

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 BUSCHMANN 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.

La chimie médicinale

GEORGES TEUTSCH

Les chimistes médicaux connaissent aujourd'hui la structure moléculaire des cibles qu'ils visent, de sorte qu'ils élaborent plus rationnellement des principes actifs. Ils découvrent des molécules qui ont simultanément des effets bénéfiques sur plusieurs organes.

Qu'est-ce que la chimie médicinale? Naguère, c'était un art où les pharmaciens concevaient des molécules qu'ils connaissaient mal, afin qu'elles aient un effet précis sur un organisme dont ils ne savaient pas grand-chose. Aujourd'hui, les chimistes médicaux élaborent des produits chimiques aux caractéristiques pharmacologiques précises, déterminées par la constitution de leurs cibles.

Tout organisme vivant est un système chimique, sur lequel on agit soit en y introduisant des molécules extérieures, soit en modifiant l'équilibre des molécules internes, par des moyens non chimiques.

Cette dernière solution a été peu explorée, mais on sait, par exemple, que la sécrétion de certaines molécules de l'organisme, ou molécules endogènes, varie avec l'éclairement ou avec la saison : en modifiant l'éclairement reçu par un malade, on commande la libération de mélatonine, l'hormone sécrétée par l'épiphyse. De même, l'influence du mental, notamment des émotions, sur la décharge d'adrénaline n'est pas contestable. La sécrétion de la prolactine, l'hormone de la lactation, est très sensible à des stimulations tactiles. La formation osseuse dépend de stimuli mécaniques, ce qui explique la rapide perte de masse osseuse des astronautes en microgravité. On peut également imaginer que l'acupuncture provoque des modifications locales, voire générales, des concentrations en certaines molécules endogènes. Enfin n'oublions pas l'effet placebo : il est si puissant que les pharmacologues doivent comparer les nouveaux médicaments à des molécules placebo dépourvues d'activité biologique intrinsèque.

La chimie médicinale délaisse ces phénomènes pour ne s'occuper que de médication chimique directe, et le chimiste médicinal est avant tout un chimiste engagé dans la conception et dans la réalisation de molécules nouvelles, dotées de propriétés pharmacologiques définies. Sa tâche ne diffère pas fondamentalement de celle des chimistes des matériaux, car, comme eux, il cherche à créer une matière ayant des propriétés déterminées : résistance, flexibilité, légèreté, etc. pour l'un ; activité biologique, sélectivité, biodisponibilité, etc. pour l'autre. Dans les deux cas, le dialogue est permanent entre l'exploration des structures moléculaires et les tests d'évaluation de l'activité des produits. Aussi la chimie médicinale est-elle une synthèse entre la chimie, la biochimie des cibles thérapeutiques (voies de signalisation, systèmes enzymatiques), la physiologie (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et la toxicologie.

Les récepteurs, cibles des médicaments

L'une des approches les plus utilisées par les chimistes médicaux est la modification de principes actifs. Au Centre de recherches de la Société *Roussel Uclaf*, par exemple, nous avons notamment utilisé cette approche dans le cas des hormones stéroïdiennes dérivées du cholestérol. Le cholestérol partage avec les hormones stéroïdiennes

un noyau nommé stérane, composé de trois cycles à six atomes de carbone et d'un cycle à cinq atomes de carbone (voir la figure 2). Les hormones stéroïdiennes, telles que le cortisol (synthétisé par les glandes surrénales) ou la progestérone (sécrétée par le corps jaune et le placenta, elle assure la nidation de l'œuf et intervient au cours de la grossesse) sont synthétisées par les organismes animaux à partir du cholestérol.

Ces composés sont présents dans le sang et, parfois, dans les urines, mais en concentrations trop faibles pour satisfaire les besoins thérapeutiques (sauf dans le cas des estrogènes, dont certains sont encore extraits de l'urine de juments gravides).

Après l'isolement de la cortisone, à la fin des années 1930, et la mise en évidence de sa remarquable activité anti-inflammatoire, une dizaine d'années plus tard, l'industrie pharmaceutique chercha frénétiquement des analogues plus actifs ou plus sélectifs de la molécule. Conservant le squelette de base, les chimistes médicaux modifièrent toutes les positions accessibles à la chimie d'alors : remplacement de liaisons simples par des liaisons doubles entre deux atomes de carbone voisins, remplacement de certains atomes d'hydrogène par des atomes d'halogènes (fluor, chlore, brome ou iode) ou par des groupes d'atomes qui modifient la solubilité dans l'eau ou dans les graisses, adjonction de cycles conte-

1. UNE PETITE PÉNICILLINE (au centre) interagit avec l'enzyme bêta lactamase d'une bactérie (dont le squelette est représenté en jaune). En étudiant la fixation de l'enzyme sur la pénicilline, on invente des pénicillines modifiées, qui viennent à bout des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques, grâce à leurs enzymes. Pour ces études, on utilise des banques de structures tridimensionnelles établies par cristallographie des cibles, lesquelles sont souvent des protéines.