

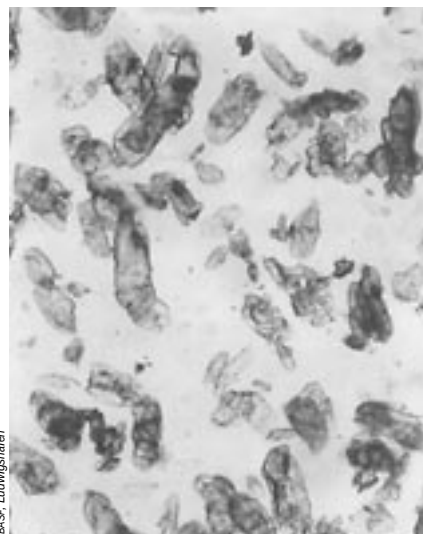
métastable, dans une crème ou dans une solution, peuvent se transformer en des formes stables, au cours du stockage chez le pharmacien ou chez le malade ; des dépôts concentrés ou de gros cristaux risquent de provoquer des surdosages des principes actifs.

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.

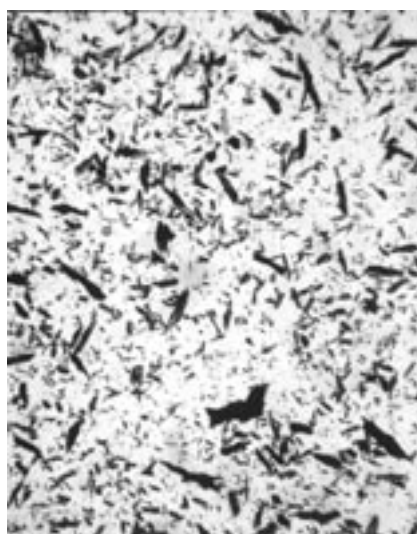


En principe, on peut reprendre la solution-mère, mais en pratique, ce retraitement est trop coûteux. La chromatographie séparative évite de telles pertes. Cette technique sépare des substances présentes dans un fluide par passage sur une phase stationnaire. Dans la chromatographie sur colonne, par exemple, 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-

mier lot de un kilogramme. Le procédé de synthèse, au stade du pilote, doit être décrit dans les moindres détails. La première étape est toujours celle du nettoyage de l'installation : comme ces installations sont continuellement utilisées pour la fabrication de nouveaux produits, on doit absolument éviter les contaminations par des substances actives. Par endoscopie, par exemple, on doit contrôler visuellement les parties difficilement accessibles des réacteurs et, en cas de doute, on doit procéder au démontage des installations, pour leur nettoyage.

Les règles de bonne pratique de fabrication exigent également une définition claire et bien documentée des diverses tâches et responsabilités des personnes qui conduisent les installations. Le contrôle des réactifs et des substances actives incombe à un service responsable du contrôle de qualité.

Pour la mise sur le marché, les règles de bonne pratique imposent une autre mesure coûteuse : la validation des procédés. Le fabricant doit prouver que son procédé donne de manière reproductible et fiable un produit conforme aux spécifications. Les paramètres critiques du procédé doivent être identifiés, et leurs limites définies. Quand la purification d'un produit résulte d'une recristallisation qui nécessite une étape préliminaire de dissolution à chaud, par exemple, on peut craindre que des produits secondaires indésirables se forment en cas de surchauffe prolongée. La température et le temps de cristallisation sont ainsi des variables critiques : on doit déterminer en laboratoire la durée maximale d'exposition admissible à cette température avant que les spécifications du produit ne soient modifiées. De même, la concentration en eau d'un solvant est un paramètre déterminant quand le produit est sensible à l'hydrolyse. Quand, par exemple, des opérations de synthèse industrielle se font en présence de un pour cent d'eau, on doit vérifier, au stade de la validation, quelle est la plus grande concentration en eau admissible.

Les installations sont validées après la fabrication de trois lots obtenus dans des conditions définies, et qui sont soumis à des analyses particulièrement poussées.

Le code de bonnes pratiques de fabrication stipule également la procédure à suivre lors de modifications



7. DES MODIFICATIONS DES TECHNIQUES chromatographiques permettent désormais de les utiliser pour la séparation à l'échelle de la production industrielle de diverses substances. Dans cette installation de chromatographie à contre-courant simulé de la Société UOP, 16 colonnes sont disposées en série. Le cadencage de l'ouverture et de la fermeture des points d'amenée et de soutirage permet de simuler le mouvement d'une phase solide. On effectue alors une chromatographie en continu qui consomme moins de solvant et évite les pertes dues à la sélection des fractions.

des procédés et des écarts au fonctionnement standard, le traitement des produits non conformes aux spécifications, la qualification des installations de production, la calibration régulière des points de mesure, ainsi que les conditions de stockage pour les produits intermédiaires et les substances actives. Toutes ces dispositions et bien d'autres visent un but unique : assurer la qualité des principes actifs des médicaments.

Finalement, lorsqu'un nouveau médicament permet le traitement de maladies graves et communes, le public et les médias rendent généralement hommage à la performance du chimiste qui a découvert ou synthétisé pour la première fois la substance active, mais bien peu soupçonnent la colossale quantité de travaux et les trésors d'ingéniosité qu'il a fallu pour que le médicament soit enfin commercialisé.

Georg Arnold KREI et Ernst BUSCH-MANN sont ingénieurs chimistes à la Société BASF.

H.A.P. De JONGH, *Schaalvergroting van chemische syntheses in de Pharmaceutische industrie*, in *Chemisch Weekblad*, vol. 69, n° 10, pp. B5 à B7, 1973.

E. PAUL, *Design of Reaction Systems for Specialty Organic Chemical*, in *Chemical Engineering Science*, vol. 43, n° 8, pp. 1773 à 1782, 1988).

E. PAUL, *Reaction Systems for Bulk Pharmaceutical Production*, in *Chemistry and*

Industry, vol. 10, pp. 320 à 325 (1990).

H.J. FEDERSEL, *Drug Chirality, Scale-up, Manufacturing and Control*, in *Chemtech*, vol. 23, n° 12, pp. 24 à 33, 1993.

H.J. FEDERSEL, *Chirale Arzneimittel, Scale-up, Kontrolle und deren Bedeutung für die pharmazeutische Forschung*, in *Chemie in unserer Zeit*, vol. 27, n° 2, pp. 78 à 87, 1993.

N. CHOPEY, *Pilot Plants : More Selective, More Effective*, in *Chemical Engineering*, vol. 103, n° 8, pp. 33 à 39, New York, 1996.