

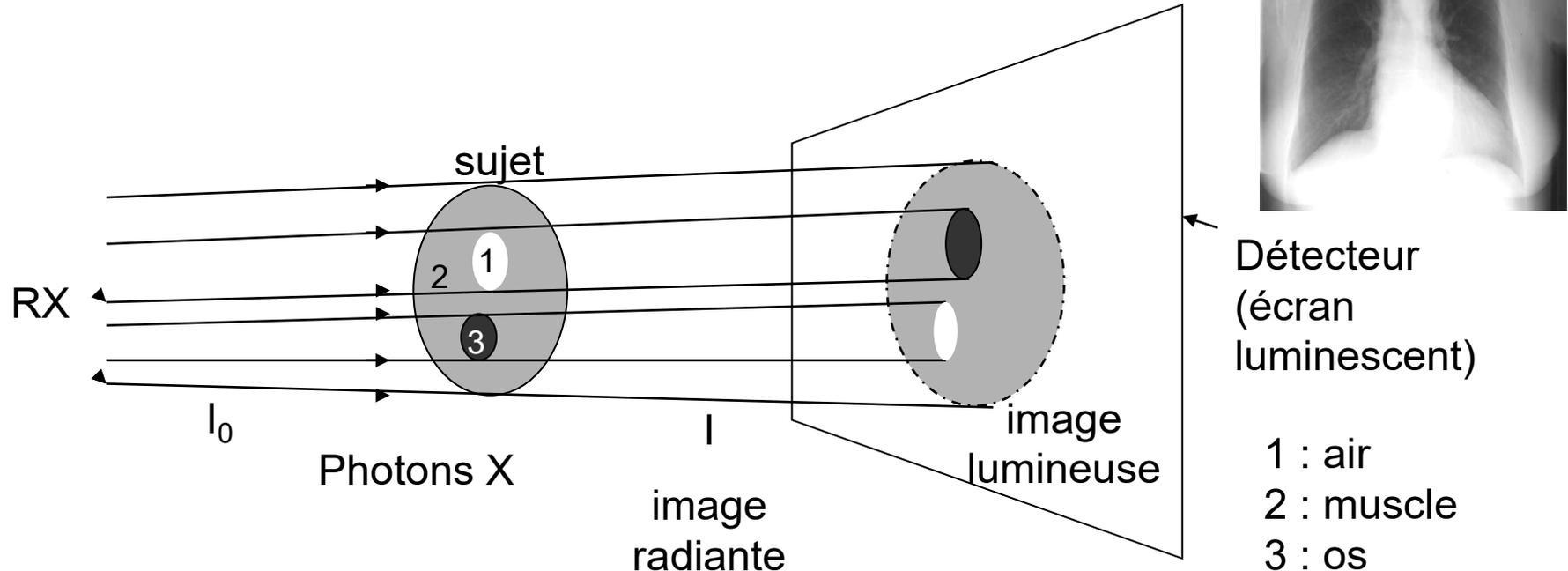
# **Utilisation des techniques d'imagerie pour l'étude des formes solides pharmaceutiques**

**Florence Agnely**

# Méthodes d'imagerie utilisant des RX

## Rappels sur la radiographie standard

### Principe physique



$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

$\mu$  : coefficient linéaire d'atténuation (par diffusion et par absorption), en  $m^{-1}$   
 $x$  : épaisseur traversée

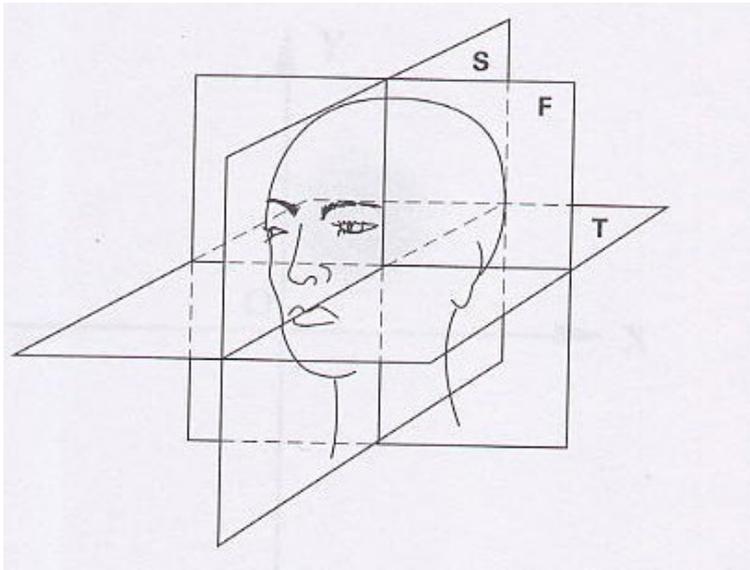
Possibilité de distinguer 4 niveaux : air, graisse, eau, calcium

Résolution spatiale : environ 0,1 mm

Résolution temporelle : environ 100 ms

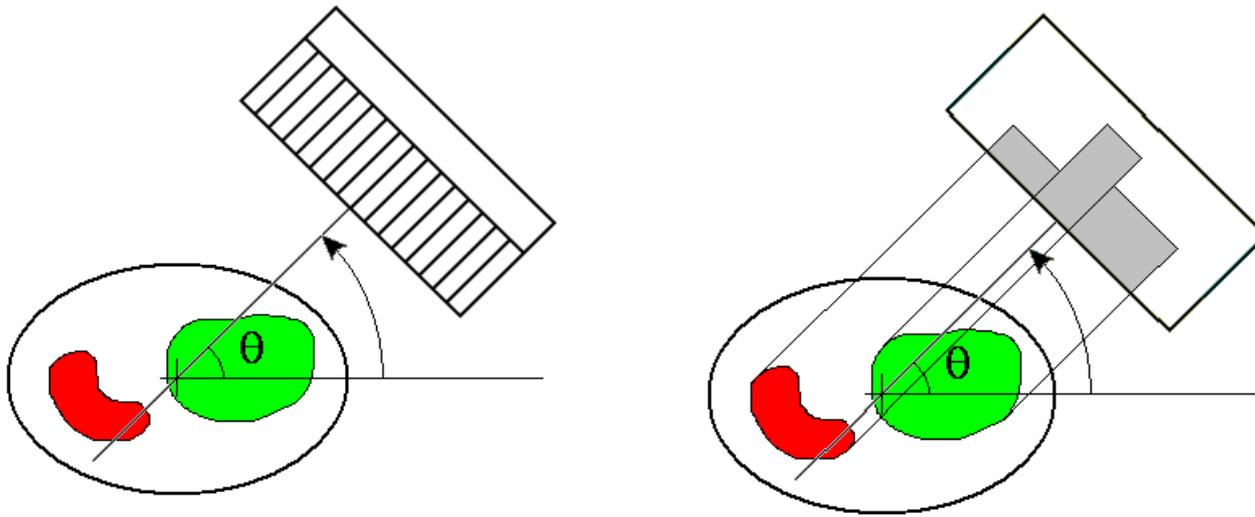
# La tomographie

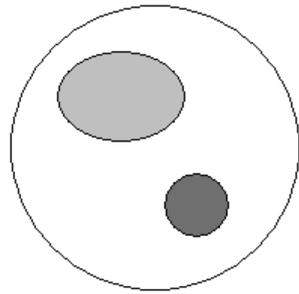
## A. Les différentes coupes

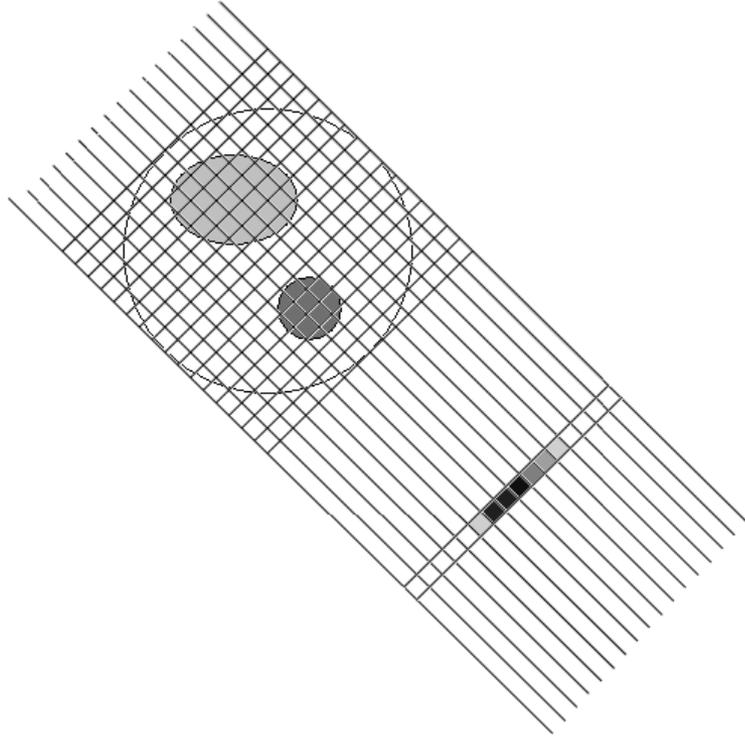


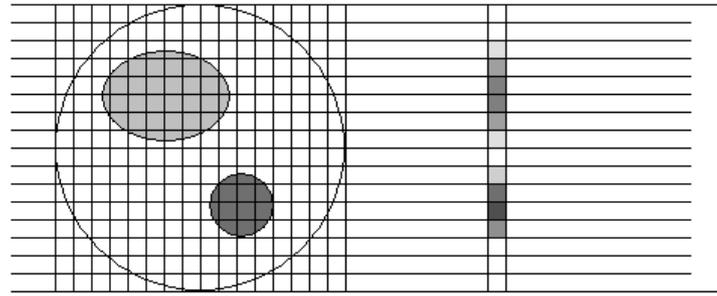
Coupes :  
transversales (T)  
frontales (F)  
sagittales (S)

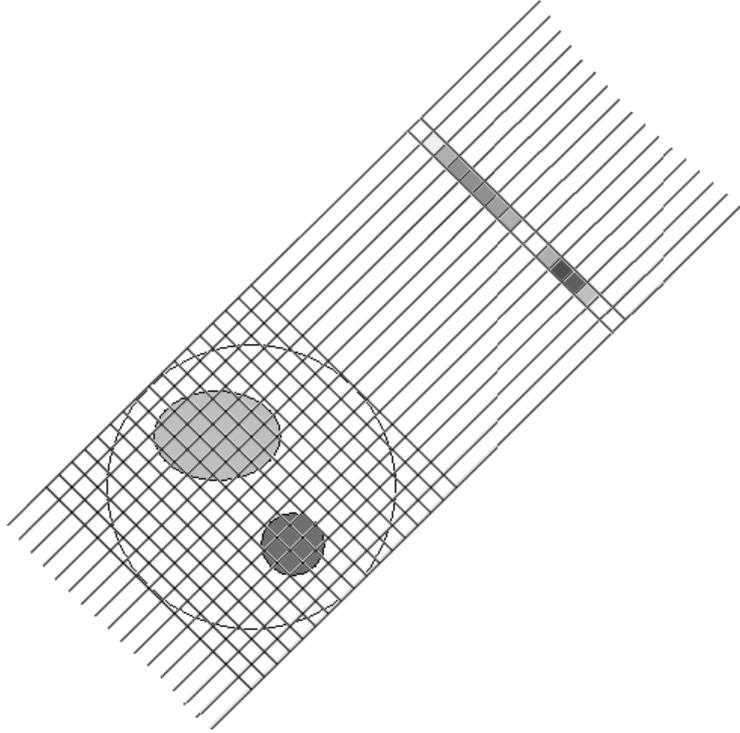
## B. Reconstruction des images à partir des projections de Radon

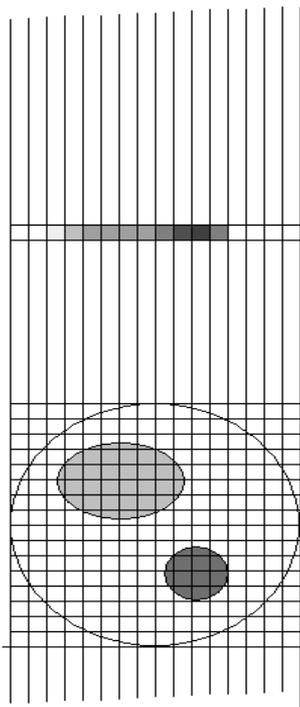


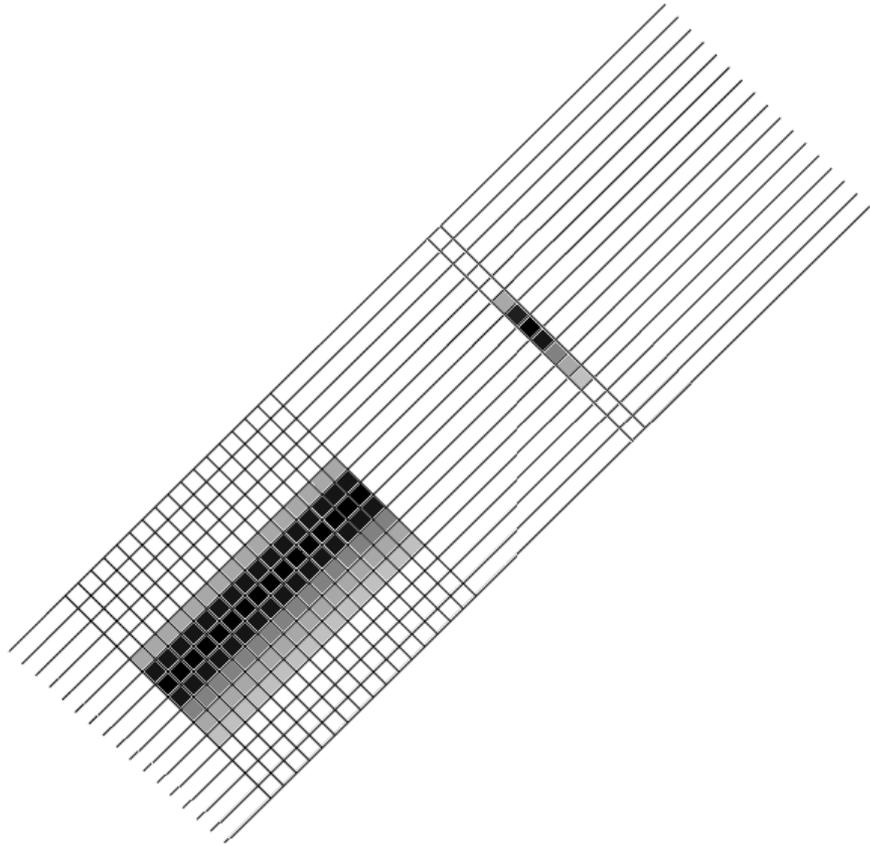


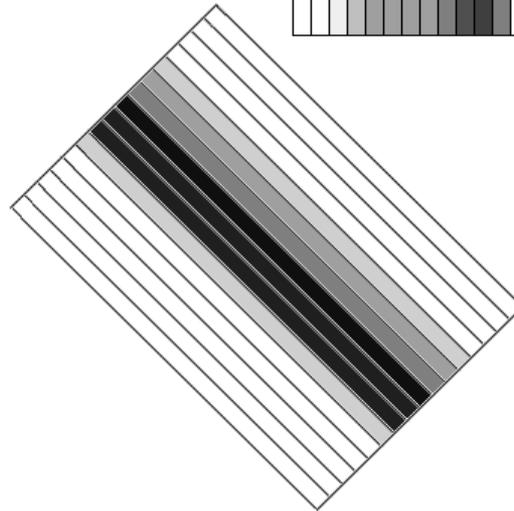
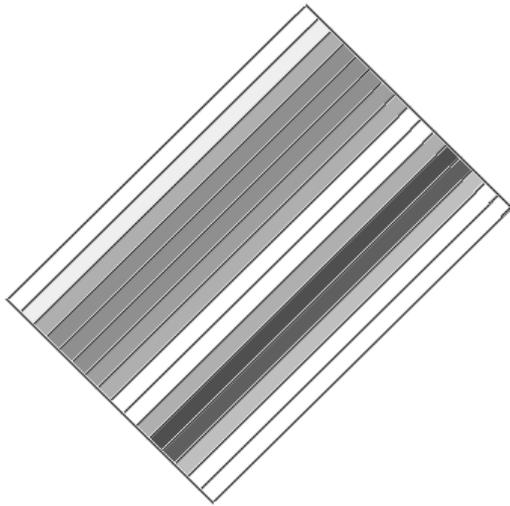
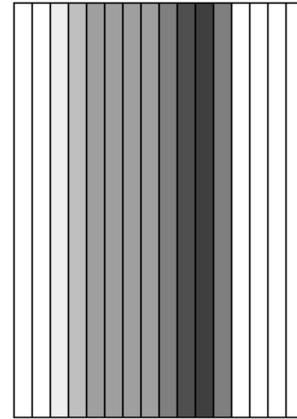
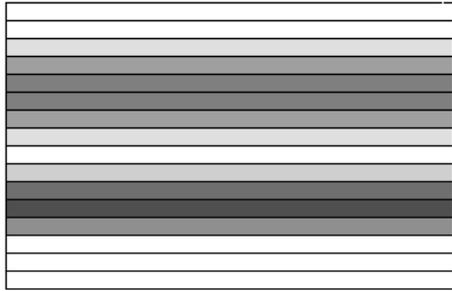


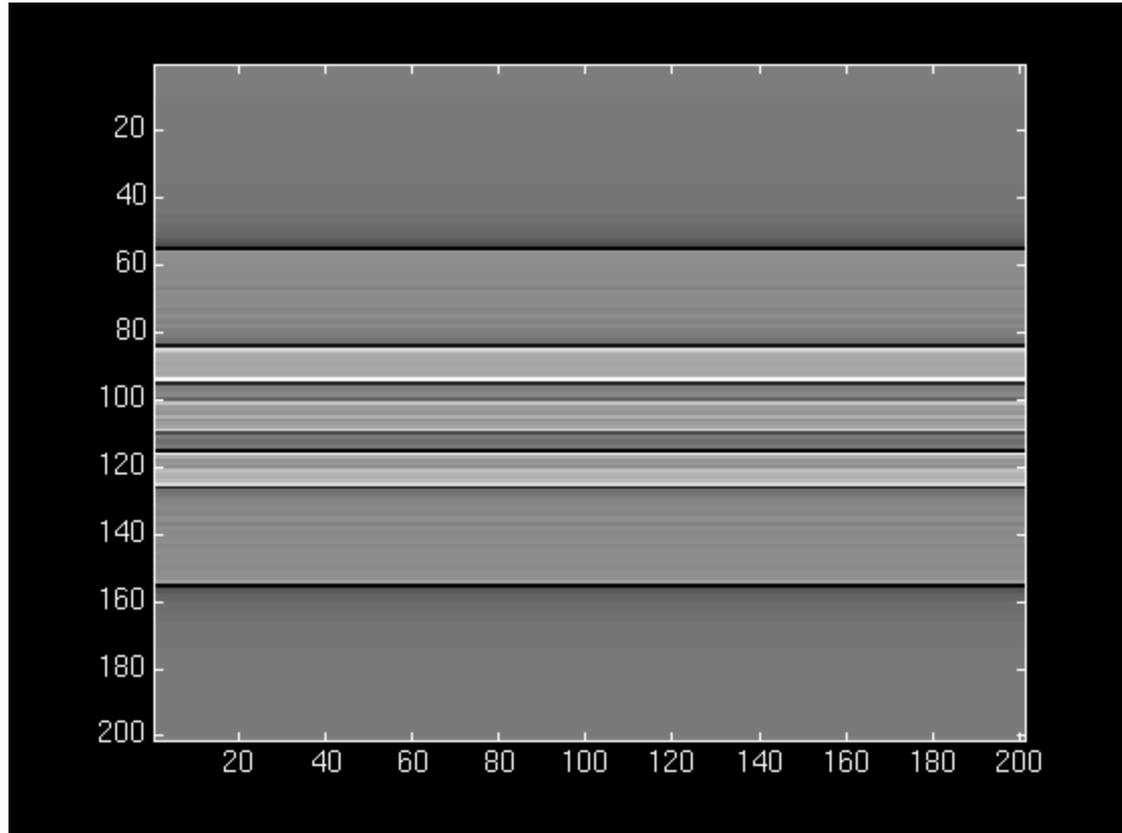




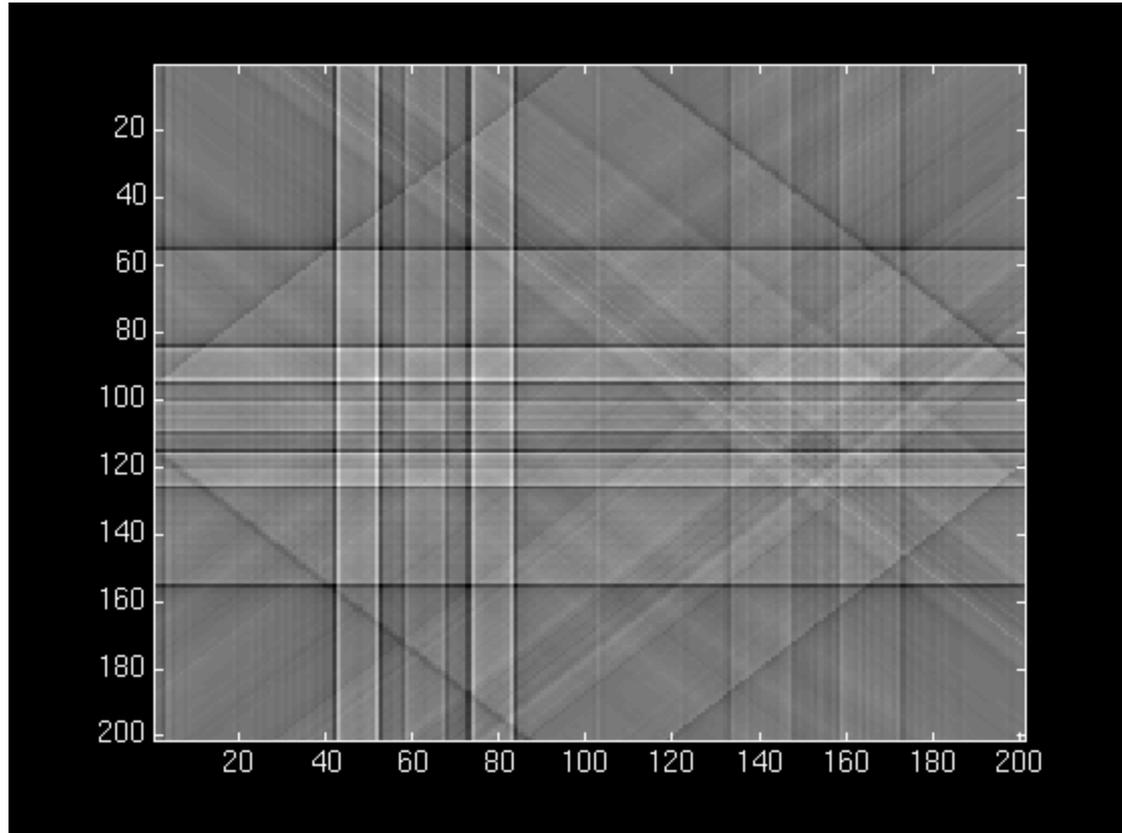




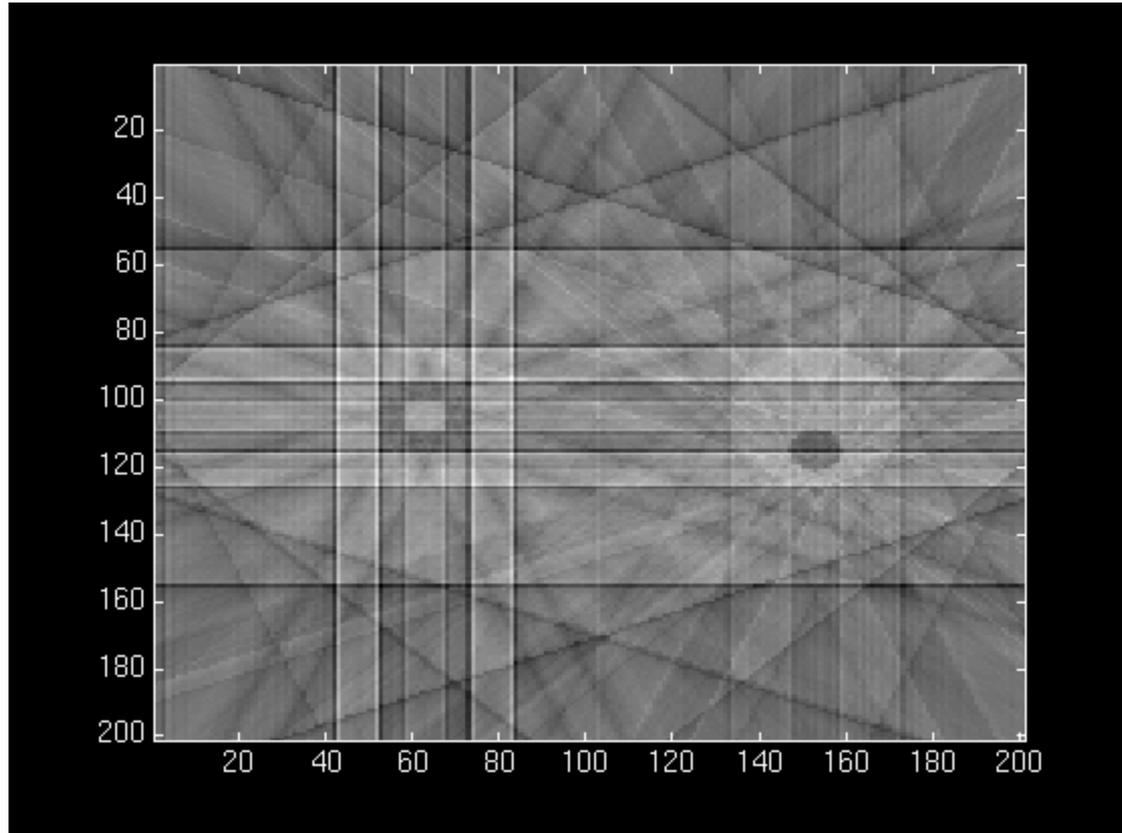




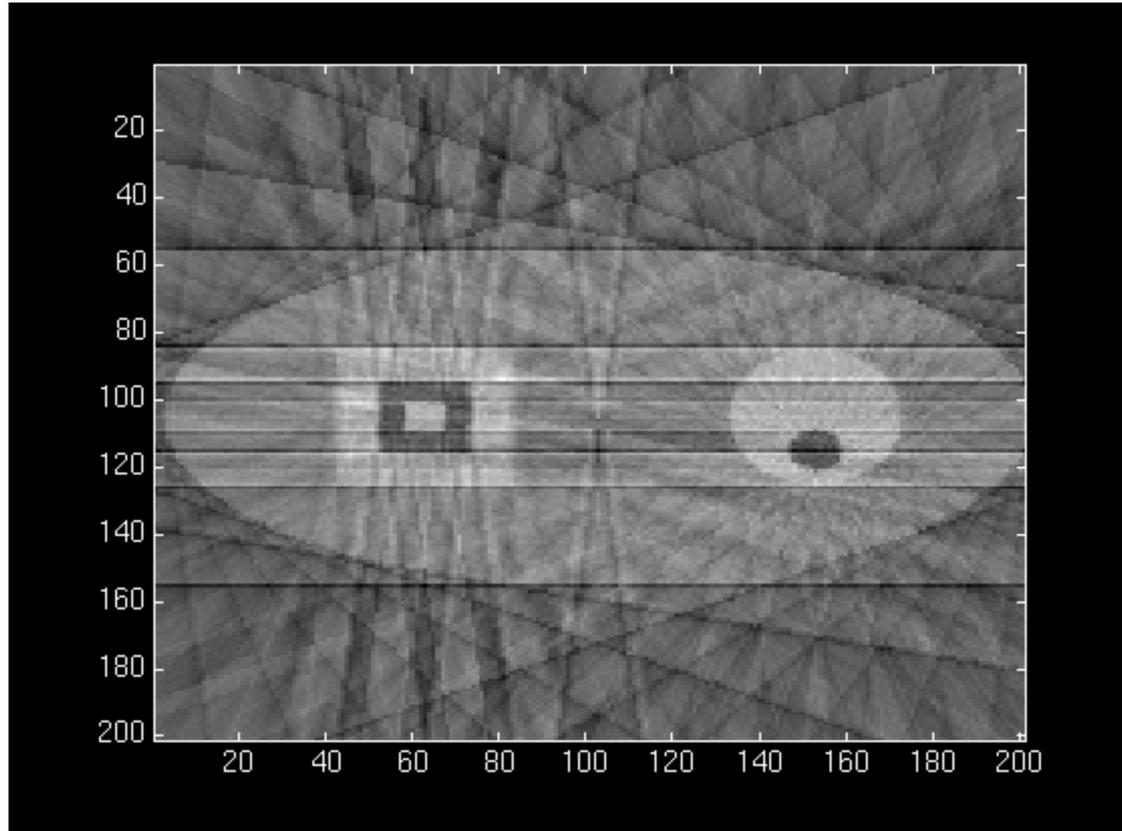
1 rétroprojection



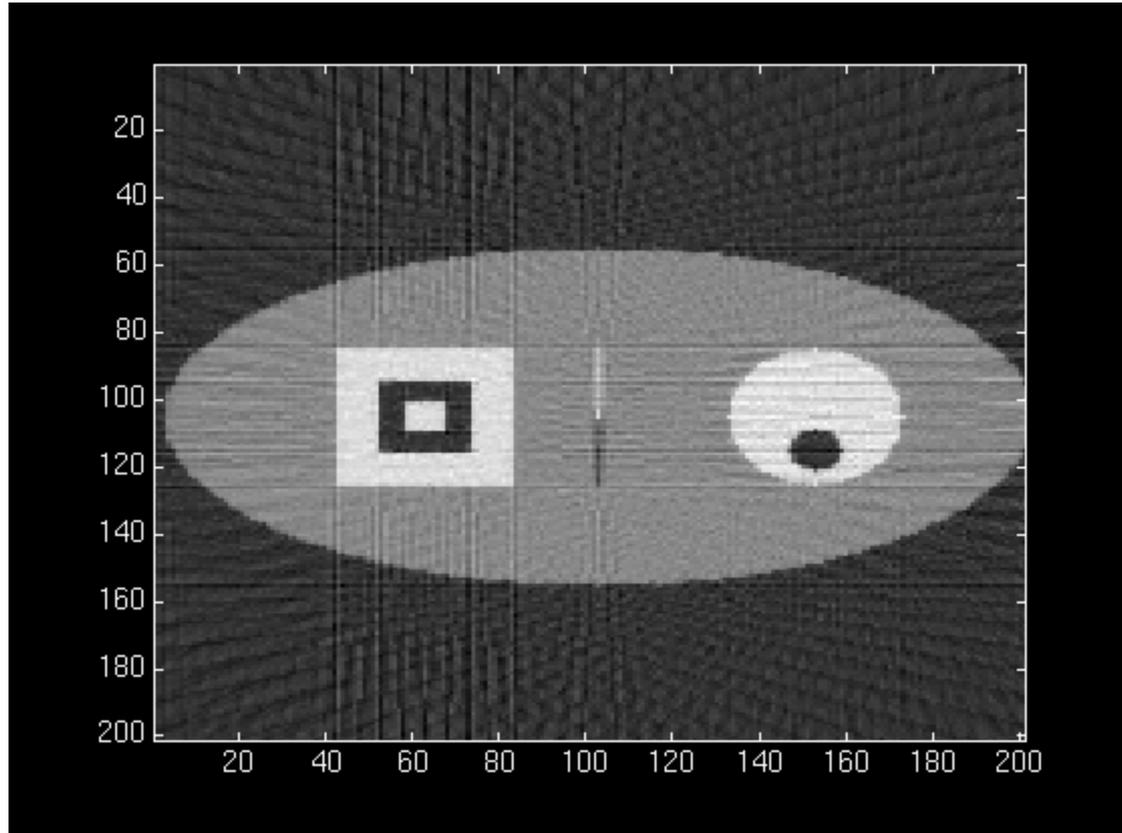
4 rétroprojections



8 rétroprojections



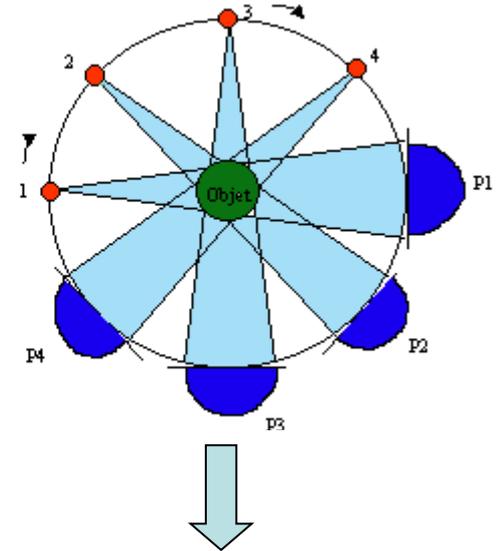
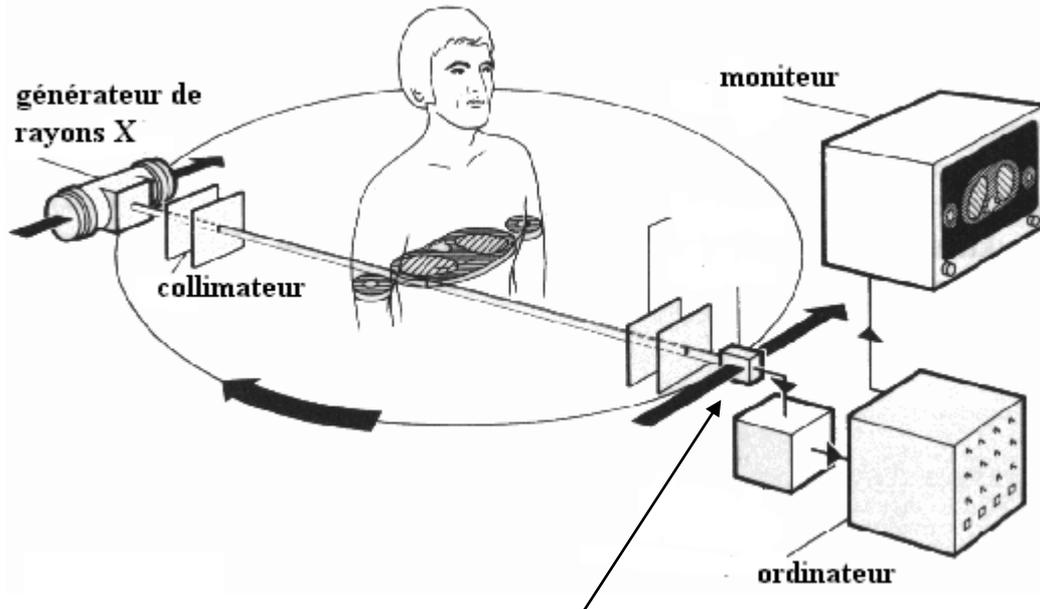
15 rétroprojections



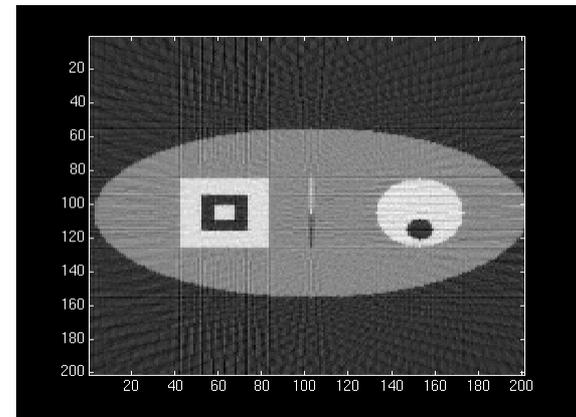
60 rétroprojections

# La tomодensimétrie X (scanner X)

## A. Principe physique



$$I = I_0 e^{-\int \mu(x) dx}$$



## B. Etude des hétérogénéités de densité au sein d'un comprimé par tomographie X

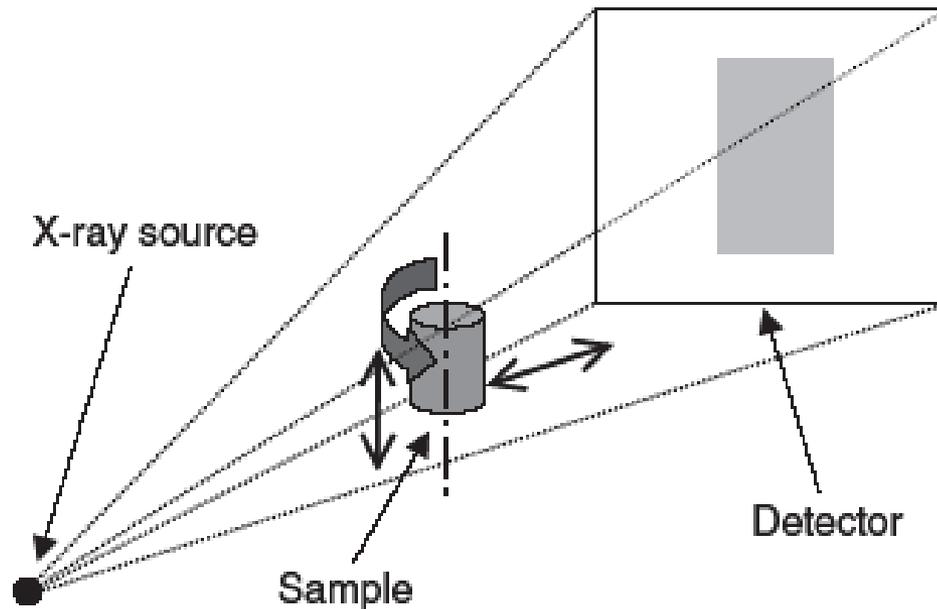
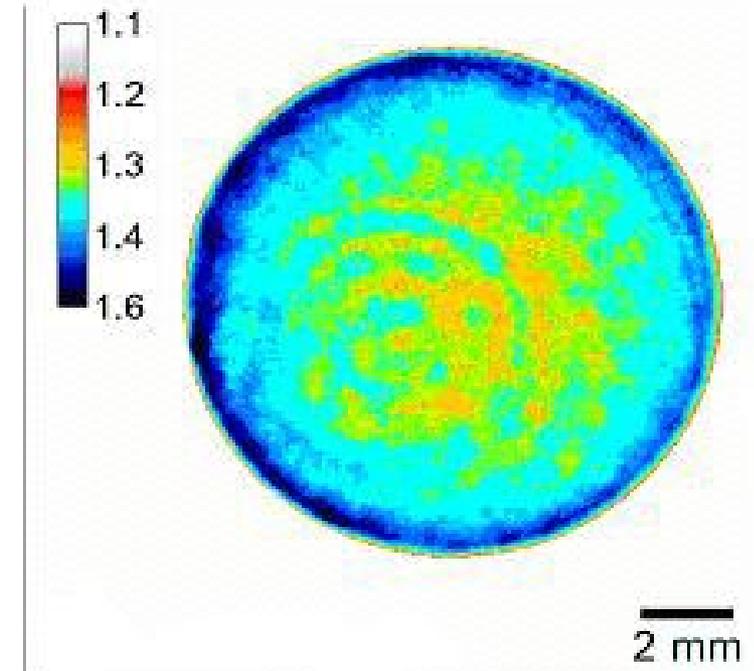


Fig. 1. X-ray microtomography principle.



Densités plus importantes en périphérie

V. Busignies et *al.* 2006

# C. Etude de la densité de printlets par tomodesimétrie X

Printlet = 3D-printed tablet

## Procédés d'impression 3D

- Powder bed inkjet printing
- Stereolithography (photopolymerization)
- Gel extrusion
- Fused deposition modelling (a thermoplastic filament is heated to its melting point and then extruded, layer by layer )

Filament de paracétamol et d'un polymère gastro-résistant

LG 5/100

↑  
% paracétamol      ← % remplissage printlet

## C. Etude de la densité de printlets par tomodesimétrie X

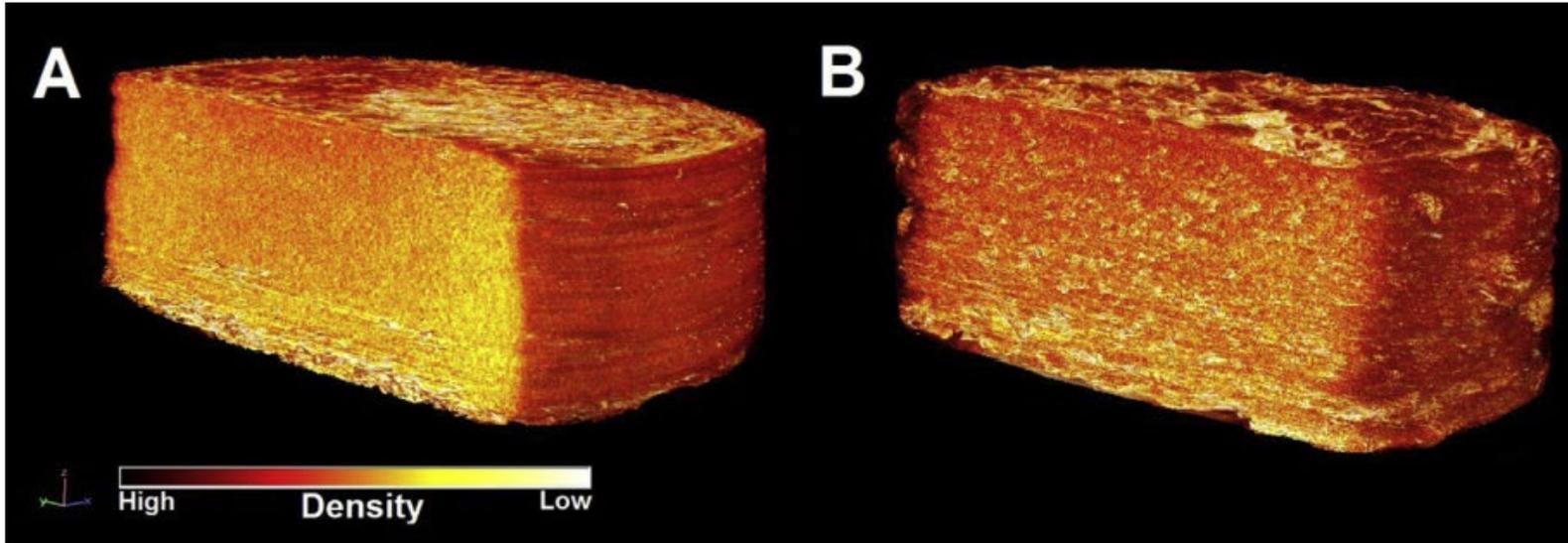


Fig. 7. X-Ray micro-CT images of LG printlets showing different densities. A LG 5/100, B LG 50/100.

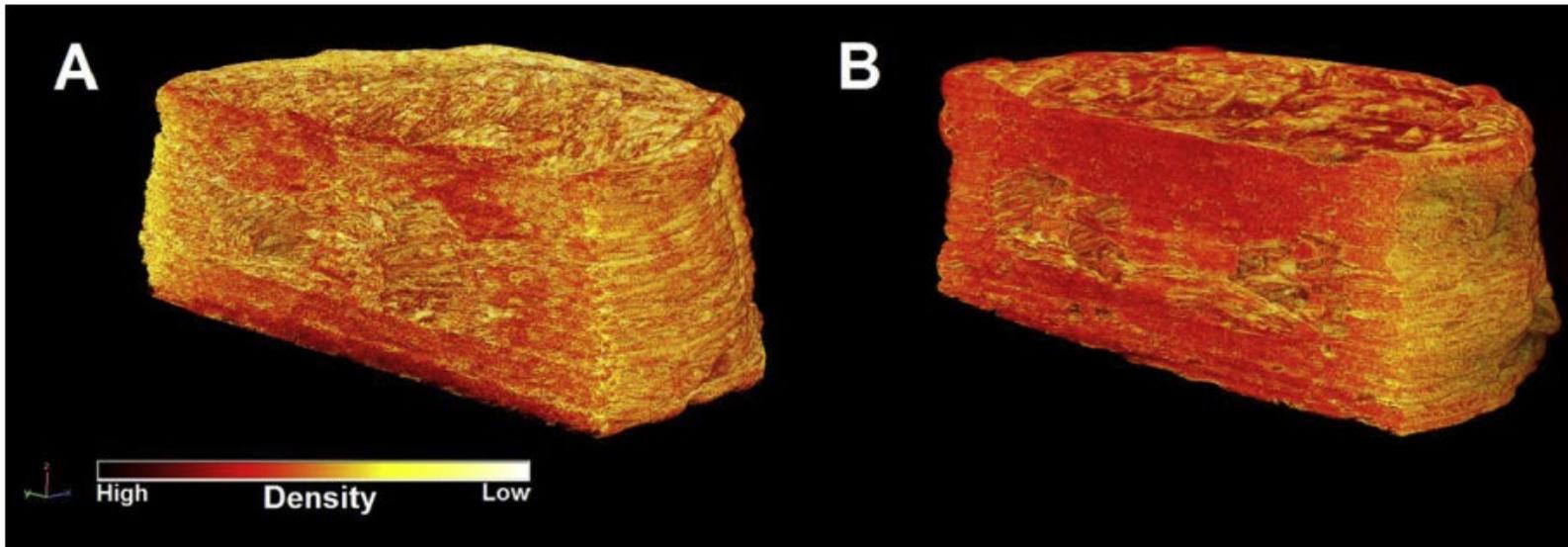


Fig. 9. X-Ray micro-CT images of LG printlets showing the hollow internal structure. A LG 5/20, B LG 50/20.

# L'imagerie par résonance nucléaire (IRM)

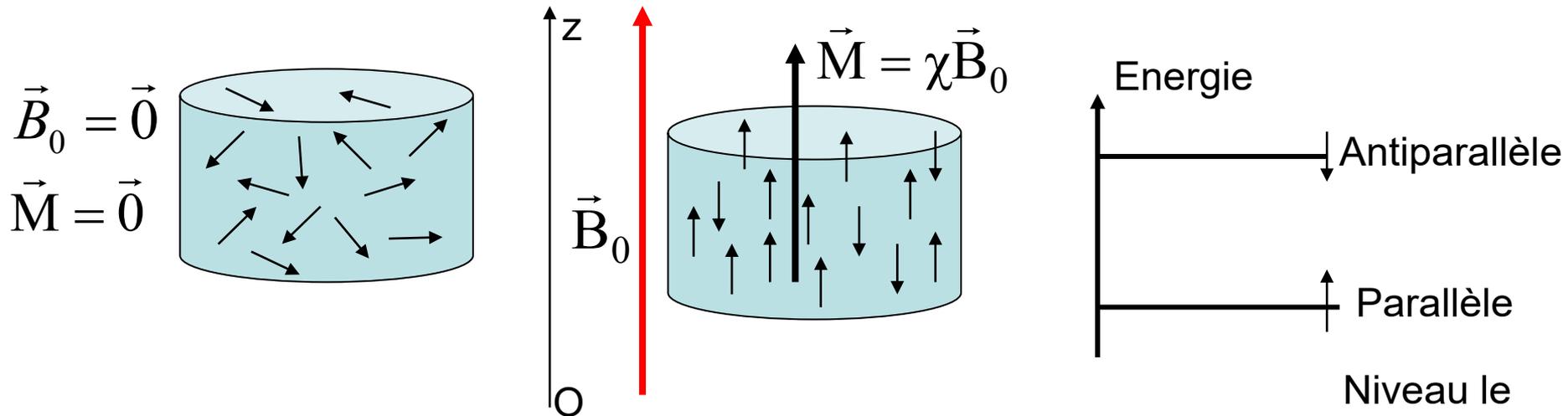
## A. Principe physique

Les noyaux des atomes sont caractérisés par leur nombre quantique de spin  $I$ .

Si  $I \neq 0$ , le noyau possède un moment magnétique.

Exemples :  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{23}\text{Na}$

En imagerie médicale on utilise essentiellement  $^1\text{H}$



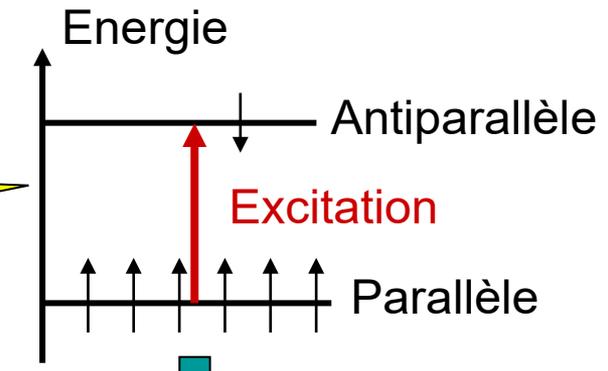
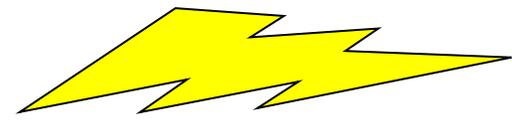
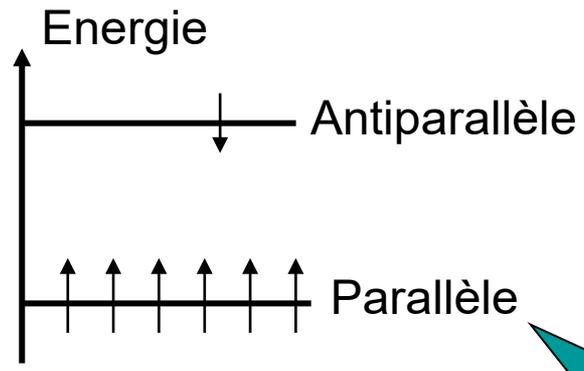
$\vec{M}$  : aimantation macroscopique

$\chi$  : susceptibilité magnétique du milieu

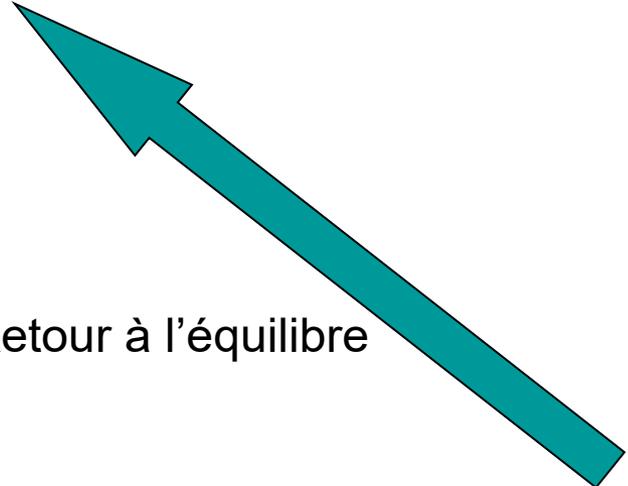
En présence de  $\vec{B}_0$

$\vec{B}_0$  + champ de radiofréquences  
(fréquence de résonance de Larmor)

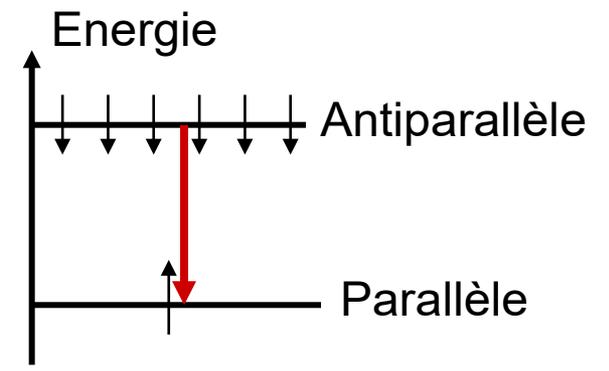
$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$



Retour à l'équilibre



Etat excité



↳ On mesure le retour à l'équilibre de l'aimantation

## Retour à l'équilibre de l'aimantation macroscopique

Suivant l'axe Oz (// à  $\vec{B}_0$ )

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right)$$

$T_1$  : temps de relaxation spin-réseau ou temps de relaxation longitudinal

Relaxation avec échanges d'énergie avec l'extérieur ou réseau

transfert d'énergie sous forme thermique avec les molécules environnantes

Dépend en particulier de la viscosité du milieu

Dans le plan perpendiculaire à  $\vec{B}_0$

$$M_{xy}(t) = M_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right)$$

$T_2$  : temps de relaxation spin-spin ou temps de relaxation transverse

Relaxation sans échange d'énergie avec l'extérieur

Dépend de l'environnement moléculaire et de la mobilité des protons

➤ IRM : protocole d'impulsions de radiofréquences précis

↪ Suivi de l'aimantation

➤ Influence de 3 paramètres fondamentaux :

$\rho$  : nombre de noyaux d'hydrogène par unité de volume  
(pour les tissus biologiques approximativement proportionnel  
au contenu en eau)

$T_1$  : temps de relaxation spin-réseau

$T_2$  : temps de relaxation spin-spin

➤ Les valeurs de  $T_1$  et  $T_2$  reflètent l'organisation moléculaire de l'eau dans les tissus.

| Tissus          | $T_1$ (ms)<br>B = 1 T | $T_2$ (ms) | Teneur en eau (%) |
|-----------------|-----------------------|------------|-------------------|
| muscles         | 730                   | 50         | 79                |
| foie            | 420                   | 45         | 71                |
| rein            | 590                   | 60         | 81                |
| matière blanche | 680                   | 90         | 84                |
| matière grise   | 810                   | 80         | 72                |

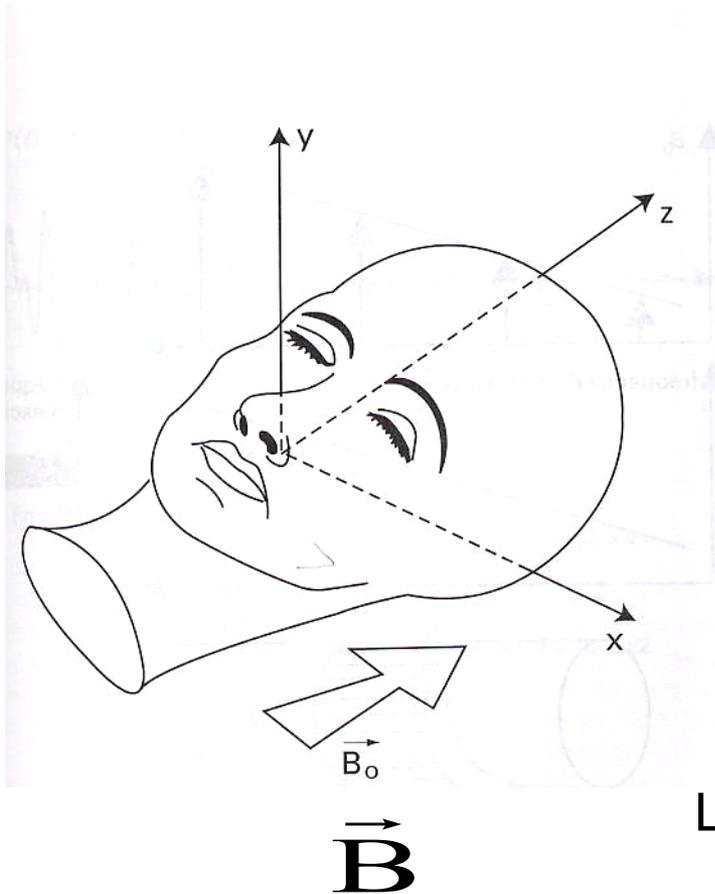
↪ Le contraste provient essentiellement des valeurs de  $T_1$  et  $T_2$

➤ Utilisation de produits de contraste

Ex : le gadolinium (7 e<sup>-</sup> non appariés, effet paramagnétique, diminution considérable de  $T_1$ )

⚠ Gadolinium libre très toxique ⇒ utilisation de complexes stables

## B. Principe de l'IRM



$$\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + kz$$

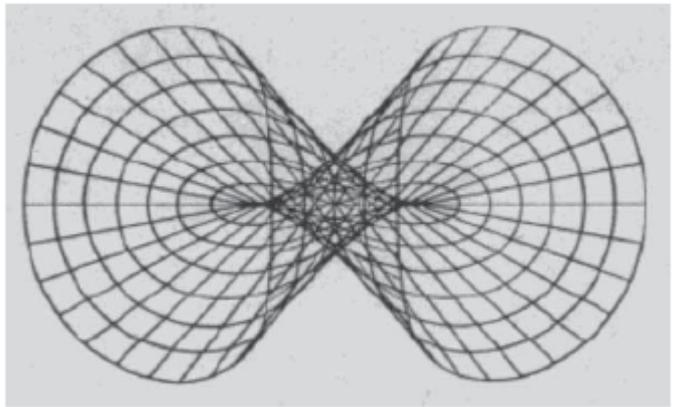
$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B$$

La fréquence de Larmor va dépendre de z

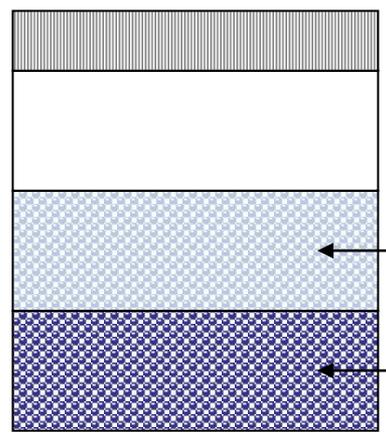
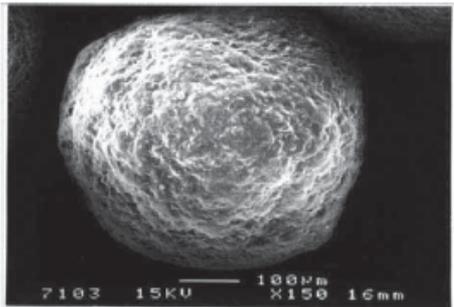
↪ Seuls entrent en résonance les protons d'un plan z parallèle à (xOy)

# C. Etude par IRM des phénomènes de mélange/ségrégation dans un mélangeur pharmaceutique

## Mélangeur Turbula



## Les non pareils ou neutres

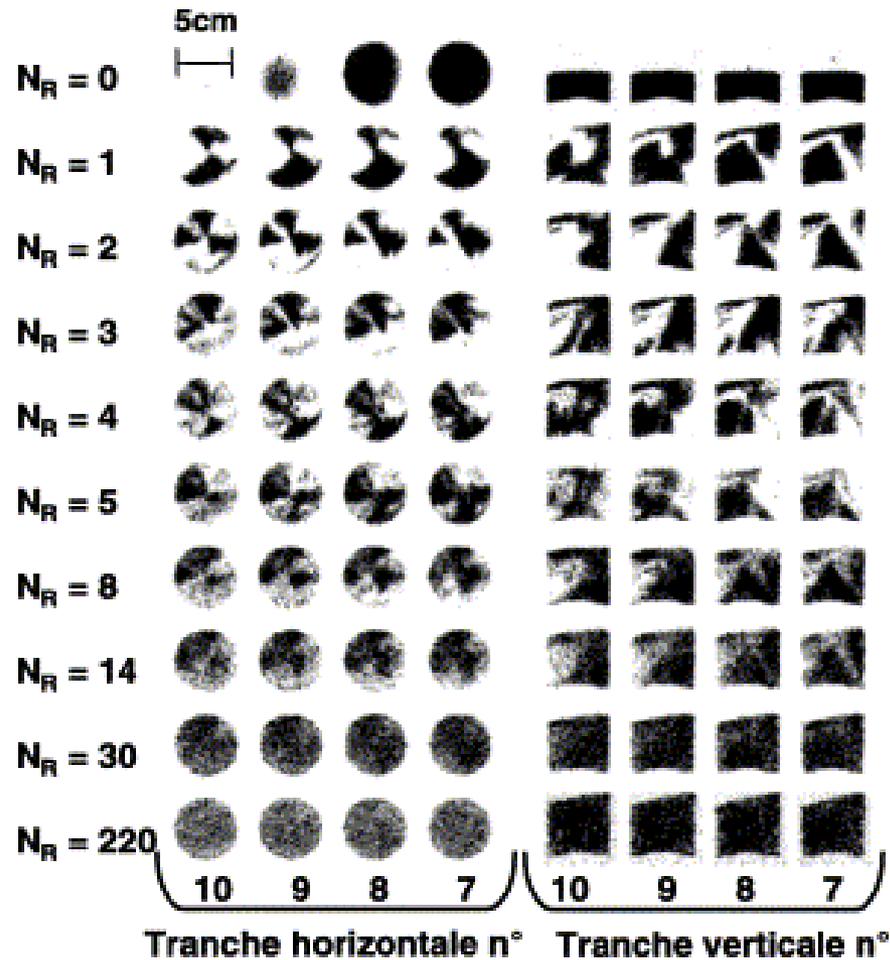


Billes non marquées

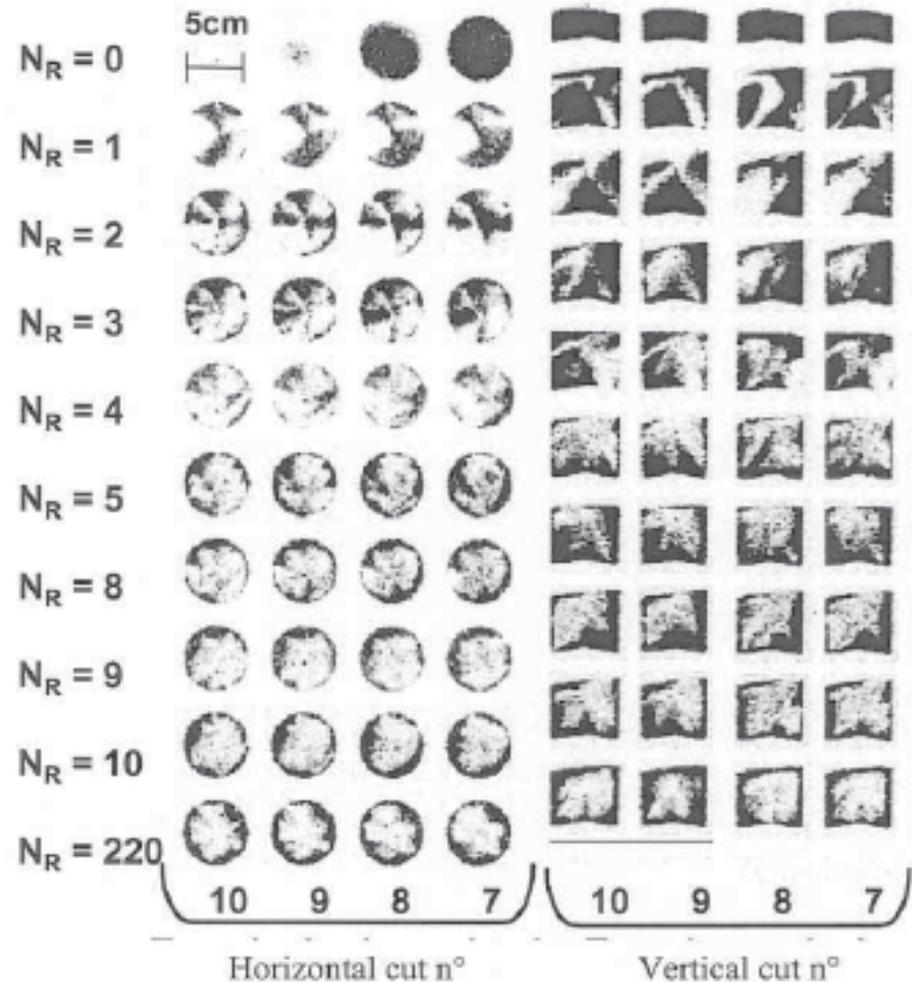
Billes imprégnées d'huile silicone

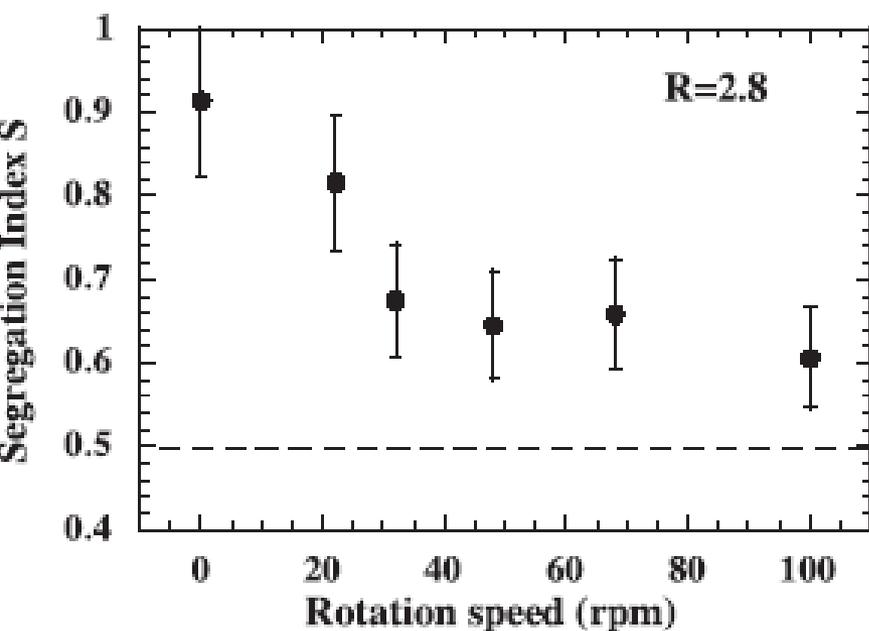
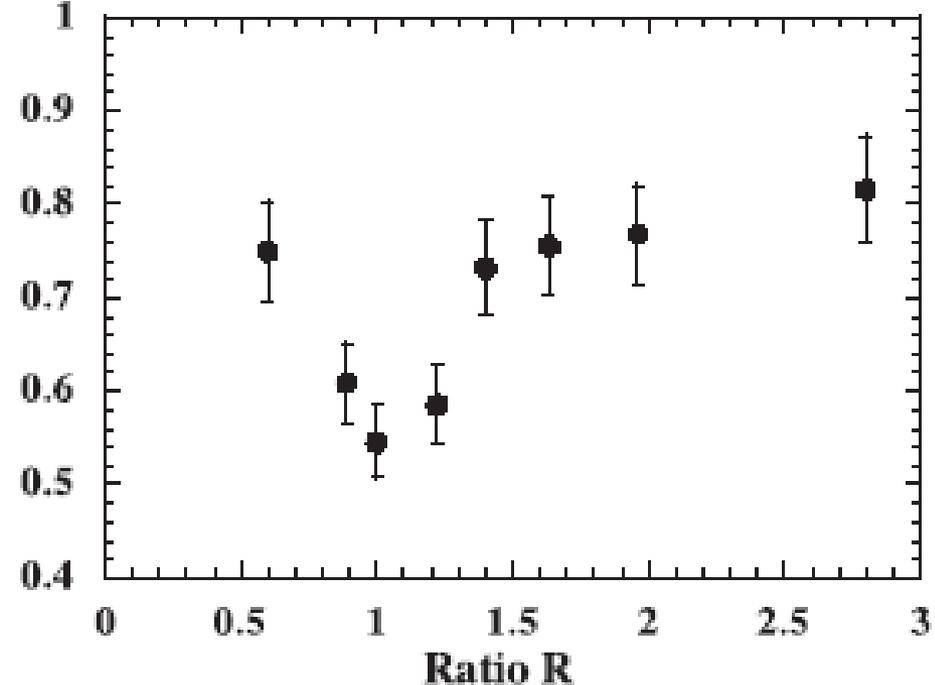
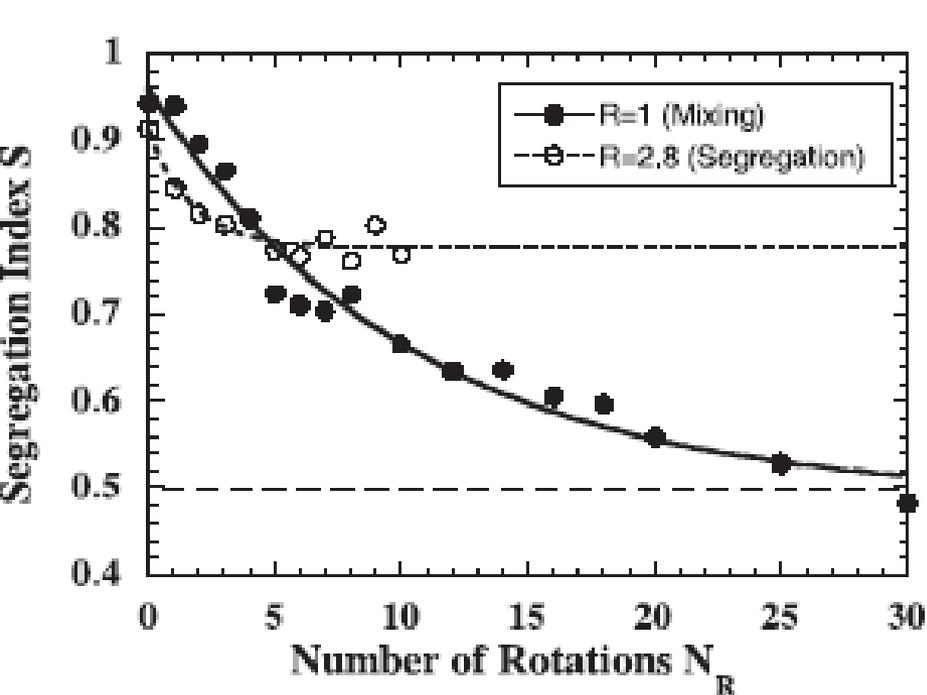
# Influence du nombre de rotations et de la différence de taille

*Billes marquées et non marquées de 1mm,  $R = 1$ ,  $v=22$  rpm*



*Billes marquées de 1mm et non marquées de 0,35 mm,  $R=2.8$ ,  $v = 22$  rpm*





Indice de ségrégation

$$S = \frac{\sigma}{\bar{X}}$$

$$0,53 \leq S \leq 1$$

**Le Turbula est un excellent séparateur de particules à écoulement libre !**

Répartition aléatoire des billes

Système complètement ségrégué

## ➤ Intérêt de la technique d'IRM pour cette problématique

Analyse de tout l'échantillon

↪ Pas d'erreur d'échantillonnage

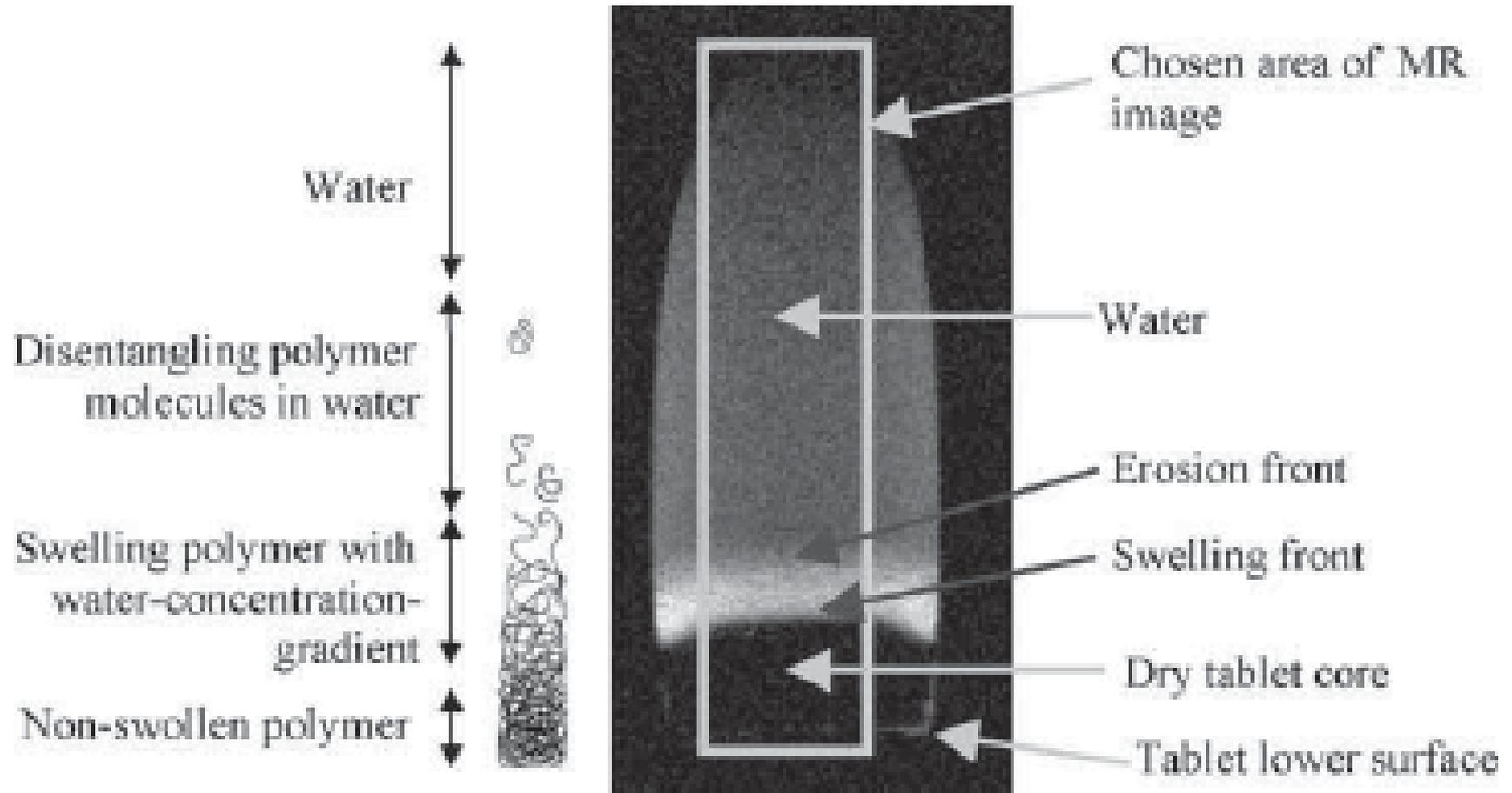
↪ Pas de perturbation lors du prélèvement

Analyse non destructive

## ➤ Inconvénient

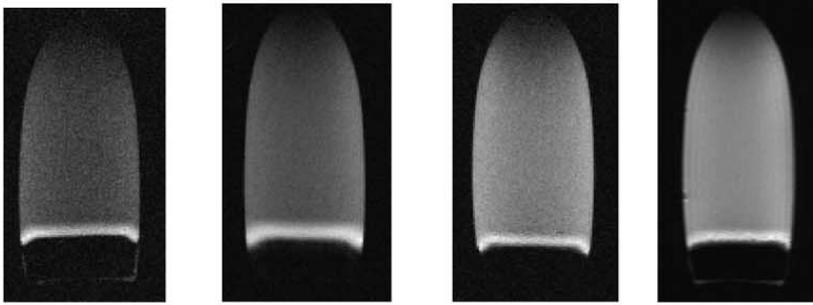
Marquage d'une population de particules pour avoir un contraste suffisant

## D. Etude par IRM du gonflement de comprimés matriciels



S. Baumgartner et al.

After 2 hours of swelling



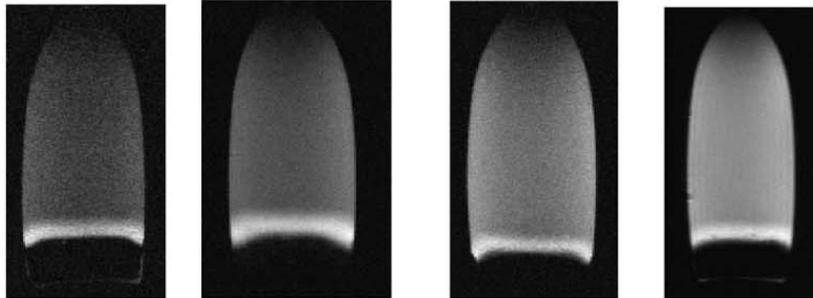
HPC

HEC

HPMC K100M

HPMC K4M

After 4 hours of swelling



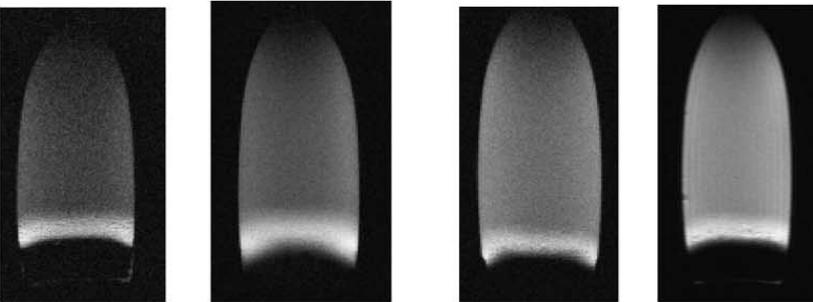
HPC

HEC

HPMC K100M

HPMC K4M

After 9 hours of swelling



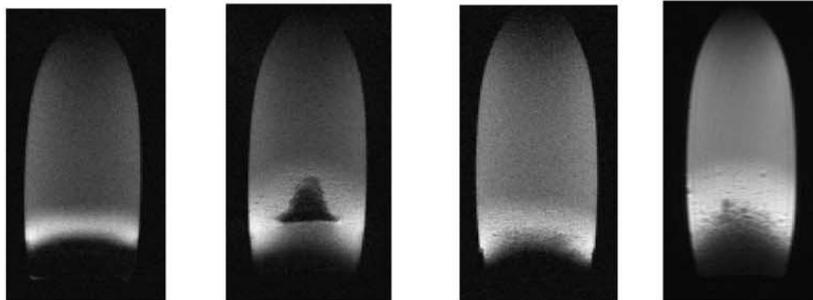
HPC

HEC

HPMC K100M

HP MC K4M

After 24 hours of swelling



HPC

HEC

HPMC K100M

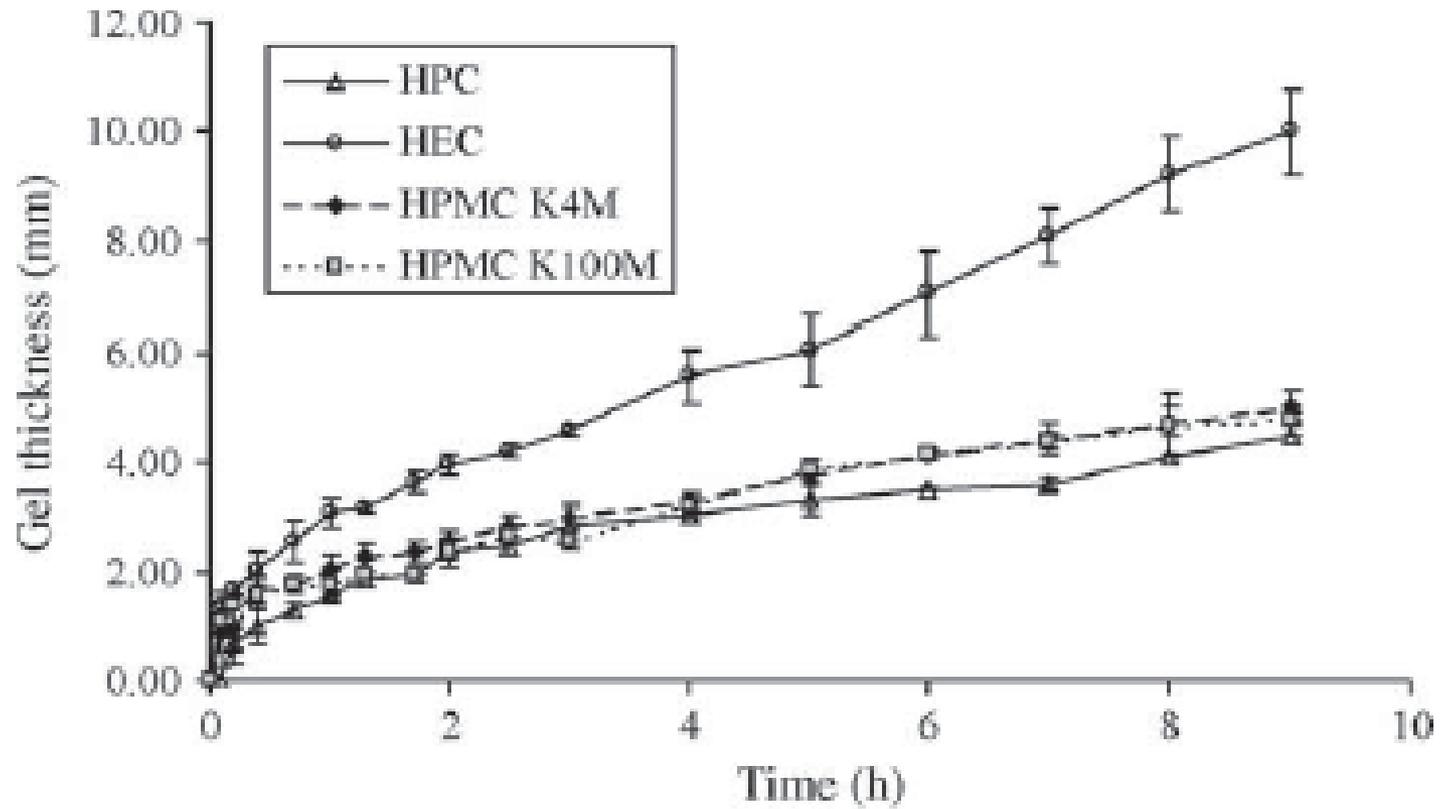
HPMC K4M

## Suivi du gonflement de comprimés matriciels

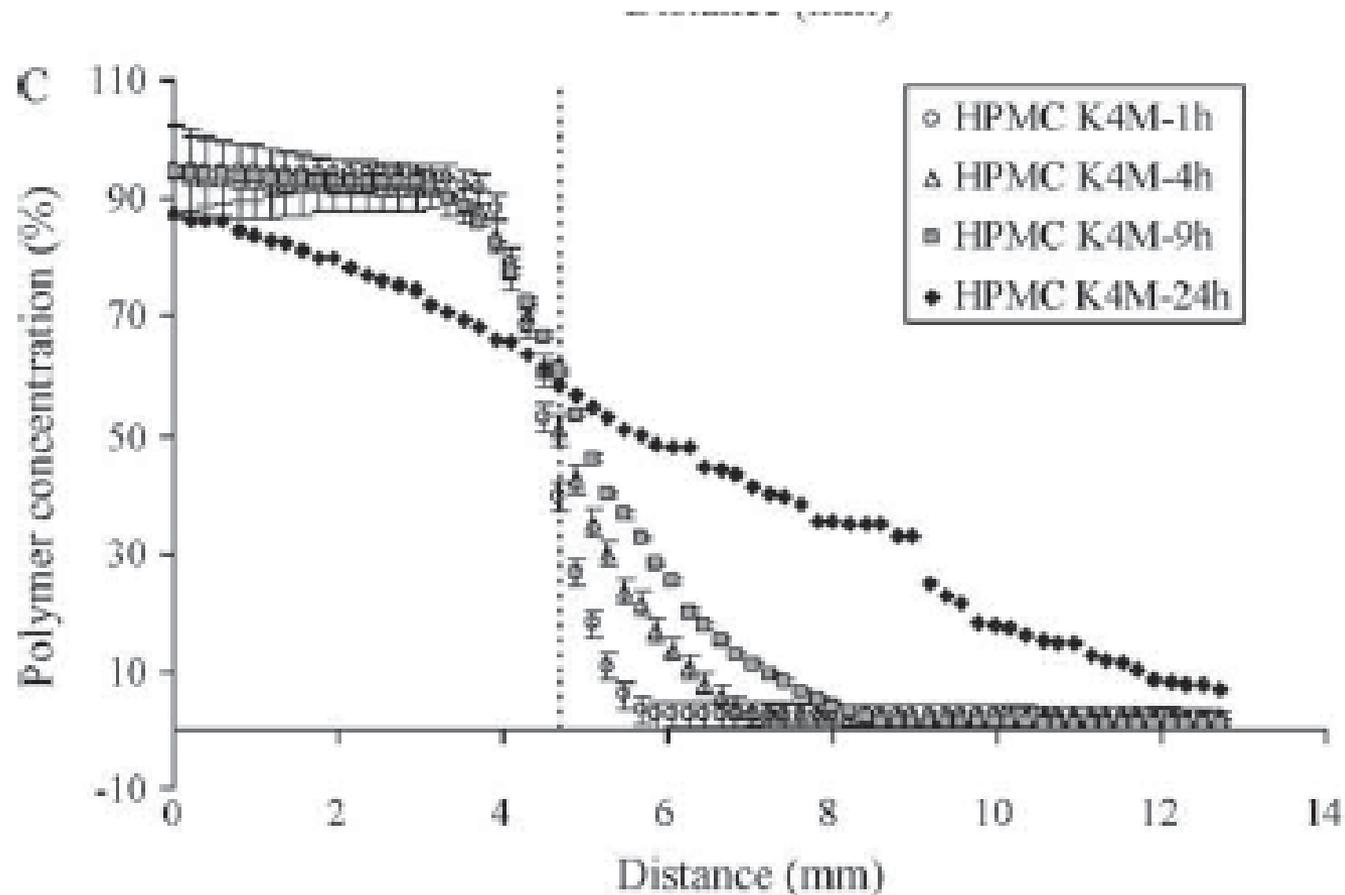
➤ Différents dérivés cellulosiques :  
HMC, HEC, HPMC

➤ Etude au cours du temps :  
2H, 4H, 9H, 24H

## Suivi de l'épaisseur du gel au cours du temps



## Suivi du profil de concentration en polymère au cours du temps



# E. Etude par IRM de paillasse du gonflement de comprimés osmotiques

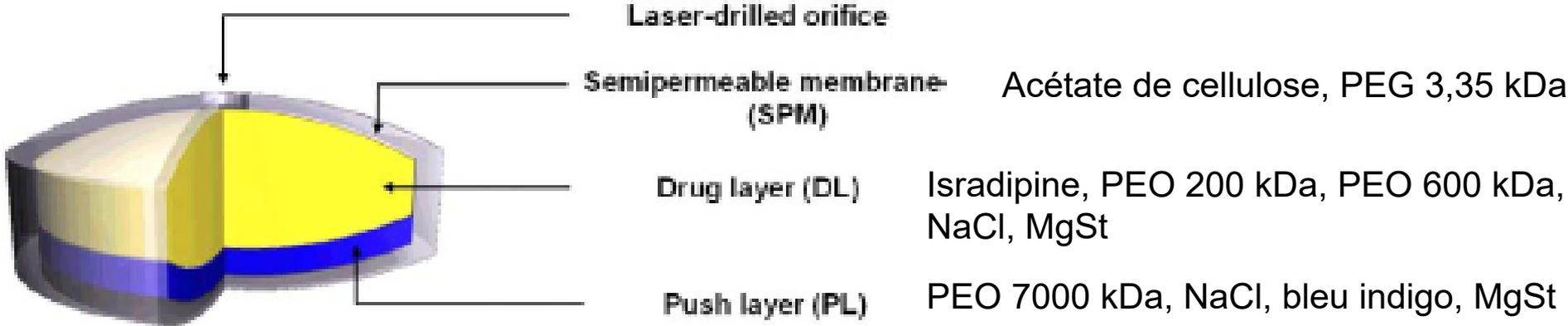
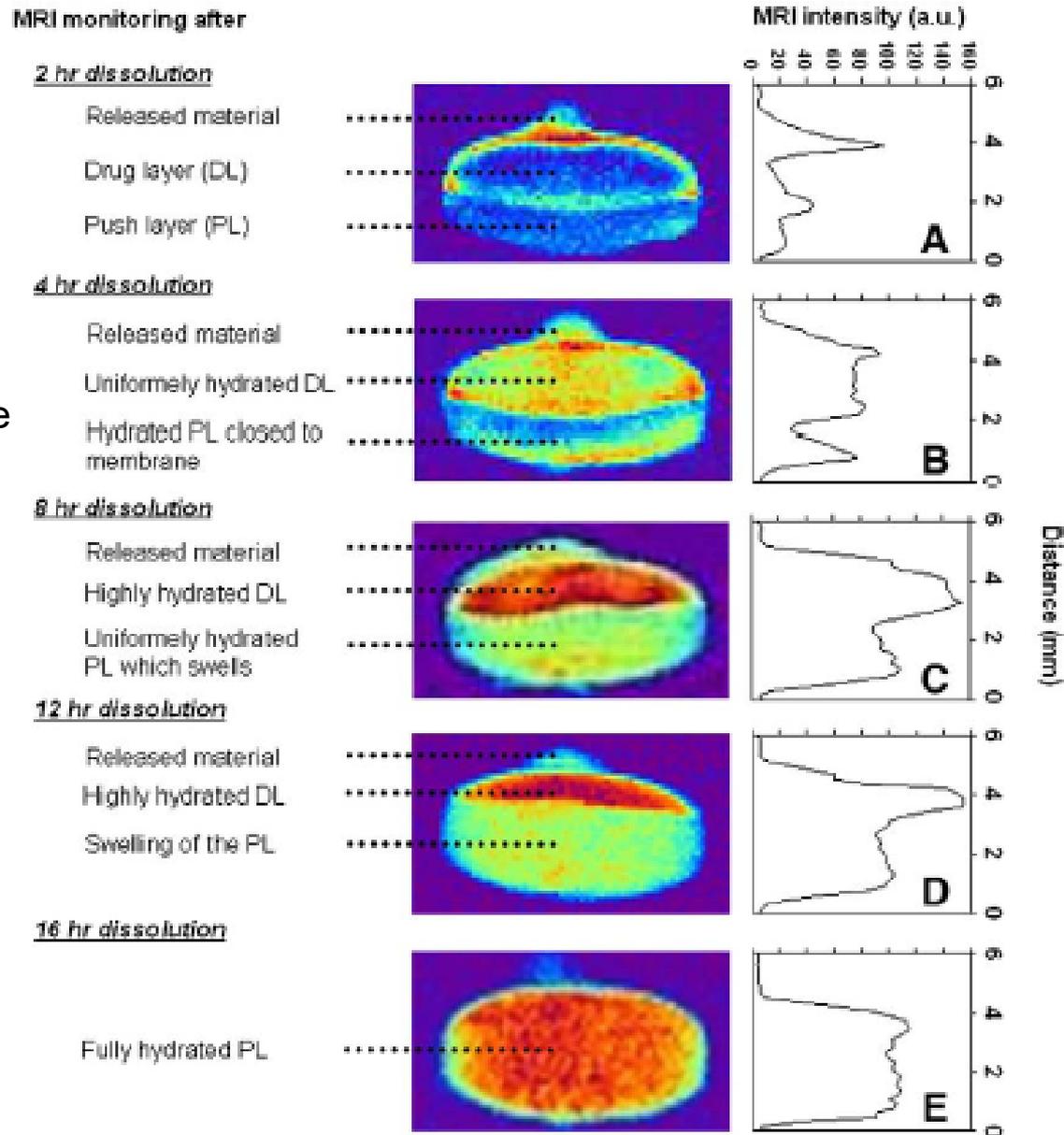


Fig. 1. Design of a push-pull osmotic system with a bilayer tablet core.



# Le signal de MRI reflète l'état d'hydratation de la forme



Comprimé osmotique commercial

DynaCirc CR 5 mg

Fig. 2. T1-weighted 1H-NMR images and signal intensity profiles of DynaCirc CR tablets after exposure to the dissolution buffer: Tablets were measured after 2 h (A), 4 h (B), 8 h (C),

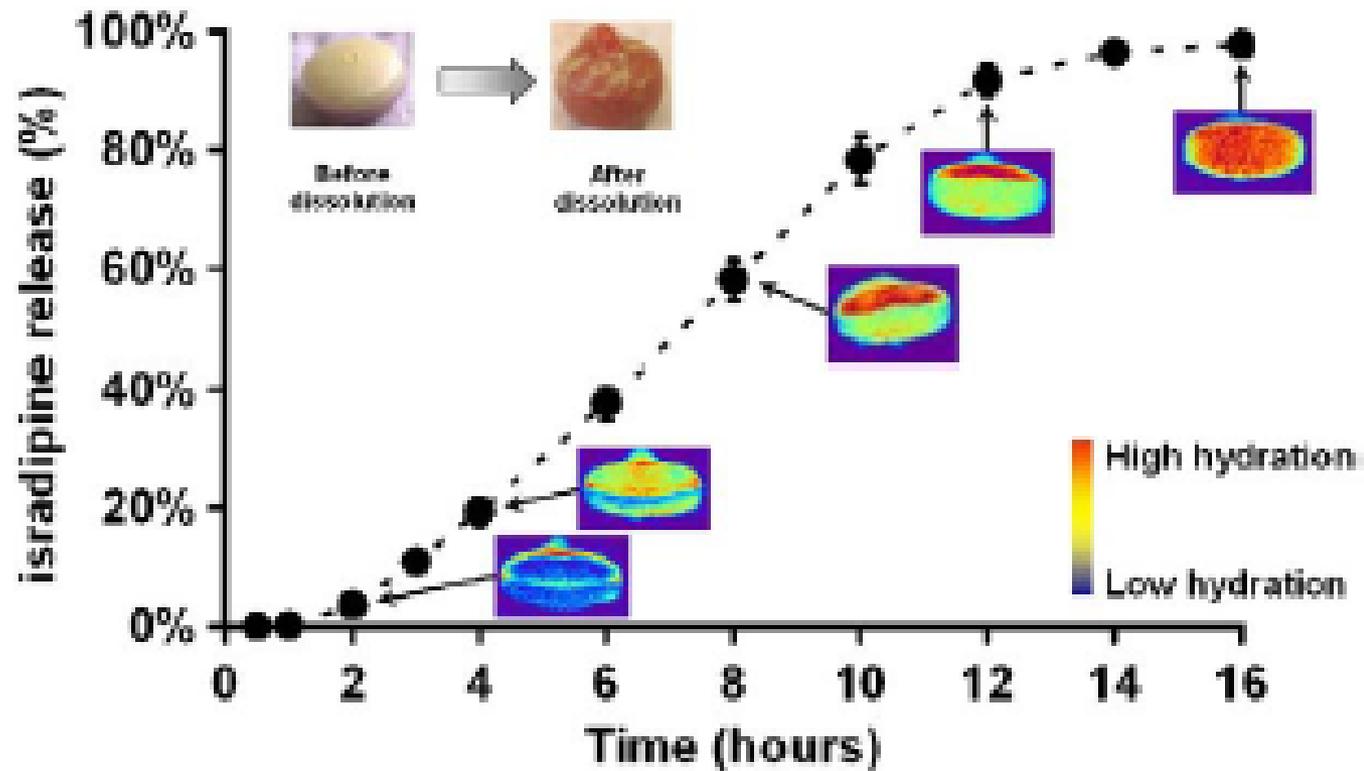


Fig. 3. Dissolution kinetics and corresponding T1-weighted  $^1\text{H}$ -NMR images of DynaCirc CR 5 mg tablets.

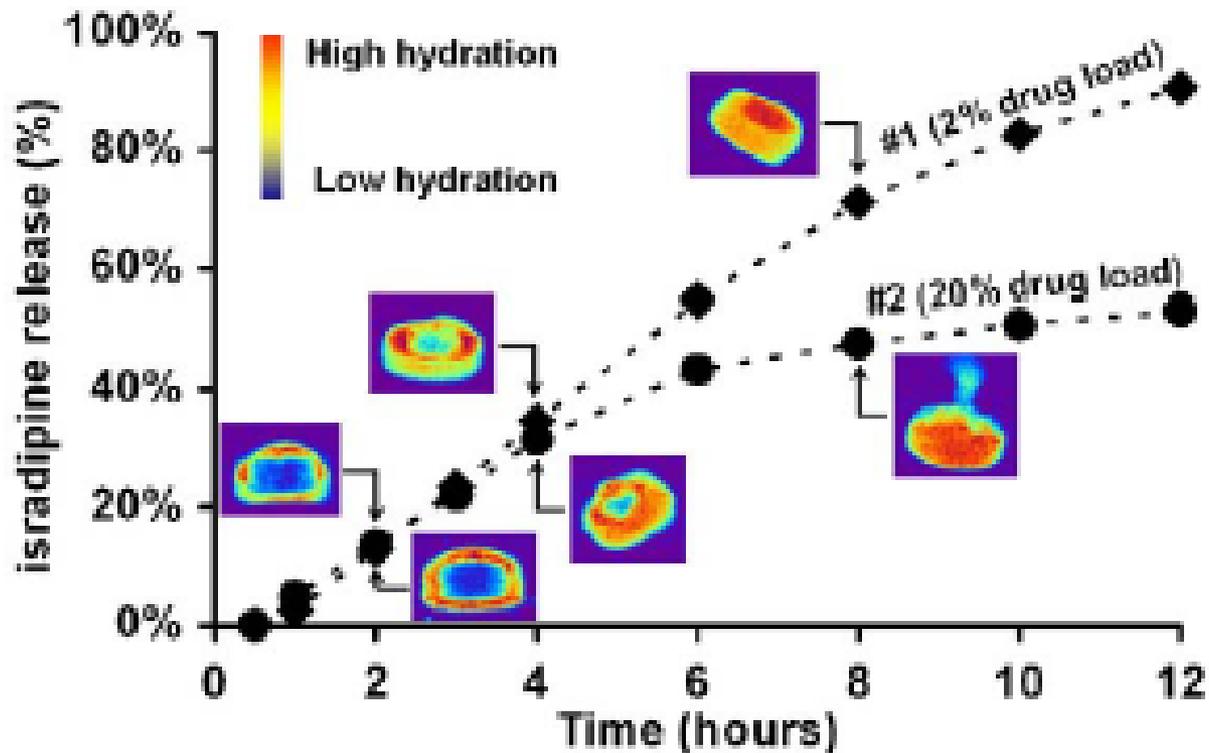


Fig. 4. Dissolution kinetics and corresponding T1-weighted  $^1\text{H-NMR}$  images of formulations #1 and #2.

Formulation 1 : Isradipine : 5 mg

Formulation 2 : Isradipine : 50 mg

↪ moins bonne hydratation de la couche de SA, libération incomplète

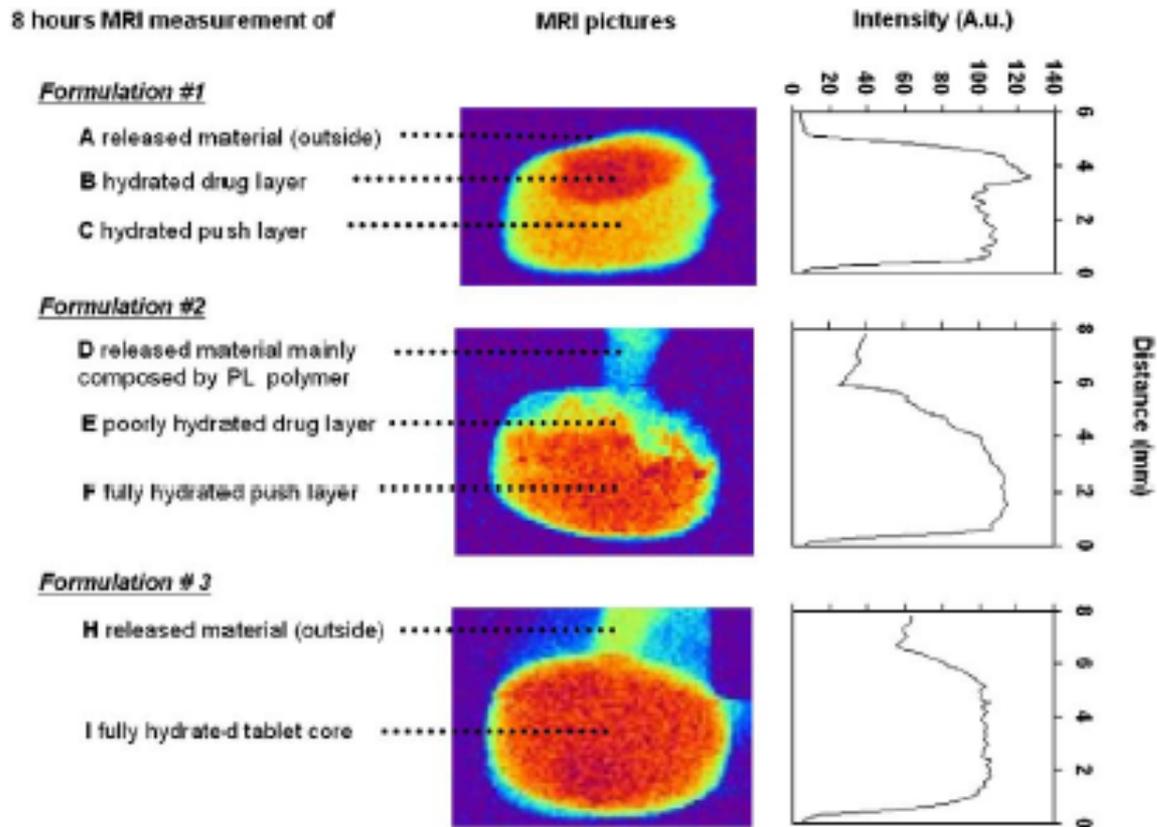


Fig. 5. T1-weighted  $^1\text{H-NMR}$  images and signal intensity profiles of three formulations after 8 h dissolution: A: the drug layer was more intensively hydrated for the formulation #1 (5 mg), B: the increase of the drug loading for the formulation #2 (50 mg) led to an insufficient hydration of the drug layer which disturbed the drug delivery, C: this insufficient hydration behavior was resolved by increasing the drug layer PEO Mw (formulation #3, 50 mg) and thereby, better disperse the drug within the viscous polymer.

Formulation 3 : Isradipine : 50 mg

remplacement du PEO 200 kDa par PEO 600 kDa

➤ Optimisation de la formulation d'un comprimé osmotique

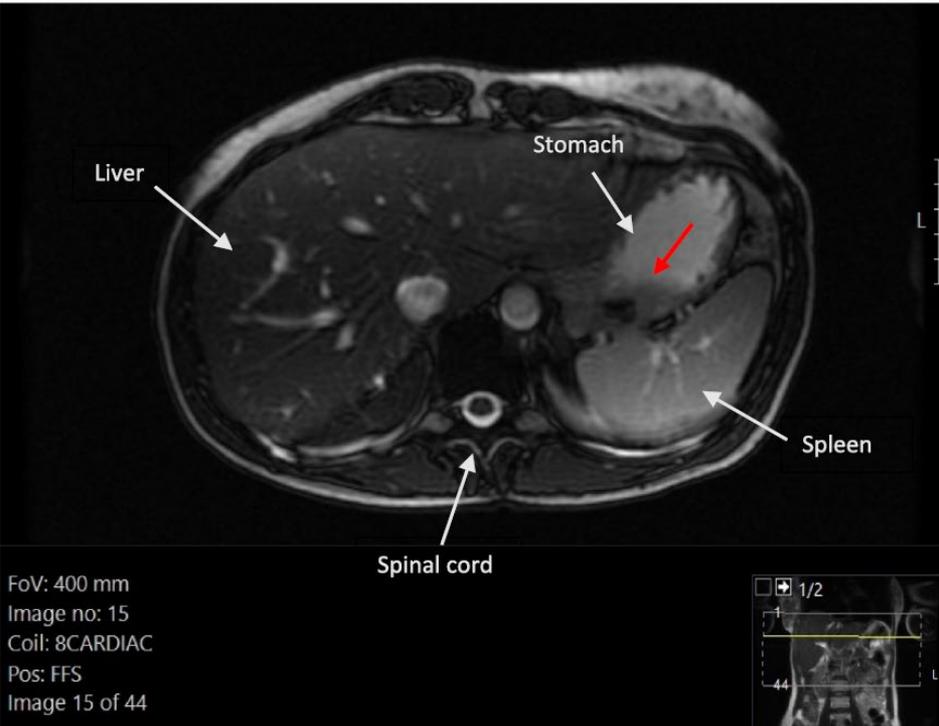
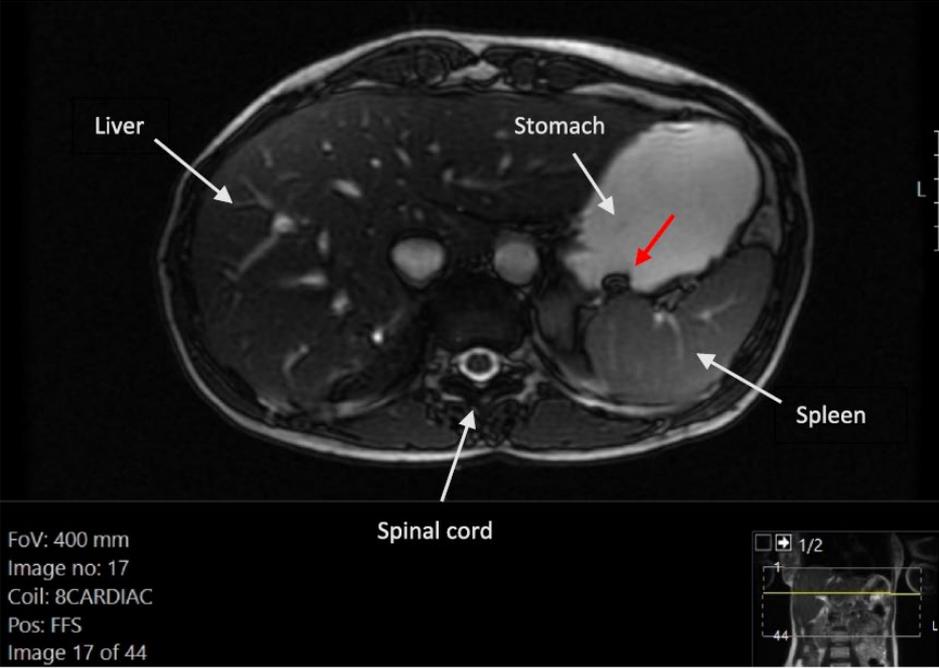
# F. Etude par IRM de la désintégration *in vivo* de printlets



Fig. 5. Image of two torus printlets SLS90 (left) and SLS130 (right), printed at different laser speeds (90 mm/s and 130 mm/s).

Printlet de HPC avec un agent de contraste

Seoane-Viano et al., JCR, 2024



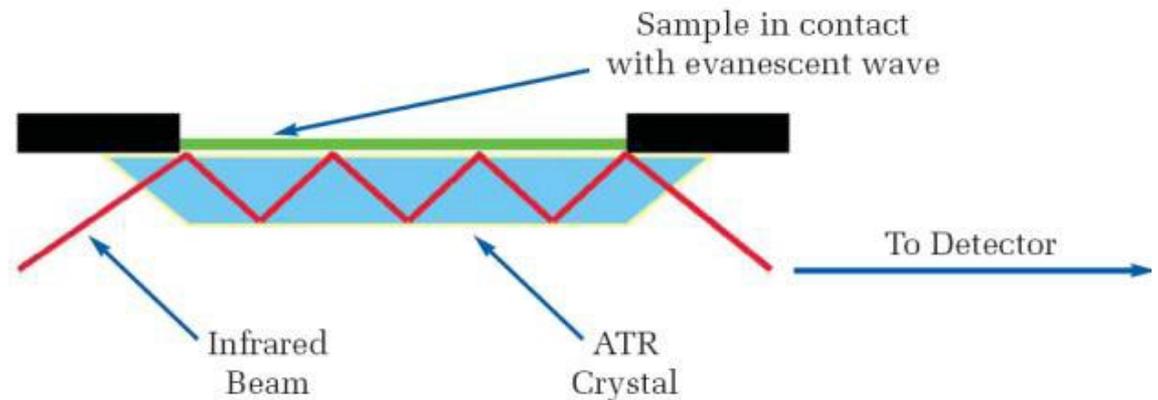
# L'imagerie chimique par microscopie IRTF

## A. Principe

Obtention de la répartition de groupes fonctionnels, de composants chimiques ou de structures par l'acquisition de spectres IRTF sur un ensemble de points de l'échantillon à l'aide d'une platine dont les deux mouvements de translation peuvent être contrôlés.

-Transmission

-ATR

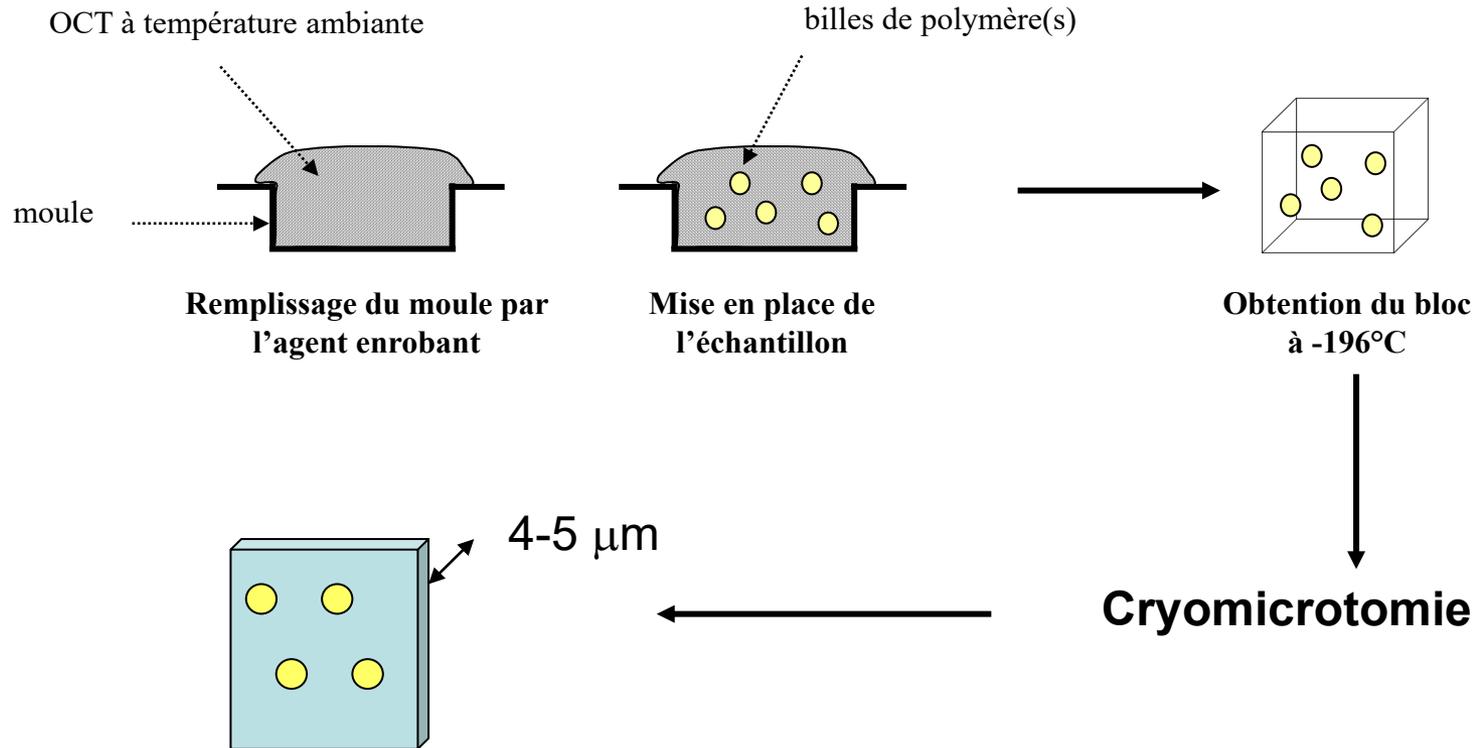


En transmission : nécessité d'un échantillon ni trop fin ni trop épais

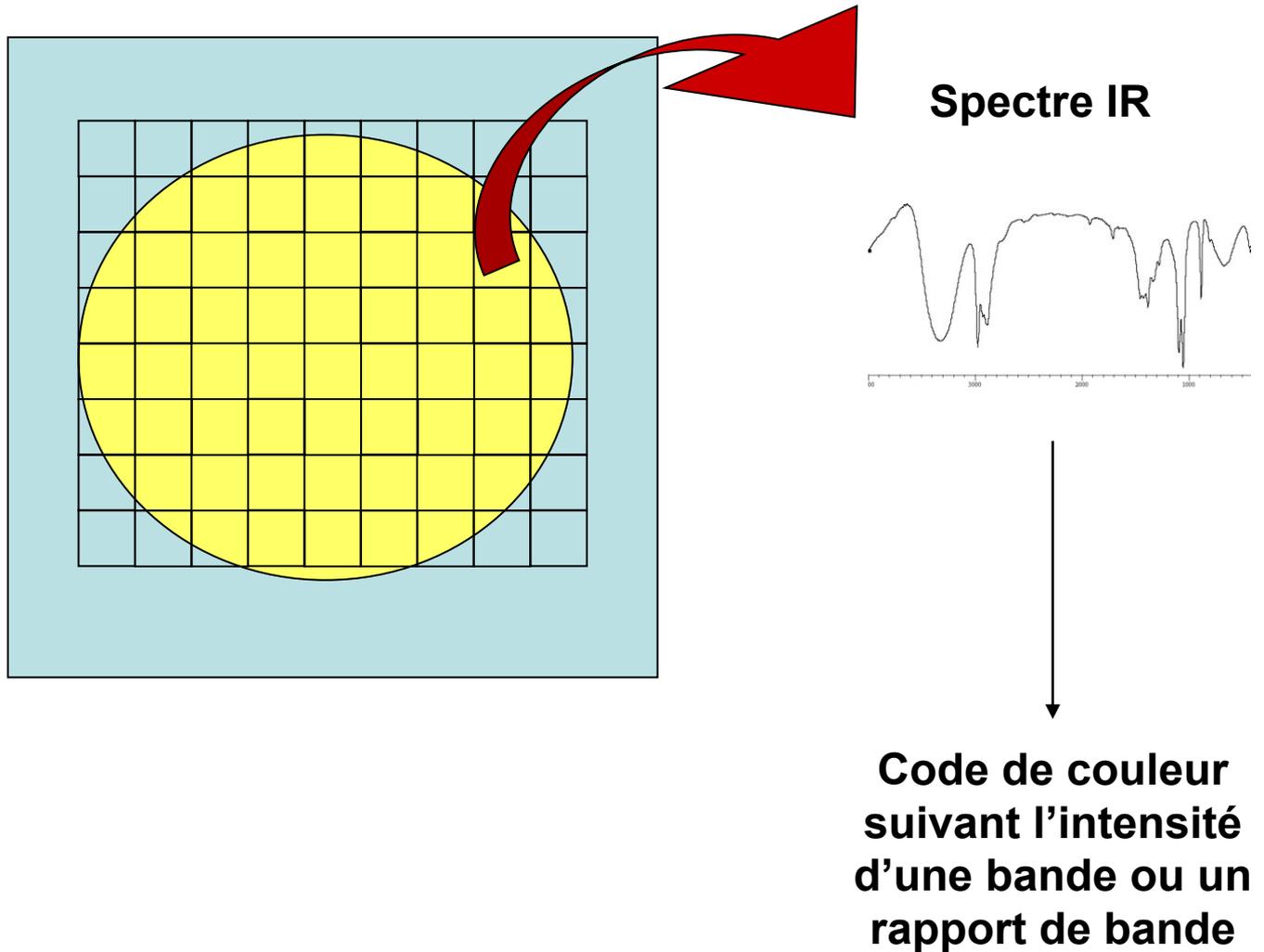
↳ importance de la préparation des échantillons

# B. Préparation de l'échantillon

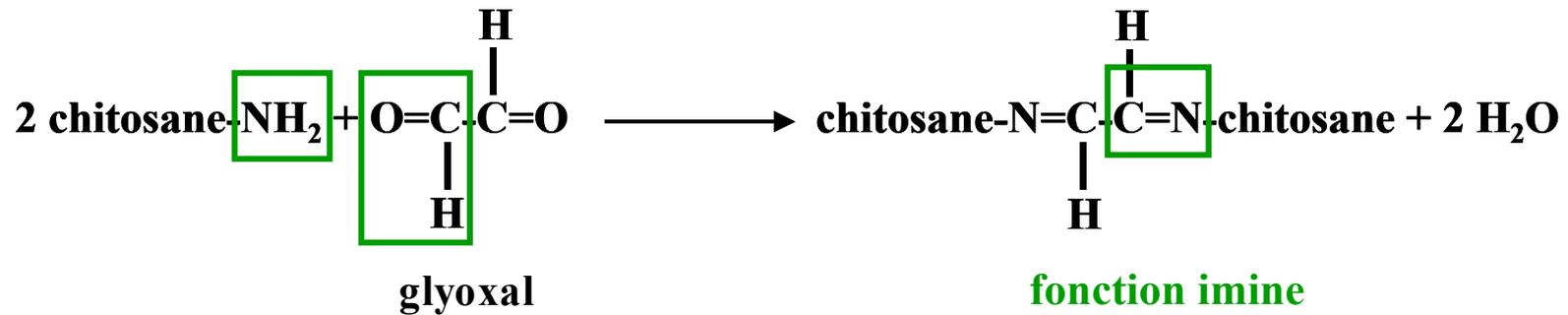
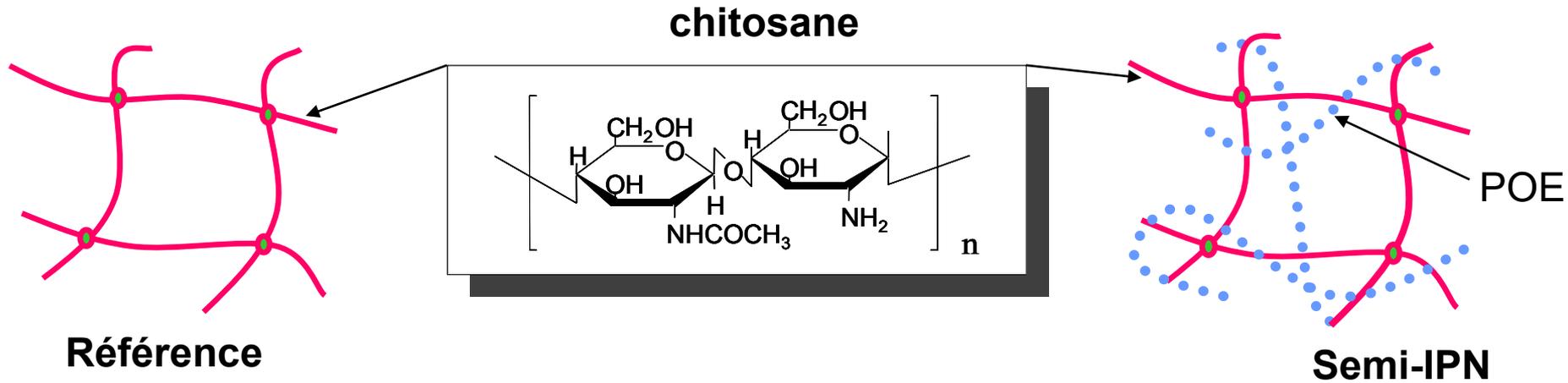
## Obtention de coupes du matériau à étudier



## C. Cartographie IRTF



# D. EXEMPLE : MICRO-RESEAUX A BASE DE CHITOSANE OBTENUS PAR UN PROCEDE DE PRILLING

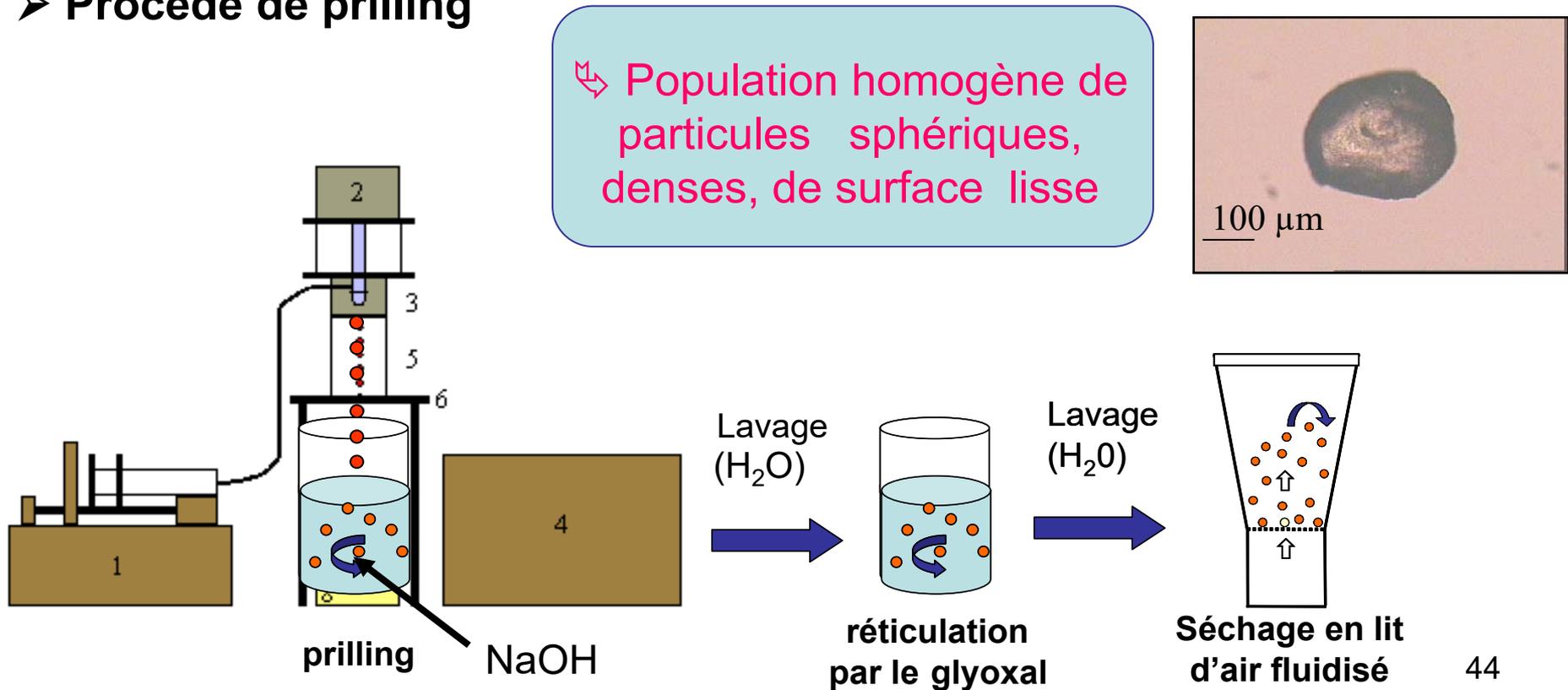


# D. EXEMPLE : MICRO-RESEAUX A BASE DE CHITOSANE OBTENUS PAR UN PROCEDE DE PRILLING

## ➤ Problématique

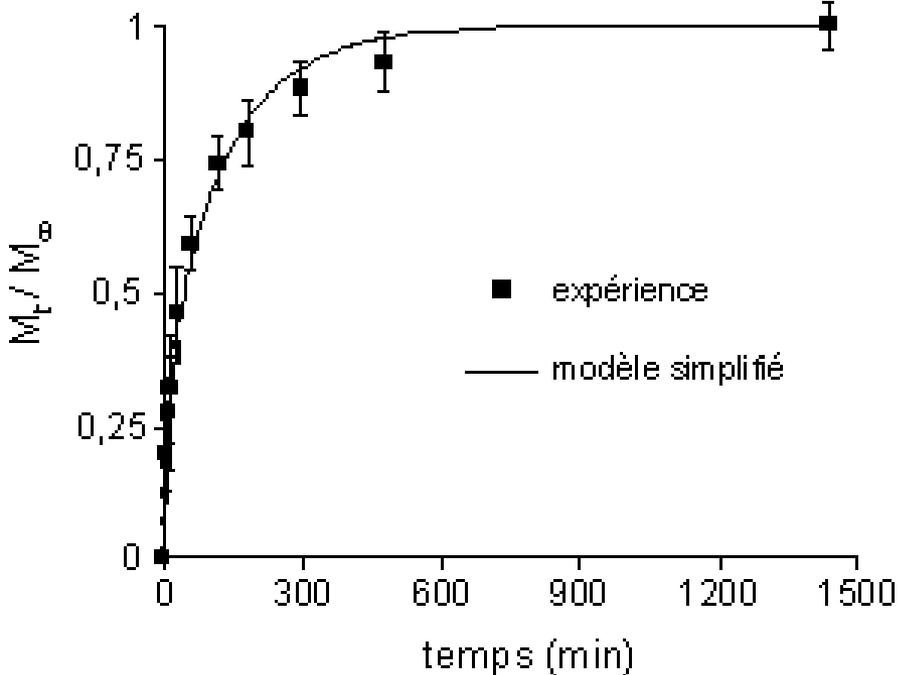
obtenir des micro-réseaux de semi-IPN avec une granulométrie, une forme et une texture maîtrisées

## ➤ Procédé de prilling



➤ **Etude de la réticulation** : *Modélisation des cinétiques de consommation du glyoxal*

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \cdot \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right)$$

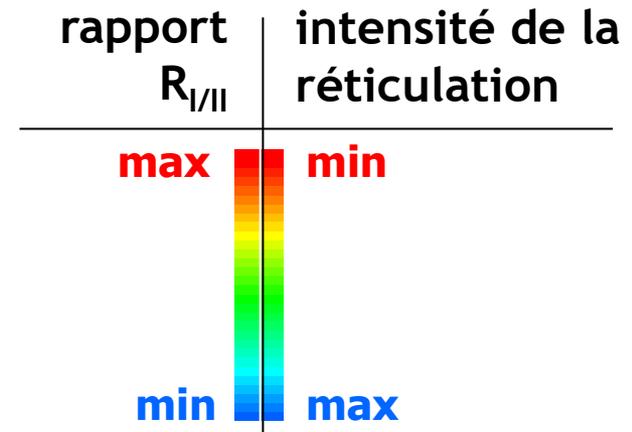
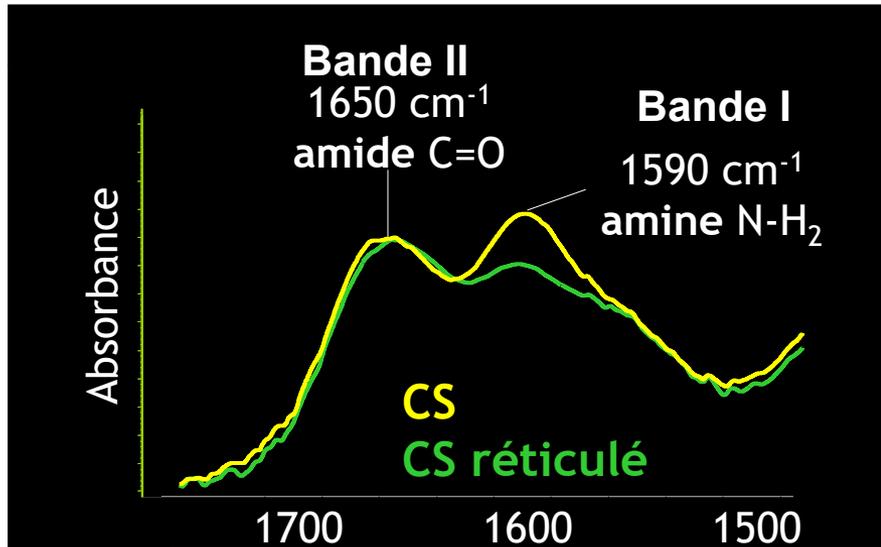


| prills        | $D_{\text{glyoxal}} (10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s})$ |
|---------------|--|
| chitosane     | $1,6 \pm 0,4$  |
| chitosane/POE | $0,8 \pm 0,2$  |

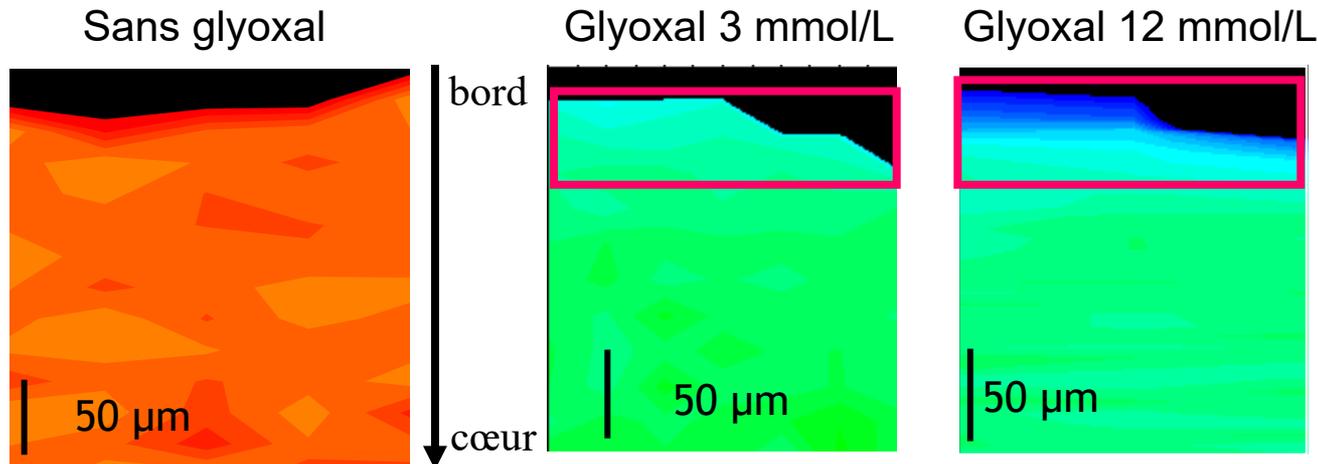
↪ Réticulation contrôlée par la diffusion du glyoxal

↪ Encombrement dû au POE

➤ **Etude de la réticulation : *Distribution de la réticulation***

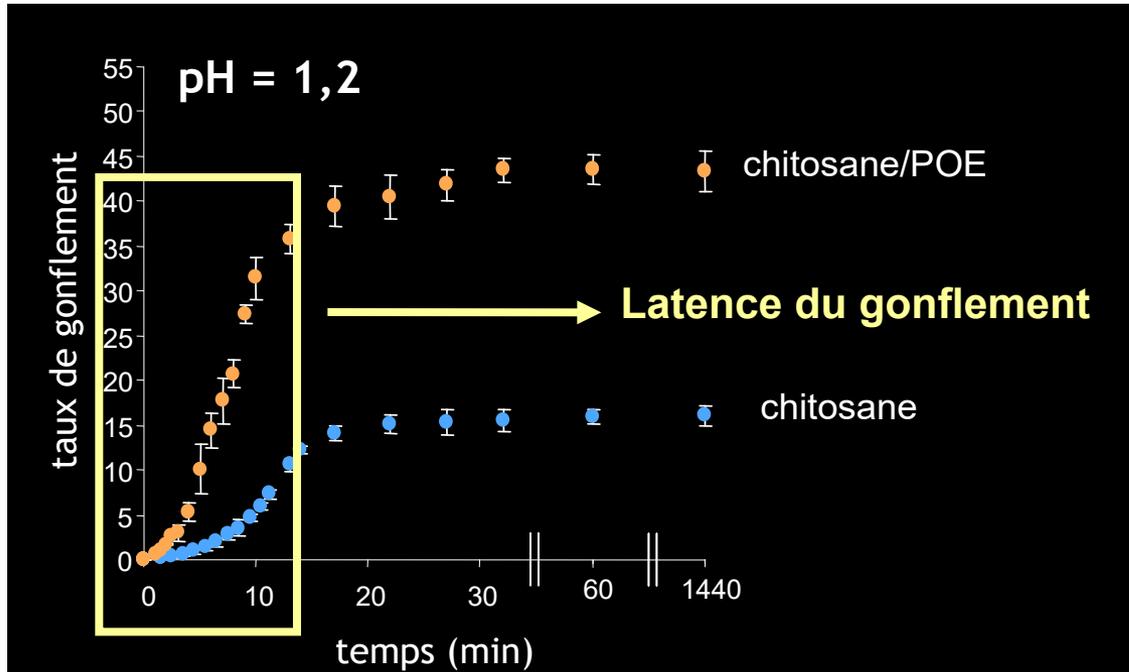


***Microscopie IRTF sous rayonnement Synchrotron***



↪ Réticulation plus importante à la surface sur 20-30 μm

## ➤ Etude du gonflement



↳ Cinétique de gonflement de type super cas II

↳ Relaxation des chaînes

↳ Profil expliqué par la réticulation en surface

## ➤ Dissolution de PA à partir de compacts

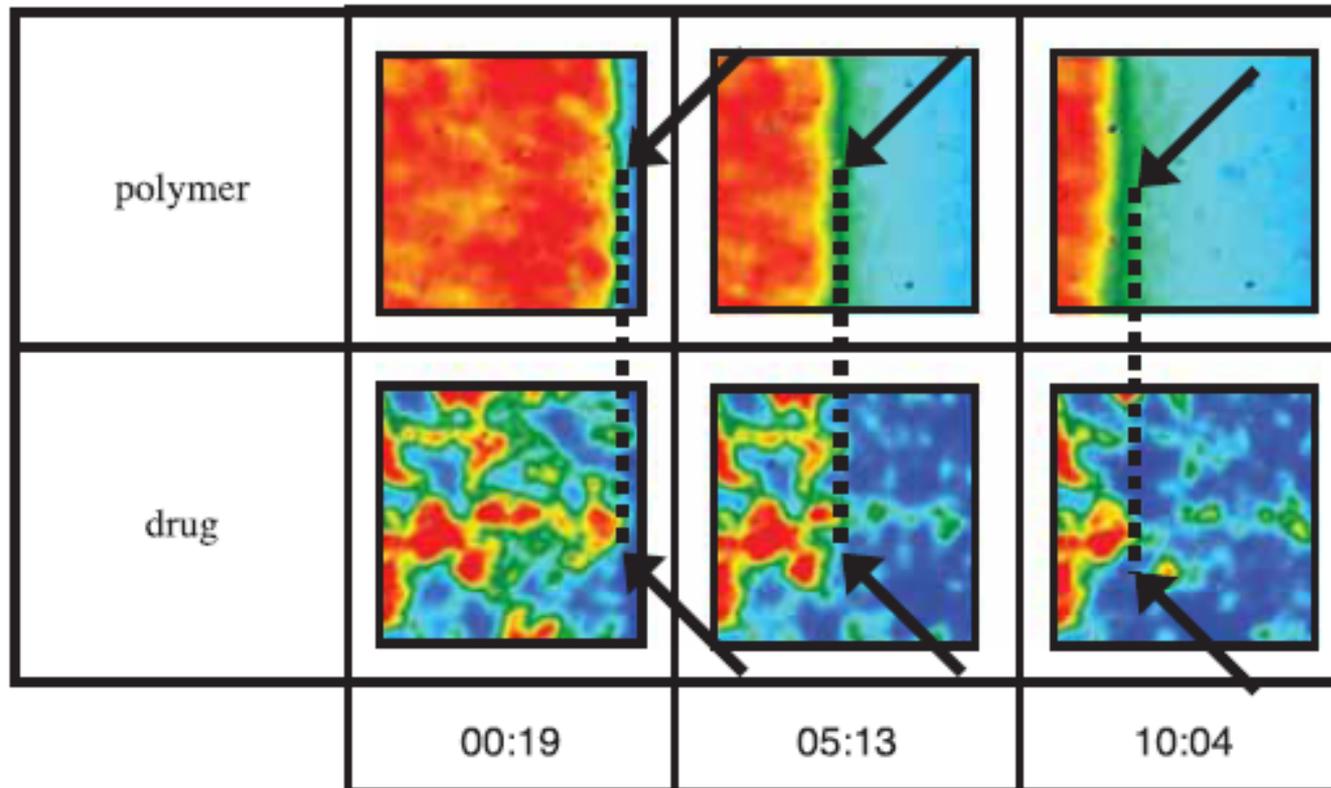
↳ Amélioration des profils de dissolution de PA peu solubles par effet désintégrant

## E. EXEMPLE : ETUDE DE LA LIBERATION DE LA TESTOSTERONE A PARTIR DE POE

Matrices de POE contenant de la testostérone, libération dans D<sub>2</sub>O

(b)

20% Testosterone



Alignement des fronts de dissolution du polymère et du PA

↳ le polymère gouverne la cinétique de libération



# L'imagerie chimique par microscopie Raman

International Journal of Pharmaceutics 574 (2020) 118913



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

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



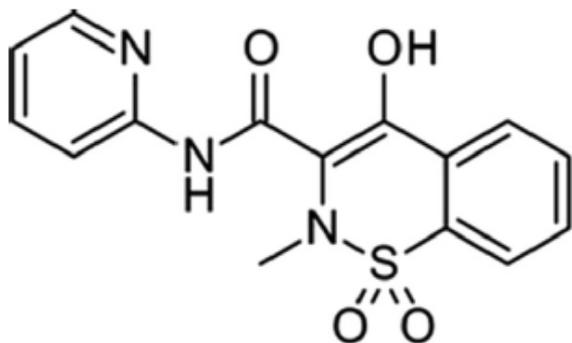
Detection of low dose of piroxicam polymorph in pharmaceutical tablets by surface-enhanced Raman chemical imaging (SER-CI) and multivariate analysis



Johan Cailletaud<sup>a,\*</sup>, Charlotte De Bleye<sup>a</sup>, Elodie Dumont<sup>a</sup>, Pierre-Yves Sacré<sup>a</sup>, Yoann Gut<sup>b</sup>, Nicolas Leblanc<sup>b</sup>, Philippe Letellier<sup>b</sup>, Yves-Michel Ginot<sup>b</sup>, Philippe Hubert<sup>a</sup>, Eric Ziemons<sup>a</sup>

<sup>a</sup> University of Liege (ULiege), CIRIM, Vibra-Sante Hub, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmaceutical Analytical Chemistry, CHU, B36, B-4000 Liege, Belgium

<sup>b</sup> Technologie Servier, 27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France



Piroxicam : anti-inflammatoire non stéroïdien

Polymorphisme : formes  $\alpha_2$  et  $\beta$  formes les plus souvent rencontrées

**Table 1**

Composition of the five samples prepared from 10% (w/w) of a binary mixture of the two polymorphs and 90% (w/w) of lactose monohydrate.

| Sample | Form $\beta$ (w/w) | Form $\alpha_2$ (w/w) | Lactose monohydrate (w/w) |
|--------|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1      | 2%                 | 8%                    | 90%                       |
| 2      | 1.5%               | 8.5%                  | 90%                       |
| 3      | 1%                 | 9%                    | 90%                       |
| 4      | 0.5%               | 9.5%                  | 90%                       |
| 5      | 0.1%               | 9.9%                  | 90%                       |

Fabrication de comprimés

Pulvérisation d'une suspension concentrée de NPs d'argent à la surface pour les expériences de SER-CI

### Comparaison de la microscopie confocale Raman et de SER-CI

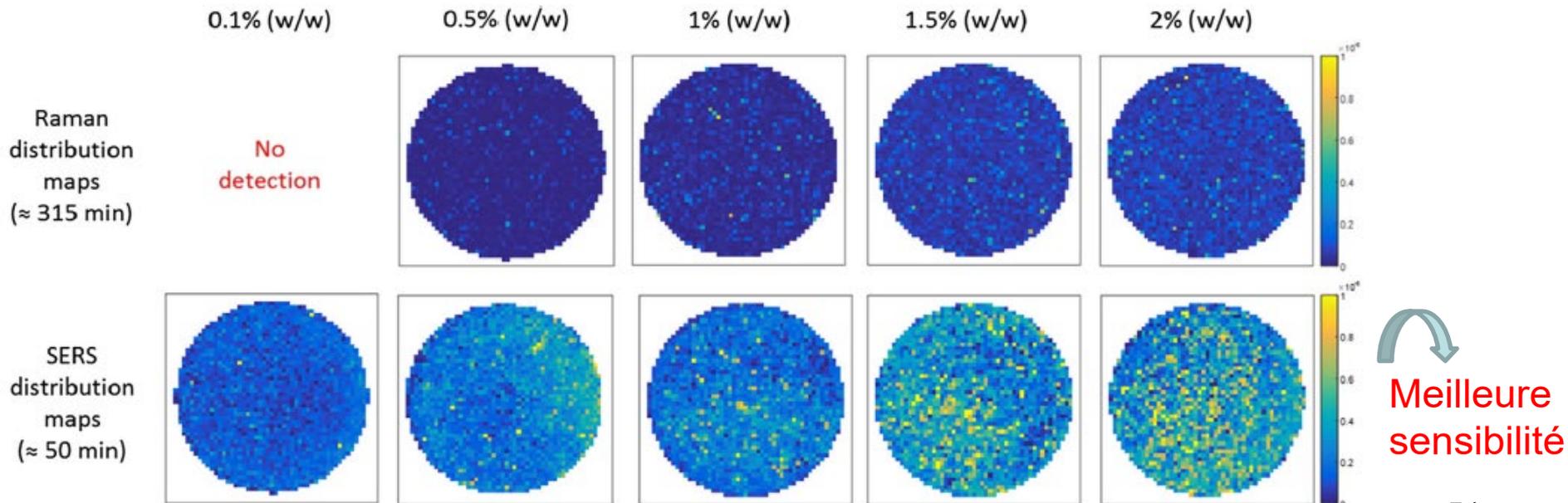


Fig. 9. Raman and SERS distribution maps of the polymorphic form  $\beta$  obtained by MCR-ALS for the five pharmaceutical mixtures.