

Développement de la spectroscopie Raman pour le contrôle qualité en milieu hospitalier, application aux médicaments fabriqués par impression 3D

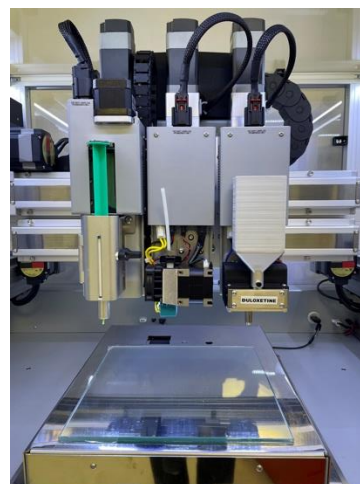
Journée spectroscopie – Metrohm le jeudi 04 juin 2026,

Antoine Dowek

Production des chimiothérapies



Préparatoire



Radiopharmacie



Contrôle libératoire du produit fini = sécurisation du circuit
QC prep/Rx (spectroscopie Raman + UV)
CLHP-UV
Radiochromatographie (CCM)

Patient

La production des médicaments à l'hôpital

→ Thématique : Contrôle analytique des médicaments anticancéreux par analyse spectroscopique

Prescription

Pharmaceutical
validation

Production

Control

Dispensation

Administration

 Sécurisation de la production
90 000 préparations / an

Remember the
FIVE RIGHTS
of drug administration:

RIGHT MEDICATION



Qualitative
Analysis



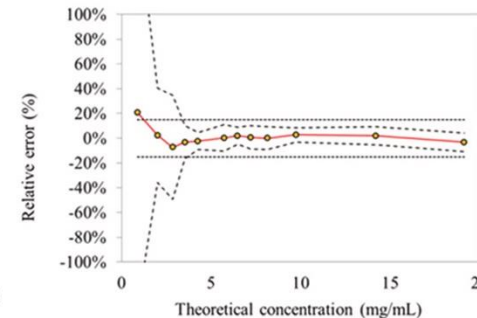
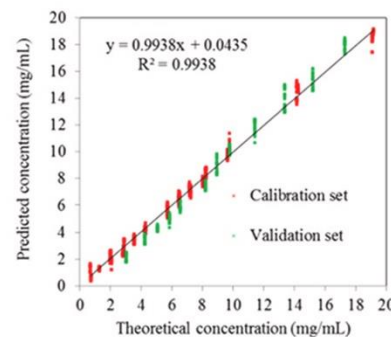
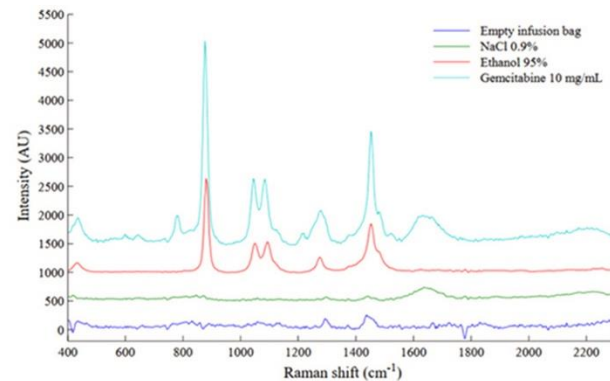
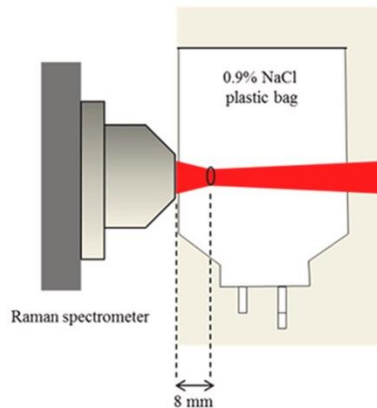
RIGHT DOSE

Quantitative
Analysis

Le bon produit à la bonne

→ Spectroscopies vibrationnelles pour l'analyse et la caractérisation de molécules d'intérêt thérapeutique

- Rapide
- Non invasive
- Non destructive
- Spécifique



- Adaptée au contrôle analytique de molécules en solution
- Préparation liquide (homogène) injectable
- Permet de s'affranchir du prélèvement

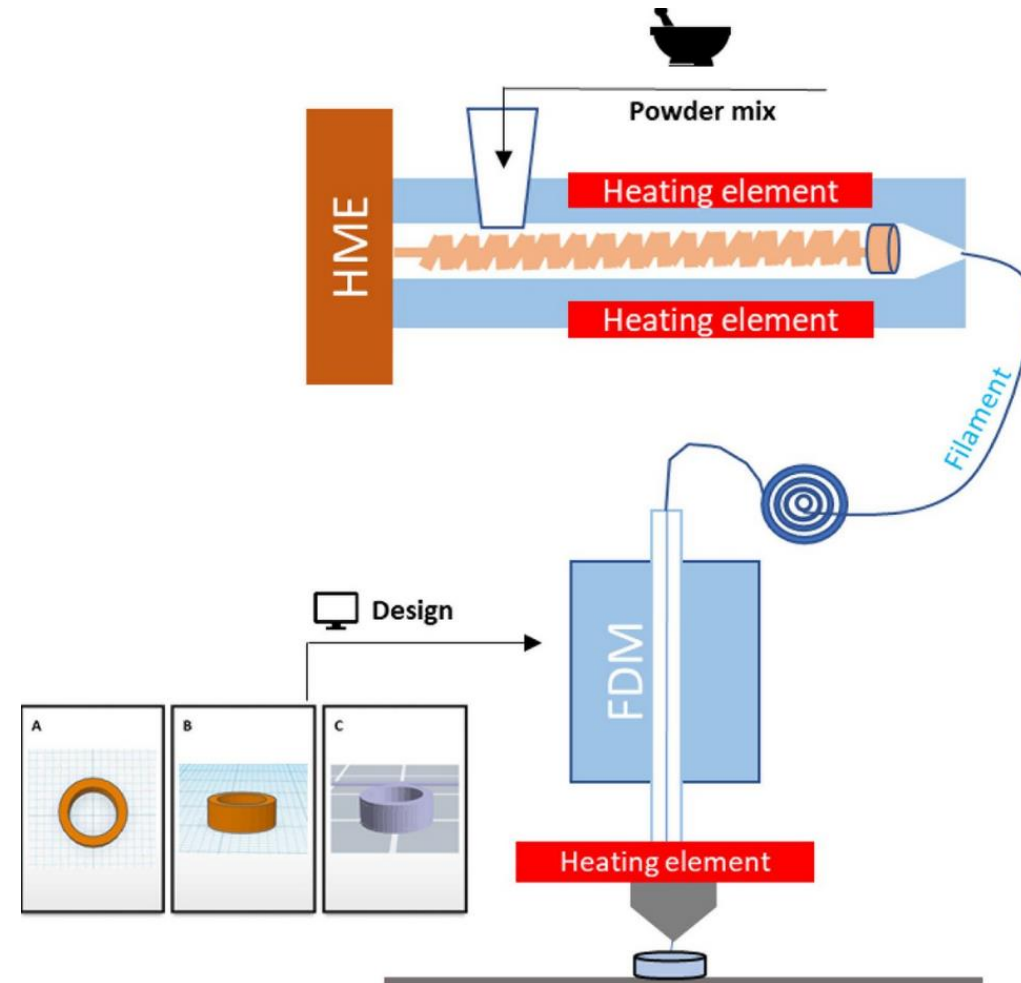
Quantification of gemcitabine intravenous drugs by direct measurement in chemotherapy plastic bags using a handheld Raman spectrometer, Talanta. 196 (2019) 376–380.

- **Fabrication additive :**

- Déposition couche par couche
- Conception assistée par ordinateur
- A la demande

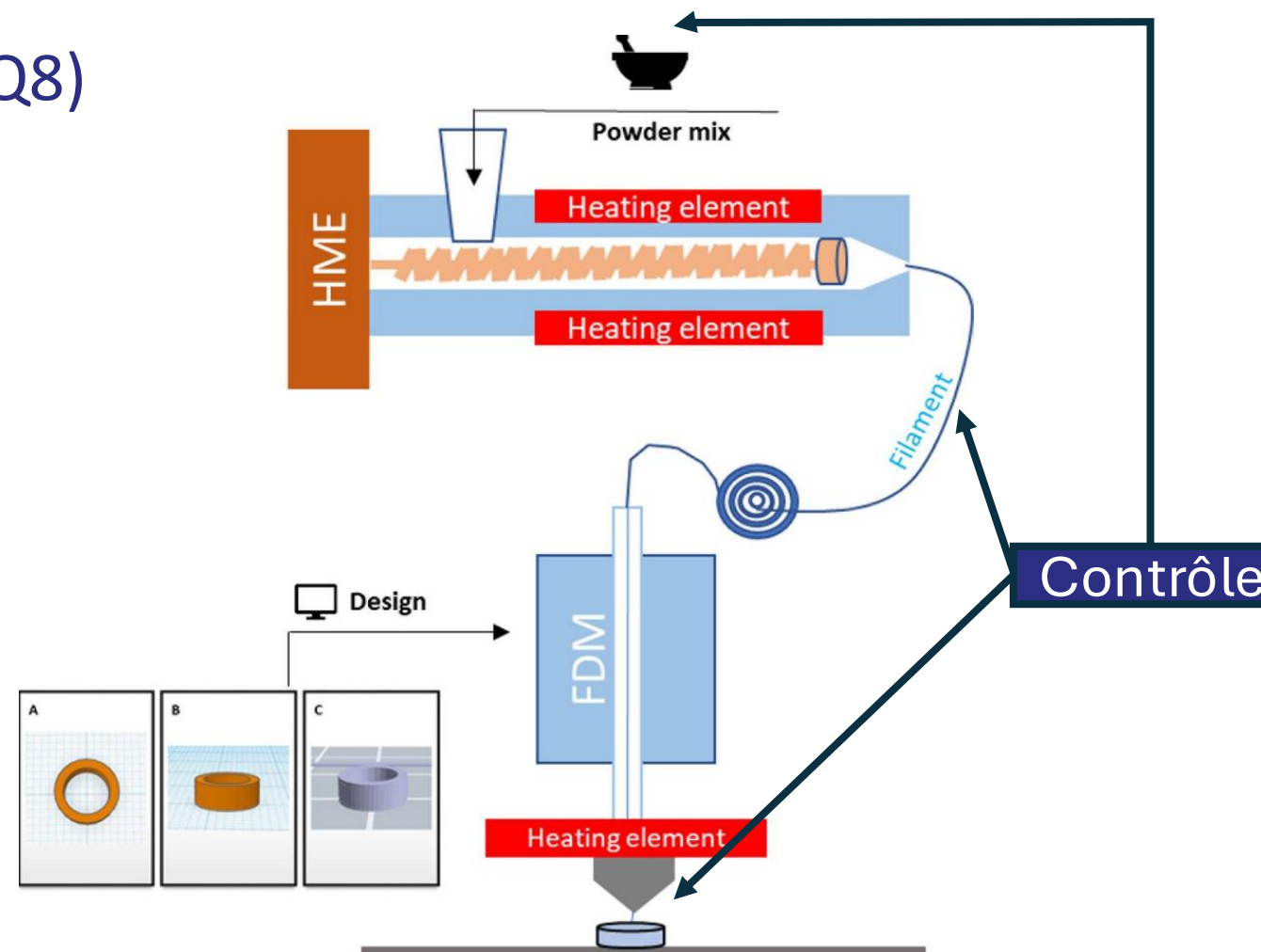
- **Médecine de précision :**

- Formulation unique
- Dosage personnalisé
- Profil de relargage optimisé





- Qualité par la conception (Qbd, ICH Q8)
 - ➔ Concevoir le produit et son procédé pour garantir la qualité finale
- Validation des procédés
- Contrôles au cours du procédé
 - Suivi des paramètres
 - Process analytical technologies
- Analyses non destructive (petit lot)
 - Mesure de la teneur possible
 - Non destructive
- Contrôle sur le produit fini



I/ A quantitative analysis of hydrocortisone filament using a portable Raman spectrometer and chemometrics to ensure quality control in 3D printing (Antoine Dowek, Aruzhan Seidakhanova, Quentin Bourcy, Olivier Jennotte, Brigitte Evrard, Robin Crunenbergh, Bernard Do, Maxime Annereau, André Rieutord, Anna Lechanteur)

II/ La Diffusion Raman Exaltée de Surface

- **Objectif principal**

Développer un contrôle analytique physico-chimique d'un filament contenant une substance active pharmaceutique afin d'en vérifier la teneur.

Application : printlet d'hydrocortisone (HCT) à destination de patients en pédiatrie souffrant d'insuffisance surrénalienne

- **Enjeux**

- Complexité de la formulation et de l'objet analysé
- Fabriquer des filaments de concentrations différentes

- **Stratégie :**

- Spectromètre Raman portable
- Valider un modèle quantitatif pour doser l'HCT en solution
- Transposer le modèle validé pour l'analyse direct d'un filament contenant de l'HCT et destiné à être fondu pour fabriquer un médicament

1/ Analyse spectrale des matières premières (SA +

HCT	Affinisiol® 15LV	Kollidon® VA64	Tri(ethyl) citrate
20%	54%	23%	3%



Paramètres :

- Longueur d'onde : 785 nm
- Puissance : 50 mW

Temps d'acquisition (automatique (0.40 – 0.41 s))

2/ Validation de la méthode de dosage de l'HCT dans le

Standards de calibration

5 concentrations de 16 à 24% (w/w)
3 sets (3 techniciens)
15 spectres pour construire la courbe de calibration

Standards de validation

3 concentrations de 18 à 23% (w/w)
3 sets (3 techniciens) and 3 répétitions
27 spectres pour estimer la justesse, la fidélité et l'exactitude



Paramètres :

- Longueur d'onde : 785 nm
- Puissance : 50 mW

Temps d'acquisition (automatique (0.40 – 0.41 s))

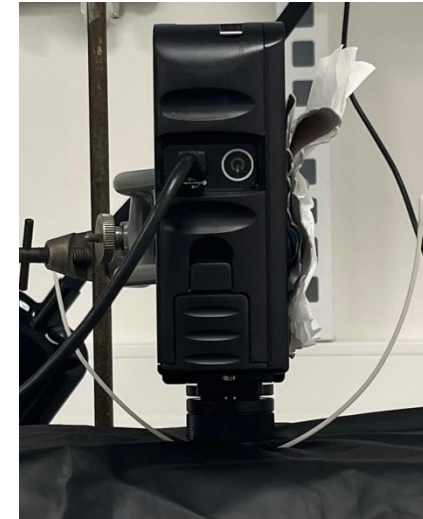
3/ Prédiction de la concentration en HCT dans le filament

Acquisition dans le filament

4 concentrations d'HCT
18 – 19 – 20 – 21% (w/w)

Pour chaque concentration, 9 zones ont été analysées et 3 rotations ont été faites

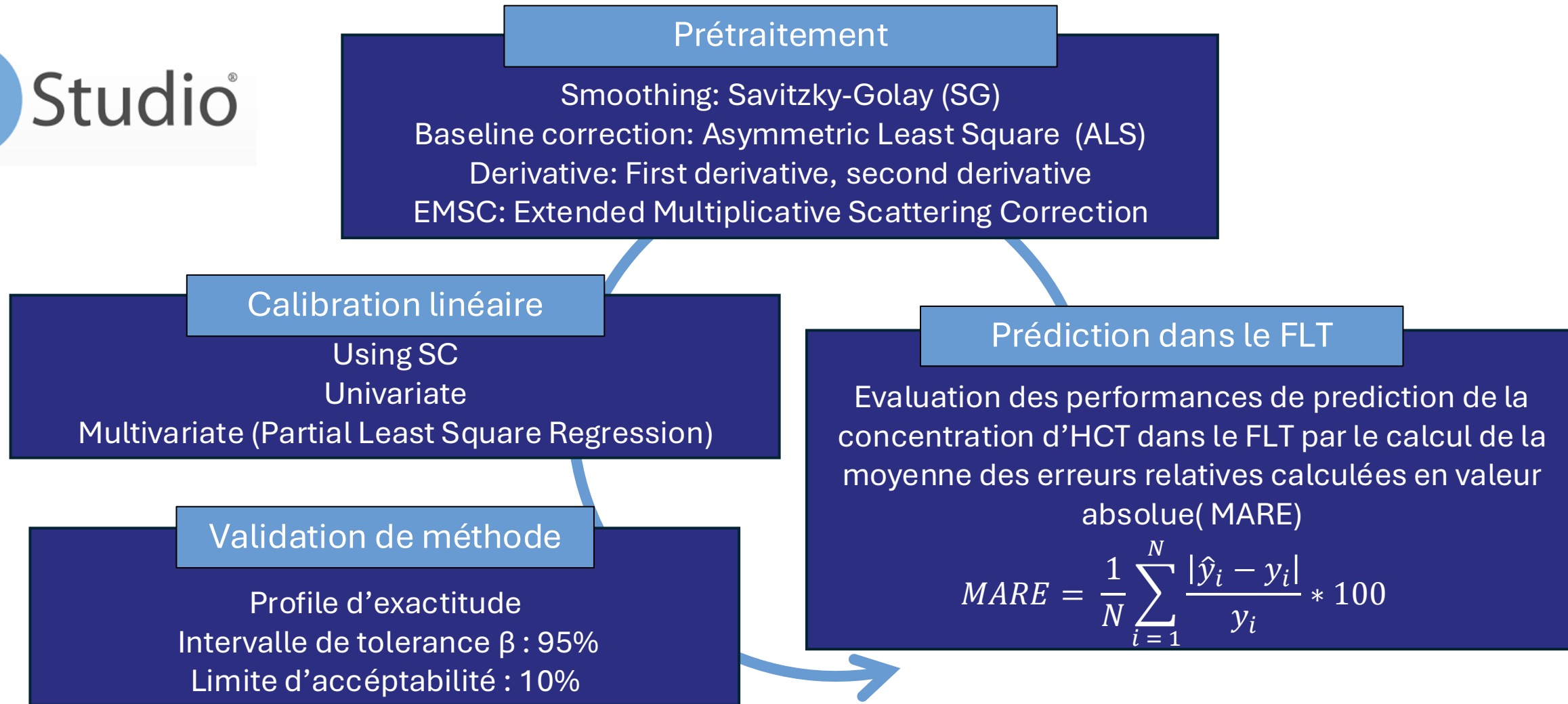
A la concentration cible de 20% (w/w), 3 lots ont été analysés
 $N_{tot} = 162$



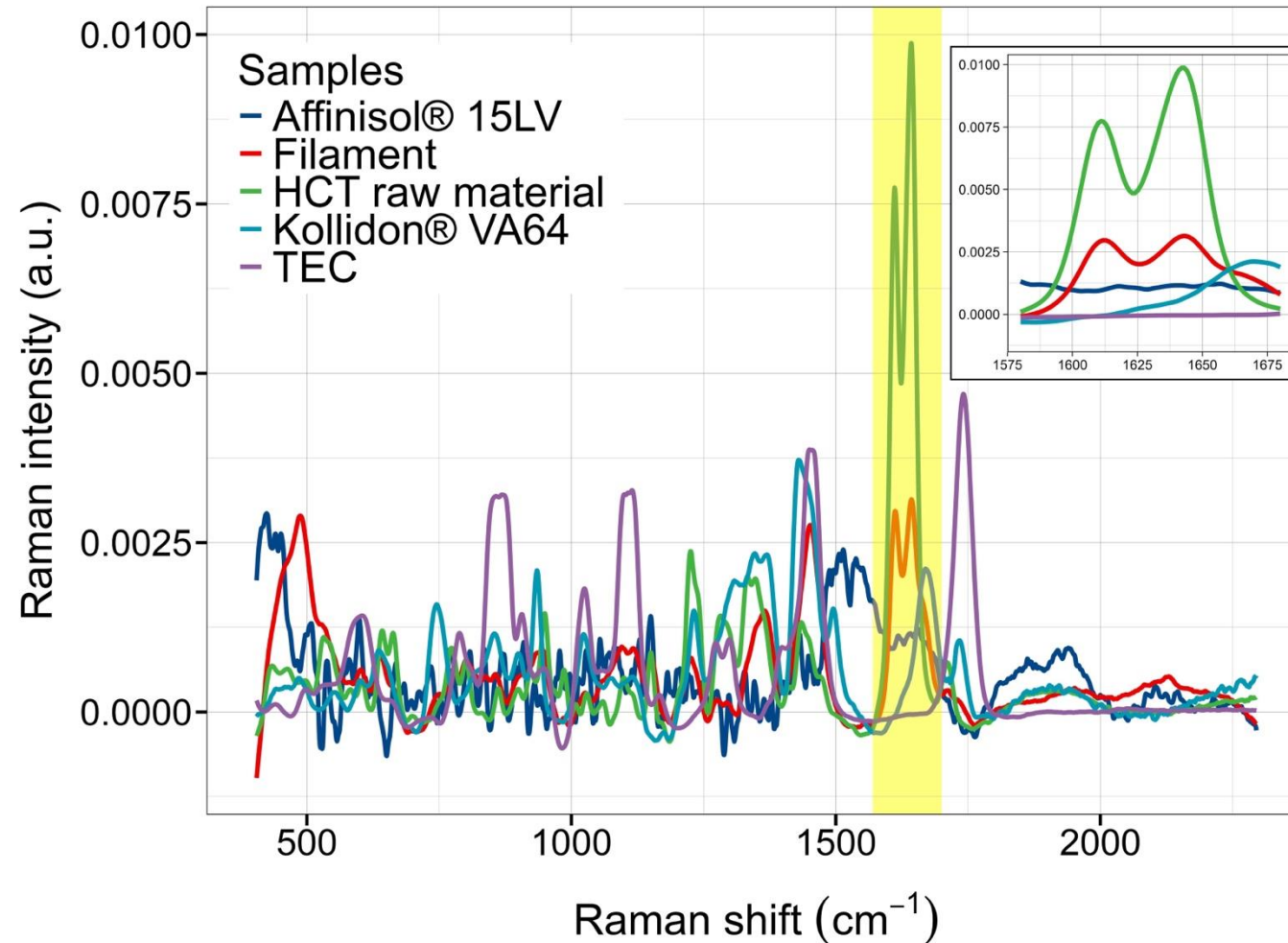
Paramètres :

- Longueur d'onde: 785 nm
- puissance: 50 mW

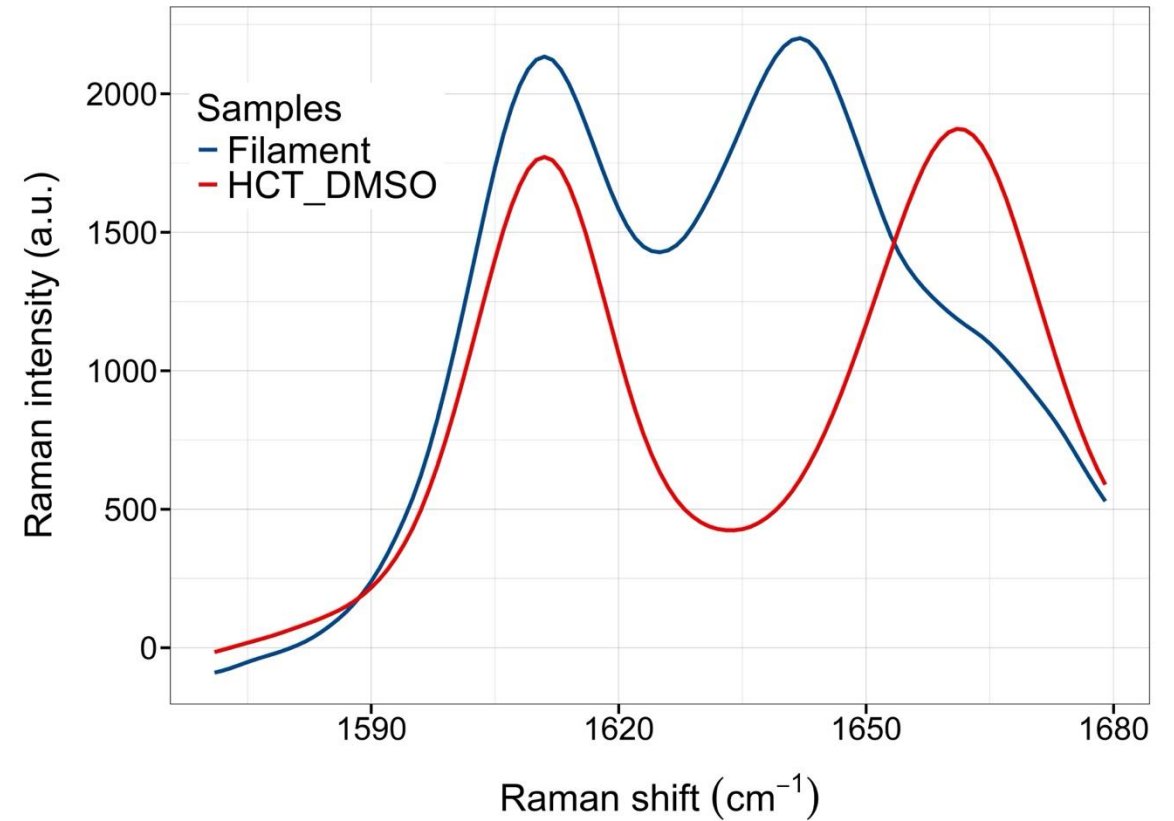
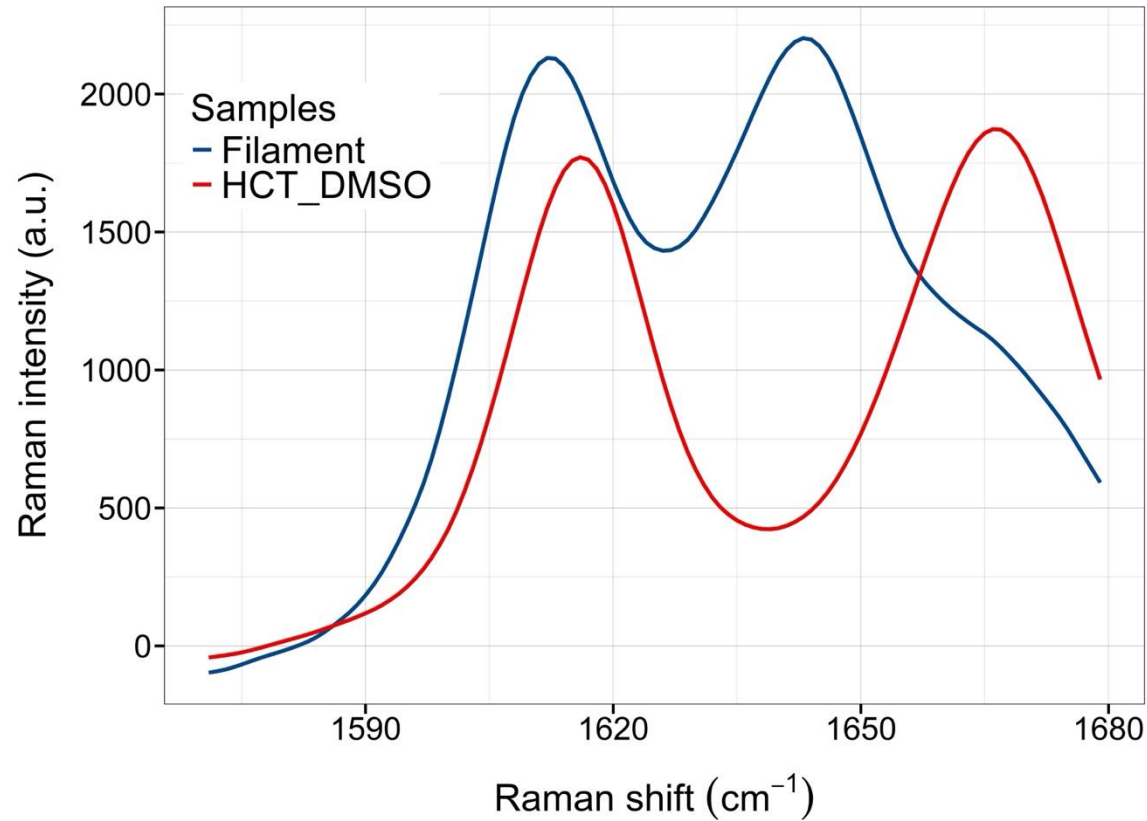
Temps d'acquisition (10 s)



1/ Analyse spectrale des matières premières (SA + excipients)

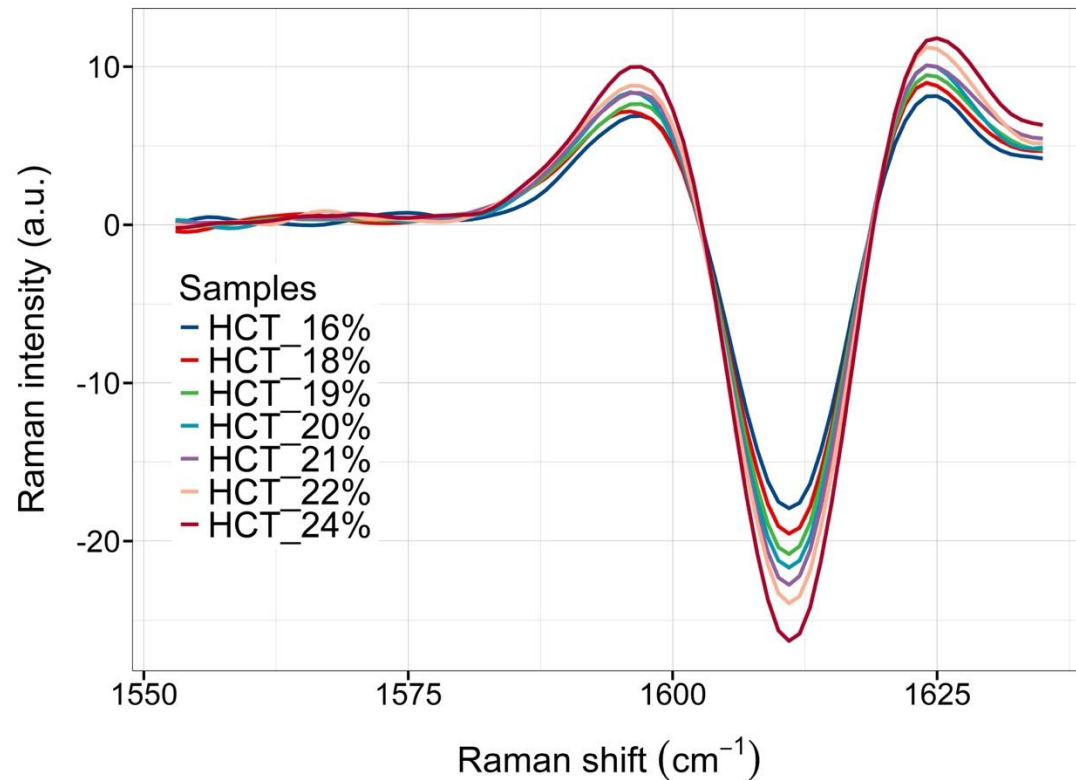


1/ Analyse spectrale HCT Filament + HCT DMSO

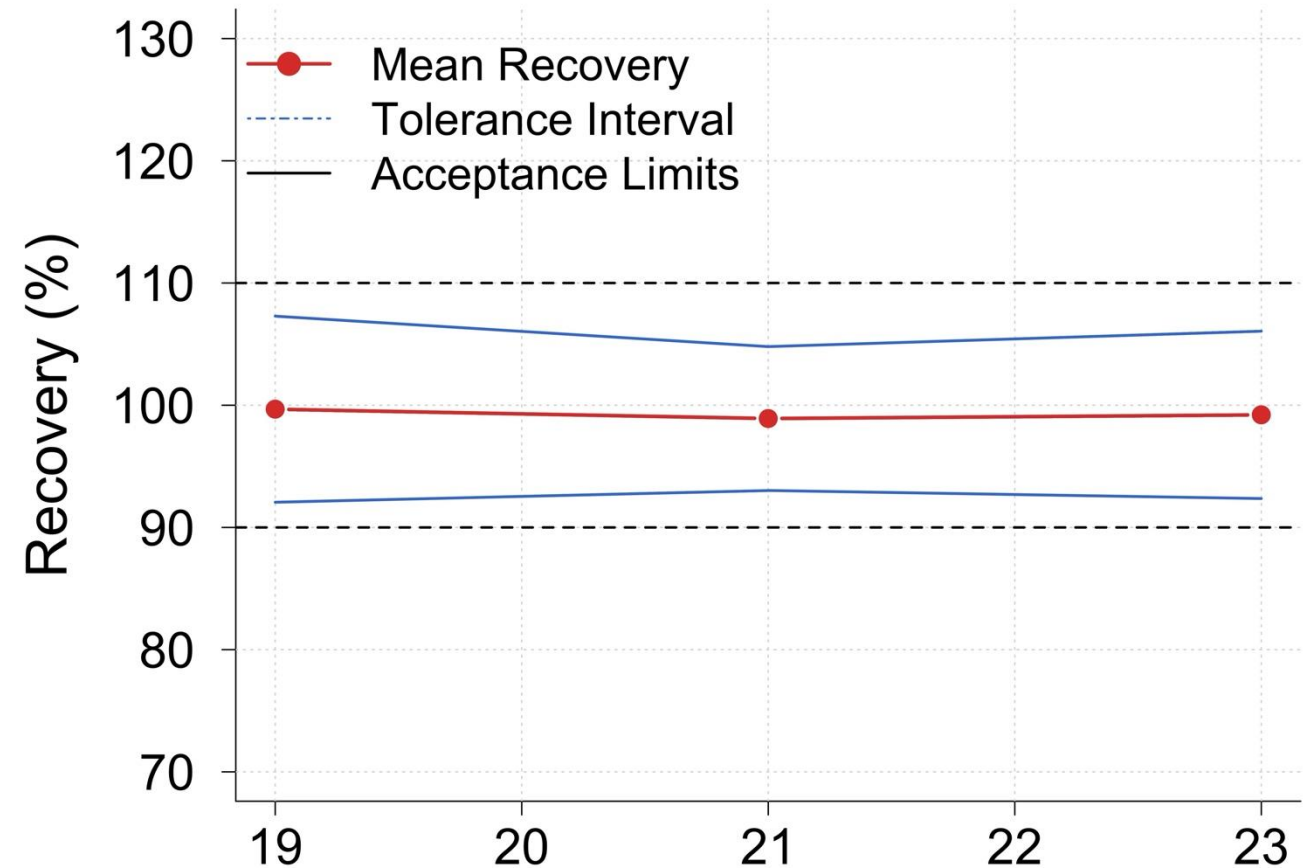


Shifting correction and spectral region selection ($1552 - 1636 \text{ cm}^{-1}$)

2/ Validation de la méthode de dosage de l'HCT dans le



Spectres moyens de l'HCT dans DMSO



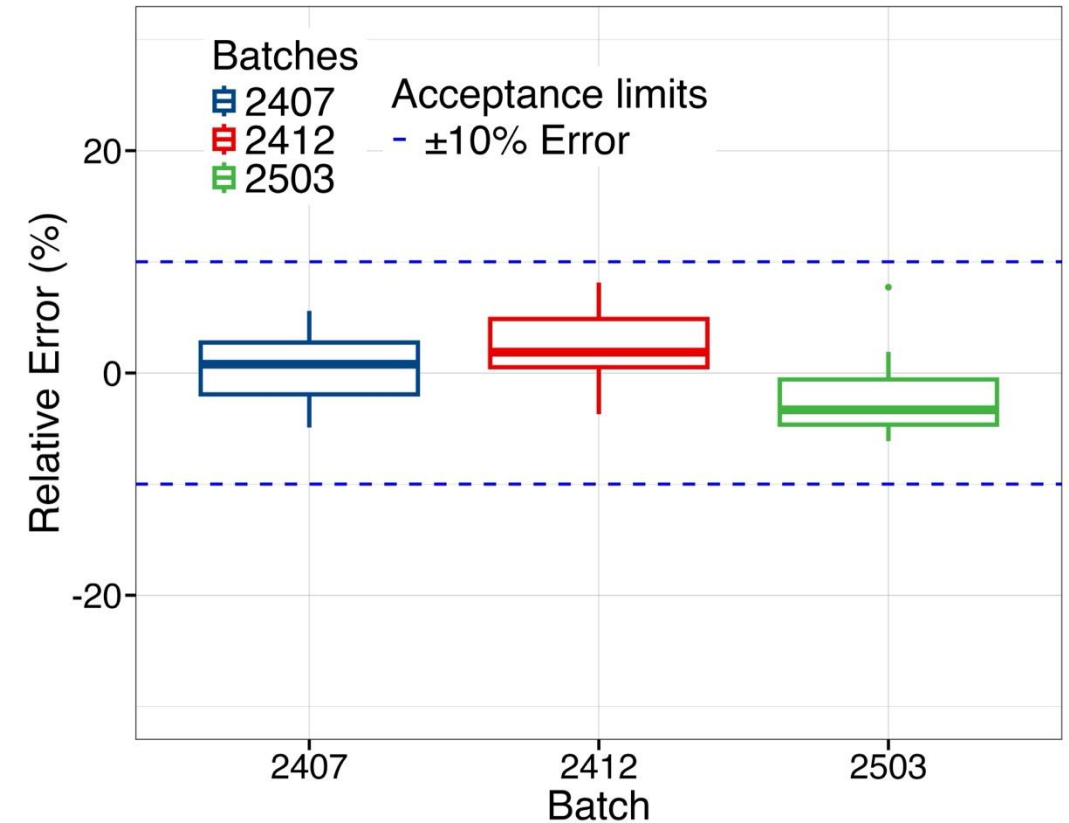
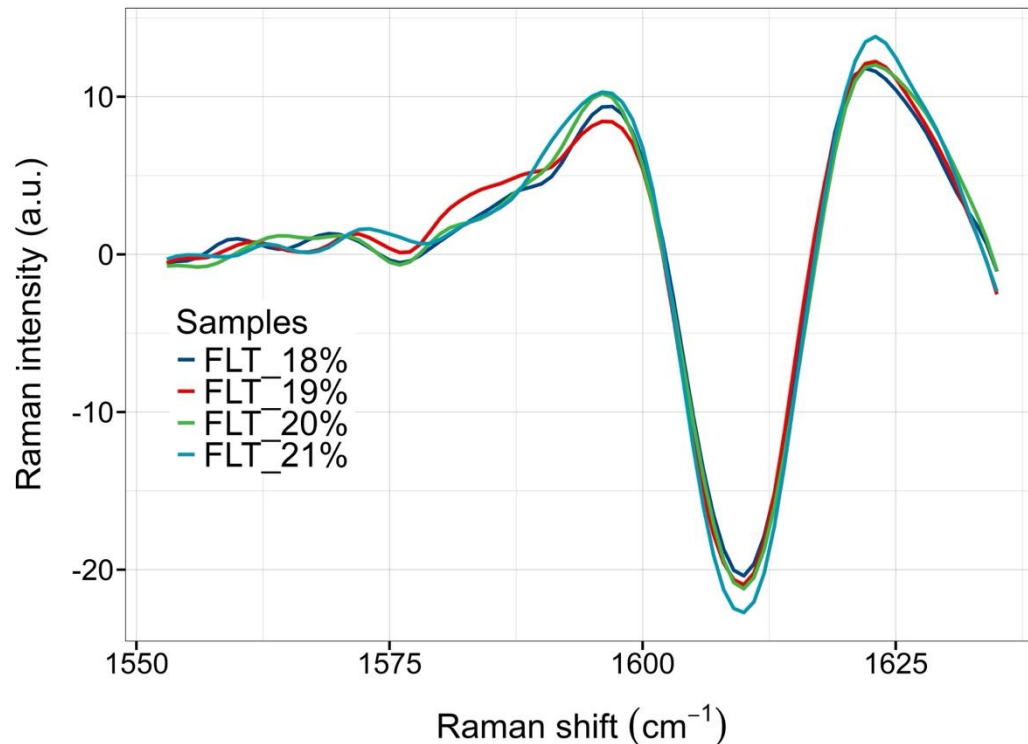
HCT Concentration (% (w/w))
 Profile d'exactitude

3/ Prédiction de la concentration en HCT dans le filament

Prétraitement	RMSEP (%)	nLV	Total MARE (%) (n = 162)	Target contraction (20%) MARE (%) (n = 81)
Raw spectra	28.2	6	134	124
Spectral selection	21.3	5	96.4	96.0
SG + ALS	9.54	1	39.4	44.2
Shifting correction	7.42	1	34.4	30.4
EMSC	6.76	2	31.4	28.5
First derivative	3.05	2	11.91	15.5
Second derivative	0.813	2	3.31	2.96

3/ Prédiction de la concentration en HCT dans le filament

162 mesures, 3 lots de filaments à 20 % (27 mesures à 18%, 19%, et 21%, et 81 à 20%)

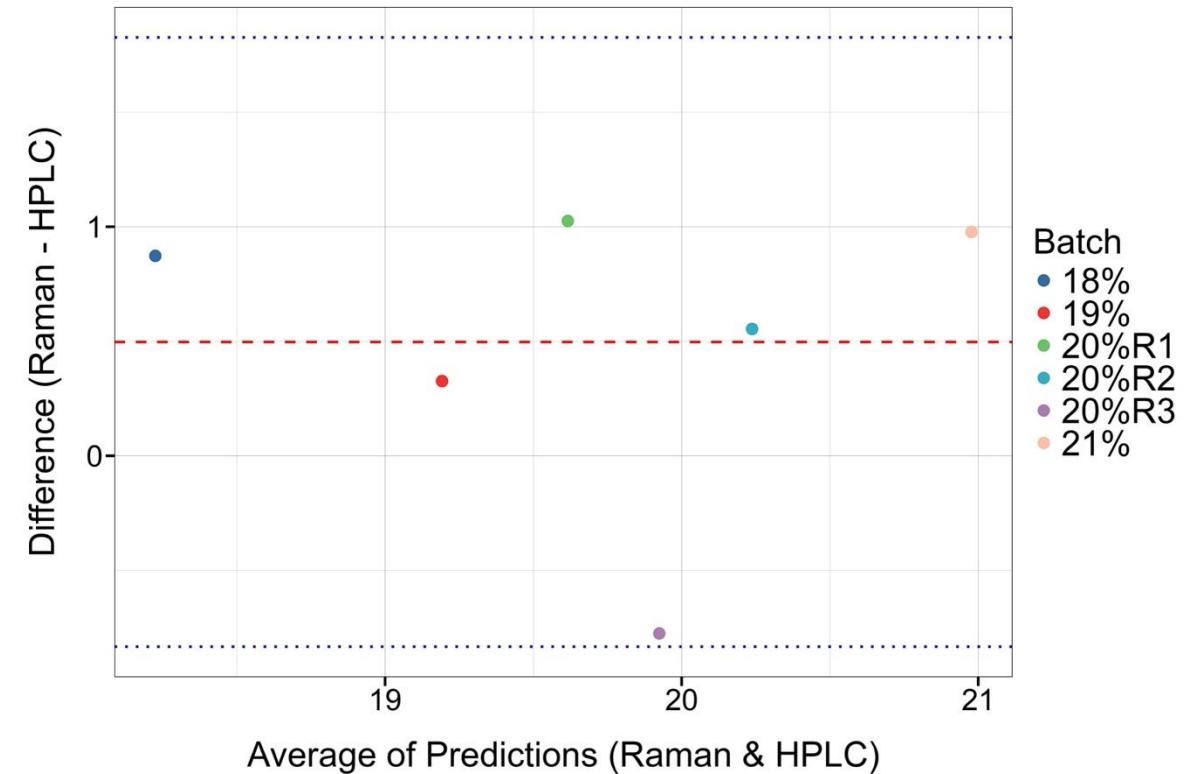


Spectre moyen de l'HCT dans le FLT

SG smoothing, ALS baseline correction, EMSC and d2

MARE = 2,96% pour la concentration cible 20%.

	HCT 18%	HCT 19%	HCT 20%R1	HCT 20%R2	HCT 20%R3	HCT 21%
High Pressure Liquid Chromatography						
n	6					
Mean recovery	98.83	100.15	95.52	99.80	101.56	97.57
SD	0.52	0.29	3.88	0.65	0.21	0.05
CI95%	98.41 – 99.24	99.92 – 100.38	92.41 – 98.63	99.29 – 100.32	101.39 – 101.73	97.53 – 97.61
Raman spectroscopy						
n	27					
Mean recovery	103.68	101.87	100.64	102.57	97.68	102.22
SD	3.04	4.21	2.85	3.03	3.03	4.24
CI95%	103.09 – 104.26	101.05 – 102.68	100.10 – 101.19	101.99 – 103.15	97.10 – 98.26	101.40 – 103.04



Bland-Altman, Raman VS HPLC: 0.5 bias

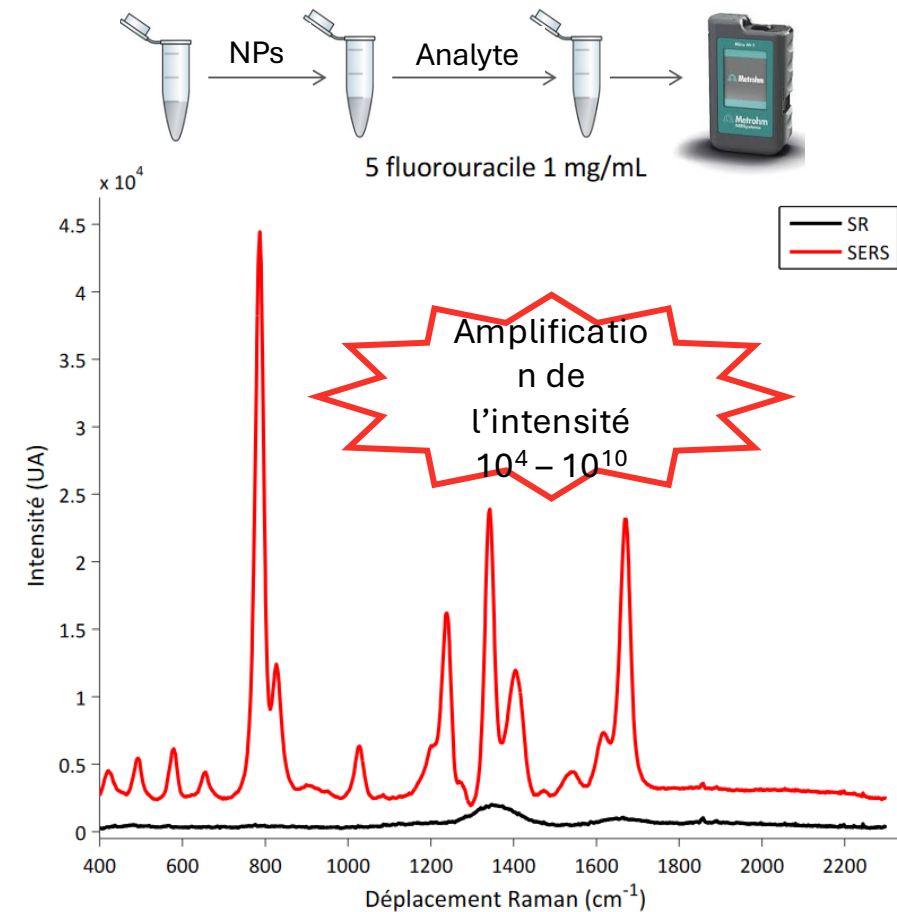
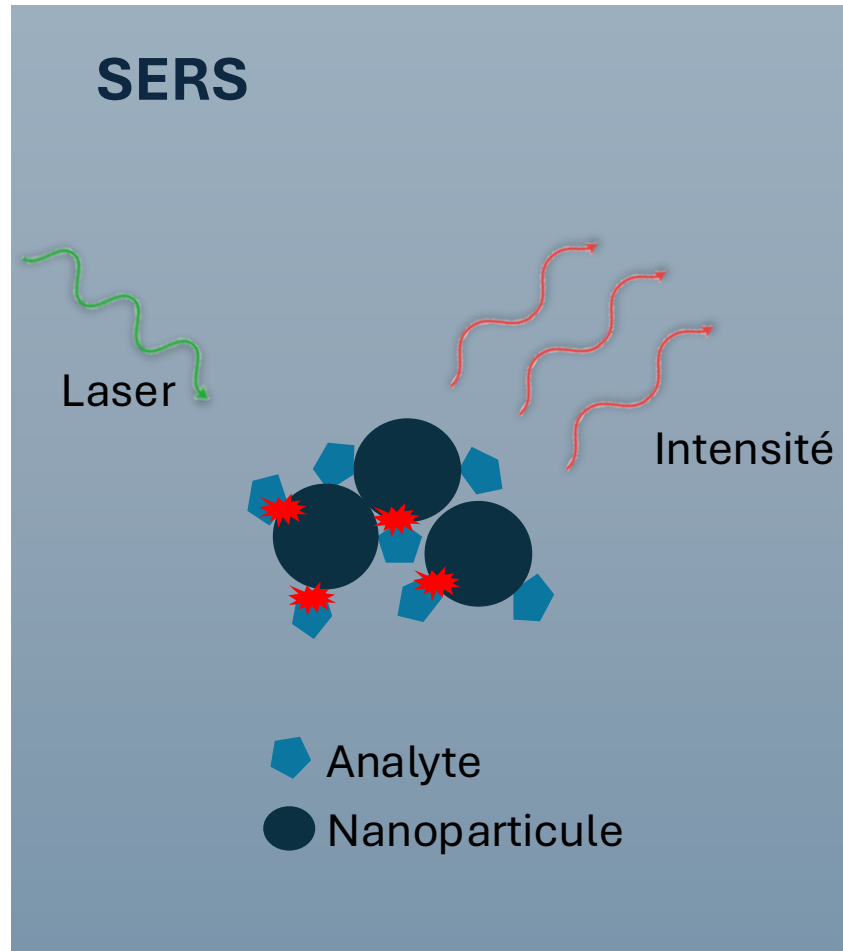
- La méthode de dosage de l'HCT par spectroscopie Raman validée selon les critères ICH.
- Cette méthode a été transposée avec succès pour le dosage de l'HCT directement dans le filament.
- Cette méthode pourrait être utilisée pour assurer le contrôle qualité des médicaments produits par impression 3D, en vérifiant la teneur et l'homogénéité du filament.
- Quid de la sensibilité ?

I/ A quantitative analysis of hydrocortisone filament using a portable Raman spectrometer and chemometrics to ensure quality control in 3D printing ([Antoine Dowek](#), Aruzhan Seidakhanova, Quentin Bourcy, Olivier Jennotte, Brigitte Evrard, Robin Crunenbergh, Bernard Do, Maxime Annereau, André Rieutord, Anna Lechanteur)

II/ La Diffusion Raman Exaltée de Surface

II/ La diffusion Raman exaltée de surface

→ Gain en sensibilité = nouvelles perspectives



Amplification du signal Raman par l'intermédiaire de nanoparticules (NPs) métalliques

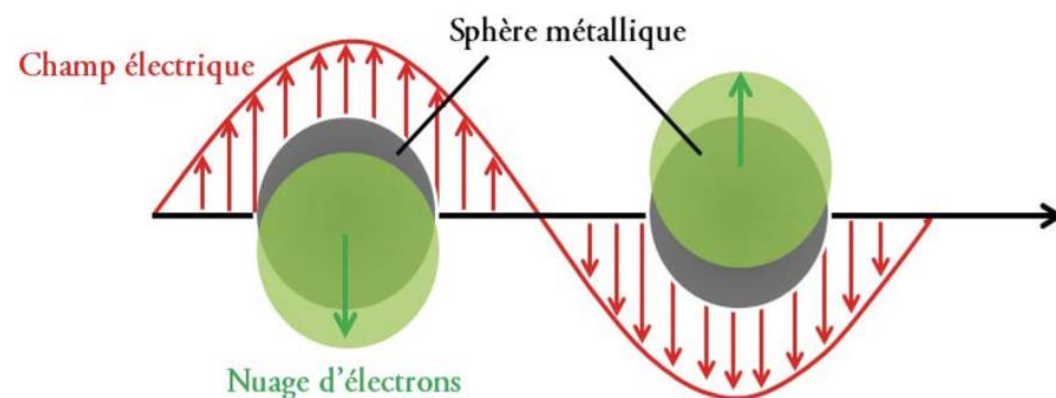
- **Exaltation électromagnétique :**

- Interaction onde lumineuse / métal

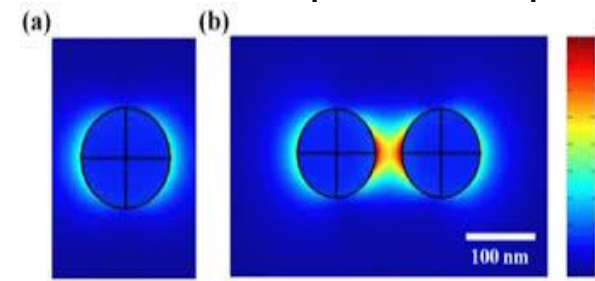
→ électrons (e^-) en mouvement (plasma)

- Oscillation des e^- à la même fréquence

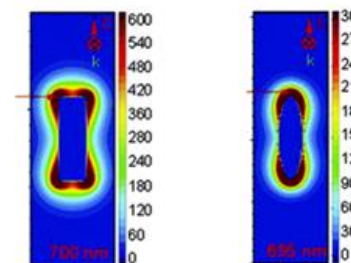
→ **résonance plasmon¹**



Couplage plasmonique²
Pour deux nanoparticules proches



Effet de pointe³
Zone d'accumulation préférentiel des e^-



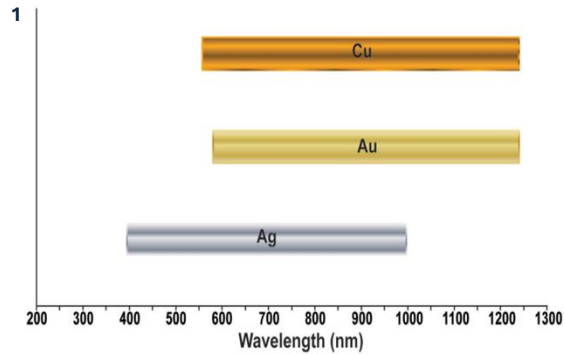
Analyte à proximité d'un **point chaud**

→ **exaltation optimale**

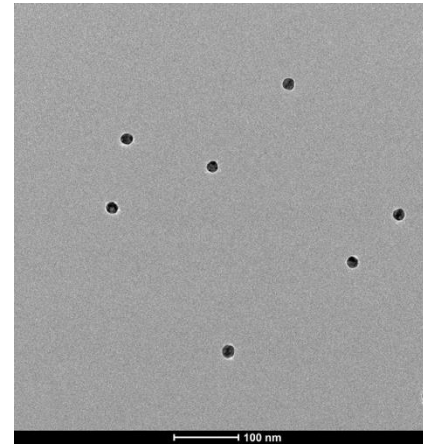
1 - Kelly, K. L., Coronado, E., Zhao, L. L. & Schatz, G. C. The Optical Properties of Metal Nanoparticles: The Influence of Size, Shape, and Dielectric Environment. *J. Phys. Chem. B* **107**, 668–677 (2003)

II/ La diffusion Raman exaltée de surface

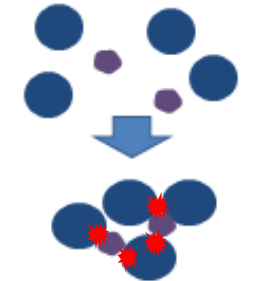
Nanoparticules (NPs)



NPs sphériques en suspension

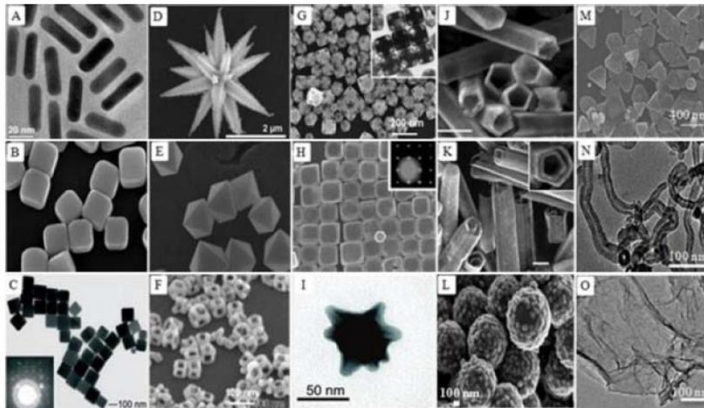


Agrégation



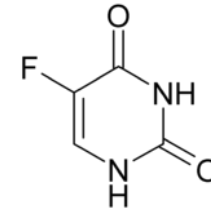
● Analyte
● Nanoparticule

2

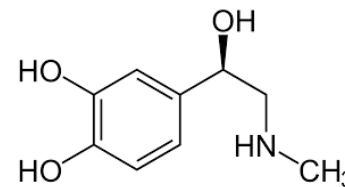


1 - Sharma, B., Frontiera, R. R., Henry, A.-I., Ringe, E. & Van Duyne, R. P. SERS: Materials, applications, and the future. *Materials today* **15**, 16–25 (2012)

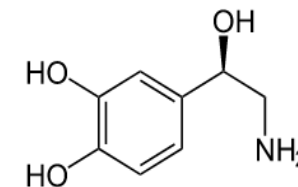
2 - Shibu ES, Hamada M, Murase N, Biju V. Nanomaterials formulations for photothermal and photodynamic therapy of cancer. *J Photochem Photobiol C Photochem Rev*. juin 2013;15:53-72.



5-Fluorouracile (5FU)



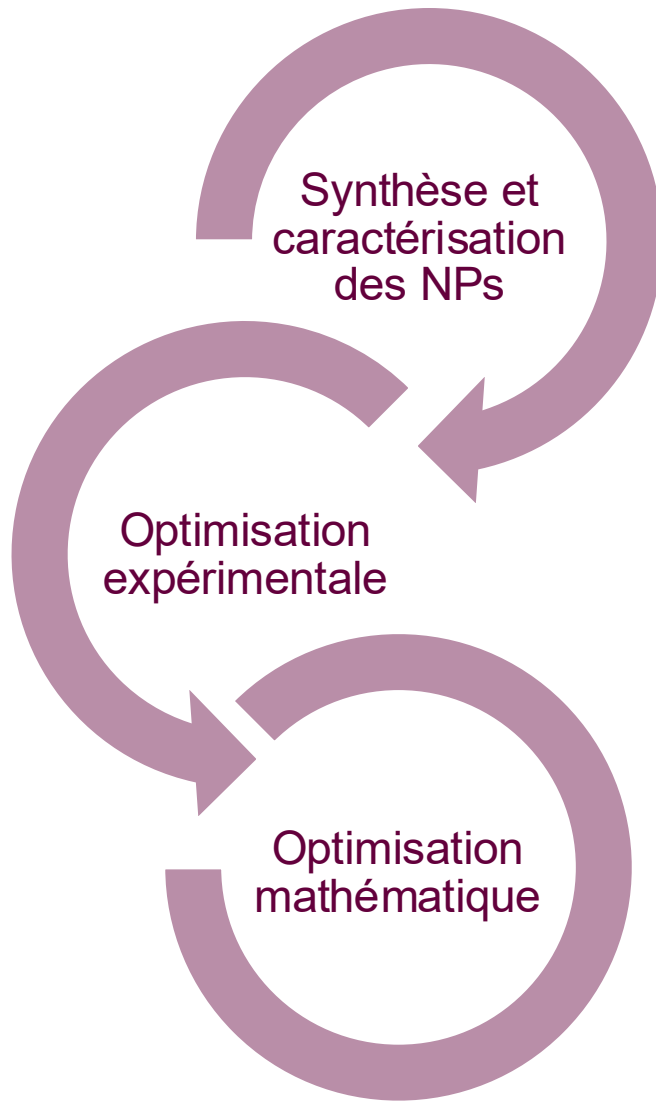
Adrénaline (ADR)



Noradrénaline (NOR)

Mesure





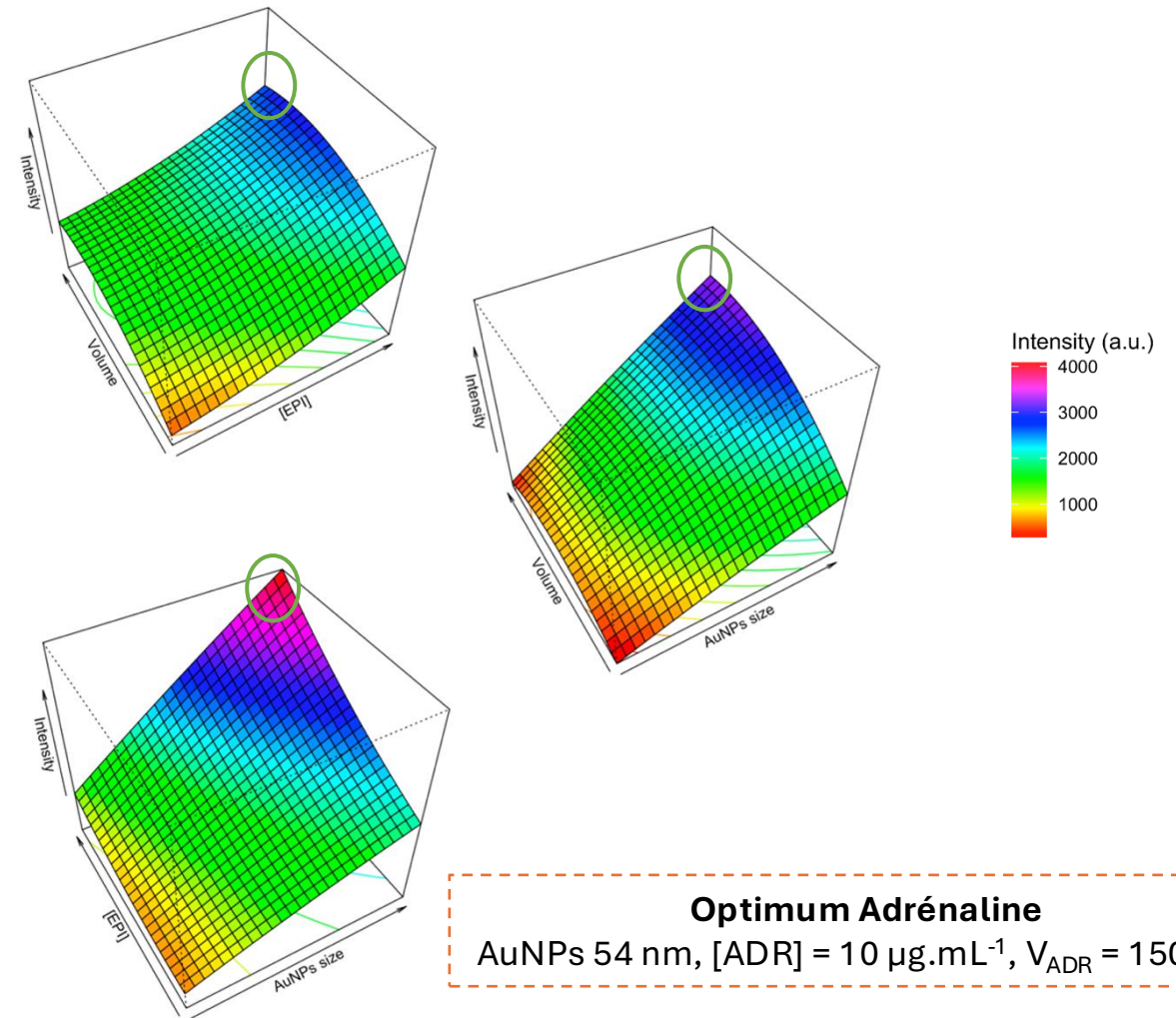
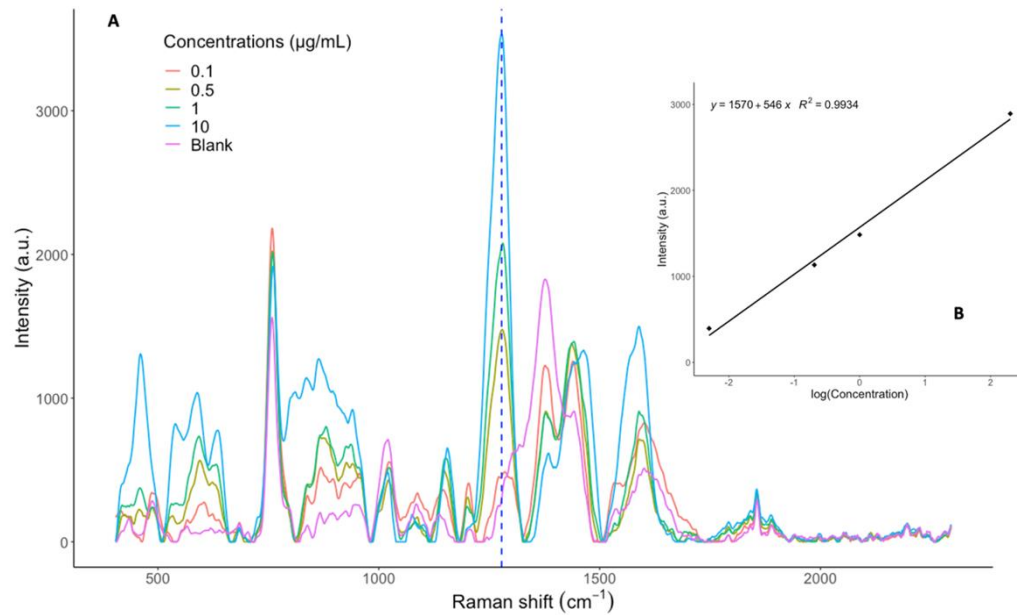
AgNPs / 5FU / Tampon citrate ➔ Quantitatif

AuNPs / ADR et NOR / HCl ➔ Quantitatif + Qualitatif

AuNPs / ADR / Chitosan ➔ Stabilisation de l'agrégation

II/ La diffusion Raman exaltée de surface

	Niveau -1	Niveau 0	Niveau 1
Taille AuNPs (nm)	26	40	54
[ADR] (µg/mL)	1	5,5	10
V _{ADR} (µL)	500	1000	1500





MERCI

