F., Pepper, M., Rades, T., 2007. Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging. *J. Pharm. Sci.* 96 (2), 330-340.
- Zeitler, J.A., Gladden, L.F., 2008. *In-vitro* tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71, 2-22.

### Conclusion de la publication I

Cette première étude a montré avec succès la capacité de la SPIR à suivre en temps réel, tout au long d'une opération d'enrobage, aussi bien la masse que l'épaisseur d'enrobage.

- ✓ L'analyse des spectres PIR acquis en mode *off-line* a révélé que l'opération d'enrobage pouvait être efficacement contrôlée en sélectionnant deux zones spectrales PIR distinctes, attribuées aux bandes d'absorption de l'éthylcellulose.
- ✓ L'utilisation de l'analyse en composantes principales, à partir des spectres PIR acquis pendant l'enrobage, a clairement mis en évidence une classification logique et ordonnée des échantillons par rapport à leurs prélèvements successifs au cours de l'enrobage. Cette classification a été reliée à l'augmentation de la quantité d'enrobage déposée, et plus particulièrement à la présence croissante d'éthylcellulose.
- ✓ Deux modèles de calibration établis à partir de valeurs de référence distinctes ont été développés et optimisés séparément. Les résultats ont révélé la capacité de la SPIR à prédire des valeurs d'épaisseur, comprises entre 60 et 170  $\mu\text{m}$ , avec une erreur de prédiction de l'ordre de 4  $\mu\text{m}$ , alors que l'augmentation d'épaisseur entre chaque pourcentage de dépôt d'enrobage (m/m par rapport à la masse des comprimés nus) a été estimée à 12  $\mu\text{m}$ . Quant à la prédiction de la quantité d'enrobage déposée par comprimé, pour une gamme comprise entre 11 et 35 mg, une erreur de prédiction d'environ 0.9 mg a été calculée, inférieure à l'augmentation de masse entre chaque pourcentage de dépôt d'enrobage, évaluée à 2.5 mg.
- ✓ Enfin, l'originalité supplémentaire de ce travail a reposé sur une comparaison de ces deux méthodes de référence, vis à vis de la qualité des modèles prédictifs établis, en termes d'erreur de prédiction PIR. L'utilisation de l'une ou l'autre méthode a abouti à des prédictions comparables, fiables et précises.

Suite à ce travail, nous nous sommes intéressés au suivi des propriétés de dissolution des comprimés enrobés. En effet, dans le cas d'un enrobage fonctionnel, la cinétique de libération du principe actif constitue l'attribut critique final qui permet la validation du lot fabriqué. Il existe donc un intérêt particulier à corrélérer l'information spectrale PIR et les propriétés de dissolution, afin de réduire l'utilisation de la méthode de dissolution qui est actuellement la méthode de référence.

### II.1.2. Suivi des propriétés de dissolution

La libération contrôlée d'une molécule active fortement soluble dans les fluides biologiques est un enjeu pharmaceutique. L'obtention de formes à libération prolongée présente en effet de nombreux avantages, parmi lesquels la réduction du nombre de prises journalières qui améliore l'observance du patient et limite les effets de surdosage, ainsi que la réduction des effets secondaires liés à une concentration plasmatique trop élevée. Le recours à un enrobage fonctionnel est alors un moyen pour ralentir la libération du principe actif.

Les avantages d'un enrobage, réalisé à partir d'une suspension aqueuse de polymère, ont été mis en avant au cours de l'étude bibliographique. Un inconvénient persiste néanmoins avec la nécessité d'effectuer un traitement thermique à la suite de l'enrobage, afin d'obtenir un film homogène et continu et de permettre une libération du principe actif stable à long terme.

Jusqu'à présent, les essais de dissolution font office de méthode de référence pour déterminer les propriétés de dissolution des comprimés enrobés après avoir été soumis à une étape de *curing*. Les performances des comprimés, en termes de libération du principe actif, sont ensuite évaluées au cours d'études de stabilité dans le temps et dans des conditions de conservation réglementées. Néanmoins, la dissolution présente plusieurs inconvénients dont la destruction des échantillons et la durée des analyses. De plus, les résultats sont obtenus *a posteriori*, bien après la fabrication des comprimés enrobés.

Les objectifs de cette deuxième étude ont par conséquent été de prédire, en temps réel grâce à des mesures *in-line* par SPIR réalisées tout au long de l'enrobage, les propriétés de dissolution de comprimés enrobés, ayant au préalable subi un *curing*, et de déterminer l'arrêt optimal de l'opération d'enrobage correspondant aux propriétés de dissolution recherchées.



International Journal of Pharmaceutics 421 (2011) 237–243



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## International Journal of Pharmaceutics

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)

## Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by in-line near infrared measurements

Claire Gendre<sup>a,b,c,\*</sup>, Mathieu Boiret<sup>c</sup>, Muriel Genty<sup>c</sup>, Pierre Chaminade<sup>a</sup>, Jean Manuel Pean<sup>c</sup><sup>a</sup> Université Paris-Sud, EA 4041, Groupe de Chimie Analytique de Paris-Sud, IFR 141-IPST, Faculté de Pharmacie, 92296 Châtenay-Malabry, France<sup>b</sup> Université de Toulouse, Mines Albi, CNRS, Centre RAPSODEE, 81013 Albi, France<sup>c</sup> Technologie SERVIER, 45000 Orléans, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 24 May 2011

Received in revised form

17 September 2011

Accepted 24 September 2011

Available online 1 October 2011

## Keywords:

Coating operation

Dissolution testing

Sustained release tablets

Process analytical technology (PAT)

End point determination

Near infrared spectroscopy (NIRS)

## ABSTRACT

The aim of this work was to carry out real-time near infrared (NIR) predictions of drug release from sustained release coated tablets and to determine end point of coating operation.

In-line measurements were ensured by implementation of a NIR probe inside a pan coater. Tablets were coated using a functional aqueous dispersion of ethylcellulose blended with PVA–PEG graft copolymer to obtain a controlled drug release dosage form over 16 h. Samples were collected at regular intervals and subjected to a standardized curing step. Percentages of released drug at 4 h, 8 h and 12 h were selected to describe the controlled drug release of cured tablets. These dissolution criteria were used as reference values to calibrate NIR spectral information and to develop three partial least squares regressions.

Low predictive errors of 1.7%, 1.9% and 1.5%, respectively, were obtained. The coating operation was stopped while desired dissolution criteria were achieved, corresponding to a coating level around 10%.

The present study demonstrated that real-time NIR measurements could be performed on non-finished drug products to predict dissolution properties of cured coated tablets. This novel and innovative approach fulfils the expectations of ICH Q8 guideline on pharmaceutical development, in terms of process understanding and process analytical technology (PAT) control strategy. This approach should be however adapted to curing operation to allow a real-time release testing.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Functional polymer coating is frequently applied to solid dosage form to decrease the drug release rate and to obtain a continuous release profile (McGinity and Felton, 2008). In the present study, a polymer combination of ethylcellulose/poly(vinyl-alcohol)-poly(ethylene-glycol) graft copolymer, plasticized with triethylcitrate was used as coating materials. A controlled drug release dosage form was prospected over a 16 hour period. Homogeneity and thickness of the coating are well-known to be critical regarding the drug release rate (Porter et al., 2009). In the case of aqueous-based coating, a curing stage at elevated temperature is generally required after the coating operation to enhance the coalescence of polymer particles and to obtain a long term stable dosage form (Muschert et al., 2009). Currently, *in vitro* dissolution test is the most widely used method to establish dissolution properties of cured solid dosage forms and thus to ensure the drug product quality. This method is destructive and time consuming, especially when dealing with controlled drug release dosage forms. In addition, the robustness of the analytical procedure must be demonstrated (Banakar, 1991).

According to the ICH Q8 guideline on pharmaceutical development (ICH Q8 (R2), 2009), real-time control of drug product quality is recommended rather than end-product testing on limited samples of final product. The process analytical technology (PAT) approach can be implemented to perform timely measurements of critical quality attributes allowing both process understanding and process control, including end point detection (FDA, 2004). Near infrared spectroscopy (NIRS) is a widespread used PAT tool for its high speed acquisition, non destructive nature and little or no need for sample preparation (Reich, 2005), but required appropriate chemometric tools to extract relevant information from NIR multivariate signal, as well as reference values to calibrate NIR spectral information (Roggo et al., 2005). Nevertheless, NIRS appears as a powerful analytical technique to control and monitor, in real-time, various critical process information until the detection of process end points. Several in-line NIR case studies were reported and recently reviewed by De Beer et al. (2011). Real-time monitoring of a coating operation was previously reported by several authors (Andersson et al., 2000; Lee et al., 2011; Perez-Ramos et al., 2005; Römer et al., 2008). Recently, our work demonstrated that coating thickness as well as mass of coating materials applied to tablets were monitored and predicted in real-time, throughout coating operation, by in-line NIR measurements (Gendre et al., 2011). However, NIR predictions were not directly related to the dissolution properties of coated tablets. The real-time control and monitoring of dissolution properties, especially in the case of sustained release coated tablets would extensively reduce

the end-product testing, ensure product quality and allow accurate detection of coating end point.

The few studies dealing with NIR predictions of drug release were performed by off-line, and not in-line, measurements. These NIR predictions were carried out in order to predict the dissolution properties related to (i) tablet compression force (Blanco et al., 2006a, 2006b; Donosso and Ghaly, 2004; Otsuka et al., 2007), (ii) tablet excipient content (Freitas et al., 2005; Tabasi et al., 2009), (iii) polymer blend ratio in coating formulation (Tabasi et al., 2008a), (iv) amount of coating (Kirsch and Drennen, 1995) and (v) curing conditions (Tabasi et al., 2008b). To our knowledge, no study reported real-time predictions of drug release by in-line NIR measurements, during a pan coating operation.

To establish NIR predictions of the drug release from finished products, dissolution specifications must be selected. In the present study, percentages of dissolved drug at three specific dissolution times were chosen as criteria to describe controlled drug release of cured coated tablets, as recommended by pharmaceutical regulations (EMA, 1999). An early point was considered to ensure exclusion of dose dumping, *i.e.* percentage of released drug at 4 h. This early point of release was also selected to prevent lag-time in drug release. An intermediate point was selected to ensure compliance with the shape of the dissolution profile, *i.e.* percentage of released drug at 8 h. A third point was used to ensure that the majority of the active substance was released, *i.e.* percentage of released drug at 12 h. These three points were used as reference values to develop NIR monitoring.

The objectives of the present work were thus to predict in real-time, during a pan coating operation, the percentages of drug release at three specific dissolution times by in-line NIR measurements and to determine the end point of the coating operation.

## 2. Material and methods

### 2.1. Core tablets and coating materials

Hydrophilic matrix tablets (average mass of 200 mg), made from hypromellose and calcium hydrogenophosphate as main excipients and containing a freely soluble drug substance were supplied by Les Laboratoires Servier Industrie (Gidy, France).

Aqueous ethylcellulose dispersion (Aquacoat ECD 30<sup>®</sup>, FMC Biopolymer, Philadelphia, USA), poly(vinyl alcohol)-poly(ethylene glycol) graft copolymer (PVA-PEG, Kollicoat IR<sup>®</sup>, BASF, Ludwigshafen, Germany) and triethylcitrate (TEC, Citroflex 2<sup>®</sup>, Morflex, Greensboro, USA) were purchased as coating materials. Ethylcellulose powder (EC, Ethocel<sup>®</sup> Standard 10), used

to assign NIR absorption bands, was supplied by The Dow Chemical Company (Midland, USA).

### 2.2. Coating operation

The preparation of the coating suspension, as well as the coating operation was described in detail by C. Gendre et al. (2011). Briefly, the composition of the coating suspension is presented in Table 1. Coating suspension was prepared prior each coating operation.

**Table 1**

Composition of the coating suspension: manufacturing formula for 1 kg of core tablets.

Materials	Suspension (g)	Solid (g)	Percent (%)
Aquacoat ECD 30 <sup>®</sup>	450.0	135.0	49.0
Kollocoat IR <sup>®</sup>	15.0	15.0	1.6
Citroflex 2 <sup>®</sup>	33.8	33.8	3.7
Purified water	420.2	-	45.7
Total	919.0	183.8	100.0

Tablets were coated inside a partially perforated pan coater (Driacoater 500<sup>®</sup>, Driam, Eriskirch, Germany). Batch size was 4 kg, rotational pan speed was 20 rpm. The process was stopped after spraying 15% of the theoretical polymer blend (w/w expressed as percentage of core tablet mass). Approximately, 20 tablets were collected at regular intervals between 5% and 15% of the theoretical applied polymer blend, i.e. 11 samples. Sampling was performed without interrupting the coating operation by removing tablets located in the front of the drum coater. All samples were then subjected to a standardized curing step in an oven (24h, 60°C, ambient relative humidity).

### 2.3. Dissolution studies

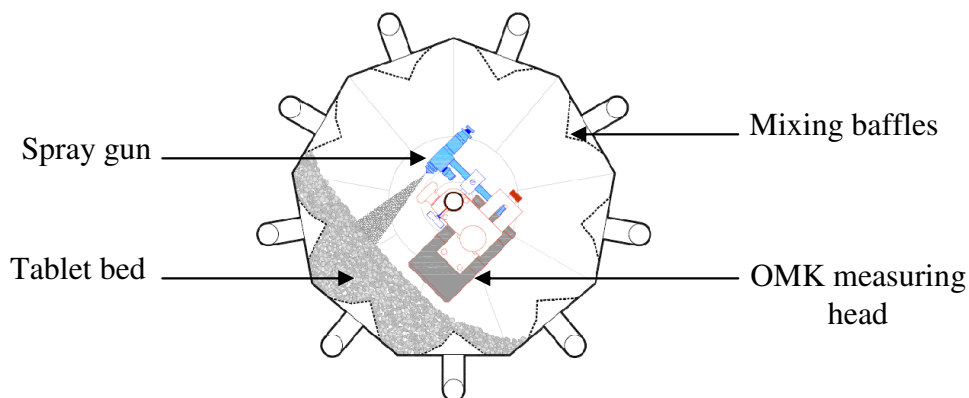
*In vitro* drug release from coated tablets was evaluated using USP apparatus 2 dissolution system (AT 7 Smart On-line, Sotax, Basel, Switzerland), with a paddle rotational speed of 50 rpm, in 0.05 M phosphate buffer pH 6.8 (1000 mL dissolution medium, 37 °C,  $n = 6$  per collected sample). At appropriate time intervals, 10 mL samples were automatically collected

over a 16 hour period. The drug release was assayed by UV spectrophotometry at 230 nm (Perkin Elmer Lambda 25 Photometer, Shelton, USA).

Three dissolution criteria were selected from dissolution profiles, i.e. percentages of released drug at 4 h, 8 h and 12 h. The averaged percentages, obtained from 6 tablets collected per sample, were used as reference data to build the calibration models.

#### 2.4. Near infrared analysis

NIR equipment and set-up parameters were previously reported by C. Gendre et al. (2011). A photodiode array spectrometer (MCS 611 NIR 1.7H spectrometer, Carl Zeiss, Germany), equipped with an OMK 500-H reflectance measuring head (wavelength range of 950 – 1690 nm) was used. The reading surface of the probe was approximately 2.5 cm. Integration time was set at 75 ms. Each spectrum was the average of 20 scans. The total spectrum measurement time was 1.5 s. The OMK measuring head was integrated inside the rotating drum without interfering with the coating process, as shown in Fig. 1. The probe was positioned at the front of the drum, parallel to the spray to prevent clogging of the reading surface.



**Fig. 1.** Schematic integration of the probe inside a pan coater.

In-line NIR spectra acquisitions were performed every 3 s, without interrupting the coating process, until the required mass of coating materials was sprayed. At each sampling time, from 5% to 15% of the theoretical applied polymer blend, 10 NIR spectra (bracketing the corresponding sampling time) were selected to carry out multivariate analysis. This methodology minimized the influence of tablet bed moving on spectral information (due to drum rotation and mixing baffles) and allowed a representative sampling of coated tablets.

ProcessXplorer<sup>®</sup> software (version 1.2.0.30, Carl Zeiss, Germany) was used to collect NIR spectra. All NIR data were exported from processXplorer<sup>®</sup> software and analyzed using Matlab<sup>®</sup> 7.8, R2009a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) software and PLS Toolbox 5.8.3 (Eigenvector Research Inc., Wenatchee, WA, USA).

### 2.5. Multivariate data analysis

Multivariate quantitative analyses were carried out using partial least squares (PLS) regression (Wold et al., 2001). Three independent calibration models were created based on in-line NIR spectra and percentages of released drug at 4 h, 8 h and 12 h.

To reduce impacts of physical effects and random noise on spectral information, standard normal variate (SNV) transformation (Barnes et al., 1989), Savitzky-Golay smoothing (filter width of 15 points and a second-order polynomial fitting) (Savitzky and Golay, 1964) and second derivative were applied to NIR data before the PLS calculations.

Models were evaluated by cross-validation, using a random subset method. The optimum latent variable number was selected with respect to the lowest root mean square error of calibration (RMSEC) and the lowest root mean square error of cross-validation (RMSECV). The most appropriate PLS models were selected from their predictive abilities based on the root mean square error of prediction (RMSEP), given by Naes et al. (2002):

$$\text{RMSEP} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_p} (\hat{y}_i - y_i)^2}{N_p}} \quad (1)$$

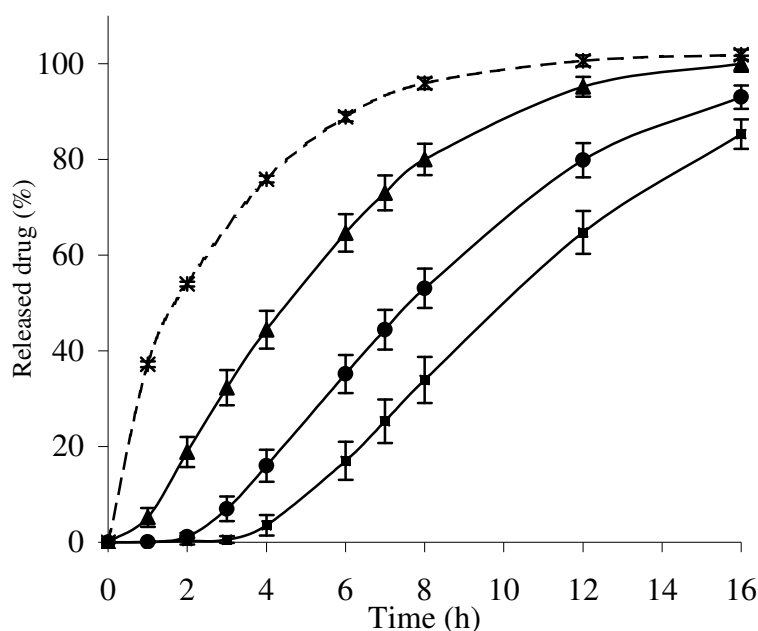
where  $\hat{y}_i$  and  $y_i$  correspond to predicted and measured percentages of released drug, respectively.  $N_p$  is the number of samples included to the validation set.

In this study, three different batches, each containing 110 spectra, were used to develop and evaluate PLS models. To take the production variability into account, coating operations were performed during three different days with different batches of raw materials. Within the 330 spectra, 220 samples were randomly chosen to construct the calibration set and the remaining 110 one build the validation set. External batches, independents of the calibration set, were manufactured and monitored by NIR spectroscopy to assess the PLS model abilities for drug release calculations at 4 h, 8 h and 12 h and to determine the coating end point.

### 3. Results

#### 3.1. Drug release for successive collected samples

The influence of coating level on drug release is shown in Fig. 2. Coated tablets were subjected to identical curing conditions. The increase in mass of applied polymer blend, from 5% to 15%, resulted in a significant decrease in drug release. A lag-time appeared with increasing coating level. Similar dissolution profiles were obtained from samples of three different batches. The averaged percentages of released drug at the three specific dissolution times were then selected from dissolution profile of each collected sample, for the three batches, and used as reference values to create the PLS calibration models.



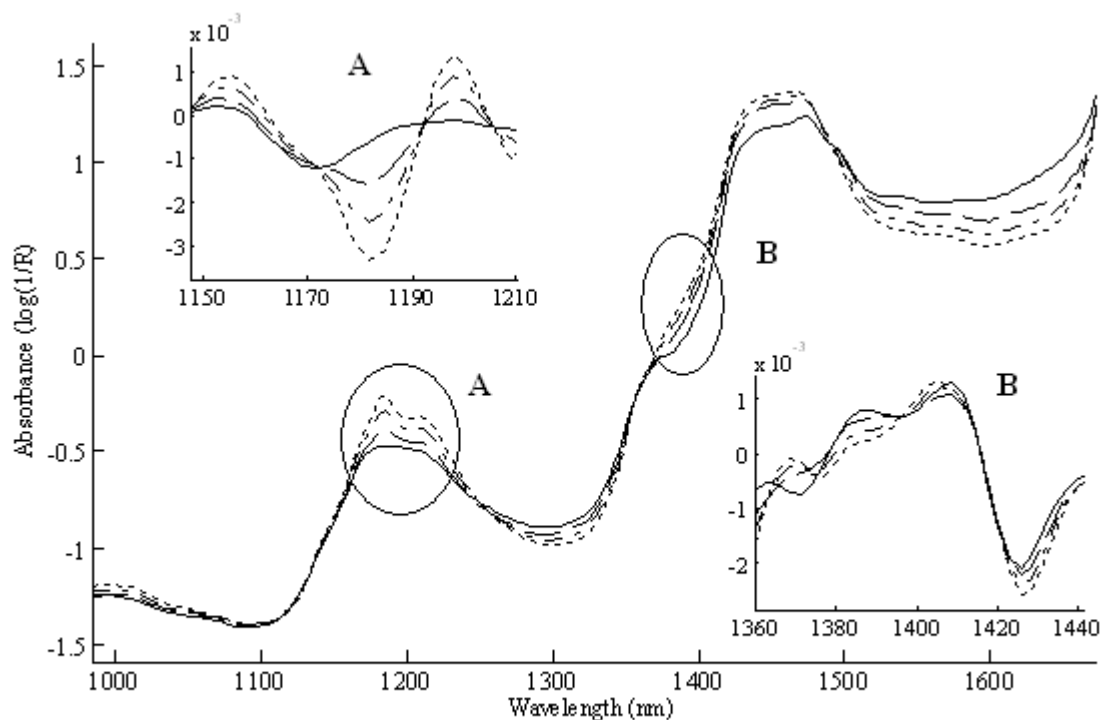
**Fig. 2.** Dissolution profiles of uncoated tablets (dotted line) and tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% ( $\blacktriangle$ ), 10% ( $\bullet$ ) and 15% ( $\blacksquare$ ) (curing at 60°C for 24h). Error bars correspond to standard deviations of samples from three independent batches.

#### 3.2. NIR band assignment

SNV pre-processed NIR spectra of uncoated and coated tablets for successive collected samples are represented in Fig. 3. Different NIR regions of interest were observed over the whole spectra. An increase in absorbance corresponding to an increase in the mass of coating materials, while the drug release previously observed decreased, was highlighted over the

ranges 1150-1210 nm and 1360-1440 nm. These both NIR regions are encircled in Fig. 3, respectively named A and B.

Applying a second derivative pre-processing method to NIR spectra allowed to clearly demonstrate the correlation between the mass of coating materials and the spectral absorbance. Both second derivative pre-processed NIR regions of interest were enlarged and depicted in Fig. 3.

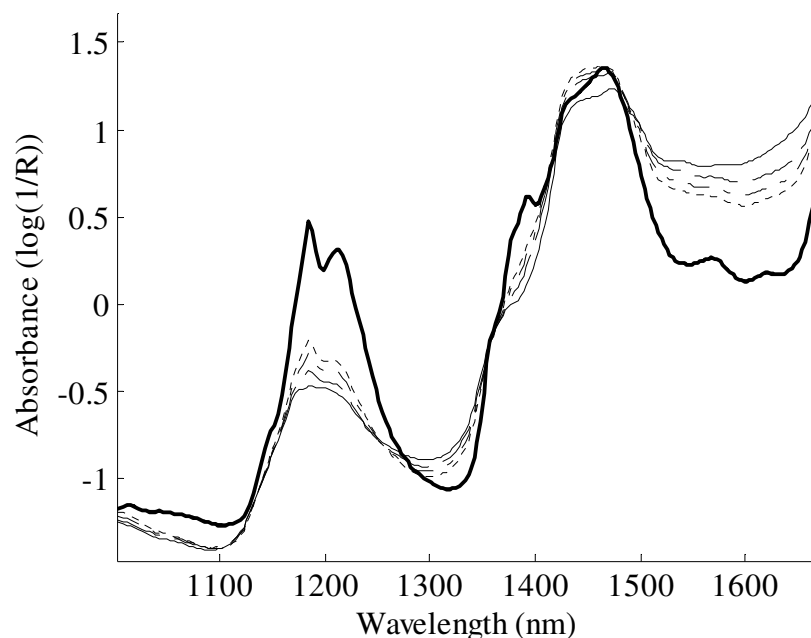


**Fig. 3.** SNV pre-processed NIR spectra of core tablets (continuous line) and tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% (dashed line), 10% (dash-dotted line) and 15% (dotted line). Both encircled areas, A and B, indicate NIR spectral regions of interest. Subparts A and B represent second derivative pre-processed NIR spectra over the range 1150-1210 nm and 1360-1440 nm, respectively.

In addition, it can be noticed that the spectral region over the range 1500-1700 nm could be considered as another potential NIR region of interest. A decrease in absorbance related to an increase in the mass of coating materials was indeed observed. However, subsequent development of quantitative models revealed that this NIR region was not relevant in the construction of the models. For this reason, only NIR regions over the ranges 1150-1210 nm and 1360-1440 nm were selected and used to build optimized calibration models.



NIR spectrum of ethylcellulose, the main constituent of the coating suspension, was acquired in static mode, using the OMK measuring head, and was superimposed to in-line NIR spectra of coated tablets to assign both specific NIR regions (Fig. 4).



**Fig. 4.** SNV pre-processed NIR spectra of core tablets (continuous line), tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% (dashed line), 10% (dash-dotted line) and 15% (dotted line) and ethylcellulose (bold continuous line).

Absorbance over the 1150-1210 nm region was attributed to the C-H second overtone corresponding to functional groups of ethylcellulose, while absorbance over the 1360 - 1440 nm region was attributed to their C-H stretching and deformation vibrations and to their O-H first overtone (Osborne et al., 1993). The increase in absorbance observed in both selected NIR regions while the applied amount of polymer increased was mainly linked to the presence of ethylcellulose.

### 3.3. NIR calibration

Three different PLS calibration models (denoted as models 1-3) were built based on in-line NIR spectra and averaged percentages of released drug at 4 h, 8 h and 12 h. Development of the three PLS models was independently performed using initially an identical combination of pre-processing methods of NIR spectra, spectral range and number of latent variables included in the PLS regression. Although results of the three models were convincing, new models were

developed in order to reach the lowest errors of calibration and cross-validation. Different pre-processing methods, as well as the selection of one or two NIR regions of interest and the number of latent variables were then studied to optimize each PLS model. PLS results are summarized in Table 2.

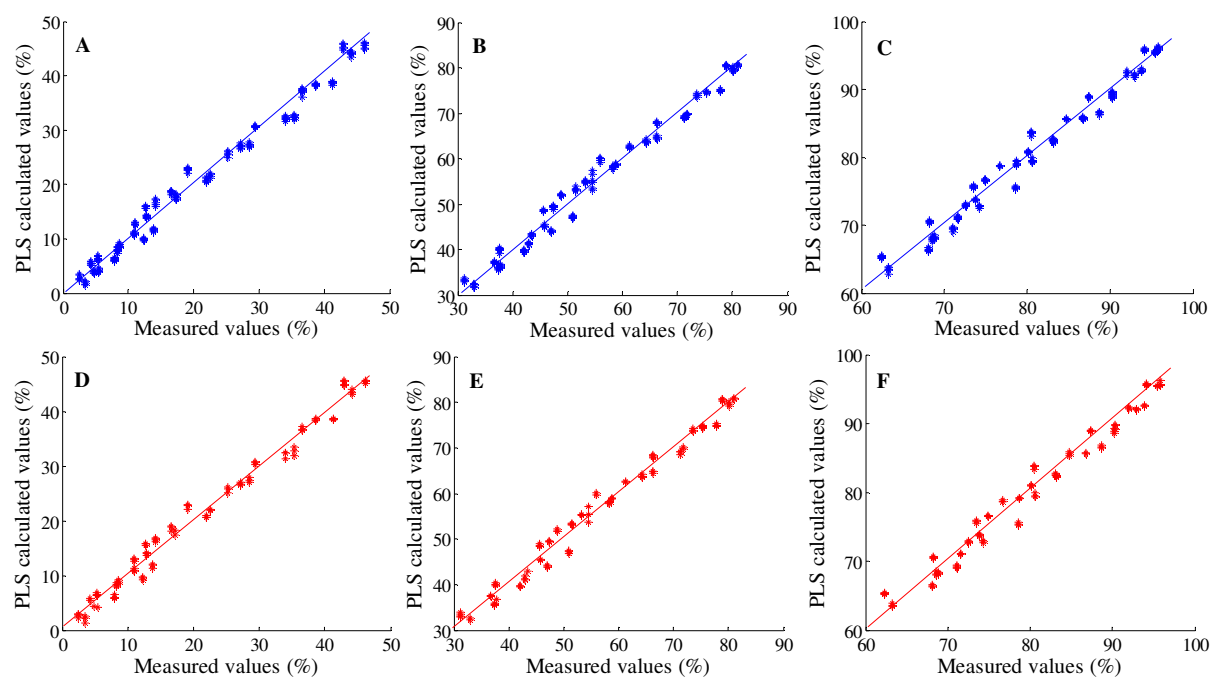
**Table 2**

PLS calibration and validation results obtained from in-line NIR spectra and experimental values corresponding to the three dissolution criteria.

<b>Model</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Reference values	Released drug at 4 h	Released drug at 8 h	Released drug at 12 h
Pre-processing method	SNV and second derivative	SNV and second derivative	Second derivative
Selected spectral range (nm)	1150-1210	1150-1210 and 1360-1440	1150-1210
Latent variables	4	4	3
<b>Calibration</b>	Fig. 5A	Fig. 5B	Fig. 5C
R <sup>2</sup>	0.98	0.98	0.98
Slope ± S.D.	0.98 ± 0.01	0.98 ± 0.01	0.98 ± 0.01
Intercept ± S.D. (%)	0.32 ± 0.20	0.94 ± 0.50	1.87 ± 0.83
RMSEC (%)	1.7	1.9	1.5
RMSECV (%)	1.7	2.0	1.5
<b>Validation</b>	Fig. 5D	Fig. 5E	Fig. 5F
R <sup>2</sup>	0.98	0.98	0.98
Slope ± S.D.	0.98 ± 0.01	0.98 ± 0.01	0.97 ± 0.01
Intercept ± S.D. (%)	0.47 ± 0.29	1.27 ± 0.72	2.80 ± 1.18
RMSEP (%)	1.7	1.9	1.5

S.D. : standard deviation.

For the three generated calibration models, a linear relationship (high coefficient of determination R<sup>2</sup>) between predicted and measured values was observed (Fig. 5A-C). In addition, the quality of the PLS models was confirmed by the low errors of calibration and cross calibration. PLS predictions and experimental measurements of the drug release at 4 h, 8 h and 12 h for the validation set are shown in Fig. 5D-F. The RMSEP values of 1.7%, 1.9% and 1.5%, respectively, confirmed appropriate model development.

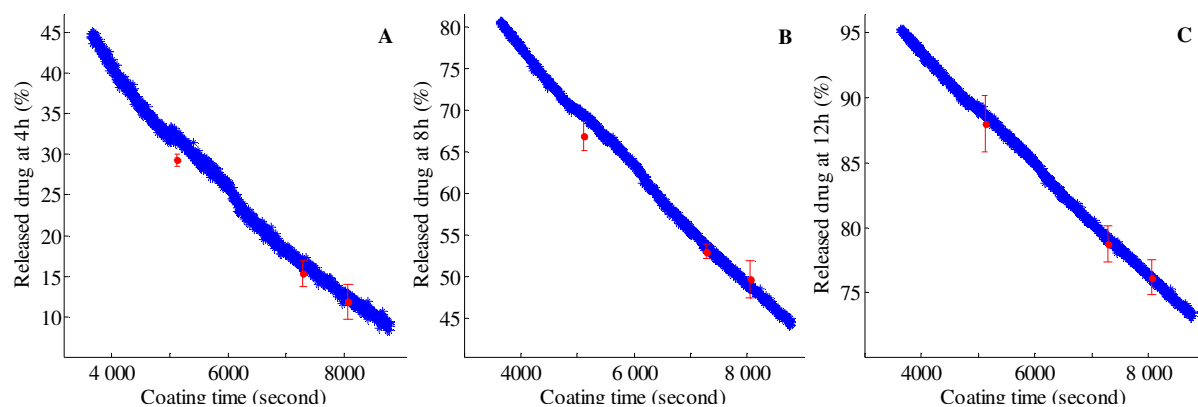


**Fig. 5.** PLS calibration results for the three dissolution criteria, percentages of released drug at (A) 4 h, (B) 8 h and (C) 12 h. PLS validation results for percentages of released drug at (D) 4 h, (E) 8 h and (F) 12 h.

#### 3.4. Real-time NIR predictions and detection of the coating end point

The accuracy and the reliability of the PLS models were demonstrated by comparing NIR predicted values and experimental measurements of drug release for an independent coating operation. Real-time NIR predicted values were calculated over the entire range of polymer deposit. The ability of in-line NIR measurements to monitor in real-time the percentages of released drug at three different dissolution times was depicted in Fig. 6.

Dissolution tests were performed for three randomly collected samples, corresponding respectively to 7%, 10% and 11% of applied polymer blend. These values were estimated from the mass of coating materials sprayed onto tablets. Averaged experimental values of drug release for the three dissolution criteria were compared to the real-time NIR predictions (Fig. 6 and Table 3). Residuals, *i.e.* the differences between these both calculated and measured values were low whatever the dissolution criteria. The mean value was indeed around 1%, with no individual value above 3%.



**Fig. 6.** Real-time NIR predicted values (+) and experimental values of drug release, for three different samples (o), at (A) 4 h, (B) 8 h and (C) 12 h, during an independent batch.

**Table 3**

Real-time NIR calculated values and measured percentages of released drug at 4 h (Model 1), 8 h (Model 2) and 12 h (Model 3), for three collected samples, during an independent coating operation.

Samples	Released drug at 4 h (%)		Released drug at 8 h (%)		Released drug at 12 h (%)	
	Calculated value	Measured value <sup>a</sup>	Calculated value	Measured value <sup>a</sup>	Calculated value	Measured value <sup>a</sup>
1	32.3	29.3 ± 0.8	69.6	66.9 ± 1.8	88.8	88.0 ± 2.2
2	15.6	15.4 ± 1.6	52.9	53.0 ± 0.8	78.6	78.8 ± 1.4
3	12.7	11.9 ± 2.1	48.9	49.7 ± 2.2	76.3	76.2 ± 1.3

<sup>a</sup> Mean value ± standard deviation;  $n = 6$ .

The end point of the coating operation should correspond to a specific dissolution profile, in agreement with target specifications. For the studied drug product, these target specifications were defined for the three selected dissolution criteria (Table 4). In accordance with pharmaceutical regulations (EMA, 1999), the permitted variability in release should not exceed a total numerical difference of  $\pm 10\%$  of the labelled content of active substance. However, in the present study, more stringent and non-symmetrical limits were considered in order to avoid a premature stop of the coating operation, corresponding to a dissolution profile at the upper limit of the regulatory specifications (Table 4).

**Table 4**

Detection of the coating end point: target specifications and acceptable variations for the three dissolution criteria.

Dissolution criteria	End point target	End point lower limit	End point upper limit
Released drug at 4 h (%)	16.0	11.0	18.0
Released drug at 8 h (%)	53.0	48.0	55.0
Released drug at 12 h (%)	80.0	75.0	-

To accurately determine the coating end point at an appropriate time, it was decided to take into account five consecutive in-line NIR spectra, giving the three dissolution criteria in agreement with specifications, before stopping the coating spray. To assess the relevance of the PLS models to detect the coating end point, two different batches were manufactured and monitored by in-line NIR measurements. Samples corresponding to the determined end point were collected and analyzed. NIR predicted values and measured percentages of released drug at the three specific dissolution times are reported in Table 5.

**Table 5**

Real-time NIR calculated values and measured percentages of released drug at 4 h (Model 1), 8 h (Model 2) and 12 h (Model 3), obtained for samples collected at the coating end point, during two coating operations.

	Released drug at 4 h (%)		Released drug at 8 h (%)		Released drug at 12 h (%)	
	Calculated value <sup>a</sup>	Measured value <sup>b</sup>	Calculated value <sup>a</sup>	Measured value <sup>b</sup>	Calculated value <sup>a</sup>	Measured value <sup>b</sup>
Batch 1	17.2	15.0 ± 2.4	53.3	53.7 ± 4.8	79.6	80.7 ± 4.8
Batch 2	17.9	17.8 ± 2.3	54.3	50.0 ± 2.5	79.9	76.5 ± 2.0

<sup>a</sup> Calculated value corresponding to the last in-line NIR acquisition before stopping the coating spray.

<sup>b</sup> Mean value ± standard deviation;  $n = 6$ .

In both cases, the desired dissolution criteria were obtained from cured tablets coated with 10% and 9.6% of theoretical applied polymer blend, respectively. All calculated and measured

percentages of released drug for the three dissolution criteria were within the selected dissolution specifications. The end point detection was validated regarding low residuals.

#### 4. Discussion

The aim of the present study was to perform real-time NIR predictions of drug release from coated tablets and to detect the coating end point corresponding to achieved dissolution criteria. To obtain the desired drug release pattern, formulation and processing parameters must be controlled, as the mass of coating materials applied to tablets. In the present work, a functional polymer combination of ethylcellulose/poly(vinyl-alcohol)-poly(ethylene-glycol) graft copolymer, using triethylcitrate as plasticizer, was chosen as coating materials to adjust the drug release rate of matrix tablets. Suitable and stable controlled drug release profiles were previously obtained from pellets coated with the above mentioned polymer combination (Siepmann et al., 2007). A curing step was shown to be crucial (Muschert et al., 2011). Currently, no study reported results about cured tablets coated with this ethylcellulose/PVA-PEG combination. In the present work, the drug release from cured tablets was modulated by varying the coating level to meet the release requirements to obtain a controlled drug release over a 16 hour period (Fig. 2). As expected, a lag-time was observed and was dependent on the mass of the coating materials applied to tablets. In parallel, the drug release at 4 h, 8 h and 12 h decreased with the increase in coating level. It was assumed that variations in dissolution rate were only representative of the effect of coating level and not of the curing effect, since all coated tablets were subjected to an identical and standardized curing step. In addition, taking into account that dissolution studies were performed in standardized conditions, percentages of released drug at three specific dissolution times could be used as reference values to carry out the multivariate data analysis.

Kirsch and Drennen (1995) reported pioneer work dealing with off-line NIR measurements and coated tablets without curing, in order to predict dissolution properties. However, their calibration development was based on a single dissolution criterion, *i.e.* the time required for 50% of the API to be released. Accurate determination of dissolution profile was thus limited. In addition, no in-line monitoring was presented.

The ability of NIRS to predict the drug dissolution properties from cured coated tablets containing various blend of Eudragit<sup>®</sup> copolymers was also studied by Tabasi et al. (2008a). In their study, four PLS calibration models were built using the percentages of released drug at 1, 2, 3 and 4 h and off-line NIR measurements. Dissolution criteria were predicted according to

standard errors of prediction around 2.8%. Once again, no real-time information on dissolution properties was available.

Furthermore, Tabasi et al. (2008b) reported NIR calibration for curing study using dissolution testing as reference method. In their study, NIR calibration development failed due to a narrow calibration range. In our study, it was verified that samples used in calibration set presented distinct dissolution rates and spanned a large collected sample range. Furthermore, to avoid lack of homogeneity in coat structure and subsequent high variability in drug release rate, the calibration set was built using samples collected from 5% to 15% of theoretical applied polymer blend.

The present work demonstrated a novel and innovative approach. In-line NIR spectra, acquired during a coating operation, were successfully correlated to three selected dissolution criteria (Table 2 and Fig. 5A-F). The predictive abilities of the three developed PLS models were highlighted from different collected samples during an independent coating operation. Percentages of drug release at each selected dissolution time were indeed accurately predicted from real-time NIR spectral acquisitions (Table 3 and Fig. 6). Two experimental values (sample 1, percentages of released drug at 4 h and 8 h) were however slightly overestimated but remained within specifications (EMEA, 1999). The influence of tablet bed moving or low variations in temperature occurring during the coating operation could generate variations in spectral information, especially in the case of in-line acquisitions. This could explain the observed differences.

Systematic time consuming dissolution tests could be reduced by rapid and non-destructive NIR measurements performed directly inside the coating apparatus, and thus allowing an adaptation of the drug product control strategy. The dissolution properties of finished products, after a curing step, could be controlled in real-time throughout coating. In addition, in-line NIR measurements combined with appropriate chemometric analysis allowed to accurately determine the end point of the coating operation, while the real-time NIR predictions of the three dissolution criteria reached predetermined values (Table 5). For the studied drug product, NIR predicted values were in agreement with dissolution specifications corresponding to a theoretical percentage of applied polymer blend around 10%. This work illustrates how the dissolution properties from cured coated tablets can be accurately predicted from in-line NIR measurements performed on non-finished products.

## 5. Conclusions

The present work demonstrated the powerful ability of NIRS to predict in real-time the drug release from coated tablets at predetermined dissolution times and to detect the end point of the coating operation, by in-line measurements. The determination of dissolution properties from sustained release coated tablet is a major step in pharmaceutical development to ensure the desired quality of the drug product. Real-time control and monitoring of these critical quality attributes therefore represent a real interest in an industrial context in terms of process understanding and process control. This novel and innovative PAT control strategy should be nevertheless adapted to the curing step to ensure a real-time release testing, since curing will still be required to obtain the final product.

## Acknowledgements

This work is supported by a *CIFRE* fellowship granted by Technologie Servier and the French Ministry of Research and Innovation.

## References

- Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M.O., Josefson, M., Wahlund, K., 2000. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration. *Anal. Chem.* 72, 2099-2108.
- Banakar, U.V., 1991. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, first ed. Marcel Dekker, Inc. New York.
- Barnes, R.J., Dhanoa, M.S., Lister, S.J., 1989. Standard normal variate transformation and detrending of near infrared diffuse reflectance. *Appl. Spectrosc.* 43, 772-779.
- Blanco, M., Alcalá, M., Gonzalez, J.M., Torras, E., 2006a. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *J. Pharm. Sci.* 95, 2137-2144.
- Blanco, M., Alcalá, M., Gonzalez, J.M., Torras, E., 2006b. Determination of dissolution profiles in intact pharmaceutical tablets by NIR spectroscopy. *PAT* 3, 25-28.
- De Beer, T., Burggraeve, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J.P., Vervaet, C., 2011. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int. J. Pharm.* 417, 32-47.



- Donosso, M., Ghaly, E.S., 2004. Prediction of drug dissolution from tablets using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy as a nondestructive method. *Pharm. Dev. Technol.* 9, 247-263.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Human Medicines Evaluation Units, Committee for proprietary medicinal products (CPMP), 1999. Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality).
- Food and Drug Administration. Guidance for industry, 2004. PAT - A Framework For Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance.
- Freitas, M.P., Sabadin, A., Silva, L.M., Giannotti, F.M., do Couto, D.A., Tonhi, E., Medeiros, R.S., Coco, G.L., Russo, V.F.T., Martins, J.A., 2005. Prediction of drug dissolution profiles from tablets using NIR diffuse reflectance spectroscopy: a rapid and nondestructive method. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 39, 17-21.
- Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, L., Lecoq, O., Baron, M., Chaminade, P., Pean, J.M., 2011. Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation, *Eur. J. Pharm. Sci.* 43, 244-250.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009. Pharmaceutical Development Q8 (R2).
- Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1995. Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 13, 1273-1281.
- Lee, M.-J., Seo, D.-Y., Lee, H.-C., Wang, I.-C., Kim, W.-S., Jeong, M.-Y., Choi, G.-J., 2011. In-line NIR quantification of film thickness on pharmaceutical pellets during a fluid bed coating process. *Int. J. Pharm.* 403, 66-72.
- McGinity, J.W., Felton, L.A., 2008. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, third ed. Informa Healthcare, New York.
- Muschert, S., Siepmann, F., Cuppok, Y., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J., 2009. Improved long term stability of aqueous ethylcellulose film coatings: importance of the type of drug and starter core. *Int. J. Pharm.* 368, 138-145.
- Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Siepmann, J., 2011. Dynamic and static curing of ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer film coating. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78, 455-461.
- Naes, T., Isaksson, T., Fearn, T., Davies, T., 2002. *A User-friendly Guide to Multivariate Calibration and Classification*. NIR publications, Chichester.

- Osborne, B.G., Fearn, T., Hindle, P.H., 1993. *Practical NIR Spectroscopy with Applications in Food and Beverage Analysis*, second ed., Longman Group.
- Otsuka, M., Tanabe, H., Osaki, K., Otsuka, K., Ozaki, Y., 2007. Chemoinformetrical evaluation of dissolution property of Indomethacin tablets by near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 96, 788-801.
- Perez-Ramos, J., Findlay, W., Peck, G., Morris, K., 2005. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurement. *AAPS PharmSciTech* 6, E127-E136.
- Porter, S., Sackett, G., Liu, L., 2009. Development, optimization and scale-up of process parameters: pan coating, in: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*, first ed., Academic Press, New York, pp 761-805.
- Reich, G., 2005. Near infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical application. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 57, 1109-1143.
- Roggo, Y., Jent, N., Edmond, A., Chalus, P., Ulmschneider, M., 2005. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 61, 100-110.
- Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., Yliruusi, J., 2008. Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 9, 1047-1053.
- Savitzky, A., Golay, M.J., 1964. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Anal. Chem.* 36 (8), 1627-1639.
- Siepmann, F., Hoffmann, A., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J. 2007. How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *J. Control. Release* 119, 182-189.
- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008a. Quality by design, Part II: Application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product. *J. Pharm. Sci.* 97, 4052-4066.
- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008b. Quality by design, Part III: Study of curing process of sustained release coated products using NIR spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 97, 4067-4089.
- Tabasi, S.H., Moolchandani, V., Fahmy, R., Hoag, S.W., 2009. Sustained release dosage forms dissolution behavior prediction: a study of matrix tablets using NIR spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 382, 1-6.
- Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L., 2001. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chem. Int. Lab. Syst.* 58, 109-130.

### Conclusion de la publication II

La nouvelle démarche présentée dans cette deuxième étude a permis de mettre en évidence la possibilité de prédire, tout au long de l'enrobage, et ce, sur la base de spectres PIR acquis *in-line*, les propriétés de dissolution de comprimés prêts à être libérés, c'est à dire ayant subi une étape supplémentaire de *curing*.

- ✓ Une sélection de trois critères de dissolution, correspondant aux pourcentages de principe actif libéré à 4 h, 8 h et 12 h a été effectuée selon les critères requis pour la description d'une forme à libération prolongée et définis par la réglementation pharmaceutique. La construction de trois modèles de calibration a ainsi été établie à partir de ces trois groupes de valeurs de référence.
- ✓ Au terme du développement des modèles de calibration, les pourcentages de principe actif libéré aux trois temps spécifiques ont été calculés à partir des données PIR avec de faibles erreurs de prédiction, inférieures à 2%.

Il est important de faire ressortir ici que la mise au point de chaque modèle a été effectuée indépendamment, l'objectif étant d'obtenir des erreurs de prédiction les plus faibles possibles. Pour cette raison, il s'est avéré que (i) la sélection des zones spectrales pour lesquelles une évolution de l'absorbance a été remarquée en fonction du dépôt d'enrobage, (ii) le choix des prétraitements appliqués aux spectres, (iii) ainsi que le nombre de composantes des nouveaux repères PLS ont été différents pour chaque modèle. L'explication provient certainement de la modélisation mathématique par régression PLS des données spectrales. Un premier travail de modélisation avait par ailleurs été effectué en considérant des paramètres de modélisation identiques. Les résultats alors obtenus présentaient également de faibles erreurs de prédiction (~2.5%). Néanmoins, dans un souci d'optimisation, nous avons choisi d'utiliser trois modèles optimisés à partir de différents paramètres de façon à obtenir les plus faibles erreurs.

- ✓ La précision et la fiabilité des modèles ont été évaluées à partir de données spectrales indépendantes à celles utilisées pour la calibration. L'adéquation entre les valeurs de référence et les valeurs prédites par SPIR a été démontrée avec succès, puisque pour chaque critère de dissolution, la moyenne des résidus était voisine de 1%.

- ✓ Pour finir, suite à la définition de critères cibles associés à des marges d'erreurs acceptables, propres au principe actif utilisé dans cette étude, l'opération d'enrobage a été arrêtée avec précision dès les trois critères atteints, coïncidant avec un dépôt d'enrobage d'environ 10% (m/m).

La mise en place de cette nouvelle approche innovante pour le contrôle et le suivi en temps réel des propriétés de dissolution de comprimés enrobés, correspondant à un état stable, représente par conséquent un gain de temps et de moyens considérables. En effet, grâce ce contrôle supplémentaire au cours de la fabrication, les analyses à réaliser *a posteriori* pour valider la fabrication du lot peuvent être réduites. Il est clair que ces avantages sont déterminants dans un contexte industriel.

Ce travail remplit parfaitement les attentes de la réglementation pharmaceutique en vigueur pour une meilleure compréhension du procédé en temps réel et une stratégie de contrôle au moyen d'outils PAT. Toutefois, la libération paramétrique du lot fabriqué reste soumise au contrôle de l'étape de *curing*.

Par la suite, nous avons donc cherché à mettre en place un suivi en temps réel du *curing*. Pour cela, nous nous sommes concentrés sur l'amélioration de la compréhension des phénomènes impliqués, en caractérisant la structure des films d'enrobage soumis à un *curing*.



## **II.2. Caractérisation et compréhension de l'étape de *curing***

### **II.2.1. Investigation de techniques innovantes de caractérisation**

- **Etude de l'influence du *curing* dynamique, réalisé au sein de l'équipement d'enrobage, sur la structure de la couche d'enrobage**

*Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure.*

*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, soumis (septembre 2011).

- **Comparaison de la structure de la couche d'enrobage pour des comprimés enrobés soumis à un *curing* statique et dynamique**

*Comparative study of static versus dynamic curing on tablet coating structure.*

Projet de *short communication*.

### **II.2. 2. Techniques supplémentaires de caractérisation**



## II.2. Caractérisation et compréhension de l'étape de *curing*

Le *curing* est un paramètre critique pour assurer la qualité et la stabilité des formes solides enrobées à partir d'une dispersion aqueuse de polymère. Cependant, la caractérisation et la compréhension des phénomènes impliqués au cours de cette étape sont actuellement limitées. De plus, peu d'études sont décrites dans la littérature pour caractériser ces phénomènes directement à partir de formes solides enrobées. Les essais de dissolution au cours d'étude de stabilité restent à l'heure actuelle le seul moyen pour valider l'opération de *curing*.

La mise en œuvre de cette étape peut être effectuée de deux manières différentes, soit à l'intérieur d'une étuve suite au transfert du produit, soit directement au sein de l'équipement ayant servi à l'enrobage. Dans le premier cas, appelé par la suite *curing* statique, les formes solides enrobées sont déposées sur des plateaux, tandis que pour un *curing* dit dynamique, ces dernières sont en mouvement permanent. Les quelques études qui ont comparé ces deux processus de *curing* ont mis en évidence les avantages du mode dynamique, en permettant la diminution du temps opératoire et la suppression de l'étape supplémentaire de transfert des formes solides (Baer *et al.*, 2008; Muschert *et al.*, 2011).

Notre objectif a été de mettre en place un suivi en temps réel de l'opération de *curing*, réalisé au sein d'une turbine d'enrobage. Pour cela, le recours à une méthode directe ou à une méthode de référence pour calibrer une information spectrale est nécessaire. Cependant, avant tout, il nous a paru essentiel d'améliorer la compréhension des phénomènes intervenant au cours du *curing* et de déterminer la méthode adaptée pour suivre le *curing*.

Dans cette deuxième partie de l'étude expérimentale, nous avons donc cherché à mieux comprendre cette étape de *curing*, notamment lorsqu'elle était réalisée en mode dynamique, en caractérisant la structure d'enrobage directement à partir de comprimés enrobés. L'évolution des propriétés de l'enrobage au cours du *curing* ainsi que la détermination précise d'un état de *curing* finalisé et stable ont été recherchées. Pour ces raisons, différentes techniques innovantes de caractérisation ont été investiguées en complément de la méthode classique de dissolution. L'ensemble des techniques utilisées ainsi que leurs intérêts sont regroupés dans le tableau II.2-1.



**Tableau II.2-1**

Présentation des techniques utilisées pour la caractérisation de l'étape de *curing* associées à leurs intérêts principaux.

<b>Techniques utilisées</b>	<b>Intérêts</b>
<b>Dissolution</b>	✓ Détermination de la libération du principe actif. Information globale sur le comprimé nu et l'enrobage. Technique couramment utilisée.
<b>Microtomographie aux rayons X</b>	✓ Détermination de la structure interne et visualisation 3D de la couche d'enrobage de manière non destructive.
<b>Microdiffraction aux rayons X</b>	✓ Identification et répartition des constituants cristallins présents dans la couche d'enrobage, sans détruire l'échantillon.
<b>SPIR Microspectroscopie Raman</b>	✓ Techniques répandues pour caractériser des formes pharmaceutiques et permettre un suivi en temps réel de leurs propriétés. Obtention d'informations physique et/ou chimique de l'échantillon analysé.
<b>Nanoindentation</b>	✓ Détermination des propriétés mécaniques de l'enrobage, notamment la dureté, le module élastique et le fluage.
<b>Coulométrie</b>	✓ Détermination de la teneur en eau. Information globale sur le comprimé nu et l'enrobage.
<b>Profilométrie optique</b>	✓ Détermination de la rugosité de surface des comprimés enrobés.
<b>MEB</b>	✓ Observation qualitative de la morphologie de surface des comprimés enrobés.

Ce travail de caractérisation de l'étape de *curing* a été mené à partir de comprimés pour lesquels un enrobage, identique à celui utilisé lors de la première partie de cette étude, a été déposé. Pour l'ensemble des comprimés étudiés, le même protocole expérimental a été respecté au cours de l'opération d'enrobage, jusqu'à un dépôt de 10% d'enrobage (m/m par rapport à la masse des comprimés nus).

A travers cette étude, nous nous sommes donc attachés à caractériser les phénomènes impliqués dans le processus de *curing*, à partir de comprimés soumis aussi bien à un *curing* statique qu'à un *curing* dynamique.

Dans un premier temps, la caractérisation de l'évolution de la structure d'enrobage des comprimés enrobés au cours d'un *curing* dynamique est proposée, et a été effectuée à partir des cinq premières techniques listées dans le tableau II.2-1 (**Publication III**).

Afin de confirmer l'obtention d'un état stable après un *curing* dynamique, la structure d'enrobage de comprimés, soumis à un *curing* statique, considéré comme standard, a également été investiguée, grâce à l'utilisation des mêmes techniques de caractérisation. L'influence du processus de *curing* a ainsi pu être étudiée (**Projet de *short communication***).

Par ailleurs, d'autres techniques de caractérisation, correspondant aux quatre dernières techniques présentées dans le tableau II.2-1, ont été évaluées durant ce travail de thèse. Ces résultats non publiés sont présentés à la suite des deux premières études de caractérisation.

### II.2.1. Investigation de techniques innovantes de caractérisation

Comme cela a été mentionné précédemment, la méthode de dissolution est actuellement la plus répandue pour déterminer les performances des comprimés enrobés après *curing*, en termes de libération du principe actif. Pour autant, la compréhension des phénomènes impliqués au cours de la formation du film d'enrobage, lors du *curing*, n'a pas été entièrement élucidée.

A travers ce premier travail concernant la caractérisation du *curing*, nous nous sommes donc intéressés à étudier l'influence du *curing* à partir de techniques de caractérisation innovantes, qui à notre connaissance n'avaient peu ou pas été utilisées pour répondre à cet objectif.

Ces techniques, qui sont soit des techniques utilisant les rayons X, comme la microtomographie et la microdiffraction, soit des techniques spectroscopiques, comme la SPIR ou encore la microspectroscopie Raman ont été investiguées et conjointement utilisées, permettant de réaliser des mesures directement sur le comprimé et de façon non destructive.

Dans un premier temps, l'influence d'un *curing* dynamique, réalisé directement au sein de la turbine d'enrobage, sera présentée. Jusqu'alors, au vu des études présentes dans la littérature ce mode de *curing* est resté méconnu par rapport à la mise en œuvre d'un *curing* standard en étuve. L'objectif de cette première étude a donc été d'apporter un nouvel éclairage sur la structure d'enrobage de comprimés soumis à une étape de *curing* dynamique, grâce à l'utilisation de nouvelles techniques de caractérisation.

Une deuxième étude a ensuite été réalisée, à partir des mêmes techniques de caractérisation, ayant pour but de (i) confirmer l'arrêt optimal du *curing* dynamique correspondant à un état stable et (ii) de comparer la structure des films stables après un *curing* réalisé aussi bien en étuve qu'en turbine. Les résultats obtenus seront présentés à la suite de la première étude.

## Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure

Claire Gendre <sup>a, b, c,\*</sup>, Muriel Genty <sup>c</sup>, Julio César da Silva <sup>d, e</sup>, Ali Tfayli <sup>a</sup>, Mathieu Boiret <sup>c</sup>, Olivier Lecoq <sup>b</sup>, Michel Baron <sup>b</sup>, Pierre Chaminade <sup>a</sup>, Jean Manuel Péan <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Univ Paris-Sud, EA 4041, Groupe de Chimie Analytique de Paris-Sud, IFR 141-IPSIT, Faculty of Pharmacy, 92296 Châtenay-Malabry, France

<sup>b</sup> Université de Toulouse; Mines Albi; CNRS; Centre RAPSODEE, Campus Jarlard, F-81013 Albi CT cedex 09, France

<sup>c</sup> Technologie SERVIER, 27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

<sup>d</sup> Novitom, 6 allée de Bethléem, 38160 Gières, France

<sup>e</sup> ESRF BP220 F-38043 Grenoble, France

**European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, soumis (septembre 2011).**

### Abstract

Currently, dissolution method is widely used to determine curing end-point to ensure long-term stability of film coatings. Nevertheless, curing has not been fully investigated yet. For the first time, innovative techniques were jointly used to elucidate the mechanisms of dynamic curing over time from Aquacoat<sup>®</sup>-based coated tablets. X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT), Near Infrared (NIR) and Raman spectroscopies as well as X-ray microdiffraction were employed as non-destructive techniques to perform direct measurements from tablets. All techniques were in favor of a 4 h dynamic curing to reach a stabilized state, in accordance with dissolution stability results. X $\mu$ CT analysis highlighted a reduced internal porosity, while both NIR and Raman measurements showed that constant spectral information was reached after curing. X-ray microdiffraction revealed the densification of the coating layer with a decrease in the overall coating thickness of about 10  $\mu$ m. An unexpected coating heterogeneity attributed to cetyl alcohol was observed from microscopic images and Raman analysis. This observation was confirmed by X-ray microdiffraction which showed that crystalline cetyl alcohol melted and spread over the coating surface with curing. Interestingly even prior to curing, X-ray microdiffraction revealed the existence of two coating zones differing in the concentration of crystalline cetyl alcohol and sodium lauryl sulfate, which could be explained by their migration within the coating layer. Therefore, the use of innovative techniques allowed a new insight into tablet coating structure and provided a precise determination of curing end-point compared to traditional dissolution testing. This thorough study represents a relevant knowledge for process and formulation control.

**Keywords:** Dynamic curing; Film coating; Raman spectroscopy; Near Infrared spectroscopy; X-ray micro-computed tomography; X-ray microdiffraction.

---

## Introduction

Among coating applications, aqueous functional polymer coating is frequently used to control drug release rate [1]. The film formation process arises from the coalescence of polymer particles for which a post thermal treatment, known as curing, must generally be conducted to ensure long-term stability [2, 3]. Currently, *in vitro* dissolution testing is commonly used to determine curing end-point and evaluate long-term stability of film coatings [4-6]. The understanding of the mechanisms involved during film formation and the characterization of film coatings have not been much investigated yet. Some authors reported studies on isolated films to assess the influence of formulation and process parameters on film coating quality [7, 8]. However, it was shown that their properties differ from those of film coatings applied to substrate [9]. Therefore, the use of non-destructive and fast techniques allowing the direct characterization of the solid dosage forms along the curing process is greatly requested.

Innovative techniques were investigated to detect fine variations and to elucidate changes in the tablet coating layer during curing. New insight into the coating structure was provided using X-ray techniques : X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT) and X-ray microdiffraction, and spectroscopic techniques: Near Infrared (NIR) and Raman spectroscopies.

To our knowledge, the present work is the first to report the use of X-ray techniques to characterize the curing effect on tablet coating structure. Compared to scanning electron microscopy or mercury porosimetry, X $\mu$ CT enables the non-destructive 3D visualization of the internal structure of samples [10, 11], whereas X-ray diffraction allows to non-destructively obtain crystalline information [12, 13]. In our study, these X-ray techniques were coupled to high intensity synchrotron radiation, giving access to faster data acquisitions and more accurate information than conventional X-ray sources [14]. Furthermore, NIR and Raman spectroscopies are frequently employed to characterize solid dosage forms [15, 16] and monitor pharmaceutical processes in real-time [17], while very few studies observed NIR or Raman spectral changes upon curing [18-20]. Moreover, no previous work dealt with the coating formulation of our study.

Indeed, a functional polymer combination of ethylcellulose/poly(vinyl-alcohol)-poly(ethylene-glycol) graft copolymer, using triethylcitrate as plasticizer, was chosen as the coating material to adjust the drug release rate of matrix tablets. Dissolution studies previously demonstrated stable

controlled drug release profiles from pellets coated using this polymer combination and subjected to either static or dynamic curing conditions [21, 22]. Curing is often performed in static conditions in an oven but can be preferably carried out inside the coating equipment, under dynamic conditions to eliminate the need of an additional tablet transfer step [22]. In the present work, a dynamic curing was carried out at 60°C and ambient relative humidity. Drug release properties from cured coated tablets were evaluated to confirm dynamic curing performances.

In agreement with current pharmaceutical development regulations based on ICH Q8 recommendations [23], the aim of this work was to accurately determine curing end-point to ensure film coating stability and thus to improve process and formulation understanding. A new insight into the coating structure of tablets subjected to different dynamic curing times was provided by combining results from innovative techniques.

## Materials and methods

### 1. Materials

Hydrophilic matrix tablets of biconvex shape (diameter of 8 mm, curvature radius of 7 mm and an average mass of 200 mg), made from hypromellose and calcium hydrogenophosphate as main excipients and containing a freely soluble drug substance were supplied by Les Laboratoires Servier Industrie (Gidy, France).

Aqueous ethylcellulose dispersion (Aquacoat ECD 30<sup>®</sup>, FMC Biopolymer, Philadelphia, USA), poly(vinyl alcohol)-poly(ethylene glycol) graft copolymer (Kollicoat IR<sup>®</sup>, BASF, Ludwigshafen, Germany) and triethylcitrate (Citroflex 2<sup>®</sup>, Morflex, Greensboro, USA) were purchased as coating materials.

The commercially available aqueous ethylcellulose dispersion also contains cetyl alcohol as emulsifier (concentration range: 1.7-3.3 %) and sodium lauryl sulfate as surfactant (concentration range: 0.9-1.7 %) [24]. To assign Raman bands of film coating and to identify crystalline repartition in coating layer by X-ray microdiffraction, pure components of Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> were obtained from commercial suppliers: ethylcellulose powder (Ethocel<sup>®</sup> Standard 10, Dow Chemical Company, Midland, USA), cetyl alcohol (Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland) and sodium lauryl sulfate (Texapon<sup>®</sup> K 12 G PH, Cognis, Düsseldorf, Germany).

## 2. Coating operation

The coating suspension was prepared with a ratio Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> (expressed as dry mass):Kollicoat IR<sup>®</sup> of 90:10 w/w. Aquacoat ECD 30<sup>®</sup> was plasticized overnight with Citroflex 2<sup>®</sup> (1:4 w/w, based on ethylcellulose content), under continuous agitation (Rayneri<sup>®</sup> apparatus, 200 rpm). An aqueous solution of Kollicoat IR<sup>®</sup> was then added in order to adjust the final solid content at 20% (w/w). The actual coating suspension was mixed for an additional period of 30 min prior to coating and stirred throughout the coating operation (Rayneri<sup>®</sup> apparatus, 100 rpm). 4 kg of preheated tablets (20 min at 40°C) were coated inside a partially perforated pan coater (Driacoater 500<sup>®</sup>, Driam, Eriskirch, Germany) with a spray nozzle diameter of 0.8 mm and at a rotation speed of 20 rpm. Inlet temperature was set at 63°C to maintain product temperature at 36°C during coating. The process was stopped after spraying 10% of the theoretical polymer blend (w/w expressed as percentage of core tablet mass). At the end of the coating operation, a fraction of uncured tablets was collected, as well as a sample of dried coating suspension removed from the inner surface of the pan coater.

## 3. Curing operation

Dynamic curing was performed on coated tablets remaining inside the pan coater. Rotation speed was reduced down to 10 rpm to prevent tablet damage. Inlet temperature was gradually increased until 65°C to reach and maintain a product temperature at 60°C through the curing operation. No additional water was sprayed. Tablets were collected at different time intervals during 6 h (0.5, 1, 2, 4 and 6 h).

## 4. Drug release studies

*in vitro* drug release from uncured and cured tablets was evaluated using USP apparatus 2 dissolution system (AT7 Smart Off-line, Sotax, Allschwiz, Switzerland), in 0.05 M phosphate buffer pH 6.8 (1000 ml dissolution medium, 37 °C, paddle rotational speed = 50 rpm, 3 tablets analyzed per condition). At appropriate time intervals, 10 ml samples were withdrawn over a 16 h period and analyzed by UV spectrophotometry at 230 nm (Agilent 8453 UV-visible spectroscopy system, Hewlett Packard, Waldbronn, Germany).

To assess long-term storage stability, cured tablets were stored in closed polypropylene vials at 25°C and 60% RH (ambient conditions) and at 40°C and 75% RH (stress conditions). Drug

release was measured before and after 6 months storage for stress conditions and after 18 months storage for ambient conditions.

Comparison between drug release profiles was carried out using the similarity factor ( $f_2$ ) [25], given by the following equation:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left( \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right) \quad (1)$$

$n$  is the number of time points,  $R_t$  denotes the percentage of drug released of the reference condition at time  $t$  and  $T_t$  the percentage of drug released of the test condition at time  $t$ .

Dissolution profiles were considered similar for  $f_2$  values included between 50 and 100 [26].

### 5. X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT) measurements

High-resolution X-ray microtomography acquisitions [27] were performed at beamline ID19 at the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France). For each analyzed sample, a set of 1200 X-ray radiographies at a spatial resolution of 0.28  $\mu\text{m}$  was recorded while the sample was continuously rotated over a range of 180°. The incident X-ray parallel beam of energy 17.6 keV was collimated to 600  $\mu\text{m}$  (H) x 300  $\mu\text{m}$  (V). The camera, a Fast Readout Low Noise – FreLoN – 14 bit CCD camera [28], was set at 12 mm from the sample to enhance phase contrast. The 3D images were reconstructed using a standard filtered back projection algorithm. The reconstructed volume was a cylinder of 600  $\mu\text{m}$  in diameter and 300  $\mu\text{m}$  in height. No further image treatment was necessary. Both uncured and cured tablets were analyzed (2 tablets per sample). Quantitative analysis of coating porosity, expressed as the ratio (Volume of pores)/(Total Volume), was performed from a basic segmentation of the reconstructed volume using threshold adjustment and manual refinement. From all samples, a representative coating volume of 2048 x 2048 x 200 (pixels<sup>3</sup>) was selected, and then analyzed with VGStudio MAX 2.1 software. Two regions of interest were created: one containing the pores plus coating material and another region containing only the pores.

### 6. Spectroscopic measurements

#### 6.1. Near infrared measurements



NIR spectral acquisitions were performed with a BUCHI NIRFlex N500 spectrometer (BUCHI Labortechnik AG, Flawil, Switzerland) in diffuse reflectance mode. The illumination spot diameter was 4 mm. Spectra were acquired over the wavelength range of 12200 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ , at a spectral resolution of 16  $\text{cm}^{-1}$  and accumulated over 128 scans. Fifteen tablets for each dynamic curing time, including uncured tablets were analyzed. Spectral acquisition was performed using BUCHI NIRCal<sup>®</sup> 5.2.3000 software (BUCHI, Flawil, Switzerland).

## 6.2. Raman measurements

Raman spectral acquisitions were performed with a HR Labram microspectrometer (Horiba Jobin Yvon, Lille, France). The excitation source was a 785 nm single mode diode laser generating at 50 mW on the sample. The microspectrometer was equipped with an Olympus microscope and measurements were recorded using a 50x MPlan objective (spot size laser ~ 10  $\mu\text{m}$ ). Light scattered by the sample was collected through the same objective. Rayleigh elastic scattering was intercepted by a Notch filter which reduced its intensity by a 106 factor. A multichannel CCD detector (1024 x 256 pixels<sup>2</sup>) detected the Raman Stokes signal dispersed with a 2  $\text{cm}^{-1}$  spectral resolution by a holographic grating (600 grooves/mm). The spectral range was selected from 500 to 1800  $\text{cm}^{-1}$ . All spectra were acquired at a total laser light exposure time of 2 x 30 s per collected spectrum. Each component of the coating suspension and a sample of dried coating suspension were analyzed to assign Raman bands in film coating spectral information. A total of 9 spectra were then acquired from both uncured and cured tablets (3 tablets per condition and 3 acquisitions per tablet at different positions on the surface). Spectral acquisition was carried out using Labspec5 software (Horiba Jobin Yvon SAS, Lille, France).

## 6.3. Spectral data analysis

All Raman and NIR were exported from Labspec5 software and BUCHI NIRCal<sup>®</sup> software, respectively, and analyzed using Matlab<sup>®</sup> 7.8., R2009a software (The MathWorks Inc., Natick, USA) and PLS Toolbox 5.8.3 (Eigenvector Research Inc., Wenatchee, USA). Raman spectra were pre-processed using a baseline correction [29] and a normalization based on highest peak intensity [30]. Savitzky-Golay smoothing (filter width of 9 points and a second-order polynomial fitting) [31] and second derivative were applied to NIR spectra. A multivariate qualitative analysis was performed from pre-processed NIR spectra using Principal Component

Analysis (PCA). This method defines the significant sources of variance within the samples as a series of principal components (PC) [32]. The study of PCA scores based on the relative contribution of each spectrum on the PC construction highlights the relationship between samples.

### *7. X-ray microdiffraction measurements*

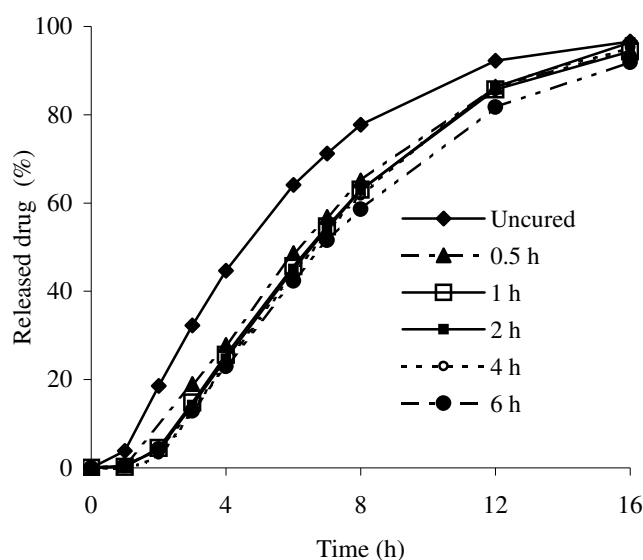
The experiments were performed at the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France) at the microfocus beamline ID13 [33]. The high intensity monochromatic beam (wavelength  $\lambda = 0.999 \text{ \AA}$ ), obtained from an in-vacuum undulator and a Si(111) double-crystal monochromator, was focused with an ellipsoidal mirror (focal spot  $20 \text{ (H)} \times 40 \text{ (V)} \mu\text{m}^2$ ) and a size-limited down to a  $1.2 \mu\text{m}$  diameter section by a Kirpatrick-Baez optics. A two-pieces guard aperture (Pb, about  $10 \mu\text{m}$  square aperture) was used to reduce the diffuse scattering from the exit of the collimator. Samples were mounted on a motorized gantry coupled with a microscope allowing to position the sample with a resolution close to  $0.1 \mu\text{m}$ . The experiments were carried out at a sample-detector distance of  $164.9 \text{ mm}$ , which was calibrated using silver behenate (first order spacing  $58.38 \text{ \AA}$ ). Using a  $\sim 200 \mu\text{m}$  diameter beam-stop, two-dimensional X-ray scattering patterns were recorded from  $0.01$  to  $0.5 \text{ \AA}^{-1}$  on a MAR-CCD camera (16 bit readout;  $130 \text{ mm}$  entrance window;  $2048 \times 2048 \text{ pixels}^2$ ; pixel size of  $78.94 \times 78.94 \mu\text{m}^2$ ). The data collection procedure consisted in a series of 50 shots collected along a  $150 \mu\text{m}$  long line perpendicular to the coating surface at the level of the cylindrical medium part of the tablet, with a  $3 \mu\text{m}$  step size. Time exposure for recording one shot was  $1 \text{ s}$ . No radiation damage effect was detected in the scattering pattern for this exposure time. To ensure the representativeness of the results obtained along a single scan, a series of 20 scans distant from  $50 \mu\text{m}$  were collected for some samples, leading to a 2D image of the crystalline structure of the coating layer. The diffraction experiments were performed on two tablets prior to curing and following a  $4 \text{ h}$  dynamic curing.

To identify the diffraction peaks, additional experiments were carried out from pure crystalline components present in coating formulation, inserted in a  $1 \text{ mm}$  diameter glass capillary, using a conventional laboratory set-up: rotating Cu anode ( $50 \text{ kV}$ ,  $100 \text{ mA}$ ), wavelength  $1.5418 \text{ \AA}$ , beam size  $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$ , distance sample-detector  $250 \text{ mm}$ , MAR-CCD 2300 image plate detector, resolution  $0.15 \times 0.15 \text{ mm}^2$ , exposure time  $100 \text{ s}$ .

## Results and discussion

### 1. Dynamic curing effect on drug release and storage stability

Fig. 1 represents drug release profiles obtained from tablets collected at the end of the coating operation and at regular time intervals during dynamic curing. For the studied drug substance, 10% of theoretical polymer blend (w/w expressed as percentage of core tablet mass) was applied to obtain a controlled drug release over a 16 hour period. As expected, a significant decrease in drug release was observed between uncured and cured coated tablets regardless of curing time ( $38 < f_2 < 45$ ). This confirmed that film formation was not complete directly after coating. However, identical dissolution profiles were achieved irrespective of curing time ( $75 < f_2 < 97$ ). Therefore, even short time periods of dynamic curing at 60°C and ambient relative humidity could be efficient to obtain fully coalesced film coatings.

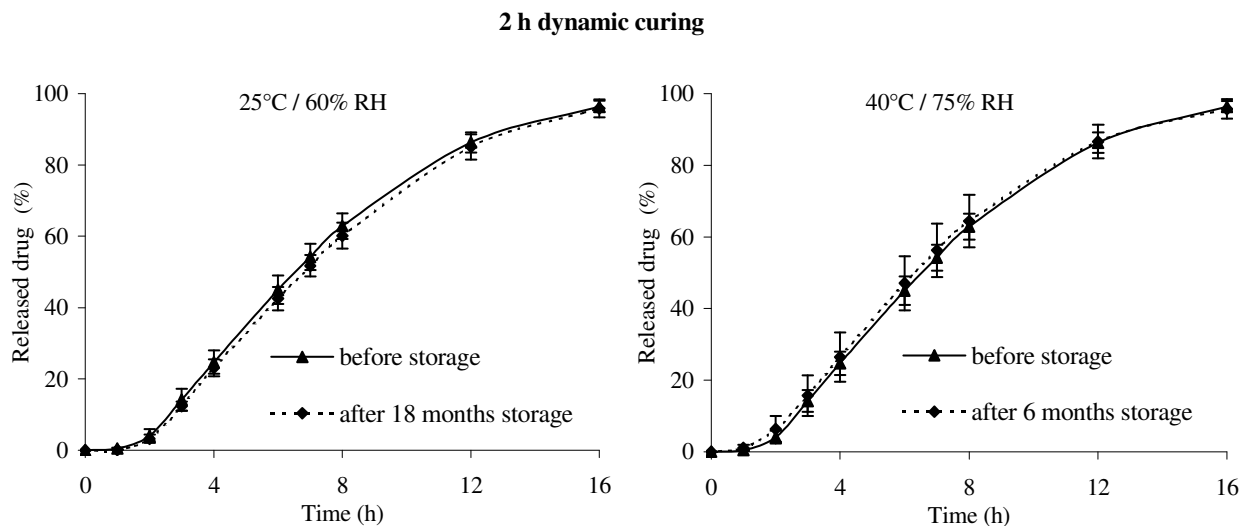


**Fig. 1.** Effect of curing time on drug release from tablets coated with ethylcellulose:Kollicoat IR<sup>®</sup> 90:10 (10% coating level) and cured inside a pan coater at 60°C and ambient RH. To not overload the figure, standard deviations were not represented but were included between 2 and 4% of released drug.

According to recent results on cured coated pellets reported by Muschert et al. [22], long-term stable film coatings prepared from similar coating suspension (15% ethylcellulose:Kollicoat IR<sup>®</sup> 85:15) were obtained after 2 h dynamic curing in a fluidized bed at 57°C/15% RH.

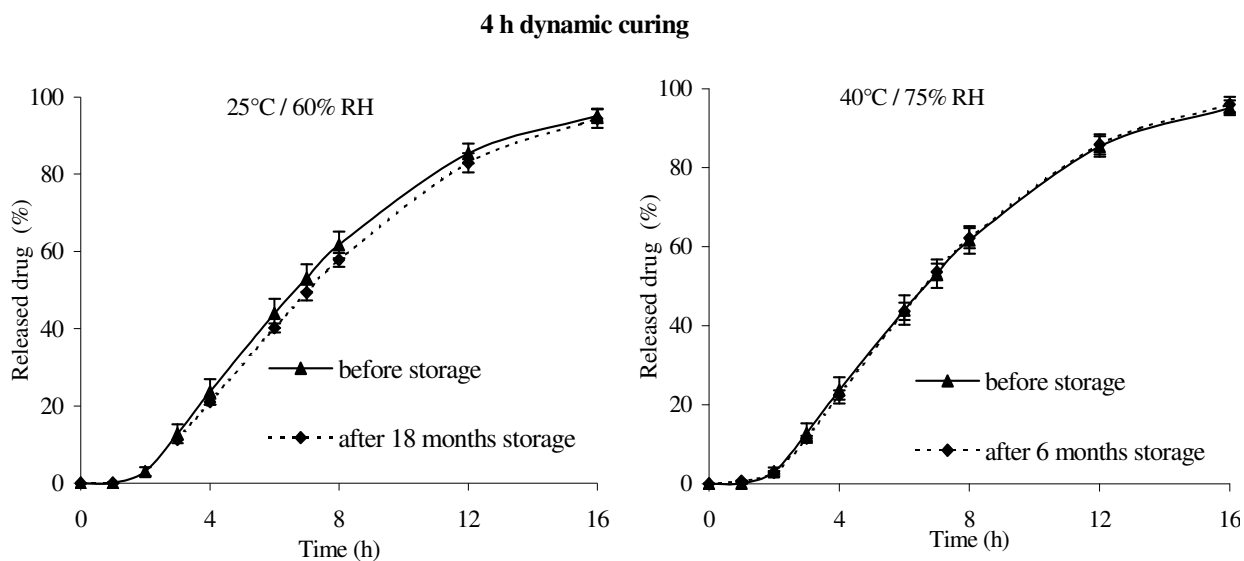
In the present study, long-term storage stability of tablets coated with 10% ethylcellulose:Kollicoat IR<sup>®</sup> 90:10 and dynamically cured for 2 h at 60°C and ambient RH was

verified. As it can be seen in Fig. 2, drug release rates from cured tablets stored 6 months under stress conditions and 18 months under ambient conditions were constant ( $f_2 = 85$  and  $84$ , respectively).



**Fig. 2.** Storage stability of 2 h dynamically cured tablets after 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right) (as indicated on figure).

In addition, stable film coatings for 4 h dynamically cured tablets were also obtained (Fig. 3), under both ambient ( $f_2 = 77$ ) and stress conditions ( $f_2 = 95$ ).



**Fig. 3.** Storage stability of 4 h dynamically cured tablets after 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right) (as indicated on figure).

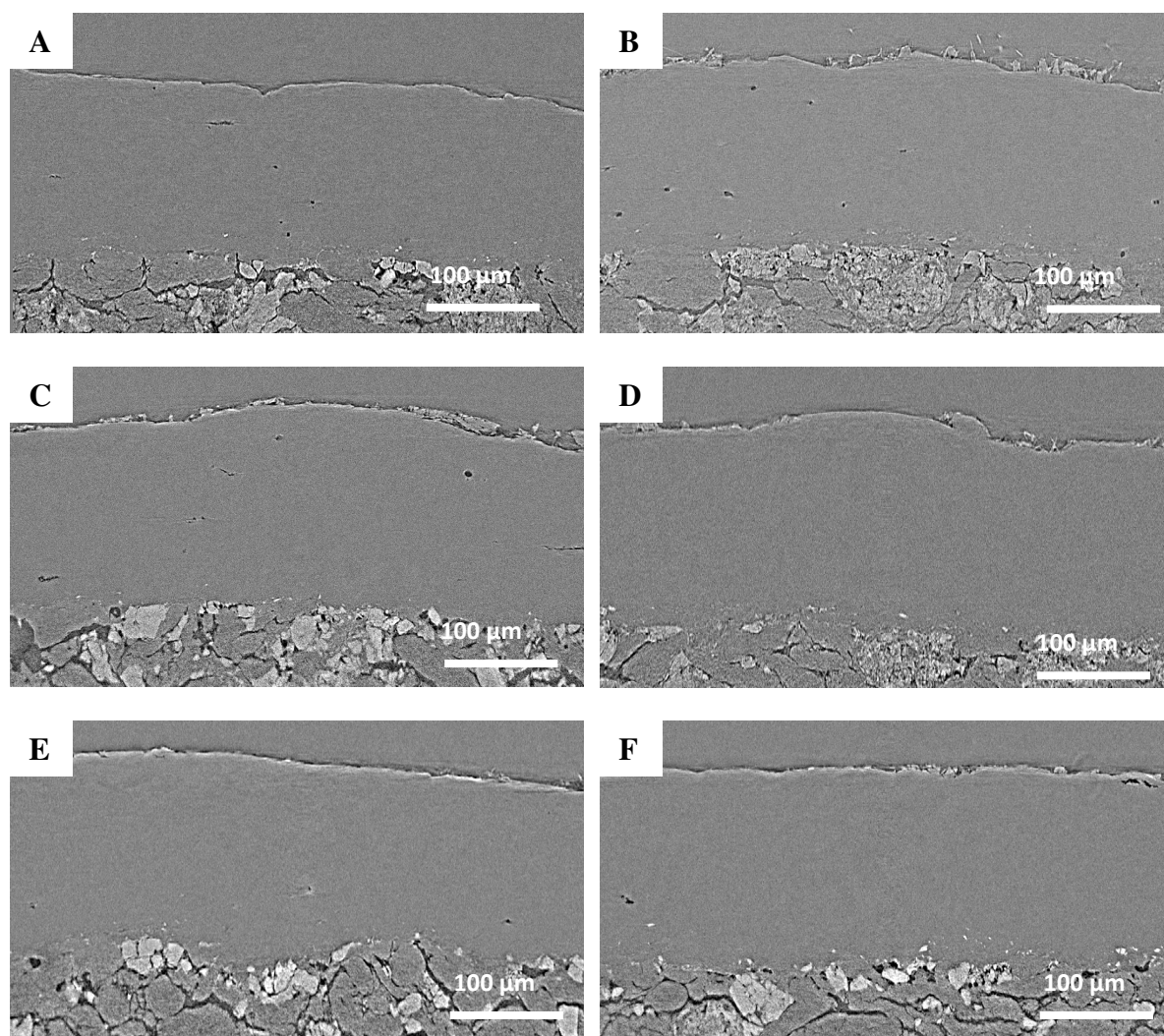
No instability issue was observed even under elevated temperature and humidity conditions. Therefore, the high stability of the film coating and the efficiency of the dynamic curing operation were confirmed.

Dissolution tests are currently the most widely used method to evaluate curing performances directly from coated solid dosage forms. However, it remains a destructive and time consuming method giving access to an overall information on both the substrate and the coating layer. For a better understanding of film formation, new techniques were investigated to overcome dissolution drawbacks and provide a deeper insight into film coating structure irrespective of tablet core.

## *2. Non-destructive determination of internal coating structure using X $\mu$ CT*

X-ray micro-computed tomography was used to provide new information about the internal coating structure of uncured and cured tablets. Typical reconstructed X $\mu$ CT cross-sectional images are shown in Fig. 4. These 2D images are representative of all recorded acquisitions for the two analyzed tablets per condition and of all cross-sectional images recorded for the 3D imaging reconstruction (1200 X-ray radiographies) with the use of high spatial resolution synchrotron X-ray radiation. A relevant contrast between the tablet core and the coating layer was obtained, thus allowing an accurate insight into the coating layer.

The non-destructive X $\mu$ CT analysis highlighted the presence of micro pores which gradually decreased as curing time proceeded. Uncured tablets and tablets cured for as long as 2 h (Fig. 4 A to D) were characterized by the presence of numerous micro pores within the coating layer and by an irregular coating surface. A qualitative analysis revealed the existence of two types of micro pores presenting either (i) a spherical shape and a characteristic diameter around 5  $\mu\text{m}$  or (ii) a broader and flatter shape. A quantitative volume analysis demonstrated that uncured and 0.5 h dynamically cured tablets presented similar porosity ( $\sim 0.20\%$  v/v), while a 2 h curing led to lower porosity ( $\sim 0.14\%$  v/v). In contrast, tablets cured for longer times (Fig. 4 E and F) presented a coating layer with a much lower porosity ( $\sim 0.03\%$  v/v) and a smoother surface. From these results, a reduced coating layer permeability for drug and water is expected after 4 h of dynamic curing.



**Fig. 4.** Representative micro-tomographic images obtained from coated tablets (A) prior to curing and following various dynamic curing times: (B) 0.5 h, (C) 1 h, (D) 2 h, (E) 4 h and (F) 6 h.

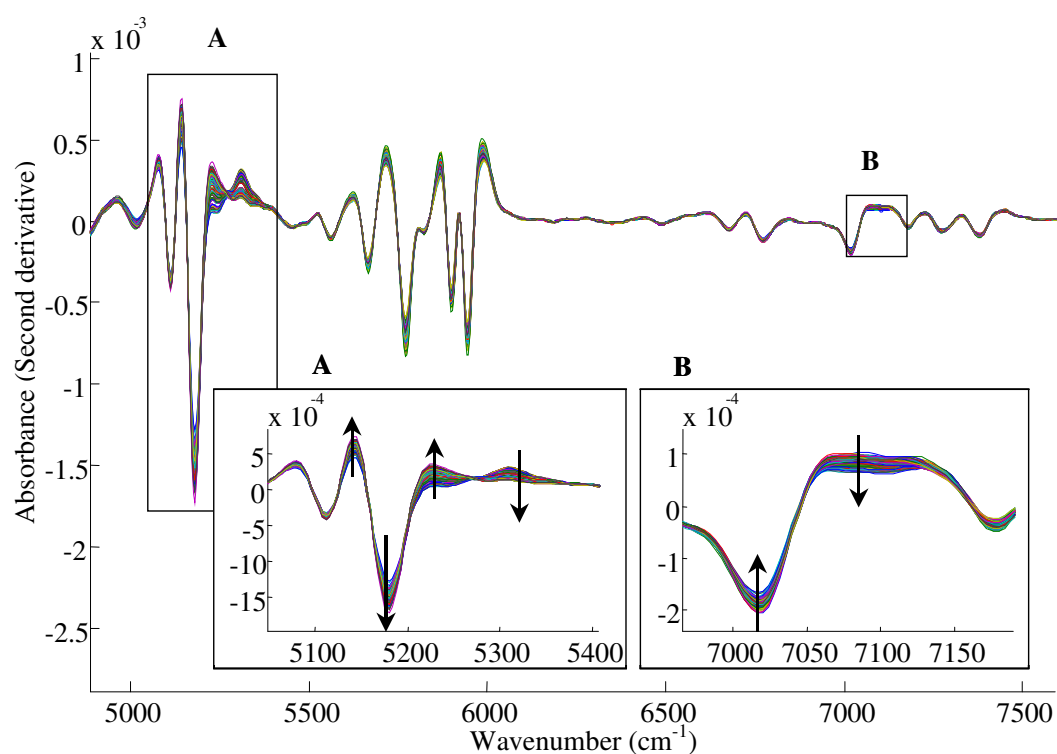
To our knowledge, this is the first published example of X $\mu$ CT application for the investigation of cured coated tablets. The present study revealed the heightened potential of this non-destructive technique strengthened by the use of synchrotron radiation. Currently, information about internal coating structure in terms of porosity can be assessed using conventional but destructive microscopic techniques associated to image analysis. Whilst mercury porosimetry can directly determine the presence of pores within a solid dosage form, it cannot detect closed pores. In contrast, both open and closed pore populations can be obtained by X $\mu$ CT measurements [10].

Therefore, this study demonstrated that X $\mu$ CT allowed the detection of accurate and fine variations inside the tablet coating layer subjected to various curing times. Furthermore, this information was assessed independently of substrate properties in contrast to dissolution.

### 3. Monitoring of dynamic curing by near infrared and Raman spectroscopy

#### 3.1. Near infrared analysis

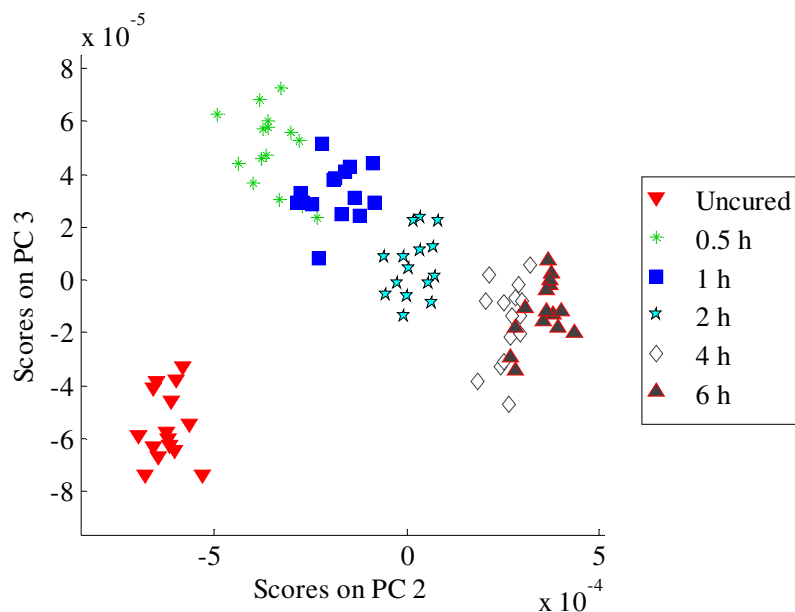
NIR spectra were recorded from uncured and cured tablets. Pre-processed NIR spectra are represented in Fig. 5. A progressive evolution of spectra was noticed with respect to curing time. Variations in absorbance were observed in two characteristic NIR regions over the ranges 5060 – 5380  $\text{cm}^{-1}$  (region A, Fig. 5) and 6970 – 7190  $\text{cm}^{-1}$  (region B, Fig. 5). Both of these identified NIR regions are characteristics of combination and overtone bands of water due to stretching and deformation vibrations of OH groups [34]. Observed changes could therefore be related to the presence of water in film coating. No other NIR spectral variation was detected over the whole spectral range that could be linked to curing time.



**Fig. 5.** Pre-processed NIR spectra of coated tablets undergoing dynamic curing until 6 h. Enlarged areas A and B correspond to NIR spectral regions of interest where absorbance varies in a progressive way according to curing time. Arrows indicate the increase in curing time.

PCA was performed to highlight the relationship between samples from spectral variations observed within both selected NIR regions. As seen in Fig. 6, an obvious discrimination between samples related to relevant information from uncured and cured tablets was obtained on PC2. Uncured tablets were clearly separated from cured tablets. Spectra corresponding to

curing times ranging from 0.5 to 4 h were also separated in distinct groups while spectra for longer curing times were clustered in a same area. This result confirmed that sample classification based on curing time could be related to the removal of the water initially trapped within the coating layer during coating. Therefore, NIR measurements showed the efficiency of a 4 h dynamic curing to achieve a constant spectral information.



**Fig. 6.** PCA scores plot obtained from pre-processed NIR spectra of uncured tablets and tablets dynamically cured until 6 h.

Interestingly, this analysis revealed for the first time the ability of NIR spectroscopy to monitor a dynamic curing operation from tablets coated with an ethylcellulose based-coating suspension. Previous works dealing with acrylic coatings also reported NIR changes upon curing. However, these changes observed for a different coating formulation were either attributed to the addition of an acidic polymer (Eudragit L<sup>®</sup>), resulting in ionic interactions between functional groups of Eudragit<sup>®</sup> RS:RL 30D [18], or caused by the N-R swinging of quaternary ammonium groups promoted by the high humidity and temperature during curing [19].

NIR spectroscopy is therefore a powerful tool to highlight differences between uncured and cured tablets in terms of water content. Nevertheless, high humidity during curing may be required to obtain long-term stable film coatings [22]. In that specific case, this interesting NIR finding would have to be evaluated and may not be applied.

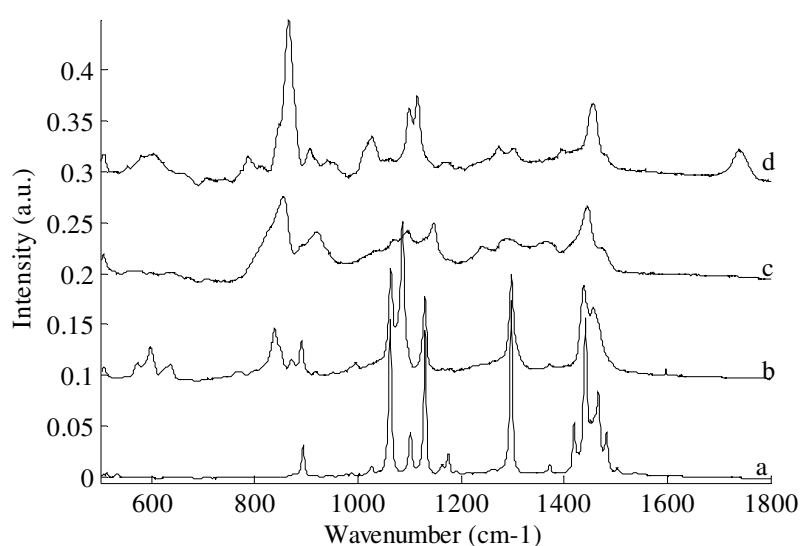


Furthermore, NIR spectroscopy is a well-known technique to monitor water content and provides detection limit as low as 0.1% (w/w) [35]. But, as this dominant source of spectral variation could hinder some more subtle alterations of the film coating, Raman spectroscopy was used as a complementary vibrational technique to characterize film coating structure prior to and following dynamic curing.

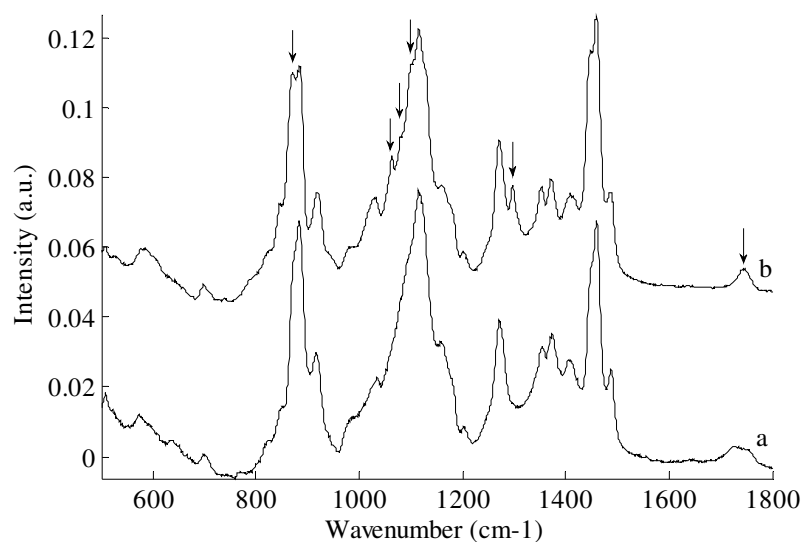
### 3.2. Raman analysis

Raman spectra of each excipient in the coating formulation, i.e. cetyl alcohol (Fig. 7a), sodium lauryl sulfate (Fig. 7b), graft copolymer PVA-PEG (Fig. 7c), triethylcitrate (Fig. 7d) and ethylcellulose (Fig. 8a) were first acquired. Dried coating suspension was then analyzed to identify Raman bands from each coating component (Fig. 8b).

Spectra analysis revealed that the main spectral information in film coating corresponded to ethylcellulose, even though specific Raman bands arising from the presence of other components were also observed, as indicated on Fig 8b. Indeed, a peak at  $870\text{ cm}^{-1}$  was assigned to  $\nu(\text{C-O-C})$  stretching vibration from triethylcitrate or graft copolymer PVA-PEG [34, 36]. Peaks at  $1063\text{ cm}^{-1}$ ,  $1080\text{ cm}^{-1}$ ,  $1100\text{ cm}^{-1}$  and  $1297\text{ cm}^{-1}$  were attributed to  $\nu(\text{C-C})$  stretching vibration from cetyl alcohol and sodium lauryl sulfate [36-39], while a peak at  $1738\text{ cm}^{-1}$  was attributed to  $\nu(\text{C=O})$  stretching vibration from triethylcitrate [36].



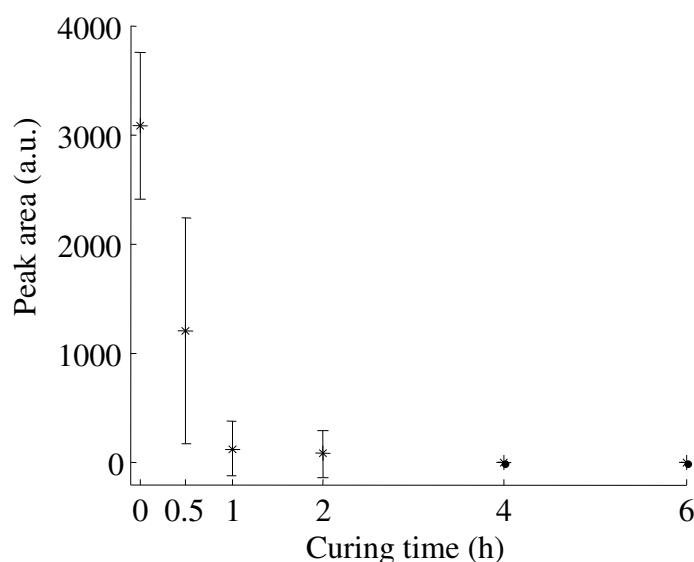
**Fig. 7.** Raman spectra of (a) cetyl alcohol, (b) sodium lauryl sulfate, (c) graft copolymer PVA-PEG and (d) triethylcitrate.



**Fig. 8.** Raman spectra of (a) ethylcellulose and (b) a dried powdered sample of film coating.

Arrows indicate Raman bands related to the presence of other components in coating suspension in addition to ethylcellulose.

Raman spectra of uncured and cured tablets after various dynamic curing times were acquired and compared. Only the intensity of the peak at 1080 cm<sup>-1</sup> decreased as curing proceeded to entirely disappear after 4 h. This can be clearly seen in Fig. 9 representing the peak area, calculated between 1075 and 1085 cm<sup>-1</sup>, as a function of curing time.



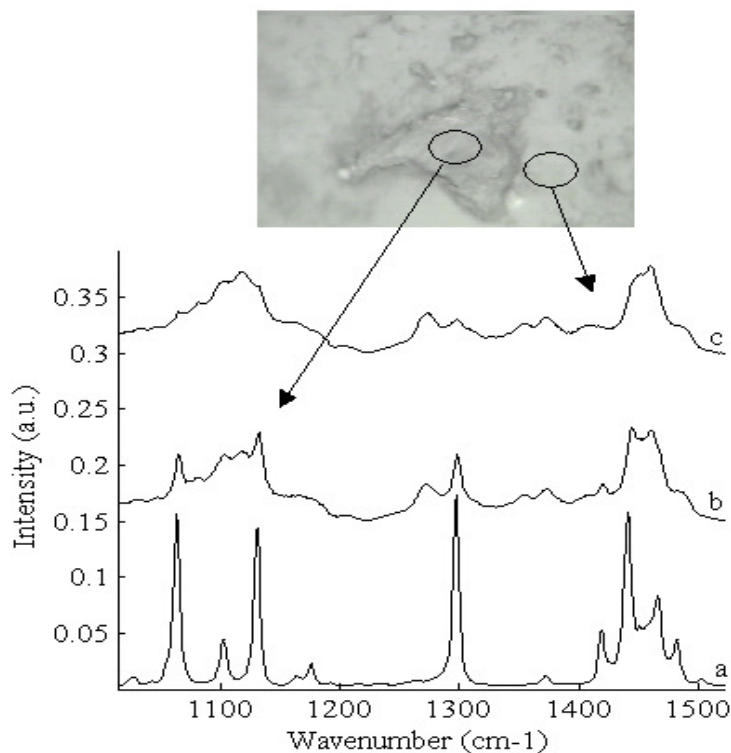
**Fig. 9.** Evolution of peak area, calculated between 1075 and 1085 cm<sup>-1</sup> from Raman spectra as a function of dynamic curing time, ranging from 0 (uncured) to 6 h. Mean area values obtained from 9 spectra, associated to its standard deviation, are represented per curing time.

This specific Raman band at  $1080\text{ cm}^{-1}$  was assigned to the  $\nu(\text{C-C})$  stretching mode in the *gauche* conformation [37] and may be attributed to either cetyl alcohol or sodium lauryl sulfate. It can be concluded that, as expected, no chemical reaction occurred during curing as no new chemical entity was identified. Curing only led to a structural rearrangement showing a decrease in the *gauche* conformers along the alkyl chains, resulting in denser and more organized coating structure with lower permeability for water and drug.

These results demonstrated that a 4 h dynamic curing was efficient to reach a stabilized state in terms of Raman spectral information. With the present work, Raman measurements allowed for the first time to get more insight into an ethylcellulose based-coating structure being modified by curing.

Both NIR and Raman findings indicated a stable coating structure after 4 h of dynamic curing. Interestingly, real-time and in-line spectroscopic measurements could successfully be performed inside a coater apparatus to monitor dynamic curing, in agreement with current pharmaceutical development regulations and Process Analytical Technology control strategy [23, 40]. Although NIR and Raman techniques are commonly employed to control and monitor in real-time various pharmaceutical processes [17], up until now no study reported in-line monitoring of dynamic curing with the studied coating formulation. Therefore, these results highlighted the heightened potential of both NIR and Raman spectroscopies for the control and the monitoring of this pharmaceutical unit operation.

In addition, optical microscopic images were recorded at the surface of uncured tablets (Fig. 10), showing some coating heterogeneity. Specific Raman bands from darker areas, as observed in Fig. 10b, were identified and attributed to a more pronounced presence of cetyl alcohol (Fig. 10a), while these bands were attenuated for spectra acquired from lighter areas (Fig. 10c). As curing proceeded, a decrease in darker areas was qualitatively observed. The melting of cetyl alcohol which presents a melting point between  $45\text{-}52^\circ\text{C}$  [41] is likely to occur during curing, thus leading to its partial diffusion at the surface or inside the coating layer. This observation was in favor of the improvement of coating homogeneity with curing.



**Fig. 10.** Raman spectra of (a) cetyl alcohol, (b) darker areas and (c) lighter areas corresponding to distinct regions observed on optical microscopic images from uncured tablets (size: 614 x 460 pixels<sup>2</sup>).

Recently, Yang described similar coating heterogeneity from Aquacoat<sup>®</sup>-based free films, prepared by a spraying technique, after a static curing of 1 h at 60°C [20]. This author suggested the existence of crystalline cetyl alcohol agglomerates to explain its inhomogeneous repartition within coating. On the other hand, Schmid et al. [42] previously observed by X-ray investigations that cetyl alcohol in Aquacoat<sup>®</sup> was in the amorphous state.

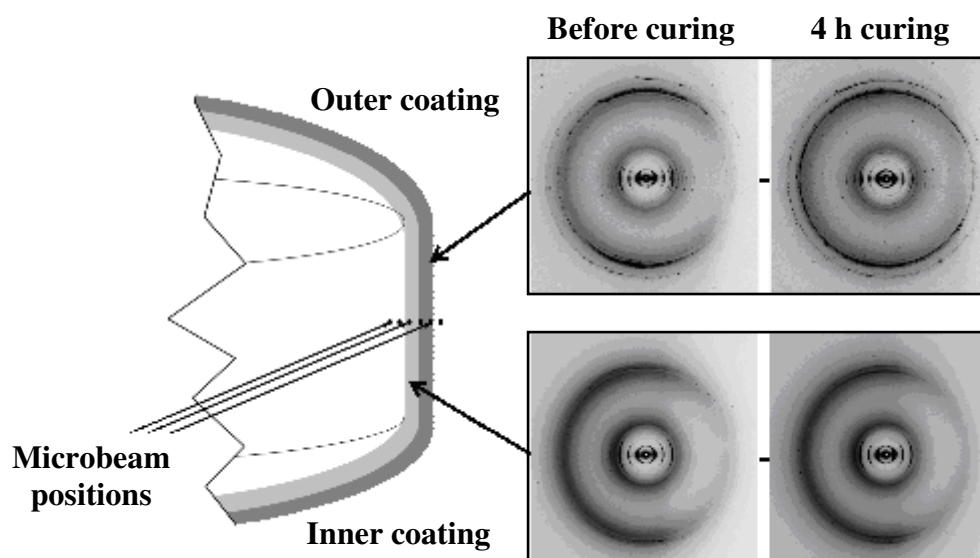
Based on these studies, it was decided to carry out X-ray microdiffraction measurements to try to elucidate the unexpected repartition of cetyl alcohol and to identify potential crystalline evolution along the curing operation.

#### *4. Identification and repartition of crystalline components in film coating layer by XRD*

For the first time, X-ray diffraction performed at micro scale using synchrotron radiation was used to identify the crystalline composition of the coating layer and to better understand the observed coating heterogeneity.

#### 4.1. Identification and repartition of crystalline components in film coating layer

Uncured tablets were initially analyzed. Fig. 11 illustrates representative diffraction patterns obtained from these uncured tablets.

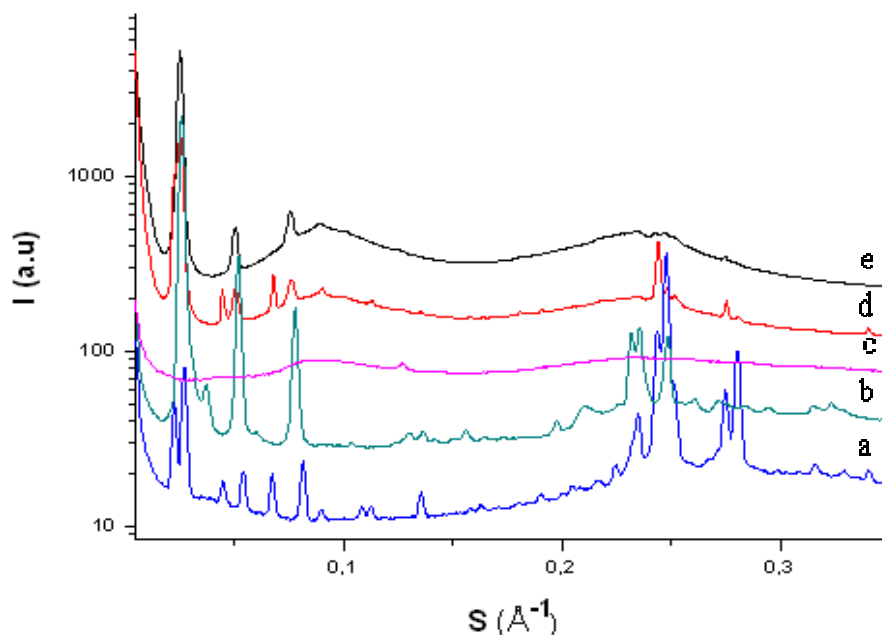


**Fig. 11.** X-ray microdiffraction patterns corresponding to inner and outer coating zones, as indicated on the schematic representation of uncured and 4 h dynamically cured coated tablets.

The series of patterns collected during a scan perpendicular to the coating clearly showed a progressive change of the scattering features from the coating surface up to the interface with the tablet core. Despite the fact that each pattern is the sum of the scattering features produced along the beam path through the sample, which means that it contains contributions corresponding to the various depths in the coating, the interpretation of the changes in the patterns was straightforward. The coating was in fact divided into two main structural zones.

The patterns exhibited mainly broad diffuse rings corresponding to amorphous components plus a series of sharp diffraction arcs/rings corresponding to crystallized components. The positions of these sharp diffraction features were different in the outer and inner zones of the coating, which clearly indicated a different coating composition.

The comparison between the outer and inner intensity profiles for samples without curing, obtained by circular integration, is given in Fig. 12. In this figure are also shown the intensity profiles of the three main crystallized or partly crystallized components in the initial coating composition: ethylcellulose, sodium lauryl sulfate and cetyl alcohol.



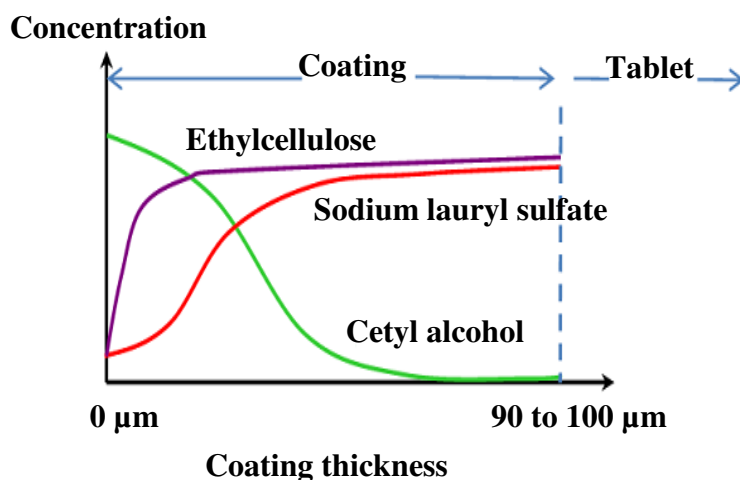
**Fig. 12.** X-ray microdiffraction patterns of (a) cetyl alcohol, (b) sodium lauryl sulfate, (c) ethylcellulose, (d) outer and (e) inner coating layers obtained from uncured coated tablets.

It can be noticed that the relative intensities of the peaks in the coating were different from those of the pure components, firstly because of the non-uniform spatial orientation of the crystallites in the coating, and secondly and most importantly because of different concentrations of the components. The positions of most diffraction peaks of the coating corresponded to the peaks of these three components. However, the slight shift in position which was observed for a few peaks and the presence of a few extra peaks revealed the existence of a structural change during film coating formation, like a polymorphism change and/or a phase mixing.

Furthermore, main diffraction peaks in the outer zone of the coating corresponded to a thickness lamellar packing of 45 Å and the two most intense WAXS peaks at 4.15 Å and 3.68 Å were typical of a rectangular organisation in the plane of the layers. These diffraction features were characteristic of cetyl alcohol. The inner zone also showed diffraction peaks from a lamellar system with a layer thickness of 41.5 Å and two main WAXS peaks at 4.32 Å and 4.10 Å. They corresponded to the features of sodium lauryl sulfate. With regards to ethylcellulose, which only displayed a weak sharp peak (about 7.8 Å), it was evenly distributed though the coating except in the 10 µm thick outer surface where it was missing.

From these results, a qualitative representation of concentration profiles of sodium lauryl sulfate, cetyl alcohol and ethylcellulose as a function of coating thickness is illustrated in Fig. 13. The existence of two zones is clearly highlighted and can be inferred: an outer zone with a high content of cetyl alcohol, a low content of sodium lauryl sulfate and no ethylcellulose on the

extreme surface, and an inner zone ethylcellulose and sodium lauryl sulfate rich with a low content of cetyl alcohol.



**Fig. 13.** Qualitative representation of concentration profiles of sodium lauryl sulfate, cetyl alcohol and ethylcellulose as a function of coating thickness, for uncured tablets.

X-microdiffraction results confirmed the non-homogenous repartition of crystalline cetyl alcohol observed by microscopic images and Raman measurements and in agreement with previous Yang suggestions [20]. An unexpected repartition of crystalline sodium lauryl sulfate within the coating layer was also demonstrated. To explain the existence of these two distinct coating zones, several assumptions were listed. The homogeneity of coating suspension was verified prior to its pulverisation and during coating. Therefore, the main reason could be related to an upward migration of cetyl alcohol associated to a downward migration of sodium lauryl sulfate within the coated tablets occurring during coating.

Taking into account Schmid et al. [42] observations who reported that cetyl alcohol and sodium lauryl sulfate were molecularly dispersed in Aquacoat<sup>®</sup> and thus in the amorphous state, it could be assumed that these two components crystallized during coating.

#### 4.2. Influence of curing on crystalline coating structure

Analysis of 4 h dynamically cured samples did not reveal any significant change of the scattering intensity profiles except for the thickness of the lamellar system attributed to cetyl alcohol layers which decreased by 1 Å. The two-zone coating was still present with the same characteristics. This result confirmed that melted cetyl alcohol present at the coating surface

was spread over the coating surface during curing and not diffused deeper within the coating layer, as initially suggested by microscopic and Raman observations.

As aforementioned, carrying out the diffraction experiments without sectioning the tablet limits the precise determination of the concentration profiles because of the superimposition of the diffraction contributions along the X-ray beam path. However, one can roughly estimate that the outer and inner zone thicknesses are respectively 30  $\mu\text{m}$  and 70  $\mu\text{m}$ . These values were fairly constant along the 1 mm long zone which was 2D analyzed. Nevertheless, the overall coating thickness decreased by about 10  $\mu\text{m}$  during curing, indicating a denser coating layer.

In addition to this result, it was observed from cured tablets a difference in orientation of the cetyl alcohol crystallites in the outer coating. Without curing the equatorial position of the SAXS arcs (perpendicular to the coating plane), combined to the meridional position of the WAXS arcs clearly indicated that the cetyl alcohol layers lie mainly parallel to the coating surface (Fig. 11). After 4 h dynamic curing, the arcs tend to transform into circles, indicating a random orientation of the layers. This observation can be interpreted as a melting-recrystallization phenomenon induced by the heating-cooling cycle of cured tablets.

A new insight into the internal coating structure was provided prior to and following curing, revealing the crystalline repartition of coating components without requiring the destruction of the samples. For the first time, these results highlighted the existence of two coating zones presenting different concentrations in crystalline cetyl alcohol and sodium lauryl sulfate, and irrespective of curing.

## Conclusions

Currently, *in vitro* dissolution testing allows the determination of curing end-point to ensure long-term stability of film coatings. In this study, identical dissolution profiles were achieved even after short periods of dynamic curing times. Deeper insight into coating structures from dynamically cured tablets was then investigated using innovative and non-destructive techniques.

Compared to dissolution studies, X $\mu$ CT, near infrared and Raman spectroscopies and X-ray microdiffraction clearly revealed finer variations within coating layer from cured tablets. All techniques were in favor of a 4 h dynamic curing to reach a stabilized coating structure, in accordance with dissolution stability results.

Furthermore, microscopic images and Raman analysis highlighted some coating heterogeneity, attributed to cetyl alcohol. As curing proceeded, the improvement of coating homogeneity was



observed, likely due to its melting. This observation was confirmed by X-ray microdiffraction which also showed the spreading of cetyl alcohol over the coating surface after curing. Interestingly even prior to curing, unexpected repartitions of both crystalline cetyl alcohol and sodium lauryl sulfate within the coating layer were observed from X-ray microdiffraction measurements.

Therefore, the use of innovative techniques allowed the direct characterization of coating tablets along the curing operation. A new insight into tablet coating structure was provided, leading to a precise determination of curing end-point compared to traditional dissolution testing.

### **Acknowledgements**

Authors would like to gratefully acknowledge Ms. Barbara Fayard (Novitom) for X $\mu$ CT experiments, M. Jean Doucet (Novitom) for X-ray microdiffraction measurements and M. Michel Manfait (MÉDIAN Unit, CNRS UMR 6237, Faculty of Pharmacy, Reims Champagne-Ardenne University, France) for Raman facilities. We thank the Brazilian Bioscience National Laboratory (LNBio) for financial support of J.C. da Silva. Claire Gendre is supported by a *CIFRE* fellowship granted by Technologie Servier and the French Ministry of Research and Innovation.

### **References**

- [1] J.W. McGinty, L.A. Felton, *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, third ed., Informa Healthcare, New York, 2008.
- [2] P.A. Steward, J. Hearn, M.C. Wilkinson, An overview of polymer latex film formation and properties, *Adv. Coll. Interface Sci.* 86 (2000) 165-267.
- [3] B.C. Lippold, R. Monells Pages, Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coating from aqueous polymer dispersions, *Pharmazie* 56 (2001) 5-17.
- [4] H. Kranz, S. Gutsche, Evaluation of the drug release patterns and long term stability of aqueous and organic coated pellets by using blends of enteric and gastrointestinal insoluble polymers, *Int. J. Pharm.* 308 (2009) 112-119.
- [5] S. Muschert, F. Siepmann, Y. Cuppok, B. Leclercq, B. Carlin, J. Siepmann, Improved long term stability of aqueous ethylcellulose film coatings: importance of the type of drug and starter core, *Int. J. Pharm.* 368 (2009) 138-145.

- [6] Q.W. Yang, M.P. Flament, F. Siepmann, V. Busignies, B. Leclerc, C. Herry, P. Tchoreloff, J. Siepmann, Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74 (2010) 362-370.
- [7] S. Obara, J.W. McGinity, Properties of free films prepared from aqueous polymers by a spraying technique, *Pharm. Res.* 11 (1994) 1562-1567.
- [8] G. Perfetti, K.M.B. Jansen, W.J. Wildeboer, P. van Hee, G.M.H. Meesters, Characterization of physical and viscoelastic properties of polymer films for coating applications under different temperature of drying and storage, *Int. J. Pharm.* 384 (2010) 109-119.
- [9] L. Mendoza-Romero, E. Pinon-Segundo, M.G. Nava-Arzaluz, A. Ganem-Quintanar, S. Cordero-Sanchez, D. Quintanar-Guerrero, Comparison of pharmaceutical films prepared from aqueous polymeric dispersions using the cast method and the spraying technique, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 337 (2009) 109-116.
- [10] B. Crean, A. Parker, D. Le Roux, M. Perkins, S.Y. Luk, S.R. Banks, C.D. Melia, C.J. Roberts, Elucidation of the internal physical and chemical microstructure of pharmaceutical granules using X-ray micro-computed tomography, Raman microscopy and infrared spectroscopy, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 76 (2010) 498-506.
- [11] G. Perfetti, E. Van de Castele, B. Rieger, W.J. Wildeboer, G.M.H. Meesters, X-ray micro tomography and image analysis as complementary methods for morphological characterization and coating thickness measurement of coated particles, *Adv. Powder Technol.* 21 (2010) 663-675.
- [12] C. Nunes, A. Mahendrasingam, R. Suryanarayanan, Quantification of crystallinity in substantially amorphous material by synchrotron X-ray powder diffractometry, *Pharm. Res.* 22 (2005) 1942-1953.
- [13] H. Yamada, K. Masuda, T. Ishige, K. Fujii, H. Uekusa, K. Miura, E. Yonemochi, K. Terada, Potential of synchrotron X-ray diffractometry for detection and quantification of small amounts of crystalline drug substances in pharmaceutical tablets, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 56 (2011) 448-453.
- [14] J.A. Zeitler, L.F. Gladden, *In-vitro* tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71 (2008) 2-22.
- [15] J. Luypaert, D.L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis, *Talanta* 72 (2007) 865-883.
- [16] K.C. Gordon, C. M. McGoverin, Raman mapping of pharmaceuticals, *Int. J. Pharm.* 417 (2011) 151-162.

- [17] T. De Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C. Vervaet, Near Infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes, *Int. J. Pharm.* 417 (2011) 32-47.
- [18] S.H. Tabasi, R. Fahmy, D. Bensley, C. O'Brien, S.W. Hoag, Quality by design, part III: study of curing process of sustained release coated products using NIR spectroscopy, *J. Pharm. Sci.* 97 (2008) 4067-4089.
- [19] T. Morita, T. Ishii, T. Sato, K. Terashita, T. Riermeier, Detection of curing via NIR shown for Eudragit<sup>®</sup> RL/RS 30D, Annual meeting and exposition of the American Association of Pharmaceutical Sciences (AAPS) (2009).
- [20] Q.W. Yang, PhD thesis, University of Lille Nord de France, Lille, France. Systèmes polymériques à base de dispersion aqueuse administrés par voie orale pour la libération contrôlée du principe actif, 2009.
- [21] F. Siepmann, A. Hoffmann, B. Leclercq, B. Carlin, J. Siepmann, How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms, *J. Control. Release* 119 (2007) 182-189.
- [22] S. Muschert, F. Siepmann, B. Leclercq, J. Siepmann, Dynamic and static curing of ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer film coating, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78 (2011) 455-461.
- [23] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2) (Step 4), 2009.
- [24] FMC Biopolymer. Aquacoat<sup>®</sup> ECD-30, ethylcellulose aqueous dispersion, NF, JPE. Product specification bulletin. Bulletin #AECD-30-11/16/04.
- [25] J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical Comparison of Dissolution Profiles, *Pharm. Technol.* 20 (1996) 64-74.
- [26] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, SUPACMR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, 1997.
- [27] L. Salvo, P. Cloetens, E. Maire, S. Zabler, J.J. Blandin, J.Y. Buffière, W. Ludwig, E. Boller, D. Bellet, C. Josserond, X-ray micro-tomography an attractive characterisation technique in materials science, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B-Beam Interact. Mater. Atoms* 200 (2003) 273-286.

- [28] J.C. Labiche, O. Mathon, S. Pascarelli, M.A. Newton, G.G. Ferre, C. Curfs, G. Vaughan, A. Homs, D. F. Carreiras, The fast readout low noise camera as a versatile X-ray detector for time resolved dispersive extended X-ray absorption fine structure and diffraction studies of dynamic problems in materials science, chemistry, and catalysis, *Rev. Sci. Instrum.* 78 (2007) 091301.
- [29] J. Zhao, H. Lui, D.I. McLean, H. Zeng, Automated autofluorescence background subtraction algorithm for biomedical Raman spectroscopy, *Appl. Spec.* 61 (2007) 1225-1232.
- [30] D. Zhang, D. Ben-Amotz, Enhanced chemical classification of Raman images in the presence of strong fluorescence interference, *Appl. Spec.* 54 (2000) 1253-1415.
- [31] A. Savitzky, M.J. Golay, Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures, *Anal. Chem.* 36 (1964) 1627-1639.
- [32] S. Wold, K. Esbensen, P. Geladi, Principal Component, *Anal. Chem. Int. Lab. Syst.* 2 (1987) 37-52.
- [33] C. Riekkel, M. Burghammer, M. Müller, Microbeam small-angle scattering experiments and their combination with microdiffraction, *J. Appl. Cryst.* 33 (2000) 421-423.
- [34] G. Socrates, Infrared and Raman characteristic group frequencies, Tables and Charts, third ed., John Wiley and Sons, Ltd, 2010.
- [35] H. Grohganz, D. Gildemyn, E. Skibsted, J.M. Flink, J. Rantanen, Towards a robust water content determination of freeze-dried samples by near-infrared spectroscopy, *Anal. Chim. Acta* 676 (2010) 34-40.
- [36] M. de Veij, P. Vandenabeele, T. De Beer, J.P. Remon, L. Moens, Reference database of Raman spectra of pharmaceutical excipients, *J. Raman Spectrosc.* 40 (2009) 297-307.
- [37] A. Tfayli, E. Guillard, M. Manfait, A. Baillet-Guffroy, Thermal dependence of Raman descriptors of ceramides, Part I: effect of double bonds in hydrocarbon chains, *Anal. Bioanal. Chem.* 397 (2010) 1281-96.
- [38] J. de Gelber, K. De Grusse, P. Vandenabeele, L. Moens, Reference database of Raman spectra of biological molecules, *J. Raman Spectrosc.* 38 (2008) 1133-1147.
- [39] V.B. Kartha, L.C. Leitch, H.H. Mantsch, Infrared and Raman spectra of alkali palmityl sulfates, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 128-132.
- [40] Food and Drug Administration, Guidance for industry. PAT - A Framework For Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance, 2004.
- [41] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen, Handbook of pharmaceutical excipients, fifth ed., Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006.
- [42] S. Schmid, C.C. Müller-Goymann, P.C. Schmidt, Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with Aquacoat ECD, *Int. J. Pharm.* 197 (2000) 35-39.

## Comparative study of static versus dynamic curing on tablet coating structure

Claire Gendre *et al.*

*N.B. L'ordre exact des auteurs n'est pas encore défini à ce stade de la rédaction de ce projet de publication (short communication) qui devrait être soumis dans European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.*

---

### Abstract

Curing is generally required to stabilize film coating from aqueous polymer dispersion. This thermal treatment is often carried out in static conditions, resulting in a transfer step of solid dosage forms into an oven. However, dynamic curing inside the coating equipment stands for an attractive alternative. In a previous study, innovative techniques, i.e. X-ray micro-computed tomography, near infrared and Raman spectroscopies and X-ray microdiffraction, were successfully used to provide a new insight into the coating structure of tablets undergoing a dynamic curing. All these techniques showed that a 4 h dynamic curing was required to reach a stabilized state. Therefore, the aim of this study was to use the same innovative techniques to compare the coating structure obtained after 4 h of dynamic curing with that obtained after 24 h of static curing. Results demonstrated that both coating layers were similar in terms of porosity, water content and showing the same structural rearrangement of polymer chains. These findings confirmed that 4 h was a correct end-point for dynamic curing and that the use of innovative techniques allowed finer conclusions compared to dissolution testing, for which similar profiles were reached after 30 min of dynamic curing. Furthermore, X-ray microdiffraction measurements pointed out a different crystalline coating composition depending on sample storage time. It was suggested that an ageing mechanism occurred during storage, resulting in the crystallization and the upward migration of cetyl alcohol, coupled to the downward migration of crystalline sodium lauryl sulfate within the coating layer. Interestingly, this new study clearly provided a further knowledge into the coating structure and confirmed that curing could be performed in dynamic conditions, thus representing a great interest for industrial applications.

**Keywords:** Static curing; Dynamic curing; Film coating; Near Infrared spectroscopy; Raman spectroscopy; X-ray micro-computed tomography; X-ray microdiffraction.

---

## Introduction

Aqueous-based coatings were developed as an alternative to organic solutions presenting environmental and safety concerns [1]. However, film formation from aqueous polymer dispersion generally requires a post-coating thermal treatment, known as curing, to achieve complete coalescence and provide stable drug release profiles [2, 3]. Curing is commonly performed in static conditions, in an oven, but can preferably be carried out inside the coating equipment, under dynamic conditions. The need for an additional transfer step is eliminated and curing time is reduced, thus representing a great interest in an industrial context [4, 5].

In a previous study, a new insight into tablet coating structure along a dynamic curing process, inside a pan coater, was provided [6]. Innovative techniques, i.e. X-ray techniques, such as X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT) and X-ray microdiffraction, as well as spectroscopic techniques, such as Near Infrared (NIR) and Raman spectroscopies, were jointly used as non-destructive techniques to allow a direct characterization of solid dosage forms. Dynamic curing end-point was precisely determined after 4 h at 60°C at ambient relative humidity and confirmed by dissolution stability results. However, these findings could not completely be correlated to dissolution testing for which similar profiles were reached after 30 min of dynamic curing.

As aforementioned, static curing currently acts as a reference. Moreover, for the studied coating formulation, it was previously demonstrated that 24 h of static curing at 60°C at ambient relative humidity led to stable film coatings [5]. Therefore, in the present work, our objective was to confirm that similar tablet coating structure could be achieved for a 4 h dynamic curing and for a standardized curing performed in an oven for 24 h at 60°C at ambient relative humidity. The same innovative techniques were applied to establish a fair comparison between the two distinct curing conditions.

## Materials and methods

### *1. Material and preparation of cured coated tablets*

Materials as well as the method for the preparation of coated tablets were previously described in detail [6]. The composition of the coating suspension and of coating process parameters are given in Table 1 and Table 2, respectively.

**Table 1**

Coating formulation for 1.0 kg of core tablets.

<b>Materials</b>	<b>Suspension (g)</b>
Aquacoat ECD 30 <sup>® a</sup>	450.0
Kollicoat IR <sup>® b</sup>	15.0
Citroflex 2 <sup>® c</sup>	33.8
Purified water	420.2

<sup>a</sup> Aqueous ethylcellulose dispersion (FMC Biopolymer, USA)

<sup>b</sup> Poly(vinyl alcohol)-poly(ethylene glycol) graft copolymer (BASF, Germany)

<sup>c</sup> Triethylcitrate (Morflex, USA)

**Table 2**

Coating process parameters for a partially perforated pan coater (Driacoater 500<sup>®</sup>, Germany).

<b>Process parameters</b>	<b>Values</b>
Batch size	4.0 kg
Spray nozzle diameter	0.8 mm
Spray rate	20 g/min
Pan speed	20 rpm
Inlet temperature	60 °C
Product temperature	36 °C

Tablets were cured under either static or dynamic conditions. One part of tablets was collected at the end of the coating operation and was subjected to curing in an oven (24h at 60°C and ambient relative humidity). Tablets remaining inside the pan coater were dynamically cured (10 rpm; inlet temperature = 65°C; product temperature = 60°C; ambient relative humidity), which were previously studied [6].

## 2. Curing characterization

*In vitro* dissolution tests and innovative techniques such as X-ray micro-computed tomography, Near Infrared and Raman spectroscopies and X-ray microdiffraction were successfully used to characterize film coatings from tablets undergoing dynamic curing [6]. The aim of the present work was to use the same techniques to describe tablets cured in an oven and then compare the two coating structures. A brief description of these techniques and of their set-up parameters are given below.

### 2.1. Dissolution studies

*In vitro* drug release was evaluated using USP apparatus 2 dissolution system (Sotax, Switzerland), in 0.05 M phosphate buffer pH 6.8 (1000 ml dissolution medium; 37 °C; paddle rotational speed = 50 rpm; 3 tablets analyzed). At appropriate time intervals, 10 ml samples were withdrawn over a 16 h period and analyzed ( $\lambda = 230$  nm, Agilent 8453 UV-visible spectroscopy system, Hewlett Packard, Germany).

Storage stability of cured tablets was assessed under both long-term (25°C and 60% RH; 18 months storage) and accelerated (40°C and 75% RH; 6 months storage) conditions. Tablets were stored in closed polypropylene vials.

### 2.2. X-ray micro-computed tomography (X $\mu$ CT) measurements

High-resolution X-ray microtomography acquisitions were performed on beamline ID19 at the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France). Set-up parameters were as follows: 1200 X-ray radiographies per sample; spatial resolution = 0.28  $\mu\text{m}$ ; sample-detector distance = 12 mm; sample rotation over a range of 180°; energy of incident X-ray parallel beam = 17.6 keV; beam dimensions = 600 x 300  $\mu\text{m}^2$ ). The 3D images were reconstructed using a standard filtered back projection algorithm. Quantitative analysis of coating porosity, expressed as the ratio (Volume of pores)/(Total Volume), was performed from a basic segmentation of the reconstructed volume using threshold adjustment and manual refinement (selected volume of 2048 x 2048 x 200 pixels<sup>3</sup>, VGStudio MAX 2.1 software). Two cured tablets from a same batch were analyzed.

### 2.3. Near Infrared and Raman measurements

NIR spectral acquisitions were performed with a BUCHI NIRFlex N500 spectrometer (BUCHI Labortechnik AG, Switzerland) in diffuse reflectance mode (illumination spot diameter = 4 mm; wavelength range = 12200 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ ; spectral resolution = 16  $\text{cm}^{-1}$ ; 128 scans accumulated). Fifteen cured tablets from a same batch were studied.

Raman spectral acquisitions were performed with a HR Labram microspectrometer (785 nm generating at 50 mW on the sample; Horiba Jobin Yvon, France). A multichannel CCD detector (1024 x 256 pixels<sup>2</sup>) detected the Raman Stokes signal dispersed with a 2  $\text{cm}^{-1}$  spectral resolution by a holographic grating (600 grooves/mm). The spectral range was selected from



500 to 1800  $\text{cm}^{-1}$ . The total laser light exposure time per collected spectrum was 2 x 30 s. Three cured tablets from a same batch were examined with three acquisitions per tablet at different positions on the surface.

All Raman and NIR were exported from Labspec5 software and BUCHI NIRCal<sup>®</sup> software, respectively, and analyzed using Matlab<sup>®</sup> 7.8., R2009a software (The MathWorks Inc., USA) and PLS Toolbox 5.8.3 (Eigenvector Research Inc., USA). A multivariate qualitative analysis using Principal Component Analysis (PCA) was performed from pre-processed NIR spectra (second derivative and Savitzky-Golay smoothing: filter width of 9 points and a second-order polynomial fitting) [7].

#### **2.4. X-ray microdiffraction measurements**

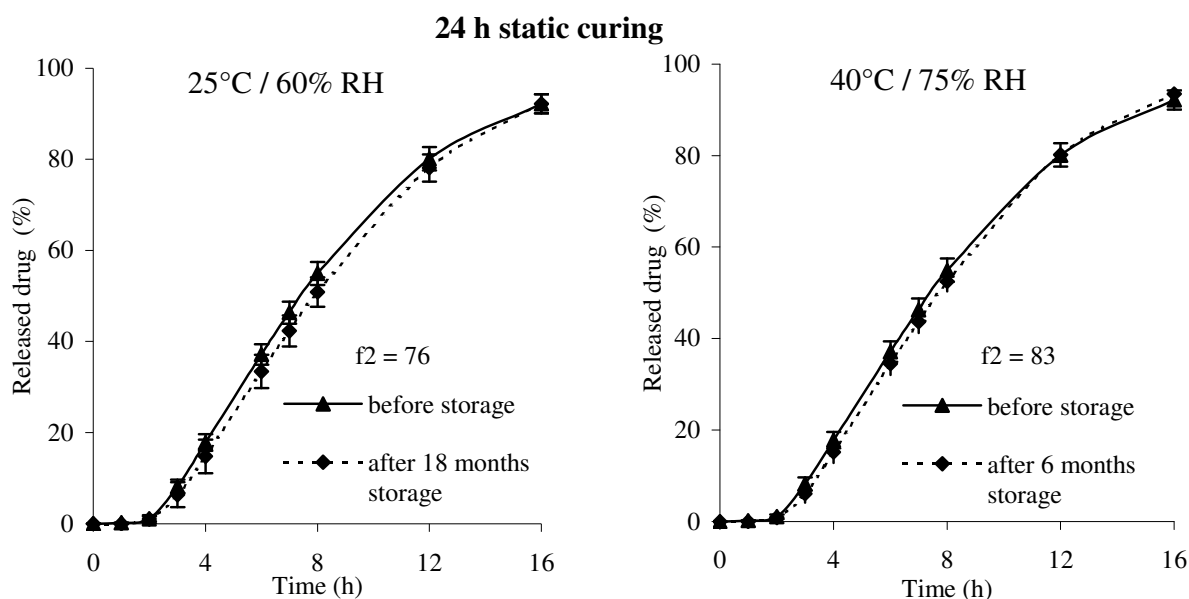
The experiments were performed at the European Synchrotron Radiation Facility (Grenoble, France) at the microfocus beamline ID13. Set-up parameters were as follows: beam energy = 12.46 keV (wavelength  $\lambda = 0.995 \text{ \AA}$ ); beam dimensions = 1.5 x 1.2  $\mu\text{m}^2$ ; sample-detector distance = 145.1 mm. Using a ~ 200  $\mu\text{m}$  diameter beam-stop, two-dimensional X-ray scattering patterns were recorded from 0.01 to 0.5  $\text{\AA}^{-1}$  on a home-made FRELON camera (2048 x 2048 pixels<sup>2</sup>; pixel size of 50.0 x 50.0  $\mu\text{m}^2$ ). The data collection procedure consisted in a series of 100 shots collected along a 200  $\mu\text{m}$  long line perpendicular to the coating surface with a 2  $\mu\text{m}$  step size. Time exposure for recording one shot was 1 s. No radiation damage effect was detected in the scattering pattern for this exposure time. The data were analyzed using the FIT2D software. Two cured tablets were studied from two distinct batches for which coating conditions were identical. Tablet from batch 1 was examined after 6 months of storage, while tablet from batch 2 was studied after 1 month of storage.

### **Results and discussion**

#### *1. Comparison of drug release properties and of storage stability*

A recent study carried out by Muschert et al. [5] reported stable film coatings from ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer 85:15 coated theophylline matrix pellets, cured in an oven for 24 h at 60°C at ambient relative humidity (storage under ambient conditions for 12 months). In the present work, the storage stability of tablets coated with a polymer combination of 10 % ethylcellulose:PVA-PEG graft copolymer 90:10, after a 24 h static curing at 60°C and

ambient relative humidity was verified. As it can be observed in Fig. 1, stable drug release patterns were obtained.

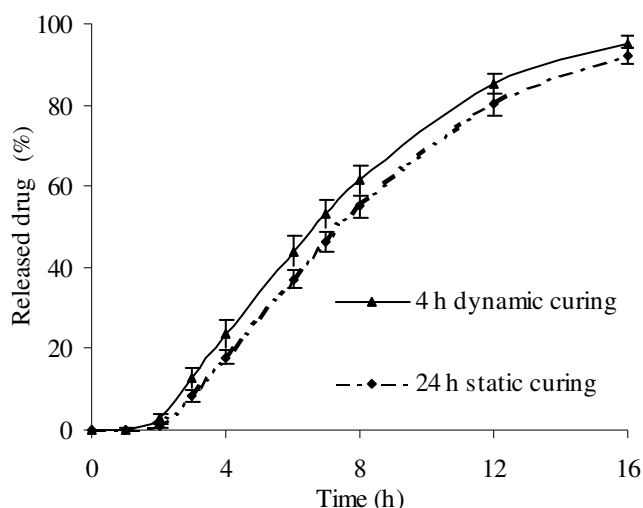


**Fig. 1.** Storage stability of coated tablets cured for 24 h in static conditions, stored during 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right).

Clearly, no significant difference was shown after 18 months storage at 25°C and 60% RH (ambient conditions) and 6 months storage at 40°C and 75% RH (stress conditions), as demonstrated by similarity factors [8], indicated on Fig. 1. Therefore, the high stability of film coatings after a 24 h curing step in static conditions was confirmed.

Thus, the dissolution profile obtained after a 4 h dynamic curing [6] was compared to that obtained after 24 h of static curing (Fig. 2).

Interestingly, 4 h of dynamic curing and 24 h of static curing led to similar and stable drug release properties ( $f_2 = 63$ ). This result confirmed that a stable state could be achieved after a 4 h dynamic curing, thus representing a great interest in terms of industrial applications.

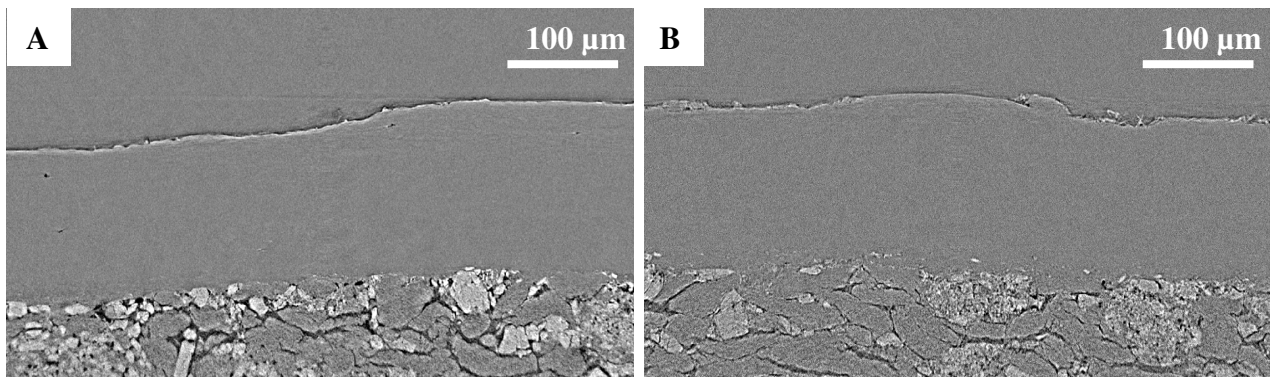


**Fig. 2.** Effect of curing conditions on drug release from coated tablets after 24 h of static and 4 h of dynamic curing, both carried out at 60°C and ambient relative humidity.

Although dissolution testing did not succeed to differentiate between curing times longer than 30 min of dynamic curing,  $X\mu$ CT, NIR and Raman spectroscopies, and X-ray microdiffraction, jointly used, successfully detected fine variations within the tablet coating structure occurring during dynamic curing. All these techniques were in favor of a 4 h dynamic curing end-point. In addition, they overcame dissolution drawbacks such as sample destruction and core dependent information. In the present work, these innovative techniques were also used to elucidate the effect of static curing on the coating structure and to confirm that an identical stable state was reached after either 24 h of static curing or 4 h of dynamic curing.

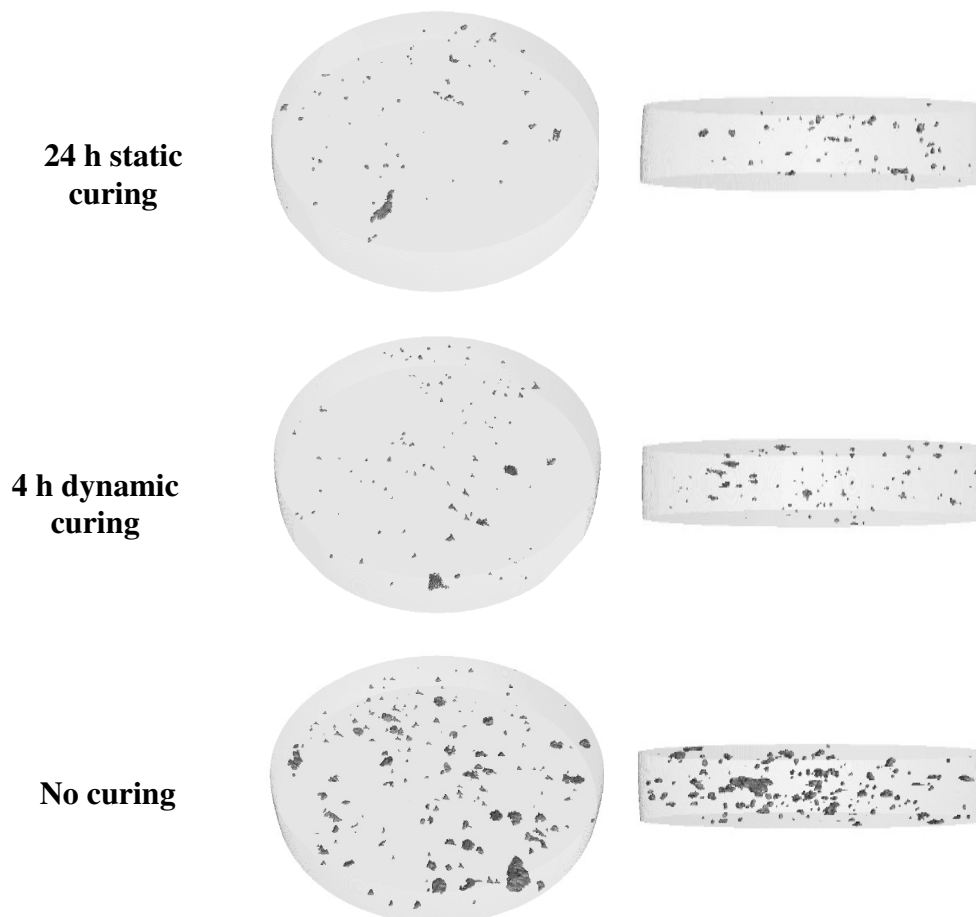
## 2. Comparison of internal coating structures using $X\mu$ CT

$X\mu$ CT allows the detection of accurate and fine variations within the coating layer by non-destructively imaging the internal coating structure. The 2D visualization of the coating structure for tablets cured in static conditions is depicted in Fig. 3. For comparison reasons, 2D image of 4 h dynamically cured tablets is also shown. A qualitative observation of these two  $X\mu$ CT images revealed similar coating structures, characterized by low internal porosity. This result was confirmed by a quantitative analysis, showing a porosity of 0.04% v/v after a 24 h static curing and of 0.03% v/v after a 4 h dynamic curing.



**Fig. 3.** Representative X-ray micro-computed tomographic images obtained from coated tablets after (A) 24 h of curing in an oven and (B) 4 h of curing in a pan coater.

Fig. 4 represents 3D reconstructed X $\mu$ CT images from segmentation procedure, allowing a better visualization of the presence of micro pores within the analyzed coating volumes. Two different sights of coating layers are illustrated.



**Fig. 4.** 3D reconstructed X-ray micro-computed tomographic images of film coating structure from tablets cured in static conditions for 24 h and 4 h dynamically cured tablets. For comparison, film coating structure from uncured tablets is also shown.

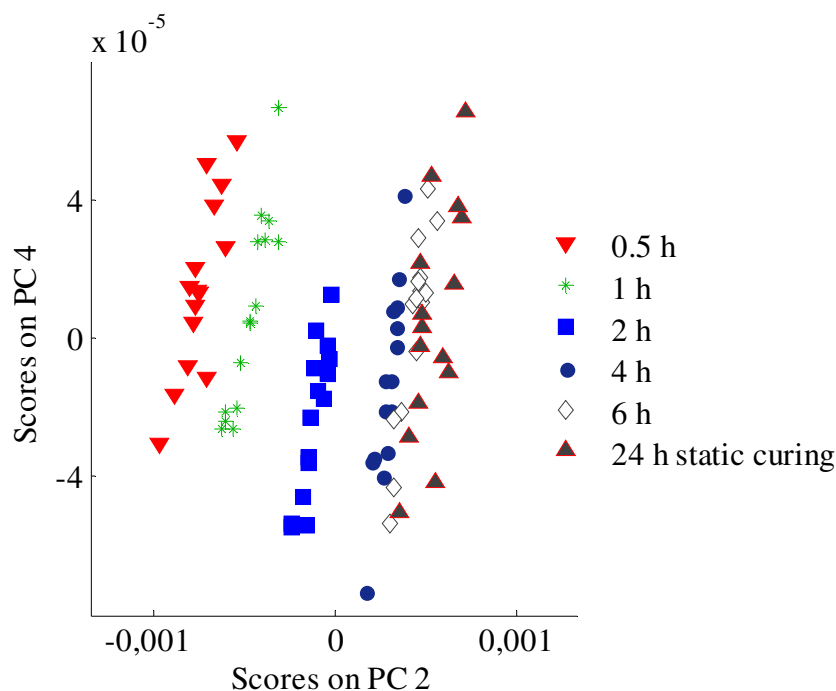
The decrease in coating porosity after static and dynamic curing was clearly highlighted by comparing uncured and cured internal coating structures. A higher coating porosity was indeed obtained for uncured tablets (0.2 % v/v), which was similar for 30 min dynamically cured tablets. Therefore, this investigation provided further information about the quality of tablets in terms of coating porosity. Both curing conditions led to similar coated tablet properties with a reduced coating layer permeability for drug and water.

### *3. Comparison of NIR and Raman spectral information*

NIR spectroscopic changes were recently highlighted in the film coating structure of dynamically cured tablets [6]. The removal of water initially trapped within the coating layer was efficiently monitored along the dynamic curing operation by NIR spectroscopy. In this study, samples subjected to a static curing step for 24 h were analyzed in order to confirm the stable state obtained after a 4 h dynamic curing.

Two NIR regions over the spectral ranges 5060 – 5380  $\text{cm}^{-1}$  and 6970 – 7190  $\text{cm}^{-1}$ , attributed to absorption bands of water, were selected before performing a principal component analysis from pre-processed NIR spectra. The multivariate spectral data analysis revealed that samples corresponding to dynamic curing times of 4 h and 6 h and to 24 h of static curing gathered in a same cluster, distinct from shorter dynamic curing times (Fig. 5).

Therefore, based on these NIR results, curing was not complete after a 2 h dynamic curing. In contrast, curing carried out either in static conditions for 24 h or in dynamic conditions for at least 4 h led to similar NIR spectral information which could be related to the water content of the coating layer.



**Fig. 5.** PCA scores plot obtained from pre-processed NIR spectra of coated tablets subjected to either 24 h of static curing in an oven or dynamic curing ranging from 0.5 h to 6 h.

In addition, Raman spectra analysis previously showed that the intensity of a specific Raman band at  $1080\text{ cm}^{-1}$  decreased as dynamic curing proceeded to entirely disappear after 4 h. This result was attributed to a decrease in the *gauche* conformers along the alkyl chains of polymer, resulting in a denser and more organized coating structure.

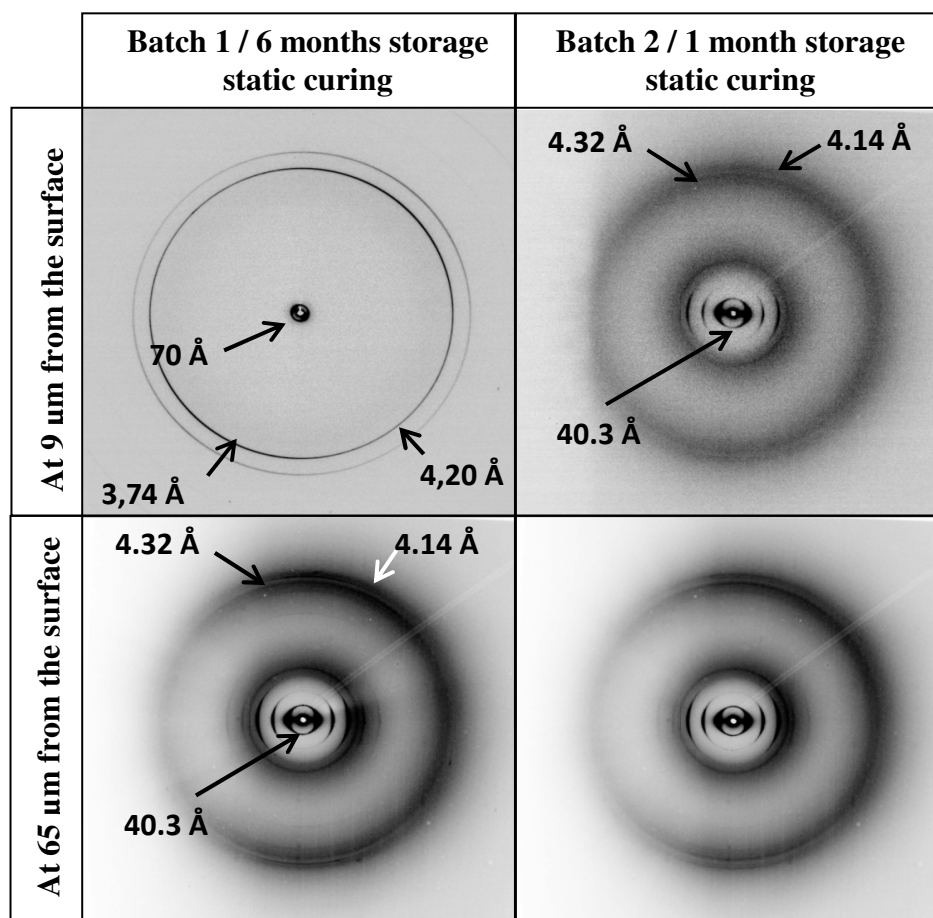
To compare Raman information between tablets cured under dynamic and static conditions, samples cured in an oven for 24 h were thus analyzed. No Raman band was detected at  $1080\text{ cm}^{-1}$ , as well as no new chemical entity. This observation confirmed the structural rearrangement of polymer chains during static curing, leading to a densification and a better organization of the coating layer. It also corroborated that stable coated tablets in terms of Raman spectral fingerprint were obtained after a curing operation performed in static or in dynamic mode for at least 4 h.

Therefore, from these two complementary spectroscopic measurements, it clearly appeared that a stabilized state was reached after 24 h of static curing or 4 h of dynamic curing. Raman and Near Infrared techniques allowed the detection of fine variations within the coating layer, providing a deeper insight and a better understanding of the underlying mechanisms, involved along the curing process.

#### 4. Comparison of crystalline component repartition within the coating layer using X-ray microdiffraction

X-ray microdiffraction measurements were carried out for two tablets cured in static conditions during 24 h from two coating batches. Storage times were different for the two samples.

Tablet from batch 1 showed diffraction patterns (Fig. 6) similar to those previously obtained from dynamically cured tablets [6].



**Fig. 6.** X-ray microdiffraction patterns corresponding to inner (9  $\mu\text{m}$  from the surface) and outer (65  $\mu\text{m}$  from the surface) coating zones for two distinct tablets cured in an oven, as indicated on figure.

It is important to notice that storage time was similar for tablet from batch 1 (static curing) and for dynamic cured samples (6 months storage). In short, coating was divided into an inner ( $\sim 70 \mu\text{m}$ ) and an outer ( $\sim 30 \mu\text{m}$ ) zones with different crystalline compositions, resulting in different diffraction patterns. The concentration of crystallized cetyl alcohol (presenting two intense WAXS peaks at  $4.15 \text{ \AA}$  and  $3.68 \text{ \AA}$ ) was higher in the external zone, decreasing rapidly until vanishing after a few tens of micrometers inside the coating. Concomitantly, the concentration

of crystallized sodium lauryl sulfate (presenting two intense WAXS peaks at 4.32 Å and 4.10 Å) and of ethylcellulose (presenting a weak sharp peak about 7.8 Å) was low in the external zone, increasing rapidly up to a few tens of micrometers inside the coating. For tablets cured in static conditions, the crystalline parameters in the lamellar plane were nearly the same (intense WAXS peaks at 3.74 Å and 4.20 Å for cetyl alcohol and at 4.32 Å and 4.14 Å for sodium lauryl sulfate).

Surprisingly, the internal coating structure of tablet from batch 2 was different (Fig. 6). No external zone, attributed previously to crystalline cetyl alcohol, was detected. The crystalline coating repartition was homogeneous across the whole coating thickness, corresponding to a uniform presence of crystalline sodium lauryl sulfate. Indeed, the crystalline coating structure was found to be similar to the internal zone of tablet from batch 1. Therefore, it was assumed from this X-ray microdiffraction measurement that cetyl alcohol was in the amorphous state within the coating layer, in contrast to previous observations.

Taking into account the fact that the microdiffraction analyses were carried out after different storage times (6 months for batch 1 and 1 month for batch 2), the formation of the external coating zone could be an ageing mechanism consisting in the diffusion and crystallization of the cetyl alcohol towards the surface of the coating. In addition, a downward migration of crystalline sodium lauryl sulfate could occur with time.

## Conclusions

The aim of the present work was to confirm the 4 h dynamic curing end-point by means of a comparison with a reference curing carried out in an oven for 24 h, both performed at 60°C at ambient relative humidity.

Dissolution testing is currently used as reference method to determine curing end-point. Although, the high stability of film coatings after either 24 h of static curing or 4 h of dynamic curing was confirmed, similar profiles were obtained after 30 min of dynamic curing. Therefore, innovative and non-destructive techniques were used to finely compare tablet coating structures. X $\mu$ CT measurements revealed similar findings, in terms of porosity. NIR analysis showed constant water content, trapped within the coating layer and Raman measurements highlighted similar structural rearrangement of polymer chains. Consequently, all new investigated techniques confirmed that a stabilized state was reached after 4 h of dynamic curing, presenting a same structural organization than the coating structure obtained after 24 h



of static curing. Industrial applications of dynamic curing associated to real-time monitoring by in-line NIR or at-line Raman spectroscopic measurements would represent great benefits.

Furthermore, this study pointed out another finding, from X-ray microdiffraction measurements, irrespective of curing conditions. Indeed, an ageing mechanism occurred during storage, leading to the existence of two distinct coating zones, attributed to crystalline cetyl alcohol in the outer zone and crystalline sodium lauryl sulfate in the inner zone. This observation could be related to the crystallization and the upward migration of cetyl alcohol during storage and the downward migration of crystalline sodium lauryl sulfate. With this new study, further knowledge was gained into coating structure.

## References

- [1] S. Porter, G. Sackett, L. Liu, Development, optimization and scale-up of process parameters: pan coating, in: Y. Qiu, Y. Chen, G.G.Z. Zhang, *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*, first ed., Academic Press, New York, 2009, pp. 761- 805.
- [2] R. Bodmeier, O. Paeratakul, The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 20 (9) (1994) 1517-1533.
- [3] F. Siepmann, A. Hoffmann, B. Leclercq, B. Carlin, J. Siepmann, How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms. *J. Control. Release* 119 (2007) 182-189.
- [4] H. Baer, W. Weibord, H.U. Peterit, B. Skalsky, Improved curing of Eudragit<sup>®</sup> RL/RS 30D film coatings by controlled in-process curing in the fluid bed. Poster communication. 6<sup>th</sup> world meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV, Barcelona, 2008.
- [5] S. Muschert, F. Siepmann, B. Leclercq, J. Siepmann, Dynamic and static curing of ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer film coating, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 78 (3) (2011) 455-461.
- [6] C. Gendre, M. Genty, J.C. da Silva, A. Tfayli, M. Boiret, O. Lecoq, M. Baron, P. Chaminade, J.M. Péan, Comprehensive study of dynamic curing effect on tablet coating structure, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2011) submitted.
- [7] T. Naes, T. Isaksson, T. Fearn, T. Davies, *A user-friendly guide to multivariate calibration and classification*, NIR publications, Chichester, 2002.
- [8] J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical Comparison of Dissolution Profiles, *Pharm. Tech.* 20 (1996) 64-74.

### Conclusions de la publication III et du projet de *short communication*

Pour la première fois, le croisement de techniques innovantes, notamment la microtomographie et la microdiffraction aux rayons X, la SPIR et la microspectroscopie Raman a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la structure d'enrobage de comprimés soumis à une étape de *curing*.

- ✓ Pour l'ensemble des nouvelles techniques investiguées, les résultats ont montré qu'un *curing* en turbine d'une durée de 4 h permettait d'obtenir un état stable, confirmé par des études de stabilité réalisées dans des conditions de conservations réglementées (6 mois à 40°C / 75% HR et 18 mois à 25°C / 60% HR).
  - Dans un premier temps, les essais de dissolution n'ont révélés aucune différence significative entre les cinétiques de libération du principe actif obtenues pour un *curing* dynamique de 30 min à 6 h.

En revanche :

- l'analyse de la structure interne de l'enrobage, réalisée par microtomographie aux rayons X, a mis en évidence une nette diminution de la présence de micropores sous l'effet du *curing*.
- Les essais réalisés par SPIR ont démontré l'évolution, au cours du *curing*, de la perte en eau, initialement contenue dans le film d'enrobage.
- Une densification et une meilleure organisation de la structure d'enrobage, liées à un réarrangement structural des chaînes carbonées de polymère avec le *curing* ont été révélées grâce aux spectres acquis par microspectroscopie Raman.
- Une hétérogénéité de la couche d'enrobage, avec la présence de tâches sombres à la surface des comprimés, a été observée à partir d'images microscopiques. Suite à une analyse par microspectroscopie Raman, elles ont été attribuées à une présence plus prononcée d'alcool cétylique. Le *curing* a eu pour effet d'améliorer l'homogénéité de l'enrobage.
- Les résultats de microdiffraction aux rayons X, associés à ceux obtenus par microspectroscopie Raman, ont apporté la preuve que la réalisation du *curing* provoquait la fusion de l'alcool cétylique, ainsi que sa diffusion à la surface des comprimés enrobés, avant qu'il ne recristallise lors de son refroidissement.

- Une diminution globale de l'épaisseur de l'enrobage ( $\sim 10 \mu\text{m}$ ) a également été observée à partir des diffractogrammes enregistrés pour des comprimés avant et après *curing*.
- ✓ L'utilisation des mêmes techniques innovantes de caractérisation nous a permis de confirmer qu'un *curing* réalisé en turbine pendant 4 h aboutissait à une structure d'enrobage stable, comparable à celle obtenue après un *curing* statique de 24 h, effectué dans les mêmes conditions de température et d'humidité relative.
- ✓ D'autre part, les résultats de microdiffraction aux rayons X ont mis en évidence l'existence de deux zones cristallines au sein de la couche d'enrobage, et ce même avant la réalisation du *curing*. Une forte concentration en alcool cétylique a été détectée dans les 30 premiers micromètres de la couche d'enrobage, tandis que dans les 70 autres micromètres, le lauryl sulfate de sodium était plus fortement concentré. L'explication proposée serait liée à leur migration respective après l'opération d'enrobage.
- ✓ Par ailleurs, la répartition des constituants cristallins présents dans la couche d'enrobage s'est révélée être différente en fonction du délai entre l'analyse par microdiffraction aux rayons X et la fabrication des comprimés enrobés. En effet, il se pourrait que l'alcool cétylique cristallise au cours de la conservation des comprimés enrobés et qu'un phénomène de migration à la fois de l'alcool cétylique et du lauryl sulfate de sodium se produise, et cela indépendamment de la réalisation d'un *curing*.
- ✓ Enfin, pour pouvoir mettre en place un suivi en temps réel, la SPIR nous a paru pertinente et pourrait permettre des mesures *in-line*. De même, la microspectroscopie Raman pourrait être utilisée *at-line*. La microtomographie et la microdiffraction aux rayons X ne sont quant à elles pas envisageables en routine.

En complément des techniques de caractérisation déjà présentées, de nouvelles techniques ont été étudiées, notamment la microscopie électronique à balayage, la nanoindentation, la coulométrie ou encore la profilométrie optique. Dans la suite de ce travail, nous nous sommes donc attachés à décrire ces nouveaux résultats obtenus à partir de comprimés enrobés placés en étuve ou laissés en mouvement dans la turbine d'enrobage lors du *curing*.

### II.2.2. Techniques supplémentaires de caractérisation

Dans le cadre de ce travail de caractérisation et d'amélioration de la compréhension de l'étape de *curing*, des techniques supplémentaires ont été investiguées pour étudier directement les comprimés enrobés soumis à un *curing*.

La microscopie ainsi que la profilométrie sont deux techniques couramment utilisées pour déterminer la morphologie et la rugosité de surface. Les phénomènes mis en évidence en lors du *curing* sont généralement d'un part une modification de l'état de surface correspondant à un lissage de la surface de la forme solide et d'autre part une diminution de la rugosité (Williams et Liu, 2001; Kranz et Gutsche, 2009). Pour répondre à l'objectif concernant la caractérisation *in situ* du *curing*, nous avons employés ces deux techniques comme solutions alternatives à l'utilisation de la technique de microtomographie aux rayons X. En effet, elles présentent les avantages d'être moins onéreuses et plus faciles d'utilisation, bien qu'elles ne permettent pas un accès direct à la structure interne de l'échantillon sans le détruire.

Par ailleurs, les propriétés mécaniques du film d'enrobage sont essentielles vis à vis de la qualité et des performances des formes solides enrobées. A l'heure actuelle, seule l'étude à partir de films libres permet l'accès aux propriétés mécaniques de l'enrobage soumis à une étape de *curing* (Bhattacharjya et Wurster, 2008; Frohoff-Hülsmann *et al.*, 1999b; Liu et Williams, 2002). A notre connaissance, l'évolution de ces propriétés au cours du *curing* n'a pour l'instant jamais été étudiée directement à partir de la forme solide enrobée. Pourtant, la technique de nanoindentation permettrait de déterminer la dureté ou le module élastique de la couche d'enrobage grâce à l'analyse d'empreintes réalisées à la surface de la forme solide. En effet, l'indentation consiste à enfoncer un indenteur de géométrie connue en appliquant une force croissante (Cole *et al.*, 1995). Les propriétés mécaniques sont alors déterminées à partir des courbes charge / décharge enregistrées en fonction de la profondeur de pénétration de l'indenteur dans la couche d'enrobage. Cette technique est fréquemment utilisée pour la caractérisation des films d'enrobage dans le domaine des matériaux (Chen *et al.*, 2005; Whitehead et Page, 1992), mais reste moins courante dans le domaine pharmaceutique (Parikh *et al.*, 1993; Rohera et Parikh, 2002; Perfetti *et al.*, 2010a). Nous avons donc cherché à évaluer, en fonction des conditions de *curing*, les paramètres mécaniques tels la dureté, le module élastique réduit et le fluage de la couche d'enrobage grâce à la technique de nanoindentation.

Enfin, selon le mécanisme de formation d'un film d'enrobage à base d'une dispersion aqueuse de polymère, l'eau est un facteur clé pour l'obtention d'un film continu et stable. Sous l'effet de l'évaporation de l'eau résiduelle, initialement présente dans la couche d'enrobage, les

particules de polymère se déforment, créent un contact irréversible et interdiffusent (Steward *et al.*, 2000). Nous avons réalisé des essais de coulométrie afin de mettre en évidence une évolution, au cours du *curing*, de la teneur en eau contenue dans la couche d'enrobage.

L'objectif de cette étude a par conséquent été d'utiliser des techniques complémentaires de caractérisation pour évaluer l'évolution des propriétés mécaniques, de l'état de surface et de la teneur en eau des comprimés enrobés en fonction des conditions de *curing*. A travers l'investigation de ces techniques, un état de *curing* finalisé et stable a été recherché.

### II.2.2.1. Matériel et méthodes

La liste des constituants d'enrobage et des comprimés nus utilisés a été détaillée dans une étude précédente (publication III). La préparation de la suspension d'enrobage et le mode opératoire de l'opération d'enrobage ainsi que celui du *curing* réalisé en turbine (durée variable entre 30 min et 6 h à 60°C à humidité relative ambiante; conditions dynamiques) et en étuve (24 h à 60°C à humidité relative ambiante; conditions statiques) sont également identiques à la description donnée précédemment (publication III).

Les comprimés analysés ont été enrobés avec un dépôt de 10% d'enrobage (m/m par rapport à la masse du noyau) à base d'éthylcellulose et de copolymère d'alcool polyvinylique et de polyéthylène glycol (PVA-PEG) (ratio 90 : 10 m/m), en utilisant le triéthylcitrate comme plastifiant (ratio 1: 4 m/m par rapport à la masse de matière sèche d'éthylcellulose).

Seules les nouvelles techniques employées et leurs paramètres opératoires sont décrits ci-dessous. L'ensemble des échantillons analysés avant *curing* et après *curing* dynamique ou statique est regroupé dans le tableau II.2.2-1 en fonction des techniques investiguées.

**Tableau II.2.2-1**

Récapitulatif des échantillons analysés en fonction des techniques utilisées.

Techniques utilisées	Echantillons analysés							
	Sans <i>curing</i>	<i>Curing</i> dynamique						<i>Curing</i> statique
		30 min	1 h	2 h	3h	4h	6h	24 h
Coulométrie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MEB	✓	✓				✓		✓
Nanoindentation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Profilométrie optique	✓	✓		✓				✓

### II.2.2.1.1. Coulométrie

La teneur en eau des échantillons a été mesurée par coulométrie (KF 756 Coulometer, Metrohm, France) (Tableau II.2.2-1). Pour chaque analyse, un protocole standard de préparation des échantillons a été suivi. Cinq comprimés ont été dissous dans 10 mL de méthanol (grade HPLC) (30 min sous agitation magnétique) puis centrifugés (10 min à 5000 tours/min). Au total, trois solutions ont été préparées par condition (15 comprimés analysés). La teneur en eau moyenne a été calculée suite à l'injection dans la cellule coulométrique de 100  $\mu$ L de solution surnageant pour chaque analyse.

### II.2.2.1.2. Microscopie électronique à balayage

La morphologie de surface des comprimés a été qualitativement déterminée par microscopie électronique à balayage (MEB, tension d'accélération des électrons = 15 kV; Hitachi Tabletop Microscope TM-1000, USA). Pour chacune des conditions étudiées, trois comprimés ont été analysés (Tableau II.2.2-1). Aucune métallisation des échantillons n'a été nécessaire.

### II.2.2.1.3. Nanoindentation

Les propriétés mécaniques du film d'enrobage ont été appréhendées directement à partir des comprimés enrobés par la technique de nanoindentation (Nano-Hardness Testeur TTX\_NHT, CSM Instrument, Suisse). Un indenteur de type Berkovich correspondant à un diamant de géométrie pyramidale à trois faces a été utilisé. Ce type d'indenteur est en effet couramment employé. La dureté et le module élastique élevés du diamant surpassent en règle générale les propriétés mécaniques des échantillons analysés, ce qui permet une faible contribution de l'indenteur lors de la mesure (CSM Instruments).

Pour cet équipement, la gamme de charge est comprise entre 0.1 et 500 mN avec une résolution de l'ordre de 0.04  $\mu$ N pour la force appliquée et une résolution de 0.04 nm par rapport à la profondeur de l'indenteur.

Les comprimés ont été placés dans un porte échantillon afin d'assurer leur maintien de manière stable et identique pour chaque analyse. L'indentation a été réalisée approximativement au sommet de la partie bombée des comprimés, sur une surface d'environ 4 mm<sup>2</sup>, afin de limiter

une variation trop importante de la profondeur de contact. Deux types d'indentation ont été étudiés :

- le mode dynamique pour lequel la force appliquée est progressivement augmentée sur une durée définie, qui se traduit par une succession de cycles charge / décharge au même point de la surface,
- le mode quasi-statique correspondant à l'application d'une charge croissante pendant un temps déterminé.

Dans le cas des tests d'indentation en mode dynamique, pour une charge sinusoïdale, trois comprimés enrobés avant *curing* ont été analysés selon les paramètres suivants : charge maximale = 250 mN, amplitude de charge = 25 mN, fréquence d'oscillation = 1 Hz, vitesse de charge = 50 mN/min, vitesse de décharge = 750 mN/min et temps de pause à charge maximale = 120 s.

Le mode quasi-statique a été utilisé pour l'ensemble des conditions étudiées (trois comprimés analysés par condition, Tableau II.2.2-1), d'après les paramètres suivants : charge appliquée = 50 mN, temps de charge = 30 s, temps de décharge = 30 s, temps de pause à charge maximale = 120 s, vitesse de déplacement entre chaque empreinte = 6  $\mu\text{m}/\text{min}$ , retrait de l'indenteur entre chaque mesure = 4  $\mu\text{m}$ . Pour chaque surface analysée, cinq indentations ont été effectuées, dont une au centre et quatre autres régulièrement espacées d'une distance suffisante pour que la mesure ne soit pas influencée par les mesures précédentes (espacement par rapport au centre : 200  $\mu\text{m}$  horizontalement et 200  $\mu\text{m}$  verticalement). Les courbes de charge / décharge ont été enregistrées, à partir desquelles la dureté ( $H_{IT}$ ), le module élastique réduit ( $E_r$ ) et le fluage ( $C_{IT}$ ) de la couche d'enrobage ont été déterminés suite à l'application de la méthode développée par Oliver et Pharr (1992). Les équations de ces trois paramètres mécaniques ont été présentées précédemment dans l'étude bibliographique (I.4.2.2.1. La nanoindentation).

#### II.2.2.1.4. Profilométrie optique

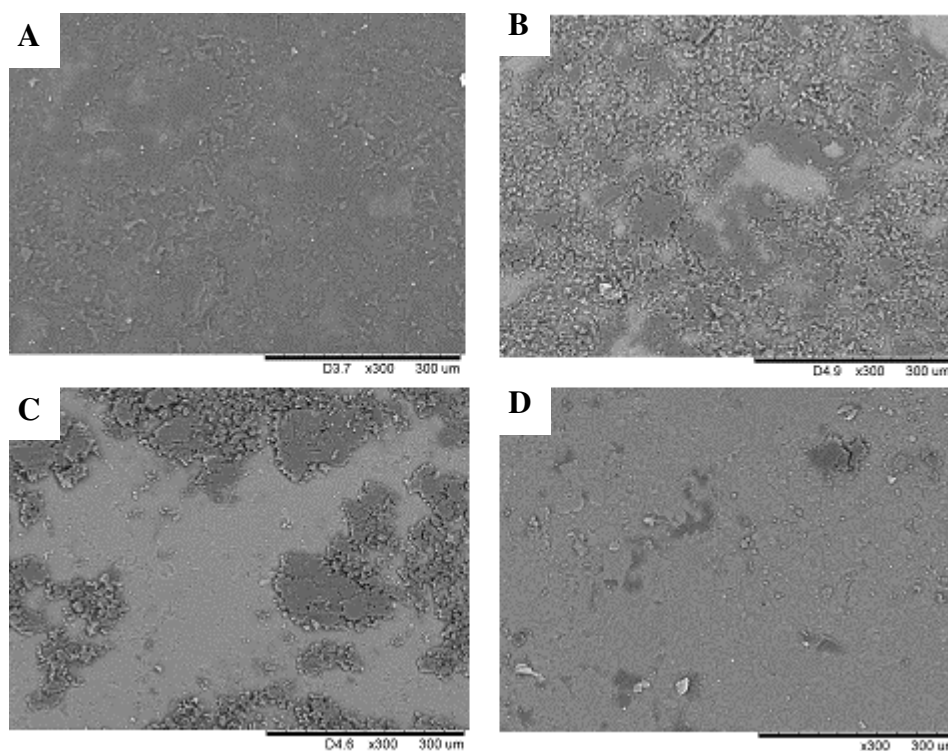
La rugosité de surface des échantillons a été obtenue par profilométrie optique (Altisurf<sup>®</sup> 520, Altimet, France) grâce à une sonde produisant un spot de lumière blanche et évitant tout contact avec les échantillons (plage de mesure de l'amplitude en profondeur = 0 - 350  $\mu\text{m}$ , résolution en profondeur = 10 nm, faisceau = 1  $\mu\text{m}$ ). Pour chaque condition testée (Tableau II.2.2-1), trois faces de comprimés ont été analysés, approximativement au sommet, dans les conditions suivantes : surface = 2 x 2  $\text{mm}^2$ , soit 1001 x 1001 pixels<sup>2</sup>, pas horizontal / vertical entre chaque mesure = 2  $\mu\text{m}$  / 2  $\mu\text{m}$ , vitesse de mesure = 500  $\mu\text{m}/\text{s}$ , fréquence de mesure = 300

Hz, longueur d'onde de coupure (*cut-off*)  $\lambda_c = 0.8$  mm. La rugosité moyenne arithmétique ( $Ra$ ) a été calculée à partir de l'équation précédemment exposée (I.4.2.1.3. Méthodes d'analyses qualitative et quantitative de surface).

## II.2.2.2. Résultats et discussion

### II.2.2.2.1. Observation qualitative de la morphologie de surface par MEB

Les images MEB obtenues à partir de comprimés sans *curing* et après un *curing* dynamique de 30 min et de 4 h, et un *curing* statique de 24 h sont représentées sur la figure II.2.2-1. Ces images sont représentatives de l'ensemble des surfaces analysées des trois échantillons étudiés pour chaque temps et mode de *curing* considérés.



**Figure II.2.2-1.** Influence du *curing* sur la morphologie de surface des comprimés enrobés : (A) avant *curing*, après un *curing* de (B) 30 min et de (C) 4 h en turbine et de (D) 24 h en étuve.

En complément de l'analyse réalisée par microtomographie, dont les résultats ont été présentés précédemment, la microscopie électronique a permis de mettre en évidence une modification de la surface des comprimés avec l'augmentation du temps de *curing*. L'apparence externe des comprimés avant *curing* a semblé en effet plus sombre que celle des comprimés



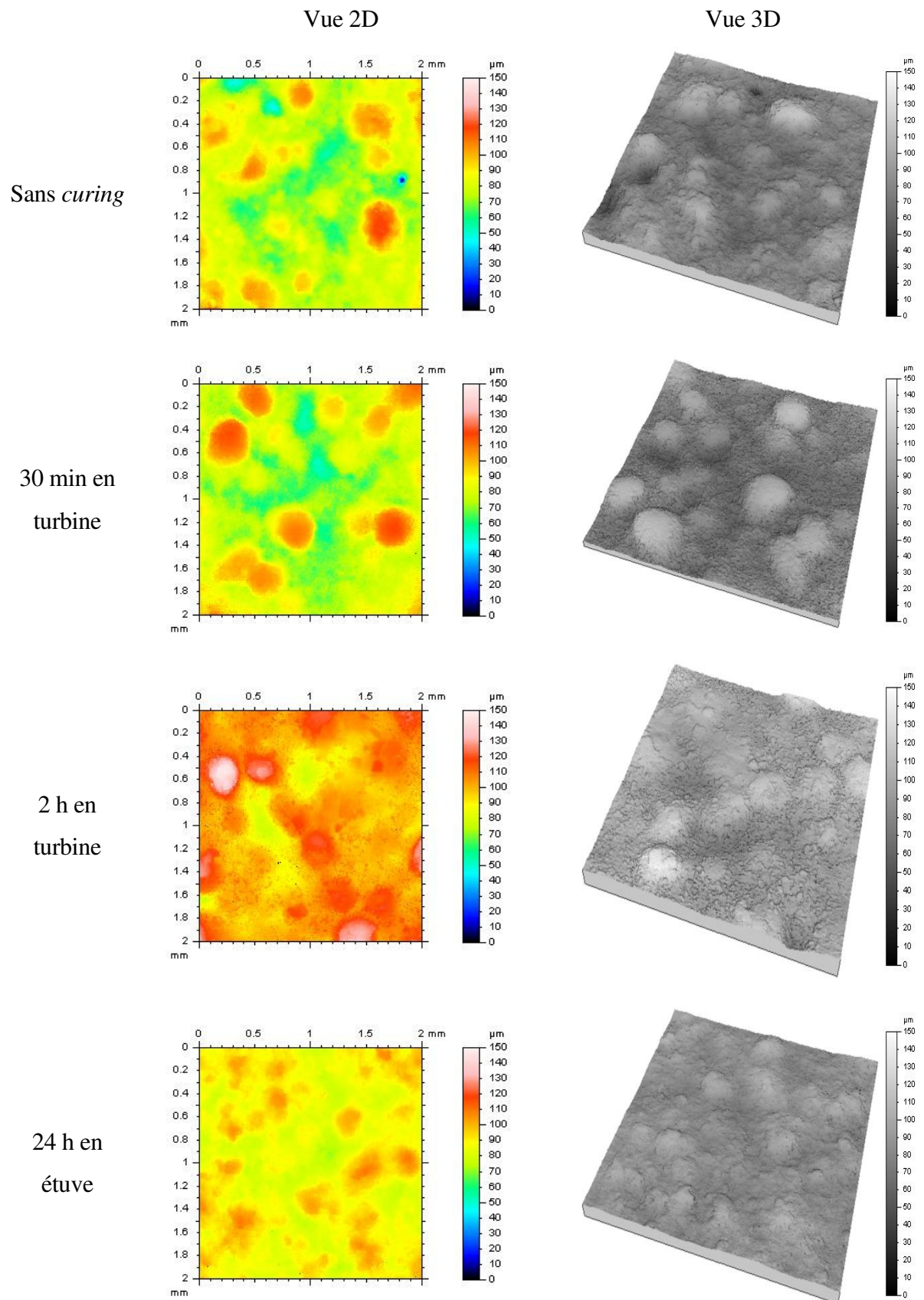
après *curing*. Au fur et à mesure du traitement thermique en mode dynamique, des zones plus claires et lisses sont apparues, associées à une diminution des aspérités regroupées en amas. Ces résultats ont laissé supposer que le mouvement des comprimés dans la turbine a provoqué une modification de leur surface suite à l'adhésion de fines particules qui viendraient s'y coller. En revanche, la surface des comprimés ayant subi un *curing* en étuve est apparue plus lisse avec la présence de quelques zones sombres.

Ces observations qualitatives ont néanmoins mis en évidence une importante rugosité de surface à l'échelle microscopique quelles que soient les conditions de *curing* étudiées. De plus, la modification d'apparence de la surface des comprimés pourrait correspondre à un réarrangement des chaînes polymère au cours du *curing* et plus particulièrement à la diffusion de l'alcool cétylique en surface de la couche d'enrobage, suite à un phénomène de fusion et de recristallisation. Ce résultat a été précédemment confirmé par les analyses de microspectroscopie Raman et de microdiffraction aux rayons X (Publication III).

#### II.2.2.2.2. Détermination de la rugosité de surface par profilométrie optique

L'utilisation de la profilométrie optique a permis d'obtenir des profils de rugosité de surface à partir des comprimés analysés. Un exemple de deux représentations de vue 2D et 3D en fonction des conditions étudiées est illustré par la figure II.2.2-2. Ces représentations ont mis en avant les irrégularités de surface associées aux comprimés enrobés avant et après *curing*.

Visuellement, il nous a semblé que les comprimés sans *curing* et après 30 min de *curing* dynamique étaient plus rugueux que les comprimés ayant subi un traitement plus long, qui présentaient une amplitude plus importante de la hauteur des irrégularités. De plus, une surface plus lisse a été obtenue après un *curing* statique. Cette analyse qualitative a mis en lumière la forte rugosité de surface des échantillons à l'échelle macroscopique et a confirmé les observations microscopiques précédentes.



**Figure II.2.2-2.** Evolution de la rugosité de surface, déterminée par profilométrie optique, en fonction des conditions de *curing*.

Une analyse quantitative a ensuite été réalisée en calculant la rugosité moyenne arithmétique associée à chaque profil de rugosité. Les valeurs obtenues pour les trois échantillons analysés par condition sont regroupées dans le tableau II.2.2-2.

**Tableau II.2.2-2**

Rugosité moyenne arithmétique ( $Ra$ ) calculée à partir des profils de rugosité pour chaque temps et mode de *curing* étudiés.

	Sans <i>curing</i>	30 min en tubrine	2 h en turbine	24 h en étuve
$Ra$ (comprimé 1)	4.31	3.13	4.04	4.55
$Ra$ (comprimé 2)	4.5	5.76	3.61	3.43
$Ra$ (comprimé 3)	4.51	5.8	3.49	2.84
<b><math>Ra</math> moyen +/- écart type</b>	<b>4.44 +/- 0.11</b>	<b>4.90 +/- 1.53</b>	<b>3.71 +/- 0.29</b>	<b>3.61 +/- 0.87</b>

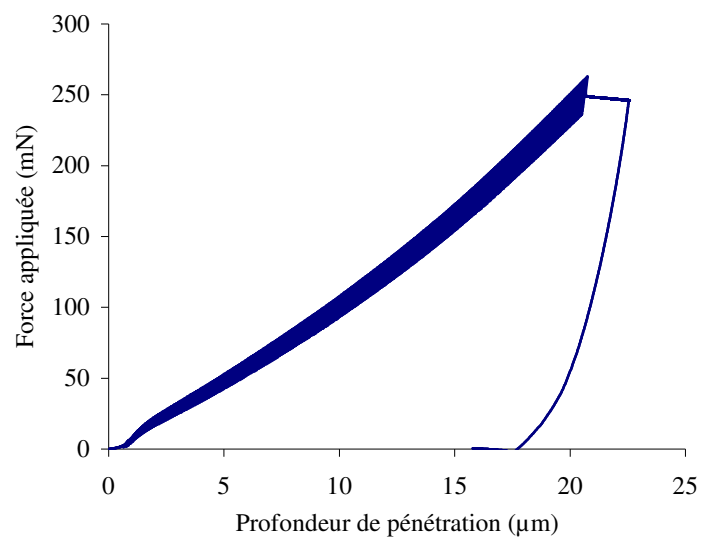
Au vu de ces résultats, il est apparu que quels que soient le temps et le mode de *curing*, la rugosité de surface des comprimés n'était pas négligeable. Les valeurs de la rugosité moyenne arithmétique étaient effectivement élevées mais similaires à celles obtenues pour des comprimés enrobés, à base d'HPMC, en turbine ( $Ra$  compris entre 2.96 et 4.38, déterminé par profilométrie laser) (Seitavuopio *et al.*, 2006).

Pour un *curing* dynamique, ces observations pourraient être attribuées aux irrégularités de surface initiales du comprimé avant même l'enrobage. En effet, les comprimés nus utilisés dans cette étude sont susceptibles de s'effriter lors de l'étape de préchauffage dans la turbine. Bien qu'un mélange minimum des comprimés au cours de cette étape ait été effectué, il n'est pas exclu que l'état de surface initial des comprimés ait été modifié. De plus, les précédentes observations microscopiques ont également révélées des aspérités qui pourraient être liées à la présence de fines particules. Par conséquent, la rugosité observée des comprimés enrobés avant et après *curing* pourrait être due à la rugosité initiale des comprimés, à l'adhésion de fines particules présentes dans la turbine d'enrobage ou à l'association de ces deux phénomènes.

Toutefois, même si une variabilité inter comprimé évidente a été obtenue, de plus faibles valeurs de rugosité ont déterminé lorsque le temps de *curing* augmentait, aussi bien pour un *curing* en étuve qu'en turbine. Une diminution de la rugosité pourrait malgré tout être liée au mode de *curing* et à l'augmentation du temps de *curing*.

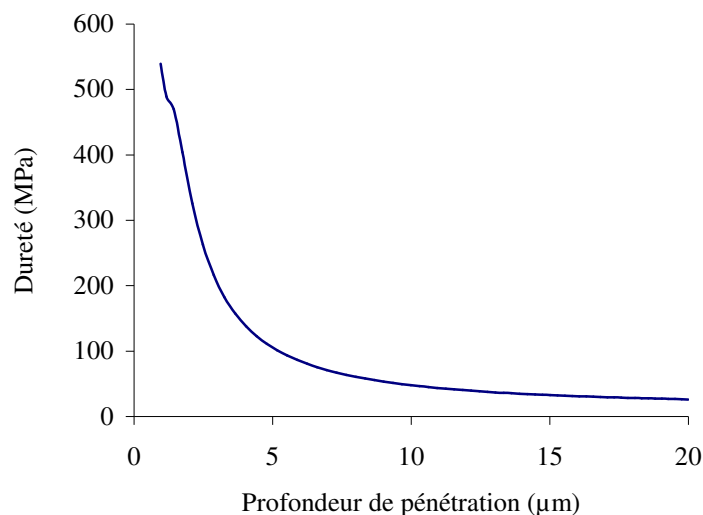
### II.2.2.2.3. Evaluation des propriétés mécaniques du film d'enrobage par nanoindentation

Dans un premier temps, des tests d'indentation en mode dynamique ont été effectués afin de déterminer la profondeur d'indentation et la charge optimale à appliquer. Il est en effet fortement recommandé de ne pas excéder une profondeur de pénétration supérieure à 10 % de l'épaisseur de la couche à analyser afin d'obtenir des résultats indépendants de l'influence des propriétés du substrat (Buckle, 1973). La variation de la force appliquée de façon sinusoïdale en fonction de la profondeur d'indentation, qui correspond à la succession de cycles charge / décharge, est représentée par la figure II.2.2-3.



**Figure II.2.2-3.** Evolution de la force appliquée en fonction de la profondeur de pénétration, pour un comprimé enrobé avant *curing*.

A partir de cette courbe et pour une force comprise entre 2 et 250 mN, les valeurs de dureté ont pu être calculées. L'évolution de ces valeurs en fonction de la profondeur de l'indenteur dans la couche d'enrobage est représentée par la figure II.2.2-4.



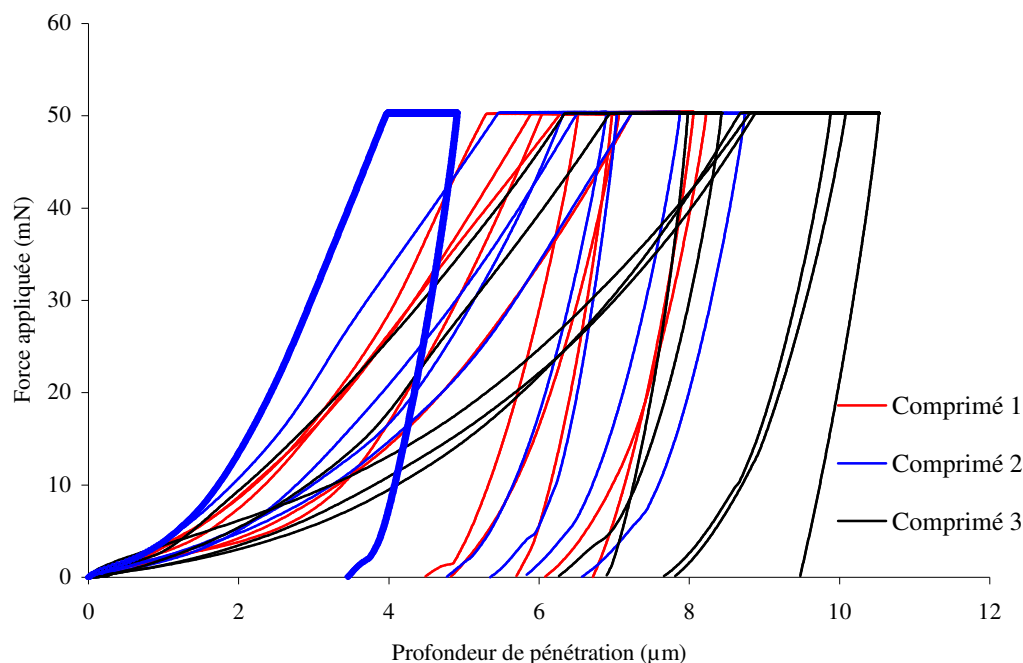
**Figure II.2.2-4.** Evolution de la dureté en fonction de la profondeur de pénétration pour une force appliquée comprise entre 2 et 250 mN.

Une nette diminution de la dureté a ainsi pu être observée essentiellement dans les quatre premiers micromètres de la couche d'enrobage des comprimés enrobés avant *curing*. Ces résultats ont suggéré que la couche interne de l'enrobage était moins dure que sa surface. Toutefois, il est à noter que la dureté est déterminée à partir d'une méthode développée pour l'analyse de surface plate (Oliver et Pharr, 1992). D'autre part, les observations précédentes de microscopie et de profilométrie ont révélé une rugosité de surface non négligeable. Pour ces raisons, les valeurs de dureté obtenues dans les premiers micromètres de la couche d'enrobage sont soumises à une variabilité importante.

Par ailleurs, une stabilisation des valeurs de dureté à partir d'une profondeur de pénétration autour de 10 μm a également été mise en évidence. Ce résultat a laissé supposé qu'au delà de cette profondeur, les propriétés mécaniques du noyau influençaient fortement les valeurs relatives à l'enrobage.

A partir de ces observations, il est apparu que la profondeur d'indentation optimale devait être comprise entre 4 et 10 μm, revenant à appliquer une force entre 35 et 95 mN. Les essais d'indentation en mode quasi-statique ont donc été réalisés avec une force nominale de 50 mN.

La figure II.2.2-5 représente un exemple de courbes charge / décharge obtenues pour des comprimés ayant subi un *curing* en turbine durant 4 h.



**Figure II.2.2-5.** Courbes de charge / décharge obtenues à partir des essais d'indentation en mode quasi-statique effectués sur trois comprimés après un *curing* dynamique de 4 h. La courbe en gras est un exemple de courbe non sélectionnée pour le calcul des propriétés mécaniques.

Une variabilité très importante des résultats a été observée, attribuée à la forte rugosité de surface des échantillons. Quels que soient le temps et le mode de *curing* analysés, des variabilités inter et intra comprimés identiques ont été notées. Afin de déterminer les paramètres mécaniques propres à la couche d'enrobage et non aux irrégularités de surface, certaines courbes n'ont pas été retenues, comme par exemple celle en gras représentée sur la figure II.2.2-5. Les valeurs de dureté, de module élastique réduit et de fluage sont regroupées dans le tableau II.2.2-3. Pour chaque condition de *curing* testée, le nombre de courbes sélectionnées est mentionné entre parenthèse.

Au vu des résultats de dureté et de module élastique, une importante variabilité a été mise en évidence quel que soit le temps de *curing* considéré. Une tendance générale nous a paru difficile à extraire. Néanmoins, les propriétés mécaniques des comprimés avant et après 24 h de *curing* en étuve ont semblé être voisines, tandis que celles des comprimés après un *curing* dynamique être plus élevées. Il se pourrait que le mouvement des comprimés lors du *curing* provoque un durcissement de la couche d'enrobage.

**Tableau II.2.2-3**Paramètres mécaniques déterminés à partir des comprimés enrobés avant et après *curing*.

Conditions de <i>curing</i>		Dureté ± écart-type (MPa)	Module réduit ± écart-type (MPa)	Fluage ± écart-type (%)
Sans <i>curing</i>	(n = 11)	25.7 ± 9.0	937.2 ± 149.6	22.8 ± 5.1
Dynamique	30 min (n = 9)	41.7 ± 14.8	1294.1 ± 162.3	25.2 ± 7.4
	1 h (n = 7)	41.5 ± 17.7	1465.6 ± 318.6	23.0 ± 10.2
	2 h (n = 11)	29.4 ± 8.7	929.6 ± 168.0	19.2 ± 5.0
	3 h (n = 9)	31.3 ± 13.7	1185.3 ± 209.0	23.9 ± 4.9
	4 h (n = 9)	43.5 ± 11.4	1267.6 ± 263.9	20.6 ± 5.4
	6 h (n = 10)	45.7 ± 13.0	1486.6 ± 234.9	18.8 ± 5.5
Statique	24h (n = 8)	26.4 ± 5.3	1000.0 ± 121.1	20.5 ± 4.9

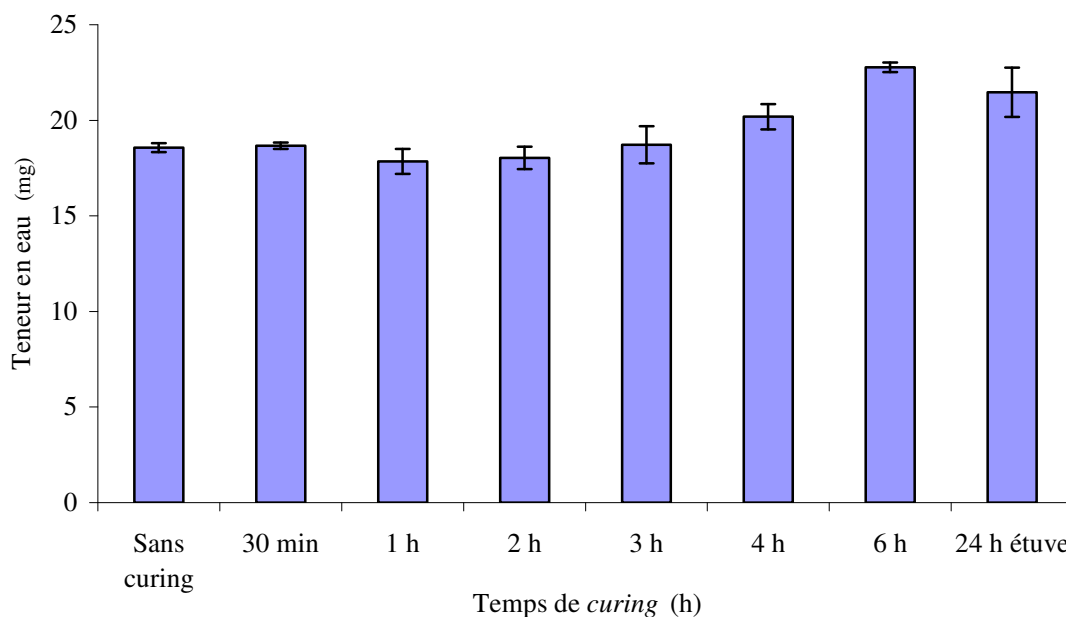
D'autre part, des valeurs de fluage élevées ont été calculées mais se sont révélées être constantes quels que soient le temps et le mode de *curing* étudiés. Le fluage est une propriété mécanique souvent considérée dans le cas de matériaux viscoélastiques comme les polymères qui traduit la capacité du matériau à se déformer de façon réversible. D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que la déformation de la couche d'enrobage suite à une force constante appliquée n'a pas été influencée par la présence du traitement thermique.

Pour cette étude, l'interprétation des résultats obtenus par nanoindentation reste complexe. L'effet du *curing* semble avoir un effet minimal sur les propriétés mécaniques des comprimés enrobés. Cependant, la forte rugosité de surface et l'influence du noyau provoquent une trop grande variabilité des résultats. Bien que cette technique présente l'avantage de caractériser les propriétés mécaniques directement à partir des comprimés, il est nécessaire que la surface à analyser soit peu rugueuse et suffisamment épaisse.

#### II.2.2.2.4. Suivi de l'évolution de la teneur en eau par coulométrie

Des essais de coulométrie ont été effectués à partir de comprimés enrobés sans *curing* et après un traitement dynamique ou statique. Quel que soit le mode de réalisation du *curing*, il est important de rappeler qu'il a été effectué sans pulvérisation supplémentaire d'eau.

L'évolution des valeurs de teneur en eau en fonction du temps et du mode de *curing* est représentée sur la figure II.2.2-6.



**Figure II.2.2-6.** Evolution de la teneur en eau en fonction du temps et du mode de *curing*.

L'analyse des résultats a révélé que les comprimés enrobés avant *curing* contenaient 18.6 +/- 0.2 mg d'eau. Il est apparu que cette quantité d'eau était constante tout au long des 3 premières heures de *curing* en turbine. Une augmentation d'environ 4 mg d'eau, a ensuite été observée pour des temps de *curing* dynamique plus longs. De même, la réalisation du *curing* en étuve a provoqué une augmentation de la teneur en eau des comprimés par rapport à celle des comprimés avant *curing* (21.5 +/- 1.3 mg).

En contradiction avec l'attente d'une diminution progressive de la teneur en eau jusqu'à l'obtention d'un état stable, les résultats ne nous ont pas semblé contenir d'information logique par rapport aux conditions de *curing* étudiées. Alors que les analyses précédentes réalisées par SPIR ont démontré une évolution de la teneur en eau des comprimés enrobés au cours du *curing*, nous nous attendions à vérifier cette évolution par la méthode de coulométrie. Nous pensions pouvoir utiliser cette méthode comme méthode de référence pour calibrer l'information spectrale et pouvoir mettre en place un suivi en temps réel du *curing*.

D'après les résultats que nous avons obtenus, la méthode de coulométrie n'est pas suffisamment discriminante vis à vis des conditions de *curing* étudiées. Bien que cette méthode soit une méthode classique de détermination de teneur en eau et rapide à mettre en œuvre, les résultats restent dépendent à la fois des propriétés du comprimé nu et de celles de la couche d'enrobage. Dans notre cas, l'utilisation de matrices hydrophiles comme noyaux présentant une



teneur en eau de 17.3 +/- 0.5 mg pourrait avoir une trop forte influence sur les résultats de teneur en eau et masquer son évolution sous l'effet du *curing*.

Ce travail supplémentaire de caractérisation nous a, tout de même, permis de progresser dans la compréhension des phénomènes intervenant lors du *curing*, en mettant en évidence une évolution de la morphologie de surface des comprimés. Certaines techniques se sont malgré tout révélées moins discriminantes et non adaptées pour caractériser la structure d'enrobage.

---

## **Partie III**

### **Discussion**

---



## Discussion

Initiée par la FDA au début des années 2000, la démarche PAT (*Process Analytical Technology*) s'est développée, au cours de ces dernières années, dans l'industrie pharmaceutique. Grâce à cette approche et à des outils analytiques adaptés, des contrôles sont réalisés directement sur le produit en temps réel au cœur même des procédés de fabrication. Les avantages sont multiples : amélioration de la compréhension et de la maîtrise des procédés, identification des paramètres critiques, prise d'actions correctives en temps réel, optimisation des temps de développement et de fabrication, réduction des pertes, arrêt du procédé lorsque le produit atteint les spécifications souhaitées. Ainsi, cette démarche PAT participe à l'instauration du *Quality by Design* qui garantit la qualité du produit tout au long du processus de fabrication et la sécurité d'utilisation pour le patient. Elle s'insère dans une stratégie de contrôle du procédé et du produit qui va devenir obligatoire dans les années à venir. L'origine de ce travail de thèse s'appuie donc sur cette problématique émergente. La mise en place d'un suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de *curing*, associée à l'amélioration de la compréhension des phénomènes intervenant lors de la formation du film polymère au cours du *curing* ont constitué les deux objectifs principaux de ce travail.

Les travaux exposés dans la **première partie de l'étude expérimentale** se sont attachés à répondre à la question suivante (Figure 1, placée dans l'introduction du manuscrit) : comment assurer un suivi *in-line* des attributs qualité critiques des comprimés tout au long d'une opération d'enrobage?

### ✓ **Mise en place du suivi d'une opération d'enrobage par SPIR**

De nombreuses études réalisées *off-line* mais aussi *in-line* ont décrit avec succès l'utilisation de la SPIR pour suivre l'augmentation des bandes d'absorbance liées aux constituants de l'enrobage ou la diminution de celles associées aux excipients du noyau (Andersson *et al.*, 2000a; Moes *et al.*, 2008; Tabasi *et al.*, 2008b).

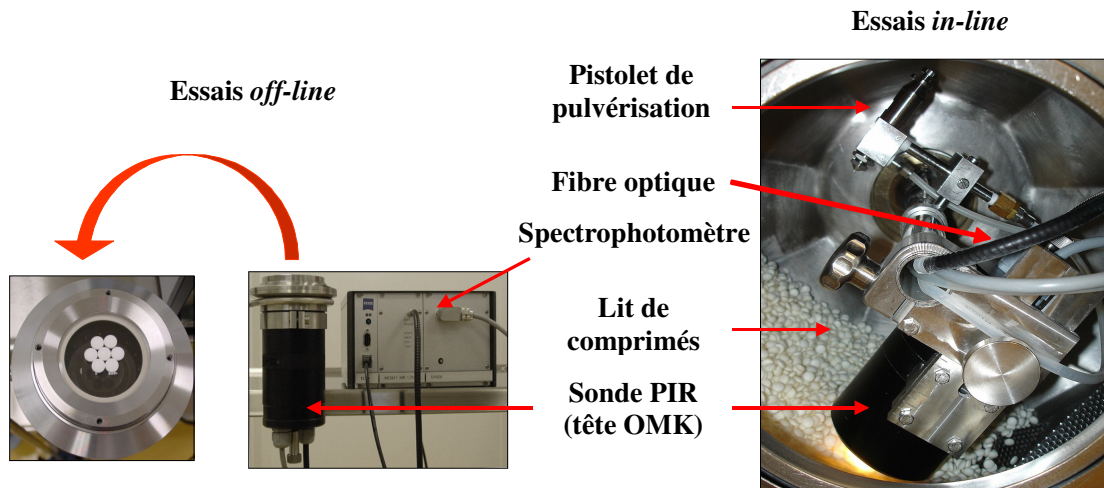
Notre travail a porté sur l'utilisation d'une suspension d'enrobage à base d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose (Aquacoat ECD 30<sup>®</sup>) contenant un agent hydrosoluble (Kollicoat IR<sup>®</sup>, copolymère d'alcool polyvinylique-polyéthylène glycol) et du triéthylcitrate utilisé en tant que plastifiant. A notre connaissance, le suivi du dépôt en temps réel d'une telle formulation

d'enrobage n'avait encore jamais fait l'objet d'une étude par SPIR. De ce fait, nous nous sommes en premier lieu attachés à démontrer la capacité de cet outil à détecter des variations spectrales liées au dépôt d'enrobage. L'éthylcellulose, constituant majoritaire de la suspension d'enrobage, est un polymère courant pour les applications d'enrobage fonctionnel. Sa signature spectrale proche infrarouge a été plusieurs fois étudiée (Kirsch et Drennen, 1995; Andersson *et al.*, 1999; Socrates, 2010). Dans notre cas, les essais *off-line* réalisés à partir de prélèvements de comprimés enrobés, au cours d'une opération d'enrobage, ont effectivement apporté la preuve d'une augmentation d'absorbance occasionnée dans les régions spectrales propres aux groupes fonctionnels de l'éthylcellulose. Il a été ainsi démontré que l'évolution spectrale observée était liée au dépôt croissant d'enrobage.

La deuxième étape dans la mise en place d'un suivi en temps réel a consisté à intégrer une sonde proche infrarouge au cœur du procédé de fabrication. En ce qui concerne le suivi d'une opération d'enrobage, seuls Andersson *et al.* (2000a) et Lee *et al.* (2010; 2011) ont décrit un suivi *in-line* de l'enrobage de mini-granules au sein d'un lit d'air fluidisé, tandis que Perez-Ramos *et al.* (2005) et Römer *et al.* (2008) ont rapporté un suivi *in-line* de l'enrobage de comprimés en turbine. Liées à des difficultés d'intégration de sonde *in situ* et une durée élevée des acquisitions spectrales, le suivi *in-line* de l'enrobage a par conséquent été peu étudié.

Pour autant, le contrôle et le suivi d'un enrobage fonctionnel sont essentiels pour assurer la qualité de la forme enrobée finale et représentent un intérêt capital en accord avec la démarche PAT. Pour ce travail, l'intégration d'une sonde proche infrarouge au cœur d'une turbine d'enrobage a nécessité une adaptation technique de l'équipement existant ainsi qu'une phase d'optimisation des paramètres d'acquisitions spectrales. A la suite de cette phase de réglages, des acquisitions *in-line* ont pu être réalisées. Une première analyse qualitative des spectres PIR, acquis pendant l'enrobage, a permis de corroborer les résultats obtenus en mode *off-line*.

La figure III-1 illustre la réalisation des essais par SPIR en mode *off-line* et en mode *in-line* suite à l'intégration de la sonde au cœur de la turbine d'enrobage.



**Figure III-1.** Photographies de la réalisation d'essais par SPIR, en mode *off-line* (gauche) (7 comprimés positionnés sur la sonde de façon à recouvrir la surface de lecture, acquisition réalisée avec un couvercle pour éviter des interférences avec la lumière de la pièce) et en mode *in-line* au cœur d'une turbine d'enrobage (droite).

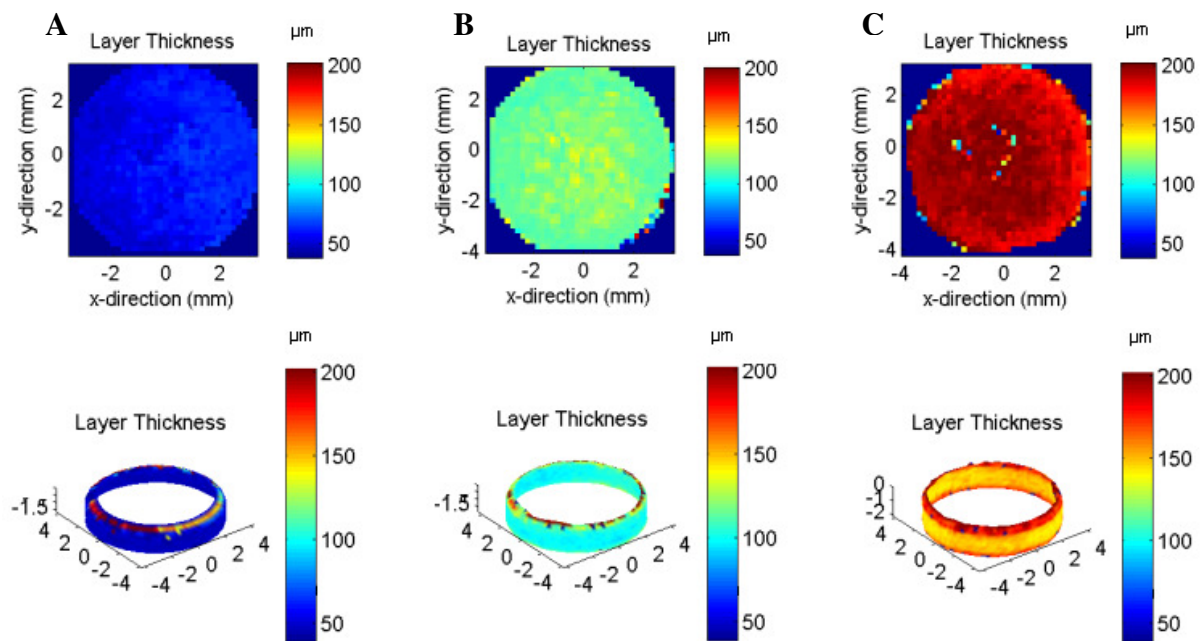
✓ **Prédiction de l'épaisseur et de la masse d'enrobage**

Jusqu'alors, les études de suivi *in-line* d'une opération d'enrobage se sont concentrées sur le suivi de l'épaisseur d'enrobage (Andersson *et al.*, 2000a; Perez-Ramos *et al.*, 2005; Römer *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2010, 2011). En effet, ce paramètre joue un rôle déterminant vis à vis de la qualité et des performances d'une forme solide enrobée.

La mise en place d'un suivi quantitatif requiert une phase de calibration de l'information spectrale proche infrarouge par rapport à des valeurs de référence. Parmi les techniques de détermination d'épaisseur d'enrobage, la microscopie optique couplée à l'analyse d'image utilisée par Andersson *et al.* (2000a) est destructive et longue à mettre en œuvre, tandis que les valeurs issues de l'utilisation d'un micromètre sont dépendantes des variations de dimensions des comprimés nus (Perez-Ramos *et al.*, 2005; Römer *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2010). L'imagerie térahertz (TPI) est récemment apparue comme une nouvelle technique de détermination d'épaisseur présentant de nombreux avantages (Ho *et al.*, 2007). L'épaisseur est effectivement obtenue sans détruire l'échantillon, avec une précision de l'ordre du micromètre, indépendamment des dimensions du noyau. Néanmoins, elle ne peut être déterminée qu'à partir de dépôts supérieurs à environ 35-40  $\mu\text{m}$ . Cette technique innovante n'avait pas encore été

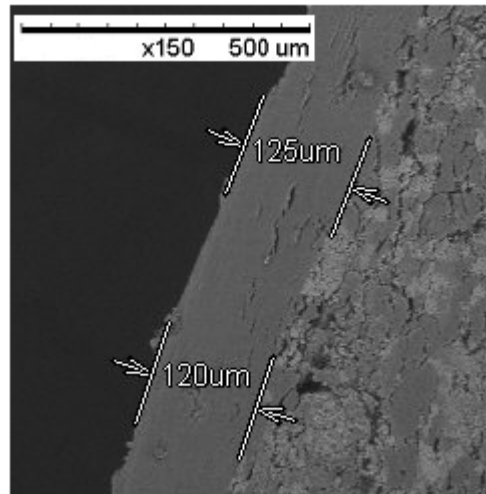
utilisée en tant que méthode de référence pour le suivi quantitatif de l'épaisseur d'enrobage par SPIR.

Pour notre étude, l'épaisseur moyenne d'enrobage par comprimé a été déterminée par TPI, à partir de la cartographie globale de l'épaisseur d'enrobage du comprimé (les 2 faces et la tranche). Un exemple est illustré sur la figure III-2 représentant une cartographie de l'épaisseur d'une des deux faces et de la tranche de trois comprimés prélevés au cours de l'enrobage, après 5%, 10% et 15% (m/m) de dépôt (pas de  $200\mu\text{m}$ ).



**Figure III-2.** Cartographie de l'épaisseur d'enrobage, obtenue par TPI, d'une des deux faces et de la tranche de trois comprimés prélevés après (A) 5%, (B) 10% et (C) 15% (m/m) de dépôt.

Les valeurs d'épaisseur moyenne obtenues par TPI ont été confirmées par des essais de microscopie électronique à balayage. Après section des comprimés en deux, l'épaisseur l'enrobage a été déterminée manuellement, comme indiqué sur la figure III-3.



**Figure III-3.** Détermination de l'épaisseur d'enrobage par sélection manuelle à partir d'une image obtenue par MEB (comprimé prélevé après 10% (m/m) de dépôt d'enrobage).

Par ailleurs, la masse d'enrobage déposée par comprimé constitue un deuxième paramètre critique vis à vis de la qualité de la forme enrobée, puisqu'elle permet de tenir compte de l'homogénéité de l'enrobage. L'utilisation de la masse déterminée par pesée n'a pourtant pas été largement décrite en comparaison de celle de l'épaisseur d'enrobage (Kirsch et Drennen, 1996). En effet, les valeurs obtenues dépendent de l'uniformité de masse des comprimés nus, ce qui constitue un inconvénient en termes de précision (la masse des comprimés nus peut varier de +/- 2% par rapport à la masse moyenne).

Toutefois, un contrôle rapide du bon déroulement de l'enrobage peut consister à prélever régulièrement des comprimés et à vérifier leur masse ou leur épaisseur *at-line* par des méthodes directes (pesée ou micromètre). L'établissement, au préalable, d'une corrélation entre la masse ou l'épaisseur d'enrobage et les propriétés de dissolution permet alors de suivre rapidement l'évolution du procédé d'enrobage. Par rapport à cette approche conventionnelle, l'avantage de la mise en place d'un suivi par SPIR permettrait un contrôle *in situ*, avec l'analyse d'un plus grand nombre de comprimés. La création d'un modèle prédictif donnerait alors accès à la masse ou à l'épaisseur d'enrobage en permanence, à chaque acquisition spectrale.

Au cours d'une première étude, nous avons donc réalisé un suivi, par SPIR, en temps réel d'une opération d'enrobage, en termes de quantité et d'épaisseur d'enrobage déposé par comprimé. Deux modèles de calibration établis à partir de valeurs de références distinctes ont été mis au point, permettant de prédire avec précision ces deux attributs critiques (erreur de prédiction de l'épaisseur ~ 4  $\mu\text{m}$ , erreur de prédiction de la quantité d'enrobage ~ 0.9 mg).



A travers un travail de comparaison de l'utilisation de l'imagerie térahertz et de celle de la pesée, nous avons montré l'équivalence de ces deux méthodes de référence. De façon inattendue, elles ont effectivement toutes les deux permis de prédire des valeurs avec des erreurs de prédiction voisines. Suite à une conversion mathématique des valeurs de masse en épaisseur, un nouveau modèle de calibration a été développé pour lequel les erreurs de prédiction ont été également de l'ordre de 4  $\mu\text{m}$ . Une moins bonne prédiction de la masse était intuitivement attendue au vu de la plus faible précision de la pesée (due à la variabilité de masse des noyaux), contrairement à la détermination précise, au micromètre près, de l'épaisseur par TPI. Une explication pourrait provenir du fait que nous avons limité la variabilité individuelle de la masse des comprimés en moyennant la masse de plusieurs comprimés (50 comprimés considérés), afin d'obtenir une plus faible variabilité des valeurs de référence et donc une meilleure précision.

D'un point de vue industriel, ces résultats représentent un réel intérêt. Néanmoins, la mise en place et l'application d'un suivi en temps réel en cours de fabrication restent tout de même soumises au contrôle régulier de la capacité de prédiction du modèle. L'utilisation de la méthode simple et rapide de pesée, comme méthode de référence, est un avantage non négligeable dans un contexte industriel. La validation de la qualité des prédictions proche infrarouge peut alors être effectuée quasi instantanément, à partir d'un prélèvement de plusieurs comprimés et ce dès le début du dépôt d'enrobage.

Toutefois, pour une connaissance plus approfondie du produit fini et en particulier de l'épaisseur d'enrobage, l'imagerie térahertz est recommandée et ne nécessite que quelques comprimés (au minimum 3 comprimés). En revanche, cette technique reste onéreuse, puisque un équipement TPI doit être à disposition. Le temps d'acquisition d'environ 45 min, nécessaire pour cartographier l'épaisseur globale d'enrobage, par comprimé constitue également un deuxième inconvénient. Cependant, depuis peu, l'intégration d'une sonde térahertz *in-line* a permis de réaliser des acquisitions en temps réel au cours d'une opération d'enrobage en turbine, grâce à des acquisitions ponctuelles sur les comprimés en mouvement (May *et al.*, 2010). L'adaptation d'une telle sonde *in-line* représente une avancée prometteuse dans l'utilisation de l'imagerie térahertz pour le suivi en temps réel d'un procédé d'enrobage. Elle permettrait notamment de s'affranchir de l'étape de calibration requise avec l'utilisation de la SPIR. Dans notre cas, cette technique pourrait être utilisée comme méthode directe afin de déterminer l'épaisseur d'enrobage, en temps réel. Une relation entre l'épaisseur et les propriétés

de dissolution entraînerait alors à une réduction importante des analyses *a posteriori*. Cette étude n'a pas été réalisable dans le cadre de cette thèse puisque nous n'avions pas à disposition d'équipement TPI.

Ce travail est en accord avec la démarche PAT et a prouvé que des caractéristiques importantes du produit fini pouvaient être déterminées en temps réel par SPIR. La mise en place de tels modèles prédictifs, à l'échelle de la production, permettrait de diminuer les contrôles en cours de procédé et les analyses *a posteriori* actuellement nécessaires pour valider la fabrication du lot. Suite à ce travail, une adaptation de ces modèles a été mise au point afin de déterminer l'arrêt optimal de l'opération d'enrobage dès l'obtention d'une quantité ou d'une épaisseur d'enrobage souhaitée. Le développement d'une interface graphique a, en effet, permis de visualiser en temps réel les valeurs prédites jusqu'à l'arrêt de l'enrobage, alors signalé par une boîte de dialogue.

D'autre part, il est important de noter que le développement de chaque modèle est dépendant de plusieurs paramètres, que sont la formulation d'enrobage, le type d'équipement, le matériel spectroscopique et les conditions opératoires. L'impact d'un transfert d'échelle de production ou de tout changement relatif à la formulation, au procédé et au système spectral, sur la capacité de prédiction du modèle développé, doit être étudié et pourrait nécessiter la construction d'un nouveau modèle prédictif.

Après avoir étudié en temps réel le suivi par SPIR de l'épaisseur et de la masse d'enrobage, la suite de ce travail a consisté à prédire les propriétés de dissolution des comprimés enrobés à partir de spectres PIR. En effet, la cinétique de libération du principe actif représente l'attribut critique final qui permet la validation et la libération sur le marché du lot fabriqué. Contrairement à la masse et à l'épaisseur d'enrobage, qui peuvent être déterminées rapidement *at-line* à partir de prélèvements de comprimés, les propriétés de dissolution ne peuvent pas être mesurées en ligne sans l'utilisation d'outil PAT.

✓ **Prédiction des propriétés de dissolution**

A l'heure actuelle, la méthode de dissolution est la plus répandue pour déterminer les cinétiques de libération du principe actif qui permettent d'assurer la qualité et les performances de la forme enrobée finale. Toutefois, cette méthode requiert la destruction des échantillons et

une durée d'analyse généralement longue, surtout dans le cas de formes à libération prolongée. De plus, elle est sujette à de nombreuses sources d'incertitude liées d'une part à l'équipement de dissolution (volume, température et pH du milieu de dissolution, vitesse d'agitation des pales, ...) et d'autre part au dosage (précision des témoins, volume du prélèvement, précision de la longueur d'onde pour un dosage par spectrométrie UV, ...). Ces paramètres définis par la Pharmacopée Européenne, doivent être contrôlés et validés régulièrement.

Pourtant, dans le cas d'un enrobage fonctionnel, les propriétés de dissolution des comprimés enrobés constituent un élément majeur. Il existe donc un intérêt tout particulier à prédire en temps réel, au cours de l'enrobage, ces propriétés de dissolution afin de réduire le nombre d'essais de dissolution à effectuer *a posteriori* pour valider la libération du lot. Le suivi de ces propriétés pourrait également permettre de déterminer l'arrêt optimal de l'opération d'enrobage.

Jusqu'alors, la corrélation entre l'information spectrale proche infrarouge et les propriétés de dissolution n'avait été établie qu'à partir de tests *off-line* (Freitas *et al.*, 2005; Blanco *et al.*, 2006; Tabasi *et al.*, 2008c). De plus, à notre connaissance seules deux études ont précédemment démontré la capacité de la SPIR à prédire les propriétés de dissolution de comprimés enrobés (Kirsch et Drennen, 1995; Tabasi *et al.*, 2008b). Les premiers résultats n'ont permis qu'un accès limité à la prédiction du profil de dissolution dans sa globalité. Malgré tout, aucune information en temps réel n'a été rapportée.

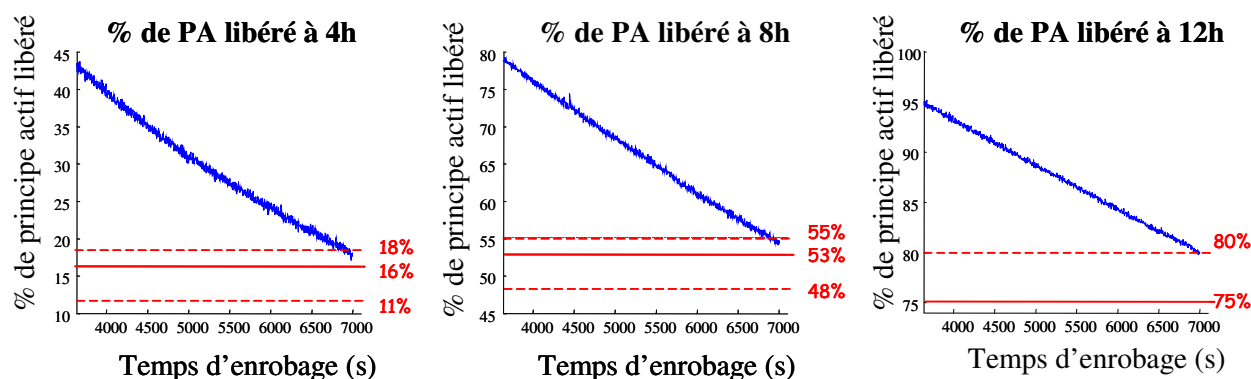
Pour la première fois, nous avons apporté la preuve que les propriétés de dissolution de comprimés enrobés, prêts à être libérés, pouvaient être prédites en temps réel, à partir d'acquisitions *in-line* PIR, en fonction de la quantité d'enrobage pulvérisée. Les comprimés enrobés, collectés au cours de l'enrobage, ont été soumis à un *curing* standard, réalisé en étuve à 60°C pendant 24 h afin d'obtenir une vitesse de libération représentative de la forme enrobée stable. Il est à noter que les prédictions par SPIR ont été établies en utilisant des valeurs de référence correspondant à un dépôt d'enrobage compris entre 5 et 15% (m/m), afin de limiter une variabilité trop importante de la libération du principe actif qui pourrait être causée par une non homogénéité de l'enrobage dans le cas de faibles dépôts.

Conformément à la réglementation pharmaceutique concernant la description d'une forme à libération prolongée (EMA, 1997), trois paramètres spécifiques, correspondant aux pourcentages de principe actif libéré à 4 h, 8 h et 12 h, ont été sélectionnés :

- un point dans les premiers temps de dissolution pour vérifier la faible libération initiale, et non une libération massive (*burst effect*), (typiquement entre 20 et 30 % de principe actif dissous),
- un point intermédiaire pour s'assurer de la forme du profil de dissolution (autour de 50% de principe actif libéré),
- un troisième point pour contrôler que la majorité du principe actif ait été libérée (généralement plus de 80% dissous).

Le développement de trois modèles distincts de calibration a permis de prédire avec précision ces trois paramètres avec des erreurs de prédiction de 1,7 % à 4 h, 1,9 % à 8 h et 1,5 % à 12 h. Pour chacun des trois pourcentages sélectionnés, des valeurs cibles associées à des variations acceptables ont été définies afin de répondre aux spécifications d'un arrêt d'enrobage convoité. En fonction du principe actif étudié, 16% de principe actif devait être libéré à 4 h, 53 % à 8 h et 75 % à 12 h. Par rapport aux marges acceptées par la réglementation pharmaceutique (+/- 10 % de la quantité de principe actif libéré), des spécifications plus sévères et non symétriques (valeur haute = + 2 % de la quantité de principe actif libéré à 4 h et 8 h ou + 5 % à 12 h; valeur basse = - 5 % de la quantité de principe actif libéré à 4 h et 8 h) ont été retenues afin d'éviter un arrêt prématuré de l'enrobage correspondant à une libération trop rapide du principe actif.

Une représentation des prédictions de ces critères à chaque acquisition spectrale, toutes les 3 s (à partir de 5 % d'enrobage déposé, ~ 1 h de pulvérisation avec un débit de 20 g/min) jusqu'à l'arrêt de l'enrobage, est illustrée par la figure III-4.



**Figure III-4.** Visualisation des prédictions des pourcentages de principe actif libéré à 4 h, 8 h et 12 h, à partir de 5 % de dépôt d'enrobage jusqu'à l'arrêt optimal de la pulvérisation. Les valeurs cibles sont représentées par une ligne continue et les marges acceptables par des lignes en pointillé.

Il a ainsi été démontré que la mise en place d'un suivi *in-line*, par SPIR, de la cinétique de libération du principe actif permettait la détermination optimale de l'arrêt de l'opération d'enrobage dès l'obtention des trois critères de dissolution souhaités. Pour les deux lots d'enrobage indépendants testés, le dépôt optimal a été compris entre 9.6 et 10 % (m/m).

Une stratégie différente aurait pu être suivie en considérant l'ensemble du profil de dissolution à la place des trois critères sélectionnés. Dans ce cas, il aurait fallu modéliser les cinétiques de libération du principe actif au moyen d'une équation mathématique, par exemple, en utilisant la loi de Weibull, courante pour la modélisation d'un profil de dissolution en forme de S (Berry et Likar, 2007). Quatre paramètres peuvent être issus de cette équation :  $F_{inf}$  (quantité de principe actif libéré à un temps infini),  $\beta$  (facteur lié à la forme du profil),  $t_{lag}$  (délai initial de la libération du principe actif) et  $t_D$  (temps caractéristique correspondant à la libération de 63.2% de principe actif). Ils pourraient alors être utilisés en tant que valeurs de référence pour calibrer l'information spectrale. L'arrêt de l'enrobage correspondrait à l'obtention d'un profil de dissolution convoité, recalculé à partir des paramètres prédits. A notre connaissance, aucune étude de suivi en temps réel par SPIR du profil global de dissolution n'a été décrite dans la littérature. La mise en place d'une telle approche pourrait être envisagée en tant que perspectives.

Dans le cadre du travail effectué, il est important de noter que les résultats obtenus sont propres au principe actif et à la formulation d'enrobage retenus. De plus, d'après les propriétés

de dissolution des comprimés enrobés, l'effet du *curing* sur le ralentissement de la libération du principe actif a pu être considéré comme identique quel que soit le dépôt d'enrobage considéré. D'autre part, la prédiction, à partir des spectres PIR, de la cinétique de libération d'un principe actif différent ou à partir de toute autre formulation d'enrobage reste soumise au développement de nouveaux modèles de calibration, qui doivent être établis à partir de valeurs de référence correspondant au système étudié. De même, la transposition de ces modèles à tout autre équipement requiert une vérification de la qualité des modèles prédictifs développés, voire la création de nouveaux modèles de calibration.

D'après les prédictions des propriétés de dissolution d'un lot indépendant à la calibration, il apparaît clairement que l'obtention de valeurs précises et fiables dépend de l'environnement dans lequel les acquisitions PIR ont été effectuées mais également de la précision des valeurs de référence. Pour cette raison, il est nécessaire de s'assurer de la reproductibilité des essais en maîtrisant les paramètres opératoires (température, distance sonde/lit de comprimés). Concernant la méthode de référence, les mêmes conditions opératoires doivent être respectées pour réduire la multiplication des sources d'incertitude.

Au vu des résultats obtenus, la démarche suivie est une preuve encourageante de concept pour prédire par SPIR en temps réel les propriétés de dissolution de comprimés, au cours de leur enrobage. Il est cependant certain que la phase de calibration de l'information spectrale nécessite un investissement en termes de temps et de moyens. Néanmoins, la mise en place d'un tel suivi prédictif permet un gain de temps et de moyens humains et financiers par rapport aux analyses fastidieuses de dissolution à effectuer *a posteriori*. L'approche présentée à travers ce travail renforce la connaissance du produit lors de sa fabrication et limite la production ou la libération de lots non conformes. Elle s'adapte pleinement à la notion du PAT et aux recommandations pharmaceutiques en vigueur.

En revanche, cette démarche ne permet pas la libération immédiate du lot d'enrobage qui reste soumise au contrôle du *curing*. Dans le cas de l'utilisation d'une dispersion aqueuse de polymère, cette étape supplémentaire est en effet essentielle pour assurer la qualité et la stabilité de la forme enrobée finale. Par conséquent, le suivi en temps réel du *curing* constitue idéalement la dernière étape avant la libération des comprimés. Il devrait permettre la détermination de son arrêt optimal et la réduction du nombre d'analyses à effectuer pour valider son efficacité. Il nous a alors semblé pertinent de rechercher une méthode directe pour suivre le

*curing* ou une méthode de référence pour l'utilisation d'outil PAT, afin de permettre la libération paramétrique des comprimés.

Cependant, afin de pouvoir mettre en place un suivi en temps réel du *curing* réalisé à partir de formes solides enrobées, il est essentiel de maîtriser cette étape et notamment de comprendre parfaitement l'implication de l'ensemble des phénomènes y intervenant. Or, jusqu'à présent la maturation des films d'enrobage, sous l'effet d'un traitement thermique, n'a pas été entièrement investiguée. Elle l'est d'autant moins pour des comprimés enrobés.

Une deuxième question découle alors de ce constat, à savoir : comment améliorer la compréhension des phénomènes impliqués au cours du *curing* et ce, directement à partir de la caractérisation de la structure d'enrobage de comprimés enrobés? La **deuxième partie de l'étude expérimentale** a donc été focalisée sur cette problématique (Figure 1, placée dans l'introduction du manuscrit).

✓ **Caractérisation et compréhension du *curing***

La caractérisation des films libres, préparés par étalement ou par pulvérisation sur un support, a essentiellement été étudiée pour améliorer la compréhension de la formation et de la stabilité des films d'enrobage (Obara et McGinity, 1994; Yang, 2009). Ainsi, l'influence des conditions de *curing* (température, humidité relative et durée) sur la qualité et les performances de ces films (propriétés mécaniques, thermiques ou morphologie de surface) a pu être appréhendée (Bhattacharjya et Wurster, 2008; Perfetti *et al.*, 2010b). Néanmoins, la comparaison entre les propriétés des films libres et celles des films réellement déposés sur une forme solide a révélé une nette dépendance des caractéristiques vis à vis du substrat utilisé (Mendoza *et al.*, 2009). Pour cette raison et pour pouvoir à terme mettre en place un suivi en temps réel du *curing* à partir de formes solides enrobées, il nous a paru nécessaire d'étudier l'influence du *curing* directement sur les formes solides.

Actuellement, comme cela a été indiqué précédemment, la méthode de dissolution constitue la méthode de référence permettant de déterminer l'influence du *curing* sur les performances des formes solides enrobées (Körber *et al.*, 2010). Associée à la réalisation d'études de stabilité dans le temps, cette méthode permet de définir l'état finalisé du *curing* pour lequel le film formé est alors homogène, continu et stable à long terme (Siepmann *et al.*, 2007;

Kranz *et al.*, 2009). Toutefois, la mise en œuvre de cette méthode, qui présente plusieurs sources d'incertitude, reste soumise à plusieurs inconvénients, telles la durée des analyses et la destruction des échantillons. De plus, les propriétés des films d'enrobage ne sont pas déterminées indépendamment du substrat utilisé. Par conséquent, des méthodes rapides à mettre en œuvre, non destructives et permettant une caractérisation directe de la structure d'enrobage à partir de comprimés ont été investiguées (tableau II.2-1).

D'autre part, la réalisation du *curing* en étuve fait aujourd'hui office de standard. En effet, au vu des nombreuses études rapportées, les performances d'une forme solide enrobée sont généralement étudiées à la suite d'un *curing* statique (Lorck *et al.*, 1997; Wesseling et Bodmeier, 2001; Muschert *et al.*, 2008). L'influence des conditions opératoires peut alors facilement être démontrée en jouant sur la durée, la température du traitement et la présence ou non d'humidité relative dans l'enceinte climatique. Dans ce cas, seuls quelques comprimés ou mini-granules sont nécessaires. Ces raisons expliquent principalement l'engouement pour ce mode de *curing*. Pour autant, la réalisation du *curing* au sein même de l'équipement d'enrobage constitue une alternative pertinente puisqu'elle ne nécessite pas le transfert des formes solides vers une étuve et entraîne une réduction des temps opératoires (Muschert *et al.*, 2011). La maîtrise des conditions opératoires reste néanmoins plus délicate à assurer.

Portés par l'objectif de suivre en temps réel une opération de *curing*, nous avons donc cherché à étudier l'influence de la durée d'un *curing* dynamique sur la structure d'enrobage. Une température de 60°C et une humidité relative ambiante au sein d'une turbine d'enrobage ont été maintenues constantes. Dans ces conditions, il s'est avéré qu'une structure d'enrobage stable était atteinte après 4 h, résultat en adéquation avec les études de stabilité menées à long terme. En effet, aucune évolution en termes de porosité, de teneur en eau et d'organisation structurale des chaînes de polymère n'a été détectée au-delà. En revanche, quelle que soit la durée du *curing* dynamique, aucune différence significative n'a été mise en évidence par la méthode de dissolution. De plus, nous avons montré qu'un *curing* dynamique de 2 h aboutissait également à l'obtention de films stables dans le temps (conditions de stabilité testées : 18 mois à 25°C / 60% HR (conditions ambiantes) et 6 mois à 40°C / 75% HR (conditions stress); conservation en pilulier fermé en polypropylène).

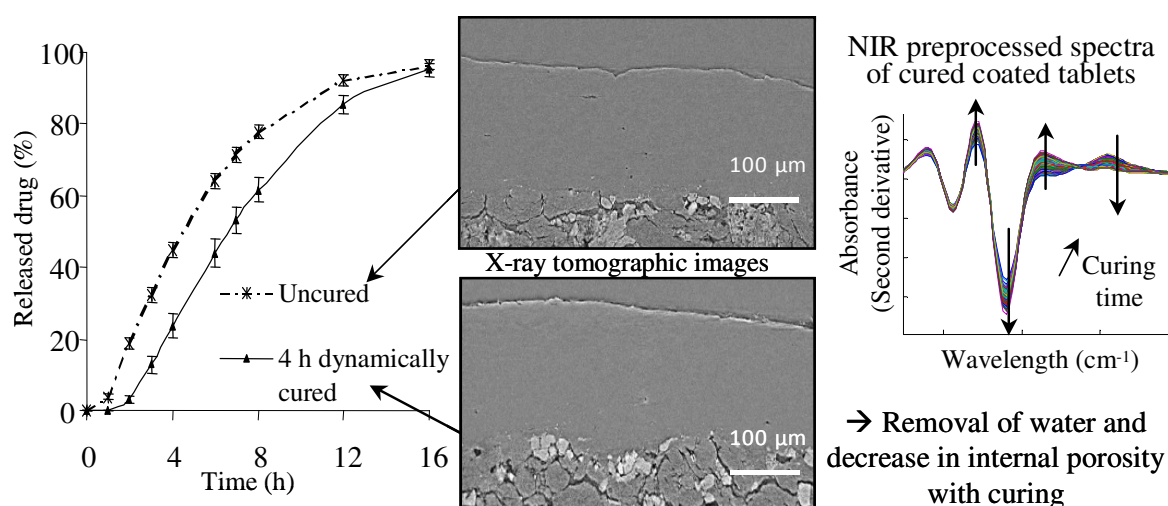
Le croisement de techniques innovantes de caractérisation a par conséquent permis de mettre en lumière des variations plus fines au sein de la structure d'enrobage, jusqu'alors



rarement présentées. Grâce à ces travaux, une estimation plus précise de l'état finalisé du *curing* dynamique a pu être apportée.

La figure ci-dessous (figure III-5) met en avant une partie des résultats de caractérisation obtenus à partir de comprimés avant et après 4 h de *curing* en turbine, avec notamment :

- la diminution de la libération du principe actif après *curing*,
- la diminution de la porosité de la couche interne d'enrobage,
- l'évolution des spectres acquis par SPIR pour des prélèvements de comprimés effectués au cours du *curing*.



**Figure III-5.** Résumé graphique représentant une partie des résultats de caractérisation pour un *curing* dynamique : profils de dissolution et images de microtomographie obtenus à partir de comprimés sans *curing* et après 4 h de *curing* en turbine, et spectres acquis par SPIR à partir de prélèvements de comprimés au cours du *curing*.

Afin de valider la stabilité de la structure d'enrobage obtenue après un *curing* dynamique de 4 h et dans un souci d'amélioration de la compréhension des phénomènes impliqués dans la formation du film d'enrobage, un *curing* en étuve de 24 h, à 60°C et humidité relative ambiante, a été choisi comme référentiel. Pour la formulation que nous avons utilisé, une étude précédente avait effectivement démontré la stabilité du film d'enrobage après un *curing* en étuve de 24 h à 60°C et humidité relative ambiante (Muschert *et al.*, 2011).

L'équivalence de ces deux structures d'enrobage, estimées stables, a été démontrée en associant les résultats obtenus à partir de l'ensemble des techniques innovantes de caractérisation investiguées.

Une synthèse des phénomènes observés au cours d'un *curing* dynamique ou d'un *curing* statique est présentée dans le tableau III-1.

L'étude de nombreuses techniques de caractérisation a ainsi démontré le potentiel de la microtomographie et de la microdiffraction aux rayons X. Par contre, l'apport de la nanoindentation est apparu limité du fait de la forte rugosité de surface des comprimés observée par profilométrie optique ( $Ra \sim 4$ ). De même, la coulométrie est restée peu convaincante liée à l'utilisation du choix du substrat considéré dans cette étude (matrice hydrophile).

Parmi les techniques utilisées, certaines sont apparues pertinentes pour mettre en place un suivi en temps réel de l'opération du *curing*, notamment la SPIR et la microspectroscopie Raman. En effet, l'utilisation d'une sonde PIR au sein de la turbine d'enrobage pourrait permettre de réaliser des mesures *in-line*. En ce qui concerne un enrobage à base d'éthylcellulose, l'évolution de la teneur en eau des comprimés enrobés pourrait ainsi être suivie tout au long du *curing*, jusqu'à l'obtention d'un état stable. Toutefois, dans notre cas, il est important de remarquer que l'obtention d'un film stable n'a pas requis une humidité relative élevée au cours du *curing*. Or, ce paramètre joue un rôle important dans la coalescence des chaînes de polymère et il peut s'avérer nécessaire de contrôler la teneur en humidité relative en pulvérisant régulièrement de l'eau pendant le *curing*. A ce moment là, il faudrait vérifier l'efficacité d'un suivi par SPIR.

Quant à l'utilisation de la microspectroscopie Raman, des mesures *at-line* pourraient être réalisées parallèlement au *curing* et ainsi permettre de suivre l'évolution du réarrangement physique des chaînes de polymère. Pour l'instant, les équipements de spectroscopie Raman adaptés au suivi *in-line* ne possèdent pas de sensibilité équivalente à celle d'un microspectrophotomètre Raman. Cependant, avec l'évolution constante des appareils, il serait envisageable, dans le futur, d'intégrer une sonde Raman au sein d'une turbine d'enrobage pour suivre en temps réel l'étape de *curing*.

Tableau III-1

Synthèse des résultats obtenus à partir des techniques d'investigation pour la caractérisation du *curing*.

Techniques utilisées	Résultats obtenus
<b>Dissolution</b>	Différence significative de la libération avant et après <i>curing</i> quel que soit le temps de <i>curing</i> dynamique (60°C et HR ambiante). Aucune différence significative quelle que soit la durée du <i>curing</i> dynamique (30 min à 6h). Profils stables après 2 h et 4 h et après un <i>curing</i> statique (24 h à 60°C et HR ambiante).
<b>Microtomographie aux rayons X</b>	Diminution progressive de la porosité, couplée à un lissage de la surface des comprimés, au cours d'un <i>curing</i> dynamique. Faible porosité après 4 h (~ 0.03% v/v), équivalente à celle obtenue après un <i>curing</i> statique (~ 0.04 % v/v).
<b>Microdiffraction aux rayons X</b>	<u>Indépendamment du <i>curing</i></u> , deux zones distinctes dans l'enrobage, en fonction de la concentration de l'alcool cétylique et du lauryl sulfate de sodium, présents sous forme cristalline. Potentielle migration au cours de la conservation des comprimés. Diminution de l'épaisseur globale du film d'enrobage (~ 10 µm), après 4 h de <i>curing</i> dynamique. Recristallisation de l'alcool cétylique après <i>curing</i> , organisation lamellaire différente. Pour les amas présents en surface, diffusion en surface des comprimés. Information cristalline équivalente pour un <i>curing</i> statique.
<b>SPIR</b>	Evolution de l'information spectrale, au fur et à mesure du <i>curing</i> dynamique, attribuée à l'évaporation d'eau initialement présente dans la couche d'enrobage, jusqu'à stabilisation à partir de 4 h. Information spectrale alors équivalente pour un <i>curing</i> statique.
<b>Microspectroscopie Raman</b>	Diminution et disparition après 4 h de <i>curing</i> dynamique, d'une bande à 1080 cm <sup>-1</sup> , attribuée aux conformations <i>gauche</i> des groupements alkyl des chaînes carbonées de polymère, traduisant une densification et une meilleure organisation de la structure d'enrobage. Amélioration de l'homogénéité de la surface avec diminution de la présence de taches sombres, dues à l'alcool cétylique. Aucune bande à 1080 cm <sup>-1</sup> détectée pour un <i>curing</i> statique.
<b>Nanoindentation</b>	Interprétation difficile des résultats, liée à une forte rugosité de surface et à l'influence trop prononcée des comprimés nus.
<b>Coulométrie</b>	Interprétation difficile des résultats, liée aux propriétés hydrophiles des comprimés nus utilisés.
<b>Profilométrie optique</b>	Forte rugosité quels que soient le temps et les conditions de <i>curing</i> ( $R_a \sim 4$ ), liée à un état de surface des comprimés initialement rugueux, ou pour un <i>curing</i> dynamique, à l'adhésion de fines particules présentes dans la turbine.
<b>MEB</b>	Lissage qualitatif de la surface, avec diminution des aspérités regroupées en amas, au fur et à mesure d'un <i>curing</i> dynamique. Surface qualitativement lisse, avec la présence de quelques zones sombres, après un <i>curing</i> statique.

Compte tenu de l'importance du *curing* vis à vis de la qualité et de la stabilité de la forme solide enrobée, ces travaux ont apporté un nouvel éclairage sur les phénomènes impliqués au cours du *curing*. D'un point de vue industriel, les résultats obtenus représentent un intérêt capital, puisqu'il a été confirmé qu'un *curing* en étuve pouvait être remplacé par un *curing* en turbine en s'affranchissant d'une étape supplémentaire de transfert des comprimés. Il est cependant important de noter que dans notre cas, la durée du *curing* standard n'a pas été optimisée. Un temps suffisamment long a, en effet, été volontairement choisi pour s'assurer de la coalescence complète des chaînes de polymère. De même, l'ensemble des résultats a été obtenu pour une formulation, des conditions opératoires et un dépôt d'enrobage fixés. L'influence du changement d'un paramètre sur les caractéristiques de la structure d'enrobage serait, par ailleurs, intéressante à étudier.

Au delà de l'étude du *curing*, de nouveaux phénomènes, notamment la présence de deux zones distinctes dans la couche d'enrobage, ont été mis en évidence, grâce à la technique de microdiffraction aux rayons X. Des interrogations restent tout de même en suspens concernant les conséquences d'une migration éventuelle, dans l'enrobage, de l'alcool cétylique et du lauryl sulfate de sodium, au cours de la conservation des comprimés, sur la qualité des formes solides enrobées.



---

## **Conclusion et perspectives**

---



## Conclusion et perspectives

Ce travail avait pour objectif de mettre en place un suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de *curing* et d'améliorer la compréhension des phénomènes impliqués au cours de la formation du film, pendant l'étape de *curing*. Il s'insère au sein d'une problématique plus générale de compréhension et de maîtrise de la formulation et du procédé de fabrication, en accord avec la démarche PAT et les recommandations pharmaceutiques actuelles, qui permettrait d'assurer la qualité du médicament tout au long du processus de fabrication.

L'intégration d'une sonde proche infrarouge au cœur d'une turbine d'enrobage a permis de suivre en temps réel trois attributs qualité critiques des comprimés enrobés. Ainsi, la quantité d'enrobage, l'épaisseur du film et les propriétés de dissolution des comprimés, prêts à être libérés, ont été prédites au moyen de spectres acquis *in-line* au cours de l'opération d'enrobage.

Nous avons utilisé deux méthodes de référence pour prédire la masse et l'épaisseur d'enrobage, à partir des acquisitions spectrales :

- l'imagerie térahertz pour mesurer avec précision de l'épaisseur d'enrobage au micromètre près,
- la pesée rapide et simple pour déterminer la quantité d'enrobage déposée mais soumise à la variabilité de la masse des comprimés nus.

Le développement de modèles de calibration établis à partir de ces deux méthodes, nous a permis de prédire en temps réel ces deux attributs critiques avec de faibles erreurs de prédiction (~ 4  $\mu\text{m}$  pour l'épaisseur et ~ 0.9 mg pour la masse).

A travers un travail de comparaison des deux méthodes de référence, nous avons clairement mis en évidence leur utilisation équivalente.

Nous avons également mis en place un suivi prédictif des propriétés de dissolution, qui représentent l'attribut critique final pour valider la libération du lot fabriqué. Ces propriétés correspondant à celles de comprimés enrobés après un *curing* standard en étuve ont été prédites en temps réel à partir d'acquisitions réalisées sur des comprimés au cours de leur enrobage. Le dépôt optimal d'enrobage, équivalent à la libération du principe actif attendue, a ainsi été déterminé en temps réel.

Par ailleurs, ces travaux de thèse ont permis une nouvelle avancée dans la caractérisation du film polymère. En effet, une meilleure compréhension des phénomènes intervenant dans la



formation du film d'enrobage au cours du *curing* a été apportée grâce à la caractérisation de la structure d'enrobage par des techniques innovantes. La microtomographie et la microdiffraction aux rayons X ont, pour la première fois, été utilisées pour caractériser de façon non destructive la structure interne de l'enrobage de comprimés soumis à un *curing*. Une diminution de la porosité, une densification de la couche d'enrobage et un phénomène de fusion / recristallisation de l'alcool cétylique ont ainsi été mis en évidence avec le *curing*. L'utilisation de la SPIR et de la microspectroscopie Raman nous a également permis de mettre en lumière une évolution de l'information spectrale au cours du *curing*, liée d'une part à l'évaporation de l'eau, initialement présente dans la couche d'enrobage, et d'autre part à une meilleure organisation des chaînes de polymère. En revanche, la forte rugosité de surface des comprimés ( $Ra \sim 4$ ), démontrée par la technique de profilométrie optique, a limité l'exploitation des résultats obtenus par nanoindentation. Toutefois, la complémentarité de ces techniques a amené un nouvel éclairage sur la détermination précise d'un film d'enrobage stable après *curing* et sur l'influence du processus de *curing*.

L'obtention d'un état stable après 4 h de *curing*, réalisé dans une turbine d'enrobage (conditions dynamiques) a été démontrée et confirmée par la caractérisation de la structure d'enrobage de comprimés soumis à un *curing* standard en étuve (conditions statiques) et par des études de stabilité dans le temps.

De plus, nous avons mis en évidence, grâce aux essais réalisés par microdiffraction aux rayons X, que de nouveaux phénomènes de cristallisation et de migration, liés à l'alcool cétylique et au lauryl sulfate de sodium, se produisaient dans la couche d'enrobage, au cours de la conservation des comprimés enrobés. Bien qu'*a priori* ils ne provoquent pas d'incidence sur les propriétés de dissolution des comprimés, ces résultats demandent à être approfondis.

Pour compléter le travail sur le suivi en temps réel d'une opération d'enrobage, les modèles prédictifs développés devraient être appliqués, à court terme, en production suite à une transposition à l'échelle industrielle du procédé d'enrobage. L'influence d'un changement d'équipement nécessiterait tout de même une vérification de la capacité de prédiction ou un nouveau développement des modèles établis. La mise en place à l'échelle industrielle de ces modèles présenterait alors plusieurs avantages, notamment un contrôle en continu de la qualité des comprimés et la réduction des analyses *a posteriori*, nécessaires actuellement pour permettre la libération des lots fabriqués.

Ce travail laisse entrevoir des perspectives prometteuses qui reposent sur l'adaptation des outils de méthodologie, développés à travers ce travail, pour suivre en temps réel un enrobage contenant un principe actif. Dans ce cas d'application spécifique d'un enrobage, il serait alors possible de prédire la quantité exacte d'enrobage déposée en temps réel, et par voie de conséquence de connaître la qualité de la forme enrobée tout au long de l'enrobage, jusqu'à l'obtention d'un dépôt optimum.

Concernant l'étape de *curing*, sa réalisation au sein de l'équipement d'enrobage, au lieu d'être effectuée en étuve, représente une alternative pertinente et permettrait de supprimer une étape supplémentaire de transfert des formes solides enrobées. Les enjeux d'un point de vue industriel seraient d'une grande importance en termes de gain de temps et de moyens.

D'autre part, un *curing* dynamique permettrait de mettre en place un suivi *in-line* de cette étape en utilisant une sonde PIR, intégrée auparavant au cœur de l'équipement pour suivre en temps réel une opération d'enrobage. La stabilisation recherchée du film d'enrobage lors du *curing* pourrait être détectée dès l'obtention d'une information spectrale stable. Par ailleurs, un suivi *at-line* par microspectroscopie Raman pourrait également être effectué en prélevant régulièrement des comprimés au cours du *curing*. L'évolution du réarrangement structural des chaînes de polymère, marqueur de la coalescence de ces chaînes, pourrait ainsi être suivie jusqu'à l'atteinte d'un état stable.

Enfin, pour poursuivre le travail de compréhension des phénomènes impliqués dans la formation du film lors du *curing*, il serait intéressant d'étudier l'influence d'une modification de formulation sur la structure d'enrobage. Plusieurs pistes peuvent d'ores et déjà être élaborées, notamment l'étude de l'influence de la quantité et du type de plastifiant et de *pore former*, ainsi que celle de l'épaisseur du film d'enrobage.



## Bibliographie

- Akseli, I., Cetinkaya, C., 2008. Drug tablet thickness estimations using air-coupled acoustics. *International Journal of Pharmaceutics* 351, 165-173.
- Amighi, K., Moes, A.J., 1996. Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit RS 30D<sup>®</sup> film-coated sustained-release theophylline pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 42, 29–35.
- Andersson, M., Josefson, M., Langkilde, F.W., Wahlund, K., 1999. Monitoring of a film coating process for tablets using near infrared reflectance spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 20, 27-37.
- Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M.O., Josefson, M., Wahlund, K., 2000a. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR Spectrometry and multivariate batch calibration. *Analytical Chemistry* 72, 2099-2108.
- Andersson, M., Holmquist, B., Lindquist, J., Nilsson, O., Wahlund, K., 2000b. Analysis of film coating thickness and surface area of pharmaceutical pellets using fluorescence microscopy and image analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 22, 325-339.
- Ashworth, P.C., Pickwell-MacPherson, E., Provenzano, E., Pinder, S.E., Purushotham, A.D., Pepper, M., Wallace, V.P., 2009. Terahertz pulsed spectroscopy of freshly excised human breast cancer. *Optics express* 17 (15), 12444-12454.
- Baer, H., Weibord, W., Peterit, H.-U., Skalsky, B., 2008. Improved curing of Eudragit<sup>®</sup> RL/RS 30D film coatings by controlled in-process curing in the fluid bed. Poster. 6<sup>th</sup> world meeting of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV, Barcelona.
- Bakeev, K., 2005. *Process Analytical Technology, Spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK, pp 451.
- Banakar, U.V., 1991. *Pharmaceutical dissolution testing*. First edition, Marcel Dekker, Inc. New York, pp 426.
- Barbillat, J., Bougeard, D., Buntix, G., Delhaye, M., Dhamelinourt, P., Fillaux, F., 1999. *Spectroscopie Raman. Techniques de l'ingénieur, traité Analyse et Caractérisation P2-865*.
- Barnes, R.J., Dhanoa, M.S., Lister, S.J., 1989. Standard Normal Variate transformation and detrending of near infrared diffuse reflectance. *Applied Spectroscopy* 43 (5), 772-779.

- Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G., 1998. Coated pharmaceutical dosage form: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials. Medpharm GmbH, Scientific Publishers, Stuttgart, pp 280.
- Behzadi, S., Toegel, S., Viernstein, H., 2008. Innovations in coating technology. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2, 209-230.
- Berry, M.R., Likar, M.D., 2007. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 45, 194–200.
- Bertrand, D., Dufour, E., 2006. *La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques*. Second edition, Editions TEC & DOC, pp 660.
- Bhattacharjya, S., Wurster D.E., 2008. Investigation of the drug release and surface morphological properties of film-coated pellets, and physical, thermal and mechanical properties of free films as a function of various curing conditions. *AAPS PharmSciTech* 9 (2), 449-457.
- Blanco, M., Alcalá, M., Gonzalez, J.M., Torras, E., 2006. A Process Analytical Technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95 (10), 2137-2144.
- Blateyron, F., 2006. Solutions. *Mesures mécaniques – Etats de surface : la norme*. *Mesures* 787, 44-47.
- Brereton, R.G., 2009. *Chemometrics for pattern recognition*. John Wiley & Sons, UK, pp.504.
- Buckle, H., 1973. Use of the Hardness Test to determine other material properties. In: Westbrook, J.H., Conrad, H., editors, *The science of microhardness testing and its research applications*. American Society of Metals, Ohio, 453-491.
- Burggraeve, A., Van Den Kerkhof, T., Hellings, M., Remon, J.P., Vervaet, C., De Beer, T., 2010. Evaluation of in-line spatial filter velocimetry as PAT monitoring tool for particle growth during fluid bed granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76, 138-146.
- Burns, D.A., Ciurczak, E.W., 2008. *Handbook of Near-Infrared Analysis*. Third edition, CRC Press, pp 808.
- Buschmüller, C., Wiedey, W., Doscher, C., Dressler, J., Breitkreutz, J., 2008. In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69 (1), 380-387.

- Cahyadi, C., Karande, A., Chan, L., Heng, P., 2010. Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings. *International Journal of Pharmaceutics* 398, 39-49.
- Chen, S., Liu, L., Wang T., 2005. Investigation of the mechanical properties of thin films by nanoindentation, considering the effects of thickness and different coating-substrate combinations. *Surface & Coating Technology* 191, 25-32.
- Cogdill, R.P., Short, S.M., Forcht, R., Shi, Z., Shen, Y., Taday, P.F., Anderson, C.A., Drennen, J.K., 2006. An efficient method-development strategy for quantitative chemical imaging using terahertz pulse spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 1 (1), 63-75.
- Cogdill, R.P., Forcht, R., Shen, Y., Taday, P.F., Creekmore, J., Anderson, C.A., Drennen, J.K., 2007. Comparison of terahertz pulse imaging and near-infrared spectroscopy for rapid, non-destructive analysis of tablet coating thickness and uniformity. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 2 (1), 29-36.
- Cole, G., Hogan, J., Aulton, M.E., 1995. *Pharmaceutical coating technology*. Taylor & Francis, New York, pp 489.
- Corredor, C.C., Bu, D., Both, D., 2011. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets. *Analytica Chimica Acta* 696, 84-93.
- Crean, B., Parker, A., Le Roux, D., Perkins, M., Luk, S.Y., Banks, S.R., Melia, C.D., Roberts, C.J., 2010. Elucidation of the internal physical and chemical microstructure of pharmaceutical granules using X-ray micro-computed tomography, Raman microscopy and infrared spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76, 498-506.
- CSM Instruments for Advanced Mechanical Surface Testing. *Handbook on Instrumented Indentation*, pp 86.
- De Beer, T.R.M., Bodson, C., Dejaegher, B., Walczak, B., Vercruyssen, P., Burggraeve, A., Lemos, A., Delattre, L., Vander Heyden, Y., Remon, J.P., Vervaet, C., Baeyens, W.R.G., 2008a. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48, 772-779.
- De Beer, T.R.M., Vercruyssen, P., Burggraeve, A., Quinten, T., Ouyang, J., Zhang, X., Vervaet, C., Remon, J.P., Baeyens, W.R.G., 2008b. In-Line and Real-Time Process Monitoring of a Freeze Drying Process Using Raman and NIR Spectroscopy as Complementary Process Analytical Technology (PAT) Tools. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98 (9), 3430-3446.

- De Beer, T., Burggraeve, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J.P., Vervaet, C., 2011. Near Infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *International Journal of Pharmaceutics* 417 (1-2), 32-47.
- Domike, R., Ngai, S., Cooney, C.L., 2010. Light induced fluorescence for predicting API content in tablets: Sampling and error. *International Journal of Pharmaceutics* 391, 13-20.
- Eckersley, S.T., Rudin, A., 1990. Mechanism of film formation from polymer latexes. *Journal of coatings technology* 62 (780), 89-100.
- Eilers, P., 2004. Asymetric Least Squares. *Analytical Chemistry* 76, 404-411.
- El-Hagrasy, A.S., Chang, S.Y., Desai, D., Kiang, S., 2006a. Application of Raman spectroscopy for quantitative in-line monitoring of tablet coating. *American Pharmaceutical Review* Janv./Feb..
- El-Hagrasy, A.S., Chang, S.Y., Desai, D., Kiang, S., 2006b. Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets: assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 1 (1), 37-42.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Human Medicines Evaluation Units, Committee for proprietary medicinal products (CPMP), 1999. Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality).
- Farber, L., Tardos, G., Michaels, J.N., 2003. Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules. *Powder Technology* 132, 57-63.
- Felton, L.A., McGinity, J.W., 1997. Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts. *International Journal of Pharmaceutics* 154, 167-178.
- Fitzgerald, A.J., Cole, B.E., Taday, P.F., 2005. Non-destructive analysis of tablet coating thickness using Terahertz Pulsed Imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (1), 177-183.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry, 2004. PAT - A Framework For Innovative Pharmaceutical, Development, Manufacturing and Quality Assurance.
- Freitas, M.P., Sabadin, A., Silva, L.M., Giannotti, F.M., do Couto, D.A., Tonhi, E., Medeiros, R.S., Coco, G.L., Russo, V.F.T., Martins, J.A., 2005. Prediction of drug dissolution profiles from tablets using NIR diffuse reflectance spectroscopy: a rapid and nondestructive method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 39, 17-21.
- Frohoff-Hülsmann, M.A., Schmitz, A., Lippold, B.C., 1999a. Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets. I. Drug release rates from coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 177 (1), 69-82.

- Frohoff-Hülsmann, M.A., Lippold, B.C., McGinity, J.W., 1999b. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydropropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 48, 67-35.
- Gendrin, C., Roggo, Y., Spiegel, C., Collet, C., 2008. Monitoring galenical process development by near infrared chemical imaging: One case study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 68 (3), 828-837.
- Gilligan, C.A., Wan Po, A.L., 1991. Factors affecting drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion. *International Journal of Pharmaceutics* 73, 51-68.
- Grohgan, H., Gildemyn, D., Skibsted, E., Flink, J.M., Rantanen, J., 2010. Towards a robust water content determination of freeze-dried samples by near-infrared spectroscopy. *Analytica Chimica Acta* 676, 34-40.
- Guma, N.C., Kale, K., Morris, K.R., 1997. Investigation of film curing stages by dielectric analysis and physical characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86 (3), 329-334.
- Hansuld, E.M., Briens, L., McCann, J.A.B., Sayani, A., 2009. Audible acoustics in high-shear wet granulation: Application of frequency filtering. *International Journal of Pharmaceutics* 378, 37-44.
- Heckötter, U.M., Larsson, A., Sriamornsak, P., Kumpugdee-Vollrath, M., 2011. Effect of annealing time and addition of lactose on release of a model substance from Eudragit® RS coated pellets produced by a fluidized bed coater. *Chemical Engineering Research and Design* 89 (6), 697-705.
- Ho, L., Müller, R., Römer, M., Gordon, K., Heinämäki, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Strachan, C., Taday, P., Zeitler, J., 2007. Analysis of sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging. *Journal of Controlled Release* 119, 253-261.
- Ho, L., Müller, R., Römer, M., Gordon, K., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Taday, P., Zeitler, J., 2008. Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance. *Journal of Controlled Release* 127, 79-87.
- Ho, L., Cuppok, Y., Muschert, S., Gordon, K.C., Pepper, M., Shen, Y., Siepmann, F., Siepmann, J., Taday, P.F., Rades, T., 2009a. Effects of film coating thickness and drug layer uniformity on in vitro drug release from sustained-release coated pellets: A case study using terahertz pulse imaging. *International Journal of Pharmaceutics* 382 (1-2), 151-159.



- Ho, L., Müller, R., Gordon, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Taday, P., Zeitler, J., 2009b. Monitoring the film coating unit operation and predicting drug dissolution using Terahertz Pulsed Imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (12), 4866-4876.
- Ho, L., Müller, R., Gordon, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Taday, P., Zeitler, J., 2009c. Terahertz Pulsed Imaging as an analytical tool for sustained-release tablet film coating. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71, 117-123.
- Ho, L., Müller, R., Krüger, C., Gordon, J., Kleinebudde, P., Pepper, M., Rades, T., Shen, Y., Taday, P., Zeitler, J., 2010. Investigating dissolution performance critical areas on coated tablets: A case study using Terahertz Pulsed Imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (1), 392-402.
- Holzhauser, C.V., Mühlhaus, R., Menezes, J.C., Lochmann, D., Reich, G., 2010. Monitoring the film coating process of tablets by in-line Near Infrared Spectroscopy (NIRS): a versatile tool for PAT & Quality by Design. Poster. 7<sup>th</sup> world meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APV, Malta.
- Huang, J., Kaul, G., Hernandez, P., Wong, V., Bradley, D., Nagu, A., O'Grady, D., 2010. A PAT approach to improve process understanding of high shear wet granulation through in-line particle measurement using FBRM C35. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, 3205-3212.
- Hsu, S.L., 2006. Raman spectroscopic analysis of drug delivery systems. *American Pharmaceutical Review* sept./oct..
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2009. *Pharmaceutical Development Q8 (R2)*.
- Jestel, N.L., 2005. Raman Spectroscopy. In: Bakeev, K.A., *Process Analytical Technology: Spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK, 133-169.
- Karande, A.D., Heng, P.W.S., Liew, C.V., 2010. In-line quantification of micronized drug and excipients in tablets by near infrared (NIR) spectroscopy: Real time monitoring of tableting process. *International Journal of Pharmaceutics* 396, 63-74.
- Kauffman, J.F., Dellibovi, M., Cunnigam, C.R., 2007. Raman spectroscopy of coated pharmaceutical tablets and physical models for multivariate calibration to tablet coating thickness. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 43, 39-48.
- Keddie, J.L., 1997. Film formation of latex. *Materials Science and Engineering* 21 (3), 101-170.

- Kiil, S., 2006. Drying of latex films and coating: reconsidering the fundamental mechanism. *Progress in Organic Coatings* 57, 236-250.
- Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1995. Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 13, 1273-1281.
- Kirsch, J.D., Drennen, J.K., 1996. Near-Infrared Spectroscopic monitoring of the film coating process. *Pharmaceutical Research* 13, 234-237.
- Koller, D.M., Hanneschläger, G., Leitner, M., Khinast, J.G., 2011. Non-destructive analysis of tablet coatings with optical coherence tomography. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 44 (1-2), 142-148.
- Körber, K., Hoffart, V., Walther, M., Macrae, R.J., Bodmeier, R., 2010. Effect of unconventional curing conditions and storage on pellets coated with Aquacoat ECD. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 36 (2), 190-199.
- Kranz, H., Gutsche, S., 2009. Evaluation of the drug release patterns and long term stability of aqueous and organic coated pellets by using blends of enteric and gastrointestinal insoluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 308, 112-119.
- Kucera, S.A., Felton, L.A., McGinty, J.W., 2008. Physical aging of polymers and its effect on the stability of solid oral dosage forms. In: McGinty, J.W., Felton, L.A., *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Third edition, Informa Healthcare, New York, 445-474.
- Laksmana, F.L., Van Vliet, L.J., Hartman Kok, P.J.A., Vromans, H., Frijlink, H.W., Van der Voort Maarschalk, K., 2009. Quantitative image analysis for evaluating the coating thickness and pore distribution in coated small particles. *Pharmaceutical Research* 26 (4), 965-976.
- Lee, M.J., Park, C.R., Kim, A.Y., Kwon, B.S., Bang, K.H., Cho, Y.S., Jeong, M.Y., Choi, G.J., 2010. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, 325-335.
- Lee, M.J., Seo, D.Y., Lee, H.C., Wang, I.C., Kim, W.S., Jeong, M.Y., Choi, G.J., 2011. In-line NIR quantification of film thickness on pharmaceutical pellets during a fluid bed coating process. *International Journal of Pharmaceutics* 403 (1-2), 66-72.
- Li, H., Liang, Y., Xu, Q., 2009. Support vector machines and its applications in chemistry. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 95, 188-198.
- Liew, C.V., Karande, A.D., Heng, P.W.S., 2010. In-line quantification of drug and excipients in cohesive powder blends by near infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics* 368, 138-148.

- Lim, H., Dave, V.S., Kidder, L., Lewis, N.E., Fahmy, R., Hoag, S.W., 2011. Assessment of the critical factors affecting the porosity of roller compacted ribbons and the feasibility of using NIR chemical imaging to evaluate the porosity distribution. *International Journal of Pharmaceutics* 410, 1-8.
- Lippold, B.C., Monells Pages, R., 2001. Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coating from aqueous polymer dispersions. *Pharmazie* 56, 5-17.
- Liu, J., Williams III, O.R., 2002. Properties of heat-humidity cured cellulose acetate phthalate free films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 17, 31-41.
- Lorck, C.A., Grunenberg, P.C., Jünger, H., Läicher, A., 1997. Influence of process parameters on sustained-release theophylline pellets coated with aqueous polymer dispersions and organic solvent-based polymer solutions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 43 (2), 149-157.
- Lourenço, V., Herdling, T., Reich, G., Menezes, J.C., Lochmann, D., 2011. Combining microwave resonance technology to multivariate data analysis as a novel PAT tool to improve process understanding in fluid bed granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 78 (3), 513-521.
- Luypaert, J., Massart, D.L., Vander Heyden Y., 2007. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. *Talanta* 72, 865-883.
- Madamba, M.C., Mullet, W.M., Debnath, S., Kwong, E., 2007. Characterization of tablet film coatings using a laser-Induced Breakdown Spectroscopic technique. *AAPS PharmSciTech* 8 (4), E1-E7.
- Malaterre, V., Pedersen, M., Ogorka, J., Gurny, R., Loggia, N., Taday, P.T., 2009. Terahertz pulsed imaging, a novel process analytical tool to investigate the coating characteristics of push-pull osmotic systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 74, 21-25.
- Mantanus, J., Ziémons, E., Rozet, E., Streeel, B., Klinkenberg, R., Evrard, B., Rantanen, J., Hubert, P., 2010. Building the quality into pellet manufacturing environment - Feasibility study and validation of an in-line quantitative near infrared (NIR) method. *Talanta* 83, 305-311.
- Maurer, L., Leuenberger, H., 2009a. Applications of near infrared spectroscopy in the full-scale manufacturing of pharmaceutical solid dosage forms. *Pharmaceutical Industries* 71 (4), 672-678.
- Maurer, L., Leuenberger, H., 2009b. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 370, 8-16.

- May, R.K., Evans, M.J., Zhong, S., Warr, I., Gladden, L.F., Shen, Y., Zeitler, J.A., 2010. Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (4), 1534-1544.
- McGintiy, J.W., Felton, L.A., 2008. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Third edition, Informa Healthcare, New York, pp 488.
- Mendoza-Romero, L., Pinon-Segundo, E., Nava-Arzaluz, M.G., Ganem-Quintanar, A., Cordero-Sanchez, S., Quintanar-Guerrero, D., 2009. Comparison of pharmaceutical films prepared from aqueous polymeric dispersions using the cast method and the spraying technique. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 337, 109-116.
- Moes, J.J., Ruijken, M.M., Gout, E., Frijlink, H.W., Ugwoke, M.I., 2008. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR Spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. *International Journal of Pharmaceutics* 357, 108-118.
- Morita, T., Ishii, T., Sato, T., Terashita, K., Riermeier, T., 2009. Detection of curing via NIR shown for Eudragit<sup>®</sup> RL/RS 30D. Poster. AAPS Annual Meeting and Exposition, American Association of Pharmaceutical Scientists, Los Angeles, USA.
- Mounaix, P., 2010. Spectro-imagerie térahertz – Voir autrement. *Techniques de l'ingénieur RE* 143.
- Mowery, M.D., Sing, R., Kirsch, J., Razaghi, A., Béchar, S., Reed, R.A., 2002. Rapid at-line analysis of coating thickness and uniformity on tablets using laser induced breakdown spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 28, 935-943.
- Možina, M., Tomaževič, D., Leben, S., Pernuš, F., Likar, B., 2010. Digital imaging as a process analytical technology tool for fluid-bed pellet coating process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 41 (1), 156-162.
- Müller, J., Knop, J., Thies, J., Uerpmann, C., Kleinebudde, P., 2010a. Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating. *Drug development and Industrial Pharmacy* 36 (2), 234-243.
- Müller, J., Knop, J., Wirges, M., Kleinebudde, P., 2010b. Validation of Raman spectroscopic procedures in agreement with ICH guideline Q2 with considering the transfer to real time monitoring of a tablet coating process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 53 (4), 884-894.
- Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J., 2008. Optimization of the curing conditions for aqueous ethylcellulose-based film coating. Poster. AAPS Annual Meeting and Exposition, American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, USA.

- Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Siepmann, J., 2011. Dynamic and static curing of ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer film coating. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical* 78 (3), 455-461.
- Naelapää, K., Veski, P., Pedersen, J.G., Anov, D., Jorgensen, P., Kristensen, H.G., Bertelsen, P., 2007. Acoustic monitoring of a fluidized bed coating process. *International Journal of Pharmaceutics* 332, 90-97.
- Naes, T., Isaksson, T., Fearn, T., Davies, T., 2002. A user-friendly guide to multivariate calibration and classification. NIR publications, Chichester, pp 344.
- Novitom. <http://www.novitom.fr/moyens-techniques-8/microtomographie-aux-rayons-x.html> (Accessed Aug. 2011).
- Obara, S., McGinity, J.W., 1994. Properties of free films prepared from aqueous polymers by a spraying technique. *Pharmaceutical Research* 11 (11), 1562-1567.
- Oliver, W.C., Pharr, G.M., 1992. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *Journal of Materials Research* 7 (6), 1564-1583.
- Osborne, B.G., Fearn, T., Hindle, P.H., 1993. Practical NIR spectroscopy with applications in food and beverage analysis. Second edition, Longman Group, pp 227.
- Parikh, N.H., Porter, S.C., Rohera, B.D., 1993. Aqueous ethylcellulose dispersion of ethylcellulose. I. Evaluation of coating process variable. *Pharmaceutical Research* 10 (4), 525-534.
- Peinado, A., Hammond, J., Scott, A., 2011. Development, validation and transfer of a Near Infrared method to determine in-line the end point of a fluidized drying process for commercial production batches of an approved oral solid dose pharmaceutical product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 54, 13-20.
- Perez-Ramos, J., Findlay, W., Peck, G., Morris, K., 2005. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurement. *AAPS PharmSciTech* 6 (1), Article 20, E127-E136.
- Perfetti, G., Arfsten, J., Kwade, A., Wildeboer, W.J., Meesters, G.M.H., 2010a. Repeated impacts tests and nanoindentation as complementary tools for mechanical characterization of polymer-coated particles. *Journal of Applied Polymer Science* 118, 790-804.
- Perfetti, G., Jansen, K.M.B., Wildeboer, W.J., van Hee, P., Meesters, G.M.H., 2010b. Characterization of physical and viscoelastic properties of polymer films for coating applications under different temperature of drying and storage. *International Journal of Pharmaceutics* 384, 109-119.

- Perfetti, G., Van de Castele, E., Rieger, B., Wildeboer, W. J., Meesters, G.M.H., 2010c. X-ray micro tomography and image analysis as complementary methods for morphological characterization and coating thickness measurement of coated particles. *Advanced Powder Technology* 21, 663-675.
- Porter, S.C., 1989. Controlled-release film coating based on ethylcellulose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 15 (10), 1495-1521.
- Porter, S., Sackett, G., Liu, L., 2009. Development, optimization and scale-up of process parameters: pan coating. In: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. First edition, Academic Press, New York, 761- 805.
- Porter, S.C., Felton, L.A., 2010. Techniques to assess film coatings and evaluated film-coated products. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 36 (2), 128-142.
- Puchert, T., Holzhauser, C.V., Menezes, J.C., Lochmann, D., Reich, G., 2011. A new PAT/QbD approach for the determination of blend homogeneity: combination of on-line NIRS analysis with PC Scores Distance Analysis (PC-SDA). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 78, 173-182.
- Rajalahti, T., Kvalheim, O.M., 2011. Multivariate data analysis in pharmaceutics: A tutorial review. *International Journal of Pharmaceutics* 417 (1-2), 280-290.
- Rantanen, J., Wikström, H., Turner, R., Taylor, L.S., 2005. Use of in-line near infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes. *Analytical Chemistry* 77, 556-563.
- Rantanen, J., 2007. Process analytical applications of Raman spectroscopy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59, 171-177.
- Räsänen, E., Sandler, N., 2007. Near Infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59, 147-159.
- Reich, G., 2005. Near Infrared Spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical application. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 1109-1143.
- Ringqvist, A., Taylor, L.S., Ekelund, K., Ragnarsson, G., Engström, S., Axelsson, A., 2003. Atomic force microscopy analysis and confocal Raman microimaging of coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 267, 35-47.
- Roggo, Y., Jent, N., Edmond, A., Chalus, P., Ulmschneider, M., 2005. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 61, 100-110.

- Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., Jent, N., 2007. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 44 (3), 683-700.
- Rohera, B.D., Parikh, N.H., 2002. Influence of type and level of water-soluble additives on drug release and surface and mechanical properties of Surelease<sup>®</sup> films. *Pharmaceutical Development and Technology* 7 (4), 421-432.
- Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., Yliruusi, J., 2008. Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 9 (4), 1047-1053.
- Romero-Torres, S., Perez-Ramos, J.D., Morris, K.R., Grant, E.R., 2005. Raman spectroscopic measurement of tablet-to-tablet coating variability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 38, 270-274.
- Romero-Torres, S., Perez-Ramos, J.D., Morris, K.R., Grant, E.R., 2006. Raman spectroscopy for tablet coating thickness quantification and coating characterization in the presence of strong fluorescent interference. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 41, 811-819.
- Rosa, S.S., Barata, P.A., Martins, J.M., Menezes, J.C., 2008. Development and validation of a method for active drug identification and content determination of ranitidine in pharmaceutical products using near-infrared reflectance spectroscopy: A parametric release approach. *Talanta* 75 (3), 725-733.
- Ruotsalainen, M., Heinamaki, J., Taipale, K., Yliruusi, J., 2003. Influence of the aqueous film coating process on the properties and stability of tablets containing a moisture-labile drug. *Pharmaceutical Development and Technology* 8 (4), 443-451.
- Saerens, L., Dierickx, L., Lenain, B., Vervaet, C., Remon, J.P., De Beer, T., 2011. Raman spectroscopy for the in-line polymer-drug quantification and solid state characterization during a pharmaceutical hot-melt extrusion process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (4), 660-666.
- Savitzky, A., Golay, M.J., 1964. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry* 36, 1627-1639.
- Seitavuopio, P., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2003. Tablet surface characterization by various imaging techniques. Note. *International Journal of Pharmaceutics* 254, 281-286.
- Seitavuopio, P., Heinämäki, J., Rantanen, J., Yliruusi, J., 2006. Monitoring tablet surface roughness during the film coating process. *AAPS PharmSciTech* 7 (2), Article 31, E1-E6.

- Server, N.E., Warman, M., Mackey, S., Dziki, W., Jiang, M., 2009. Process Analytical Technology in Solid Dosage Development and Manufacturing. In: Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G.G.Z., Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. First edition, Academic Press, New York, 827- 841.
- Shah, R.B., M.A. Tawakkul, Khan, M.A., 2007. Process Analytical Technology: chemometric analysis of Raman and Near Infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (5), 1356-1365.
- Shen, Y.C., 2011. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging for pharmaceutical applications: A review. *International Journal of Pharmaceutics* 417 (1-2), 48-60.
- Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R., Bodmeier, R., 2006. Aqueous HPMCAS coatings: Effects of formulation and processing parameters on drug release and mass transport mechanisms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 63 (3), 262-269.
- Siepmann, F., Hoffmann, A., Leclercq, B., Carlin, B., Siepmann, J., 2007. How to adjust desired drug release pattern from ethylcellulose coated dosage forms. *Journal of Controlled Release* 119, 182-189.
- Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R.J., Bodmeier, R., 2008. Polymer blends for controlled release coatings. Review. *Journal of Controlled Release* 125, 1-15.
- Sinka, I.C., Burch, S.F., Tweed, J.H., Cunningham, J.C., 2004. Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography. *International Journal of Pharmaceutics* 271, 215-224.
- Socrates, G., 2010. Infrared and Raman characteristic group frequencies, Tables and Charts, third edition, John Wiley and Sons, Ltd, pp 347.
- Spencer, J.A., Gao, Z., Moore, T., Buhse, L.F., Taday, P.F., Newnham, D.A., Shen, Y., Portieri, A., Husain, A., 2008. Delayed release tablet dissolution related to coating thickness by Terahertz Pulsed Image mapping. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97, 1543-1550.
- Steward, P.A., Hearn, J., Wilkinson, M.C., 2000. An overview of polymer latex film formation and properties. *Advances in Colloidal and Interface Science* 86, 165-267.
- Sulub, Y., Konigsberger, M., Cheney, J., 2011. Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55, 429-434.
- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008a. Quality by Design, Part I: Application of NIR Spectroscopy to monitor tablet manufacturing process. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (9), 4040-4051.



- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008b. Quality by Design, Part II: application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (9), 4052-4066.
- Tabasi, S.H., Fahmy, R., Bensley, D., O'Brien, C., Hoag, S.W., 2008c. Quality by design, part III: study of curing process of sustained release coated products using NIR spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (9), 4067-4089.
- Thissen, U., Pepers, M., Üstün, B., Melssen, W.J., Buydens, L.M.C., 2004. Comparing support vector machines to PLS for spectral regression applications. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 73, 169-179.
- Tumuluri, V.S., Kemper, M.S., Lewis, I.R., Prodduturi, S., Majumdar, S., Avery, B.A., Repka, M.A., 2008. Off-line and on-line measurements of drug-loaded hot-melt extruded films using Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics* 357, 77-84.
- Vanarase, A.U., Alcalà, M., Jerez Rozo, J.I., Muzzio, F.J., Romañach, R.J., 2010. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. *Chemical Engineering Science* 65, 5728-5733.
- Vanderhoff, J.W., Tarkowski, H.L., Jenkins, M.C., and Bradford, E.B., 1966. Theoretical consideration of the interfacial forces involved in the coalescence of latex particles. *Journal of Macromolecular Chemistry* 1 (2), 361-397.
- Vankeirsbilck, T., Vercauteren, A., Baeyens, W., Van der Weken, G., Verport, F., Vergote, G., Remon J.P., 2002. Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical applications. *Trends in Analytical Chemistry* 21 (12), 869-877.
- Wesseling, M., Bodmeier, R., 2001. Influence of plasticization time, curing conditions, storage time, and core properties on the drug release from Aquacoat-coated pellets. *Pharmaceutical Development and Technology* 6 (3), 325-331.
- Whitehead, A.J., Page T.F., 1992. Nanoindentation studies of thin film coated systems. *Thin solid films* 220, 277-283.
- Williams, III, R.O., Liu, J., 2001. The influence of plasticizer on heat-humidity curing of cellulose acetate phthalate coated beads. *Pharmaceutical Development and Technology* 6 (4), 607-619.
- Winnik, M.A., 1997. Latex film formation. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2 (2), 192-199.
- Wold, S., Esbensen, K., Geladi P., 1987. Principal Component Analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2, 37-52.

- Wold, S., Sjöström, 1998. Chemometrics, present and future success. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 44, 3-14.
- Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L., 2001. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 58, 109-130.
- Wu, H., Heilweil, E.J., Hussain, A.S., Khan, M.A., 2007. Process analytical technology (PAT): Effects on instrumental and compositional variables on terahertz spectral data quality to characterize pharmaceutical materials and tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 343 (1-2), 148-158.
- Yang, Q.W., 2009. Systèmes polymériques à base de dispersion aqueuse administrés par voie orale pour la libération contrôlée du principe actif. Thèse de doctorat, Université de Lille 2, Lille, France.
- Zeater, M., Roger, J.M., Bellon-Maurel, V., 2005. Robustness of models developed by multivariate calibration. Part II: The influence of pre-processing methods. *Trends in Analytical Chemistry* 24 (5), 437-445.
- Zeitler, J.A., Shen, Y., Baker, C., Taday, P.F., Pepper, M., Rades, T., 2007a. Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (2), 330-340.
- Zeitler, J.A., Taday, P.F., Newnham, D.A., Pepper, M., Gordon, K.C., Rades, T., 2007b. Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting – a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59, 209-223.
- Zeitler, J.A., Gladden, L.F., 2008. *In-vitro* tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71, 2-22.
- Zhao, J., Lui, H., McLean, D.I., Zeng, H., 2007. Automated autofluorescence background subtraction algorithm for biomedical Raman spectroscopy. *Applied Spectroscopy* 61 (11), 1225-1232.
- Zhong, S., Ho, L., May, R.K., Zeitler, J.A., Evans, M., Taday, P.F., Pepper, M., Rades, T., Gordon, K.C., Miller, R. Kleinebudde, P., 2011. Non-destructive quantification of pharmaceutical tablet coatings using terahertz pulsed imaging and optical coherence tomography. *Optics and Lasers in Engineering* 49, 361-365.



## Table des illustrations

*N.B. La liste des tableaux et des figures est organisée en fonction des parties du manuscrit.*

### Introduction

**Figure 1.** Vue d'ensemble de l'organisation du manuscrit..... 21

### Partie I. Etude bibliographique

**Tableau I.1.1-1.** Synthèse de l'utilisation des outils PAT pour le contrôle et le suivi d'opérations unitaires pharmaceutiques..... 28

**Figure I.2.1-1.** Représentation des régions spectrales correspondantes au rayonnement électromagnétique. .... 31

**Figure I.2.1-2.** Modèle anharmonique représentant les transitions vibrationnelles dues à l'absorption du rayonnement par la matière. .... 32

**Figure I.2.1-3.** Illustration des processus de la lumière au contact d'un échantillon. .... 33

**Figure I.2.2-1.** Diagramme de Jablonski : évolution de l'énergie dans le cas du phénomène de diffusion..... 37

**Figure I.2.3-1.** Génération (a) et détection (b) de radiations térahertz pulsées (Cogdill *et al.*, 2006). .... 42

**Figure I.2.3-2.** Représentation schématique du principe de détermination d'épaisseur d'enrobage d'un comprimé par TPI (figure adaptée d'après Shen, 2011). .... 43

**Figure I.2.3-3.** Représentation schématique d'un système d'imagerie térahertz pulsée résolue en temps (Shen, 2011). .... 44

**Figure I.2.3-4.** Cartographie de l'épaisseur d'enrobage, obtenue par TPI, à partir de comprimés prélevés au cours d'une opération d'enrobage, toutes les heures entre 1 et 5 h (May *et al.*, 2010). .... 45

**Figure I.2.4-1.** Exemple de la correction de ligne de base à partir de spectres Raman bruts..... 47

**Figure I.2.4-2.** Exemple du prétraitement SNV à partir de spectres PIR bruts. .... 48

**Figure I.2.4-3.** Exemple des prétraitements dérivée première et dérivée seconde, associés à un lissage, appliqués à des spectres PIR bruts. .... 50

**Figure I.2.4-4.** Principe de l'analyse en composantes principales (Bertrand et Dufour, 2006). 51

<b>Figure I.3.1-1.</b> Mécanisme de formation d'un film à partir d'une dispersion aqueuse de polymère (Winnik, 1997).....	59
<b>Figure I.3.2-1.</b> Intégration schématique d'une sonde PIR <i>in-line</i> à l'intérieur d'une turbine d'enrobage (Perez-Ramos <i>et al.</i> , 2005). .....	68
<b>Figure I.3.2-2.</b> Intégration schématique d'une sonde PIR <i>in-line</i> dans le cas d'un lit d'air fluidisé (Lee <i>et al.</i> , 2011). .....	69
<b>Figure I.3.2-3.</b> Intégration schématique d'une sonde térahertz pour le suivi <i>in-line</i> d'une opération d'enrobage au sein d'une turbine (May <i>et al.</i> , 2010).....	70
<b>Figure I.4.2-1.</b> Empreinte laissée à la surface d'un échantillon par un indenteur de type Berkovich (image de gauche) et par un indenteur de type Vickers (image de droite).....	81
<b>Figure I.4.2-2.</b> Représentation schématique d'une courbe de force / déplacement de l'indenteur, obtenue par nanoindentation. ....	82
<b>Figure I.4.2-3.</b> Schéma de principe de la microtomographie aux rayons X (Novitom). ....	85

## Partie II. Etude expérimentale

### II.1. Suivi *in-line* des attributs qualité critiques au cours d'une opération d'enrobage

<b>Tableau II.1-1.</b> Récapitulatif des paramètres opératoires pour l'intégration de la sonde PIR au cœur d'une turbine d'enrobage. ....	96
---	----

#### II.1.1. Publication I

<b>Table 1.</b> Composition of the coating suspension: manufacturing formula for 1.0 kg of core tablets.....	101
<b>Table 2.</b> Coating process parameters. ....	102
<b>Table 3.</b> PLS calibration model and PLS prediction results for model A (TPI as reference method) and model C (weighing followed by mathematical transformation as reference method).....	109
<b>Fig. 1.</b> Schematic integration of the probe inside a pan coater.....	104
<b>Fig. 2.</b> Second derivative pre-processed NIR spectra of core tablets (dashed line), dried coating suspension (bold dash-dotted line) and coated tablets for various theoretical mass of coating materials: 12 mg (solid line), 25 mg (dash-dotted line), 37 mg (dotted line), (A) in the 1150 - 1210 nm and (B) in the 1360 - 1440 nm NIR regions.....	106

<b>Fig. 3.</b> SNV pre-processed NIR spectra of dried coating suspension (dashed line) and ethylcellulose powder (solid line). .....	107
<b>Fig. 4.</b> PCA scores plot obtained from second derivative transformation of in-line NIR spectra, from one batch. The theoretical mass of coating materials for the collected samples ranged from 12 mg to 37 mg. ....	108
<b>Fig. 5.</b> Superimposition of second derivative pre-processing of dried coating suspension spectral information (dashed line), and PCA loadings plot corresponding to scores on PC2 (solid line).....	108
<b>Fig. 6.</b> PLS results based on in-line NIR spectra and mass of coating materials: model B, (A) calibration, (B) prediction. ....	111
<b>Fig. 7.</b> Real-time monitoring of coating deposit mass: (*) real-time NIR predictions during the pan coating operation and (+) experimental results obtained by weighing.....	111

### **II.1.2. Publication II**

<b>Table 1.</b> Composition of the coating suspension: manufacturing formula for 1 kg of core tablets. ....	123
<b>Table 2.</b> PLS calibration and validation results obtained from in-line NIR spectra and experimental values corresponding to the three dissolution criteria.....	129
<b>Table 3.</b> Real-time NIR calculated values and measured percentages of released drug at 4 h (Model 1), 8 h (Model 2) and 12 h (Model 3), for three collected samples, during an independent coating operation. ....	131
<b>Table 4.</b> Detection of the coating end point: target specifications and acceptable variations for the three dissolution criteria. ....	132
<b>Table 5.</b> Real-time NIR calculated values and measured percentages of released drug at 4 h (Model 1), 8 h (Model 2) and 12 h (Model 3), obtained for samples collected at the coating end point, during two coating operations. ....	132
<b>Fig. 1.</b> Schematic integration of the probe inside a pan coater. ....	124
<b>Fig. 2.</b> Dissolution profiles of uncoated tablets (dotted line) and tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% (▲), 10% (●) and 15% (■) (curing at 60°C for 24h). Error bars correspond to standard deviations of samples from three independent batches.....	126
<b>Fig. 3.</b> SNV pre-processed NIR spectra of core tablets (continuous line) and tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% (dashed line), 10% (dash-dotted line) and 15% (dotted line). Both encircled areas, A and B, indicate NIR spectral regions of interest.	

Subparts A and B represent second derivative pre-processed NIR spectra over the range 1150-1210 nm and 1360-1440 nm, respectively.....	127
<b>Fig. 4.</b> SNV pre-processed NIR spectra of core tablets (continuous line), tablets coated with various percentages of polymer blend: 5% (dashed line), 10% (dash-dotted line) and 15% (dotted line) and ethylcellulose (bold continuous line).....	128
<b>Fig. 5.</b> PLS calibration results for the three dissolution criteria, percentages of released drug at (A) 4 h, (B) 8 h and (C) 12 h. PLS validation results for percentages of released drug at (D) 4 h, (E) 8 h and (F) 12 h. ....	130
<b>Fig. 6.</b> Real-time NIR predicted values (+) and experimental values of drug release, for three different samples (o), at (A) 4 h, (B) 8 h and (C) 12 h, during an independent batch. ....	131

## II.2. Caractérisation et compréhension de l'étape de curing

<b>Tableau II.2-1.</b> Présentation des techniques utilisées pour la caractérisation de l'étape de <i>curing</i> associées à leurs intérêts principaux. ....	144
--	-----

### II.2.1. Publication III

<b>Fig. 1.</b> Effect of curing time on drug release from tablets coated with ethylcellulose:Kollicoat IR <sup>®</sup> 90:10 (10% coating level) and cured inside a pan coater at 60°C and ambient RH. To not overload the figure, standard deviations were not represented but were included between 2 and 4% of released drug. ....	154
<b>Fig. 2.</b> Storage stability of 2 h dynamically cured tablets after 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right) (as indicated on figure)...	155
<b>Fig. 3.</b> Storage stability of 4 h dynamically cured tablets after 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right) (as indicated on figure)...	155
<b>Fig. 4.</b> Representative micro-tomographic images obtained from coated tablets (A) prior to curing and following various dynamic curing times: (B) 0.5 h, (C) 1 h, (D) 2 h, (E) 4 h and (F) 6 h. ....	157
<b>Fig. 5.</b> Pre-processed NIR spectra of coated tablets undergoing dynamic curing until 6 h. Enlarged areas A and B correspond to NIR spectral regions of interest where absorbance varies in a progressive way according to curing time. Arrows indicate the increase in curing time.....	158
<b>Fig. 6.</b> PCA scores plot obtained from pre-processed NIR spectra of uncured tablets and tablets dynamically cured until 6 h.....	159

<b>Fig. 7.</b> Raman spectra of (a) cetyl alcohol, (b) sodium lauryl sulfate, (c) graft copolymer PVA-PEG and (d) triethylcitrate. ....	160
<b>Fig. 8.</b> Raman spectra of (a) ethylcellulose and (b) a dried powdered sample of film coating. Arrows indicate Raman bands related to the presence of other components in coating suspension in addition to ethylcellulose. ....	161
<b>Fig. 9.</b> Evolution of peak area, calculated between 1075 and 1085 $\text{cm}^{-1}$ from Raman spectra as a function of dynamic curing time, ranging from 0 (uncured) to 6 h. Mean area values obtained from 9 spectra, associated to its standard deviation, are represented per curing time. ....	161
<b>Fig. 10.</b> Raman spectra of (a) cetyl alcohol, (b) darker areas and (c) lighter areas corresponding to distinct regions observed on optical microscopic images from uncured tablets (size: 614 x 460 pixels <sup>2</sup> ). ....	163
<b>Fig. 11.</b> X-ray microdiffraction patterns corresponding to inner and outer coating zones, as indicated on the schematic representation of uncured and 4 h dynamically cured coated tablets. ....	164
<b>Fig. 12.</b> X-ray microdiffraction patterns of (a) cetyl alcohol, (b) sodium lauryl sulfate, (c) ethylcellulose, (d) outer and (e) inner coating layers obtained from uncured coated tablets. ....	165
<b>Fig. 13.</b> Qualitative representation of concentration profiles of sodium lauryl sulfate, cetyl alcohol and ethylcellulose as a function of coating thickness, for uncured tablets. ....	166

### **II.2.1. Projet de short communication**

<b>Table 1.</b> Coating formulation for 1.0 kg of core tablets. ....	174
<b>Table 2.</b> Coating process parameters for a partially perforated pan coater (Driacoater 500 <sup>®</sup> , Germany). ....	174
<b>Fig. 1.</b> Storage stability of coated tablets cured for 24 h in static conditions, stored during 18 months under ambient conditions (left) and 6 months under stress conditions (right). ....	177
<b>Fig. 2.</b> Effect of curing conditions on drug release from coated tablets after 24 h of static and 4 h of dynamic curing, both carried out at 60°C and ambient relative humidity. ....	178
<b>Fig. 3.</b> Representative X-ray micro-computed tomographic images obtained from coated tablets after (A) 24 h of curing in an oven and (B) 4 h of curing in a pan coater. ....	179
<b>Fig. 4.</b> 3D reconstructed X-ray micro-computed tomographic images of film coating structure from tablets cured in static conditions for 24 h and 4 h dynamically cured tablets. For comparison, film coating structure from uncured tablets is also shown. ....	179
<b>Fig. 5.</b> PCA scores plot obtained from pre-processed NIR spectra of coated tablets subjected to either 24 h of static curing in an oven or dynamic curing ranging from 0.5 h to 6 h. ....	181



**Fig. 6.** X-ray microdiffraction patterns corresponding to inner (9  $\mu\text{m}$  from the surface) and outer (65  $\mu\text{m}$  from the surface) coating zones for two distinct tablets cured in an oven, as indicated on figure..... 182

### II.2.2. Techniques supplémentaires de caractérisation

**Tableau II.2.2-1.** Récapitulatif des échantillons analysés en fonction des techniques utilisées.. 188

**Tableau II.2.2-2.** Rugosité moyenne arithmétique ( $Ra$ ) calculée à partir des profils de rugosité pour chaque temps et mode de *curing* étudiés..... 194

**Tableau II.2.2-3.** Paramètres mécaniques déterminés à partir des comprimés enrobés avant et après *curing*. .... 198

**Figure II.2.2-1.** Influence du *curing* sur la morphologie de surface des comprimés enrobés : (A) avant *curing*, après un *curing* de (B) 30 min et de (C) 4 h en turbine et de (D) 24 h en étuve..... 191

**Figure II.2.2-2.** Evolution de la rugosité de surface, déterminée par profilométrie optique, en fonction des conditions de *curing*. .... 193

**Figure II.2.2-3.** Evolution de la force appliquée en fonction de la profondeur de pénétration, pour un comprimé enrobé avant *curing*. .... 195

**Figure II.2.2-4.** Evolution de la dureté en fonction de la profondeur de pénétration pour une force appliquée comprise entre 2 et 250 mN. .... 196

**Figure II.2.2-5.** Courbes de charge / décharge obtenues à partir des essais d'indentation en mode quasi-statique effectués sur trois comprimés après un *curing* dynamique de 4 h. La courbe en gras est un exemple de courbe non sélectionnée pour le calcul des propriétés mécaniques.. 197

**Figure II.2.2-6.** Evolution de la teneur en eau en fonction du temps et du mode de *curing*.... 199

## **Partie III. Discussion**

**Tableau III-1.** Synthèse des résultats obtenus à partir des techniques d'investigation pour la caractérisation du *curing*. .... 218

**Figure III-1.** Photographies de la réalisation d'essais par SPIR, en mode *off-line* (gauche) (7 comprimés positionnés sur la sonde de façon à recouvrir la surface de lecture, acquisition réalisée avec un couvercle pour éviter des interférences avec la lumière de la pièce) et en mode *in-line* au cœur d'une turbine d'enrobage (droite). .... 205

- Figure III-2.** Cartographie de l'épaisseur d'enrobage, obtenue par TPI, d'une des deux faces et de la tranche de trois comprimés prélevés après (A) 5%, (B) 10% et (C) 15% (m/m) de dépôt. .... 206
- Figure III-3.** Détermination de l'épaisseur d'enrobage par sélection manuelle à partir d'une image obtenue par MEB (comprimé prélevé après 10% (m/m) de dépôt d'enrobage). .. 207
- Figure III-4.** Visualisation des prédictions des pourcentages de principe actif libéré à 4 h, 8 h et 12 h, à partir de 5 % de dépôt d'enrobage jusqu'à l'arrêt optimal de la pulvérisation. Les valeurs cibles sont représentées par une ligne continue et les marges acceptables par des lignes en pointillé. .... 212
- Figure III-5.** Résumé graphique représentant une partie des résultats de caractérisation du curing dynamique : profils de dissolution et images de microtomographie obtenus à partir de comprimés sans curing et après 4 h de *curing* en turbine, et spectres acquis par SPIR à partir de prélèvements de comprimés au cours du *curing*. .... 216

## **Résumé**

La mise en place de la démarche PAT (*Process Analytical Technology*), initiée par la FDA (*Food and Drug Administration*) s'est développée au cours de ces dernières années, au sein de l'industrie pharmaceutique. Grâce à des contrôles en continu au cœur des procédés de fabrication, elle permet une meilleure compréhension et une maîtrise de la formulation et du procédé, afin d'assurer la qualité finale des médicaments.

A travers ce travail, nous avons mis en place un suivi en temps réel, par spectroscopie proche infrarouge, d'une opération d'enrobage suite à l'intégration d'une sonde à l'intérieur d'une turbine d'enrobage. La quantité d'enrobage, déterminée par une simple et rapide pesée mais néanmoins soumise à la variabilité de la masse des comprimés nus, ainsi que l'épaisseur du film, obtenue avec précision par imagerie térahertz ont servi de valeurs de référence pour calibrer l'information spectrale. Dans les deux cas, ces deux attributs qualité critiques ont été prédits avec de faibles erreurs de prédiction, qui se sont révélées être similaires. Par ailleurs, la prédiction en temps réel des propriétés de dissolution de comprimés prêts à être libérés, à partir de spectres acquis *in-line*, a permis de déterminer l'arrêt optimal de l'opération d'enrobage.

Suite à un enrobage réalisé à partir d'une dispersion aqueuse de polymère une étape supplémentaire de traitement thermique ou *curing* est généralement nécessaire afin de stabiliser le film d'enrobage. Un travail de caractérisation mené à partir de techniques innovantes a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la compréhension des phénomènes impliqués dans la formation du film au cours du *curing*. La caractérisation approfondie de la structure d'enrobage de comprimés soumis à un *curing* en turbine (conditions dynamiques) a mis en évidence la diminution de la porosité, couplée à l'évaporation de l'eau et à une meilleure organisation des chaînes de polymère au cours du *curing*. L'étude de comprimés soumis à un *curing* de référence en étuve durant 24 h (conditions statiques) a confirmé l'obtention d'un film stable après 4 h de *curing* dynamique. De nouveaux phénomènes, indépendants du *curing*, liés à la cristallisation et à la migration de l'alcool cétylique, couplée à la migration du lauryl sulfate de sodium, au sein de la couche d'enrobage ont été détectés au cours de la conservation des comprimés enrobés.

**Mots clés** : enrobage, spectroscopie proche infrarouge, *curing*, *Process Analytical Technology*.

### **LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

EA 4041, Groupe de Chimie Analytique de Paris Sud

### **PÔLE :** CHIMIE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY»

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex