

Complémentarité des techniques de spectroscopie moléculaire

Etudes de cas réels

Patrick BERNARD-MOULIN

Division Spectroscopie Moléculaire

Proprietary & Confidential

L'instrumentation moderne

- *L'objectif des avancées technologiques est de permettre aux scientifiques d'utiliser leur instrumentation pour obtenir plus rapidement et plus confortablement les réponses dont ils ont besoin. Afin de se focaliser sur leur recherche ou leur domaine de compétences.*
- Cet objectif passe notamment par les axes suivants de développement des instruments analytiques
 - Intégration
 - Automatisation
 - Couplages entre techniques: Hyphénation
 - Aides à la prise de décision
 - Miniaturisation

Les 2 axes ici développés

- Intégration : plusieurs domaines de spectroscopie ou plusieurs types d'accessoires sur un même appareil

- Hyphénation: couplage de la spectroscopie avec d'autres techniques analytiques

L'intégration peut aller jusqu'à cette configuration

- Moyen Infrarouge (transmission et ATR)
- Proche IR (sphère d'intégration et fibres optiques)
- IR lointain
- Module Raman(cartographie, screening, multipuits)
- Couplage GC/IR
- Couplage ATG/IR



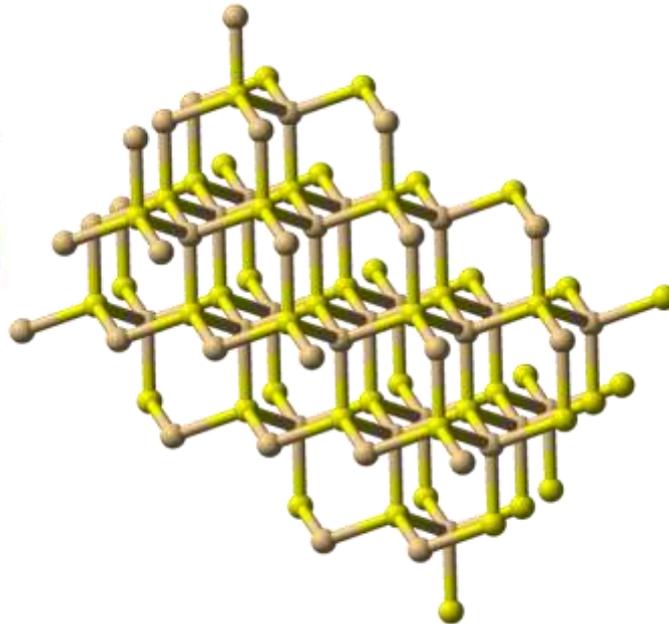
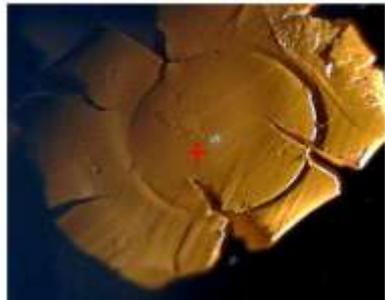
Exemple d'intégration : l'analyse multispectrale

- L'analyse par ATR en infrarouge moyen et lointain améliore la capacité d'interprétation des résultats



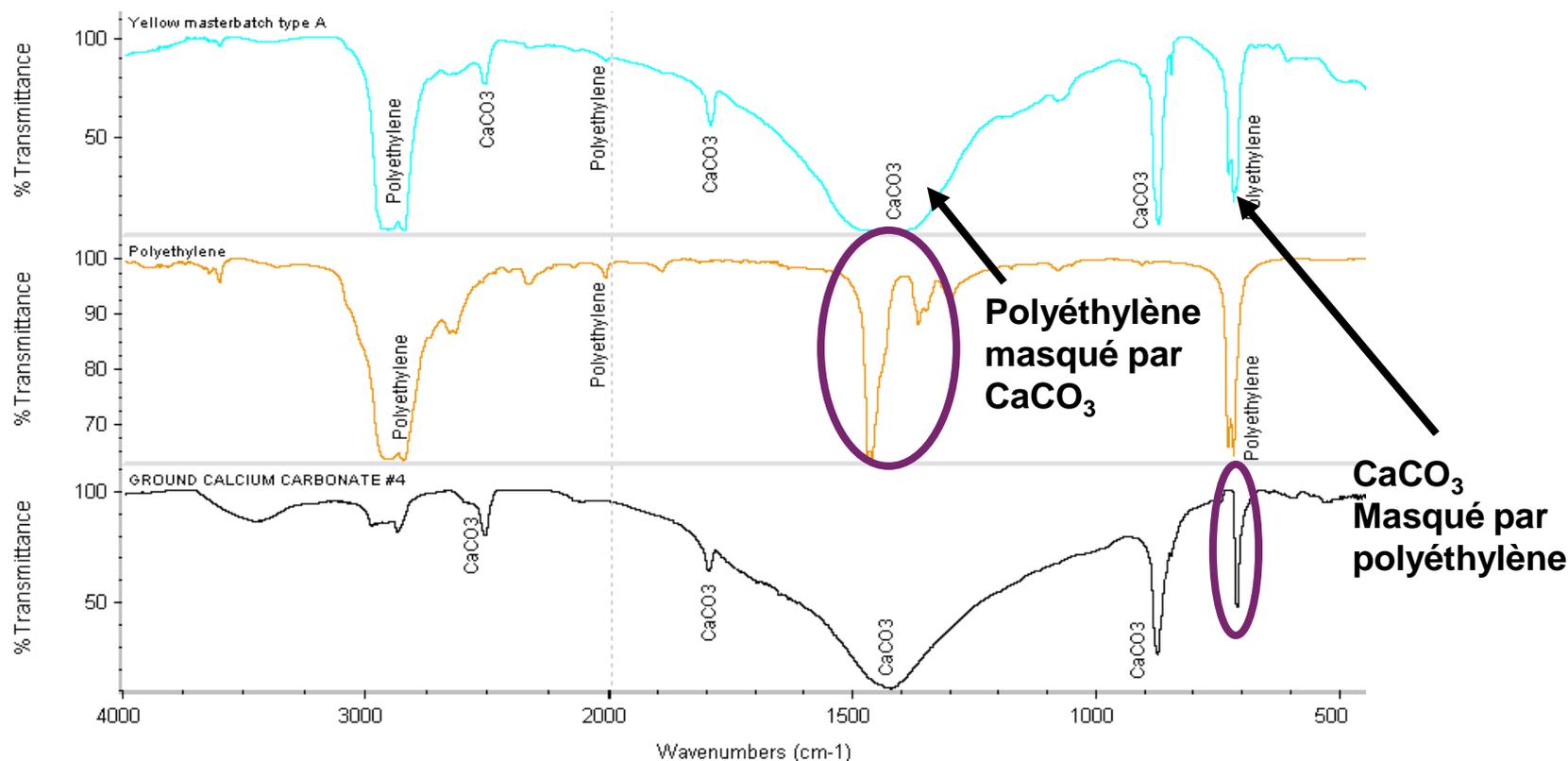
Exemple d'intégration : l'analyse multispectrale

- Les additifs et pigments doivent être analysés pour des raisons de santé
 - Certains pigments sont interdits parce qu'ils sont des métaux lourds(plomb, cadmium)
 - Souvent ces pigments n'ont pas de signature en IR moyen
 - Ils peuvent être détectés en IR lointain
- Exemple d'un polymère jaune obtenu auprès d'un fournisseur
 - Suspicion d'une présence du pigment interdit CdS



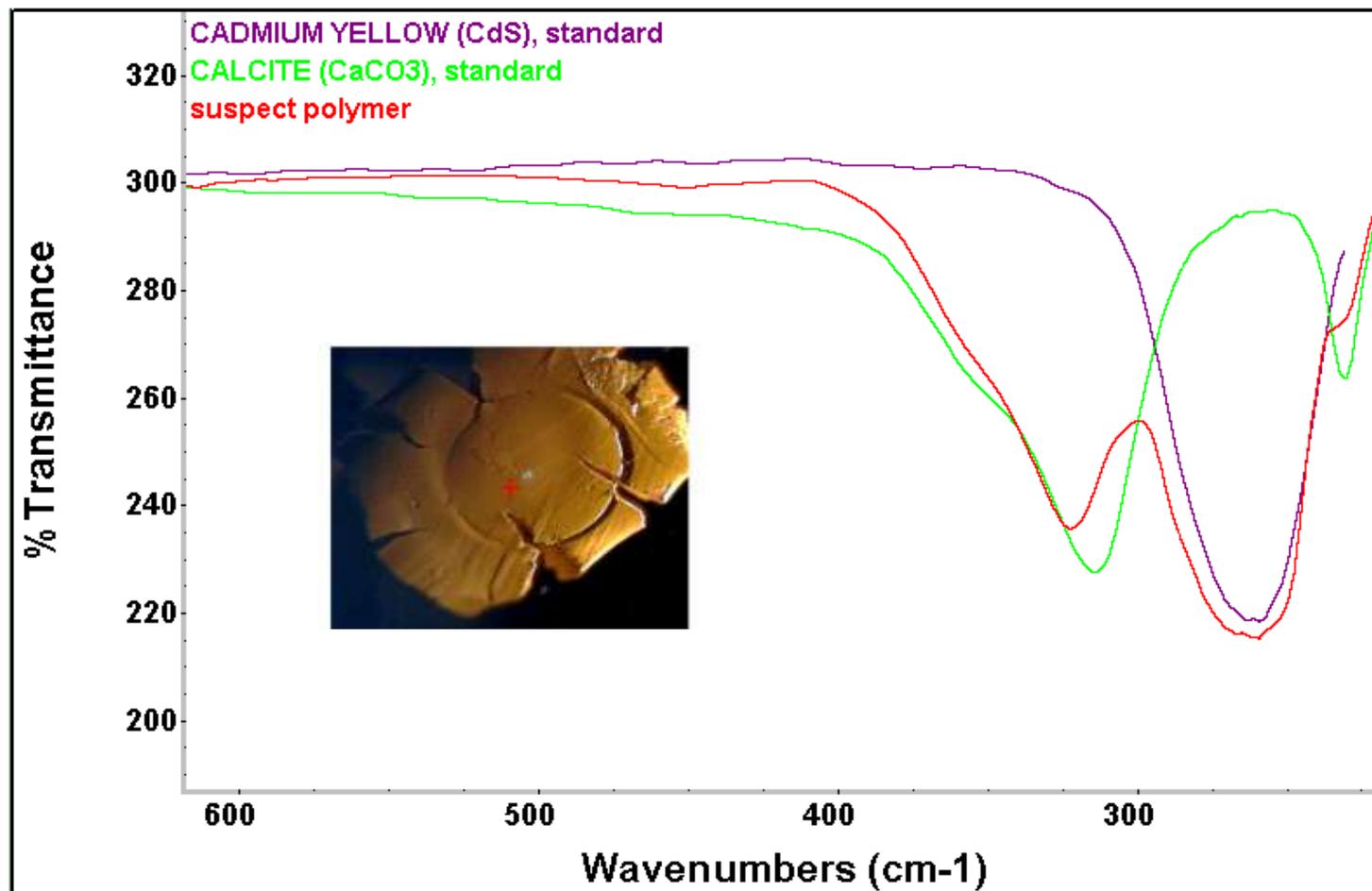
IR lointain : extension de la gamme

- L'analyse en ATR moyen IR ne donne aucune information exploitable
 - Le spectre présente les caractéristiques spectrales du polyéthylène et des matériaux carbonés
 - Il n'y a pas assez d'information pour identifier la présence d'un pigment



IR lointain : extension de la gamme

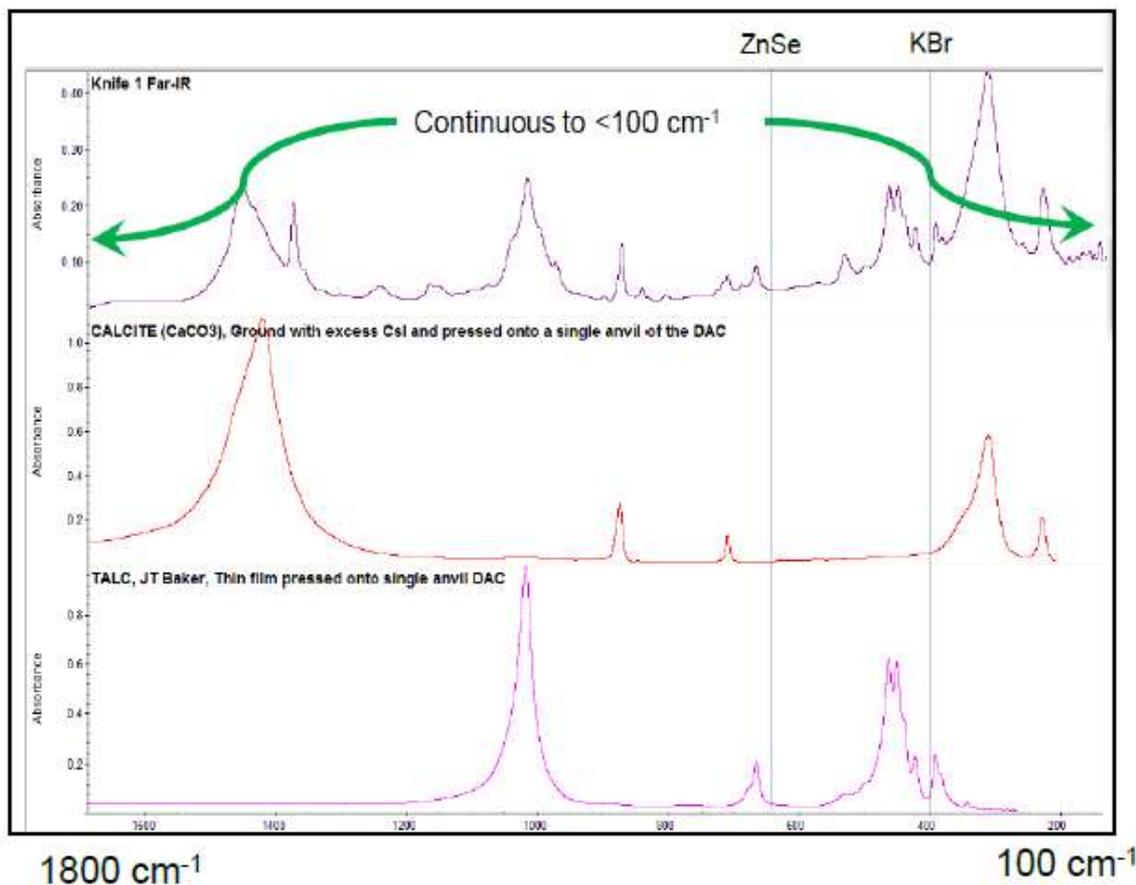
- IR lointain avec ATR diamant
 - Montre la présence d'un pigment Cadmuim

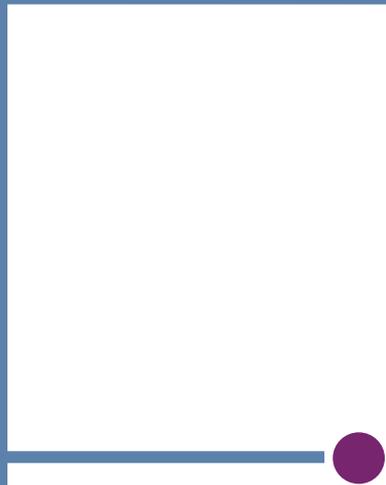


IR lointain : extension de la gamme

- IR lointain sur plastique biodégradable

Reference spectra downloaded from SWGMAT.org website
(Contributed by Washington State Crime Lab)





COUPLAGES

HYPHENATION

Un Trait d'Union

Couplages

- IRTF avec microscope(séparer spatialement pour identifier)



- IRTF Avec ATG(séparer par décomposition pour identifier)



- IRTF avec CG(séparer par temps de rétention pour identifier)



- IRTF avec rhéomètre(traduire à l'échelle moléculaire les contraintes exercées sur un échantillon)

- Proche IRTF ou Raman avec extrusion(qualifier ou quantifier en ligne)



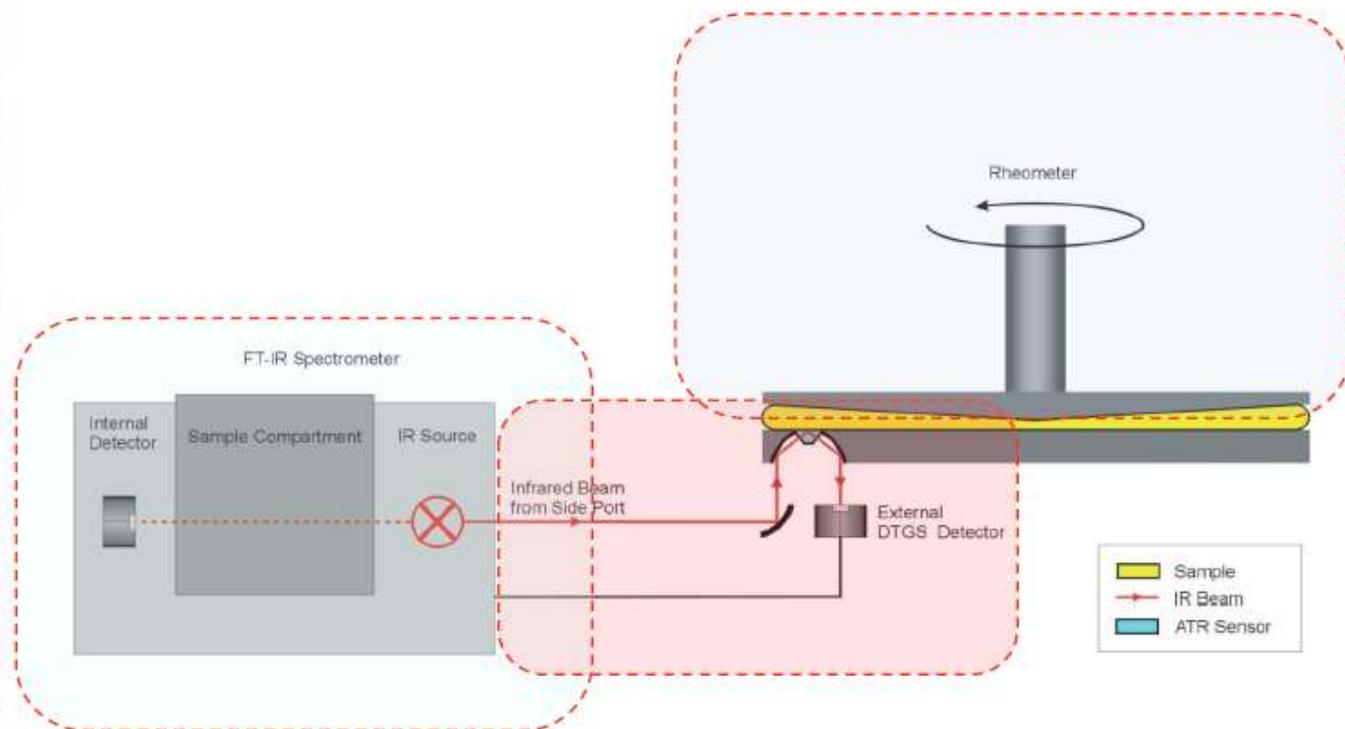
● **Couplage Rhéologie-IRTF**

Couplage en ligne Rhéologie-IRTF

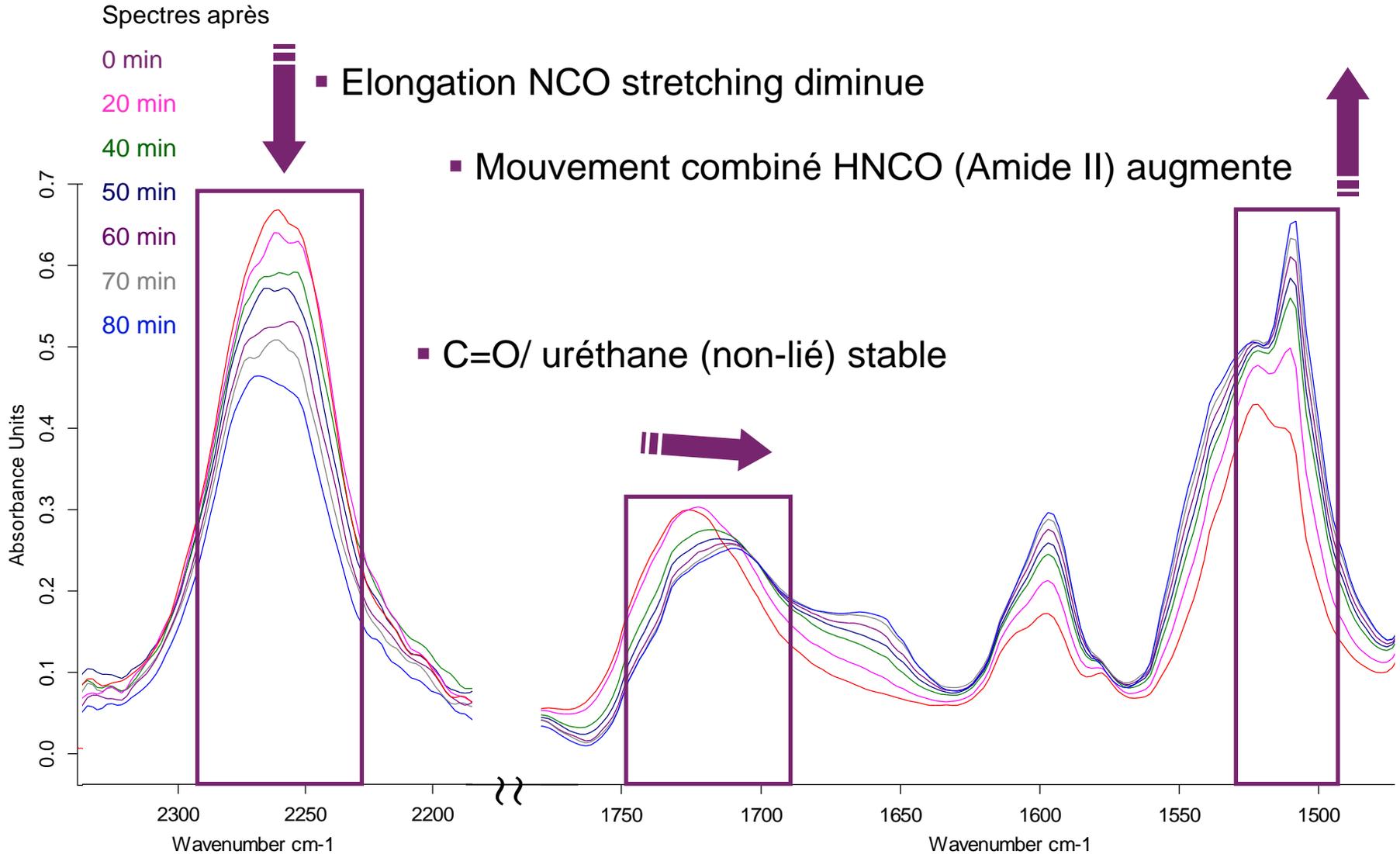
- En combinant les deux , l'orientation moléculaire contrainte, peut être suivie en fonction de la déformation ou du temps.
- En combinant les deux la rhéologie peut être corrélée en ligne avec la chimie “en cours” en fonction du temps, de la température , d'un cisaillement ou d'une déformation.
- La combinaison de l'IRTF et de la rhéologie garantit que c'est exactement le même échantillon qui est analysé par les deux méthodes.
- La combinaison de l'IRTF et de la rhéologie réduit terriblement les temps analytiques.

Le module Rhéonaut

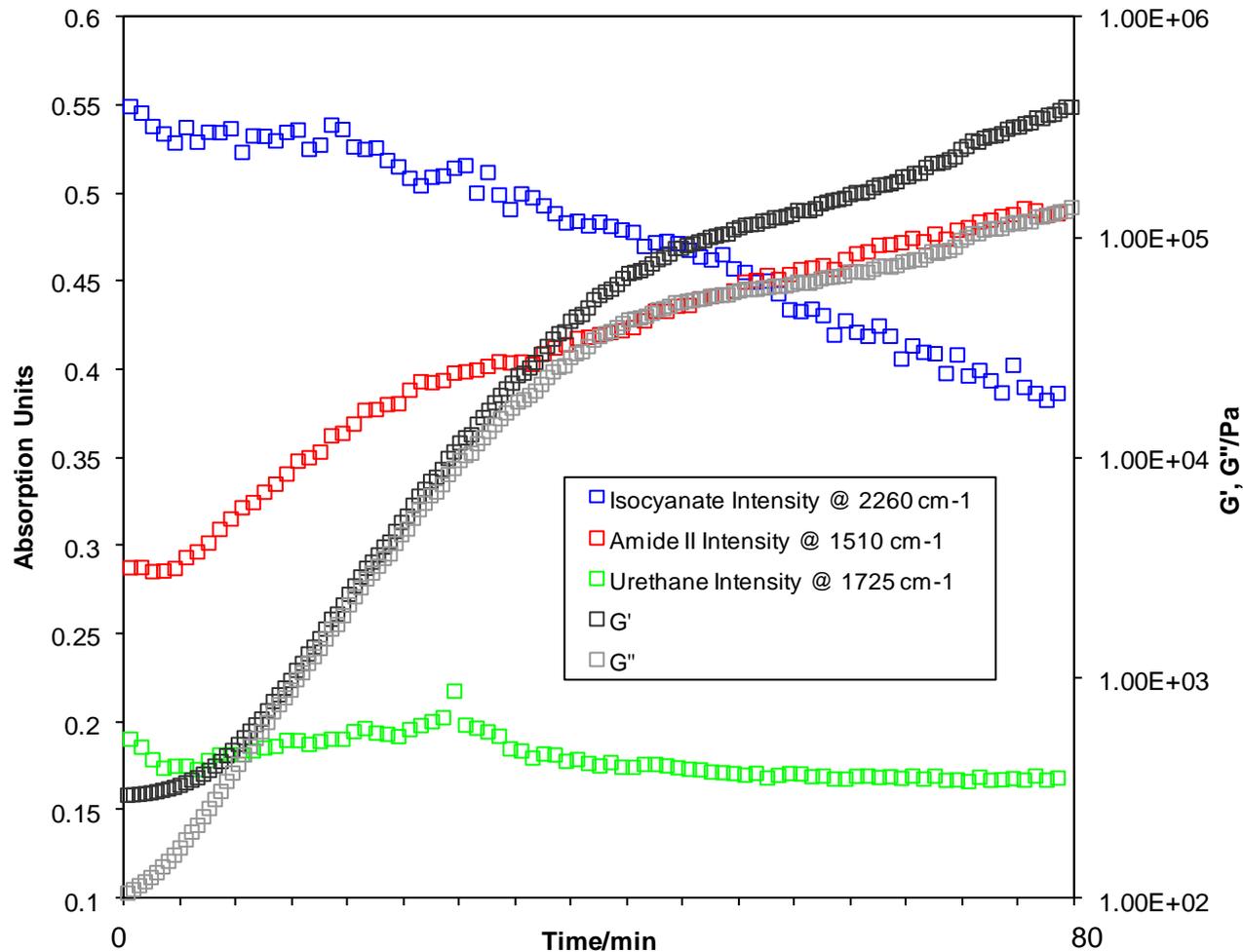
- Acquisitions simultanées
- La vitesse d'acquisition en IRTF dépend de l'application



Réticulation des mousses de polyuréthanes par IR-TF



Mousse de polyuréthanes par IR-TF et cisaillement



- Rhéologie varie clairement en fonction de la chimie
- Augmentation de G' est fonction de la concentration en liaison amide
- Augmentation de G'' fonction de la concentration en bulles d'air
- Réaction "rapide" l'uréthane libre reste à niveau constant

● **Couplage Proche infrarouge Extrusion**

Couplage Extrusion- Proche infrarouge

Sonde en réflexion optimisée pour s'interfacer à la sortie d'une extrudeuse travaillant en continu



Sonde interfacée à un port de sortie standard

Les points possibles d'échantillonnage

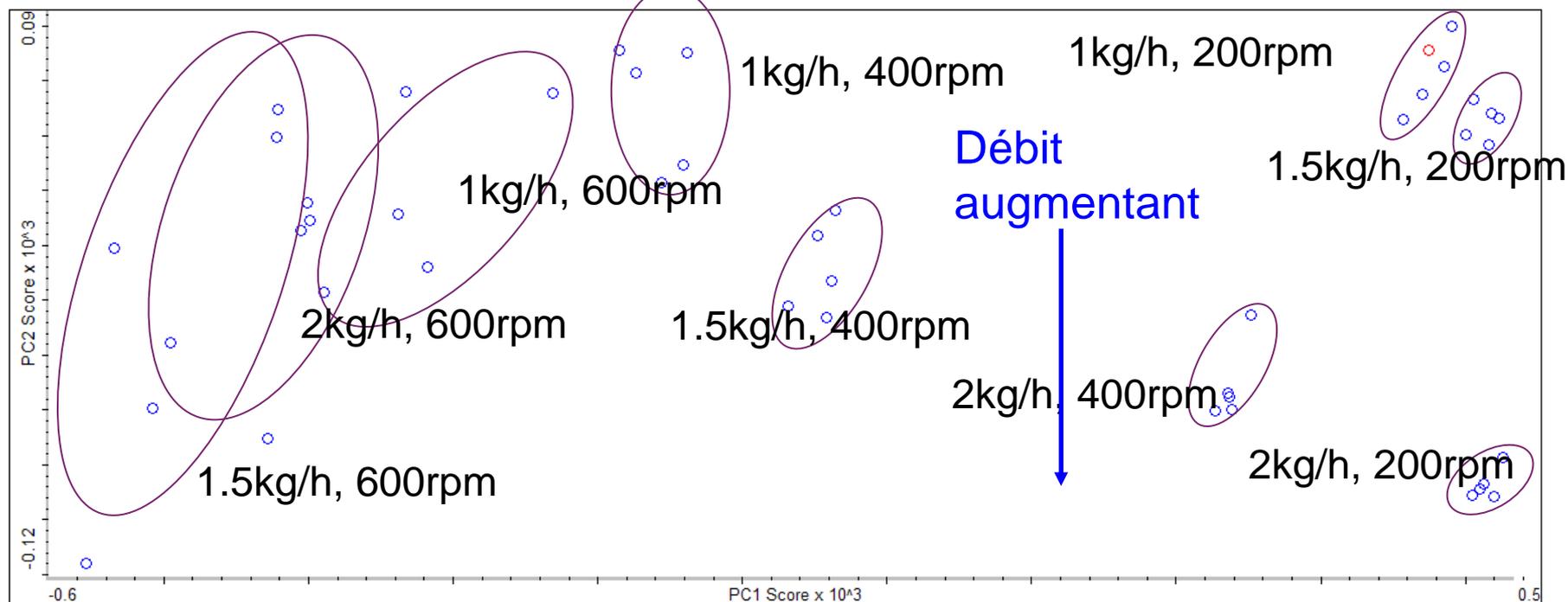


Optimisation des conditions de l'extrusion

Composantes principales avec 5% Ibuprofène

Expérience	Ibuprofène (%)	Débit (Kg/h)	Vitesse (rpm)	Température (°C)
1	5	1	200	160
2	5	1.5	200	160
3	5	2	200	160
4	5	1	400	160
5	5	1.5	400	160
6	5	2	400	160
7	5	1	600	160
8	5	1.5	600	160
9	5	2	600	160

← rpm augmentant(et variabilité)

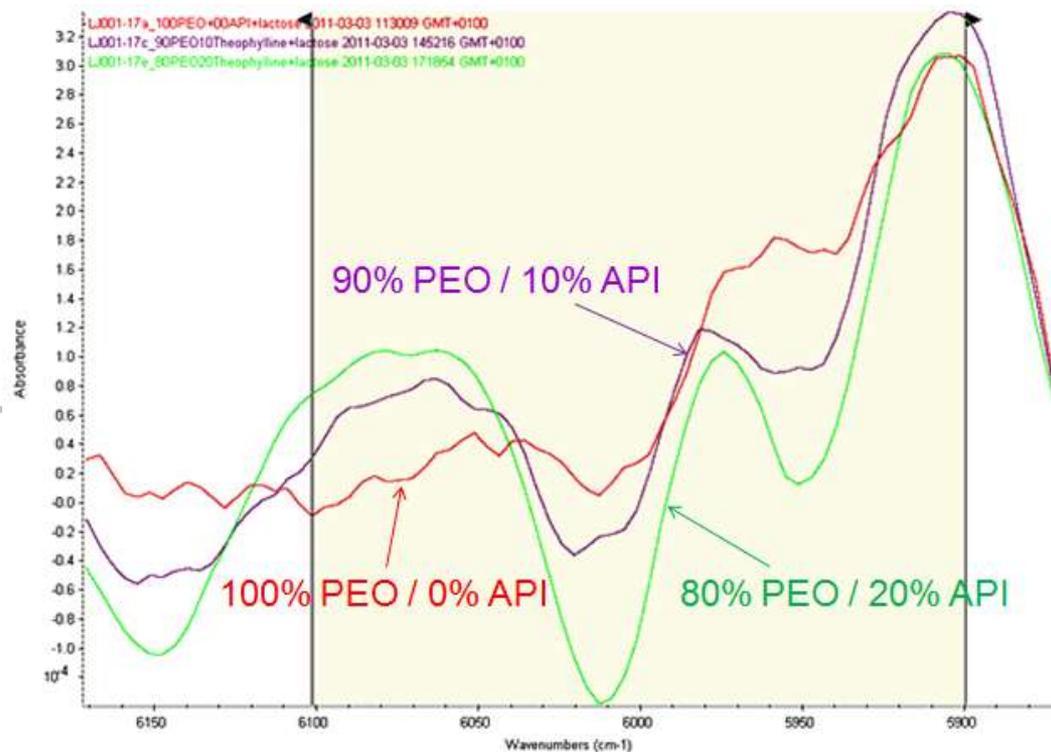
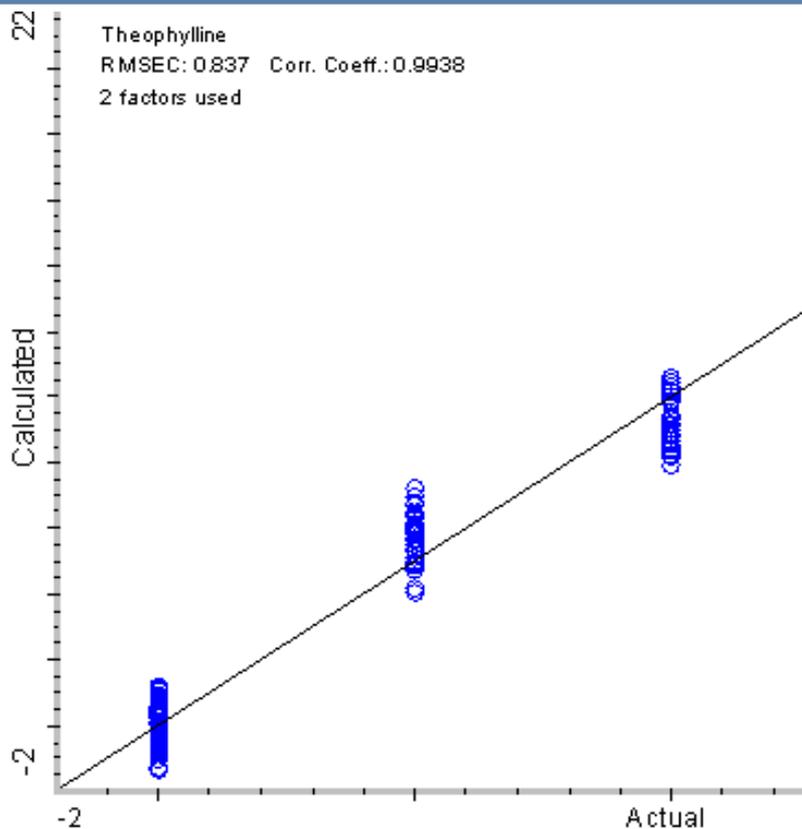


Théophylline dans PEO

Formulation	PEO	Theophylline	Lactose	PEO/Theo.--ratio
U001/17a	89.6	0.0	10.4	100/0
U001/17b	85.1	4.5	10.4	95/5
U001/17c	80.6	9.0	10.4	90/10
U001/17d	76.1	13.4	10.4	85/15
U001/17e	71.6	17.9	10.4	80/20

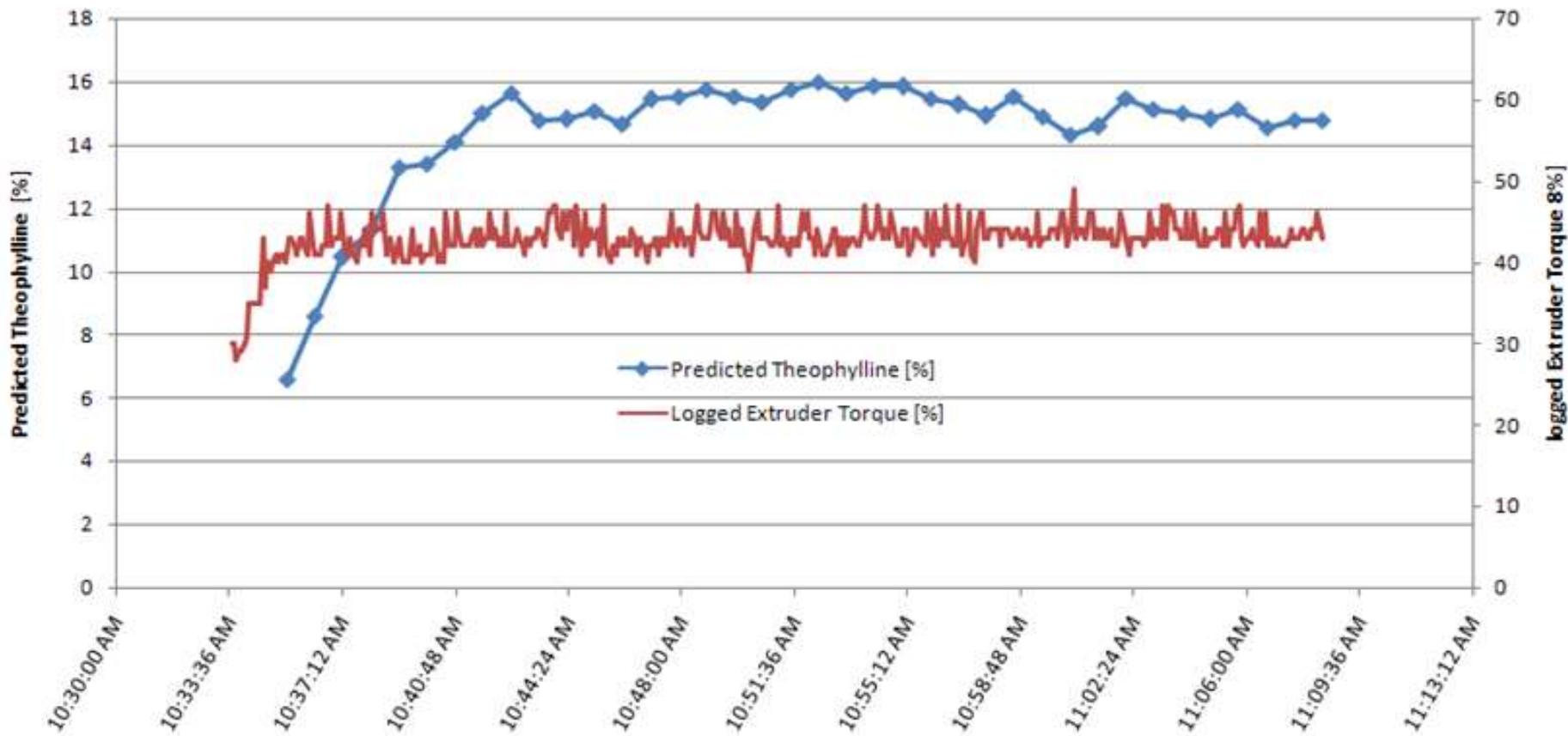
FT-NIR est une technique de suivi en ligne de l'extrusion du Théophylline dans une matrice d'oxyde de Polyéthylène

Etalonnage des extrudats

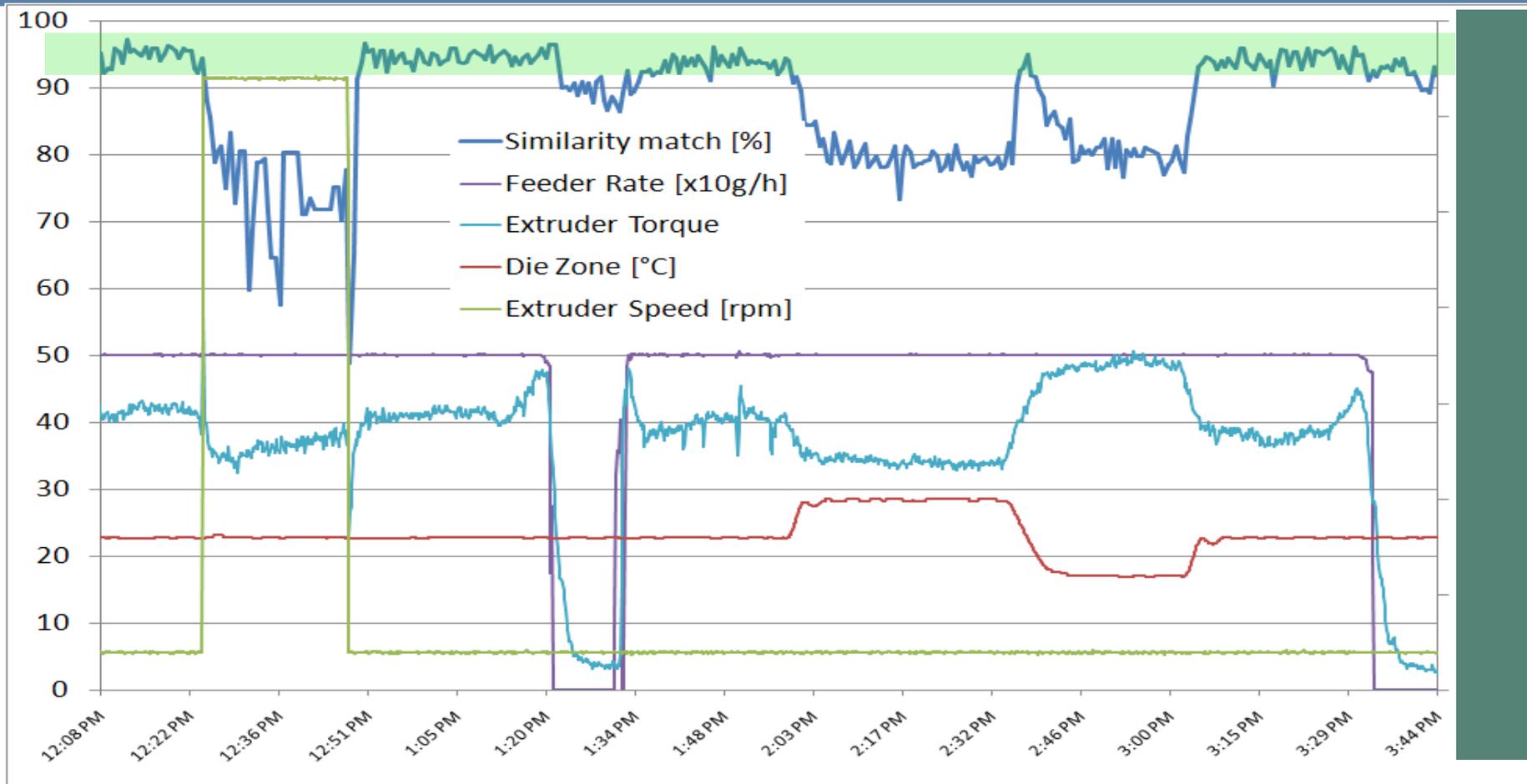


Prédiction de la teneur en théophylline en sortie

Lectures par torque pour estimer l'état de stabilité



Contrôle du procédé par ... Similarity Match



- Une seule courbe Proche IR au lieu de différents contrôles.
- Seulement lorsque la courbe NIR présente une alerte l'analyse des autres courbes est faite.

● **Couplage Imagerie Raman Extrusion**

Couplage extrusion à chaud et Imagerie Raman en temps réel



Optimisation du procédé et de la qualité produit

- Morphologie, cristallinité et cinétiques, polymorphisme

Suivi de procédé/ contrôle(PAT, QbD)

Libération contrôlée(dispersions solides)

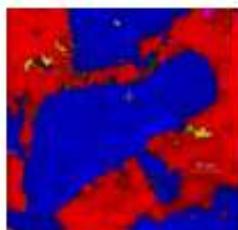
- **Libération rapide**
- **Libération prolongée**
- **Co-cristaux formation**

Imagerie temps réel / technologies classiques

100 x 100 microns 1 micron spacing (10,000 spectra); 500 Hz data collection; 10 "co-adds"

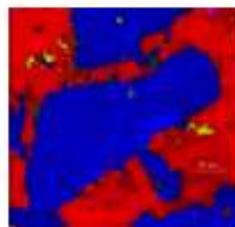
DXRxi, rastering entire images to desired quality level, like other microscopes

20 seconds



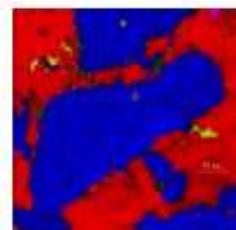
Single scan of entire image with MCR, 10,000 spectra

1 minute



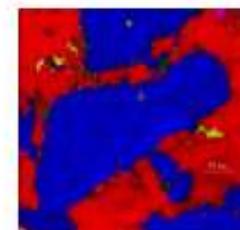
3 scans of entire image with MCR

200 seconds



10 scans of entire image with MCR

Some Time Later....



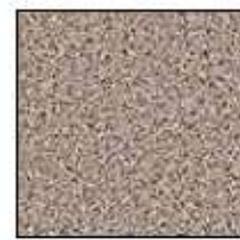
Other Raman Imaging Systems, building images one spectrum at a time



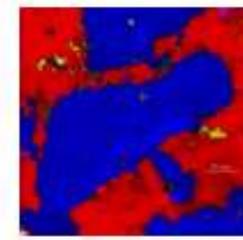
1000 co-added spectra, no useful image information



3000 co-added spectra, no useful image information



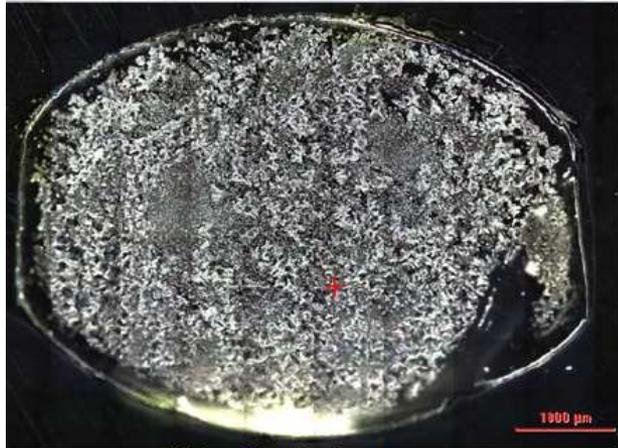
10,000 spectra collected



MCR Processed Map

Exemple d'imagerie Raman de produits extrudés

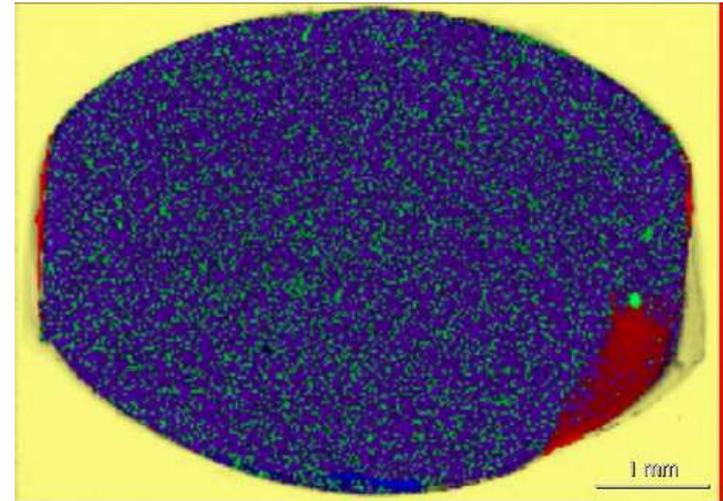
- HPMCAS (hypromellose acetate succinate) polymère de support de l'ibuprofène (25-33%)
- Evaluation de la distribution des composants et des changements occasionnés par un changement dans les conditions du procédé



Video Mosaic Image

Image Analysis % Area of Particles

Component	Calculated % (Surface Area)	Reported %
ibuprofen	23	25

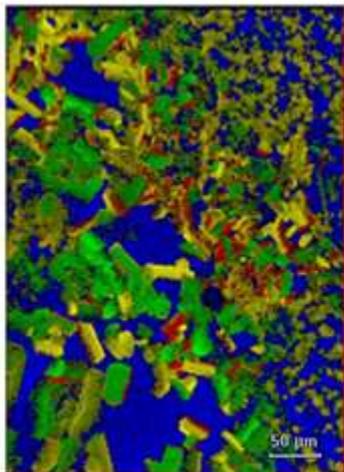


Raman MCR Image

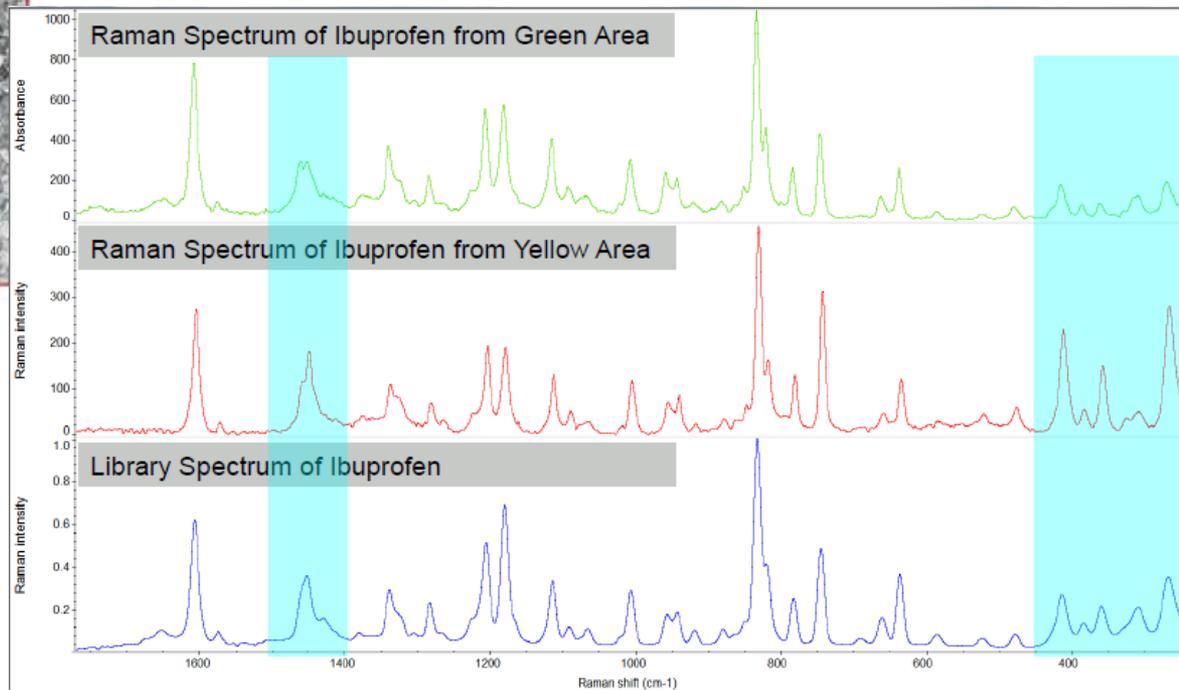
purple – HPMCAS, green – ibuprofen, yellow – epoxy,
red – cyanoacrylate, blue – inorganic impurity

6.35 x 4.6 mm²

Surface plus petite, meilleure résolution



780nm Laser, 24mW, 50x Objective, 345 x 485 microns
2 micron step, 50 Hz, 2 scans, 41000 spectra, ca. 30 mins



Subtiles différences dans les spectres Raman des polymorphes de l'API

Des échantillons entiers jusqu'aux fines particules: Imagerie Raman des produits extrudés à chaud

- Raman permet l'analyse de la distribution des composés.
- Raman peut suivre les changements de structure et d'environnement chimique induits durant le procédé HME.
- L'imagerie Raman fonctionne sur des échantillons entiers ou des particules (millimètres au microns).

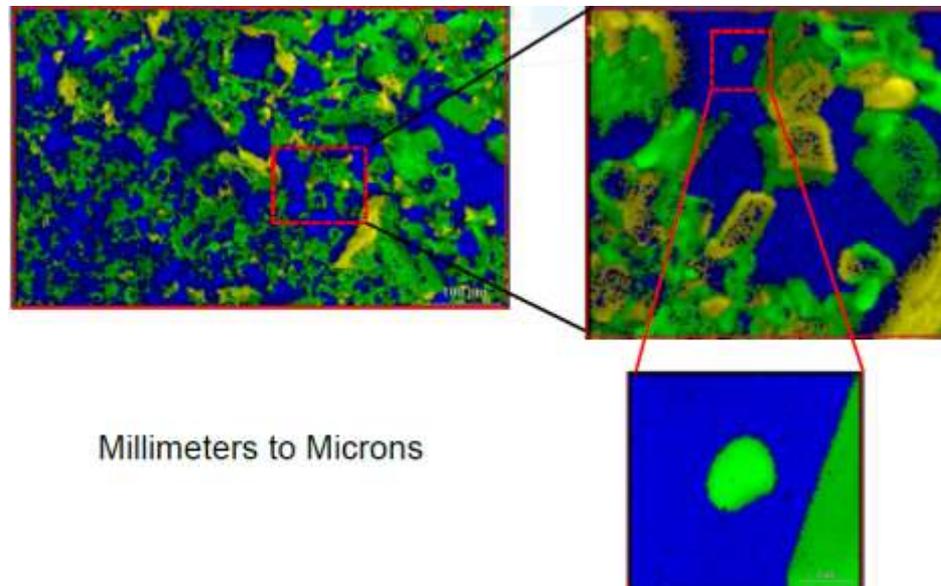
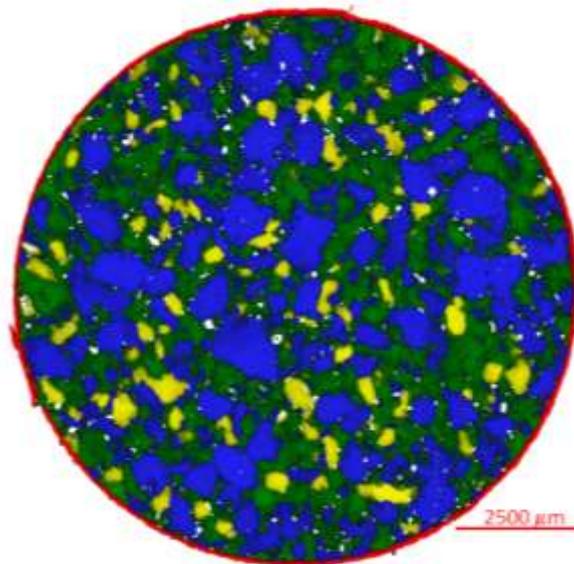
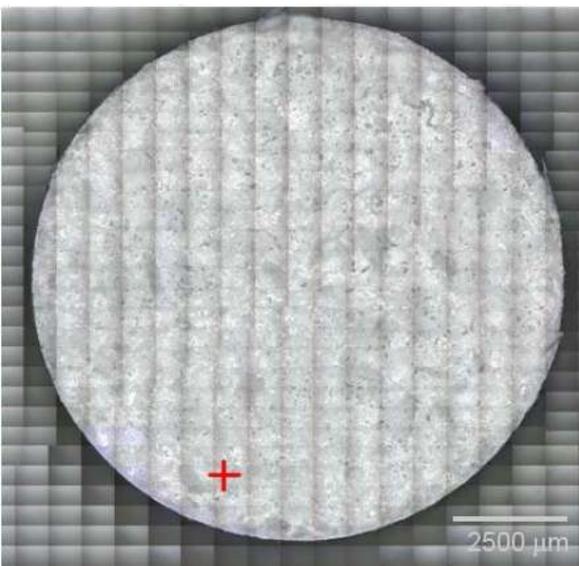


Illustration : analyse d'un comprimé



11 x 11 mm surface
5.4 million de spectres!!!

5 μm taille en pixel
 Acquisition (1.8 ms/spectrum)

~3 heures d'acquisition!!

■ Aspirine
 ■ Acétaminophène
 ■ Cafféine
 ■ Titanium Dioxide



Composant	% (Surface Area) calculée	Reportée %
Aspirine	38.6	37
Acétaminophène	35.4	37
Cafféine	7.7	9.6

● Raman plus IRTF



Raman et IRTF complémentaires

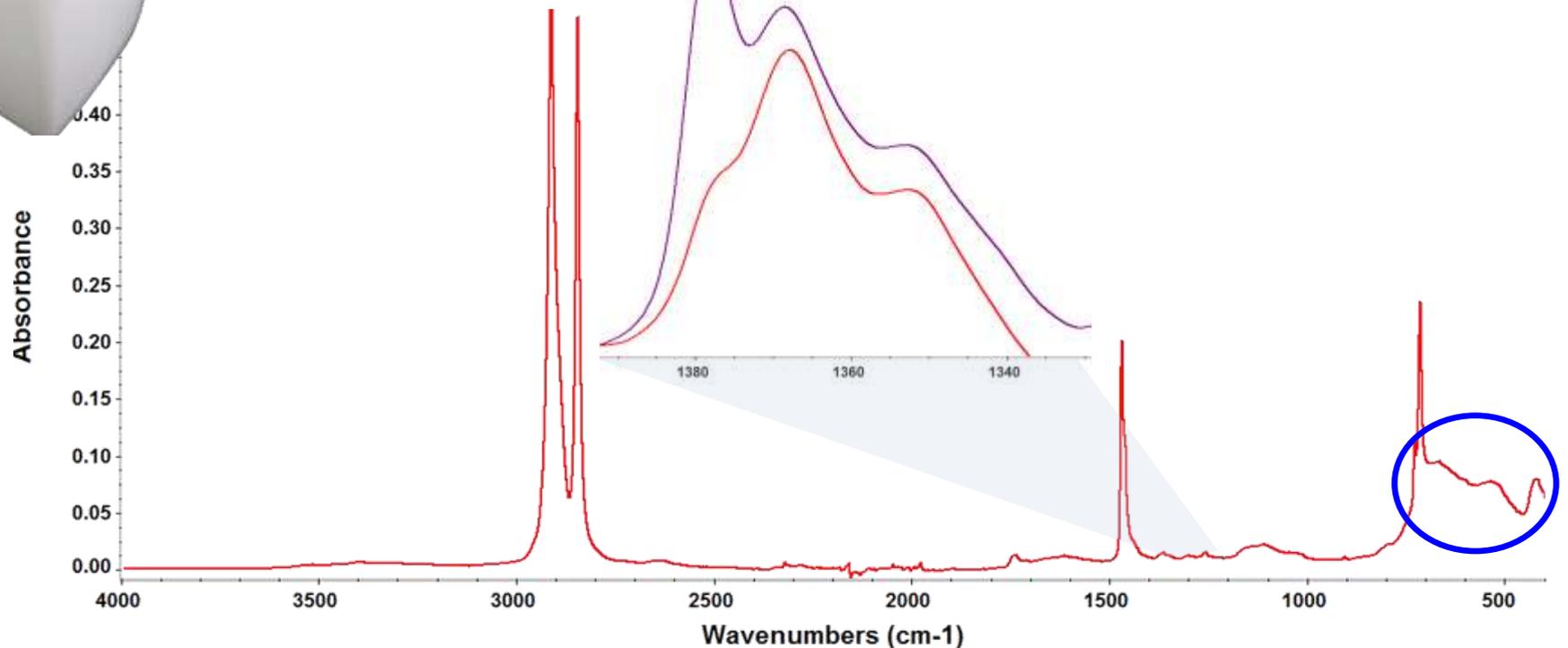
- Informations complémentaires

- Groupements fonctionnels finaux dominants en IR
- Squelette moléculaire dominant en Raman
- Spectre Raman utile pour caractériser la morphologie

Les faibles absorbeurs en IR sont souvent de forts émetteurs en Raman et vice versa

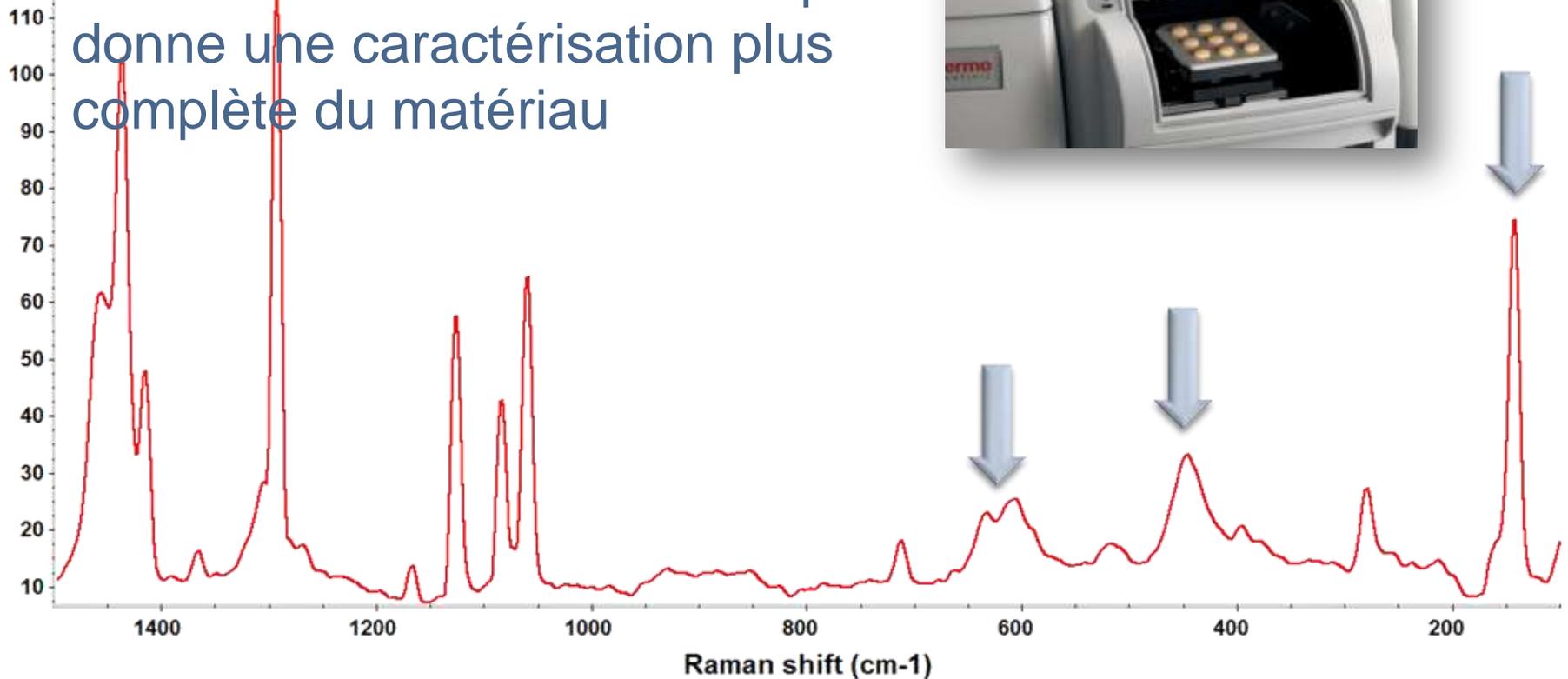
Raman et IRTF complémentaires

- ATR en moyen IR
 - ...Révèle que la matériau est du polyéthylène haute densité avec un “additif inorganique”

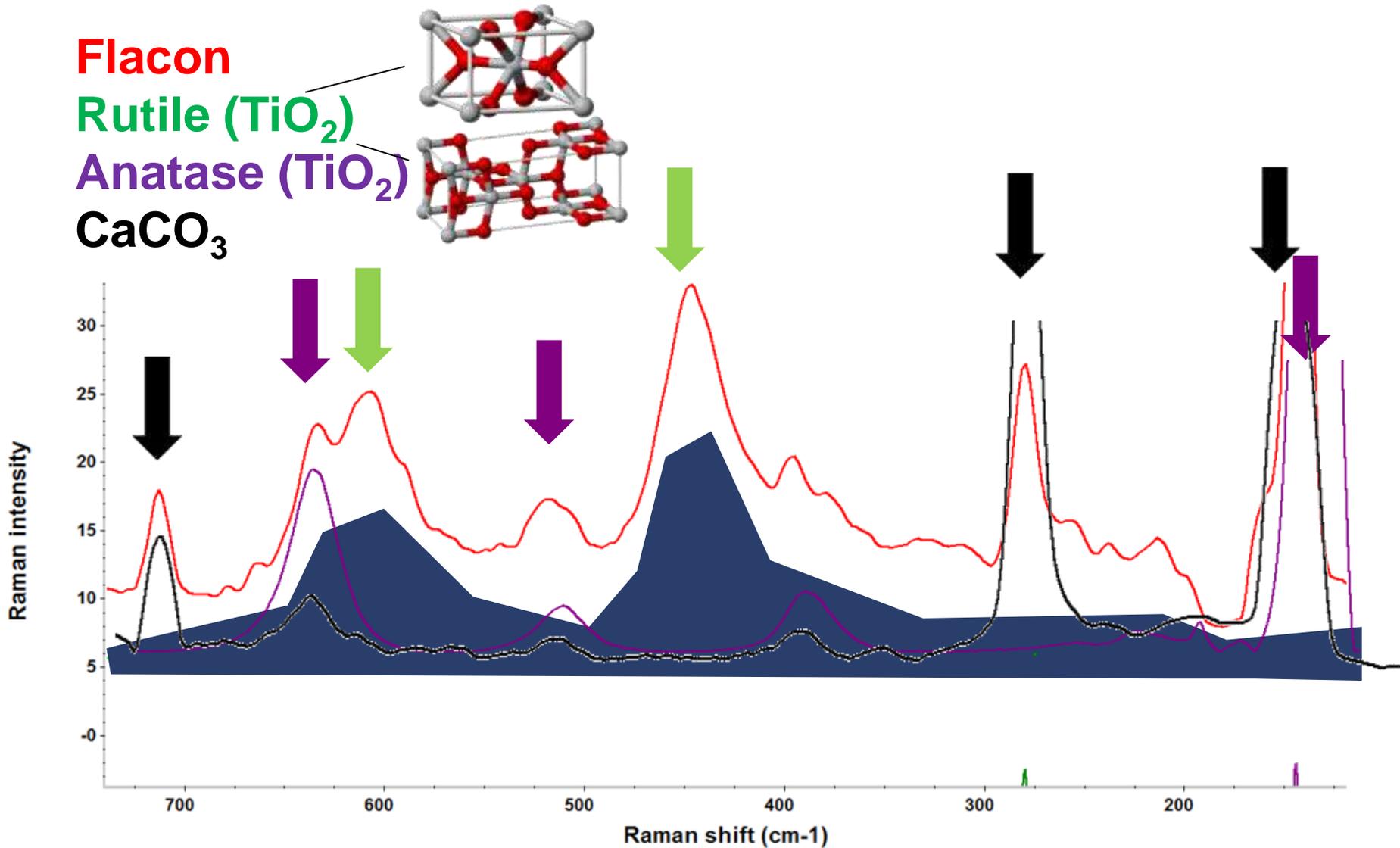


Raman et IRTF complémentaires

- Le même échantillon en Raman
 - Des pics spécifiques informent sur les additifs
 - La combinaison des 2 techniques donne une caractérisation plus complète du matériau



Raman et IRTF complémentaires



Conclusions

- Fournir plus d'informations en moins de temps et plus facilement est le défi de l'instrumentation moderne
- L'instrumentation analytique est aujourd'hui un outil qui fournit une information sur les propriétés et la structure chimique des matériaux
- Intégrer différentes techniques sur un même appareil et coupler les informations obtenues avec d'autres techniques améliorera la productivité et les connaissances des laboratoires d'analyses

Conclusions

- Différentes techniques analytiques de caractérisation des matériaux, de spectroscopie ou d'imagerie sont disponibles
- Le couplage IRTF rhéologie est utile pour:
 - Un screening sur la mixibilité des produits en fonction des contraintes qu'on va retrouver lors de l'extrusion.
 - Etudier la stabilité d'un produit fini sous différentes conditions d'humidité.
- Le Proche IR est identifié comme une méthode clé de suivi des paramètres critiques de l'extrusion et du suivi de la qualité du procédé
- La conformité des produits finis de l'extrusion est confirmée par Raman
- La complémentarité IR / Raman affine nos connaissances sur la chimie et la structure des composés