

tations de viscosité ralentissent la diffusion des réactifs et les transferts thermiques. Dans un ballon en verre équipé d'un mélangeur, l'augmentation de la viscosité passe souvent inaperçue, mais, dans une cuve mélangeuse qui n'est pas équipée de racleurs, la formation de zones stationnaires peut bloquer les transferts de chaleur, de sorte que le mélange

réactionnel s'échauffe et que, au pire, le solvant s'évapore excessivement.

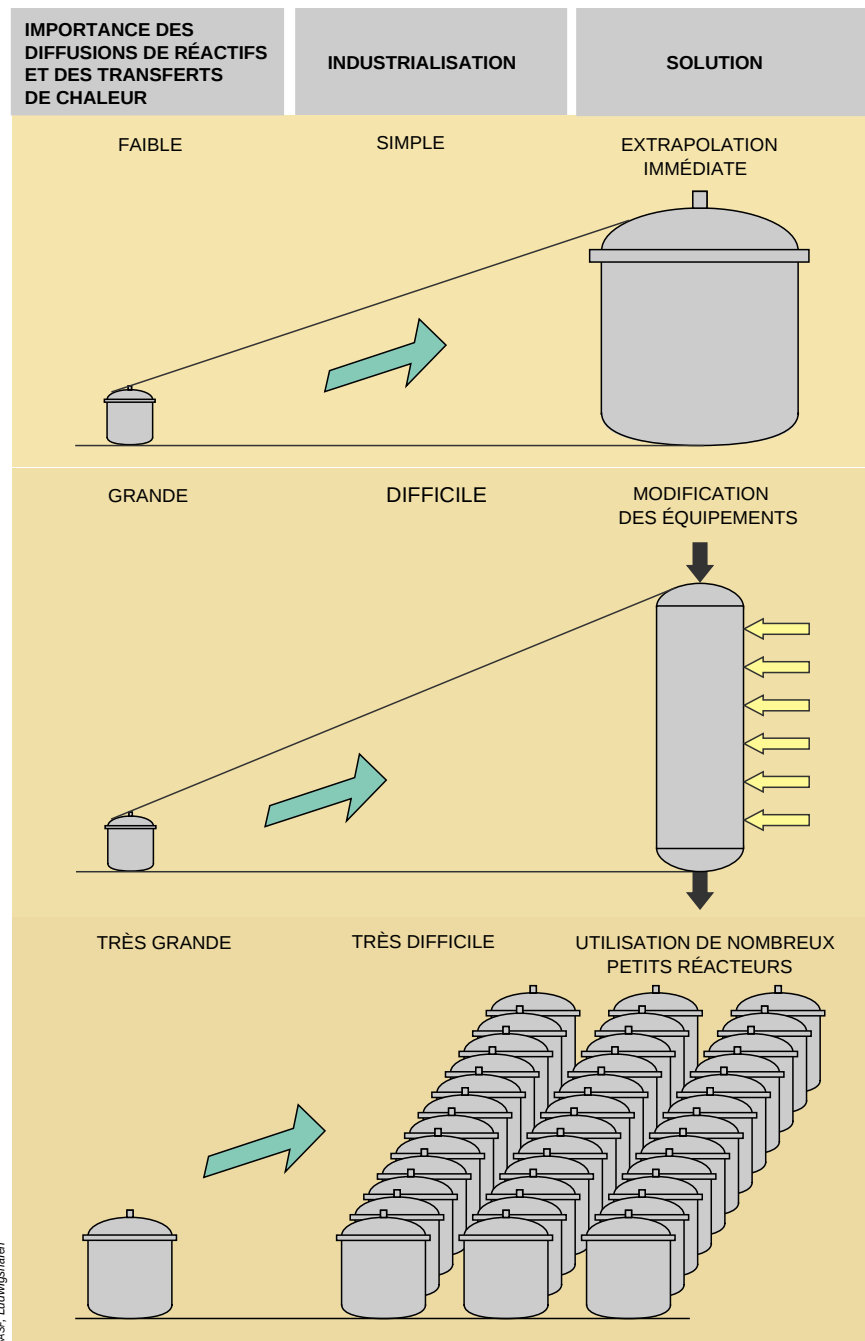
Les difficultés de l'industrialisation vont de pair avec les problèmes de sécurité. Dès la conception des réactions au stade du pilote, les ingénieurs chimistes cherchent à minimiser les causes possibles de fausses manœuvres et d'accident. Les réductions réalisées à l'aide d'hydrures tels que le boro-

hydrure de sodium (NaBH_4) ou le lithiure d'aluminium (LiAlH_4 , voir la figure 6) sont particulièrement problématiques, car ces produits se décomposent au contact de l'eau, libérant de l'hydrogène inflammable : quand de telles réductions s'imposent, le réacteur et son environnement doivent être protégés de l'eau et des flammes. Les conduites d'eau doivent être écartées du réacteur, et les circuits de refroidissement doivent contenir un autre fluide réfrigérant, tel le toluène. En outre, on doit surveiller le déroulement de la réaction, en mesurant notamment la température dans le réacteur, et l'on doit éliminer l'hydrogène formé en balayant par de l'azote la conduite de vidange.

Obligations de résultats

En pharmacie, les équipements doivent être sans cesse perfectionnés, car les exigences industrielles sont compliquées de contraintes écologiques et sanitaires. Généralement les principes actifs doivent être purs à plus de 99 pour cent, et aucun des produits secondaires ne doit être présent en concentration supérieure à 0,1 pour cent. Pour les substances actives qui sont à l'état solide, on doit en outre livrer des grains de taille déterminée, d'humidité résiduelle et de forme cristalline spécifiées, car ces paramètres déterminent la biodisponibilité du principe actif.

Les techniques de purification les plus utilisées sont l'extraction en phase liquide-liquide, la filtration, la diffusion à travers des membranes, la cristallisation, la précipitation ou la séparation chromatographique. La distillation est rarement utilisée, car les produits intermédiaires et les produits finaux ont souvent des températures de fusion élevées et des pressions de vapeur faible, tout en résistant mal aux températures élevées. La distillation sous vide, avec sa faible capacité, est rarement rentable. Même l'élimination des solvants par distillation, procédé courant et simple, est parfois difficile : lors de la synthèse du LU 103793, nous devons estérifier la proline par du méthanol (CH_3OH) en présence de chlorure de thionyle (SOCl_2), avec apparition d'acide chlorhydrique (HCl) et de dioxyde de soufre (SO_2) comme produits secondaires ; une fois la réaction terminée, le méthanol en excès



4. LA DIFFICULTÉ DU PASSAGE à la production industrielle résulte surtout de phénomènes physiques tels que le transport des réactifs et les transferts de chaleur. Quand l'effet de ces phénomènes est faible, au cours des réactions réalisées, l'industrialisation est facile, mais, pour les réactions qui dépendent de ces phénomènes, on doit parfois changer de réaction ou utiliser des équipements spéciaux, telles des pompes de recirculation pour assurer un refroidissement plus efficace. Dans les cas les plus défavorables, on doit effectuer la réaction en parallèle dans un grand nombre de petits réacteurs.

devait être éliminé par distillation sous vide. Lors des études d'industrialisation, le rendement de cette étape chuta de plus de 99 pour cent à 90 pour cent, parce que 10 pour cent de l'ester formé se décomposait en cours de distillation. D'où venait l'eau qui provoquait cette hydrolyse? Nous avons observé que, lors d'un chauffage prolongé, l'acide chlorhydrique et le méthanol réagissaient, formant du chlorure de méthyle et de l'eau. Cette réaction n'avait jamais été observée au stade du laboratoire ; elle apparut lors des études d'industrialisation, parce que le temps de contact entre les deux composés était allongé. De nombreux pièges similaires guettent l'ingénieur chimiste et le spécialiste de génie des procédés.

Cristallisation et précipitation

La précipitation ou la cristallisation d'une substance en solution, suivie de la séparation des matières solides, procure souvent un produit très pur, sans chauffage excessif et à un faible coût. De ce fait, la précipitation est souvent utilisée pour la purification des principes actifs. Lors de l'industrialisation, des précautions spéciales sont nécessaires.

La recherche des conditions de cristallisation est souvent difficile, parce que les principes actifs ont le plus souvent une structure complexe. En raison de leurs nombreux groupes polaires ou de leurs groupes chargés, ils ne sont solubles que dans quelques rares solvants polaires. D'autre part, la vitesse de croissance des cristaux dépend d'interactions moléculaires qui sont gênées quand les molécules sont grosses et quand elles contiennent beaucoup de groupes polaires.

Pour obtenir une bonne cristallisation, le chimiste doit bien choisir les solvants utilisés, mais aussi les conditions de la précipitation (la vitesse de refroidissement ou d'addition de l'agent de précipitation), et il doit tenir compte de la présence des produits qui accompagnent le composé à cristalliser. Parfois, les variations de la qualité des réactifs bloquent la précipitation : au lieu de récupérer un précipité cristallin facilement filtrable, on obtient une bouillie aux propriétés de filtration lamentables (voir la figure 6).

L'optimisation des étapes de cristallisation ou de purification à l'échelle industrielle améliore le rendement et, surtout, permet d'obtenir des solides de caractéristiques physiques déterminées. Généralement le chimiste recherche des précipités en grains grossiers, car ceux-ci sont faciles à récupérer par filtration. Cependant, dans le cas des principes actifs peu solubles dans l'eau, on préfère souvent des grains petits, de surface spécifique supérieure, afin d'obtenir un produit plus actif dans l'organisme.

Cette «biodisponibilité» est accrue quand les principes actifs sont administrés sous la forme de solutions solides, c'est-à-dire quand les molécules de principes actifs sont dispersées parmi les molécules d'un excipient. Encore récemment, la réalisation de telles solutions était coûteuse, mais la technique de fusion-extrusion employée par la Société BASF et sa filiale Knoll donne de bons résultats : le principe actif est amené dans un extrudeur où il est mélangé à un polymère thermo-

plastique et hydrosoluble (telle la polyvinylpyrrolidone), fondu et homogénéisé. Le cordon extrudé par la machine passe sous des rouleaux à demi-formes qui le pressent en comprimés.

On sait depuis longtemps que certaines molécules cristallisent de façons différentes selon les conditions de cristallisation : par exemple, le diamant et le graphite sont deux formes cristallines du carbone pur. Souvent une seule forme est stable, mais plusieurs formes sont métastables (elles n'ont pas l'énergie minimale, mais ne se transforment que très difficilement en la forme stable) : le véronal, par exemple, est un barbiturique qui peut se présenter sous plus de 11 formes différentes qui ont des solubilités et, donc, des efficacités différentes ; dans le cas d'un antibiotique, le palmitate de chloramphénicol, une forme cristalline est active, alors qu'une autre ne l'est absolument pas.

Ce phénomène d'allotropie est important, en pharmacie, parce que les composés présents sous une forme



BASF, Ludwigshafen

5. LA SÉCURITÉ DES PROCÉDÉS est une préoccupation majeure de l'industrie pharmaceutique. Les réacteurs industriels doivent être conçus de manière que les possibilités d'erreurs de conduite soient minimisées et que les dysfonctionnements n'aient pas de conséquences notables. Des réactions qui emploient le borohydrure de sodium (NaBH_4) ou le lithium d'aluminium (LiAlH_4), par exemple, sont particulièrement problématiques, car ces réactifs très utilisés en laboratoire se décomposent au contact de l'eau, libérant de l'hydrogène, inflammable. Pour utiliser de tels réactifs en production industrielle, on doit isoler le réacteur et son environnement de toute source d'eau, et remplacer l'eau des systèmes de refroidissement par un autre liquide réfrigérant, tel le toluène. Comme les réactions s'effectuent à des vitesses différentes, selon les parties du réacteur, on doit surveiller leur déroulement, par exemple en mesurant la température en divers points. Enfin, afin d'éviter l'accumulation d'hydrogène, on balaie constamment la conduite d'évacuation par un courant d'azote. Le personnel de laboratoire et les ouvriers qui manipulent du lithium d'aluminium dans l'usine doivent être revêtus de combinaisons anti-feu, à proximité d'extincteurs prêts à l'emploi.