

# Bienvenue à Oril Industrie



Recherche



Développement

Production

OVER 50 YEARS OF EXPERTISE IN FINE CHEMISTRY

## Site de Production

250  
employés

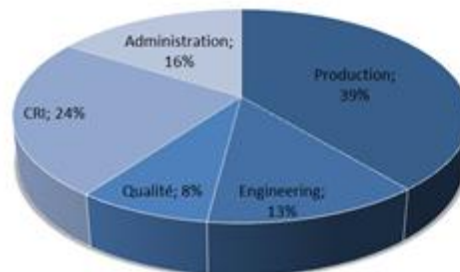


470  
Total Capacity  
(m3)

108  
REACTORS  
10 L to 10 000 L  
(inox, hastelloy and email)

1600  
Tonnes de PA  
(2014)

Chimie organique Fine et Hydro



800  
employés



## Centre de Recherche Industrielle

170  
collaborateurs



- Développement chimique
- Développement Analytique
- Spécialités (Sécu Process, Crist ...)
- Pilote de Production

Capacité

du gramme  
à la centaine de kg

# Nos missions CRI



Recherche et  
optimisation  
des procédés



Assurer  
la qualité



Produire  
les PA en  
Phase de  
développement

# Domaines d'expertise analytique

## Développement Analytique



Nos missions



Notre parc analytique

- Développer et valider les méthodes d'analyse
- Définir les spécifications
- Analyser les essais de développement et les lots de fabrication
- Construire l'historique analytique
- Transférer les méthodes d'analyse au Contrôle de Conformité
- Contribuer au dossier réglementaire



- Techniques séparatives : HPLC, UHPLC, UPC2 ,GC, GC/Headspace, **TLC / HPTLC**,
- Techniques classiques de laboratoire d'analyse : potentiométrie, dosage d'eau
- Dosage de traces : ICP/MS, absorption atomique
- Analyse du solide : DVS, granulo. laser, DSC/ATG, MEB, RX.
- Techniques spectrales : UV, Raman, NIR/MIR
- Techniques identification : RMN – Spectrométrie de Masse



# Domaines d'expertise analytique

## Développement Analytique

- MP, intermédiaires de synthèse, PA --- > En HPLC

- Problématiques : molécules sans chromophores, synthèses complexes



- Méthode alternative la CCM gradient : HPTLC

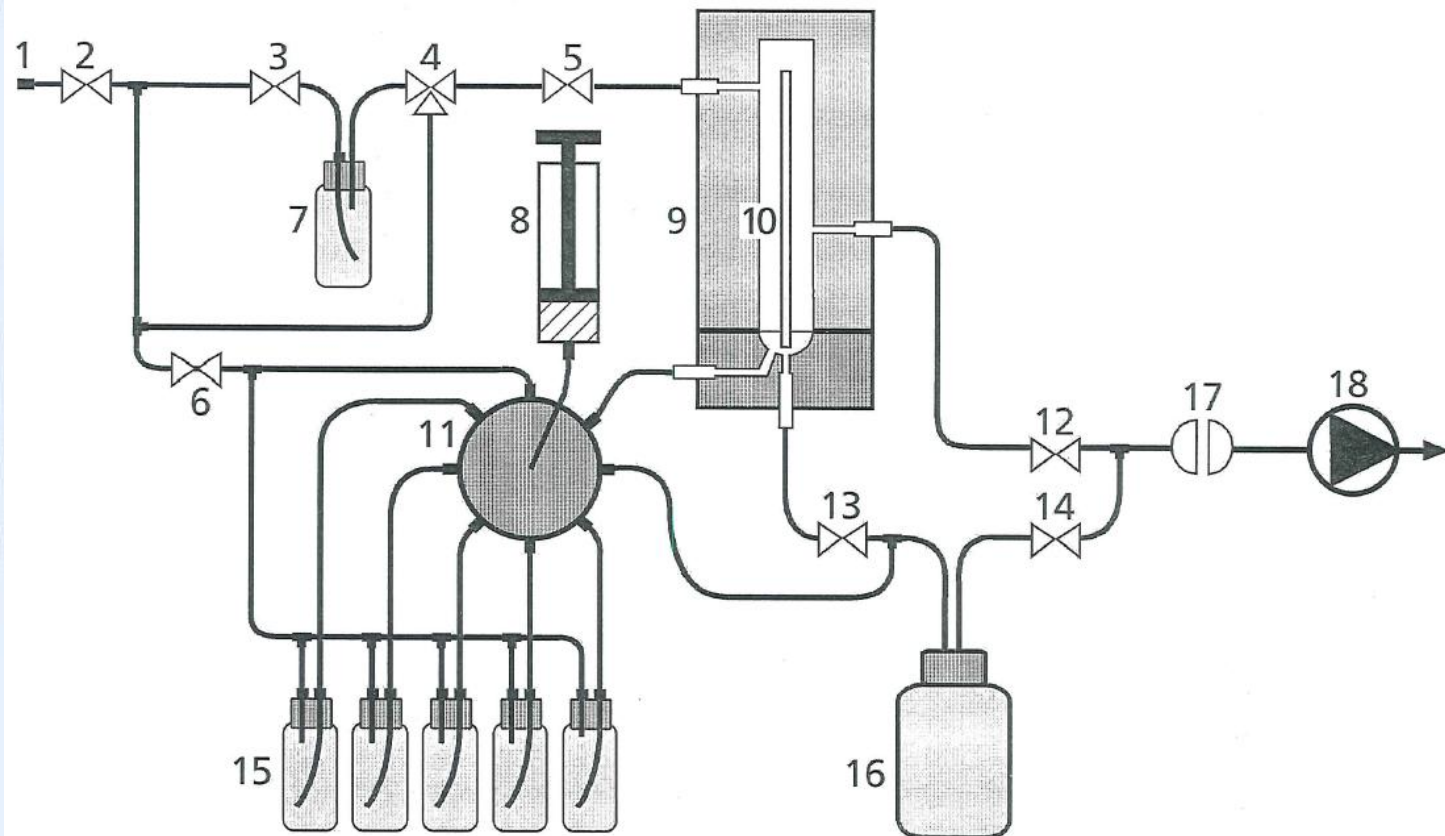


- Acquisition de l'AMD2 (Automated Multiple Development)
- Prise en main de l'appareil
- Procédure d'utilisation et de qualification
- Création d'une méthodologie

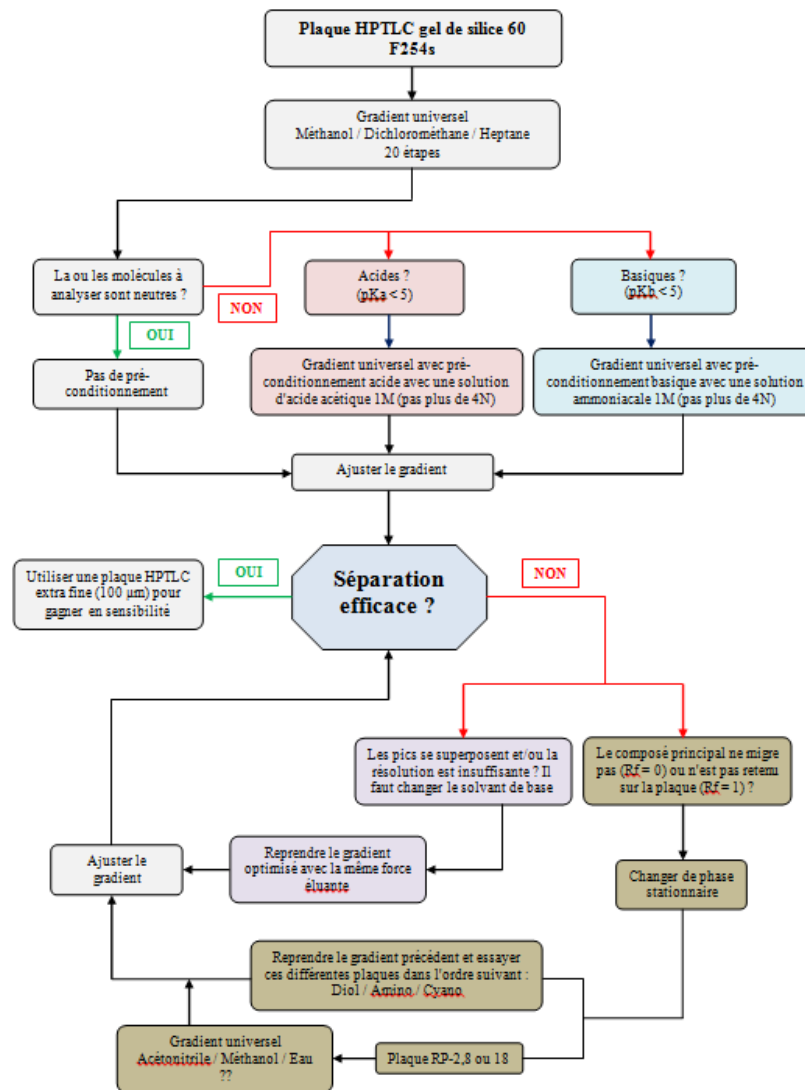


# Développement d'une méthode « universelle » en AMD pour l'analyse de produits pharmaceutiques en préclinique









Paramètres fixes durant tous les essais

Dépôt			Développement		Détection
Concentration	Volume déposé	Largeur de bande	Temps de séchage	Distance de développement	Longueur d'onde
5 mg/mL	2 $\mu$ L	6 mm	MeOH : 3 min CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : 2 min Heptane : 2 min	60 mm	200 nm

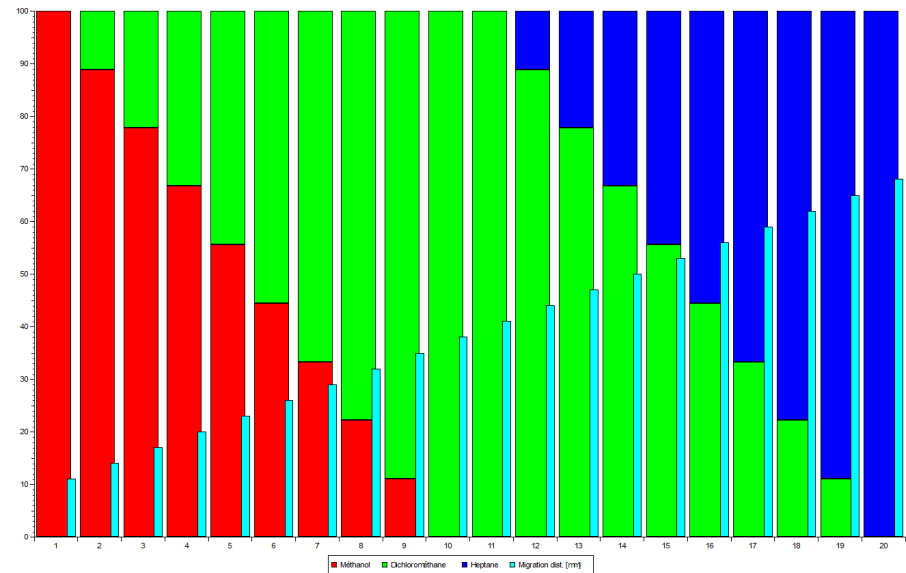
**Plaque HPTLC gel de silice 60  
F254s**



**Gradient universel  
Méthanol / Dichlorométhane / Heptane  
20 étapes**

### Le gradient universel :

- 20 étapes
- Utilisation de trois solvants avec une forte, moyenne et faible force éluante
- Diminution progressive de la force éluante du mélange à chaque étape
- Distance de développement : 60 mm
- Augmentation de la distance de développement à chaque étape : 3 mm

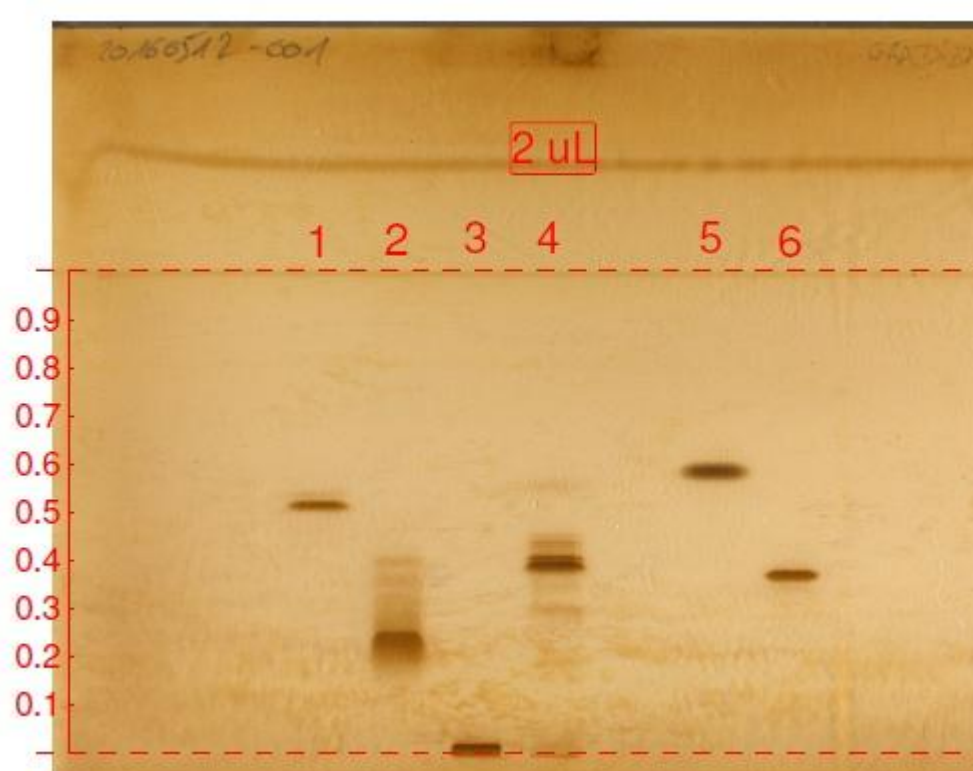


MeOH  
 $\epsilon = 0,73$

Dichlorométhane  
 $\epsilon = 0,32$

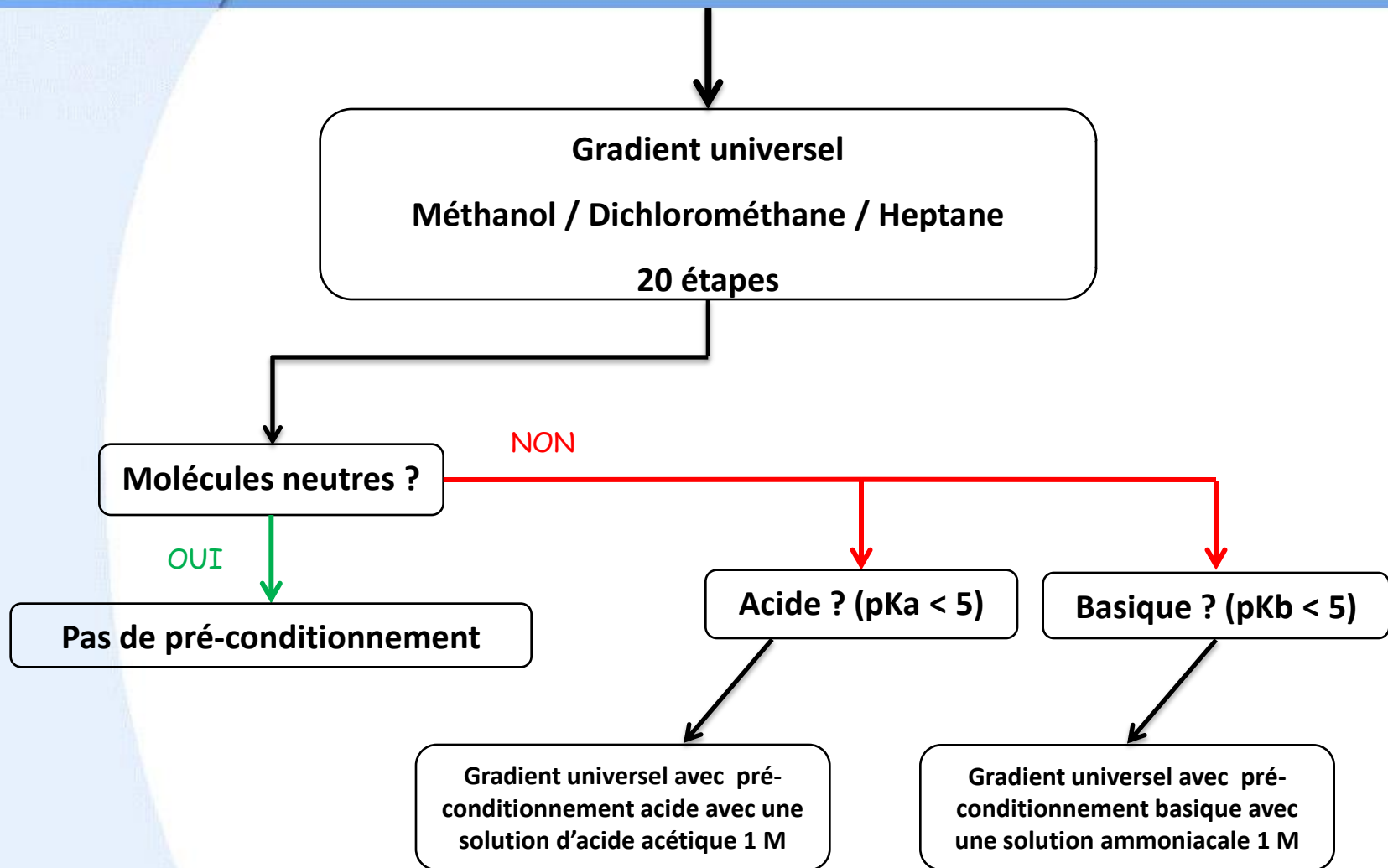
Heptane  
 $\epsilon = 0$

Gradient universel - Solution à 5 mg/mL - Révélation à l'iode

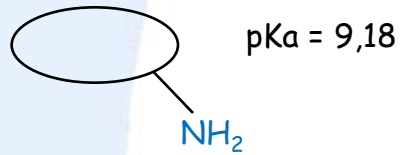


Composé	Fonction(s) chimique(s)	pKa*	Log P*
1	Aldéhyde Ester	-	2.88
2	Amide Thioether Amine	9.18	2.29
3	Ac.carbo Amine pri et sec Imidazole	0.6 - 3.44 - 6.07 - 9.57 - 10.32	- 5.29
4	Alcools Amine tert	7.42 - 15	1.01
5	Ester	-	3.02
6	Ac.carboxylique	3.54	3.67

\* [www.chemicalize.org](http://www.chemicalize.org)



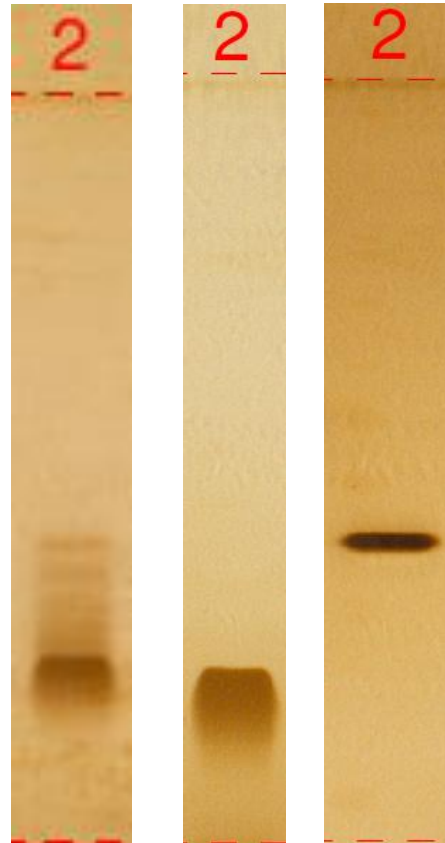
## Importance du pré-conditionnement



A- Gradient universel sans pré-conditionnement

B- Gradient universel avec pré-conditionnement acide

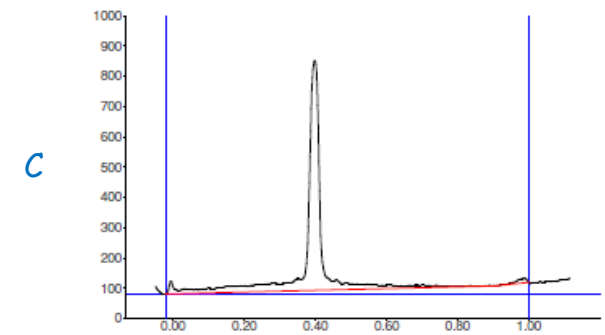
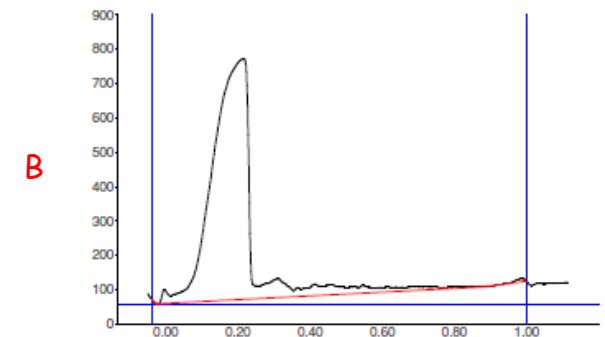
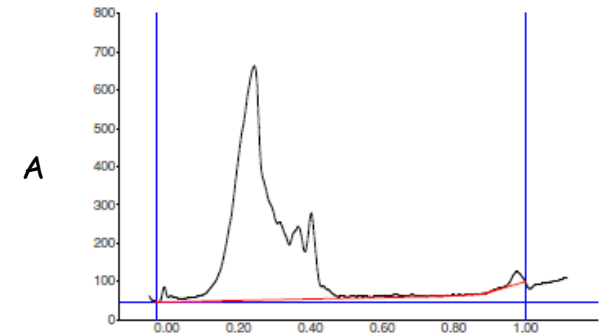
C- Gradient universel avec pré-conditionnement basique

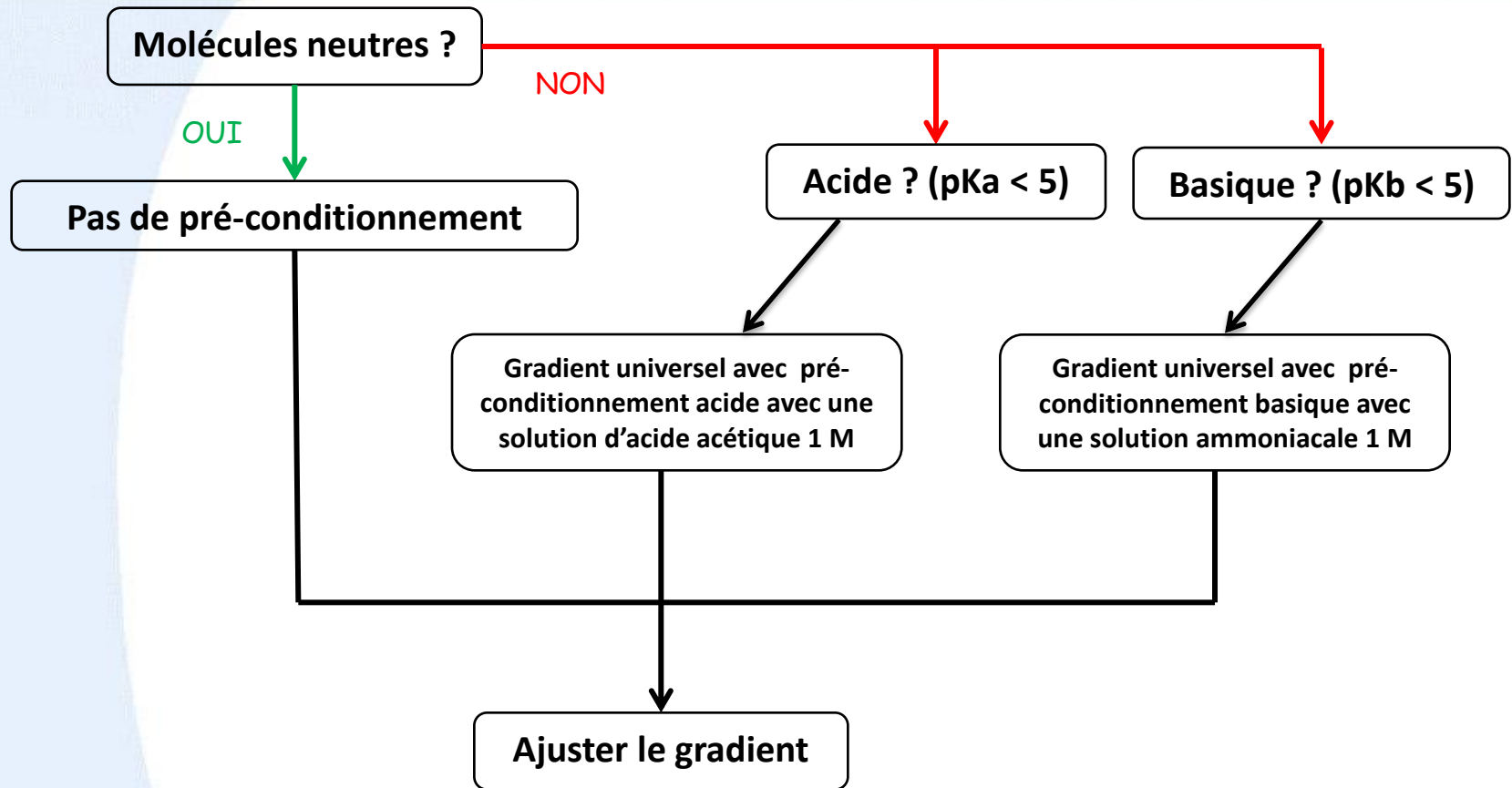


A

B

C







## Ajustement du gradient sans pré-conditionnement sur une molécule neutre

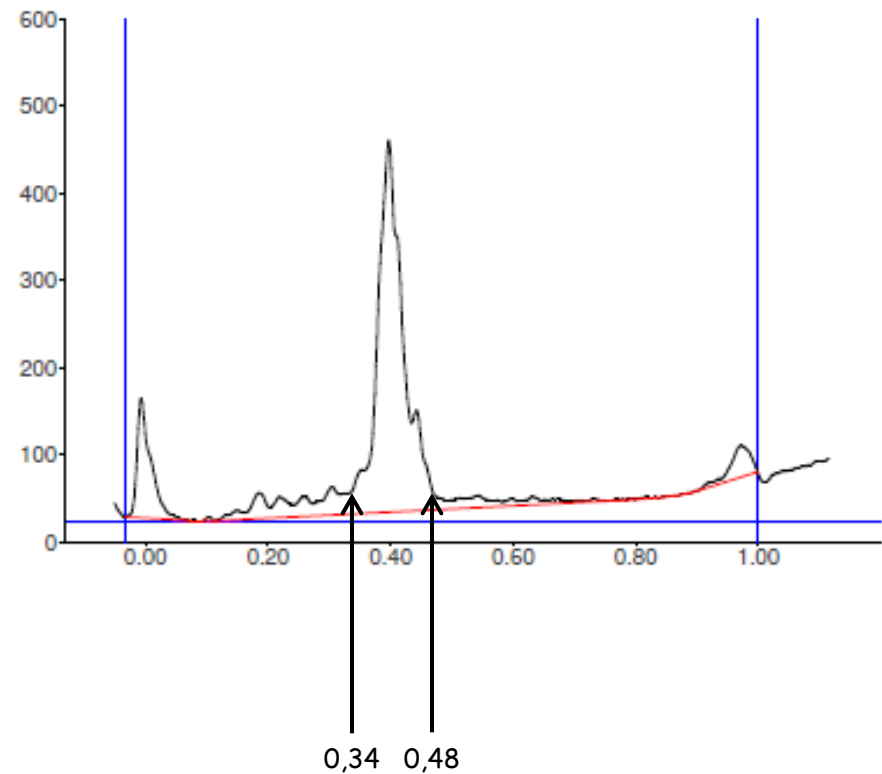
- Rf start = 0,34 Distance totale = 60 mm  
Incrémentation de 3 mm à chaque étape

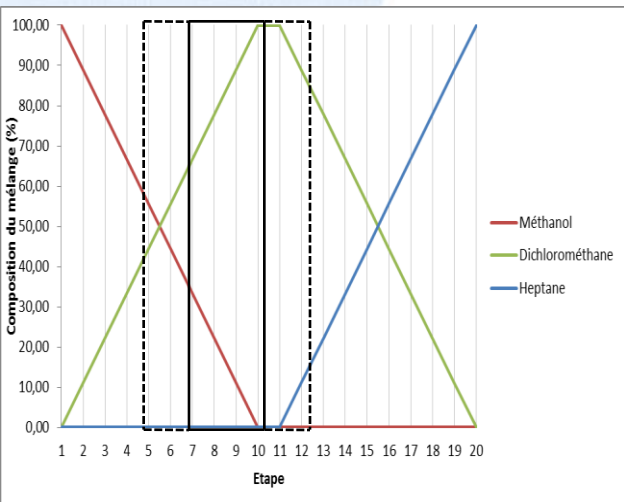
$$(0,34 \times 60) / 3 = 7$$

- Rf end = 0,48

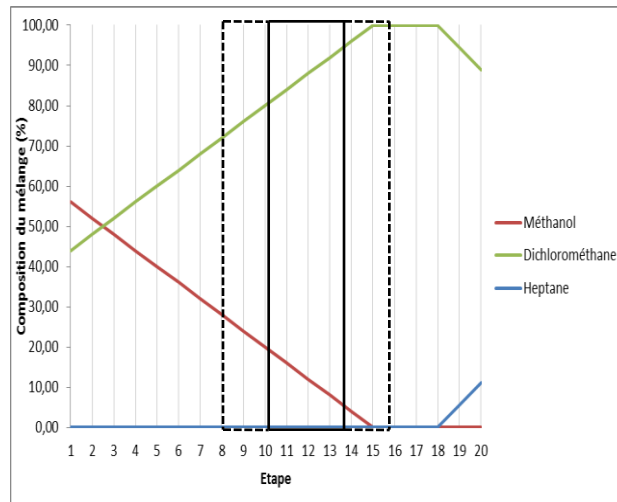
$$(0,48 \times 60) / 3 = 10$$

« Etalement » du gradient  
entre l'étape 7 et 10

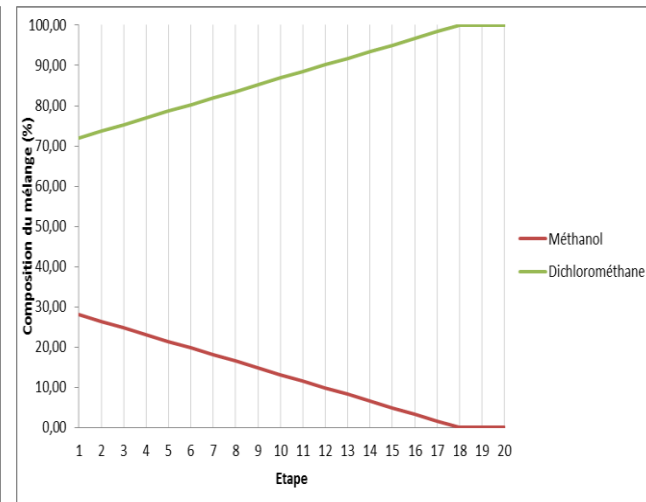




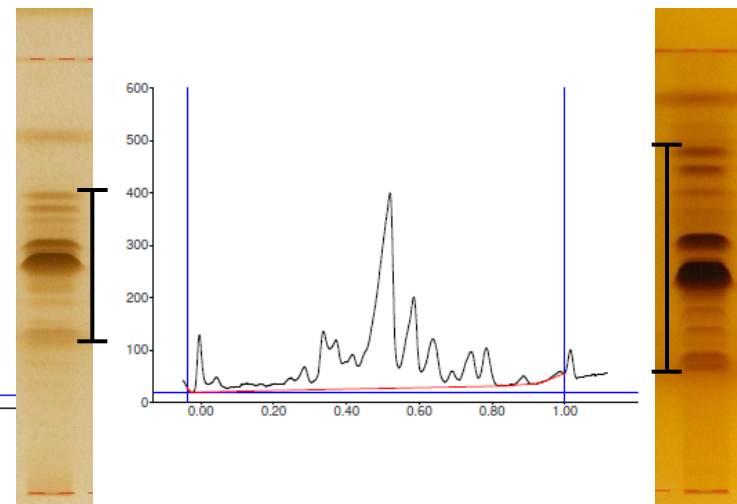
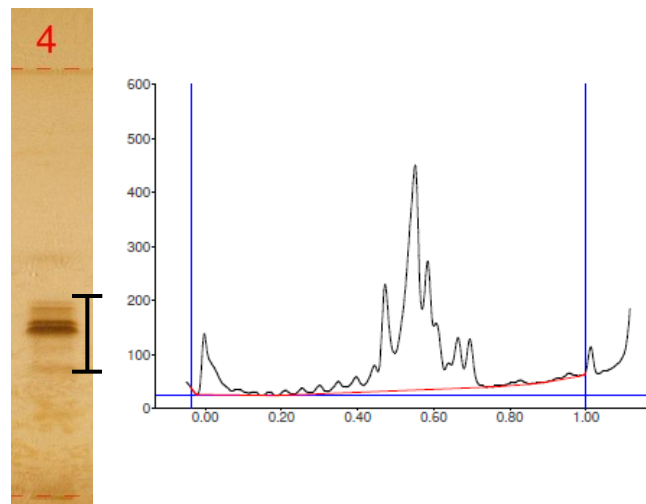
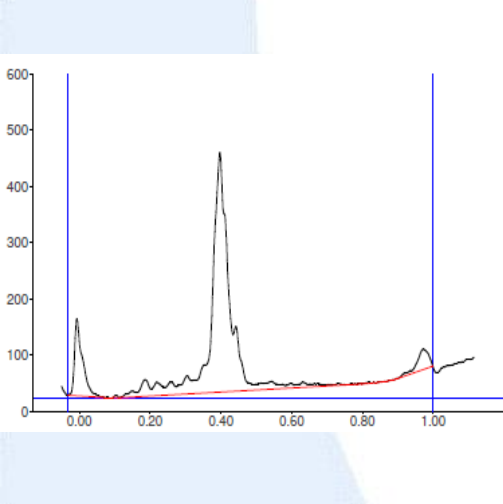
Gradient universel 20 étapes

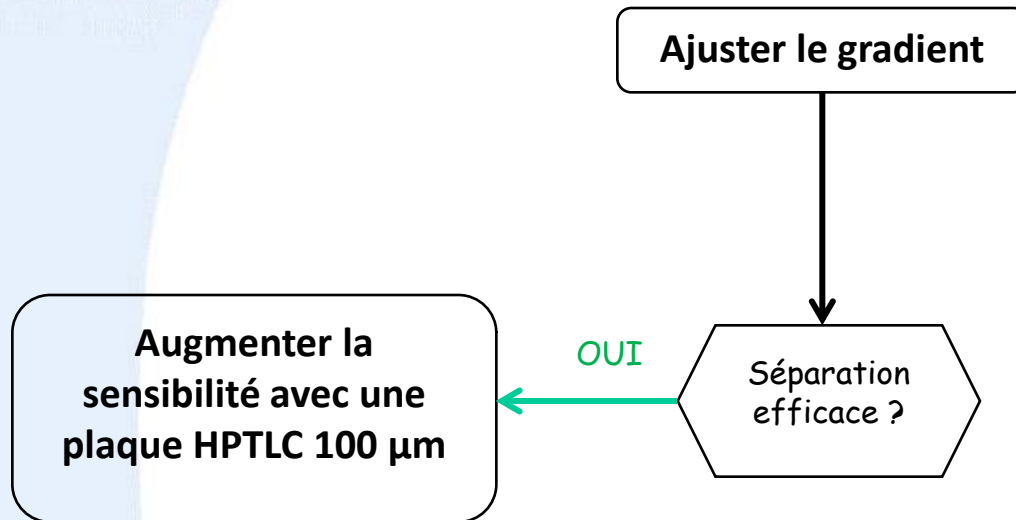


1ère optimisation



2ème optimisation

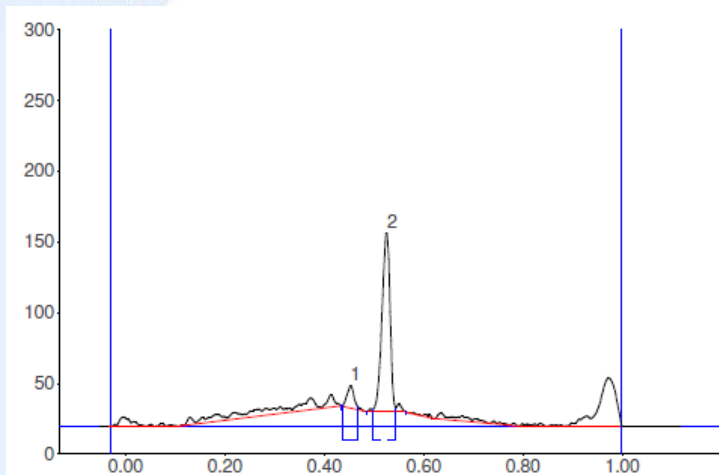




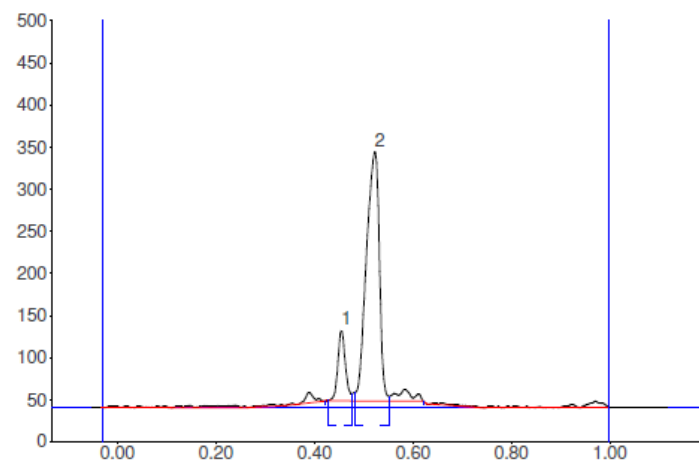
Séparation efficace :

- Le composé principal se situe entre **0.2 et 0.8 R<sub>f</sub>**
- Résolution suffisante :
  - **R<sub>s</sub> = 1** pour une quantification avec les hauteurs de pics
  - **R<sub>s</sub> = 1.5** pour une quantification avec les aires de pics

Solution à 5 mg/mL - Injection 2  $\mu$ L

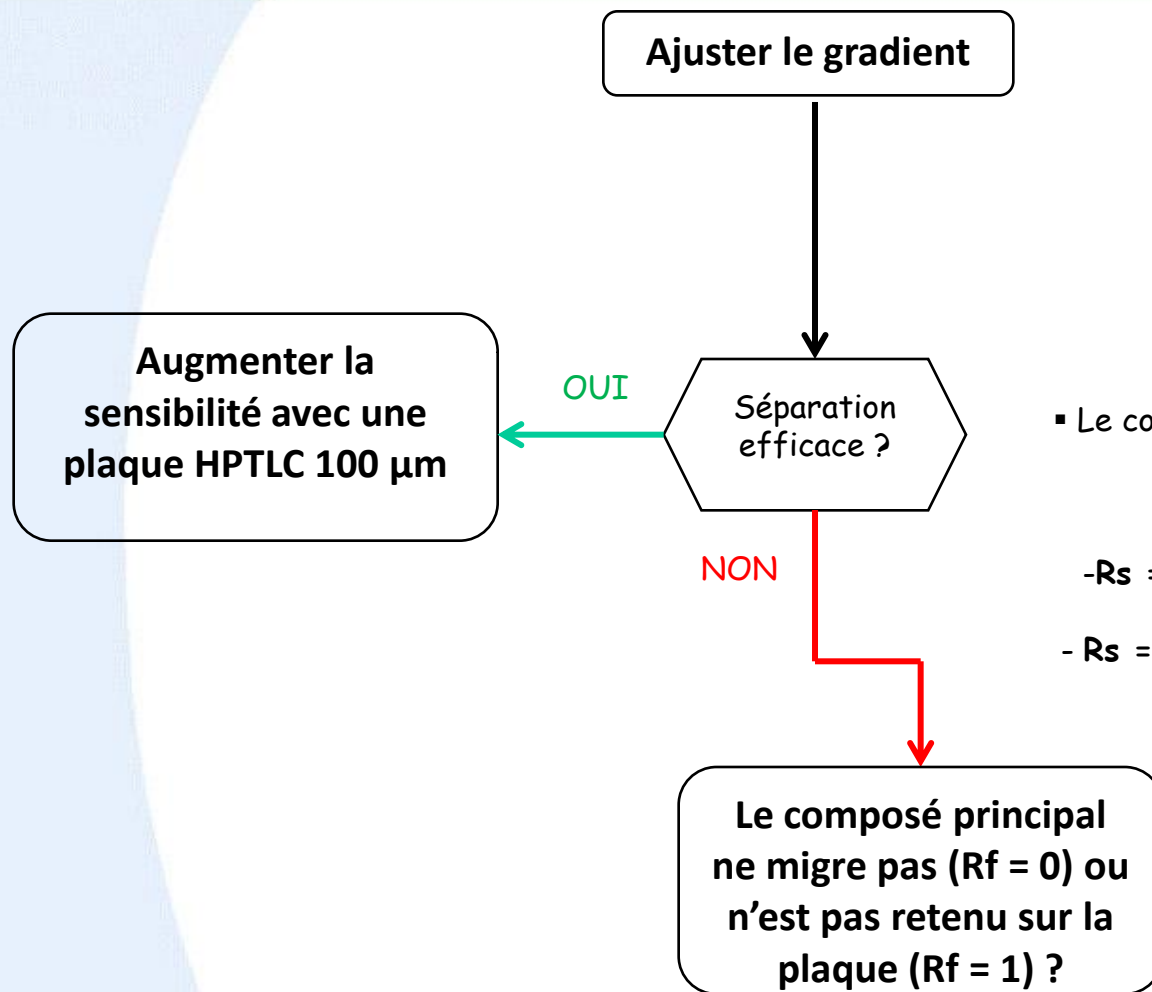


Plaque HPTLC 200  $\mu$ m



Plaque HPTLC 100  $\mu$ m

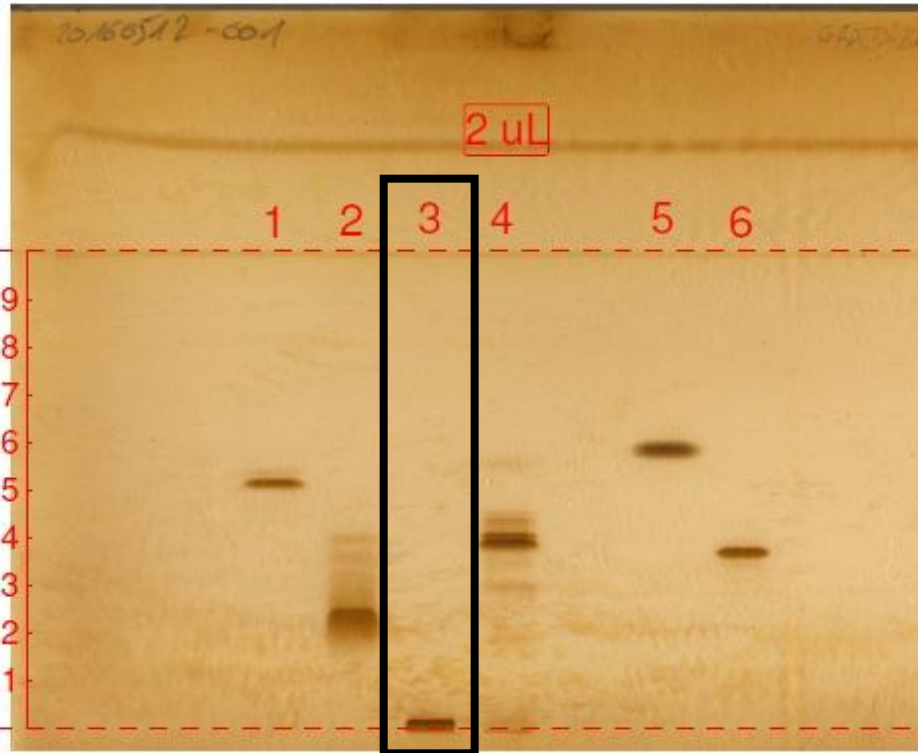
Plaque HPTLC	Hauteur pic 1 (A.U)	Hauteur pic 2 (A.U)	Aire pic 1 (A.U)	Aire pic 2 (A.U)
200 $\mu$ m	16	126	157	1434
100 $\mu$ m	85	297	912	5422



Séparation efficace :

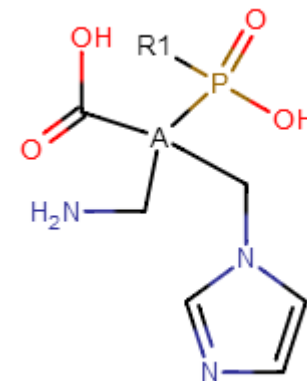
- Le composé principal se situe entre 0.2 et 0.8  $R_f$
- Résolution suffisante :
  - $R_s = 1$  pour une quantification avec les hauteurs de pics
  - $R_s = 1.5$  pour une quantification avec les aires de pics

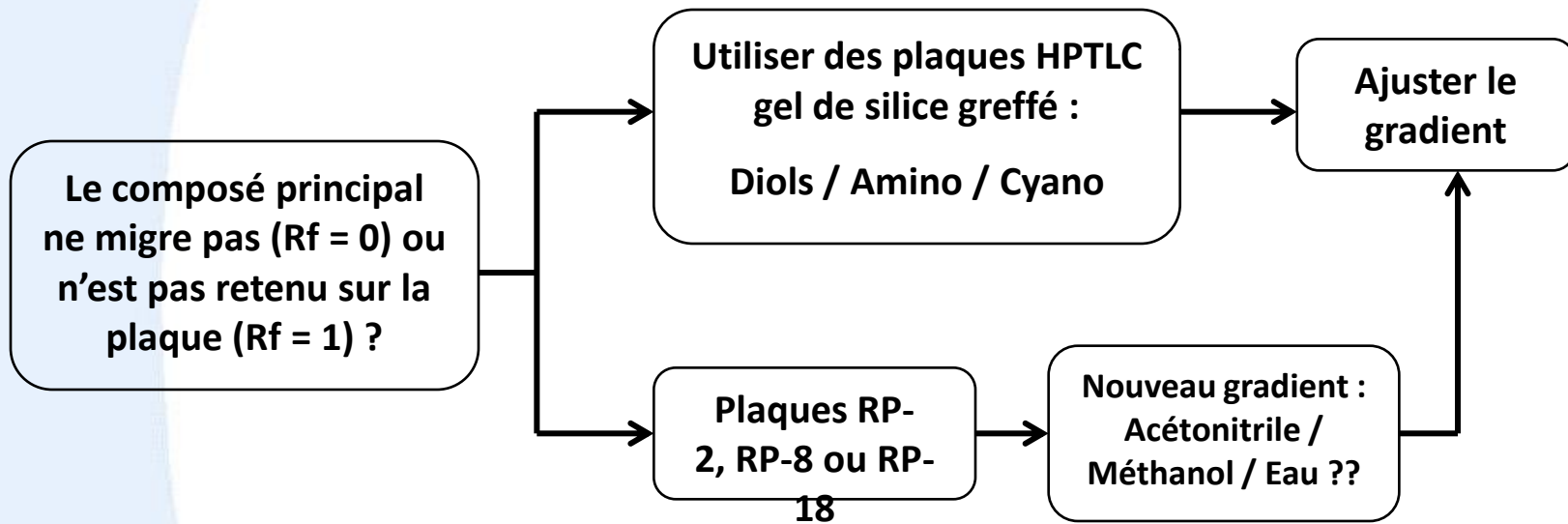
Gradient universel - Solution à 5 mg/mL - Révélation à l'iode

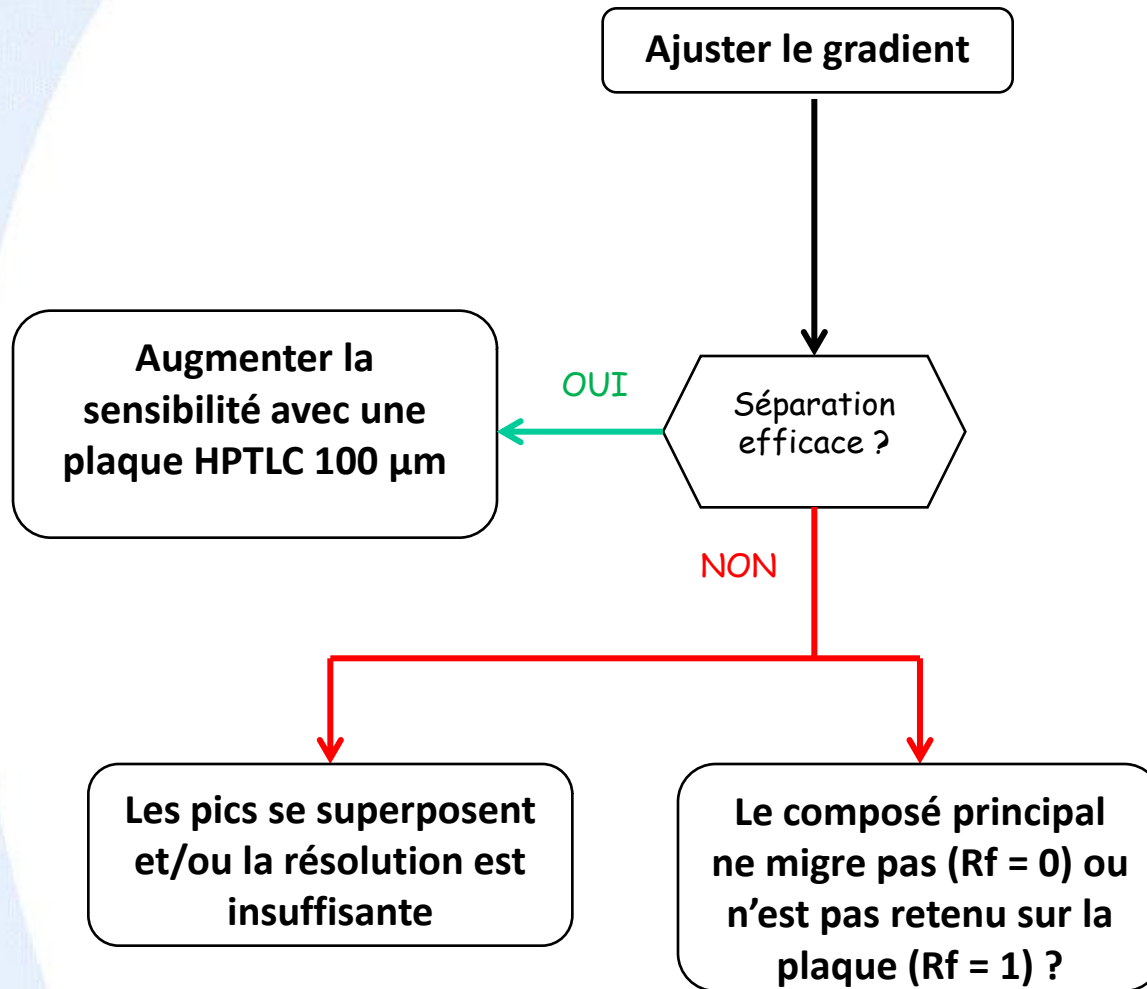


Molécule très polaire :

- Présence de multiples fonctions polaires (amine, phosphate, acide carboxylique...)
- Log P = -5.29



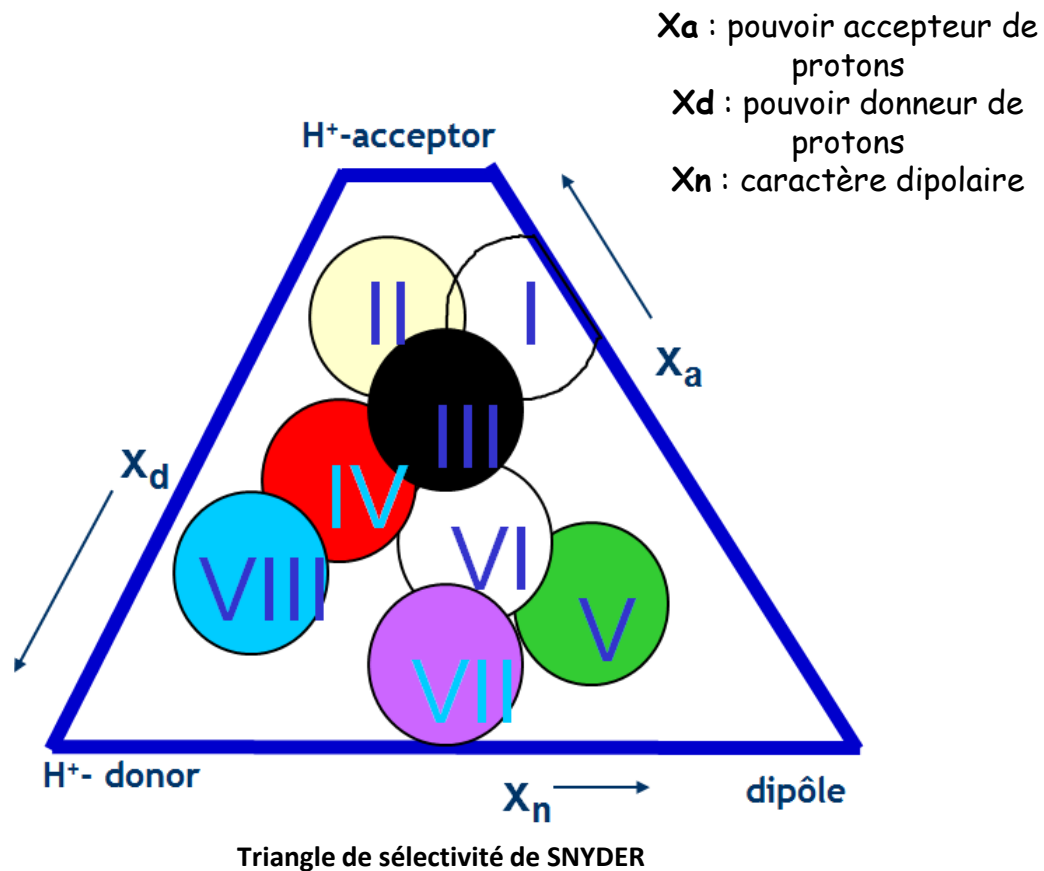




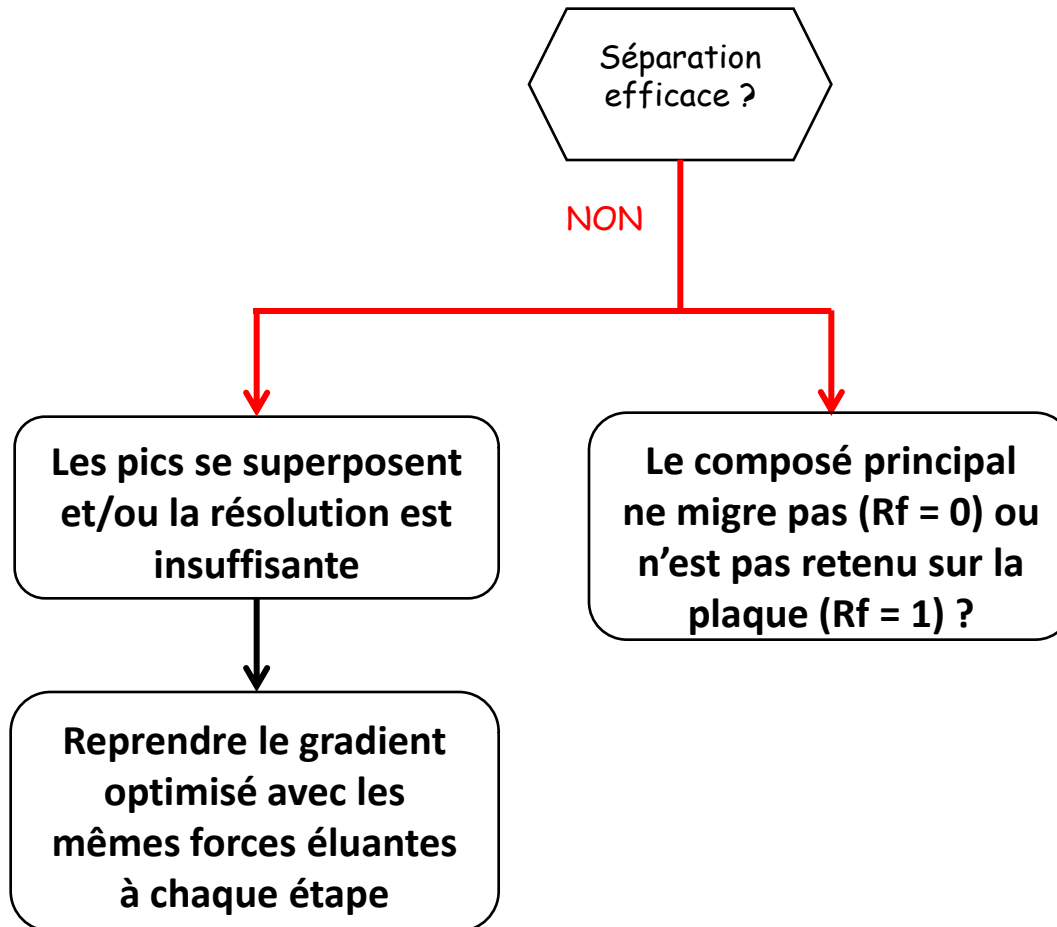


## Il faut changer le solvant de base

Groupe	Solvants
I	Ethers aliphatiques
II	Alcool Aliphatique
III	Amide, Pyridines, THF...
IV	Acide acétique, Formamide
V	Dichlorométhane
VI	Cétones, Esters, Acétonitrile
VII	Toluène, Nitrobenzène
VIII	Eau, Chloroforme



→ On remplace le Dichlorométhane (groupe V) par le MTBE (groupe I)



## Reprendre le gradient optimisé avec la même force éluante

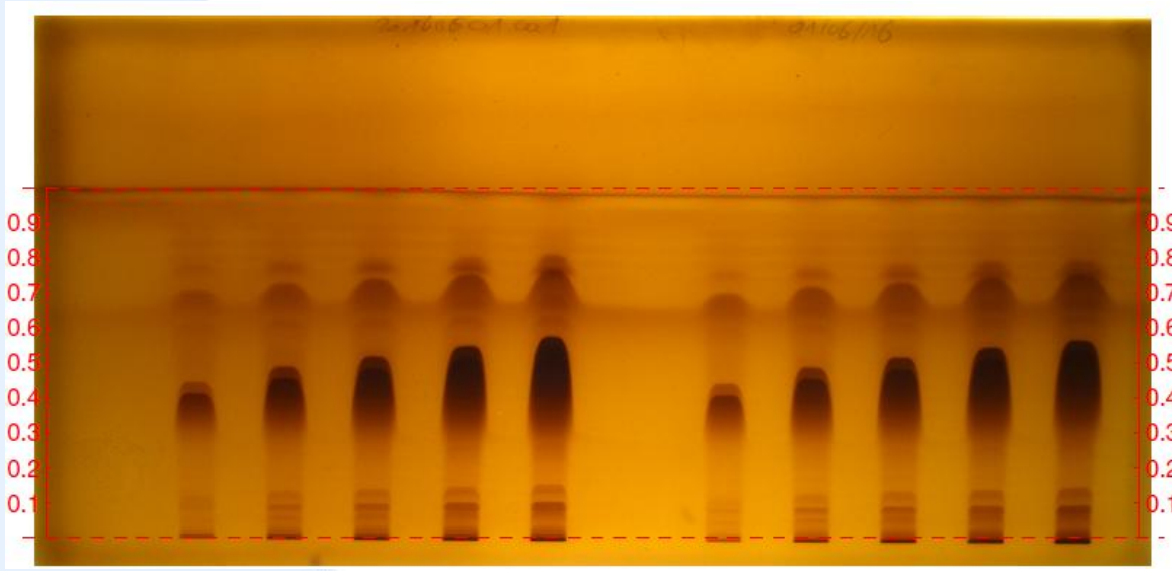
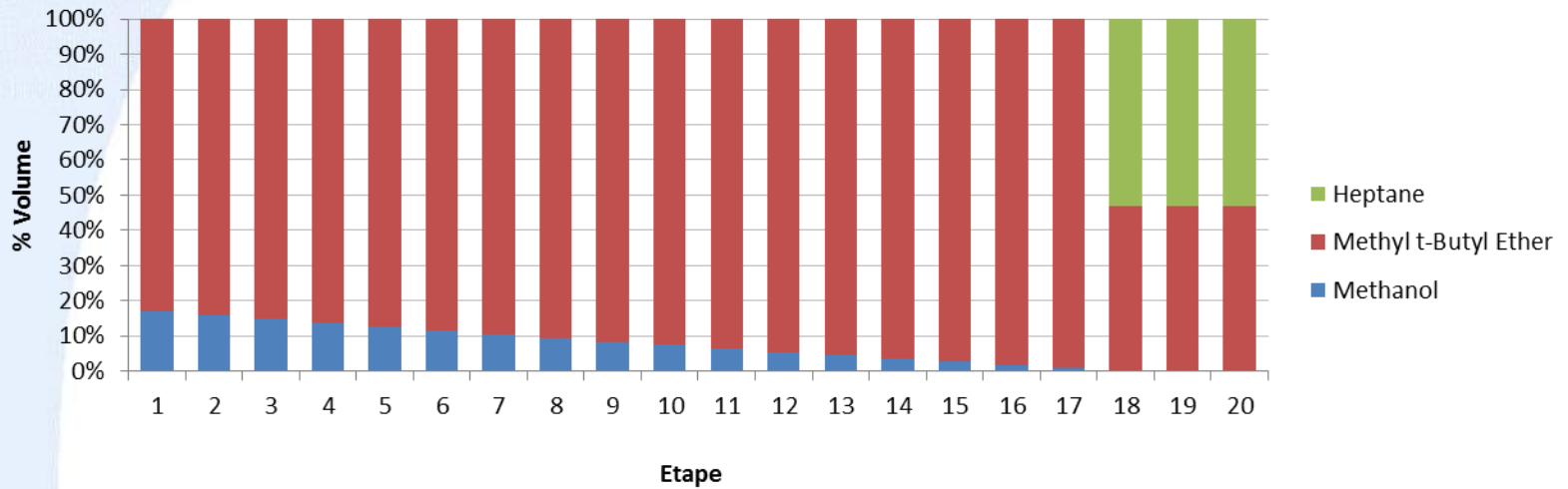
$$\varepsilon_{ab} = \varepsilon_a + \frac{\log(Nb \cdot 10^{\alpha nb(\varepsilon_b - \varepsilon_a)} + 1 - Nb)}{\alpha nb} \quad (\varepsilon_a < \varepsilon_b)$$

- Nb** : Fraction molaire du solvant B  
 **$\alpha$**  : activité de l'adsorbant ( $\alpha = 0,7$  pour la silice)  
**nb** : aire moléculaire  
 **$\varepsilon_{ab}$**  : force éluante du mélange  
 **$\varepsilon_a$**  : force éluante du solvant A  
 **$\varepsilon_b$**  : force éluante du solvant B

Exemple :  $\varepsilon_{\text{MeOH}} = 0,73$  /  $\varepsilon_{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 0,32$  /  $\varepsilon_{\text{MTBE}} = 0,36$  (sur silice)

Force éluante mélange : MeOH 20% / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80%  $\longrightarrow \varepsilon_{ab} = 0,633$

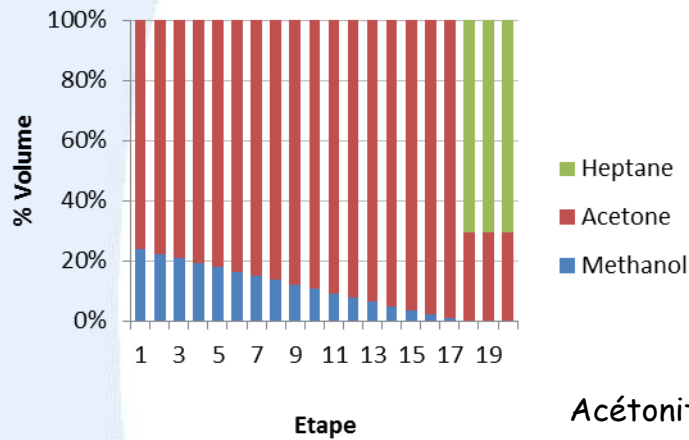
Force éluante mélange : MeOH 12% / MTBE 88%  $\longrightarrow \varepsilon_{ab} = 0,633$



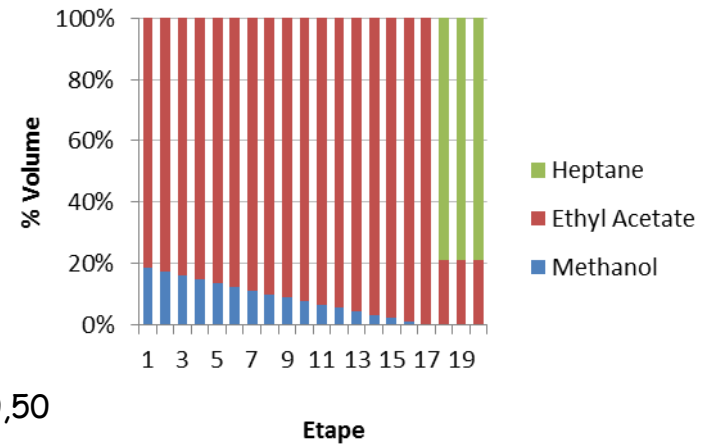
Problème : le soluté n'est pas soluble dans le MTBE...

## Il faut donc choisir un solvant capable de solubiliser le produit

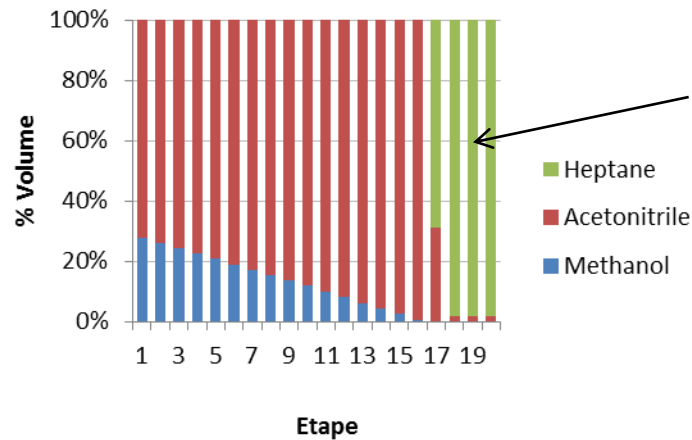
Acétone (groupe VI)  $\epsilon = 0,43$



Acétate d'éthyle (groupe VI)  $\epsilon = 0,45$

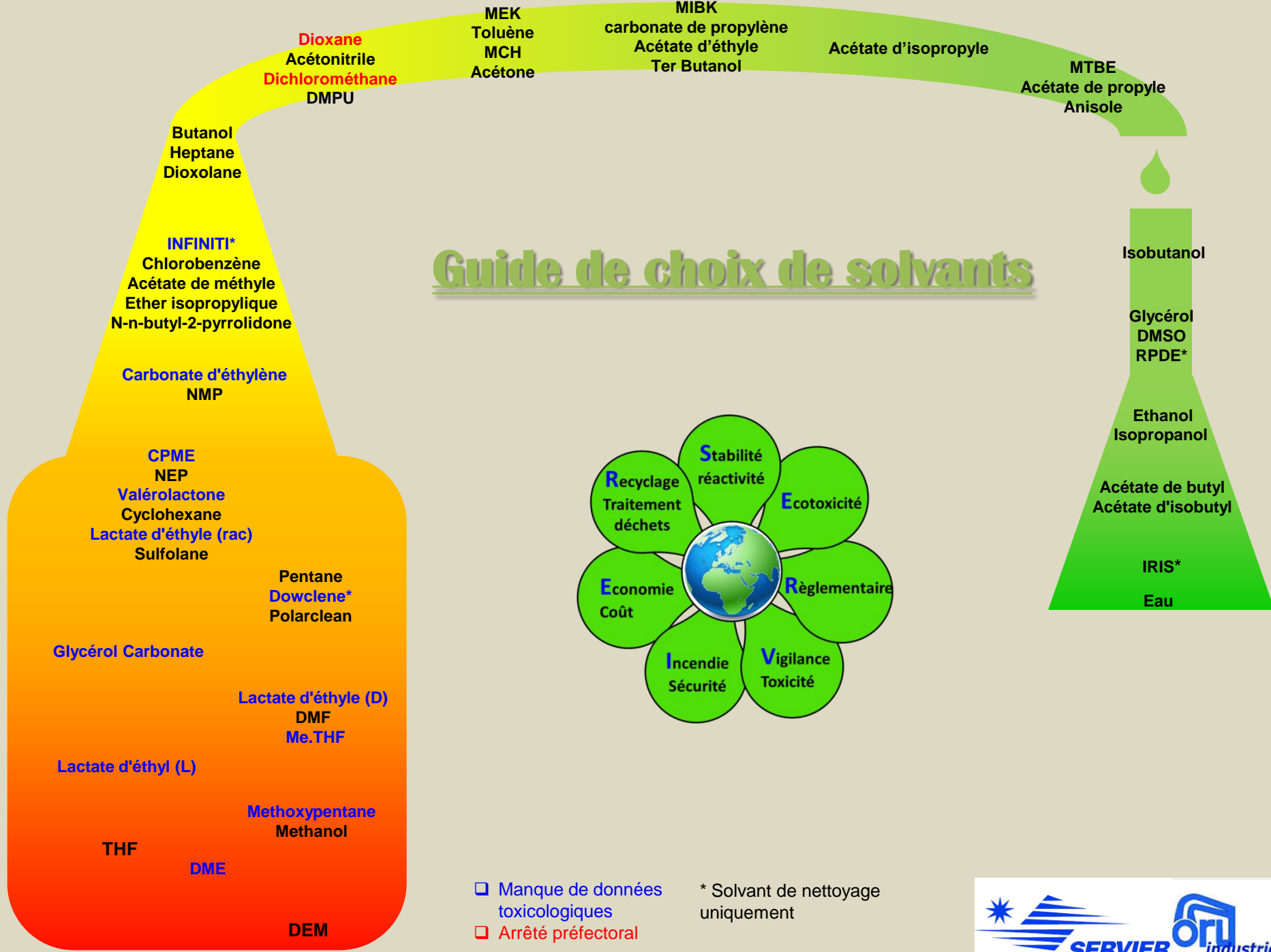


Acétonitrile (groupe VI)  $\epsilon = 0,50$



ACN n'est pas miscible avec l'heptane...

# Guide de choix de solvants



Merci de votre attention