

MOLINEAU Jeremy
jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr

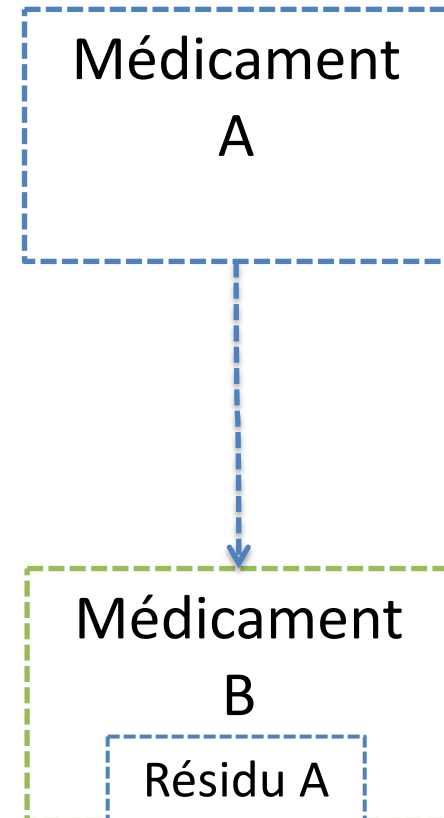


**COMMITTED TO
THERAPEUTIC PROGRESS
TO SERVE PATIENT NEEDS**

8 novembre 2018

Transposition vers une méthode HPTLC pour les vérifications de nettoyage par une approche QbD

La vérification de nettoyage en production



HPTLC = Performance



Diminuer les coûts



Réduire les délais



Abaisser les temps d'analyse



Alléger l'empreinte écologique

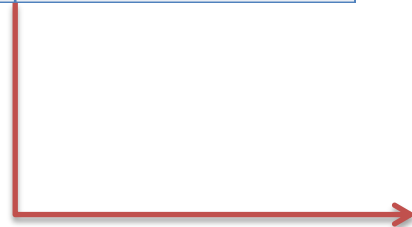
Modules HPTLC



Association de Principes Actifs

Famille 1	Contre-ions
Perindopril	Arginine
Indapamide	
Amlodipine	Besylate
Atorvastatine	Calcium
Bisoprolol	Hémifumarate

Famille 2	Contre-ions
Carvedilol	
Ivabradine	Chlorhydrate
Metoprolol	Tartrate
Trimetazidine	2HCl



WORST CASE

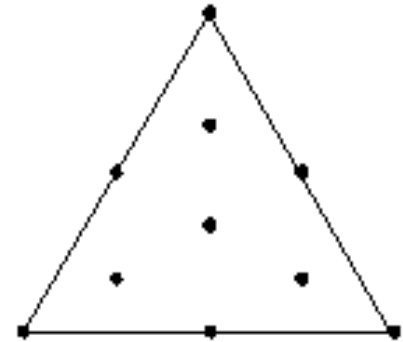
Plan de mélange

Déterminer
les éluants

Prédire un
modèle

Optimiser
les
expériences

Définir un
optimal



Modélisation 2D

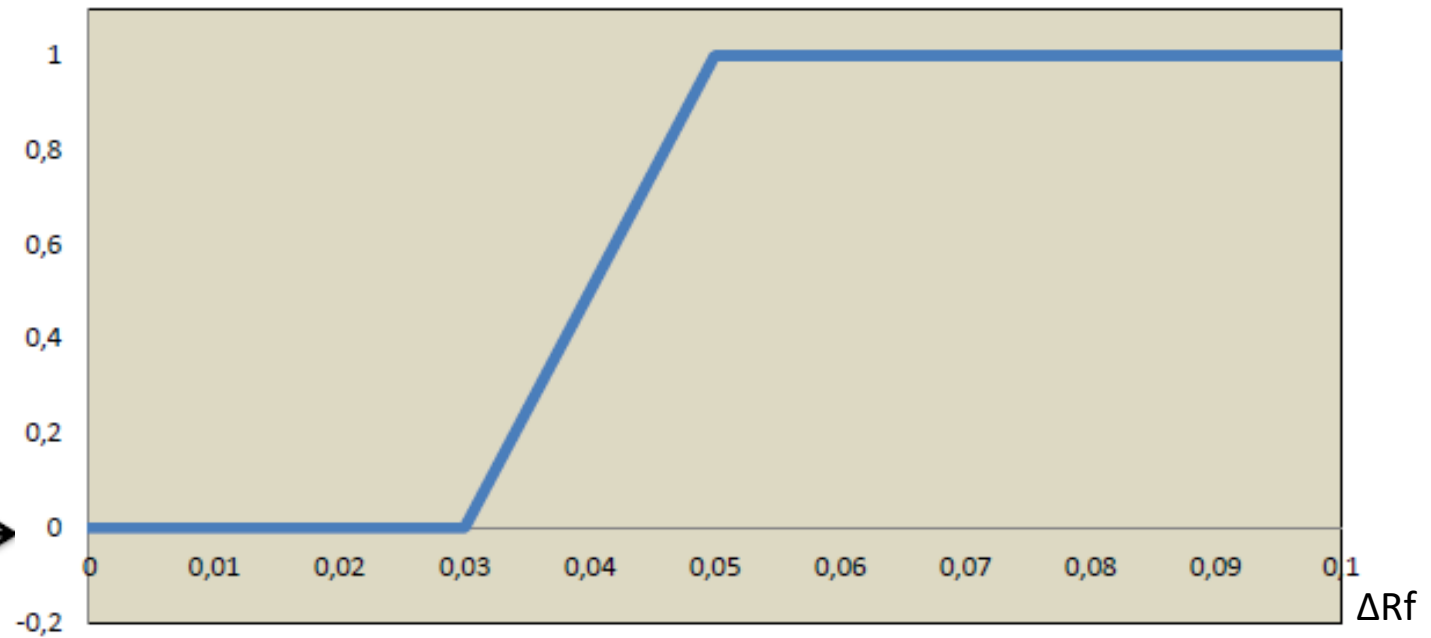


Courbe de désirabilité

Facteur d'acceptation

« content »

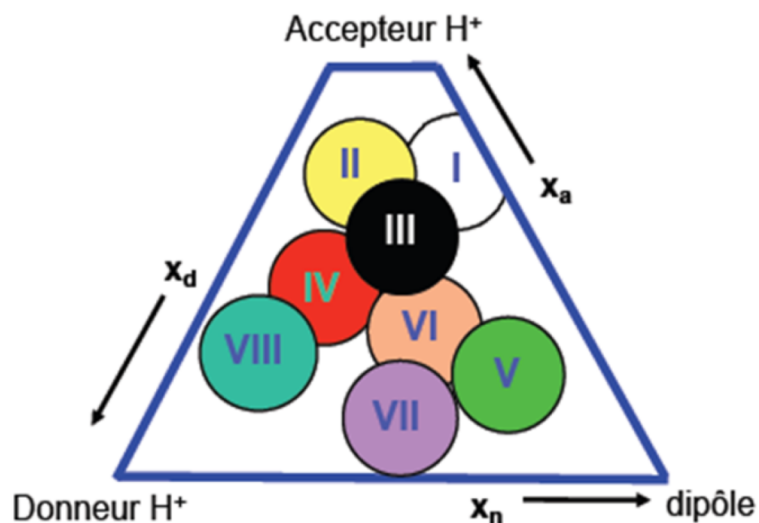
« pas content »



Valeur expérimentale

Plan de mélange

1. Choisir les solvants



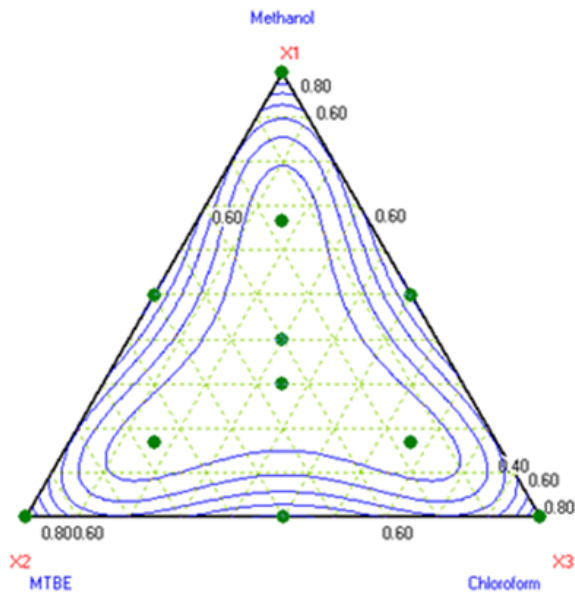
Choix des 3 solvants:

- Méthanol
- MTBE
- CHCl_3

Solvants testés	Groupe
Methyl-t-butyl ether (MTBE)	I
MeOH	II
THF (Tetrahydrofurane)	III
CH_2Cl_2	V
CH_3COOEt	VI
CH_3CN	VI
Toluène	VII
EtOH	II
CHCl_3	VIII

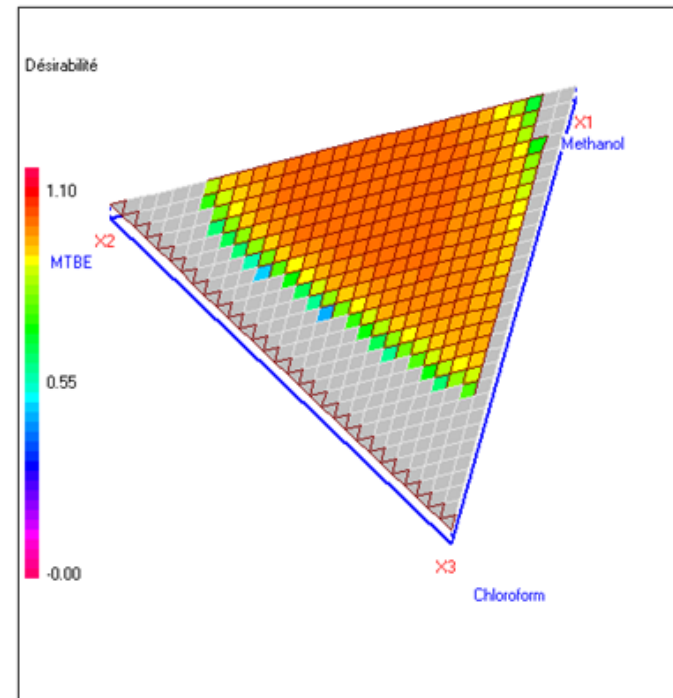
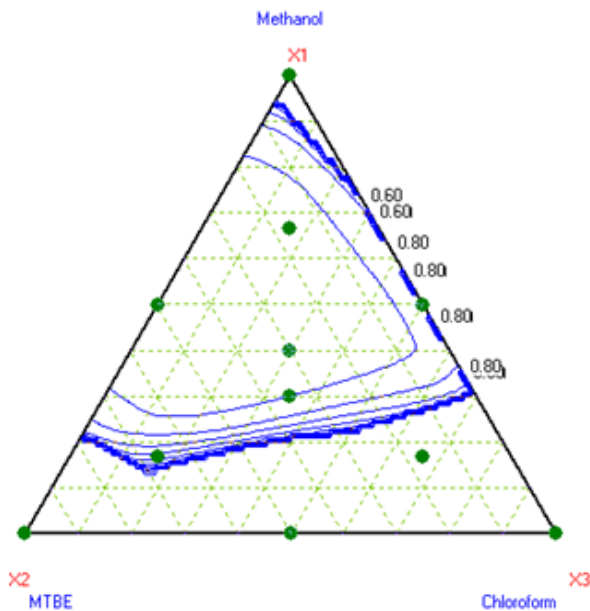
Plan de mélange

1. Choisir les solvants
2. Modéliser le plan
3. Réaliser les expériences

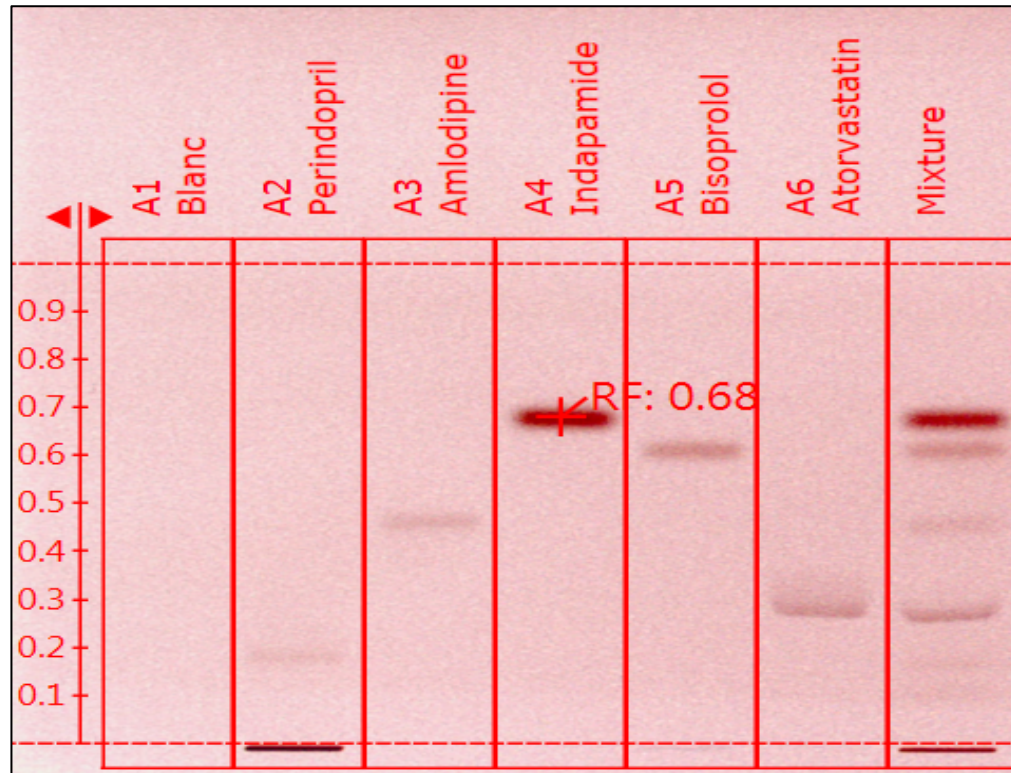


Plan de mélange

1. Choisir les solvants
2. Modéliser le plan
3. Réaliser les expériences
4. Prédire le mélange
5. Vérifier le modèle

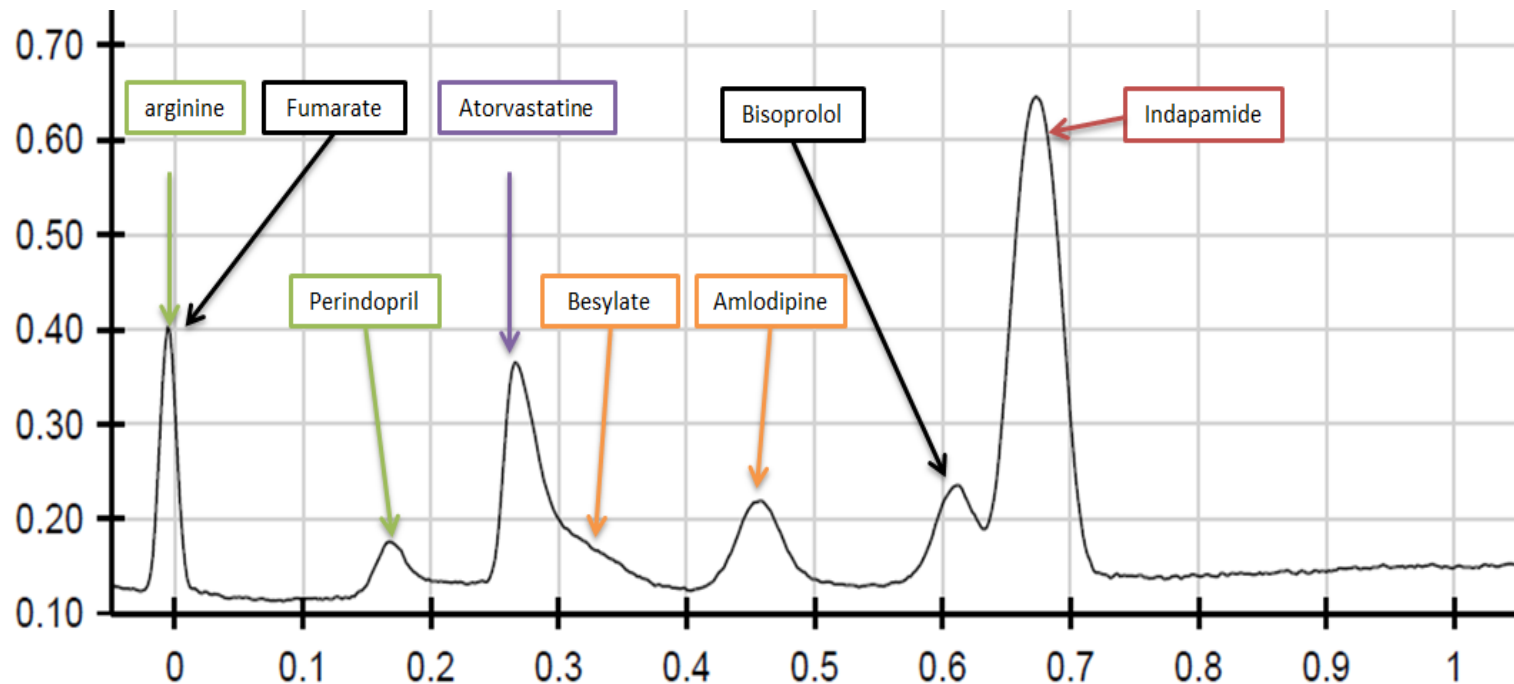


Plaques et chromatogrammes



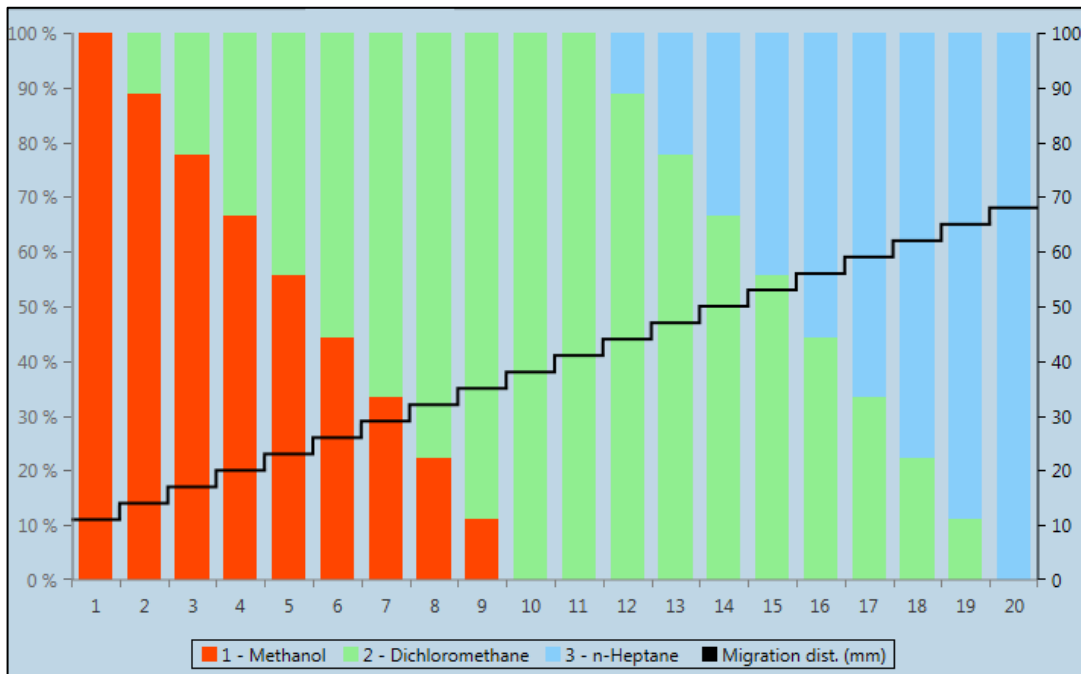
Méthanol / MTBE / CHCl₃ (NH₃) ; 40/30/30 (v/v/v) à 254nm après révélation à l'iodure

Plaques et chromatogrammes



Méthanol / MTBE / CHCl₃ (NH₃) ; 40/30/30 (v/v/v) à 254nm après révélation à l'iodure

Gradient universel



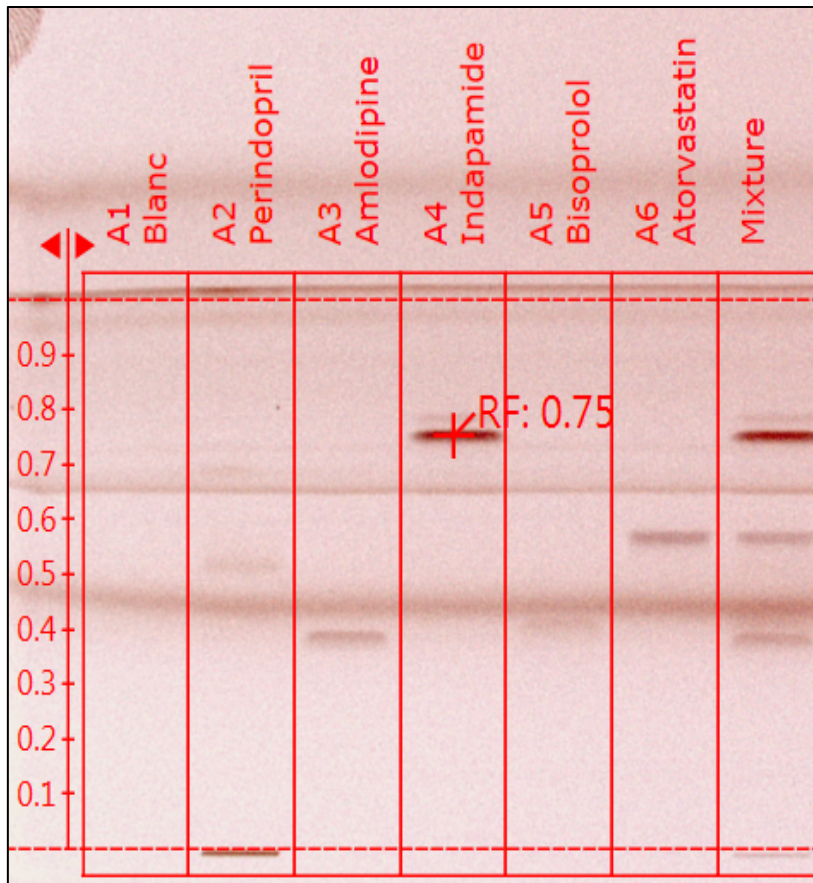
Hauteur
des paliers

Nombre
de palier

Additifs
acides ou
basiques

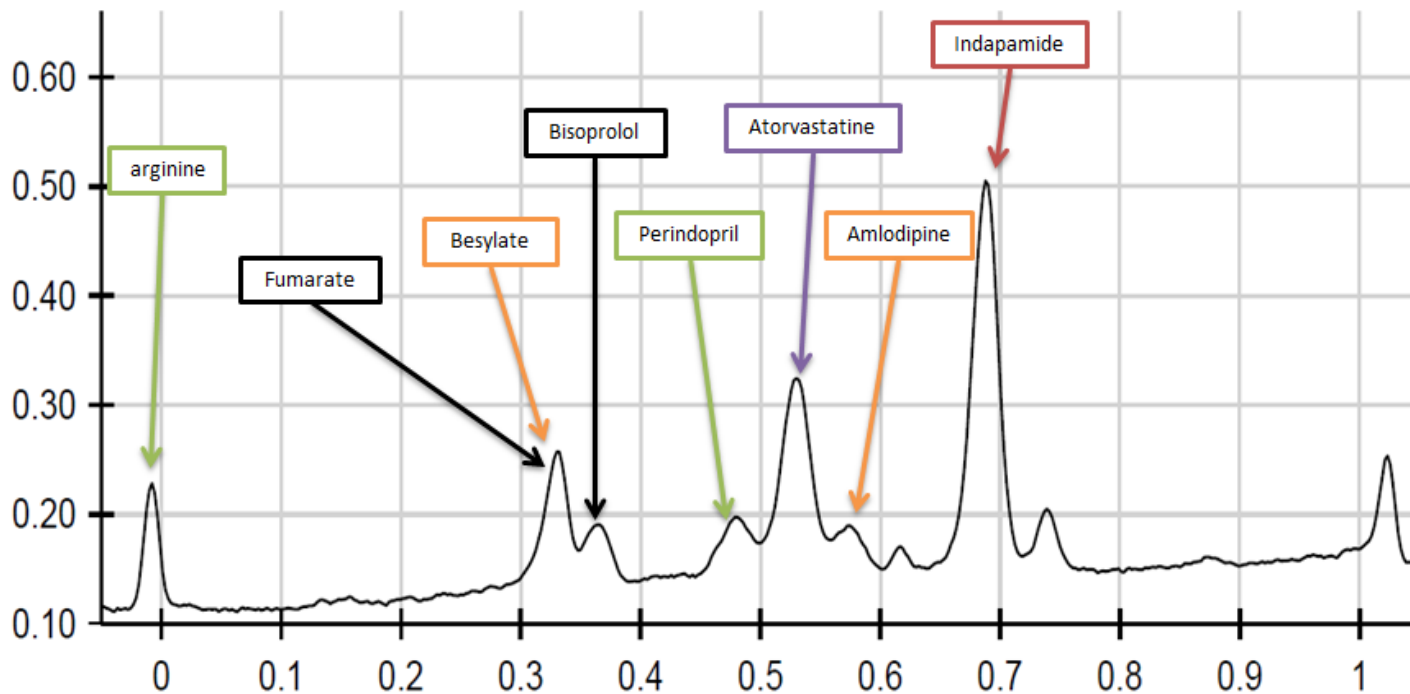
Nature et
% de
solvant

Gradient universel



Gradient Méthanol / Dichlorométhane avec visualisation à 210nm sans révélateur

Gradient universel



Gradient Méthanol / Dichlorométhane avec visualisation à 210nm sans révélateur

En résumé

Plan de mélange

- Séparation des analytes
- Spots moyennement focalisés
- Problèmes de répétabilité
- Modèle NemrodW à ajuster

Gradient universel

- Séparation des principes actifs
 - Spots très focalisés
 - Bonne répétabilité
 - Elution longue

Méthodologie conservée : **Plan de mélange**

REMERCIEMENTS



- ✓ Mme Elise MAESANO
- ✓ M. Christophe MOLINES
- ✓ M. David BERNIER
- ✓ Mme Delphine FORGET-
CHAMPAGNE
- ✓ M. Didier RIGOLET



- ✓ Dr Caroline WEST
- ✓ Dr David Da Silva



- ✓ M. David LABARE



www.servier.com

MOLINEAU Jeremy

jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr

