

MOLINEAU Jeremy  
[jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr](mailto:jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr)

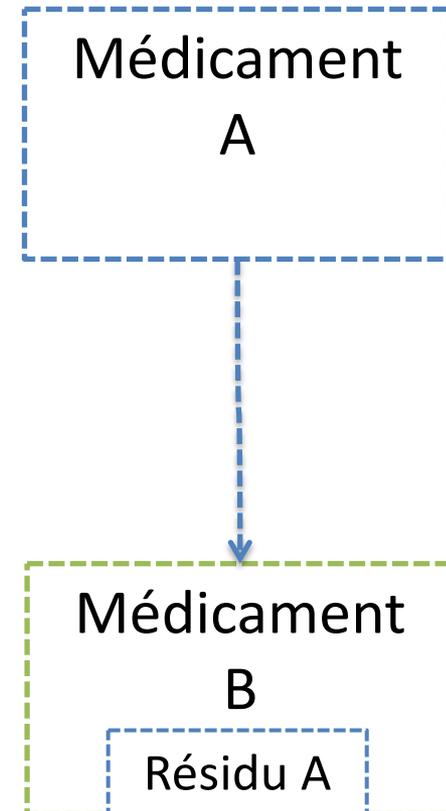


**COMMITTED TO  
THERAPEUTIC PROGRESS  
TO SERVE PATIENT NEEDS**

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**



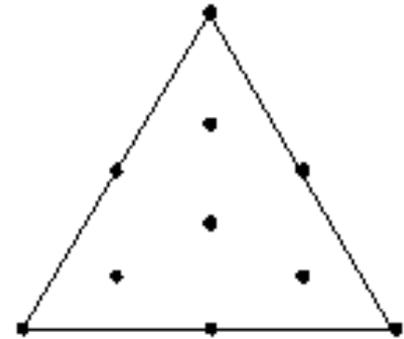
# Plan de mélange

Déterminer  
les éluants

Prédire un  
modèle

Optimiser  
les  
expériences

Définir un  
optimal



Modélisation 2D

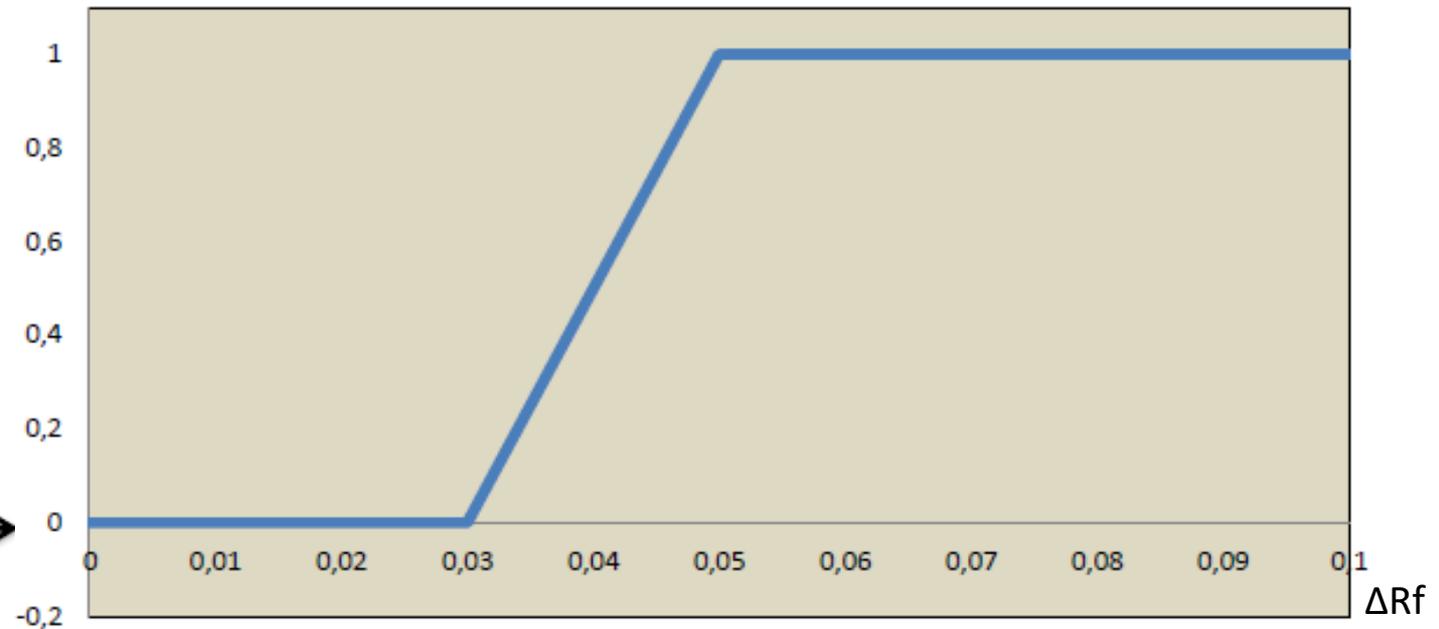


# Courbe de désirabilité

Facteur d'acceptation

« content »

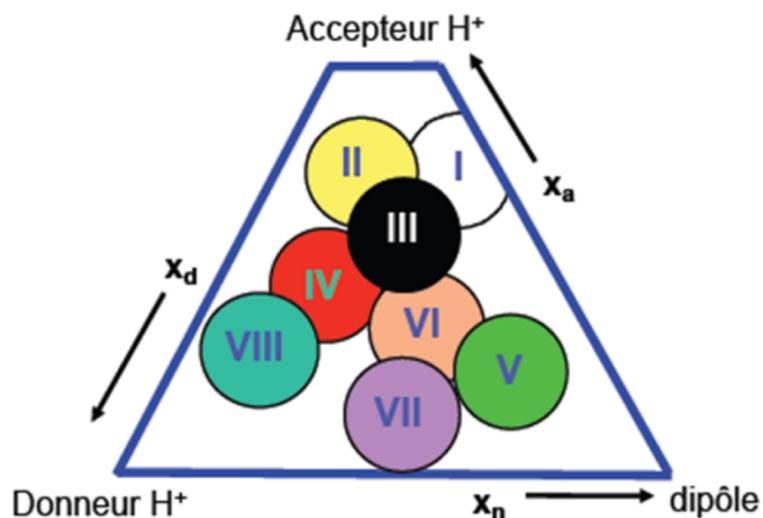
« pas content »



Valeur expérimentale

# Plan de mélange

## 1. Choisir les solvants



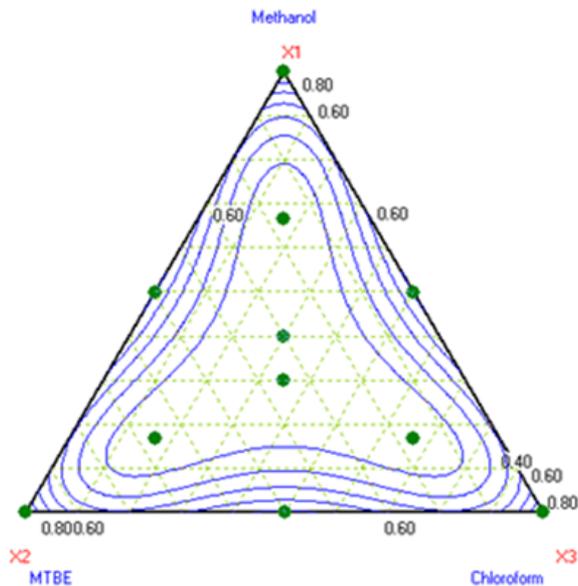
### Choix des 3 solvants:

- Méthanol
- MTBE
- $CHCl_3$

Solvants testés	Groupe
Methyl-t-butyl ether (MTBE)	I
MeOH	II
THF (Tetrahydrofurane)	III
$CH_2Cl_2$	V
CH <sub>3</sub> COOEt	VI
$CH_3CN$	VI
Toluène	VII
EtOH	II
$CHCl_3$	VIII

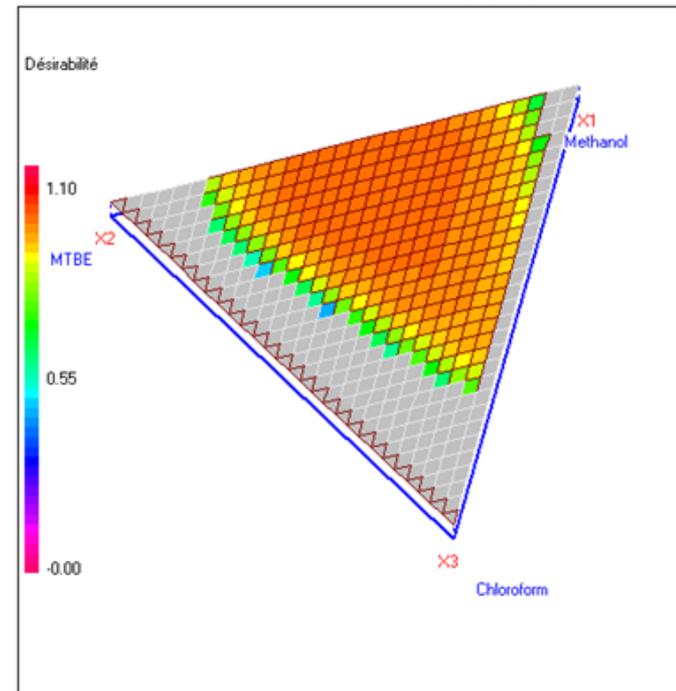
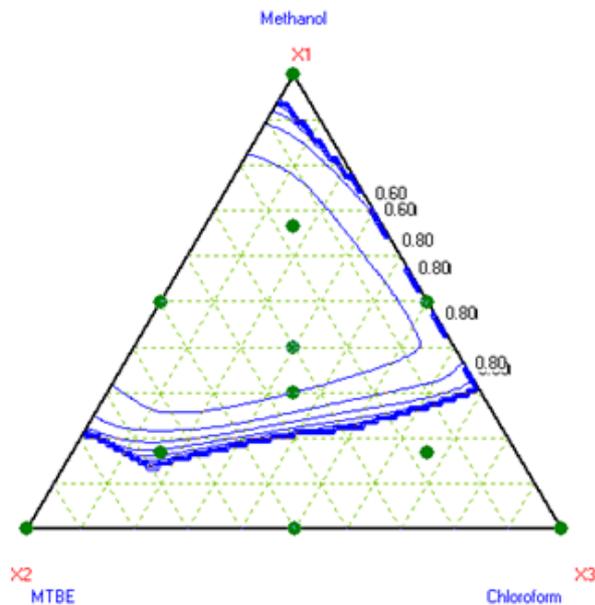
# Plan de mélange

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

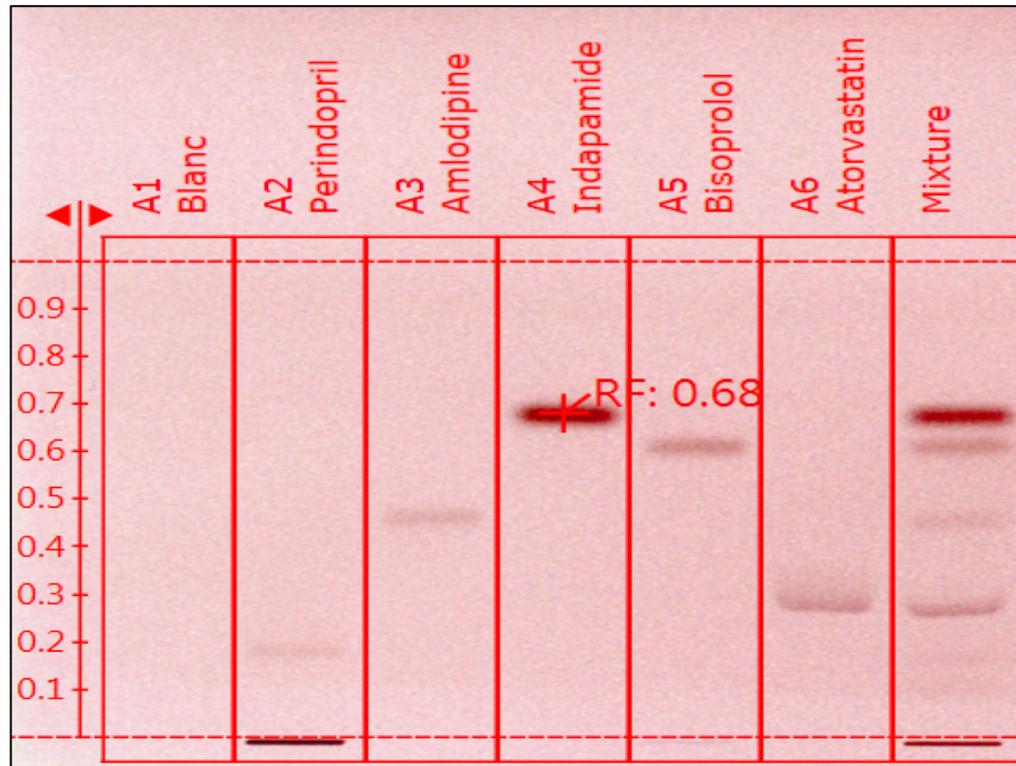


# Plan de mélange

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

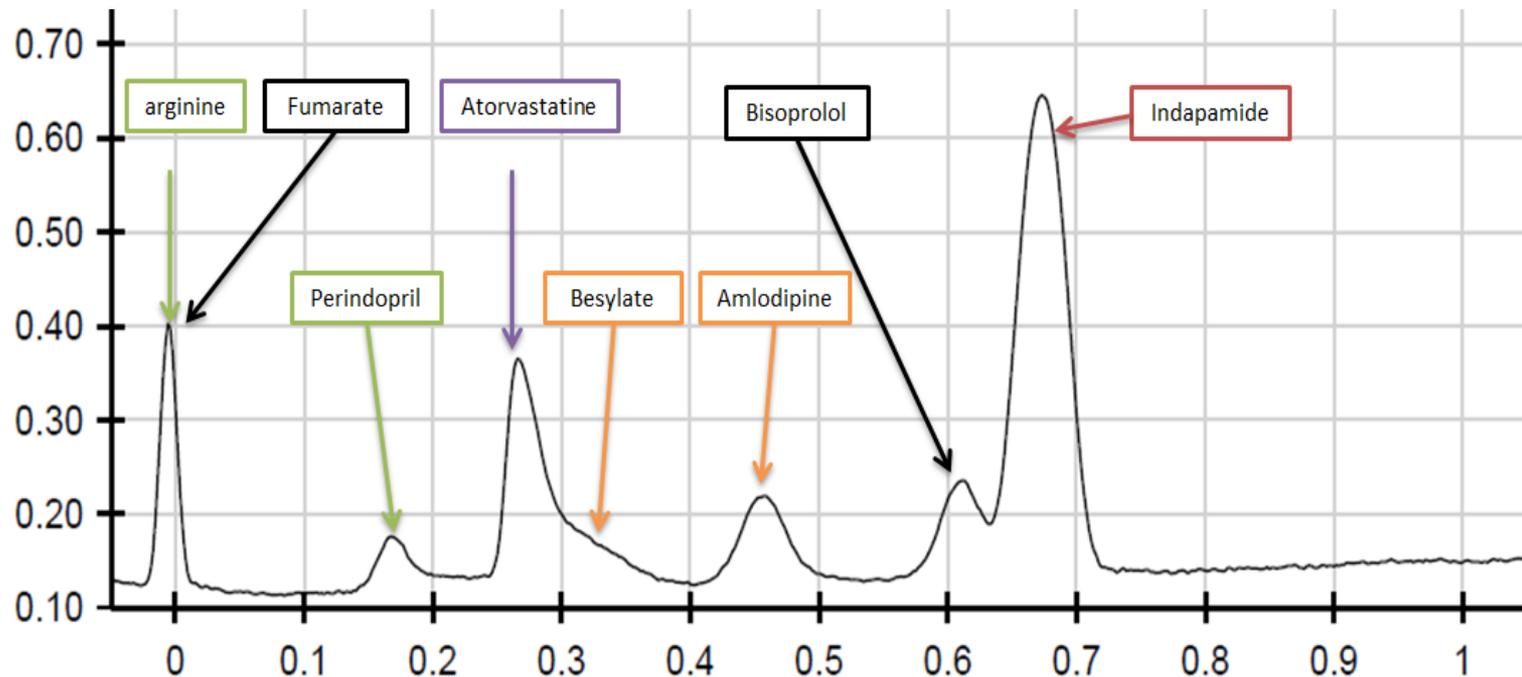


# Plaques et chromatogrammes



Méthanol / MTBE / CHCl<sub>3</sub> (NH<sub>3</sub>) ; 40/30/30 (v/v/v) à 254nm après révélation à l'iodure

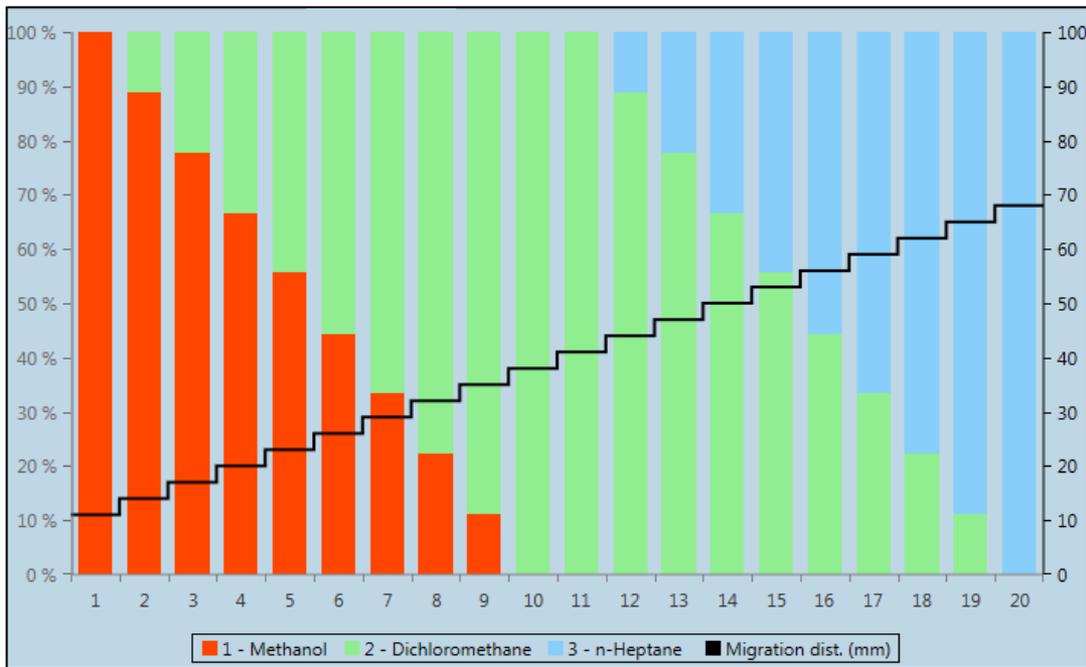
# Plaques et chromatogrammes



Méthanol / MTBE / CHCl<sub>3</sub> (NH<sub>3</sub>) ; 40/30/30 (v/v/v) à 254nm après révélation à l'iodure



# Gradient universel



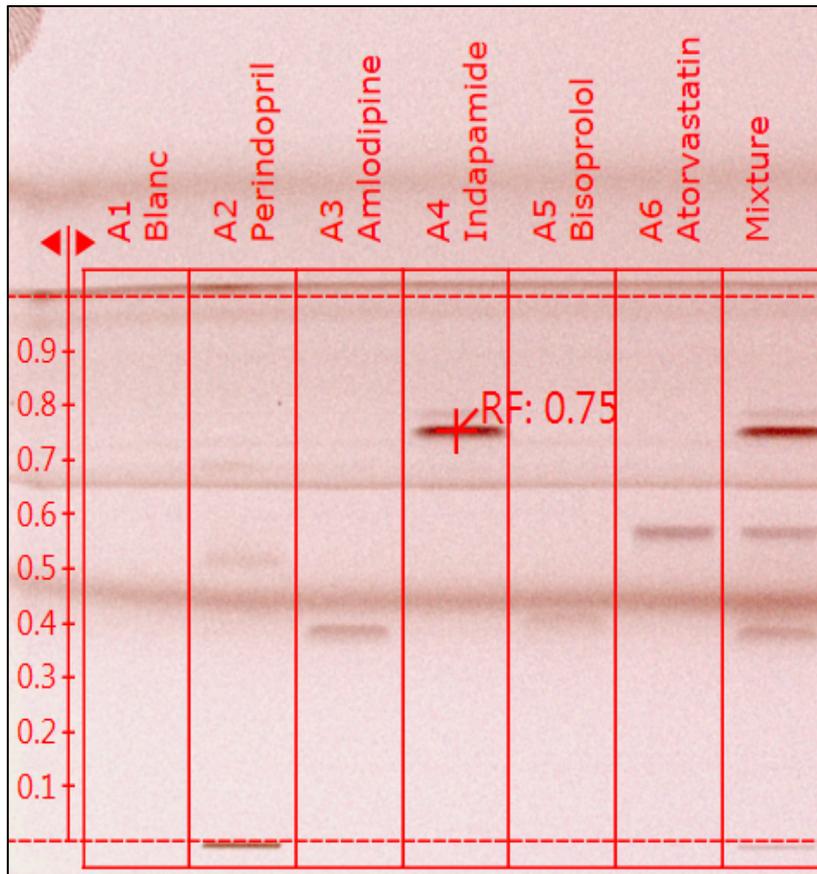
Hauteur  
des paliers

Nombre  
de palier

Additifs  
acides ou  
basiques

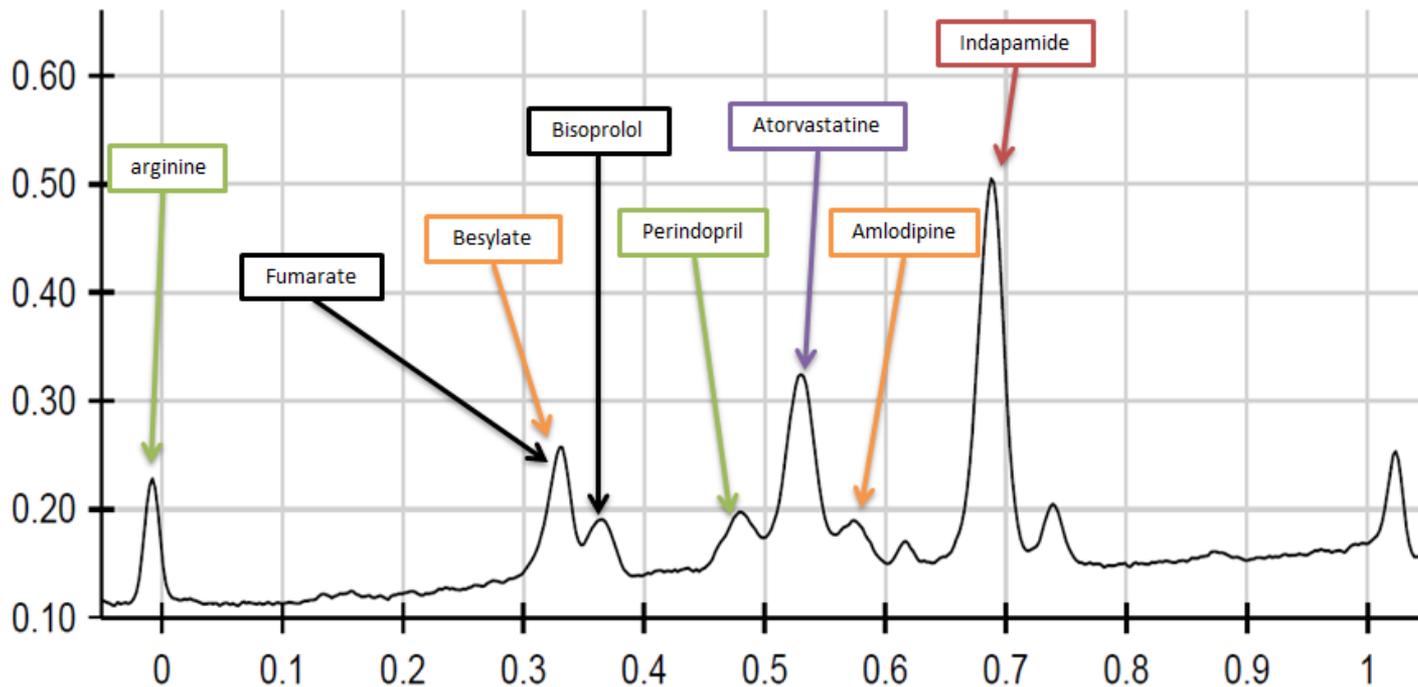
Nature et  
% de  
solvant

# 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**

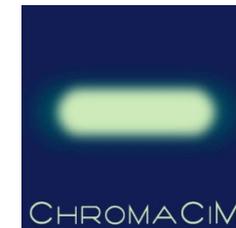
# REMERCIEMENTS



- ✓ 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](http://www.servier.com)

**MOLINEAU Jeremy**

[jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr](mailto:jeremy.molineau@etu.univ-orleans.fr)

