

MEUNIER
Maxime



Club CCM

*Exemples d'application de la méthode
CAMAG*

Sanofi-aventis, Neuville sur Saône

Club CCM, journée du 8 octobre 2009

sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.



Le groupe sanofi-aventis

- Numéro 1 de l'industrie pharmaceutique en Europe
- CA pour l'année 2008 : 27,6 milliards d'euros
- 100 000 employés dans 100 pays
- Produits phares : Lovenox®, Plavix®, Doliprane®



Le Site de Neuville sur Saône

- Situé à 15 km au nord de Lyon
- Emploie 900 personnes environ
- Fabrique des principes actifs pharmaceutiques
- Développe des procédés



But de l'étude à réaliser



Impureté 1

Impureté 2

Impureté 3



Isoler et séparer trois impuretés apparues sur une fabrication



Par utilisation de la chromatographie flash



A partir d'une transposition
CCM → Chromato Flash



Contraintes de la mise au point

- Recherche du meilleur éluant possible :
 - ▶ Pour séparer les composés sur plaque CCM
 - ▶ Avec : $0,1 < R_f < 0,5$
- Volume de colonne nécessaire pour éluer les composés, $CV = 1 / R_f$, doit être :
 - ▶ $3 < CV < 6$
 - ▶ $\Delta CV \approx 1$ ou supérieur

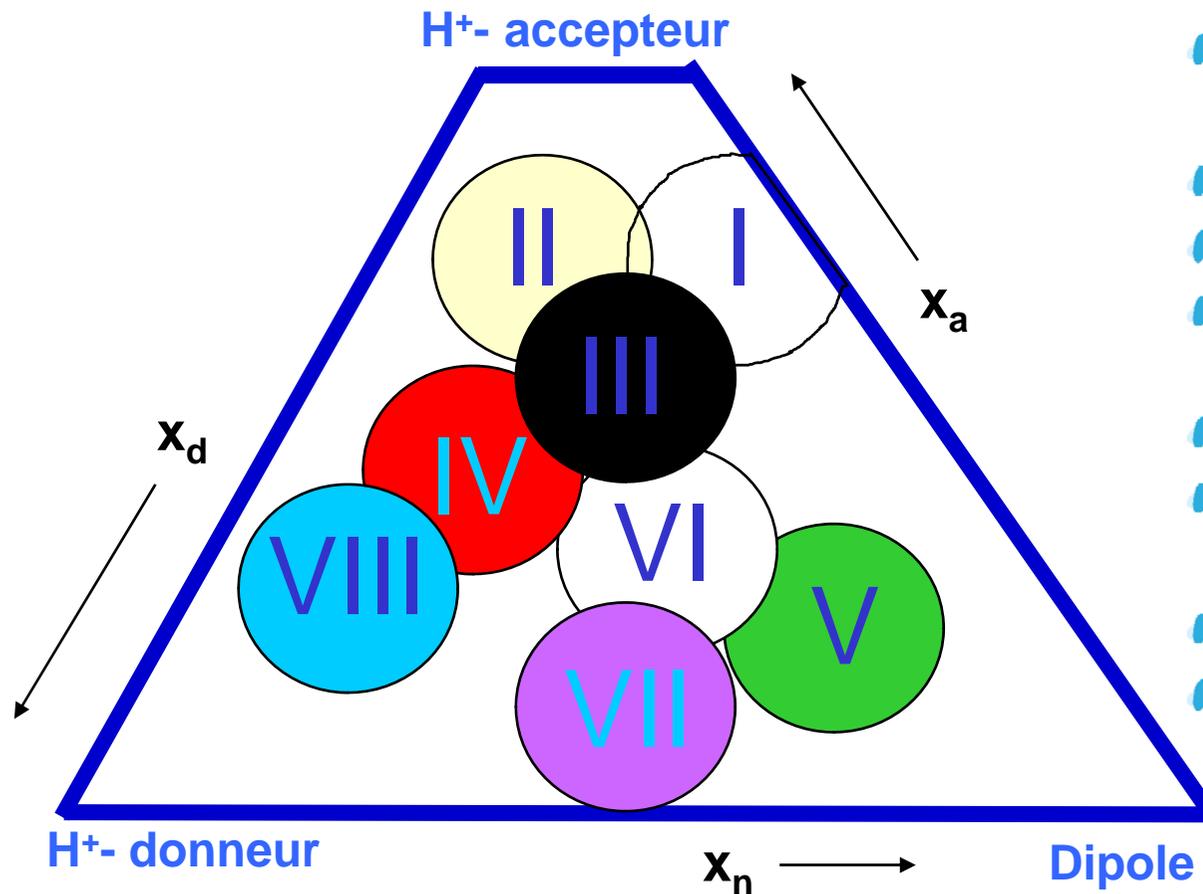


Pourquoi la méthode CAMAG ?

- Méthode rapide pour optimiser une séparation
 - ▶ Basée sur la sélectivité et la force éluante des solvants
- Solvants classés dans huit groupes de sélectivité
 - ▶ Fonction de leur aptitude à donner les différents types d'interactions soluté-solvant



Triangle de Snyder



- Groupe 1 : Ether Isopropylique
MTBE
- Groupe 2 : Méthanol
- Groupe 3 : Tétrahydrofurane
- Groupe 4 : Ac Acétique
(non utilisé comme solvant)
- Groupe 5 : Dichlorométhane
- Groupe 6 : Acétonitrile
Acétate d'éthyle
- Groupe 7 : Toluène
- Groupe 8 : Chloroforme



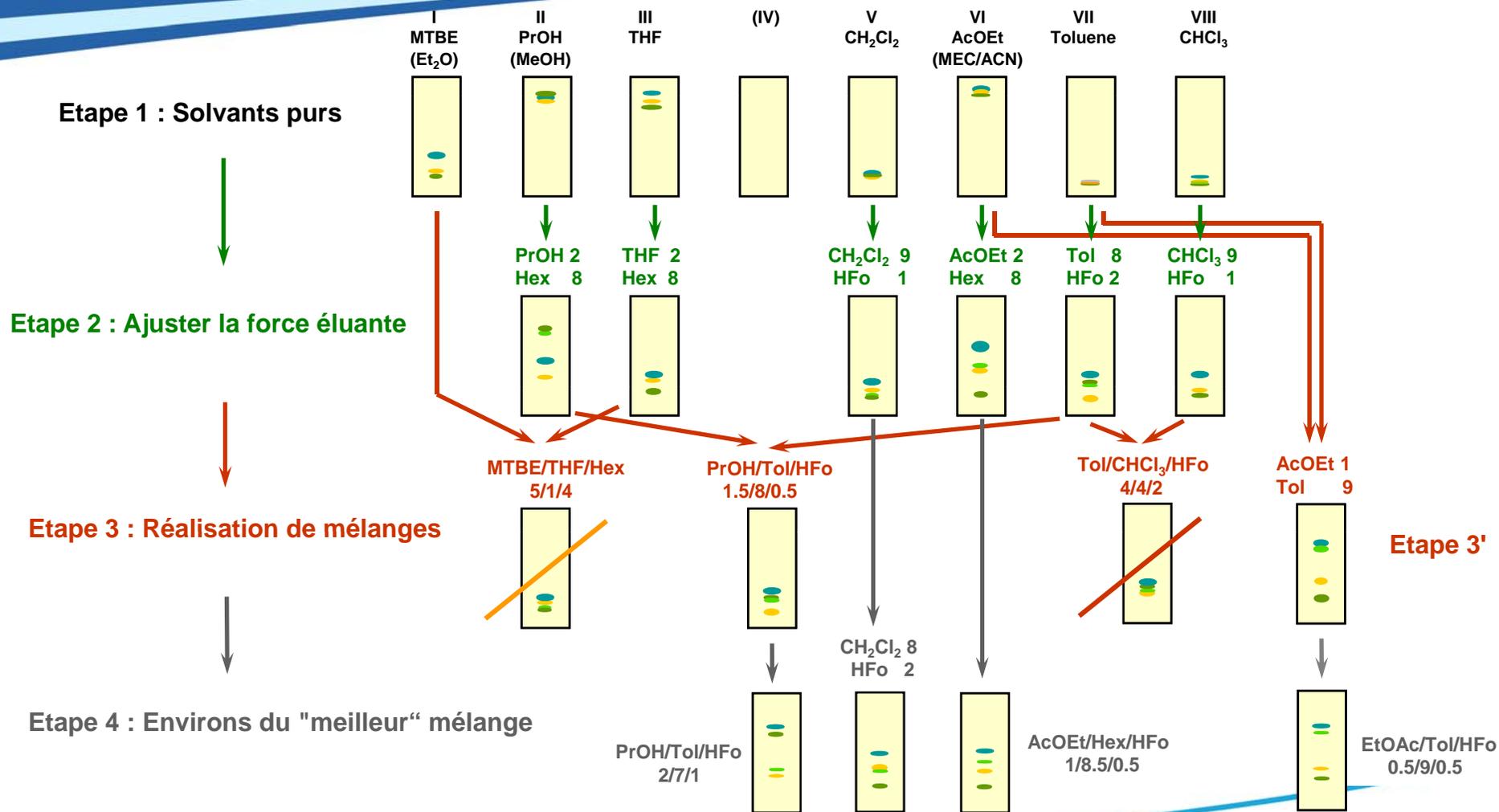
Etapes de la méthode

4 étapes pour effectuer la séparation

- ▶ Etape 1 : solvants purs
- ▶ Etape 2 : ajustements de la force éluante
- ▶ Etape 3 : combinaisons de solvants
- ▶ Etape 4 : ajustements mineurs



Résumé des étapes de la méthode



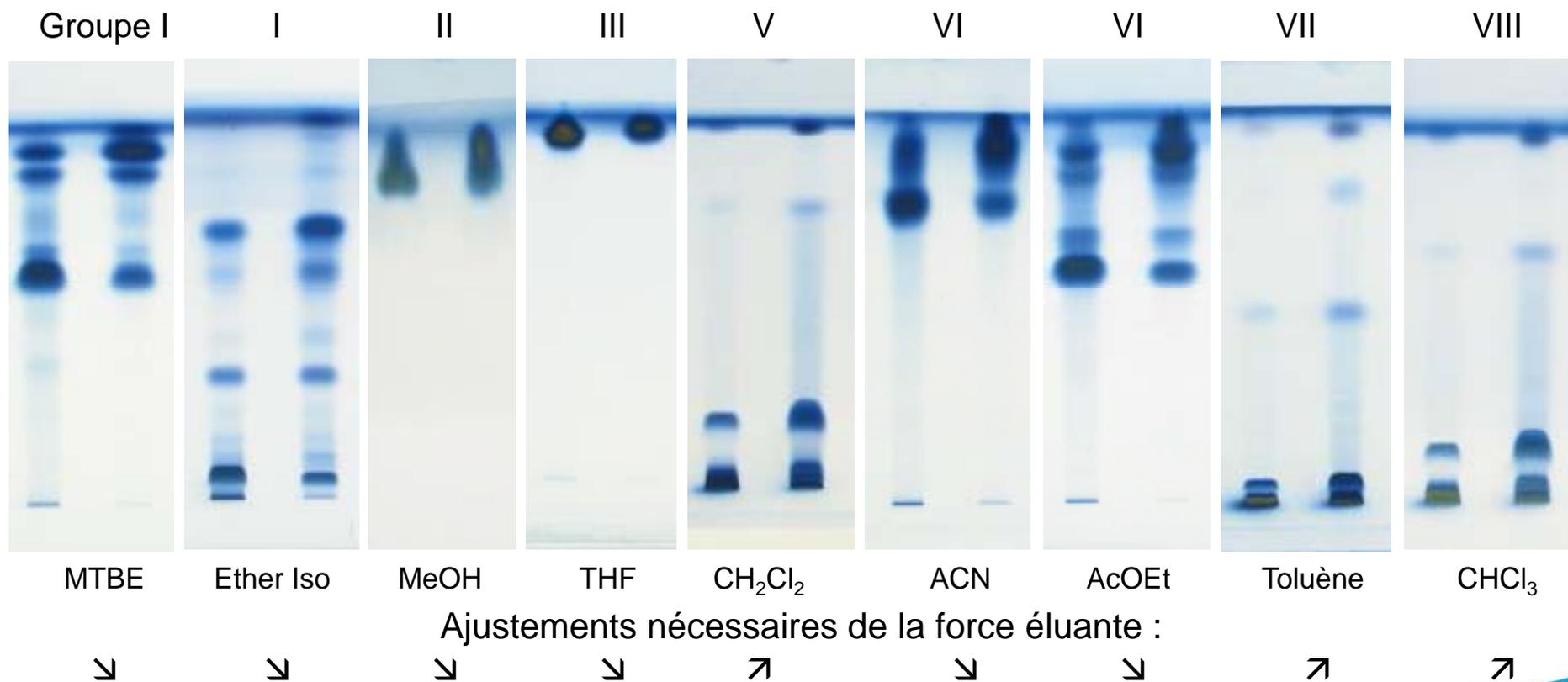
— HFo = Acide Formique ; PrOH = Propanol ; Hex = Hexane ; AcOEt = Acétate d'Ethyle ; Tol = Toluène



Déroulement de la méthode



Etape 1 : solvants purs

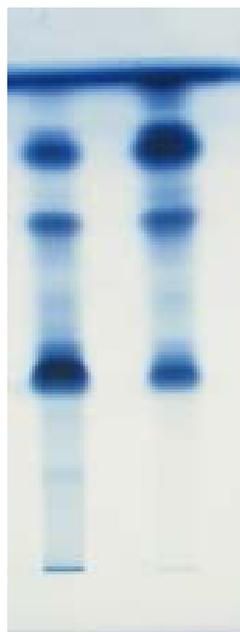




Déroulement de la méthode



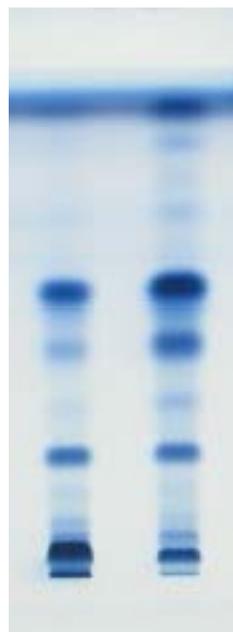
Etape 2 : diminution de la force éluante



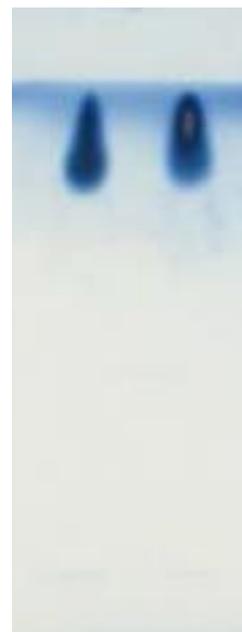
MTBE 90V
Heptane 10V



MTBE 80V
Heptane 20V



Ether Iso 90V
Heptane 10V



MeOH 90V
Heptane 10V



THF 80V
Heptane 20V



ACN 90V
Heptane 10V



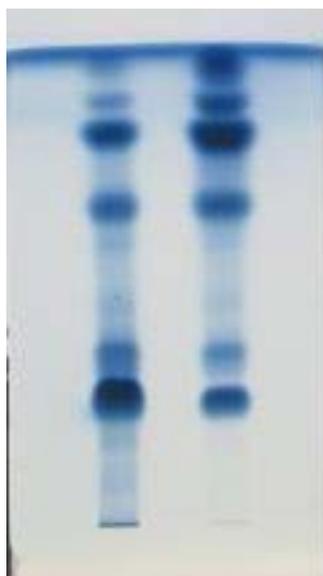
Déroulement de la méthode



Etape 2 : diminution de la force éluante



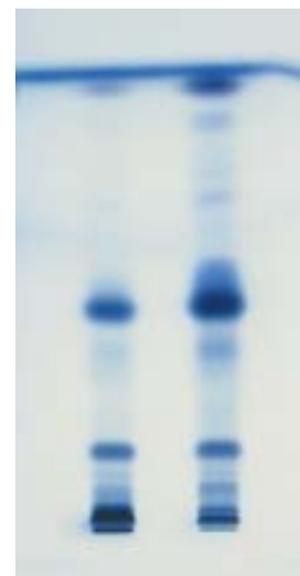
AcOEt 90V
Heptane 10V



AcOEt 60V
Heptane 40V



AcOEt 30V
Heptane 70V



AcOEt 20V
Heptane 80V



AcOEt 10V
Heptane 90V



Déroulement de la méthode



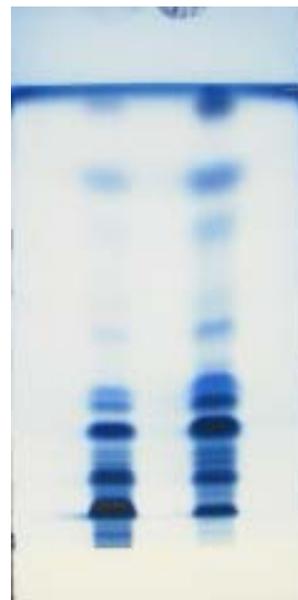
Etape 2 : augmentation de la force éluante



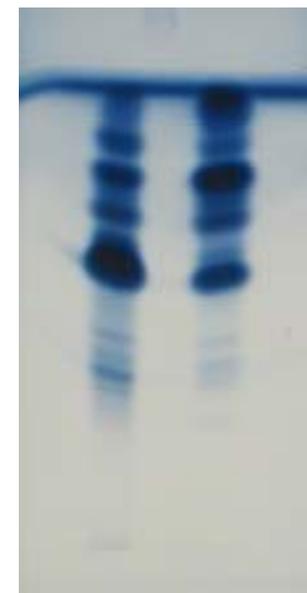
CH_2Cl_2 90V
MeOH 10V



Toluène 90V
MeOH 10V



Toluène 95V
MeOH 5V



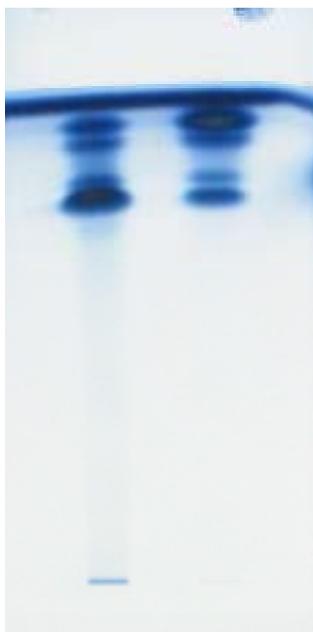
CHCl_3 90V
MeOH 10V



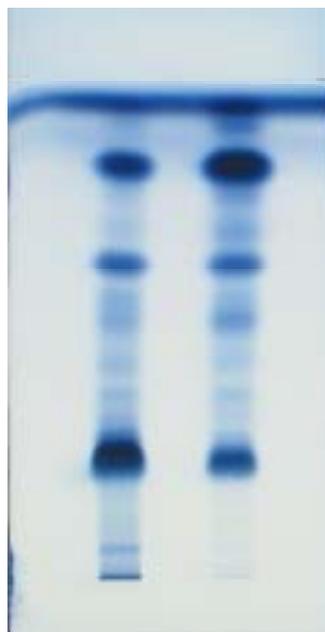
Déroulement de la méthode



Etape 3 : combinaison de solvants



Ether Iso 50V
AcOEt 50V



Ether Iso 50V
MTBE 50V



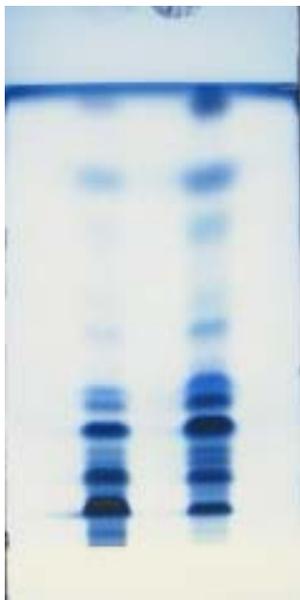
MTBE 50V
CH₂Cl₂ 50V



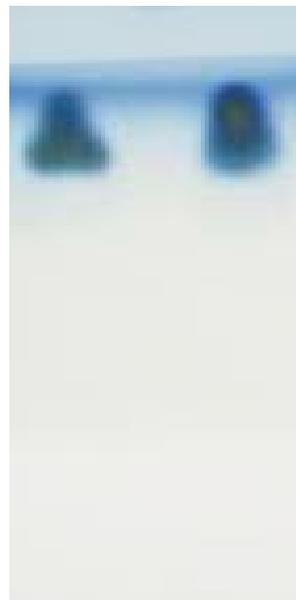
Déroulement de la méthode



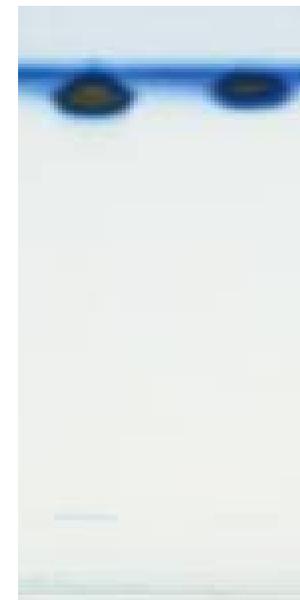
Etape 3 : combinaison de solvants



Toluène 95V
MeOH 5V



MeOH



THF

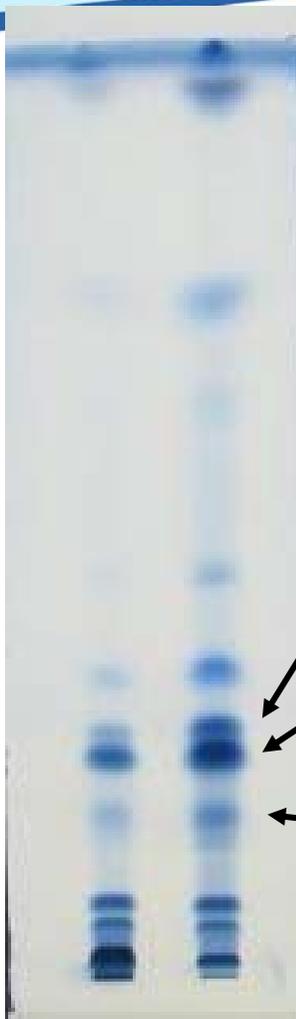


Résultats



Etape 3 : combinaison de solvants

► Objectif acceptable pour Toluène 95V/THF 5V



Impureté 1 $R_f = 0,282$ $CV = 3.55$
 $\Delta CV_{1 \rightarrow 2} = 0.71$

Impureté 2 $R_f = 0,235$ $CV = 4.26$
 $\Delta CV_{2 \rightarrow 3} = 1.70$

Impureté 3 $R_f = 0,168$ $CV = 5.952$



Après la chromatographie flash...

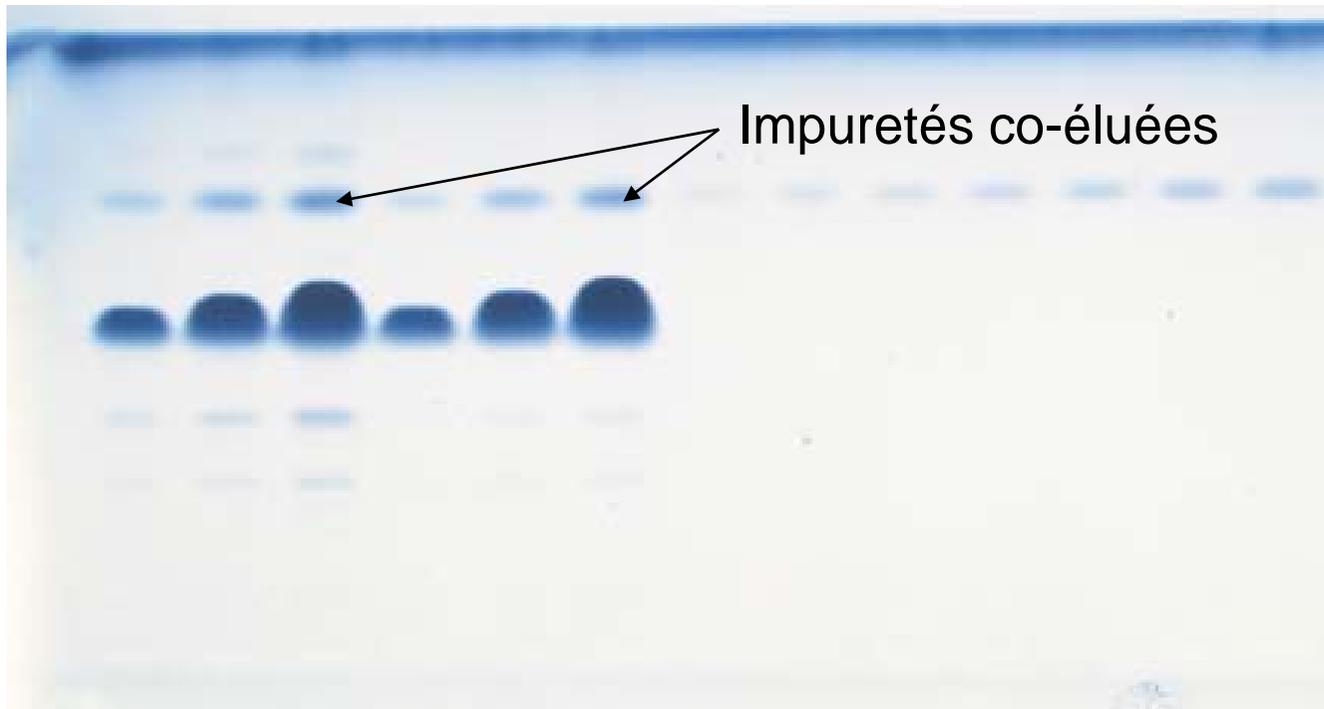
Analyse des fractions :





Autre exemple d'amélioration

☛ Séparer deux impuretés ayant le même Rf

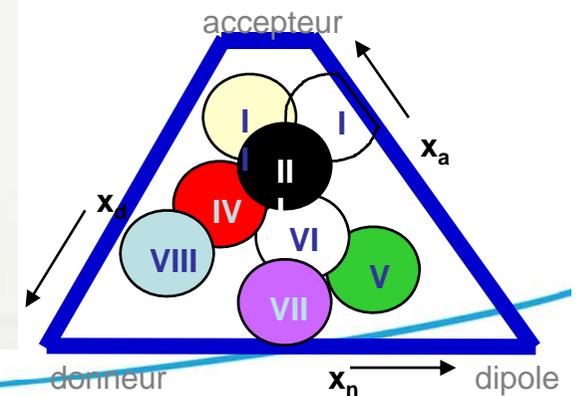


Solvant de développement :

CHCl₃ 90V (VIII)

Acétone 10V (VI)

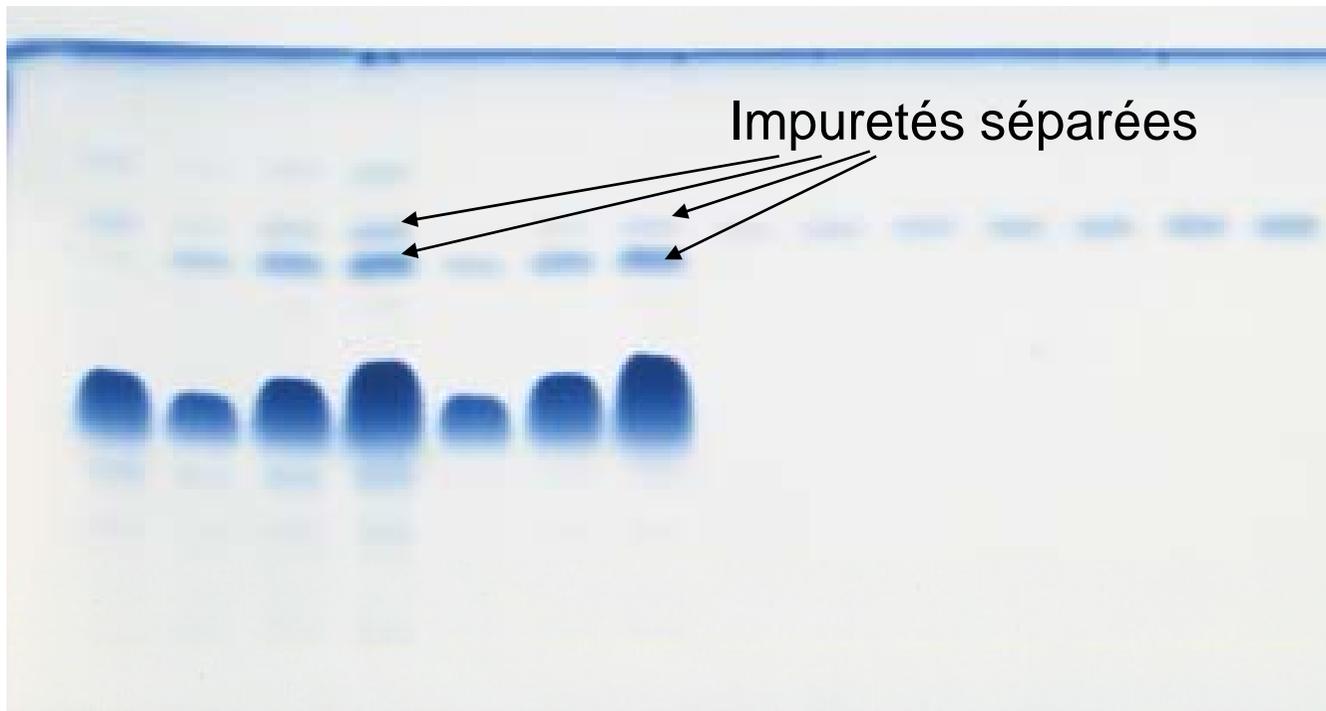
Ethanol 0,5V (II)





Autre exemple d'amélioration

☛ Séparer deux impuretés ayant le même Rf

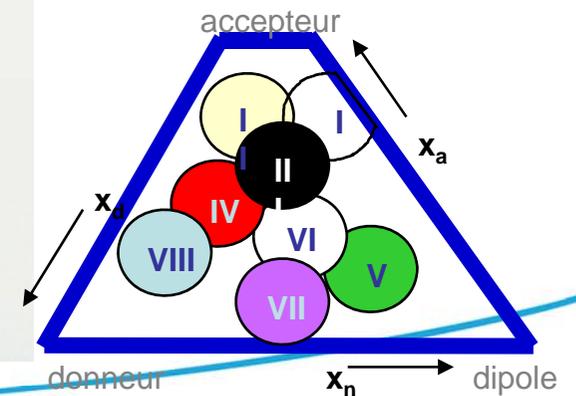


Solvant de développement :

CH₂Cl₂ 90V (V)

AcOEt 7,5V (VI)

Acétone 2,5V (VI)





Conclusion sur la méthode

- Méthode facile à mettre en œuvre
- Résultats rapides et bons
- Ne pas hésiter à abandonner un système quand la séparation est mauvaise



En ce qui me concerne...

- Actuellement à la recherche d'un emploi (CDD, interim ou CDI)
- Possède une licence professionnelle «Techniques Analytiques» et un DUT de chimie
- Grande mobilité
- 1 an d'expérience en milieu pharmaceutique
 - ▶ HPLC, CPG, CCM, ICP, CE
- Tous les domaines m'intéressent



Avez-vous des questions ?

