



Utilisation du CAMAG au Laboratoire de l'atelier Pilote de SANOFI Sisteron



INDUSTRIAL AFFAIRS

Séminaire Camag 8 et 9 juin 2016
Présentation PILOTE Sanofi Chimie
Sisteron



Industrial Affairs
Chemistry & Biochemistry

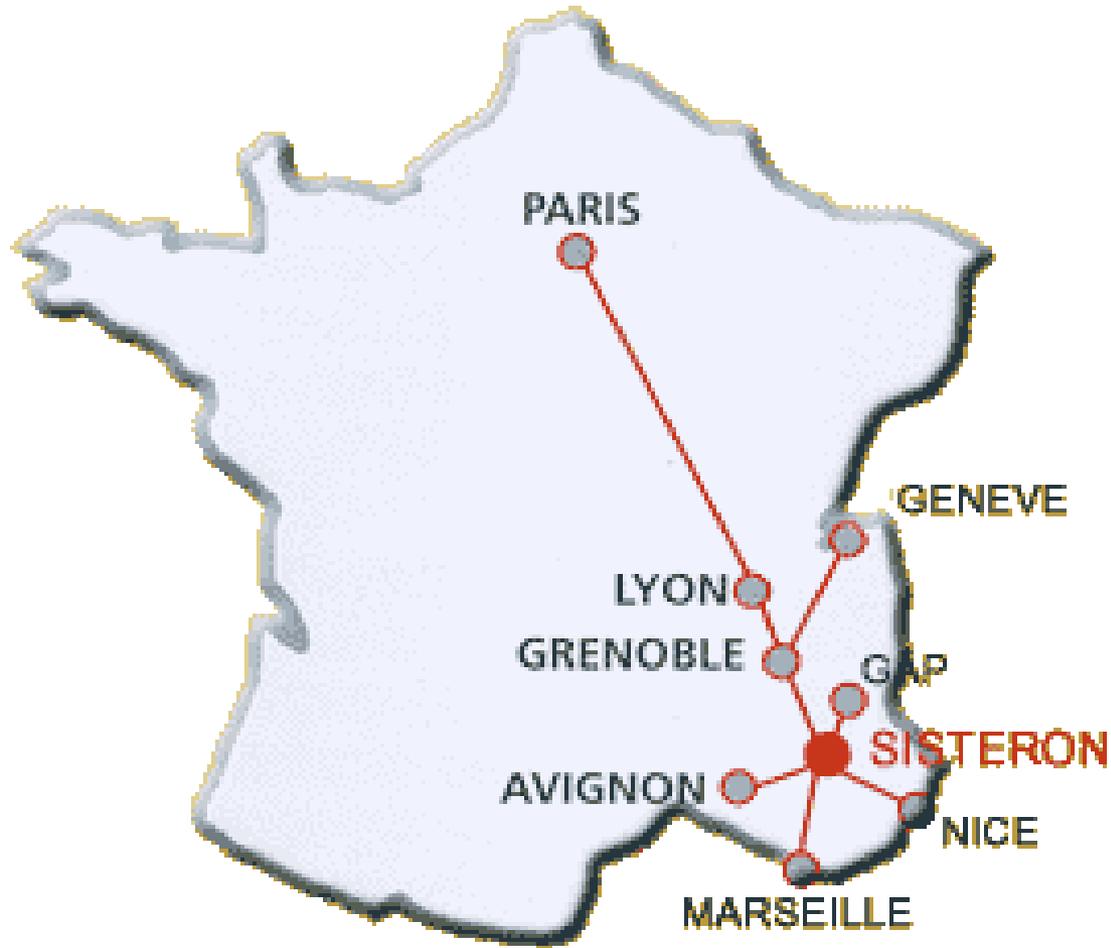




SOMMAIRE

- Présentation de SANOFI Chimie Sisteron
- Utilisation de la CCM pour le contrôle spécifique des nettoyages – Problématique
- Méthodologie / Validation des nettoyages
- Résultats
- CCM pour suivi cinétique quantitatif des réactions
- Conclusion

IA SANOFI Chimie site de Sisteron





Historique SANOFI Chimie Sisteron

1917 : création du site pour les besoins de la Défense Nationale par la société Allais et Forge

1939 : réactivation du site par les Poudreries de Saint-Chamas, sous le nom de Carbonit Etat.

1949 : rachat par la société Fournier Cimag (savonnerie)



Années 60 = début de l'activité pharmaceutique

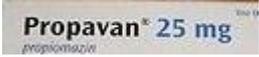
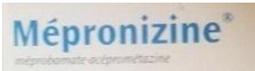
1961 : regroupement des activités industrielles de SFC sur le site de Sisteron.

1973 : création de Sanofi





Le portefeuille historique

- Clopidogrel (Antiagrégant plaquettaire) - **PLAVIX** 
- Dronedarone (Antiarythmique) - **MULTAQ** 
- OTBN, int. de l'Irbesartan (Inhibiteur de l'angiotensine) - **APROVEL** 
- Ticlopidine (Antiagrégant plaquettaire) - **TICLID**
- Valpromide (Antiépileptique) – **DEPAMIDE** 
- Alfuzosine (Hypertrophie bénigne de la prostate) - **XATRAL** 
- Amisulpride (Antipsychotique) - **SOLIAN** 
- Zolpidem (Inducteur de sommeil) – **STILNOX (AMBIEN / MYSLEE)** 
- Oxétorone (antisérotoninergique = lutte contre la migraine) – **NOCERTONE** 
- Propiomazine (Hypnotique) - **PROPAVAN** 
- Acébutolol (Bêta-bloquant) - **SECTRAL** 
- Chlorpromazine (Neuroleptique) – **LARGACTIL** 
- Prométhazine (Antihistaminique) – **PHENERGAN** 
- Trimipramine (Antidépresseur) - **SURMONTIL** 
- Alimemazine (Antihistaminique) – **THERALENE** 
- Acéprométazine (Hypnotique) - **MEPRONIZINE** 



Notre site aujourd'hui

634 personnes



- **Superficie**
- 31 ha
 - 14,1 ha clôturés
 - 6,1 ha bâtis



Notre métier : la Chimie pharmaceutique



Deux activités :
une intégration complète des
premiers essais en
laboratoire jusqu'à la
production industrielle



Développement des Procédés

met au point et extrapole, à l'échelle industrielle, les procédés de fabrication des molécules issues de la recherche

Production

fabrique les quantités de principes actifs nécessaires aux usines pharmaceutiques du Groupe

Un site, une équipe des premiers grammes à la production commerciale



Le Développement des procédés



4 structures complémentaires :

- **Chimie** : 7 laboratoires de synthèse chimique
- **Analyse** : 4 entités d'analyse
- **Génie des procédés**, une force pour l'amélioration et la fiabilisation de nos procédés
- **Atelier Pilote**, le lien indispensable pour l'industrialisation

Les Atouts

Toutes les réactions classiques de la chimie organique
Forte expérience en chimie des sucres et
corticostéroïdes

Utilisations de réactifs spécifiques
Atelier GMP polyvalent & flexible

Production de quelques kg à plusieurs centaines de kg





PILOTE : missions et moyens

- 1) Production de lots de principe actif
 - études cliniques (lot GMP)
 - Pour les études de développement galénique (Lots techniques)
- 2) Mise au point de procédé & acquisition de données de montée en échelle

Approbation

- 1) Développement de Procédé
 - Support à la production
 - Industrialisation / Transfert industriel
- 2) Activité de production
 - Validation de procédés
 - Lots commerciaux petits volumes

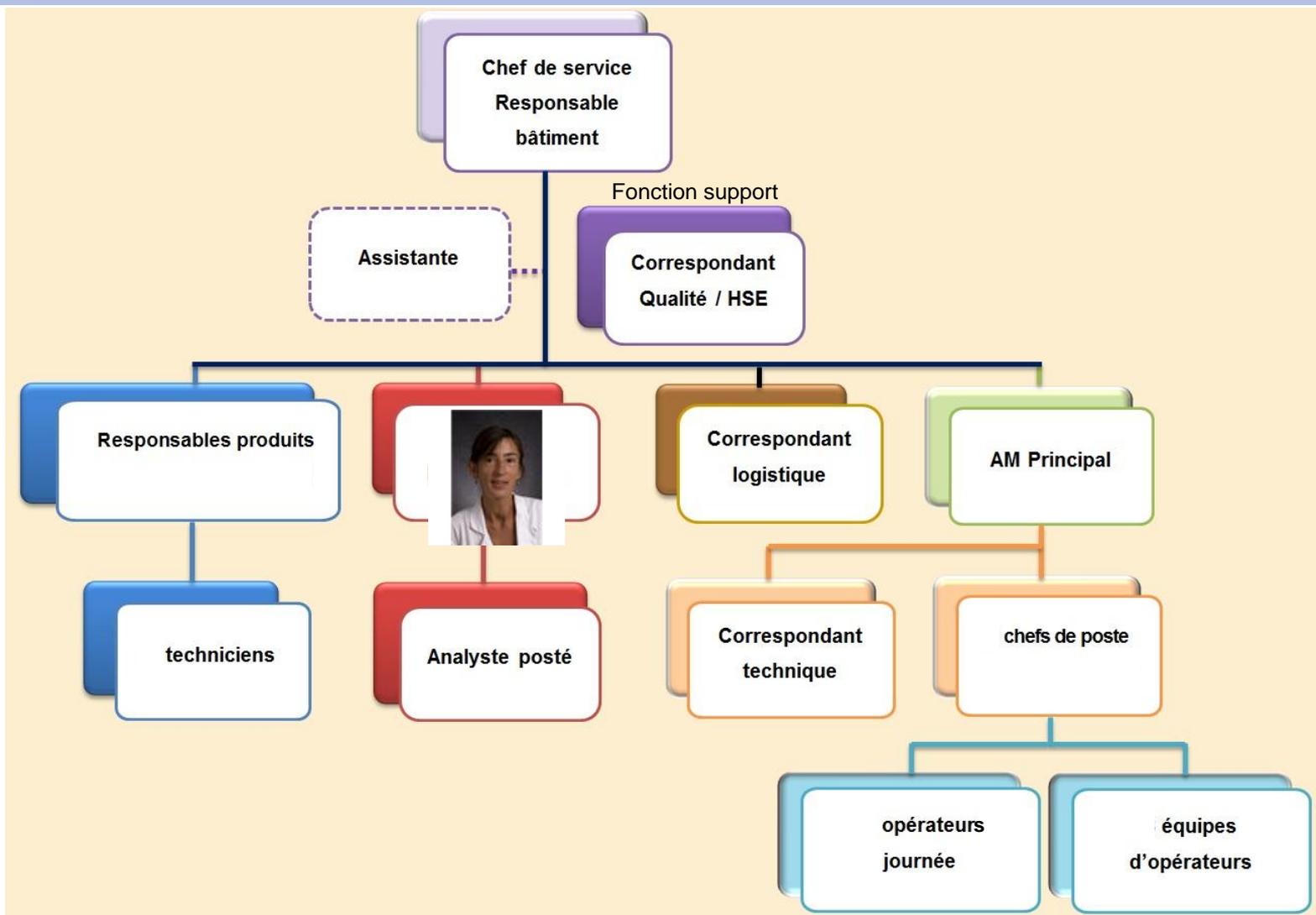
Préclinique / Phase I / II / III

Lancement industriel
Life cycle management

Les Moyens

Large gamme d'équipements
Salles de finition spécifiques / traitement d'air indépendant
2 box indépendants pour réactifs spéciaux
1 Laboratoire d'analyse

IA Unité PILOTE



Laboratoire d'analyse de suivi de synthèse

- Mise au point de méthodes et suivi des réactions
- Mise au point de méthodes de nettoyage
- Bilans / Expertises





PILOTE

Pour rappel :

Fabrication de principes actifs pour « alimenter » des études cliniques ou galéniques :

- **Des équipements polyvalents**
 - **De nombreuses synthèses différentes**
 - **Peu de campagnes**
- ⇒ **De nombreux nettoyages d'équipements**



PILOTE : analyses des nettoyages

Les nettoyages ont pour objectif de prévenir toute contamination croisée.

Ils sont effectués par des lavages au reflux de solvants.

La validation du nettoyage est faite :

1. Par contrôle visuel
2. Par méthode analytique non spécifique (type extrait sec)
3. Dans certains cas, comme par exemple avant fabrication de principes actifs, selon la classification / toxicité du contaminant, en plus des tests précédents, une méthode spécifique validée est requise.
 - *La spécification du contaminant recherché dans le dernier lavage est fixé par un calcul de type MACO (Maximum Acceptable Carry Over) et est souvent très faible, de l'ordre de quelques mg/l.*



PILOTE : analyses des nettoyages

Parmi les méthodes d'analyses spécifiques

Pourquoi avoir choisi la CCM ?



**Pourquoi une méthode CCM utilisant
un déposeur automatique ?**



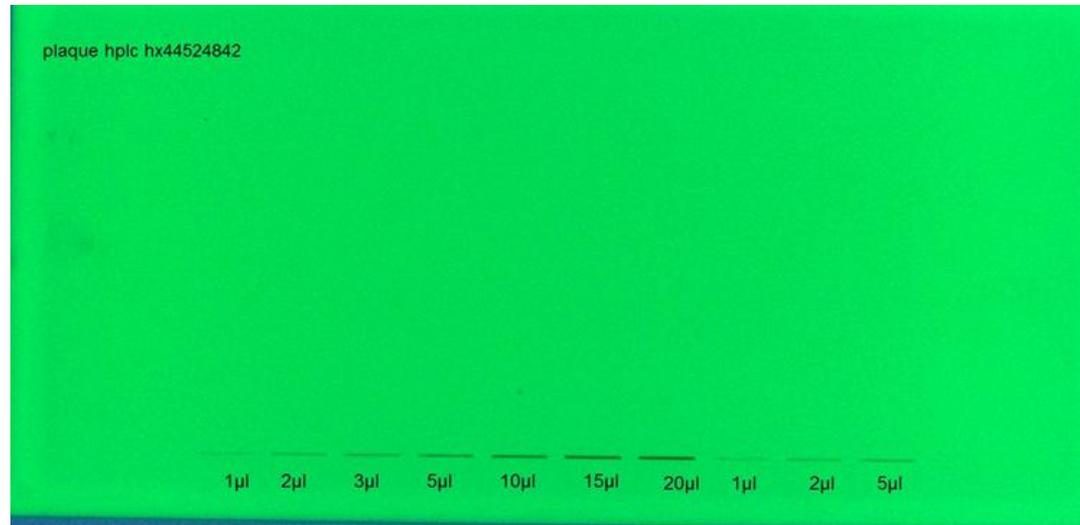


Principe d'une validation de méthode de nettoyage par CCM

1) Préparation d'une solution témoin mère à 100 mg/l (soit 100 ppm ou 0.1 mg/ml) puis dilution pour obtenir une gamme témoin de 25mg/L à 0.5mg/L.

2) Choix du volume de dépôt V (en μl)

Dans un premier temps on dépose 20 μl de chaque solution témoin sur les pistes parallèles d'une même plaque et on observe sans migration.

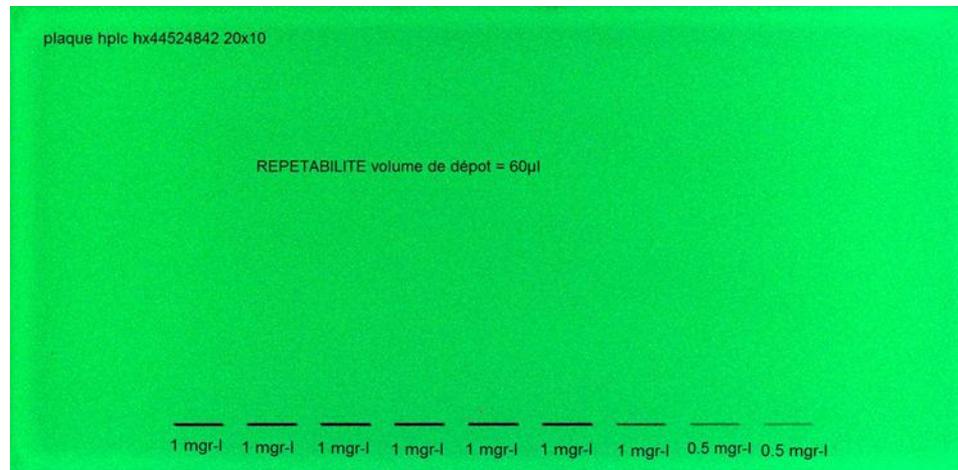




Principe d'une validation de méthode de nettoyage par CCM

3) Seuil de Quantification (=SQ) & seuil de détection (=SD)

Sur les pistes parallèles d'une même plaque, on dépose 6 fois $V(\mu\text{l})$ du T_1 (=SQ) et 3 fois $V(\mu\text{l})$ du $T_{0.5}$ (=SD) .

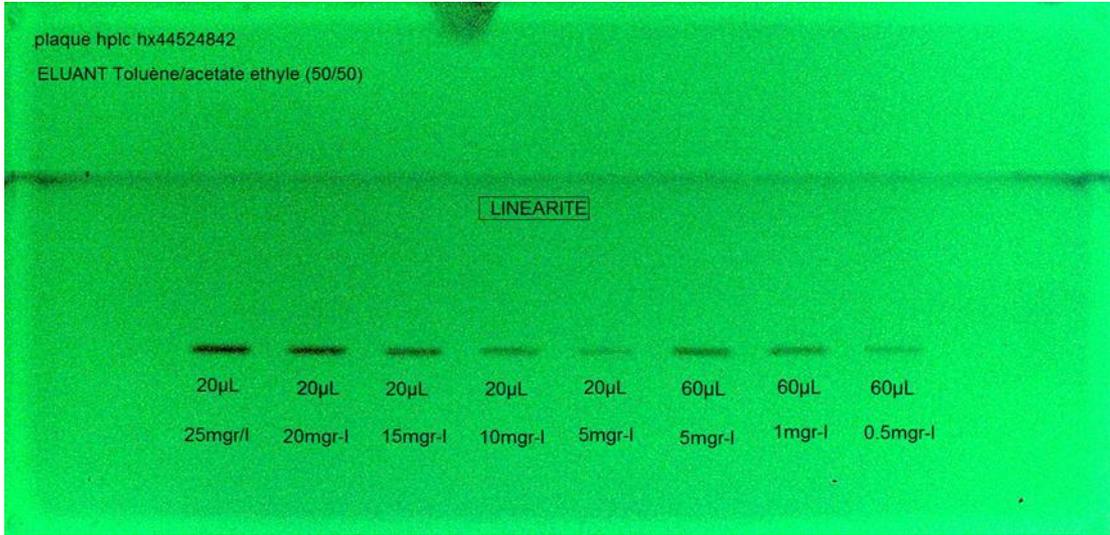




Principe d'une validation de méthode de nettoyage par CCM

4) Domaine de linéarité (= exactitude de la méthode)

On déposera V (μ l) de chaque point de la gamme témoin et un dépôt du blanc de solvant. Observation avant migration et après migration.





Principe d'une validation de méthode de nettoyage par CCM

5) Répétabilité (= précision de l'analyse)

La répétabilité sera effectuée en déposant 6 fois $V(\mu\text{l})$ du témoin T_{10}

Les spots obtenus avec les 6 dépôts doivent être identiques en positionnement, en intensité de coloration et en taille.

6) Stabilité des solutions

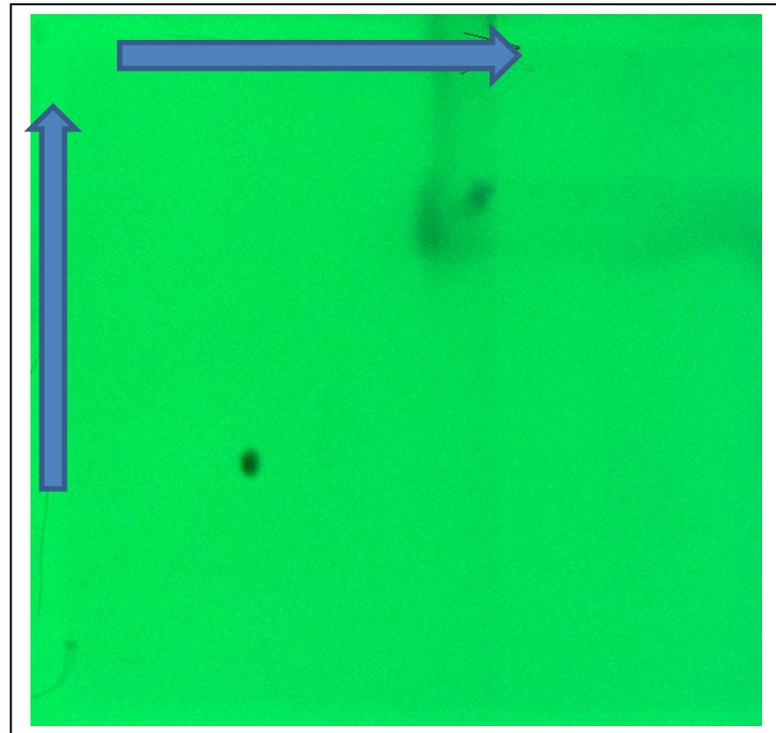
Dépôts de solutions 24 et 48h après pour vérification de l'absence de spots secondaires suite à la dégradation du produit en solution.



Principe d'une validation de méthode de nettoyage par CCM

7) Stabilité sur la phase stationnaire

On réalisera une double migration (deux développements orthogonaux successifs) après avoir déposé une solution témoin.



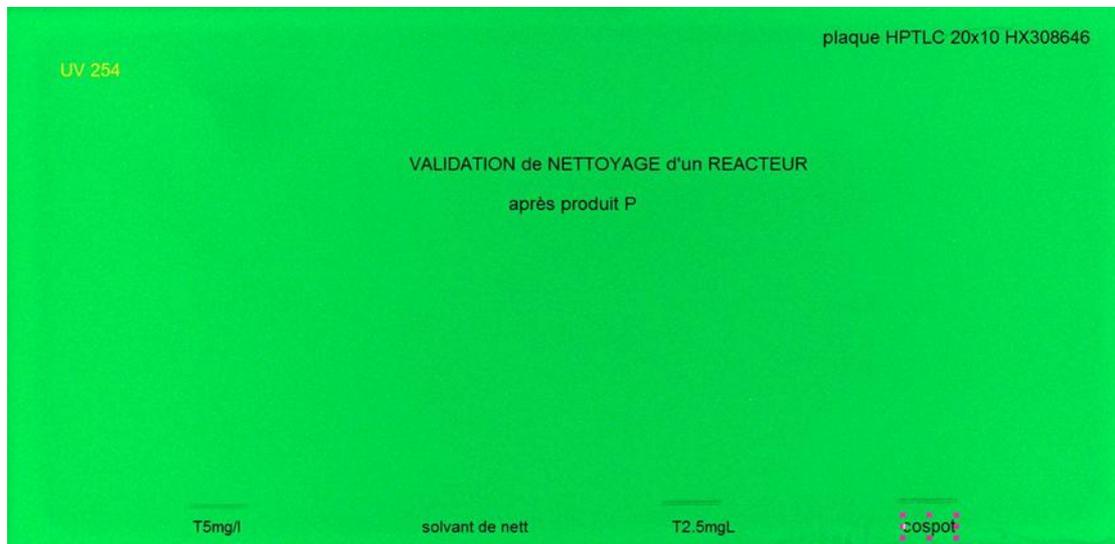


Exemple d'une analyse de nettoyage conforme

On encadre toujours le solvant avec la spécification recherchée et la demi-spécification.

On réalise un co-spot pour vérifier l'effet « matrice »

Dans le cas d'un résultat conforme, il n'est pas utile de faire la migration.



IA IPC suivi réactionnel

Un autre objectif du laboratoire est le suivi analytique en cours de synthèses, par HPLC / UPLC / CPG ou CCM, selon la connaissance du procédé et des méthodes développées à la date.

Cependant, au laboratoire Pilote, une méthode par CCM est systématiquement développée (si non existante) :





Conclusion

Les méthodes d'analyse CCM nous permettent de :

- **réduire les délais de rendu de résultats**
- **préparer et faciliter un futur transfert vers l'industriel**
- **d'avoir une méthode back up / orthogonale pour nos suivis de synthèse**
- **réduire les quantités de solvants utilisés**

Merci de votre attention



Pourquoi avoir choisi la CCM ?

- **Plus facile et plus rapide à développer et surtout à valider**
- **Pas de temps de conditionnement de l'appareillage**
- **Analyse plus rapide à mettre en place**
- **Plus facile à transférer en production**
- **Possibilité d'utilisation de révélateurs spécifiques**





Pourquoi une méthode CCM utilisant un déposeur automatique ?

- Répétabilité des dépôts
- Exactitude
- Domaine de linéarité
- Stabilité des solutions et du support (plaques HPTLC)
- Pas de nécessité de faire des pré-concentration des milieux
⇒ Pas de validation de non sublimation des produits



IA PILOTE : analyses nettoyages

2 types d'analyses :

- Recherche spécifique d'un produit dans les solvants de validation de nettoyage des réacteurs en fin de synthèse (quantitatif jusqu'à 1mg/litre).
- Suivi des synthèses systématique par CCM, en parallèle des analyses HPLC Suivi de la disparition du composé (N-1) ou d'un réactif dans une synthèse pour confirmer la fin de la réaction.



Utilisation de la CCM pour le suivi quantitatif des synthèses

- Plus facile et plus rapide à développer et à valider
- Pas de temps de conditionnement de l'appareillage
- Analyse plus rapide à mettre en place
- Plus facile à transférer en production
- Possibilité d'utilisation de révélateurs spécifiques
- La CCM permet de voir des produits très polaires (ex : à Rf zéro), non élués en HPLC

Un exemple de suivi de synthèse, cinétique de réaction :

