

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



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 borohydride de sodium (NaBH_4) ou le lithiure 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 lithiure d'aluminium dans l'usine doivent être revêtus de combinaisons anti-feu, à proximité d'extincteurs prêts à l'emploi.

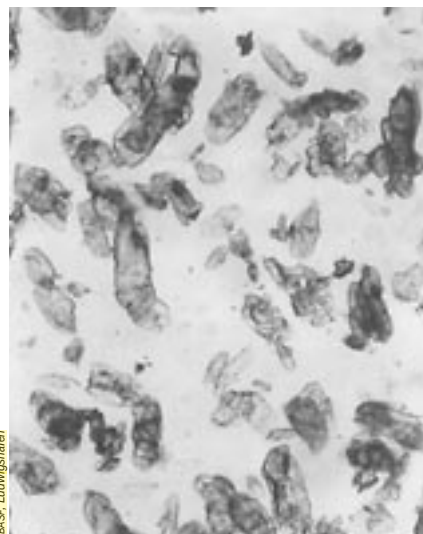
métastable, dans une crème ou dans une solution, peuvent se transformer en des formes stables, au cours du stockage chez le pharmacien ou chez le malade ; des dépôts concentrés ou de gros cristaux risquent de provoquer des surdosages des principes actifs.

Les transitions que subit une substance polymorphe dépendent notamment de la polarité du solvant, de l'acidité et de la température. Souvent plusieurs formes apparaissent simultanément au cours des cristallisations à partir d'une phase vapeur, des sublimations ou des solidifications. L'ingénieur chargé de la mise au point du procédé industriel doit orienter les réactions vers la production du type de structure désiré.

Ces efforts ont des conséquences économiques considérables : la ranitidine, un composé qui réduit l'hyperacidité gastrique, existe sous deux formes différentes, toutes deux actives, mais une seulement est protégée par un brevet. Avant de fabriquer la forme non brevetée, on devra vérifier qu'elle n'est pas métastable et ne risque pas de se transformer spontanément dans l'autre forme, ce qui violerait le brevet déposé.

Analyse et séparation

Les opérations de cristallisation et de précipitation réduisent les rendements globaux des synthèses quand une partie du principe actif reste en solution.



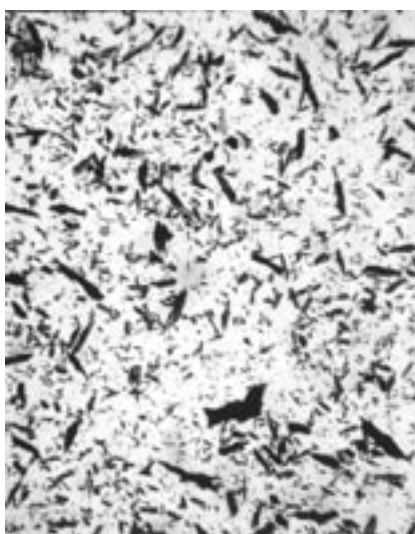
BAS: Ludwigshafen

En principe, on peut reprendre la solution-mère, mais en pratique, ce retraitement est trop coûteux. La chromatographie séparative évite de telles pertes. Cette technique sépare des substances présentes dans un fluide par passage sur une phase stationnaire. Dans la chromatographie sur colonne, par exemple, on fait passer la solution-mère à travers un tube vertical garni d'un solide adsorbant ; en raison de leurs interactions différentes avec le support solide, les divers composés du mélange migrent dans la colonne à des vitesses différentes et se rassemblent dans des zones séparées.

La chromatographie en lit mobile simulé (voir la figure 7), mise au point en 1997, est une adaptation industrielle de la méthode : la purification ne s'opère plus par lots, mais en continu par circulation à contre-courant du lit solide et de la solution-mère mélangée au solvant ; le produit recherché et les produits secondaires sont prélevés latéralement. Le mouvement du lit solide, qui est subdivisé en 8, 12 ou 16 segments, n'est en fait que simulé par un changement cadencé des points d'amenée et de soutirage.

La qualité

Les produits fabriqués dans les conditions industrielles ne peuvent être utilisés pour les essais cliniques que s'ils sont très purs. Les impuretés présentes dans le produit testé lors des



6. LORS DE L'INDUSTRIALISATION, les ingénieurs sont très attentifs aux variations de la qualité des réactifs. Une telle variation a eu, dans l'exemple illustré ici, des conséquences spectaculaires : au lieu d'obtenir des cristaux facilement purifiables par simple filtration (à gauche), on a obtenu un précipité épais (à droite), qui a définitivement colmaté les pores du filtre. On a finalement compris que de faibles quantités d'une impureté avaient perturbé la cristallisation.

essais toxicologiques précliniques doivent être identiques, et en concentrations égales, à celles du produit utilisé pour les essais cliniques ; des puretés de 99 pour cent sont la règle. Dès le début des recherches d'industrialisation, avant la production, la structure de toutes les impuretés présentes à des concentrations supérieures à 0,1 pour cent doit être établie, et, à partir d'une teneur de 0,5 pour cent, les composés secondaires doivent être fabriqués séparément et soumis à une étude toxicologique. Pour l'industrie pharmaceutique européenne, ce sont les directives européennes édictées en 1995 qui s'appliquent.

Les analyses s'effectuent généralement par chromatographie liquide à haute pression, à l'aide d'appareils pilotés par ordinateur. Parfois aussi, on recourt à de l'électrophorèse capillaire, où les substances à analyser se déplacent dans un tube très fin, entraînées par un champ électrique.

Les principes actifs des médicaments sont souvent des solides que l'on ne peut tous tester. Aussi, en phase de production les contrôles de qualité doivent se fonder sur l'analyse d'échantillons prélevés au hasard. De ce fait, on doit s'assurer que le procédé mis en œuvre produit de manière reproductible le composé désiré avec une qualité régulière. Les systèmes d'assurance qualité, déjà en vigueur depuis une vingtaine d'années pour la fabrication de préparations pharmaceutiques (tels les comprimés), ont récemment été appliqués à la synthèse des substances actives. Dans chaque pays, des inspecteurs nationaux vérifient le respect des directives correspondantes pour la mise sur le marché projetée dans le pays concerné ; les membres de la Convention d'inspection pharmaceutique reconnaissent les inspections nationales de manière réciproque.

Comme les États-Unis, qui sont un marché considérable, ne sont pas membres de cette Convention, les laboratoires qui ne sont pas américains se conforment également aux directives de l'Agence américaine du médicament. L'industrie pharmaceutique s'efforce aujourd'hui d'harmoniser les règles de bonnes pratiques de fabrication dans les divers pays. Ces règles imposent notamment une documentation sans faille sur la mise au point des principes actifs, des travaux préparatoires jusqu'à la fabrication du pre-