



HAL
open science

**Fabrication industrielle de principes actifs
pharmaceutiques par séparation chirale et racémisation :
compétitivité mondiale par rapport aux voies de
synthèse énantiosélective**

Fanny Sardou

► **To cite this version:**

Fanny Sardou. Fabrication industrielle de principes actifs pharmaceutiques par séparation chirale et racémisation : compétitivité mondiale par rapport aux voies de synthèse énantiosélective. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732399

HAL Id: hal-01732399

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732399v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 31 janvier 2014,

sur un sujet dédié à :

FABRICATION INDUSTRIELLE DE PRINCIPES ACTIFS

PHARMACEUTIQUES PAR SEPARATION CHIRALE ET

RACEMISATION

COMPETITIVITE MONDIALE PAR RAPPORT AUX VOIES DE SYNTHESE

ENANTIOSELECTIVE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Fanny SARDOU

née le 15 février 1988, à Thionville (57)

Membres du Jury

| | |
|-----------|---|
| Président | Alain NICOLAS, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine, Nancy (France) |
| Directeur | Laurent VINCENS, Docteur en Pharmacie et Ingénieur, UCB Farchim, Bulle (Suisse) |
| Juges | Céline MOREY, Ingénieur Procédés, Novasep, Pompey (France) |
| | Laurence MUHR, Professeur des Universités, ENSIC, Nancy (France) |

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharmacie Hospitalier :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

| ENSEIGNANTS | <i>Section CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i> |
|--|---------------------|--|
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i> |
| Chantal FINANCE | 82 | <i>Virologie, Immunologie</i> |
| Jean-Yves JOUZEAU | 80 | <i>Bioanalyse du médicament</i> |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Alain NICOLAS | 80 | <i>Chimie analytique et Bromatologie</i> |
| Jean-Michel SIMON | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES | | |
| Jean-Claude BLOCK | 87 | <i>Santé publique</i> |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Raphaël DUVAL | 87 | <i>Microbiologie clinique</i> |
| Béatrice FAIVRE | 87 | <i>Biologie cellulaire, Hématologie</i> |
| Luc FERRARI ☒ | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i> |
| Christophe GANTZER | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Frédéric JORAND ☒ | 87 | <i>Environnement et Santé</i> |
| Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13) | 86 | <i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i> |
| Isabelle LARTAUD | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Pierre LEROY | 85 | <i>Chimie physique</i> |
| Philippe MAINCENT | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alain MARSURA | 32 | <i>Chimie organique</i> |
| Patrick MENU | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Bertrand RIHN | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i> |
| MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Béatrice DEMORE | 81 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Julien PERRIN | 82 | <i>Hématologie biologique</i> |
| Marie SOCHA | 81 | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i> |
| Nathalie THILLY | 81 | <i>Santé publique</i> |
| MAITRES DE CONFÉRENCES | | |
| Sandrine BANAS | 87 | <i>Parasitologie</i> |
| Mariette BEAUD | 87 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | <i>Communication et Santé</i> |
| Isabelle BERTRAND | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François BONNEAUX | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Ariane BOUDIER | 85 | <i>Chimie Physique</i> |
| Cédric BOURA | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Igor CLAROT | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Joël COULON | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Sébastien DADE | 85 | <i>Bio-informatique</i> |
| Dominique DECOLIN | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Roudayna DIAB | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Natacha DREUMONT | 87 | <i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i> |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |

| ENSEIGNANTS (suite) | <i>Section CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i> |
|----------------------------|---------------------|--|
| Florence DUMARCAY | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François DUPUIS | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Adil FAIZ | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Caroline GAUCHER | 85/86 | <i>Chimie physique, Pharmacologie</i> |
| Stéphane GIBAUD | 86 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Thierry HUMBERT | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Olivier JOUBERT | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | <i>Informatique, Biostatistiques</i> |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | <i>Hématologie</i> |
| Christophe MERLIN | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Maxime MOURER | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Coumba NDIAYE | 86 | <i>Epidémiologie et Santé publique</i> |
| Francine PAULUS | 85 | <i>Informatique</i> |
| Christine PERDICAKIS | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Virginie PICHON | 85 | <i>Biophysique</i> |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Gabriel TROCKLE | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Mihayl VARBANOV | 87 | <i>Immuno-Virologie</i> |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Emilie VELOT | 86 | <i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i> |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | <i>Biochimie et Biologie moléculaire</i> |
| Colette ZINUTTI | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| PROFESSEUR ASSOCIE | | |
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | <i>Sémiologie</i> |
| PROFESSEUR AGREGÉ | | |
| Christophe COCHAUD | 11 | <i>Anglais</i> |

☒ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements...

Je tiens à remercier tout d'abord les personnes qui m'ont permis de rendre possible la réalisation de cette thèse :

***Alain Nicolas**, Président du Jury, je tiens à souligner son implication, sa présence et surtout sa disponibilité à chaque étape importante de la rédaction de la thèse. Je vous remercie pour toutes ces qualités qui m'ont permis de mener à bien ce travail,*

***Laurent Vincens**, Directeur du Jury, je tiens à te remercier tout particulièrement pour le suivi personnalisé que tu m'as offert malgré tes contraintes professionnelles certaines. Ton implication, tes qualités humaines et ta détermination m'ont permis d'avancer efficacement dans cette épreuve. Je tiens également à te remercier à travers cette thèse pour le stage que tu m'as permis d'accomplir chez UCB, je garderai un excellent souvenir de cette expérience,*

***Céline Morey**, Ingénieur Procédés chez Novasep (Pompey, France), je tiens à te remercier pour l'expertise que tu m'as apportée sur une partie importante de ma thèse, je te remercie également de t'être rendue disponible malgré tes contraintes professionnelles et personnelles,*

***Laurence Muhr**, Maître de conférences à l'École Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC) de Nancy, je vous remercie pour votre participation au jury de cette thèse.*

Je voudrais également remercier ma famille pour son soutien tout au long de cette thèse mais surtout durant toutes mes années d'études :

*Mes parents, **Bruno** et **Cathy**, je vous remercie de m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui et pour m'avoir toujours tout mis à disposition pour me permettre de réussir dans ma vie personnelle et professionnelle*

*Mes frères et sœurs **Julien**, **Chloé**, **Léa** et **Théo**, ma grand-mère, mes oncles et mes tantes...*

Je tiens à remercier également mes amis avec qui j'ai partagé la plupart des meilleurs moments de ma vie

Mes amis de toujours : **Elodie, Hélène, Noémie et Célia** et également **John, Hedi**
et **Eulis**

*J'ai une pensée particulière pour mes collègues et amis de la Faculté de Pharmacie et de l'ENSIC : **Adélie, Cindy, Virginie, Hélène et Stéphanie**, et également **Camille, Mélanie et Thibaut***

Mes amis d'enfance : **Marie, Teddy, Aurélie, Alexandra, Sonia, Cynthia, Julie** et
Salwa

Pour garder le meilleur pour la fin, j'ai une pensée toute particulière pour la personne qui partage ma vie depuis de nombreuses années :

Nabil, qui me soutient et me supporte dans mes choix au quotidien. Avec toute
mon affection

Pour toutes les personnes que j'ai pu oublier, je m'en excuse par avance, il me faudrait une thèse entière pour parler de vous tous, je me contenterai de remercier toutes les personnes qui ont croisé un jour mon chemin et qui m'ont fait grandir. Merci à tous.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| ABREVIATIONS ET ACRONYMES..... | 4 |
| LISTE DES FIGURES | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 8 |
| INTRODUCTION..... | 9 |
| PARTIE I : LA NOTION D'« ENANTIOMERE » ET INTERET DE LA FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS SOUS FORME D'UN SEUL ENANTIOMERE | 11 |
| 1. CHIRALITE ET ENANTIOMERES | 11 |
| 1.1. Chiralité et carbone asymétrique..... | 11 |
| 1.2. Les énantiomères : caractérisation et propriétés | 12 |
| 1.2.1. Définition de l'activité optique (ou pouvoir rotatoire) | 13 |
| 1.2.2. Découverte de l'énantiométrie | 14 |
| 1.2.3. Représentation et nomenclature | 15 |
| 1.3. Diastéréoisomères..... | 16 |
| 2. LES ENANTIOMERES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE..... | 17 |
| 2.1. Propriétés pharmacologiques et activité biologique | 17 |
| 2.1.1. Nomenclature : eutomère et distomère | 18 |
| 2.1.2. La tragédie sanitaire de la thalidomide | 18 |
| 2.2. Fabrication industrielle de principes actifs sous forme d'un seul énantiomère | 20 |
| 2.2.1. Législation autour de l'activité pharmacologique et toxicologique des énantiomères | 20 |
| 2.2.2. Le « chiral switch » | 20 |
| 2.3. Mise en œuvre..... | 24 |

PARTIE II : OBTENTION D'ENANTIOMERES PURS EN INDUSTRIE

PHARMACEUTIQUE..... 25

1. OBTENTION D'ENANTIOMERES PURS PAR SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE 25

1.1. Définition et principe de la synthèse énantiosélective..... 25

1.1.1. Définition..... 25

1.1.2. Principe 25

1.2. Du laboratoire à l'échelle industrielle 26

1.3. La catalyse asymétrique comme méthode de synthèse à l'échelle industrielle..... 27

1.3.1. Historique..... 27

1.3.2. Principe de la catalyse asymétrique en industrie..... 28

2. OBTENTION D'ENANTIOMERES PURS PAR CHROMATOGRAPHIE CHIRALE 38

2.1. Principe général de la chromatographie chirale..... 38

2.1.1. Généralité sur la chromatographie 38

2.1.2. La règle des trois points (Règle de Dalgiesh)..... 38

2.1.3. Les méthodes de base de séparation chirale 38

2.2. Développement des techniques de séparation à grande échelle : Généralités 44

2.2.1. Les critères de choix de l'adsorbant..... 44

2.2.2. Les critères de choix de l'adsorbent..... 44

2.2.3. Des procédés discontinus aux procédés continus..... 45

2.3. La fabrication d'énantiomères purs à l'échelle industrielle 46

2.3.1. Principe général 46

2.3.2. Le lit mobile réel..... 48

2.3.3. Lit mobile simulé 49

2.3.4. Le procédé Varicol® 56

2.4. Application à la fabrication industrielle de lévocétirizine 60

2.4.1. « Chiral switch » : de la cétirizine à la lévocétirizine 60

2.4.2. Fabrication industrielle de la lévocétirizine 60

| | |
|---|-----------|
| PARTIE III : COMPETITIVITE MONDIALE | 62 |
| 1. LES SYNTHES ENANTIOSELECTIVES | 62 |
| 1.1. Avantages des catalyseurs asymétriques | 62 |
| 1.1.1. Sélectivité | 62 |
| 1.1.2. Efficacité catalytique | 62 |
| 1.1.3. Respect de l'environnement pour les biocatalyseurs | 63 |
| 1.2. Limites et axes d'amélioration | 63 |
| 1.2.1. Coût des enzymes et des catalyseurs | 63 |
| 1.2.2. Stabilité et recyclage | 65 |
| 1.2.3. Faible productivité et forte sélectivité des biocatalyseurs | 68 |
| 2. LA SEPARATION CHIRALE | 69 |
| 2.1. Des voies de résolution par cristallisation aux voies de résolution chromatographique | 69 |
| 2.2. Avantages de la séparation chromatographique | 70 |
| 2.2.1. Productivité et rendement | 70 |
| 2.2.2. Pureté | 71 |
| 2.2.3. Un exemple de productivité, rendement et pureté pour la fabrication d'un énantiomère pur par chromatographie multicolonne continue | 72 |
| 2.3. Limites et axes d'amélioration | 74 |
| 2.3.1. Des processus « batch » aux processus continus | 74 |
| 2.3.2. Du lit mobile simulé au Varicol® : La flexibilité du système augmente | 76 |
| 2.3.3. Consommation de solvant | 77 |
| 2.3.4. Racémisation | 80 |
| 2.3.5. Amélioration des phases stationnaires chirales | 81 |
| 2.3.6. Développement des performances informatiques | 84 |
| 3. APPLICATION A LA SYNTHSE D'UN PRINCIPE ACTIF PHARMACEUTIQUE CHIRAL SOUS FORME D'UN SEUL ENANTIOMERE PAR DIFFERENTES METHODES. 84 | |
| CONCLUSION | 86 |

Abréviations et acronymes

| | |
|-------------|---|
| ee | excès énantiomérique |
| EMA | European Medicine Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography (CLHP – Chromatographie Liquide Haute Performance en Français) |
| LMS | Lit Mobile Simulé |
| PSC | Phase Stationnaire Chirale |
| SMB | Simulated Moving Bed (LMS – Lit Mobile Simulé en Français) |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : La chiralité appliquée aux mains..... | 11 |
| Figure 2 : La chiralité appliquée à l'acide tartrique..... | 11 |
| Figure 3 : Les carbones asymétriques du D- et L- glycéraldéhyde..... | 12 |
| Figure 4 : L'achiralité appliquée au 2-méthoxypropane..... | 12 |
| Figure 5 : Mise en évidence de l'activité optique d'un composé chiral..... | 13 |
| Figure 6 : Représentation des énantiomères du glycéraldéhyde selon la convention de Fisher et selon la règle des séquences de Cahn, Ingold et Prelog..... | 15 |
| Figure 7 : Relation existant entre les quatre configurations absolues d'une molécule comportant deux centres d'asymétrie..... | 16 |
| Figure 8 : Activités biologiques différentes de couples d'énantiomères, quelques exemples..... | 17 |
| Figure 9 : Photographie d'enfants atteints de malformations suite à la prise du médicament thalidomide par leurs mères..... | 19 |
| Figure 10 : « Chiral switch » de l'Oméprazole commercialisé par AstraZeneca® : sous forme de mélange racémique (Prilosec®) et sous forme de l'énantiomère S (Nexium®)..... | 21 |
| Figure 11 : Liste des médicaments approuvés issus du « chiral switch »..... | 23 |
| Figure 12 : Synthèse industrielle de la (L)-Dopa..... | 28 |
| Figure 13 : Principe de la catalyse asymétrique..... | 29 |
| Figure 14 : Mécanisme de l'hydrogénation asymétrique catalytique..... | 31 |
| Figure 15 : Hydrogénation catalytique asymétrique à l'aide d'un catalyseur Ru-BINAP (Noyori) conduisant à la formation du (S)-Naproxen (anti-inflammatoire) produit avec un rendement et un excès énantiomérique important..... | 32 |
| Figure 16 : Hydrogénation catalytique asymétrique à l'aide d'un catalyseur Ru-BINAP halogéné utilisé dans la synthèse industrielle de la lévofloxacine (antibiotique). La pureté énantiomérique est proche de 100 %..... | 32 |
| Figure 17 : Principaux catalyseurs commercialisés par ChiralQuest® utilisés dans l'hydrogénation asymétrique..... | 33 |
| Figure 18 : Principaux substrats pour l'hydrogénation asymétrique (Solvias)..... | 34 |
| Figure 19 : Large gamme de ligands disponibles pour l'hydrogénation asymétrique..... | 34 |
| Figure 20 : Epoxydation catalytique du géraniol..... | 35 |
| Figure 21 : Formule du Levetiracetam..... | 36 |
| Figure 22 : Procédé de fabrication industrielle du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique..... | 36 |
| Figure 23 : Autre procédé de fabrication industrielle du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique..... | 36 |
| Figure 24 : Racémisation lors de l'étape d'aminolyse du procédé de synthèse du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique..... | 37 |
| Figure 25 : Modèle des trois points d'interaction selon la règle de Dalglish..... | 38 |
| Figure 26 : Guide de sélection des phases stationnaires chirales..... | 40 |
| Figure 27 : Configuration d'adsorbants fixes..... | 45 |

| | |
|---|----|
| <i>Figure 28 : Principe général de la séparation chirale chromatographique continue.</i> | 47 |
| <i>Figure 29 : Profil interne de concentration en séparation chirale : exemple d'une molécule développée par UCB.</i> | |
| <i>Trait plein : Enantiomère A ; Trait pointillé : Enantiomère B.</i> | 47 |
| <i>Figure 30 : Séparation d'un mélange binaire A+B (A, composé le plus adsorbé) par le procédé de lit mobile à contre-courant</i> | 48 |
| <i>Figure 31 : Les étapes du développement du lit mobile simulé (SMB en anglais) en industrie pharmaceutique.</i> | 51 |
| <i>Figure 32 : Utilisation commerciale de procédés multicolonne continus en industrie pharmaceutique</i> | 52 |
| <i>Figure 33 : Définition des zones en lit mobile simulé</i> | 53 |
| <i>Figure 34 : Principe du lit mobile simulé</i> | 53 |
| <i>Figure 35 : Lit mobile simulé à 6 colonnes de 800 millimètres de diamètre.</i> | 54 |
| <i>Figure 36 : Photographie d'un système de lit mobile simulé de laboratoire à 4 colonnes chromatographiques.</i> | 55 |
| <i>Figure 37 : Configuration d'un système Varicol® à 6 colonnes et mise en évidence de la notion de période Δt.</i> | 56 |
| <i>Figure 38 : Installation industrielle de système Varicol® 6-1000 (6 colonnes de 1000 millimètres de diamètres) utilisée par AMPAC Fine Chemicals pour la fabrication d'un principe actif pharmaceutique dans son usine proche de Sacramento (Etats-Unis)</i> | 57 |
| <i>Figure 39 : Principe de l'intégration d'un système de recyclage de solvant au procédé Varicol®</i> | 58 |
| <i>Figure 40 : Schéma de procédé de la chromatographie.</i> | 59 |
| <i>Figure 41 : Molécule de lévocétirizine</i> | 61 |
| <i>Figure 42 : Hydroxylation stéréosélective de la progestérone</i> | 63 |
| <i>Figure 43 : Illustration du prix important des enzymes pour la biocatalyse.</i> | 64 |
| <i>Figure 44 : Illustration du prix important des catalyseurs métalliques</i> | 64 |
| <i>Figure 45 : Immobilisation des catalyseurs asymétrique homogènes.</i> | 66 |
| <i>Figure 46 : Catalyse asymétrique homogène pour la synthèse des acides arylpropioniques, présents dans les médicaments anti-inflammatoires Ibuprofène® et Naproxène®</i> | 66 |
| <i>Figure 47 : Catalyse homogène asymétrique pour la synthèse la L-dopa</i> | 67 |
| <i>Figure 48: Demi-vies de biocatalyseurs immobilisés</i> | 68 |
| <i>Figure 49 : Résolution cinétique d'alcools intermédiaires pour la préparation du (S)-propranolol</i> | 69 |
| <i>Figure 50 : Stratégies de synthèse d'un principe actif pharmaceutique développé par UCB par une méthode de synthèse par cristallisation dans un sel (original synthesis) et par chromatographie chirale (new synthesis)</i> | 71 |
| <i>Figure 51 : Photographie d'une chromatographie multicolonne continue « MCC 5-1000 » installée à UCB Pharma (Braine, Belgique)</i> | 73 |
| <i>Figure 52 : Pureté du principe actif obtenue après chromatographie chirale continue « MCC 5- 1000 » en mode Varicol®</i> | 73 |
| <i>Figure 53 : Rendement de récupération de l'énantiomère désiré obtenu par chromatographie chirale continue « MCC 5- 1000 » en mode Varicol®</i> | 74 |
| <i>Figure 54 : Productivités obtenues par chromatographie chirale continue</i> | 74 |
| <i>Figure 55 : Du procédé « batch » au procédé continu.</i> | 75 |

Figure 56 : Comparaison de la productivité et de la consommation de solvant en lit mobile simulé et Varicol®.
Trait plein : productivité relative, trait pointillé : consommation de solvant..... 77
Figure 57 : Principe général de séparation et de recyclage dans le système en lit mobile simulé 78
Figure 58 : Evaporateurs utilisés pour la récupération du solvant dans une chromatographie multicolonne
continue « MCC 5-1000 » installée chez UCB Pharma (Braine, Belgique)..... 79
Figure 59 : Principe de la racémisation de l'énantiomère non désiré B 80
Figure 60 : Influence de la pression de remplissage de la colonne (DAC) sur la formation de « fines »..... 82

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| <i>Tableau I : Quelques propriétés physico-chimiques de l'acide tartrique</i> | 13 |
| <i>Tableau II : Quelques médicaments du « chiral switch » et raisons associées</i> | 22 |
| <i>Tableau III : Quelques médicaments du « chiral switch » et raisons associées (suite)</i> | 23 |
| <i>Tableau IV : Nature des principales phases stationnaires chirales utilisées en industrie pharmaceutique pour la chromatographie chirale (Daicel, Chiral Technologies)</i> | 42 |
| <i>Tableau V : Calcul du nombre moyen de colonnes par zone</i> | 57 |
| <i>Tableau VI : Productivité obtenue avec les systèmes Varicol® à 6 colonnes</i> | 70 |
| <i>Tableau VII : Comparaison d'un procédé « batch » par HPLC et d'un procédé continu par chromatographie multicolonne pour la fabrication d'un principe actif pharmaceutique par chromatographie chirale</i> | 76 |
| <i>Tableau VIII : Influence du recyclage des solvants et de la racémisation de l'énantiomère non désirée sur le rendement de la séparation chirale</i> | 81 |
| <i>Tableau IX : Comparaison de trois voies de fabrication (cristallisation, séparation chromatographique et synthèse énantiosélective) d'un principe actif pharmaceutique sous forme d'un seul énantiomère</i> | 85 |

Introduction

Les médicaments chiraux sont constitués de molécules de même structure chimique mais avec un arrangement tridimensionnel différent, appelés énantiomères. L'examen des différents médicaments chiraux commercialisés au 20^{ème} siècle, montre qu'il s'agit le plus souvent de mélanges racémiques constitués d'égales proportions des deux énantiomères.

Les deux énantiomères d'un médicament chiral peuvent avoir des propriétés pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) différentes. L'exemple le plus marquant de ces différences d'activité est celui de la commercialisation de la Thalidomide (mélange racémique) dans les années 1950. Médicament prescrit comme anti-nauséeux et sédatif chez la femme enceinte, il engendra de nombreuses malformations chez les nouveau-nés. Cet effet tératogène a été attribué à un des énantiomères de la thalidomide.

Après cette tragédie sanitaire, une sensibilisation de l'industrie pharmaceutique se fit sentir et les autorités réglementaires du médicament mettent alors en place des lignes directrices pour introduire l'analyse des propriétés de chaque énantiomère par les industriels du secteur pharmaceutique. Si cette analyse conduit à des différences de comportement pharmacologique, toxicologique et / ou pharmacocinétique significatif, le développement de l'énantiomère seul devient évident. De plus, un essoufflement du développement de nouveaux médicaments est observé, lié certainement au coût de la recherche et développement qui a doublé entre les années 1950 et le début des années 2000. La plupart des brevets des médicaments expirent et pour lutter contre la concurrence du marché des génériques, les laboratoires pharmaceutiques développent la stratégie du « chiral switch ». Le « chiral switch » consiste à développer un énantiomère d'un médicament racémique déjà commercialisé dont le brevet arrive à expiration.

Ainsi, pour des raisons thérapeutiques mais également réglementaires et économiques, les composés chiraux ont joué un rôle important dans le développement de nouveaux traitements dans les vingt dernières années. Entre 2000 et 2009, 85 % des médicaments chiraux qui ont été approuvés pour être commercialisés sont des médicaments sous forme d'un seul énantiomère. Cinq des six médicaments les plus vendus dans le monde en 2007 sont des médicaments sous forme d'un seul énantiomère : Lipitor® (R,R), Plavix® (S), Nexium® (S), Advair® (S) et Diovan® (S).

Pour répondre à la demande de mise sur le marché d'énantiomère seul, les industries pharmaceutiques ont dû investir dans le développement de techniques de fabrication à grande échelle. Deux grands procédés sont aujourd'hui sur le marché : la séparation chirale à partir de techniques chromatographiques continues (le procédé du lit mobile simulé et le procédé Varicol® notamment) et la synthèse asymétrique, particulièrement la catalyse asymétrique avec l'utilisation de catalyseurs naturels (enzymes) ou artificiels (métalliques).

Pour rester compétitifs, ces systèmes ont connu de nombreuses améliorations pour augmenter leur performance en termes de pureté et de productivité et pour réduire les coûts d'utilisation de ces méthodes à l'échelle industrielle.

Partie I : La notion d'« énantiomère » et intérêt de la fabrication de principes actifs sous forme d'un seul énantiomère

1. Chiralité et énantiomères

1.1. Chiralité et carbone asymétrique

La chiralité dérive du grec ch[e]ir, qui signifie main.

La chiralité constitue la propriété géométrique d'un objet (ou d'une molécule) de ne pas être superposable à son image dans un miroir. Deux exemples de chiralité pour des objets (les mains) et des molécules (l'acide tartrique) sont présentés en Figure 1 et Figure 2.

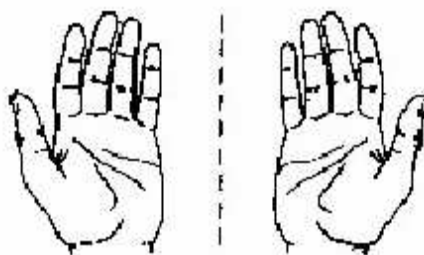


Figure 1 : La chiralité appliquée aux mains



Figure 2 : La chiralité appliquée à l'acide tartrique

Dans le cas des molécules organiques, si un atome de carbone possède quatre atomes ou groupes d'atomes tous différents, ce carbone est dit « asymétrique » et constitue un centre de chiralité. Ainsi une molécule chirale possède toujours au moins un carbone asymétrique. Ce carbone est toujours marqué d'une étoile pour le différencier des autres atomes de carbone (exemple des carbones asymétriques du glycéraldéhyde, marqués d'une étoile en Figure 3)

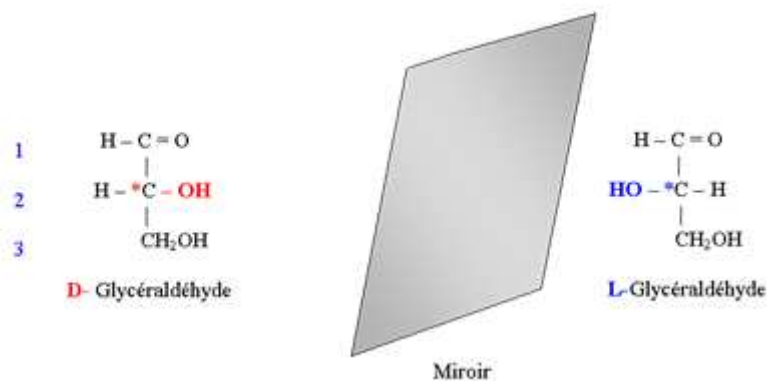


Figure 3 : Les carbones asymétriques du D- et L- glycéraldéhyde

Par définition, une molécule chirale ne possède donc aucun élément de symétrie (ni centre de symétrie, ni axe de symétrie, ni plan de symétrie).

A l'inverse, si un objet est superposable à son image dans un miroir et s'il possède un élément de symétrie, il est qualifié d'achiral [PANICO R. & al., 1995]. Dans la molécule de 2-méthoxypropane (Figure 4), le plan de la page divise la molécule en deux parties identiques et les deux représentations de la molécule sont l'image miroir l'une de l'autre. Ainsi, le 2-méthoxypropane est une molécule achirale.

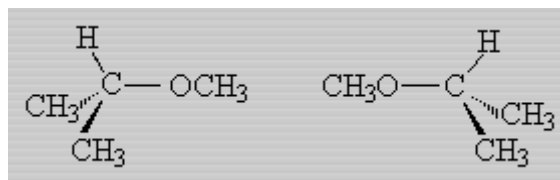


Figure 4 : L'achiralité appliquée au 2-méthoxypropane

1.2. Les énantiomères : caractérisation et propriétés

En effet, de la définition de chiralité découle la notion d'énantiomères : « Se dit d'une des entités moléculaires qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir et qui ne sont pas superposables » [PANICO R. & al., 1995]. Le terme « énantiomère » s'emploie uniquement pour des molécules, le terme « énantiomorphe » se réfère à des objets. Dans les exemples présentés en Figure 1 et en Figure 2, la main gauche et la main droite forment un couple d'énantiomorphes, l'acide L-(+)-tartrique et l'acide D-(-)-tartrique sont un couple d'énantiomères.

Les énantiomères sont des stéréoisomères, c'est-à-dire des molécules ayant la même formule moléculaire mais dont l'arrangement dans l'espace est différent [SWEET M.J.,

2009]. Dans la plupart des cas, deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physiques (température de fusion et d'ébullition, masse volumique) et chimiques. La seule différence entre ces deux molécules est l'activité optique ou pouvoir rotatoire qui a la même valeur numérique pour les deux entités mais de signe opposé, propre aux molécules chirales, les molécules achirales ne possédant pas d'activité optique.

Par exemple, dans le Tableau I, on voit que la température de fusion TF, la densité d et la solubilité des deux énantiomères de l'acide tartrique sont identiques alors que le pouvoir rotatoire $[\alpha]$ est différent (même valeur numérique mais de signe opposé).

Tableau I : Quelques propriétés physico-chimiques de l'acide tartrique

[DUPUIS G., 2012]

| Composé | TF (°C) | Densité d | Solubilité (g/100 g) | $[\alpha]$ ($^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$) |
|--------------------|---------|-------------|----------------------|--|
| (2R, 3R)-tartrique | 170 | 1,76 | 147 | +12 |
| (2S, 3S)-tartrique | 170 | 1,76 | 147 | -12 |

1.2.1. Définition de l'activité optique (ou pouvoir rotatoire)

L'activité optique est la capacité d'une molécule à modifier l'orientation d'un plan de polarisation de la lumière. Dans la lumière polarisée plane, le vecteur champ électrique varie périodiquement en amplitude mais demeure dans un plan qui possède une orientation constante. Après la traversée d'un « milieu optiquement actif » (exemple : un énantiomère), l'orientation de ce plan est modifiée d'un angle α (Figure 5). Dans des conditions expérimentales données, cet angle α est caractéristique de chaque composé optiquement actif.

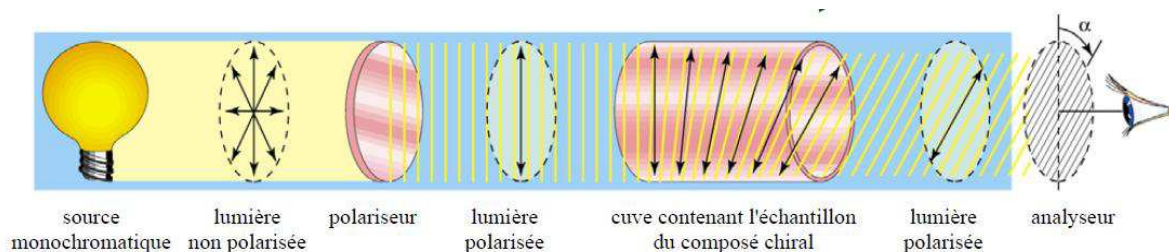


Figure 5 : Mise en évidence de l'activité optique d'un composé chiral

Deux énantiomères ont des activités optiques identiques en valeur absolue mais de signe opposé.

L'angle de rotation α permet de définir le pouvoir rotatoire spécifique avec la loi de Biot :

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l * c}$$

Équation 1 : Loi de Biot

Avec : $[\alpha]$ = pouvoir rotatoire spécifique dans des conditions expérimentales données (température, nature du solvant, longueur d'onde de la lumière utilisée)

α = angle de rotation observée

l = longueur du trajet de la lumière dans la solution (en dm)

c = concentration en substance active (en g/cm³)

1.2.2. Découverte de l'énantiométrie

En 1811, ARAGO initie l'étude des milieux chiraux en découvrant ce qu'on appelle aujourd'hui l'activité optique du quartz cristallin [ARAGO F., 1811]. Quatre ans plus tard, Jean-Baptiste BIOT met en évidence le même phénomène dans des liquides organiques (comme l'essence de térébenthine, des solutions de camphre ou des huiles de citron), et prouve que l'activité optique peut avoir une origine moléculaire [BIOT J.B., 1815]. Par la suite, il observe cette propriété sur de nombreux autres produits, parmi lesquels des solutions de la seule forme d'acide tartrique connue à l'époque, l'acide tartrique droit (à cette époque, on qualifiait les deux énantiomères d'un mélange racémique de composé « droit » et « gauche ») [BIOT J.B., 1832].

En 1820, KESTNER, un industriel spécialisé dans la fabrication de l'acide tartrique à partir de sous-produits du vin, obtient accidentellement, un produit jusqu'alors inconnu, de même composition que l'acide tartrique mais sans activité optique [BIOT J.B., 1832]. Ce produit inconnu sera appelé acide racémique (« acide du vin ») par GAY-LUSSAC. En 1848, KESTNER confie un échantillon d'acide racémique à Louis PASTEUR. En faisant cristalliser le sel de sodium et d'ammonium de cet acide, Pasteur obtient deux types de cristaux dissymétriques et images l'un de l'autre dans un miroir mais non superposables. En testant leur pouvoir rotatoire en solution, il s'aperçoit que les cristaux droits ont les mêmes propriétés de rotation que l'acide tartrique droit [PASTEUR L., 1848]. Il identifie alors le composé droit extrait de l'acide racémique à l'acide tartrique droit. Il s'aperçoit de plus que les cristaux gauches ont une rotation exactement opposée à celle des cristaux droits. Il suppose alors que les deux composés de l'acide racémique qu'il a séparés ne diffèrent que par des structures images l'une de l'autre dans un miroir : il introduit le concept de dissymétrie moléculaire.

1.2.3. Représentation et nomenclature

La représentation de la configuration des énantiomères fait appel à la convention de Fischer et de Cahn-Ingold-Prelog (ou règle des séquences) :

- La convention de Fischer : les liaisons horizontales et leurs substituants sont au-dessus du plan alors que les liaisons verticales et leurs substituants sont en-dessous du plan
- La règle des séquences de Cahn, Ingold et Prelog : les substituants fixés sur le carbone asymétrique sont classés dans un ordre de priorité : $\text{OH} > \text{CHO} > \text{CH}_2\text{OH} > \text{H}$ par exemple pour le glycéraldéhyde (Figure 6). On obtient des dérivés R (Rectus) si les substituants sont dans le sens des aiguilles d'une montre et S (Sinister) s'ils sont dans le sens inverse.

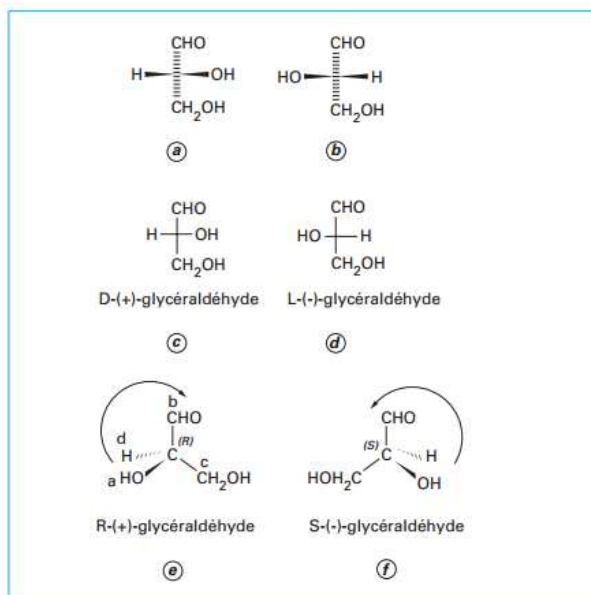


Figure 6 : Représentation des énantiomères du glycéraldéhyde selon la convention de Fischer et selon la règle des séquences de Cahn, Ingold et Prelog

Il existe deux nomenclatures possibles pour qualifier deux énantiomères :

- Une nomenclature rend compte du pouvoir rotatoire des énantiomères : l'énantiomère déviant la lumière polarisée à droite est dit « dextrogyre », il est représenté par (+) ou (d) et l'isomère déviant la lumière polarisée à gauche est dit « lévogyre », il est représenté par (-) ou (l)
- Une nomenclature reflète la configuration absolue de la molécule définie selon la règle des séquences de Cahn, Ingold et Prelog. Les préfixes R et S sont utilisés pour rendre compte de la configuration absolue de la molécule en ce qui concerne ses centres chiraux [CLAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001]

Le mélange équimolaire des deux énantiomères en quantités égales, appelé **mélange racémique**, ne dévie pas la lumière polarisée ; il est représenté par (\pm), (d,l) ou (R,S).

1.3. Diastéréoisomères

Si une molécule possède deux carbones asymétriques, chacun d'eux peut se retrouver dans la configuration R ou S, ce qui implique qu'il existe quatre combinaisons donc quatre stéréoisomères possibles : R,R ; R,S ; S,R ; S,S. Les molécules R,R et S,S constituent un couple d'énantiomères ainsi que R,S et S,R car elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir. En revanche, les autres couples possibles qui ne sont pas l'image l'un de l'autre dans un miroir, constituent des cas de diastéréoisomérisation : R,R et R,S ; R,R et S,R ; S,S et R,S ; S,S et S,R (Figure 7).

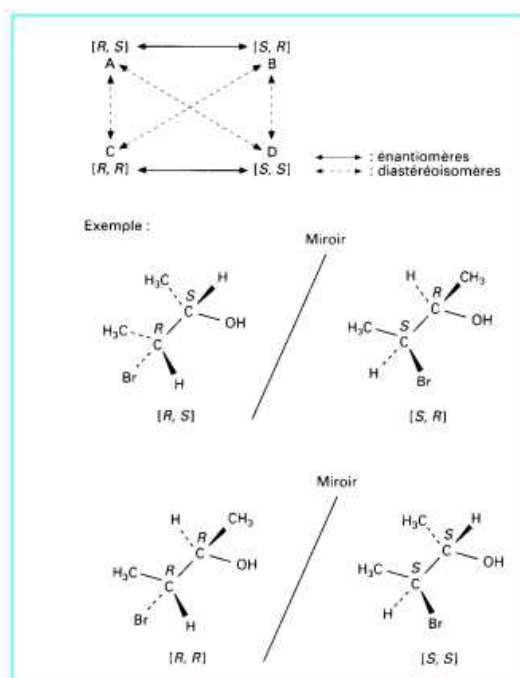


Figure 7 : Relation existant entre les quatre configurations absolues d'une molécule comportant deux centres d'asymétrie

[CLAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001]

2. Les énantiomères dans l'industrie pharmaceutique

2.1. Propriétés pharmacologiques et activité biologique

Au début du 20^{ème} siècle, Ehrlich démontre l'importance des rapports entre la structure d'une substance médicamenteuse et son activité avec l'introduction de la notion de récepteur chimique. Les récepteurs chimiques présentent une configuration spatiale tridimensionnelle bien définie et asymétrique, si bien que dans le cas de médicaments chiraux, les interactions entre le médicament et le récepteur sont favorables pour l'un des deux énantiomères et non pour les deux [KIRKIACHARIAN S., 2005].

Souvent un seul énantiomère, l'énantiomère actif, a une activité pharmacologique alors que l'autre énantiomère est inactif et peut au contraire conduire à l'apparition d'effets secondaires. Ainsi, cet énantiomère toxique peut être considéré comme une impureté importante (50 %) d'un mélange racémique selon ARIENS (1984). Ariens (1918-2002), pharmacologiste hollandais et professeur à l'université catholique de Nijmegen (Pays-Bas) apporta une contribution importante dans la compréhension des fonctions des récepteurs biologiques et des interactions ligands-récepteurs et dans le domaine de la stéréochimie en thérapeutique.

En effet, les activités biologiques de deux énantiomères peuvent être différentes comme le montrent les différents exemples de la Figure 8 [KAGAN H., 2003].

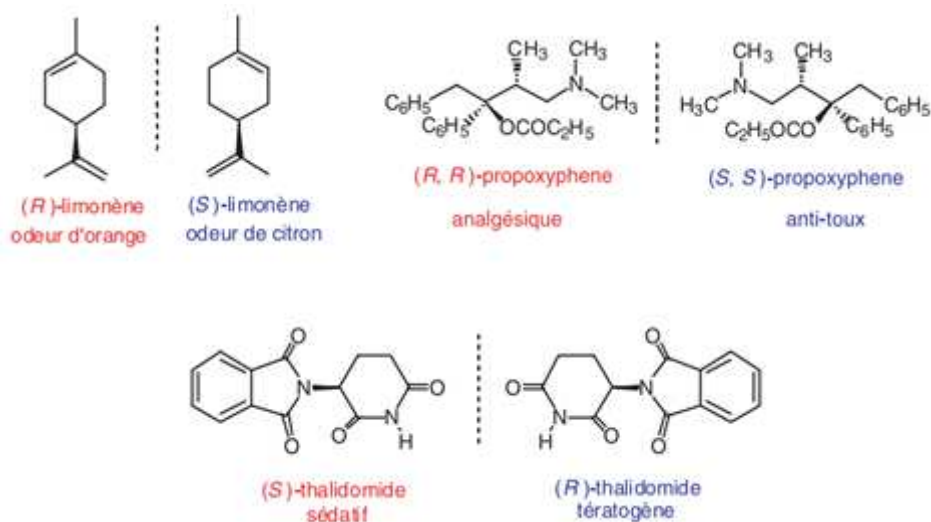


Figure 8 : Activités biologiques différentes de couples d'énantiomères, quelques exemples

[KAGAN H., 2003].

2.1.1. Nomenclature : eutomère et distomère

Sur le plan thérapeutique, un eutomère (E) définit l'énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la meilleure ; par opposition, un distomère (D) représente un énantiomère dont l'activité biologique est la moins forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la plus faible ou nulle.

Ainsi, différents cas de figure peuvent se présenter au cours de l'étude des relations entre la chiralité et l'activité biologique d'un médicament ou de tout autre principe actif :

- Les énantiomères présentent qualitativement et quantitativement la même activité (Prométhazines (+) et (-), Antihistaminiques H1)
- Les énantiomères possèdent qualitativement le même type d'activité mais d'intensités différentes : Ils ont la même activité biologique mais l'affinité de fixation au récepteur est plus importante pour un des énantiomère, on parle donc d'interactions stéréosélectives (exemple : L'énantiomère (R) de l'adrénaline est plus vasoconstricteur que l'énantiomère (S))
- Un des deux énantiomères est l'eutomère tandis que l'autre est inactif (exemple : dans le cas de l'ibuprofène, l'action antalgique et antirhumatismale est présente exclusivement chez l'énantiomère (S), l'énantiomère (R) ne possède pas ces actions mais n'est pas toxique, d'où la commercialisation du mélange racémique)
- Un des deux énantiomères est l'eutomère tandis que l'autre est toxique (exemple : dans le cas de la lévodopa, précurseur de la dopamine utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, seul l'énantiomère (S) est retenu car l'énantiomère (R) est toxique (risque d'agranulocytose), cas de la thalidomide développée en 2.1.2) [KAGAN H., 2003].

2.1.2. La tragédie sanitaire de la thalidomide

La thalidomide (mélange racémique) est un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux notamment chez les femmes enceintes. Après quelques années de commercialisation, de nombreuses malformations chez les nouveau-nés ont été attribuées à l'usage de la thalidomide (Figure 9).



Figure 9 : Photographie d'enfants atteints de malformations suite à la prise du médicament thalidomide par leurs mères

[LINGHAM, 2000]

Une étude pharmacologique sur des animaux a démontré que cette activité tératogène était essentiellement due à l'énantiomère (+) alors que l'activité anti-nauséuse et sédatrice était portée par l'énantiomère (-). Des études plus récentes ont démontré que la thalidomide se racémise (transformation en mélange racémique) aisément dans le sang, ce qui montre que même l'emploi thérapeutique de la (L)-thalidomide était voué à l'échec [KAGAN H., 2003].

La thalidomide (mélange racémique) est aujourd'hui utilisée dans le traitement de nombreuses tumeurs cancéreuses. Cependant le rapport européen public d'évaluation de la Thalidomide (CELGENE) énonce clairement les précautions d'emploi de la thalidomide liées à ses effets tératogènes : pas de prise de ce médicament ni pour les femmes enceintes, ni pour les femmes susceptibles de devenir enceintes si elles ne prennent pas les mesures nécessaires pour s'assurer de ne pas être enceinte avant, pendant et peu après la prise du traitement, ni pour les femmes qui ne respectent pas les mesures de contraception exigées [EMA].

2.2. Fabrication industrielle de principes actifs sous forme d'un seul énantiomère

2.2.1. Législation autour de l'activité pharmacologique et toxicologique des énantiomères

La tragédie sanitaire de la Thalidomide a eu des répercussions importantes sur l'industrie pharmaceutique en mettant l'accent sur la prudence nécessaire à la commercialisation d'un médicament racémique. La *Food and Drug Administration* et l'Agence Européenne des Médicaments, autorités sanitaires réglementaires américaine et européenne, ont mis en place des lignes directrices au début des années 1990 pour définir les conditions d'analyse des énantiomères [FDA, 1992] [EMA, 1993]. Dans le cas où l'étude des propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, biotransformation et excrétion), des activités pharmacologiques (qualitatives et quantitatives) et des effets toxicologiques conduisent à des différences importantes, le développement de l'énantiomère seul devient évident. Avec le développement des technologies de fabrication d'énantiomère par séparation chirale à grande échelle et par synthèse asymétrique, la production commerciale d'énantiomères devient possible.

Cette législation incite les laboratoires pharmaceutiques à commercialiser les médicaments sous forme d'un énantiomère et donc à savoir préparer un principe actif sous forme d'un seul énantiomère. Diverses méthodes ont été mises à disposition et améliorées au fur et à mesure des années pour permettre cette pratique [KAGAN H., 2003].

2.2.2. Le « chiral switch »

Depuis une dizaine d'années, les brevets couvrant les médicaments sous forme de mélange racémique expirent, laissant place à la mise sur le marché des génériques de ces médicaments. Pour lutter contre cette concurrence des génériques, les entreprises pharmaceutiques ont commercialisé un des énantiomères du médicament racémique Cette stratégie est appelé « chiral switch » et a été entreprise par les laboratoires Astra Zeneca pour la spécialité Prilosec® (Oméprazole sous forme de mélange racémique). Ces derniers gardent ainsi le monopole de leur produit en développant le médicament gastrointestinal Nexium®, Esoméprazole, énantiomère (S) de l'Oméprazole (Figure 10). L'énantiomère (S) de l'Oméprazole est plus efficace que l'Oméprazole (mélange racémique) en raison de son métabolisme hépatique, plus faible que celui de l'Oméprazole. Cette technique permet de rester compétitif face à la mise sur le marché des différents génériques.

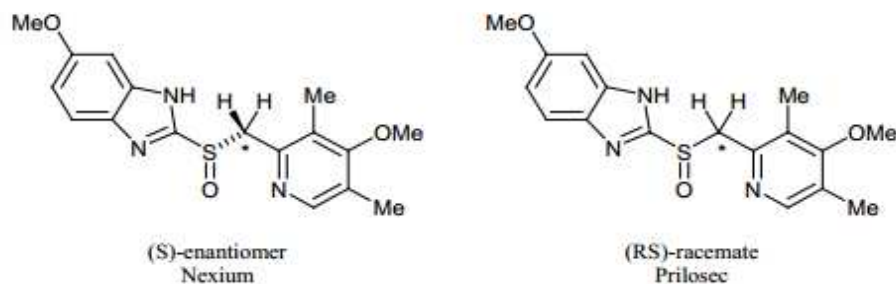


Figure 10 : « Chiral switch » de l'Oméprazole commercialisé par AstraZeneca® : sous forme de mélange racémique (Prilosec®) et sous forme de l'énantiomère S (Nexium®)

[SWEET M.J., 2009].

Les raisons du « chiral switch » sont diverses :

- Des effets indésirables gênants voir graves peuvent être observés dans le médicament racémique mais pas avec l'énantiomère seul
- Le développement des technologies de fabrication des énantiomères purs peut encourager les laboratoires à commercialiser le médicament sous forme d'énantiomère seul
- L'activité est portée par un seul des énantiomères
- Seules des études de bioéquivalence notamment pharmacologiques et toxicologiques sont nécessaires pour la mise sur le marché de l'énantiomère seul [HUTT A.J., VALENTOVA J., 2003]

Quelques exemples du « chiral switch » sont présentés dans le Tableau II, Tableau III et en Figure 11.

Tableau II : Quelques médicaments du « chiral switch » et raisons associées

[HUTT A.J., VALENTOVA J., 2003] [NERKAR A.G. & al., 2011]

| Médicament énantiopur | Actions / Indications | Raisons de la commercialisation de l'énantiopur |
|--|--|---|
| Dexketaprofène (Enantiomère S) | Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) | Action pharmacologique réside dans l'énantiomère S. Réduction de la dose administrée par rapport au mélange racémique |
| Dexibuprofène (Enantiomère S) | AINS | Action pharmacologique réside dans l'énantiomère S. Réduction de la dose administrée par rapport au mélange racémique |
| Esoméprazole (Enantiomère S) | Inhibiteur de la pompe à proton (IPP) | Diminution du premier passage hépatique et augmentation de la biodisponibilité par rapport à l'énantiomère R. Durée d'action plus longue qu'avec le mélange racémique. Réduction de la variabilité de réponse « inter-patients » |
| Levofloxaciné (Enantiomère S) | Antibiotique | Activité plus importante de l'énantiomère S par rapport au mélange racémique |
| Levobupivacainé (Enantiomère S) | Anesthésique local | Réduction de la cardiotoxicité liée à l'énantiomère R |
| (S)-Kétamine (Enantiomère S) | Anesthésique | Enantiomère S plus actif et réduction des effets secondaires liés à l'énantiomère R (effets post-anesthésique : hallucinations, agitation) |
| Levocétirizine (Enantiomère R) | Antihistaminique H1 | Inactivité pharmacologique de l'énantiomère S et réduction des effets indésirables liés à l'énantiomère S |
| Cisatracurium (Enantiomère 1R,2R,1'R,2'R) | Relaxant musculaire | L'énantiomère seul est trois fois plus actif que le mélange racémique. Réduction de la dose administrée |
| (R)-Salbutamol (Enantiomère R) | Agoniste β_2 | Activité bronchodilatatrice supérieure à celle du mélange racémique |
| (R,R)-Méthylphénidate (Enantiomère R,R) | Trouble d'hyperactivité | Action dix fois plus importante qu'avec l'énantiomère (S,S). Même activité qu'avec le mélange racémique mais avec une dose deux fois moins importante. Rapidité d'action plus importante, réduction de l'apparition d'effets secondaires. |
| D-pénicillamine | Maladie de Wilson | Toxicité de l'énantiomère L (perte de poids, pouvoir mutagène, mort) |

Tableau III : Quelques médicaments du « chiral switch » et raisons associées (suite)

[HUTT A.J., VALENTOVA J., 2003] [NERKAR A.G. & al., 2011]

| Médicament énantiopur | Actions / Indications | Raisons de la commercialisation de l'énantiopur |
|--|--|--|
| L-dopa (Enantiomère R) | Maladie de Parkinson | Réduction des effets indésirables observés avec le médicament racémique (nausée, vomissements, anorexie, mouvements involontaires, granulocytopenie) |
| Levonorgestrel | Contraception orale | Activité pharmacologique réside dans l'énantiomère L. |
| Escitalopram (Enantiomère S) | Antidépresseur | Même profil pharmacologique et toxicologique mais activité cent fois plus importante de l'énantiomère S |
| Levomilnacipran (Enantiomère 1S,2R) | Anti-dépresseur (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) | Enantiomère actif du milnacipran. Réduction de la dose administrée par rapport au mélange racémique |

| Drug Name | Class |
|---------------------------|--------------------------------|
| 1. Dexfenfluramine | Anorectic |
| 2. Levofloxacin | Antimicrobial |
| 3. Dilevalol | β -blocker |
| 4. Dexibuprofen | NSAID |
| 5. Dexketoprofen | NSAID |
| 6. Levobupivacaine | Local anesthetic |
| 7. (S)-Ketamine | Anesthetic |
| 8. Esomeprazole | H ⁺ -pump inhibitor |
| 9. (R)-Salbutamol | β_2 -agonist |
| 10. (R)-Fluoxetine | Antidepressant |
| 11. Cisatracurium | Neuromuscular blockade |
| 12. Levocetirizine | Antihistamine |
| 13. (R,R)-Methylphenidate | ADHD |
| 14. Escitalopram | Antidepressant |
| 15. (S)-Amlodipine | Dihydropyridine |
| 16. Eszopiclone | Insomnia |
| 17. Arformoterol | β_2 -agonist |
| 18. Armodafinil | Antinarcotic |

Figure 11 : Liste des médicaments approuvés issus du « chiral switch »

[NERKAR A.G. & al., 2011]

2.3. Mise en œuvre

Parmi les différents procédés de fabrication d'un seul énantiomère, deux techniques sont mises en avant pour la synthèse à l'échelle industrielle de cette entité :

- Une méthode de synthèse asymétrique permettant la synthèse orientée d'un seul énantiomère
- Une méthode séparative chromatographique permettant la séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique.

Partie II : Obtention d'énantiomères purs en industrie pharmaceutique

1. Obtention d'énantiomères purs par synthèse énantiosélective

1.1. Définition et principe de la synthèse énantiosélective

1.1.1. Définition

La synthèse énantiosélective est une réaction chimique (ou séquence de réactions) conduisant à la formation préférentielle d'un énantiomère plutôt que l'autre. Elle est également appelée synthèse asymétrique et synthèse chirale.

Les synthèses énantiosélectives sont évaluées quantitativement par l'excès énantiomérique, ee, qui représente l'écart (en valeur absolue) entre la fraction molaire (ou massique) d'énantiomère (+), F(+), et la fraction molaire (ou massique respectivement) d'énantiomère (-), F(-) :

$$\begin{array}{ll} ee = | F(+) - F(-) | & \text{excès énantiomérique} \\ ee = 100 \times | F(+) - F(-) | & \text{pourcentage d'excès énantiomérique} \end{array}$$

Équation 2 : Excès énantiomérique

Par exemple, un excès énantiomérique de 98 % correspond à 99 % de l'énantiomère majoritaire et à 1 % de l'énantiomère minoritaire.

[PANICO R. & al., 1995]

1.1.2. Principe

Les synthèses asymétriques reposent principalement sur les méthodes suivantes :

- Utilisation d'auxiliaires chiraux. Il existe deux types d'auxiliaires chiraux :
 - Les réactifs naturels qui sont déjà énantiopurs (ils ne comportent qu'un seul énantiomère) et qui peuvent être modifiés tout en préservant leur chiralité
 - Les catalyseurs naturels (enzymes) ou artificiels (métal) qui sont liés à des ligands chiraux

L'auxiliaire chiral oriente la synthèse chimique vers un des énantiomères, il impose la configuration R ou S selon la molécule attendue à la manière d'un « chef d'orchestre » [KAGAN H., 2003].

- Utilisation de phénomènes physiques tels que la lumière polarisée ou les champs magnétiques pour favoriser la formation d'un énantiomère. Cette voie reste aujourd'hui un sujet purement académique car elle est complexe à mettre en œuvre et les rendements obtenus sont généralement faibles.

Une autre voie utilisant des monocristaux du précurseur de la molécule chirale (communément appelé « prochiral ») est en cours d'étude : ces molécules sont mises en contact d'un deuxième réactif et suivant la face du cristal impliqué (les autres faces étant protégées par un polymère), la molécule « prochiral » ne réagit pas du même côté conduisant ainsi préférentiellement à l'un des deux énantiomères. La sélectivité obtenue avec cette méthode n'est pas encore de 100 %, cependant elle permet d'obtenir un des meilleurs excès énantiomériques comparé aux autres approches de synthèse asymétrique [KUHN A. & FISCHER P., 2009].

1.2. Du laboratoire à l'échelle industrielle

Les réactifs chiraux sont employés en quantités stœchiométriques par rapport au substrat. De nombreuses classes de réactifs chiraux très efficaces existent et sont utilisées au laboratoire. H.C Brown (Prix Nobel 1979) utilisa les dérivés du bore comme réactifs chiraux. Un exemple de réactif chiral de Brown est le chlorodiisopinocampénylborane (DipCl). Ce borane est utilisé dans la réduction de nombreuses cétones en alcool ayant des excès énantiomériques compris entre 95 et 99 %. Les deux énantiomères de DipCl sont disponibles commercialement et sont couramment utilisés en synthèse asymétrique [KAGAN H., 2003].

Ce type de réaction peut impliquer la formation de diastéréoisomères. Les diastéréoisomères sont caractérisés par des différences de propriétés physiques et par quelques différences de comportement chimique vis-à-vis des réactifs achiraux et chiraux et peuvent ainsi être séparés par des techniques telles que la cristallisation [PANICO R. & al., 1995].

Cette technique est longue car elle nécessite deux étapes de réactions : une réaction entre l'auxiliaire chiral et les énantiomères et une réaction pour le séparer des diastéréoisomères obtenues après séparation [GABRIEL R.L & SWANSON D.A., 1999]. De plus, étant donné que les réactifs chiraux doivent être en quantités stœchiométriques par rapport au substrat, des quantités importantes de réactifs sont nécessaires. Pour ces raisons, l'utilisation industrielle des réactifs chiraux semble limitée.

A l'inverse, les catalyseurs chiraux sont utilisés en faibles quantités pour produire des grandes quantités de produit désiré. Cette solution est donc celle retenue pour la synthèse à l'échelle industrielle [KAGAN H., 2003].

1.3. La catalyse asymétrique comme méthode de synthèse à l'échelle industrielle

1.3.1. Historique

En 1968, W.S KNOWLES de la compagnie Monsanto (Saint-Louis, USA) montre qu'un catalyseur chiral métallique peut rendre chiral un substrat achiral aboutissant à un produit chiral contenant un énantiomère en excès. Dans le milieu des années 1960, des études sur la synthèse de tels catalyseurs sont réalisées. OSBORN et WILKINSON découvrent le complexe Rhodium $[(PPh_3)_3RhCl]$ utile dans les hydrogénations catalytiques des oléfines et HORNER et MISLOW découvrent un catalyseur pour la préparation de phosphines optiquement actives. Les excès énantiomériques obtenus avec ces catalyseurs sont modestes (de l'ordre de 70 %) et donc inutilisables à grande échelle, cependant la preuve est apportée que ces catalyseurs rendent possible l'hydrogénation catalytique asymétrique [AHLBERG P., 2001].

La première synthèse asymétrique industrielle a été la préparation de la (L)-Dopa chez Monsanto en 1975 par W.S. KNOWLES, utilisant un catalyseur chiral (Figure 12). La réaction utilisée est une hydrogénation asymétrique, qui permet la formation d'acides aminés à partir de déhydroaminoacides ayant de forts excès énantiomériques. Le catalyseur est un complexe de rhodium ayant une diphosphine chirale (dipamp) comme ligand chélateur. La (L)-dopa préparée chez Monsanto est ensuite commercialisée par les laboratoires Hoffmann-La Roche comme médicament antiparkinsonien [KAGAN H., 2003].

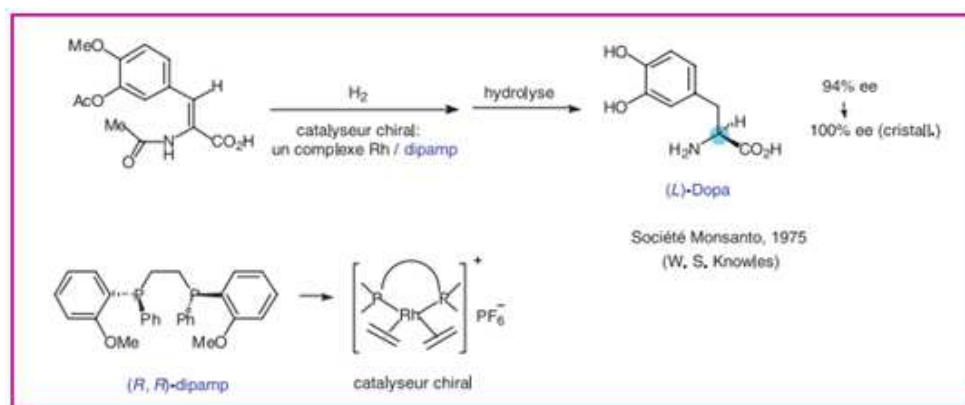


Figure 12 : Synthèse industrielle de la (L)-Dopa

[KAGAN H., 2003]

L'époxydation asymétrique d'alcools allyliques selon la méthode de Sharpless (prix Nobel 2001) est également utilisée dans les synthèses énantiosélectives utilisant un ester de l'acide tartrique qui fait partie d'un complexe de titane comme catalyseur.

Ces exemples laissent entrevoir la grande variété d'auxiliaires chiraux disponibles pour les chimistes désirant effectuer des synthèses asymétriques. Depuis ces années, de nombreux scientifiques se sont penchés sur ces synthèses et notamment sur le développement de nouveaux catalyseurs chiraux pour la synthèse asymétrique à l'échelle industrielle [KAGAN H., 2003].

Le prix Nobel de Chimie 2001 a récompensé trois ténors de la synthèse asymétrique : W.S. KNOWLES (Etats-Unis), R. NOYORI (Japon) et K.B. SHARPLESS (Etats-Unis) dont les recherches se sont principalement axées sur la catalyse asymétrique notamment en hydrogénation catalytique. D'après les chimistes industriels, ce prix récompensait principalement le développement du procédé de synthèse de la L-dopa par W.S. KNOWLES [BLASER H.U. & SCHMIDT E., 2004].

1.3.2. Principe de la catalyse asymétrique en industrie

De façon générale, un catalyseur possède deux propriétés importantes qui justifient son utilisation en industrie : il augmente considérablement la vitesse des réactions chimiques et il n'est pas altéré (à l'inverse des réactifs) [GUINET M., 2012].

En général un substrat prochiral A est traité par un réactif non chiral en présence d'une faible quantité de catalyseur chiral. Deux autres processus compétitifs entrent en jeu pour la formation du produit désiré (exemple : (+)-B) (Figure 13) : la réaction directe du réactif non

chiral avec le substrat qui mène au mélange racémique et la « mauvaise » reconnaissance du substrat par le complexe réactif/catalyseur, qui conduit à la formation du produit non désiré (-)-B. Ce phénomène compétitif modifie la pureté énantiomérique et pour le limiter, il faut $k_2 \gg k_3$ et $k_2[\text{catal}] \gg k_1$.

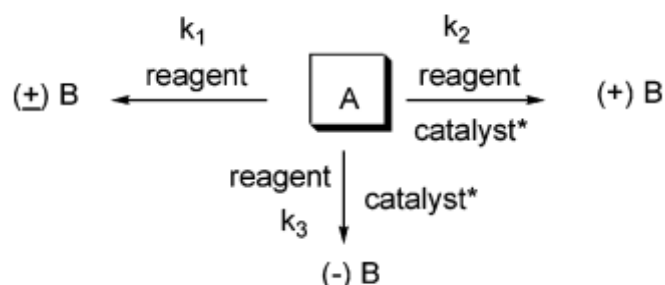


Figure 13 : Principe de la catalyse asymétrique

Au regard de ce phénomène compétitif, le développement de catalyseurs chiraux efficaces s'avère complexe. Le complexe réactif / catalyseur doit être plus réactif avec le substrat A que le réactif seul et doit faire preuve d'une extrême sélectivité et mener préférentiellement ou exclusivement vers un seul énantiomère [FARINA & al., 2006].

On peut alors différencier deux types de catalyseurs : les catalyseurs naturels (enzymes) et les catalyseurs artificiels. Les catalyses utilisant des catalyseurs naturels sont appelées biocatalyses.

1.3.2.1. La biocatalyse

Principe

La biocatalyse utilise des enzymes comme catalyseurs, qui agissent en réduisant l'énergie d'activation de la réaction. Elle peut fonctionner selon deux principes : la résolution enzymatique et la synthèse asymétrique enzymatique. En résolution enzymatique, l'enzyme est combiné avec un mélange racémique. L'enzyme réagit préférentiellement avec un des énantiomères, l'autre énantiomère restant inchangé peut faire l'objet d'une racémisation (transformation en mélange racémique). Le produit final est un mélange entre l'énantiomère non réactif et le dérivé de l'énantiomère actif qui doit ensuite faire l'objet d'une séparation comme par exemple une réaction de précipitation, une extraction [GABRIEL R.L & SWANSON D.A., 1999]. La synthèse asymétrique enzymatique est une réaction d'une molécule prochirale par une enzyme pour former un énantiomère pur de la molécule chirale [NOVASEP (1)].

Application industrielle à la synthèse des statines

Trois gènes de carbonyl réductases ont été isolés de *Candida parapsilosis* et produits de façon recombinante dans *E. Coli*. Ces oxydoréductases démontrent une grande activité catalytique pour produire le (S)-1-phenyl-1,2-ethanediol à partir du 2-hydroxyacetophenone en présence de NADPH (coenzyme). L'énantiomère produit est utilisé dans la synthèse d'Atorvastatine (Lipitor®) et Rosuvastatine calcium (Crestor®).

Cette réaction catalytique est une réaction de réduction du groupement carbonyl, elle est largement utilisée dans la synthèse de principes actifs, notamment pour la production d'alcool chiral, qui sont des composés de base importants pour la synthèse de composés chiraux purs. A partir de cétones prochirales, les carbonyl réductases ont de nombreux avantages notamment en termes de grande énantiosélectivité.

Cependant, l'utilisation de ces enzymes reste modeste à cause de leur forte stéréosélectivité et leur disponibilité. De plus, les recherches sur les mécanismes moléculaires des oxydoréductases sont encore faibles [MONTELIONE G.T., 2011].

1.3.2.2. La catalyse asymétrique utilisant des catalyseurs artificiels

Les catalyseurs chiraux sont généralement constitués d'un métal lié à un ligand chiral. Ce ligand, présent sous une forme énantiomère, permet la formation sélective de l'un des énantiomères du produit de réaction. Ce phénomène démontre l'influence des ligands sur la sélectivité des réactions chimiques [COMMEREUC D., 2003]. Présent dans un environnement asymétrique, le substrat réagit préférentiellement d'un côté plutôt que l'autre, conduisant à un excès d'un énantiomère par rapport à l'autre. Par analogie, lorsqu'on tient une tasse de café, un côté de la tasse est face à nous alors que l'autre côté ne l'est pas. Les deux côtés sont différents et un des côtés est plus accessible que l'autre [McMURRY J.E., 2009].

Avec seulement 75 métaux naturels existants (et dont certains n'ont pas démontré des propriétés catalytiques), le développement se porte sur les ligands.

Les principales techniques de synthèse asymétrique utilisés en industrie pharmaceutique

Mécanisme de l'hydrogénation asymétrique catalytique et catalyseurs

Le mécanisme réactionnel de l'hydrogénation catalytique par le complexe Phosphine Rhodium a été élucidé par HALPERN. Le mécanisme de l'hydrogénation d'une énamide est montré en Figure 14 [AHLBERG P., 2001].

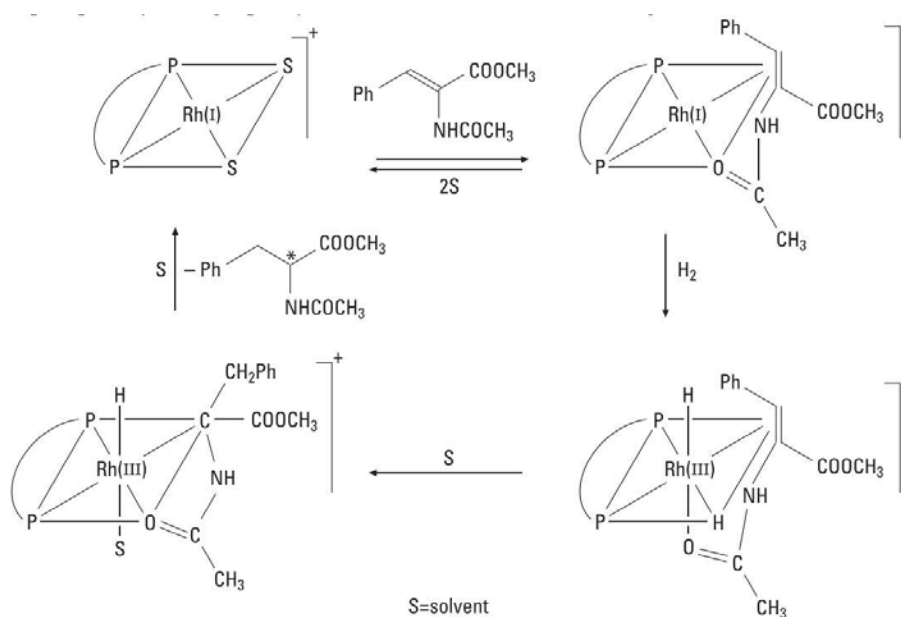


Figure 14 : Mécanisme de l'hydrogénation asymétrique catalytique

En 1980, Noyori et Takaya font la découverte d'une diphosphine chirale particulière, la 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle ou BINAP. Les complexes Rhodium-BINAP sont remarquablement efficaces dans de nombreuses catalyses asymétriques. D'autres avancées sur le BINAP ont conduit à la découverte d'un catalyseur de type Ruthénium-BINAP qui permet de bon rendement et un bon excès énantiomérique (Figure 15).

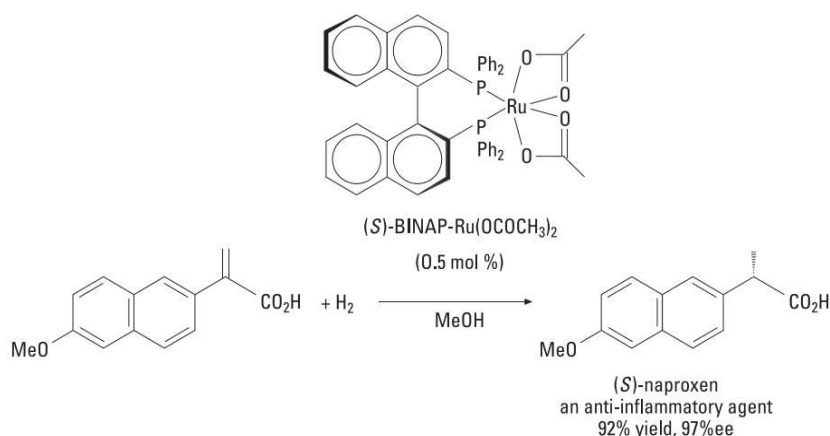


Figure 15 : Hydrogénation catalytique asymétrique à l'aide d'un catalyseur Ru-BINAP (Noyori) conduisant à la formation du (S)-Naproxen (antiinflammatoire) produit avec un rendement et un excès énantiomérique important

[AHLBERG P., 2001]

L'utilisation du Ruthénium au lieu du Rhodium donne des énantiosélectivités plus importantes. L'ajout d'un halogène (Cl, Br, I) au complexe BINAP-Ru donne des énantiosélectivités encore supérieures (Figure 16).

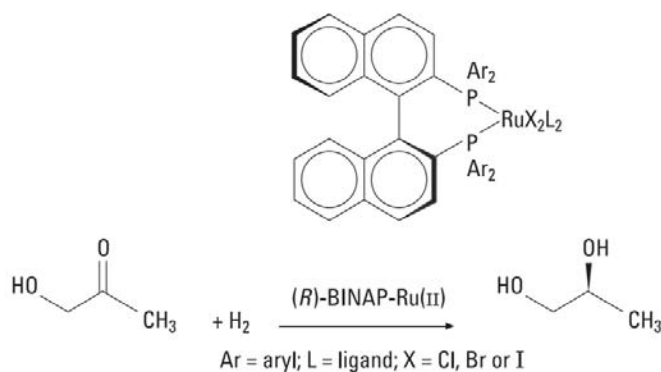


Figure 16 : Hydrogénation catalytique asymétrique à l'aide d'un catalyseur Ru-BINAP halogéné utilisé dans la synthèse industrielle de la lévofloxacine (antibiotique). La pureté énantiomérique est proche de 100 %

[AHLBERG P., 2001]

Les développements de Noyori sur les catalyseurs de l'hydrogénation asymétrique montrent que ces catalyseurs font preuve d'une grande capacité de reconnaissance chirale pour une variété de fonctions chimiques (oléfines et cétones par exemple). L'énantiomère est ainsi

synthétisé efficacement, la catalyse est possible pour des quantités allant de l'ordre de la centaine de mg à plusieurs centaines de kilogrammes [AHLBERG P., 2001].

Aujourd'hui de nombreux catalyseurs asymétriques ont été développés, notamment par Chiral Quest®, leader dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et de la chimie chirale, et permettent la synthèse d'une large gamme de molécules par hydrogénation catalytique. Les principaux catalyseurs développés par Chiral Quest®, à base de Rhodium et de Ruthénium sont présentés en Figure 17).

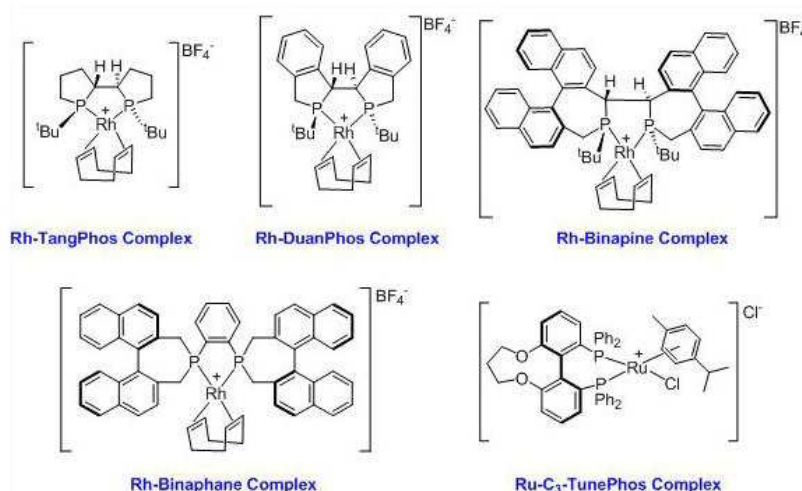


Figure 17 : Principaux catalyseurs commercialisés par ChiralQuest® utilisés dans l'hydrogénation asymétrique

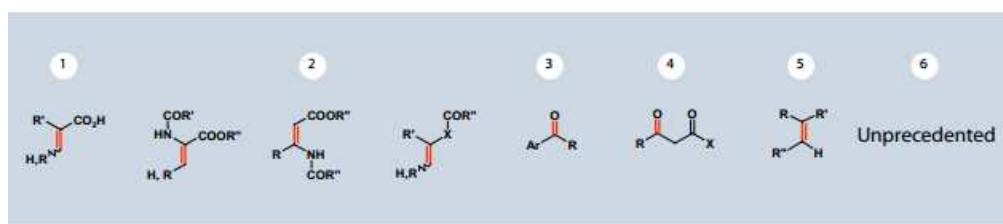
[CHIRALQUEST]

Ces catalyseurs possèdent tous les propriétés suivantes :

- Grande productivité : Ratio Substrat/ Catalyseur > 10 000
- Grande sélectivité : ee > 99 %
- Basse pression < 10 bars
- Utilisable pour une large gamme de substrats [CHIRALQUEST]

Le groupe Solvias, support de la recherche et développement de substances médicamenteuses et de l'optimisation des procédés de fabrication pour les compagnies pharmaceutiques, biotechnologiques et en sciences de la vie, développe de nombreux catalyseurs pour cinq classes de substrats : acide acrylique, des enamides, des cétones, des esters et des oléfines (Figure 18).

Choice of six pre-designed HTS plates for the following general substrate types:



- 1 Acrylic acid. Classic substrate.
- 2 Enamide. Classic substrates including alpha- and beta-dehydroamino acids.
- 3 Simple ketone. Typically methyl aryl ketones, alkyl aryl ketones, and ketones that lack a 2nd transition metal coordinating functional group.
- 4 Classic α - or β -keto ester substrates or close relative.
- 5 Simple olefin. Tri- or tetra-substituted.
- 6 Unprecedented. Substrates that have little or no literature precedent.

Figure 18 : Principaux substrats pour l'hydrogénation asymétrique (Solvias)

Solvias propose également une large gamme de ligands (>700) et de catalyseurs. Les ligands les plus performants sont Josiphos, Walphos, Mandyphos, Taniaphos, Ubaphox (Figure 19).

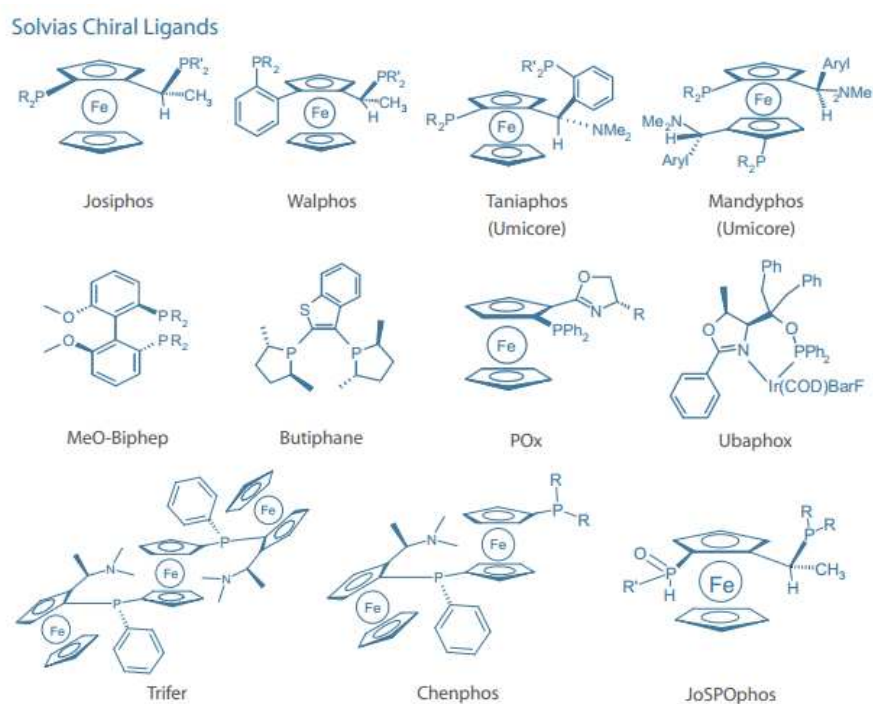


Figure 19 : Large gamme de ligands disponibles pour l'hydrogénation asymétrique

[SOLVIAS]

Mécanisme de l'oxydation catalytique asymétrique (Sharpless)

En parallèle du développement en hydrogénation asymétrique, Barry Sharpless a développé des catalyseurs permettant l'oxydation catalytique. La réaction d'époxydation découverte en 1980 par Sharpless et Kazuki est un exemple remarquable du développement de l'oxydation asymétrique : Un complexe de Titane et d'un sel tartrate énantiopur permet l'époxydation d'alcools allyliques avec une excellente stéréosélectivité. Par exemple, un alcool allylique tel que le géraniol, réagit avec du *tert*-butyl hyperperoxyde (CH₃)₃C-OOH en présence de tétraisopropoxyde de titane et de tartrate de diéthyle (DET). Quand le tartrate (R,R) est utilisé, le géraniol est converti en époxyde (2R,3S) avec une sélectivité de l'ordre de 98 % alors que si le tartrate (S,S) est utilisé, l'époxyde (2S,3R) est obtenu. Dans les deux cas, l'excès énantiomérique est proche de 96 %, donc 4 % du produit obtenu est sous forme de mélange racémique (2R,3S / 2S,3R).

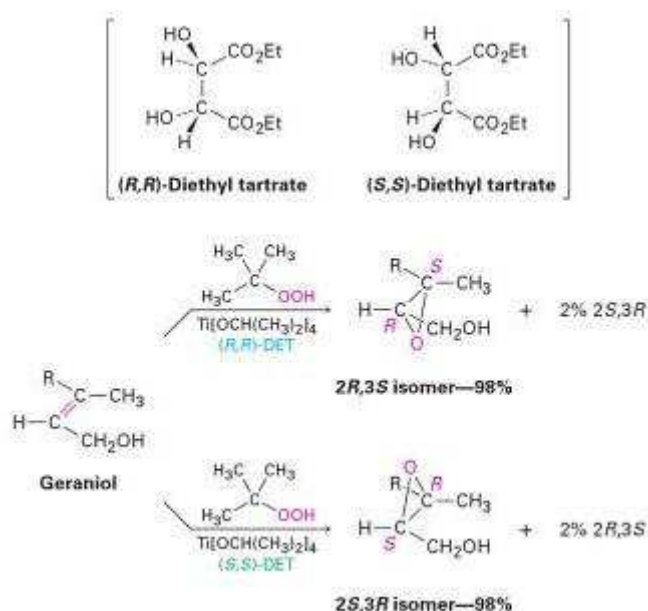


Figure 20 : Epoxydation catalytique du géraniol

[McMURRY J., 2009]

Des productions industrielles de l'ordre de plusieurs tonnes sont possibles notamment pour la formation de (S) - et (R) – glycidol, utilisé dans la fabrication de bêtabloquants en industrie pharmaceutique.

La première tentative d'oxydation asymétrique utilise une pyridine énantiopure comme ligand mais des faibles excès énantiomériques sont obtenus. Cependant des ligands de type

alcaloïdes prouvent leur efficacité en termes de rendements et d'excès énantiomériques plus importants [AHLBERG P., 2001].

Application à la synthèse industrielle de Lévétiracetam

Lévétiracetam ou (S)-(-)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolodine acétamide (Figure 21), composé lévogyre, est utilisé dans le traitement et la prévention de l'épilepsie et d'autres troubles neurologiques. GOWER et al. (1992) ont démontré que la forme dextrogyre de la molécule manquait complètement d'activité.

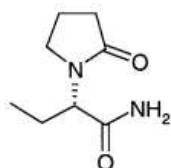


Figure 21 : Formule du Levetiracetam

Un procédé de fabrication industrielle de Lévétiracetam est basé sur une hydrogénation asymétrique (Figure 22).



Figure 22 : Procédé de fabrication industrielle du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique

Un autre procédé d'hydrogénation asymétrique (Figure 23) est efficace pour la synthèse de Lévétiracetam à partir de composé (3) avec formation d'acides et esters de formule (4). L'ester de formule (4) est alors directement converti en Lévétiracetam par aminolyse.

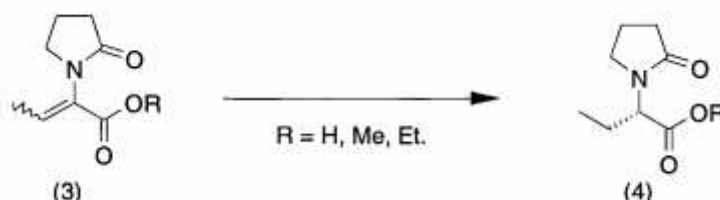


Figure 23 : Autre procédé de fabrication industrielle du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique

Le désavantage de cette aminolyse est la possibilité de racémisation du produit désiré comme décrit en Figure 24.

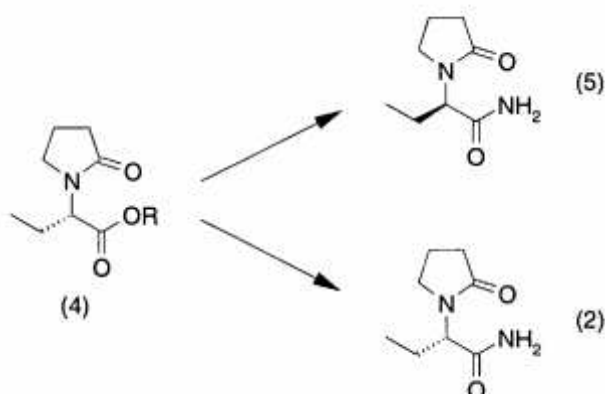


Figure 24 : Racémisation lors de l'étape d'aminolyse du procédé de synthèse du Levetiracetam par hydrogénation asymétrique

De plus, le temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion raisonnable est généralement long. Ce temps peut cependant être diminué par augmentation de la température de la réaction, mais cette augmentation de température favorise également une racémisation importante. C'est pourquoi un procédé industriel viable sans ces désavantages est désirable avec par exemple une étape d'aminolyse non racémisante [ATES C. & al., 2003].

La synthèse de Lévétiracetam est réalisée chez UCB par exemple par hydrogénation asymétrique avec une étape d'aminolyse non racémisante.

2. Obtention d'énantiomères purs par chromatographie chirale

2.1. Principe général de la chromatographie chirale

2.1.1. Généralité sur la chromatographie

Les méthodes chromatographiques sont fondées sur la différence de distribution des espèces entre deux phases non miscibles, l'une dite stationnaire (silice vierge ou greffée, polymère moléculaire ou échangeur d'ions), l'autre mobile (solvant pur ou mélange de solvant). La séparation des solutés dans un mélange est assurée par la progression de ces solutés à des vitesses différentes dans la colonne suivant leur affinité pour la phase stationnaire.

2.1.2. La règle des trois points (Règle de Dalglish)

La séparation chirale des énantiomères repose sur la formation de complexes diastéréoisomères entre le mélange racémique et un sélecteur chiral : deux énantiomères sont séparés si au moins trois interactions (dont une de nature stéréosélective) simultanées ont lieu entre un énantiomère et le sélecteur chiral. La stéréosélectivité dépend de la différence de stabilité des diastéréoisomères ainsi formés. Cette règle des trois points est schématisée en Figure 25.

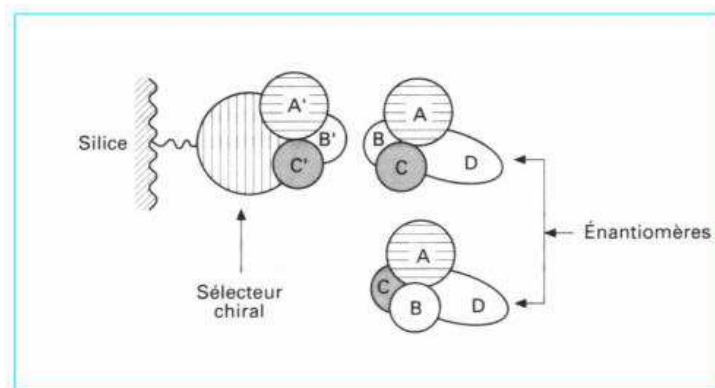


Figure 25 : Modèle des trois points d'interaction selon la règle de Dalglish

[CAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001]

2.1.3. Les méthodes de base de séparation chirale

La séparation chirale repose sur la formation de diastéréoisomères :

- par dérivation pré-colonne et séparation dans un système achiral,
- labiles dans la phase mobile par ajout d'un (ou plusieurs) sélecteurs chiraux,

- labiles à la surface de phase stationnaire chirale (PSC).

Les deux premiers principes sont utilisés uniquement en chromatographie analytique, seule l'utilisation de phases stationnaires chirales est retrouvée en chromatographie préparative à l'échelle industrielle.

2.1.3.1. Principe de la formation de diastéréoisomères labiles à la surface de phases stationnaires chirales (PSC)

La séparation repose sur la formation de complexes diastéréoisomères labiles entre chaque énantiomère et la phase stationnaire chirale : la sélectivité de la séparation chirale est alors directement liée à la différence de stabilité des complexes ainsi formés.

Cette méthode en phase liquide est la plus utilisée pour la séparation des énantiomères en industrie pharmaceutique. Cela s'explique par le fait que les séparations se pratiquent à température ordinaire ou à des températures peu élevées, ce qui, d'une part, augmente l'intensité des interactions avec la phase chirale donc la stéréosélectivité et d'autre part évite toute racémisation des solutés [CAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001].

Cette méthode est la méthode de choix pour la séparation d'énantiomères à grande échelle en industrie pharmaceutique.

2.1.3.2. Les phases stationnaires chirales

La première phase stationnaire chirale (PSC), conçue par Pirkle et al., est apparue sur le marché en 1981 et actuellement environ 70 phases sont commercialisées. On peut classer ces phases stationnaires chirales selon la structure chimique des sélecteurs chiraux et les mécanismes de reconnaissance chirale mis en jeu (Figure 26) [CAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001].

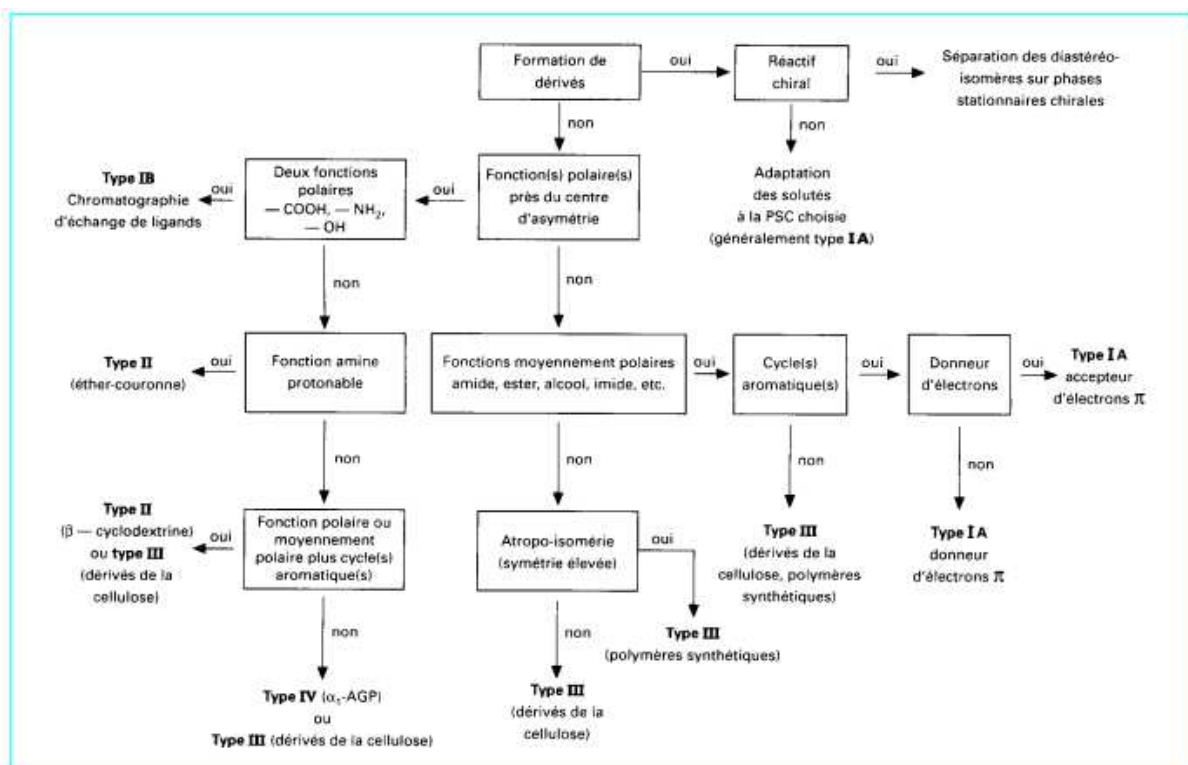


Figure 26 : Guide de sélection des phases stationnaires chirales

[CAUDE M. & BARGMANN-LEYDER N., 2001]

La première phase stationnaire chirale conçue par Pirkle et al. est apparue sur le marché en 1981. On peut classer ces phases stationnaires chirales en quatre groupes selon la structure chimique des sélecteurs chiraux et les mécanismes de reconnaissances chirales mis en jeu.

CHIRAL TECHNOLOGIES, filiale du groupe Daicel, est le principal fournisseur de produits pour les chromatographies énantiosélectives. Pour les chromatographies préparatives, ses phases stationnaires chirales sont constituées de billes de silice de forme sphérique associées à un sélecteur chirale de type polysaccharidique (dérivés de l'amylose ou de la cellulose).

Au début des années 1980, les premières phases stationnaires développées par CHIRAL TECHNOLOGIES sont de type « coated » : les polysaccharides sont « déposés » sur les billes de silice. Les principales phases stationnaires chirales de ce type retrouvées dans l'industrie sont CHIRALPAK AD®, CHIRALPAK AS®, CHIRALCEL OD® et CHIRALCEL OJ®, disponibles avec des particules de silice de 20 µm de diamètre pour les applications à grande échelle. Les interactions de liaison entre les billes de silice et les polysaccharides sont alors faibles et le risque de décrochement du sélecteur chirale par le solvant existe. Ces

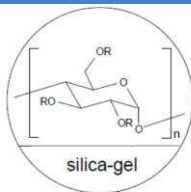
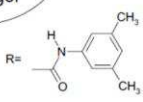
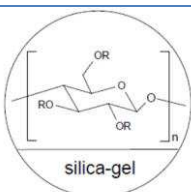
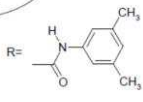
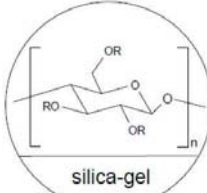
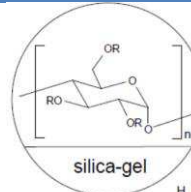

phases stationnaires sont uniquement compatibles avec une faible gamme de solvants : alcools, alcanes, acétonitrile et leur mélange ou des solutions aqueuses contenant des alcools ou de l'acétonitrile. Or la limitation dans le choix des solvants est un désavantage car un solvant permet d'optimiser la résolution et pour la préparation à grande échelle, une solubilité suffisante de l'échantillon est nécessaire pour obtenir une grande productivité [CHEN X. & al., 2007].

Pour répondre aux besoins des industriels en termes de robustesse du procédé et de compatibilité de solvants, des phases stationnaires chirales de type immobilisées ont été développées : le sélecteur chiral est immobilisé sur la silice (liaison avec des fortes interactions). Les phases stationnaires chirales polysaccharidiques immobilisées disponibles sur le marché sont : CHIRALPAK® IATM, CHIRALPAK® IBTM et CHIRALPAK® ICTM [CHIRAL TECHNOLOGIES INC].

Les motifs chimiques de ces phases sont résumés dans le Tableau IV.

Tableau IV : Nature des principales phases stationnaires chirales utilisées en industrie pharmaceutique pour la chromatographie chirale (Daicel, Chiral Technologies)

[CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE]

| Nom de la phase stationnaire chirale | Type de phase | Motif chimique |
|--------------------------------------|---------------|---|
| CHIRALPAK AD® | « Coated » |  silica-gel |
| CHIRALPAK IA® | Immobilisée |  R= |
| CHIRALCEL OD® | « Coated » |  silica-gel |
| CHIRALPAK IB® | Immobilisée |  R= |
| CHIRALCEL OJ® | « Coated » |  silica-gel |
| CHIRALPAK AS® | « Coated » |  silica-gel |
| CHIRALPAK® IC™ | Immobilisée |  R= |

Une comparaison des performances des phases stationnaires « coated » et immobilisée a été réalisée au laboratoire pour la séparation de 48 composés sur les différents types de

phase (THUNBERG L. & al., 2008). La plupart de ces composés ont été plus fortement retenus sur la phase stationnaire immobilisée Chiralpak IA que sur la phase stationnaire coated Chiralpak AD-H avec la phase mobile 20 % 2- propanol dans l'heptane. La majorité des composés racémiques étaient également mieux séparés (meilleure résolution) avec la phase Chiralpak IA qu'avec la phase Chiralpak AD-H. De plus, la possibilité d'utiliser une large gamme de solvants dans la phase mobile peut être un avantage et peut conduire à des améliorations des interactions entre le sélecteur chiral et les énantiomères. L'utilisation de solvants aprotiques comme l'éther peuvent permettre d'obtenir des plus grandes énantiosélectivités comme dans le cas de la Kétamine sur la phase chirale Chiralpak IA. Finalement, le principal avantage des phases stationnaires chirales immobilisées n'est pas seulement la possibilité d'améliorer l'énantiosélectivité mais également la capacité à sélectionner la phase mobile appropriée qui permet une grande solubilité au mélange racémique pour être séparé. Ces phases permettent d'augmenter la productivité (kilogramme / kilogramme de phase stationnaire chirale/jour) des séparations à grande échelle.

Grâce à leur large sélectivité, leur résistance dans le temps et leur grande capacité de charge, ces phases stationnaires chirales sont devenues les plus largement utilisées dans les chromatographies énantiosélectives.

Application à la synthèse industrielle

L'utilisation des phases stationnaires chirales en séparation chirale est aujourd'hui largement utilisée dans les procédés industriels continus pour la fabrication d'énantiomères. Ces procédés continus utilisent un système multicolonne, tels que le lit mobile simulé et le procédé Varicol®, développé par Novasep (entreprise dédiée à la recherche de solutions innovantes pour les industries qui fabriquent des molécules synthétiques et des biomolécules). Ils permettent la séparation d'un mélange racémique en composés dextrogyre et lévogyre. L'énantiomère non désiré peut faire l'objet d'une racémisation (transformation en mélange racémique), dont le mélange racémique obtenu pourra être réutilisée pour une autre séparation. Cette racémisation permettra de recycler l'énantiomère non désiré [BLEHAUT J. & al., 2001].

De nombreuses autres avancées technologiques sur ce procédé, telles que le développement d'outils informatiques de simulation et le système de recyclage du solvant ont été mises au point pour améliorer ce procédé.

2.2. Développement des techniques de séparation à grande échelle : Généralités

Les séparations chirales à grande échelle sont des techniques chromatographiques d'adsorption utilisant des phases stationnaires chirales.

2.2.1. Les critères de choix de l'adsorbant

Le choix des adsorbants dépend de l'application visée. Cependant, d'une manière générale chaque adsorbant doit répondre à minima à ces critères de qualité :

- Capacité : plus ces capacités sont grandes, plus les productivités sont importantes et moins les coûts d'investissement sont élevés
- Sélectivité : capacités relatives d'adsorption d'un constituant par rapport à d'autres constituants. Plus ces sélectivités sont grandes, plus la séparation sera facile et plus les procédés seront performants au niveau des rendements ou des énergies à mettre en jeu mais aussi des productivités
- Résistances mécanique, chimique et thermique : les adsorbants doivent être résistants à l'attrition, au changement de conditions opératoires (température, pression), aux différentes attaques des différentes impuretés présentes pour assurer des durées de vie satisfaisante
- Coût de fabrication : Le coût des adsorbants peut représenter une part importante de l'investissement global d'un procédé [SUN L-M & al, 2005].

2.2.2. Les critères de choix de l'adsorbeur

L'adsorbeur est l'élément de base dans le dispositif d'adsorption. Il doit maintenir le lit d'adsorbant, limiter les pertes de charge dans le lit et les circuits environnants, minimiser les volumes morts et assurer une bonne distribution des flux fluides à l'entrée et à la sortie de l'adsorbeur. La majorité des adsorbeurs fixes industriels sont cylindriques et disposés verticalement. La circulation des fluides à travers les lits d'adsorbant est souvent verticale en phase liquide, mais peut aussi être radiale ou horizontale dans certaines applications en phase gazeuse [SUN L-M & al, 2005]. Les différentes configurations des adsorbeurs fixes sont présentées en Figure 27.

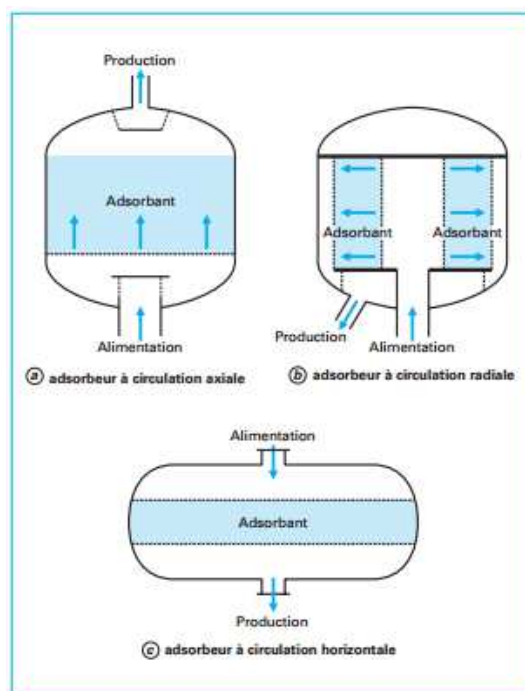


Figure 27 : Configuration d'adsorbeurs fixes

[SUN L-M & al, 2005]

Parmi ces différents types d'adsorbours, l'adsorbours retenu pour les séparations chirales est généralement l'adsorbours de type vertical à circulation axiale. C'est une solution simple et économique, efficace dans les problèmes de maintien du lit et dans les problèmes de volume mort. Il est limité cependant par les pertes de charge dans le système si l'adsorbant est constitué de billes de fine granulométrie ou des vitesses d'écoulement importantes qui peuvent influencer les performances de l'adsorbours (coût de fabrication, volume mort et distribution des fluides).

2.2.3. Des procédés discontinus aux procédés continus

Les procédés discontinus sont des procédés en lots de fabrication ou « batch ». En chromatographie séparative, la représentante des procédés « batch » est la chromatographie liquide haute performance.

Dans les années 1970, la chromatographie liquide haute performance s'est développée pour la séparation préparative de substances en chimie fine comme les énantiomères à l'échelle laboratoire, incluant des fines particules (10-40 μm) de phase stationnaire, et par conséquent des colonnes de faible longueur (20-50 cm) sous fortes pressions (50-100 bars) [BLEHAUT J. & NICOUD R.M., 1998].

Ces méthodes chromatographiques préparatives classiques sont des techniques efficaces mais très coûteuses à l'échelle industrielle. La principale raison est qu'elles conduisent à une forte dilution du produit purifié : Il est souvent nécessaire d'utiliser au moins 100 kg d'éluant pour obtenir 1 kg de produit pur alors que l'éluant constitue une partie importante du coût total de la séparation. De plus la chromatographie est un procédé discontinu avec parfois un temps d'attente de plusieurs heures entre deux injections. C'est pourquoi d'autres techniques de type continu et consommant des quantités de solvant moindres sont aujourd'hui utilisées à l'échelle industrielle comme le lit mobile simulé (LMS) et le procédé Varicol® [NICOUD R.M., 1992] [BLEHAUT J. & al., 1996].

2.3. La fabrication d'énantiomères purs à l'échelle industrielle

2.3.1. Principe général

Alors que les procédés de séparation à l'échelle « batch », discontinus comme la CLHP sont à lit fixe (l'adsorbant ou phase stationnaire est fixe), les procédés de séparation, à l'échelle continue, continus comme le Lit Mobile Simulé et le procédé Varicol® sont à lit « mobile » (l'adsorbant ou phase stationnaire est en « mouvement »). En réalité la phase stationnaire de ces procédés continus est physiquement fixe mais leur mouvement est simulé par l'ouverture périodique de vannes [SUN L-M & al, 2005].

Dans ces systèmes, l'adsorbant est à contre-courant d'un fluide porteur, le fluide porteur entraînera avec lui le composant le plus rapide (composé le moins retenu sur l'adsorbant) et le plus lent (composé le plus retenu sur l'adsorbant) sera entraîné par l'adsorbant. [SUN L-M & al, 2005]. Les énantiomères seront récupérés sur des lignes de sortie appelées extrait (composé le plus retenu, présentant le plus d'affinité pour l'adsorbant) et raffinat (composé le moins retenu, présentant le moins d'affinité pour l'adsorbant).

Une schématisation des procédés de séparation à l'échelle « batch » et industrielle est présentée en Figure 28.

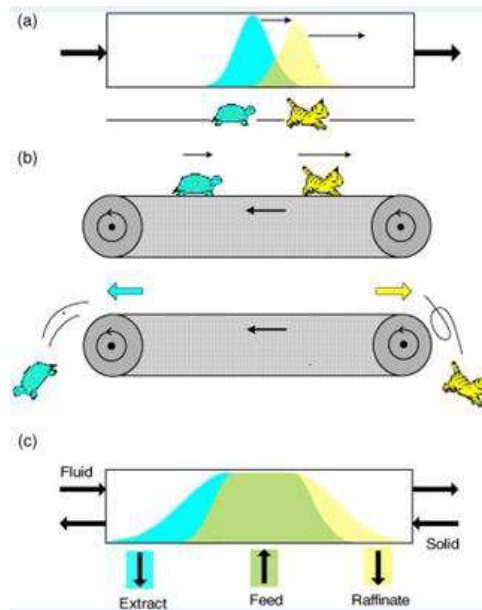


Figure 28 : Principe général de la séparation chirale chromatographique continue.

(a) Analogie avec la chromatographie d'élution

(b) Analogie avec la chromatographie à contre-courant

(c) Représentation schématique de la chromatographie à contre-courant

[RAJENDRA A. & al., 2009]

Un exemple de profil interne de concentration des énantiomères est présenté en Figure 29. Ce profil interne permet de visualiser la séparation à l'intérieur de la colonne.

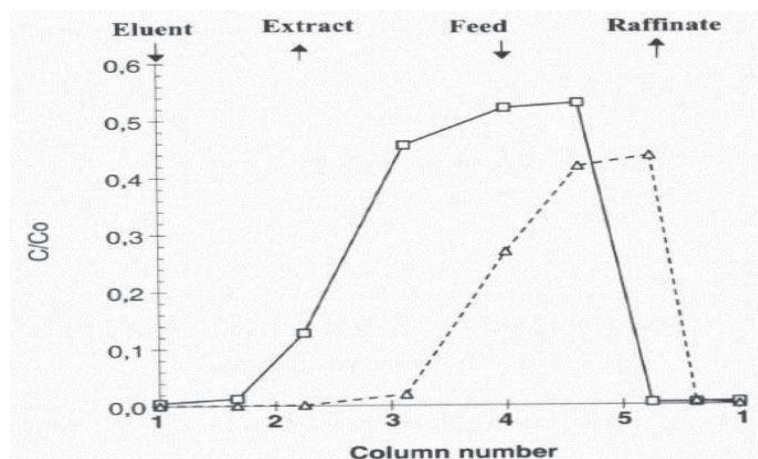


Figure 29 : Profil interne de concentration en séparation chirale : exemple d'une molécule développée par UCB. Trait plein : Enantiomère A ; Trait pointillé : Enantiomère B

[HAMENDE M., 2007]

2.3.2. Le lit mobile réel

Pour bien comprendre le principe du lit mobile simulé, il est important de décrire le fonctionnement d'un lit mobile réel.

2.3.2.1. Principe

Le procédé de séparation à lit mobile réel implique la mise en mouvement d'un adsorbant, qui présente une affinité pour un des deux énantiomères. Cet adsorbant s'écoule à contre-courant des différents fluides (Figure 30).

On distingue quatre zones dans ce type de système délimitées par la position des lignes d'entrée et sortie :

- Zone 1 : entre la ligne d'entrée de l'éluant et la ligne de sortie de l'extrait
- Zone 2 : entre la ligne de sortie de l'extrait et la ligne d'entrée de l'alimentation (mélange à séparer)
- Zone 3 : entre la ligne d'entrée de l'alimentation et la ligne de sortie du raffinat
- Zone 4 : entre la ligne de sortie du raffinat et la ligne d'entrée de l'éluant

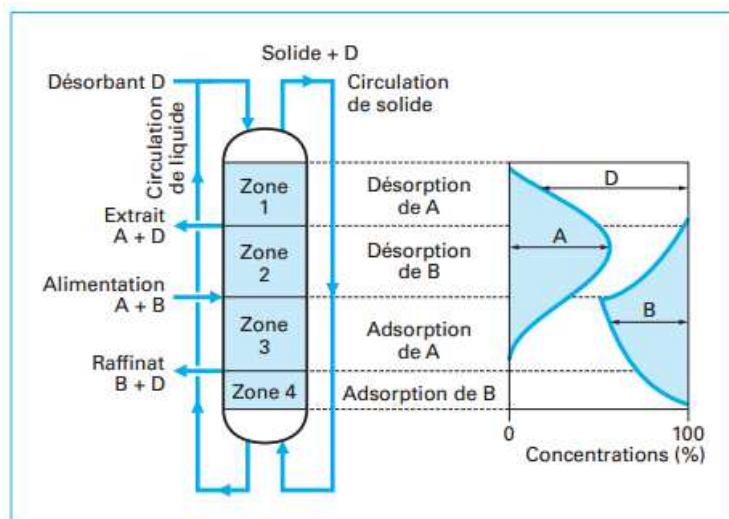


Figure 30 : Séparation d'un mélange binaire A+B (A, composé le plus adsorbé) par le procédé de lit mobile à contre-courant

[SUN L-M & al, 2005]

Pour un mélange binaire A+B à séparer dont le composé A est le composant le plus fortement adsorbé (composant lent) :

- L'alimentation binaire A+B est introduite entre les sections 2 et 3
- Le solide entraîne le composant le plus fortement adsorbé A
- Le fluide porteur ou solvant entraîne le composant le moins fortement adsorbé B
- Un raffinat contenant le composant B dans le solvant est soutiré entre les sections 3 et 4
- On soutire un extrait entre les sections 1 et 2 contenant le composé A [SUN L-M & al, 2005]

2.3.2.2. Du lit mobile réel au lit mobile simulé

En lit mobile réel, l'écoulement en contre-courant est difficile à mettre en œuvre et l'adsorbant résiste en général peu au phénomène d'attrition. L'attrition est un phénomène mécanique qui consiste en l'usure de la surface des particules solides suite à un choc ou à un frottement et se traduit par la libération de très fines particules. Ce phénomène implique de remplacer régulièrement l'adsorbant et d'éliminer les éventuelles fines particules, appelées « fines », produites lors de la circulation. Ces « fines » devront être également éliminées du produit final. Ces contraintes imposent des critères supplémentaires de qualité de l'adsorbant et augmente le coût.

Industriellement, on retrouve peu d'application du lit mobile réel du fait de l'attrition excessive de l'adsorbant. Seule la récupération de Carbone Organique Volatile (COV) avec des adsorbants polymères (DOWEX, Dow Chemical) utilise cette technique [SUN L-M & al, 2005].

Pour éviter les problèmes d'attrition des adsorbants, des systèmes à lit mobile simulé (Lit Mobile Simulé – LMS et Varicol®), dans lesquels l'adsorbant est fixe, ont été développées [SUN L-M & al, 2005] bien que les performances du lit mobile vrai et lit mobile simulé soient équivalentes [BLEHAUT J. & NICOUD R.M., 1998].

2.3.3. Lit mobile simulé

2.3.3.1. Historique

La technologie du lit mobile simulé est née dans les années 1950 et était principalement utilisée dans la production à grande échelle de composés dans le domaine de la pétrochimie

(UOP, Company Américaine d'Engineering : séparation des dérivés du pétrole, purification de p-xylène [BLEHAUT J., CHARTON F., NICOUD R-M., 1996]) et du sucre avec la purification du fructose. Cependant des séparations dans les années 1980 ont été développées dans le domaine pharmaceutique et plus généralement dans le domaine de la chimie finie, cosmétique et parfumerie [CHARTON F. & NICOUD R.M., 1995] [BLEHAUT J. & al., 1996].

Les principales étapes du développement du lit mobile simulé (SMB – Simulated Moving Bed en anglais), sont résumées en Figure 31.

| Time | State of SMB in the pharmaceutical industry | Key issues facing researchers and industry | Key developments |
|---------------------|---|---|---|
| Up to early 1990s | SMB technology yet to be adopted by the pharmaceutical industries. | Need for rapid design methodologies. | SMB technology available for large-scale petrochemical/ sugar separations [22] and [23]. |
| | | Fundamental understanding of the process. | Development of design methods using McCabe–Thiele methods [23]. |
| | | Non-availability of reliable equipment, e.g. pumps, switch valves etc. for small scale operation. | Development of simulated moving bed reactors [165]. |
| | | | Development of PowerFeed process [145]. |
| Early 1990s to 2000 | First industrial examples of enantiomer separations appear in the open literature [27]. | Need for robust design methods. | Development of design tools: Triangle theory [47] and [48], Standing wave theory [74]. |
| | Pharmaceutical industries take serious note of SMB [166] and [167]. | SMB process validation, regulatory issues, confidence of the health authorities. | Demonstration of Supercritical fluid simulated moving bed (SF-SMB) [132]. |
| | First SMB installed for large scale manufacturing at UCB Pharma [29]. | | Demonstration of gas chromatography SMB (GC-SMB) [116]. |
| | | | Concepts of hybrid separations e.g. SMB-crystallization [160]. |
| 2000 till date | Major pharma companies start using the SMB [12]. | Need for optimization tools and robust control algorithms. | Development of novel configurations, e.g. Varicol [140], Modicon [154], Partial feed [147]. |
| | Blockbuster drugs with APIs obtained through SMB enantioseparation appear in the market [32]. | Need for better stationary phases. | Development of robust control schemes [104]. |
| | Lexapro, manufactured using SMB, is approved by FDA [30]. | Environmental concerns and need for solvent reduction. | Extension of Triangle Theory to generalized Langmuir isotherms [59]. |
| | | | Design methodology for reduced purity requirements [53]. |

Figure 31 : Les étapes du développement du lit mobile simulé (SMB en anglais) en industrie pharmaceutique

[RAJENDRA A. & al., 2009]

Ainsi, le développement des techniques chromatographiques continues en industrie pharmaceutique a mis de nombreuses années. UCB Pharma en Belgique fut la première compagnie à acquérir le lit mobile simulé pour la fabrication d'un intermédiaire pharmaceutique sous forme d'un énantiomère pur en 1997. La FDA a inspecté la première installation commerciale de lit mobile simulé à Arklow, en Irlande pour un procédé Honeywell intermédiaire en 2000. Aujourd'hui, il y a au moins sept procédés de chromatographie multicolonne utilisés pour la synthèse de principes actifs en industrie pharmaceutique (Figure 32).

| Product | Manufacturer | Location | Phase |
|------------------------------|-----------------------------------|----------|---------------|
| Unspecified API (6) | UCB Pharma | Belgium | n/a |
| Escitalopram (Lexapro) (7) | H. Lundbeck (Forest Laboratories) | Denmark | Marketed 2002 |
| Levetiracetam (Keppra) (8) | UCB Pharma | Belgium | Marketed 1999 |
| Unspecified | AFC Fine Chemicals | USA | Marketed |
| Sertraline (Zoloft) (9) | Pfizer | USA | Marketed 1991 |
| Armonadafinil (Nuvigil) (10) | Cephalon | USA | NDA |
| Radafaxine (11) | GlaxoSmithKline | UK | II |

Figure 32 : Utilisation commerciale de procédés multicolonne continus en industrie pharmaceutique

[McCORMICK D., 2006]

2.3.3.2. Principe

Le principe de séparation est le même que celui du lit mobile réel. Pour éviter les problèmes d'attrition du lit mobile réel, l'adsorbant est fixe. Le contre-courant est simulé par l'ouverture périodique de vannes d'alimentation (mélange à séparer et éluant) et de soutirage (extrait et raffinat) dans la direction de l'écoulement du fluide [SUN L-M & al, 2005]. Ainsi, les positions des vannes d'entrées/sorties sont changées à intervalles fixes Δt (période de commutation des vannes) (Figure 33 et Figure 34) [LUDEMANN-HOMBOURGER O. & al., 2000]. Ces vannes définissent deux lignes d'entrée et deux lignes de sortie : Vanne d'alimentation du mélange à séparer, vanne alimentation de l'éluant, vanne de sortie de l'extrait (composé possédant le plus d'affinité pour l'adsorbant), vanne de sortie du raffinat (composé possédant le moins d'affinité pour l'adsorbant).

Comme pour le lit mobile réel, on retrouve les quatre zones ainsi que les lignes d'entrée (alimentation et éluant) et les lignes de sortie (extrait et raffinat) (Figure 33 et Figure 34) [SUN L-M & al, 2005].

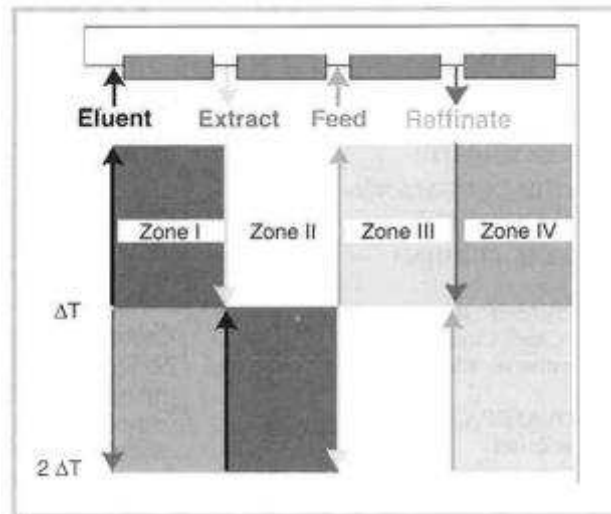


Figure 33 : Définition des zones en lit mobile simulé

[BLEHAUT J. & al., 2001]

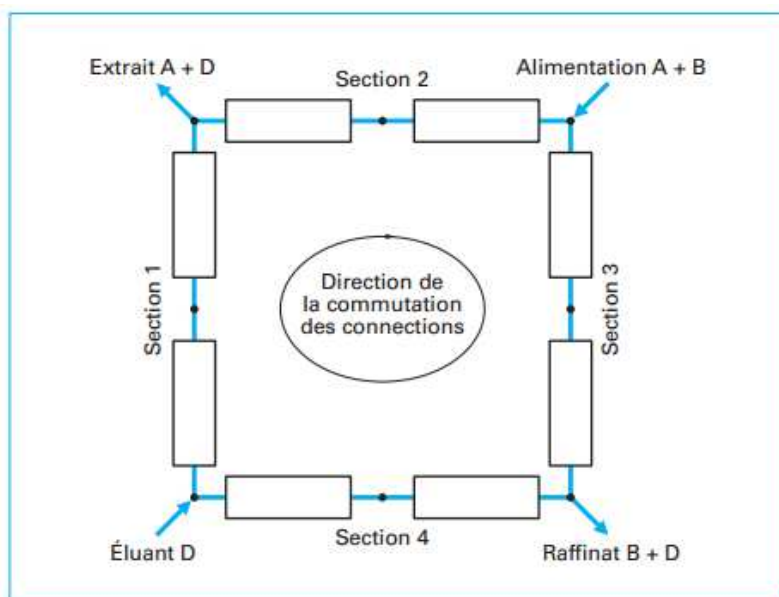


Figure 34 : Principe du lit mobile simulé

[SUN L-M & al, 2005]

Une photographie d'une installation industrielle de lit mobile simulé à 6 colonnes de 800 millimètres de diamètre est présentée en Figure 35.



Figure 35 : Lit mobile simulé à 6 colonnes de 800 millimètres de diamètre

[McCORMICK D., 2006]

Une étude pilote [GUEST D., 1997].a permis de mettre en évidence les performances certaines du procédé du lit mobile simulé par séparation d'une substance médicamenteuse à l'aide d'un dispositif pilote similaire au lit mobile simulé à l'échelle laboratoire. Des productivités et des puretés importantes ont été rapportées pour le procédé du lit mobile simulé. Avec la mise à disposition de logiciels spécialisés appropriés, le procédé du lit mobile simulé a pu développer des systèmes permettant de produire de grandes quantités d'énantiomères (de l'ordre de 1 kg / kg de phase stationnaire / jour) avec des puretés importantes (supérieur à 98 %). Gal & al. (2005) ont conduit une étude de séparation d'énantiomères pharmaceutiques pour évaluer les performances du lit mobile simulé sur une installation au laboratoire (Figure 36) (quatre colonnes de 10 mm de diamètre interne et de 250 mm de longueur, phase stationnaire : Chiralcel OD, Phase mobile : n-hexane-IPA).



Figure 36 : Photographie d'un système de lit mobile simulé de laboratoire à 4 colonnes chromatographiques

[GAL G. & al., 2005]

99,9 % de pureté ont pu être atteints pour le composé désiré au raffinat. Dans les conditions optimales de l'expérience, la pureté obtenue est de 99 %, avec une productivité de 62 mg.g^{-1} de phase stationnaire.jour⁻¹ pour une consommation d'éluant de $5,4 \text{ mL.mg}^{-1}$ de produit désiré.

2.3.3.3. Du lit mobile simulé au procédé Varicol®

Le décalage périodique des vannes à intervalles fixes, impose un nombre de colonnes et une définition des zones fixes. Par exemple, pour un système à 8 colonnes, le nombre de configurations possibles du nombre de colonne par zone est figé (2/2/2/2, 1/3/3/1, 3/1/3/1, 3/1/1/3, 1/3/1/3). Ce manque de flexibilité du lit mobile simulé limite la possibilité de réduction du nombre total de colonnes (coût d'investissement), d'amélioration de la productivité et de diminution de la consommation d'éluant.

Pour ces raisons, un nouveau procédé plus flexible a été créé : le Varicol®. Pour résoudre le manque de flexibilité du lit mobile simulé dû à l'ouverture périodique, à intervalles fixes des vannes, le procédé Varicol® utilise un décalage asynchrone des lignes d'entrée / sortie.

2.3.4. Le procédé Varicol®

2.3.4.1. Théorie

Le principe de base du procédé Varicol® est le même que celui du lit mobile simulé. La seule différence entre ces deux procédés est la fréquence d'ouverture des vannes d'entrée et de sortie du système : Le procédé Varicol® utilise un décalage **asynchrone** des vannes d'entrée et de sortie [LUDEMANN-HOMBOURGER O. & al., 2000] à l'inverse du lit mobile simulé pour répondre à la contrainte liée à la rigidité du lit mobile simulé. Ce décalage asynchrone a pour conséquence la variation en continu des longueurs des zones.

Le procédé Varicol® est un système cyclique : Un cycle correspond au temps nécessaire pour que les lignes d'entrée / sortie retrouvent leur position initiale. Un cycle peut se sous-diviser en périodes (Figure 37) : une période est le temps nécessaire pour commuter toutes les positions d'une colonne.

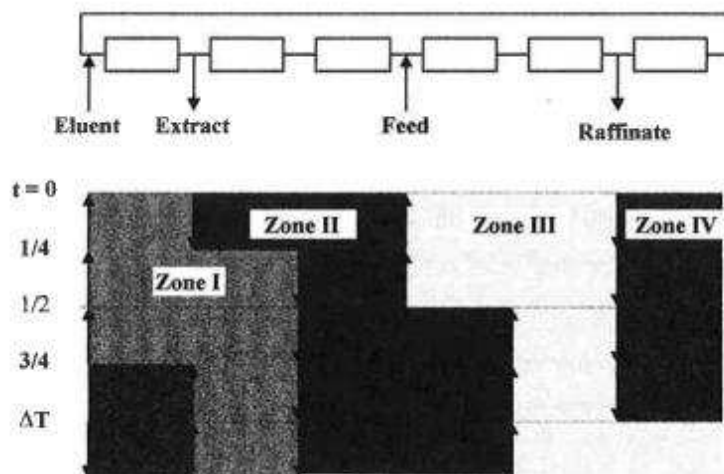


Figure 37 : Configuration d'un système Varicol® à 6 colonnes et mise en évidence de la notion de période Δt

Au cours d'une période, le nombre de colonnes par zone varie (à l'inverse du lit mobile simulé) et pour des raisons pratiques, un nombre moyen de colonnes par zone peut être calculé (Tableau V).

Tableau V : Calcul du nombre moyen de colonnes par zone

| Fraction of the period | Duration | Number of column | | | |
|---|-----------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | | Zone 1 | Zone 2 | Zone 3 | Zone 4 |
| $0 \rightarrow \frac{1}{4}\Delta T$ | $\frac{1}{4}\Delta T$ | 1 | 2 | 2 | 1 |
| $\frac{1}{4}\Delta T \rightarrow \frac{1}{2}\Delta T$ | $\frac{1}{4}\Delta T$ | 2 | 1 | 2 | 1 |
| $\frac{1}{2}\Delta T \rightarrow \frac{3}{4}\Delta T$ | $\frac{1}{4}\Delta T$ | 2 | 2 | 1 | 1 |
| $\frac{3}{4}\Delta T \rightarrow \Delta T$ | $\frac{1}{4}\Delta T$ | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Average number of column | | $N_{c_1} = 1.5$ | $N_{c_2} = 1.75$ | $N_{c_3} = 1.5$ | $N_{c_4} = 1.25$ |

Dans le cas du Tableau V, le nombre moyen de colonnes pour la zone I $\langle N_{c1} \rangle$ est :

$$\langle N_{c1} \rangle = 1 * \frac{1}{4} + 2 * \frac{1}{4} + 2 * \frac{1}{4} + 1 * \frac{1}{4} = 1,5$$

Équation 3 : Calcul du nombre moyen de colonnes par zone en procédé Varicol®

Ce nombre moyen de colonne n'a pas de signification physique réelle contrairement au nombre réel de colonnes par zone en lit mobile simulé et est uniquement introduit par commodité.

Une photographie d'un procédé Varicol® à six colonnes de 1000 millimètres de diamètre est présentée en Figure 38.

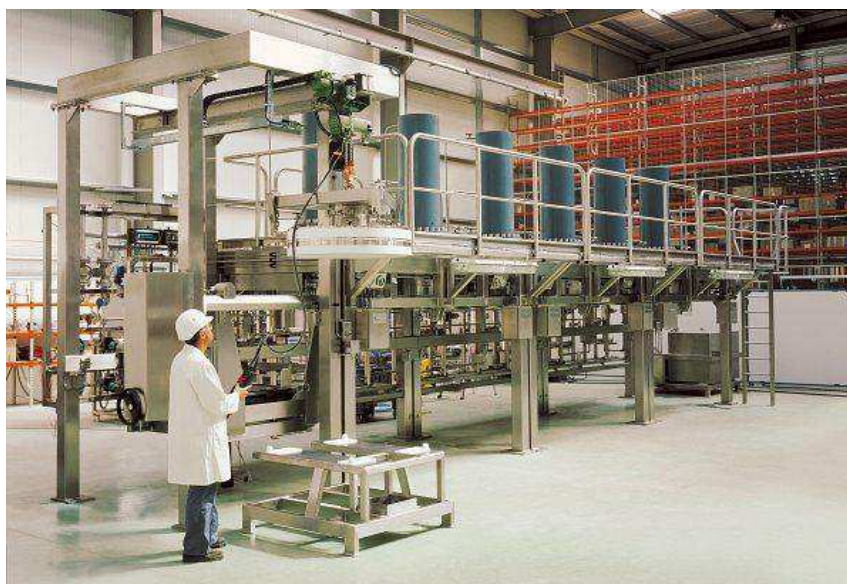


Figure 38 : Installation industrielle de système Varicol® 6-1000 (6 colonnes de 1000 millimètres de diamètres) utilisée par AMPAC Fine Chemicals pour la fabrication d'un principe actif pharmaceutique dans son usine proche de Sacramento (Etats-Unis)

Depuis le développement de la chromatographie continue à l'échelle industrielle, le recyclage du solvant devenait un élément clé à étudier pour permettre d'offrir une séparation à faible coût et respectueuse de l'environnement. C'est pourquoi les installations Varicol® sont pourvues de système interne de récupération du solvant dans des évaporateurs (principe résumé en Figure 39). Ainsi, seule une faible quantité de solvant « frais » est automatiquement ajoutée pour ajuster la composition de l'éluant. Un taux de recyclage de l'ordre de 99,97 % peut être atteint avec ces évaporateurs, comme publié par UCB [NOVASEP (2)] conduisant à une perte faible de 130 mL de solvant « frais » par kilogramme de produit pur formé.

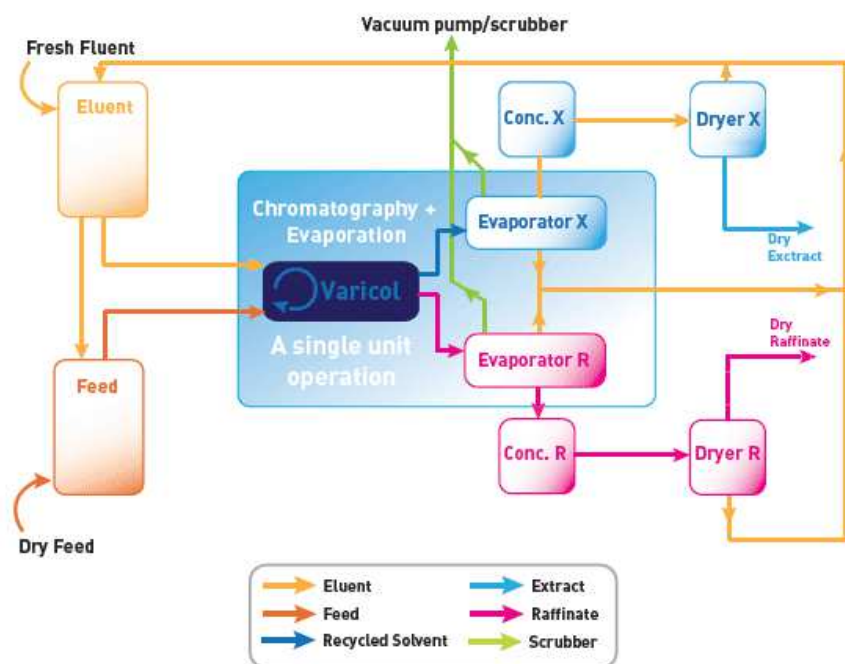


Figure 39 : Principe de l'intégration d'un système de recyclage de solvant au procédé Varicol®

[NOVASEP (2)]

Le schéma du procédé par chromatographie multicolonne est donné en Figure 60.

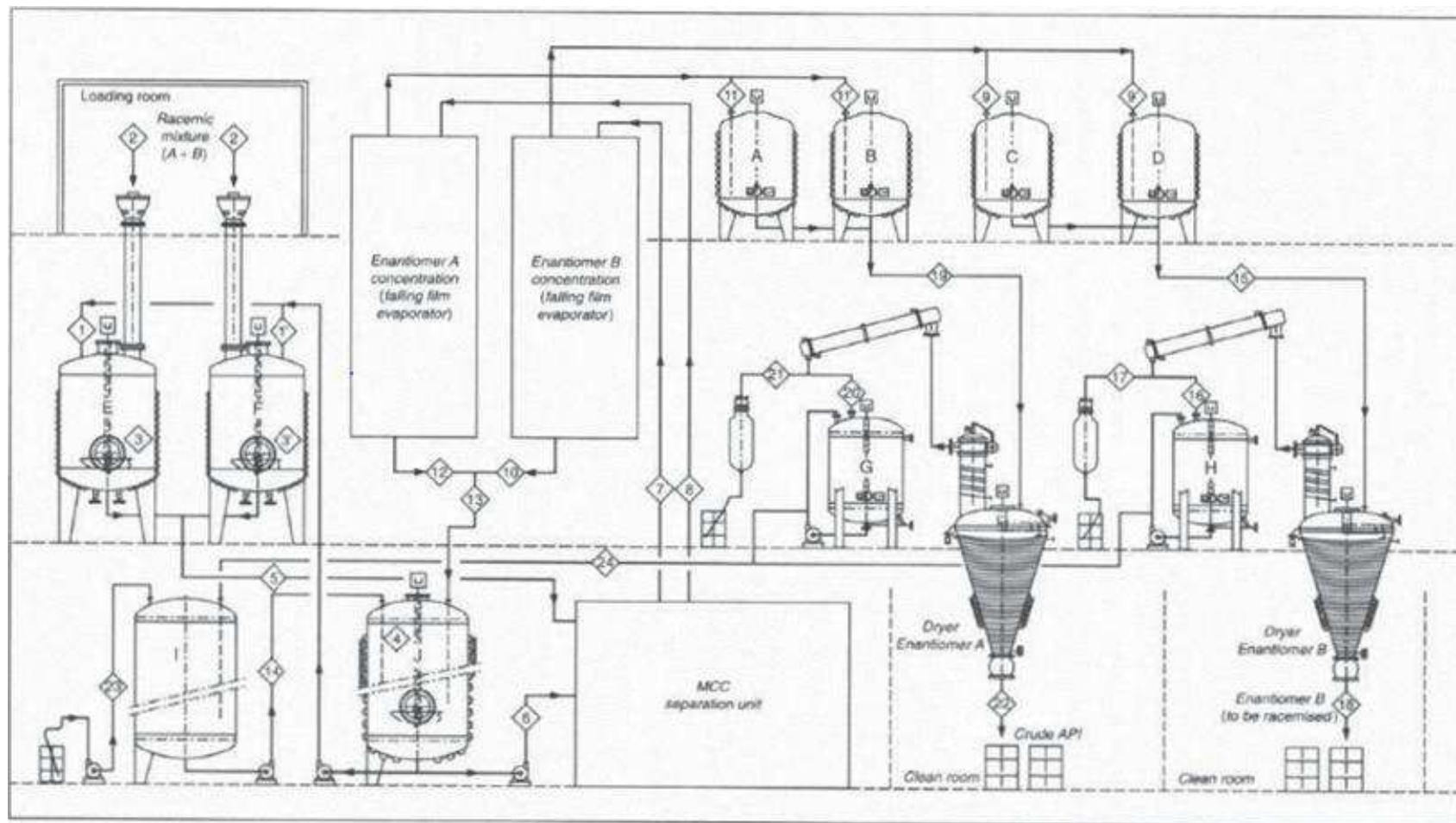


Figure 40 : Schéma de procédé de la chromatographie

A & B : Enantiomer A concentrated solution tank 1 et 2. **C & D** : Enantiomer B concentrated solution tank 1 et 2

E & F : Feed preparation vessels. **G & H** : receivers. **I** : solvent make-up tank. **J** : eluant tank

[HAMENDE M., 2007]

2.4. Application à la fabrication industrielle de lévocétirizine

2.4.1. « Chiral switch » : de la cétirizine à la lévocétirizine

La cétirizine (2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl) éthoxyacétique et la lévocétirizine ((-) - 2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl) éthoxyacétique sont principalement utilisées dans le traitement de la rhinite allergique (saisonnière et persistante) par action antagoniste des récepteurs histaminiques H1.

La cétirizine n'inhibe pas l'activation des mastocytes mais antagonise plutôt l'action de l'histamine relarguée par ces mastocytes après stimulation chimique ou introduction d'antigènes. La cétirizine (dichlorhydrate) est donc un antagoniste des récepteurs périphériques histaminiques H1 de deuxième génération. En plus d'être des inhibiteurs compétitifs de l'histamine, la cétirizine utilise d'autres mécanismes pharmacologiques antiallergiques qui ont conduit à son utilisation dans le traitement de l'asthme bronchique, de la rhinite allergique saisonnière et persistante et de l'urticaire persistante [M GRAY N., 1994].

La lévocétirizine est l'énantiomère (-), lévogyre de la cétirizine, elle est indiquée dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et persistante, des symptômes de l'asthme allergique, de l'urticaire persistante idiopathique, quelques types d'urticaire physiques, et d'autres troubles liés à son activité inhibitrice des éosinophiles. La lévocétirizine est également utile dans le traitement de l'asthme d'origine immunologique également. La lévocétirizine garantit le traitement de ces mêmes maladies et symptômes que la cétirizine, en évitant les effets secondaires comme la sédation et la somnolence, le mal de tête, les gênes gastrointestinales, les effets anticholinergiques, vertiges, arythmie cardiaque et autres effets cardiovasculaires associés par la prise de cétirizine racémique [M GRAY N., 1994]. En février 2001, le médicament est commercialisé pour la première fois en Allemagne. En décembre 2004, l'approbation est étendue à toute l'union européenne.

2.4.2. Fabrication industrielle de la lévocétirizine

UCB, Sanofi-Aventis (aujourd'hui Sanofi) et GlaxoSmithKline (GSK) ont développé et commercialisé l'antihistaminique oral levocetirizine® (Xusal ; Xyal ; GSK-2074687), l'isomère (-) de la cétirizine, qui a été co-développé avec Sunovion Pharmaceuticals (anciennement Sepracor).

2.4.2.1. Méthode de fabrication industrielle de la lévocétirizine : séparation chirale et racémisation

La lévocétirizine (Figure 41), lancée en 2001 par UCB est disponible sous forme de comprimés 5 mg et commercialisé sous le nom XYZAL® aux Etats-Unis, en Angleterre, et en France, et XUSAL® ailleurs en Europe.

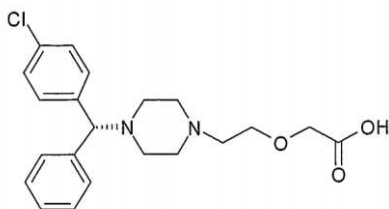


Figure 41 : Molécule de lévocétirizine

[ZELIKOVITCH L., SHAKKED H., 2009]

La lévocétirizine peut être obtenue par les techniques industrielles de séparation chirale chromatographique au moyen de phases stationnaires chirales disponibles sur le marché. Cette séparation est particulièrement performante avec les phases stationnaires chirales de la compagnie DAICEL, de type CHIRALPAK AD, CHIRALPAK AS et CHIRALPAK OD, avec une préférence pour l'utilisation de CHIRALPAK AD. Ce procédé de séparation peut être réalisé en mode « batch », lit mobile simulé ou Varicol®.

Le procédé est particulièrement efficace quand des phases mobiles de type alcool (propanol, isopropanol, de préférence éthanol ou méthanol) ou des mélanges alcool / alcanes (hexane, isohexane, de préférence heptane) sont employées. Les mélanges retenus sont : 5 à 50 % d'isopropanol dans l'hexane ou l'heptane, 5 à 95 % d'éthanol dans l'hexane ou l'heptane, 1 à 10 % de méthanol dans l'isohexane et 0 à 10 % de méthanol, éthanol ou isopropanol dans l'acétonitrile [ATES C., CAVOY E., BOUVY D., 2004].

Par exemple, UCB réalise la séparation de la Lévocétirizine par séparation chirale par chromatographie multicolonne. Un système de recyclage du solvant fait partie intégrante du procédé, ce qui permet une réduction significative du coût du procédé et de l'impact environnemental. La phase mobile chromatographique est partiellement éliminée de l'extrait et du raffinat par évaporation en continu.

Partie III : Compétitivité mondiale

Pour rester compétitif, les méthodes de fabrication d'énantiomères se sont considérablement développées et améliorées au fur et à mesure des années.

1. Les synthèses énantiosélectives

Bien que les premières séparations énantiosélectives à l'échelle laboratoire aient été recensées à la fin du XIX^{ème} siècle, il faudra attendre les années 1950 et 1960 pour le développement de ces techniques à l'échelle industrielle notamment dans le domaine de la catalyse asymétrique. Ainsi depuis le début des années 1970 et suivantes, de nombreuses avancées ont été réalisées en matière de catalyseurs chiraux constitués de métaux de transition notamment tels que Pd, Ru, Rh, Ir, Mn et Ti en combinaison avec des ligands chiraux. Ces catalyseurs chiraux permettent la fabrication de médicaments à l'échelle industrielle (de quelques kilogrammes à plusieurs tonnes) avec une excellente pureté stéréochimique [FEDERSEL H-J., 2012].

1.1. Avantages des catalyseurs asymétriques

1.1.1. Sélectivité

La grande sélectivité des catalyseurs asymétriques est une caractéristique remarquable et essentielle pour leur utilisation en synthèse organique, car ces biocatalyseurs limitent ainsi l'apparition de réactions secondaires. Leur sélectivité et plus particulièrement leur énantiosélectivité, représente un atout essentiel dans une chimie fine de plus en plus sollicitée par la synthèse de molécules chirales sous forme d'un seul énantiomère, et où la précision réactionnelle devient de plus en plus un facteur important de rentabilité et de productivité [AZERAD R., 2002] [ROZZEL J.D., 1998].

1.1.2. Efficacité catalytique

L'utilisation des catalyseurs asymétriques se traduit par des vitesses de réaction importantes. Ces catalyses sont généralement réalisées dans des conditions ambiantes de température et de pression, ce qui renforce l'idée de l'efficacité catalytique remarquable des enzymes. Par exemple, l'hydroxylation stéréosélective des stéroïdes (Figure 42) est difficile à réaliser et nécessite des conditions de température et de pression agressive. Cependant, avec l'utilisation des hydrolases des stéroïdes, cette réaction est possible dans des conditions proches de la température ambiante et avec une grande stéréosélectivité.

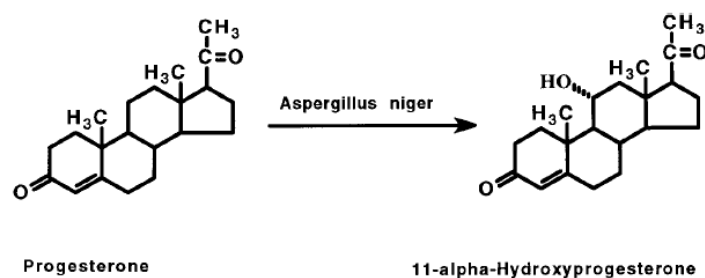


Figure 42 : Hydroxylation stéréosélective de la progestérone

[ROZZEL J.D., 1998]

1.1.3. Respect de l'environnement pour les biocatalyseurs

Les biocatalyseurs dit catalyseurs naturels sont souvent qualifiés d'acteurs importants de la chimie verte car respectueux de l'environnement (à l'inverse des catalyseurs de type métalliques) [AZERAD R., 2002]. Les biocatalyseurs sont constitués d'enzymes donc de protéines et sont donc biodégradables. De plus les enzymes sont généralement utilisées en milieu aqueux, donc une réduction de la consommation de solvant dans le procédé. Enfin, les conditions opératoires douces du procédé (température et pression ambiante) diminuent la consommation d'énergie conduisant à des coûts moins importants et à moins d'émissions de gaz à effets de serre [ROZZEL J.D., 1998].

1.2. Limites et axes d'amélioration

Malgré les avantages des catalyseurs, leur utilisation reste limitée à l'échelle industrielle et n'est pas utilisée comme méthode de premier choix pour la synthèse. Des idées préconçues continuent de limiter son développement pour une application commerciale.

1.2.1. Coût des enzymes et des catalyseurs

Le coût important des enzymes est un fait irréfutable pouvant atteindre des coûts de l'ordre de 100 000 \$ / kg (Figure 43).

| Enzyme | Approx. price in \$/kg |
|------------------------|------------------------|
| Lactic dehydrogenase | 100,000 |
| Porcine liver esterase | 15,000 |
| Penicillin amidase | 10,000 |
| Aspartase | 10,000 |
| Trypsin | 5000 |
| Lipase | 5000 |
| Glucose isomerase | 500 |
| Detergent protease | 250 |
| Glucoamylase | 100 |

Figure 43 : Illustration du prix important des enzymes pour la biocatalyse

[ROZZEL J.D., 1998]

Cependant le coût d'une enzyme ne doit pas être considéré seul en biocatalyse mais avec le coût global de la biocatalyse. Le coût supplémentaire à ajouter est souvent faible par rapport au prix de l'enzyme seul. Par exemple, pour une pénicilline amidase dont le prix est de 10 000 \$ / kg, le coût supplémentaire est de 1 \$ / kg.

Ainsi en comparaison avec le coût des catalyseurs métalliques (Figure 44), le coût important des enzymes en biocatalyse reste à moduler.

| Catalyst | Approx. price in \$/kg |
|---------------------------------------|------------------------|
| BINAP | 40,000 |
| ChiraPhos | 10,000 |
| Platinum | 12,000 |
| Sharpless | 10,000 |
| Pd(Diphos) ₂ | 5000 |
| Rh(PPh ₃) ₃ Cl | 2000 |
| Jacobsen | 1000 |
| Chirald | 500 |
| Raney nickel | 30 |

Figure 44 : Illustration du prix important des catalyseurs métalliques

[ROZZEL J.D., 1998]

De plus, pour pallier le coût élevé des enzymes, des biocatalyseurs formés de microorganismes entiers, considérés comme des « sacs à enzyme(s) » ont pu également être utilisés mais avec réticence malgré leur coût peu élevé et seulement dans les cas où l'enzyme purifiée était inaccessible, en raison de la possibilité d'existence de réactions non souhaitées. Les progrès de la biologie moléculaire permettent actuellement le clonage sélectif de l'activité considérée et sa surexpression éventuelle dans un microorganisme hôte

bien choisi pour sa facilité de culture et sa neutralité vis-à-vis de la réaction considérée. Ces progrès permettent en outre des modifications ou des modulations des activités enzymatiques via des techniques de mutagénèse, conduisant à des enzymes mieux adaptées aux exigences industrielles. Un exemple significatif est celui d'enzymes utiles en biocatalyse provenant de micro-organismes thermophiles (qui ont besoin d'une température élevée pour se développer), donc impossible à cultiver dans des conditions industrielles, dont les enzymes ont pu être transférées et exprimées avec leurs propriétés dans des micro-organismes facilement cultivables en industrie.

Un autre avantage de l'utilisation d'organismes entiers est l'intégration des fonctions de régénération naturelles des enzymes à l'intérieur de la cellule, importantes dans des conditions de fonctionnement industrielles à l'inverse de la régénération avec l'utilisation de catalyseurs non naturels qui doit être considérée [AZERAD R., 2002].

1.2.2. Stabilité et recyclage

Malgré l'efficacité des catalyseurs dans les réactions asymétriques, le recyclage du catalyseur est souvent un frein à son utilisation à l'échelle industrielle. A cause du coût élevé des catalyseurs, des systèmes qui permettent la séparation des catalyseurs chiraux et des mélanges réactionnels avec un taux de recyclage important sont nécessaires. Ces conditions sont difficilement réalisables en catalyse homogène. Un autre désavantage de ces processus catalytiques homogènes est la contamination du produit par les métaux, inacceptable en industrie pharmaceutique. Les catalyses hétérogènes, obtenues par immobilisation des catalyseurs, permettent de résoudre en partie ces problèmes.

L'immobilisation des catalyseurs est la transformation d'un catalyseur homogène en catalyseur hétérogène qui est capable d'être séparé d'un milieu réactionnel et préférentiellement réutilisable plusieurs fois. Le principal but du développement de catalyseurs chiraux immobilisés est de combiner tous les aspects positifs d'un catalyseur homogène (grande activité, grande énantiosélectivité, bonne reproductibilité) avec ceux d'un catalyseur hétérogène (facilité de séparation, stabilité, réutilisation). Selon que la modification est faite sur la structure du catalyseur ou dans le milieu réactionnel, les techniques d'immobilisation peuvent être classées en deux catégories (Figure 45).

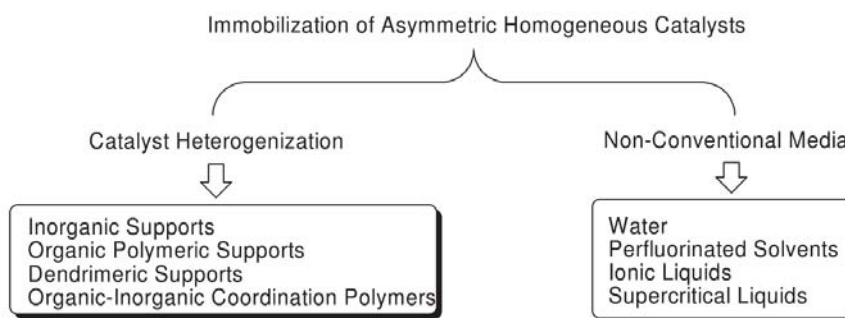


Figure 45 : Immobilisation des catalyseurs asymétrique homogènes

[WANG Z, 2008]

Le plus grand développement dans ce domaine est la synthèse des acides arylpropioniques, actifs dans les médicaments anti-inflammatoires comme Ibuprofène® et Naproxène® (Figure 46).

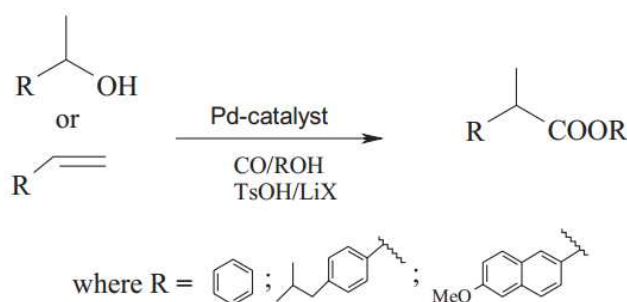


Figure 46 : Catalyse asymétrique homogène pour la synthèse des acides arylpropioniques, présents dans les médicaments antiinflammatoires Ibuprofène® et Naproxène®

Hoechst-Celanese fut le premier à commercialiser un procédé de synthèse l'Ibuprofène® par cette voie, mais le catalyseur $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{aq.HCl}]$ a besoin de conditions opératoires avec de grandes pressions ($>16 \text{ MPa}$) pour obtenir une sélectivité supérieure à 98 %. De récents travaux ont démontré que l'utilisation de complexes Pd-TsOH et LiCl comme promoteur permettaient de travailler à des pressions plus faibles (5,4 MPa)

Le complexe catalytique est généralement dissout dans le milieu liquide, or dans certaines applications, le substrat et / ou les énantiomères peuvent avoir une faible solubilité dans le milieu réactionnel ce qui introduit une hétérogénéité dans le système. La synthèse de la L-dopa par hydrogénation asymétrique de l'acide acétamidocinnamique (Figure 47) est un exemple de ce phénomène dans lequel l'hydrogène est en phase gazeuse avec le substrat

et la L-dopa est partiellement soluble avec le catalyseur et le ligand chiral dans la phase liquide.

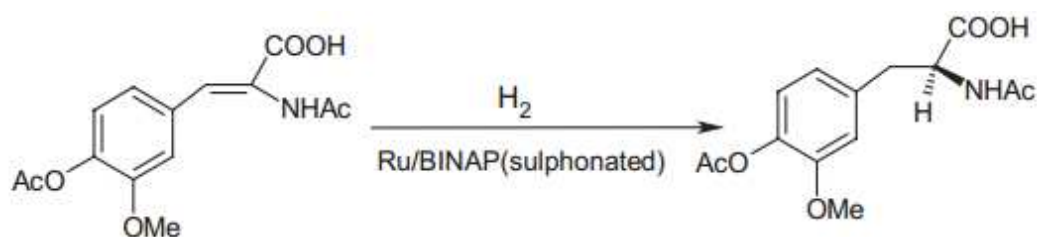


Figure 47 : Catalyse homogène asymétrique pour la synthèse la L-dopa

Cette réaction a lieu en phase liquide à 50°C et 3 atm (pression en hydrogène) entre simultanément l'hydrogène dissout et le substrat en suspension solide en présence d'un catalyseur chiral Rh. Le produit désiré L-dopa précipite pendant que l'énantiomère non-désiré qui est soluble dans la phase liquide, reste exclusivement dans le milieu liquide. Avec une conversion complète du substrat, la L-dopa est produite avec une pureté de plus de 99,99 % d'excès énantiomérique, obtenu par simple filtration pendant que la phase liquide contenant le catalyseur chiral peut être recyclé [CHAUDHARI R.V. & MILLS P., 2004].

En biocatalyse, les enzymes étant solubles dans l'eau et très fragiles, leur purification après usage est généralement difficile surtout à l'échelle industrielle. Pour répondre à ces problèmes de stabilité des enzymes [AZERAD R., 2002], diverses méthodes ont ainsi été mises au point permettant leur réutilisation, une fois la réaction enzymatique achevée. Depuis 1965, la méthode la plus développée est l'immobilisation des enzymes qui consiste à rendre l'enzyme insoluble par un traitement physique ou chimique, doux et sélectif pour éviter une perte trop importante d'activité biologique. L'enzyme ainsi insoluble dans les milieux aqueux (ou immobilisé) peut catalyser en milieu hétérogène notamment pour les synthèses de molécules organiques (médicaments). Le dérivé insoluble est ensuite récupéré par filtration, sédimentation et centrifugation et peut servir à nouveau [BROWN E. & BIELLMANN J-F, 1992]. En effet, les molécules organiques comme les médicaments sont le plus souvent uniquement solubles dans les solvants organiques [AZERAD R., 2002].

La Figure 48 liste des exemples de procédés biocatalytiques utilisant des enzymes immobilisés qui ont montré une stabilité suffisante pour leur fabrication à l'échelle industrielle.

| Biocatalyst | Reported half-life |
|--------------------------|--------------------|
| Aspartase | 6 months–2 years |
| Isomaltulose synthase | 358 days |
| Urocanase | 180 days |
| Fumarase | 180 days |
| Arginine deiminase | 140 days |
| Transaminase | 90 days |
| Penicillin amidase | > 6 months |
| Lactase | 90 days |
| Protease | > 60 days |
| Glucose isomerase (60°C) | > 60 days |
| Tryptophan synthase | 50 days |
| Cyclodextrin glu. trans. | > 45 days |
| Asp.-β-decarboxylase | 45 days |
| Hydantoinase | 30 days |

Figure 48: Demi-vies de biocatalyseurs immobilisés

D'autres inconvénients ont été rapportés : l'emploi à grande échelle des enzymes révèle cependant quelques problèmes : de faibles quantités d'impuretés peuvent inhiber les enzymes, elles peuvent subir une dénaturation thermique ce qui entraîne une perte d'activité et les enzymes peuvent également être inhibées ou dénaturées en présence de solvants organiques. [BROWN E. & BIELLMANN J-F, 1992].

1.2.3. Faible productivité et forte sélectivité des biocatalyseurs

Une limitation des biocatalyseurs, celle-ci plus importante, réside dans la modestie des concentrations en substrats habituellement tolérées : la concentration en substrat est généralement limitée pour permettre la réaction catalytique si bien que ce point en fait un désavantage dans l'utilisation à l'échelle industrielle [AZERAD R., 2002].

L'extrême sélectivité des biocatalyseurs pour des substrats naturels est une caractéristique principale. Cependant il est important de déterminer dans quelle mesure on peut conserver au maximum ces propriétés de sélectivité lorsque l'on s'adresse à des substrats non naturels. Le biocatalyseur idéal serait celui qui présenterait le minimum de sélectivité de substrat tout en conservant ses propriétés énantiosélectives, comme par exemple les lipases qui sont capables d'accommoder une très large variété de familles de substrats dont les structures peuvent être très différentes. Grâce à la disponibilité commerciale de nombreuses lipases et à la simplicité des réactions mises en jeu, ces réactions sont les plus utilisées en synthèse asymétrique [AZERAD R., 2002].

Depuis plusieurs années de nombreux procédés intéressants sont apparus utilisant des hydrolases, des oxydoréductases ou des lyases comme biocatalyseurs pour la synthèse de

principes actifs chiraux. Cependant, l'utilisation des lipases en solvant organiques démontrent d'excellents résultats pour la préparation d'énantiomère seul par hydrolyse enzymatique, transestérification ou aminolyse. Les différentes applications des lipases en synthèse asymétrique comprennent la résolution cinétique de mélange racémique de type alcool, acide, esters ou amines principalement (un exemple est présenté en Figure 49)

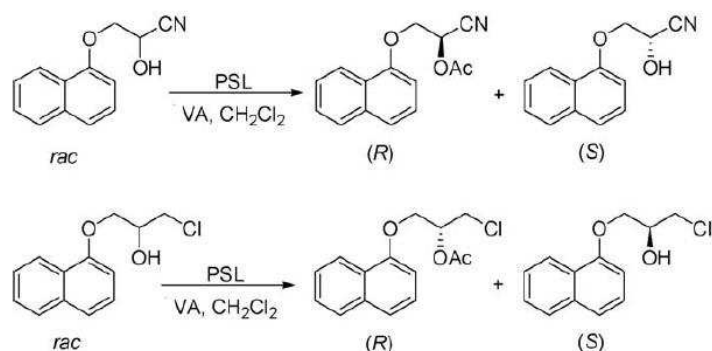


Figure 49 : Résolution cinétique d'alcools intermédiaires pour la préparation du (S)-propranolol

Avec PSL *Pseudomonas cepacia* lipase
[GOTOR-FERNANDEZ V. & al., 2006]

2. La séparation chirale

2.1. Des voies de résolution par cristallisation aux voies de résolution chromatographique

En industrie pharmaceutique, la séparation chirale peut être réalisée par résolution chimique du mélange racémique par formation de sels grâce à un isomère optique de l'acide tartrique, par exemple. L'acide tartrique réagit avec les deux énantiomères pour former des diastéréoisomères, dont les propriétés physico-chimiques sont généralement différentes. Pour cette raison, les diastéréoisomères formés pourront être séparés par cristallisation par exemple.

Cette technique était utilisée pour la synthèse de la lévocétirizine. Cependant les principaux désavantages de cette technique étaient le faible rendement de l'étape de résolution (seulement 12,7 %) et la pureté optique insuffisante des énantiomères obtenus (de l'ordre de 95 %). D'autres intermédiaires de synthèse ont ensuite été testés pour augmenter la pureté optique et le rendement : des puretés optiques supérieures à 98 % ont pu être obtenues.

D'autres désavantages sont apparus au fur et à mesure comme une racémisation du produit désiré et la production de nombreux produits de dégradation. De plus certains procédés employaient des réactifs toxiques. Finalement, après avoir résolu ces problèmes de racémisation et d'utilisation de produits toxiques, le rendement pouvait atteindre 80 % et la pureté optique des énantiomères pouvait être supérieure à 95 % (proche de 100 % parfois), ce qui rendit le procédé industrialisable.

Malgré ces améliorations, le procédé a été abandonné pour être remplacé par la séparation chirale de type chromatographique (lit mobile simulé et Varicol®) qui permet d'atteindre des rendements plus importants [BODSON G. & al., 1995].

2.2. Avantages de la séparation chromatographique

2.2.1. Productivité et rendement

Le procédé Varicol® a développé de nombreux systèmes avec différents nombres de colonnes, de différents diamètres permettant d'obtenir des productivités de plus en plus importantes. Pour des systèmes à 6 colonnes, les productivités obtenues sont résumées dans le Tableau VI.

Tableau VI : Productivité obtenue avec les systèmes Varicol® à 6 colonnes

| Système | Diamètre colonne (mm) | Productivité (kg/jour) |
|--|-----------------------|------------------------|
| Varicol® 6-110 Varicol® 6-150 | 110 150 | 1 à 10 |
| Varicol® 6-200 | 200 | 5 à 50 |
| Varicol® 6-300 | 300 | 10 à 150 |
| Varicol® 6-450 | 450 | 25 à 250 |
| Varicol® 6-600 | 600 | 40 à 400 |
| Varicol® 6-800 | 800 | 70 à 700 |
| Varicol® 6-1000 | 1000 | 100 à 1000 |

A titre d'exemple, en Mars 2006, AMPAC Fine Chemicals (AFC, Rancho Cordova, CA), compagnie avec une large expérience dans la chromatographie multicolonne, mis en place

la production d'un médicament par procédé de lit mobile simulé dans son usine sur Highway 50 en dehors de Sacramento. Le système Novasep à six colonnes chromatographiques de 1000 millimètres de diamètre et de 10 cm de hauteur rempli avec 200 kg de phases stationnaires chirales a été mis en place pour la production commerciale de ce médicament. Ce système tourne en continu en moyenne 300 jours par an. Ainsi son facteur « en-service » (temps en service / temps prévu pour être en service) est supérieur à 95 %. Pendant ce temps, il produit plus de 100 000 kg de produit désiré [McCORNICK D., 2006].

2.2.2. Pureté

Les puretés obtenues sont typiquement comprises entre 95 et 99,5 % en fonction du produit et des spécifications attendues. Cependant sur un procédé Varicol®, si le débit de charge est choisi de manière judicieuse, la pureté obtenue est au minimum de 99 % pour chacune des sorties (extrait et raffinat).

De plus les procédés chromatographiques sont généralement accompagnés d'étape de purification par recristallisation pour augmenter la pureté du produit fini. Dans le cas d'un principe actif pharmaceutique développé par UCB, les étapes de synthèse conduisent à la formation d'un principe actif brut qui est ensuite purifié par recristallisation et ensuite broyé. Deux stratégies de synthèse par chromatographie chirale (new synthesis en Figure 50) ont été comparées en termes de profil d'impuretés, de propriétés physiques, de machinabilité galénique et de propriétés du produit fini.

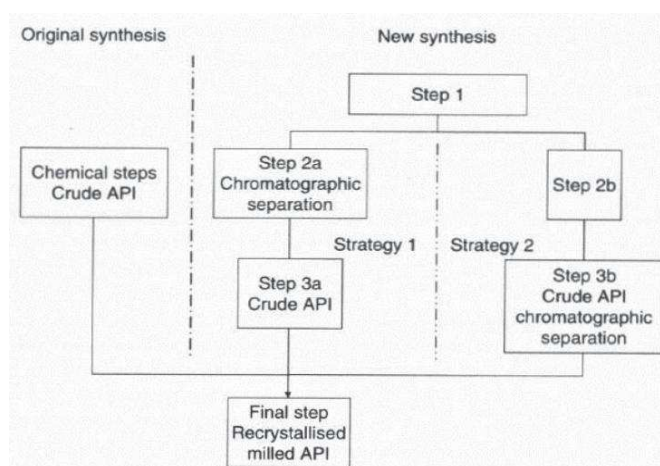


Figure 50 : Stratégies de synthèse d'un principe actif pharmaceutique développé par UCB par une méthode de synthèse par cristallisation dans un sel (original synthesis) et par chromatographie chirale (new synthesis)

Dans les deux stratégies par chromatographie continue (*new synthesis*), l'étape 1 est une étape de synthèse de l'intermédiaire racémique suivie d'une purification et isolation par distillation. Cet intermédiaire, liquide à température ambiante, peut contenir jusqu'à 6 % d'impuretés induites par le procédé. Ces impuretés sont solubles dans la plupart des solvants organiques et peuvent facilement être séparées par chromatographie chirale avec l'utilisation des phases stationnaires disponibles sur le marché et de phases mobiles constituées de solvant organique non exotique (étape 2a). Cependant, l'étape 3a après la chromatographie chirale utilise des conditions qui peuvent causer une racémisation partielle des énantiomères produits. Ainsi cette stratégie ne sera pas retenue en raison de la production d'impuretés induites par le procédé et la possibilité de racémisation partielle.

Dans la stratégie 2, la seconde étape 2b permet de produire une forme cristalline pure, qui est directement le mélange racémique du principe actif désiré. Ce sel a une pureté de plus de 99,5 %, est soluble dans la plupart des solvants organiques et est facilement séparable en chromatographie chirale. L'analyse des impuretés a montré la présence de traces de carbonate de sodium ou d'ions métalliques (impuretés non générés par le procédé) et également la présence de traces d'alcanes (induites par le procédé) à une concentration maximale de 0,01 %. Ces faibles quantités d'impuretés sont néanmoins suffisantes pour causer une racémisation partielle des énantiomères pendant la séparation et l'isolation des énantiomères par évaporation des solvants. Comme ce mélange racémique est le dernier intermédiaire de synthèse avant la substance active, il était nécessaire d'éliminer ces traces par une recristallisation. Cette recristallisation a conduit à un niveau d'impuretés beaucoup plus faible (inférieur à 0,001 %), et avec ce niveau d'impuretés, aucun procédé de racémisation partielle n'a été observé pendant l'étape de purification du produit par évaporation [HAMENDE M., 2007].

2.2.3. Un exemple de productivité, rendement et pureté pour la fabrication d'un énantiomère pur par chromatographie multicolonne continue

Lors d'une campagne de fabrication d'un énantiomère pur par chromatographie chirale, UCB a analysé les résultats de la fabrication en termes de pureté, rendement et productivité. La pureté attendue de l'énantiomère désiré est de 98 %, avec un rendement de 90 % et une productivité spécifique de 1350 g par kilogramme de phase stationnaire chirale par jour. Les résultats sont présentés pour un système Varicol® à 5 colonnes de 1000 mm de diamètre (chromatographie multicolonne continue « MCC 5-1000 » utilisé en mode Varicol®, Figure

51) en fonction du nombre de lots produits lors de cette campagne (Figure 52, Figure 53 et Figure 54).

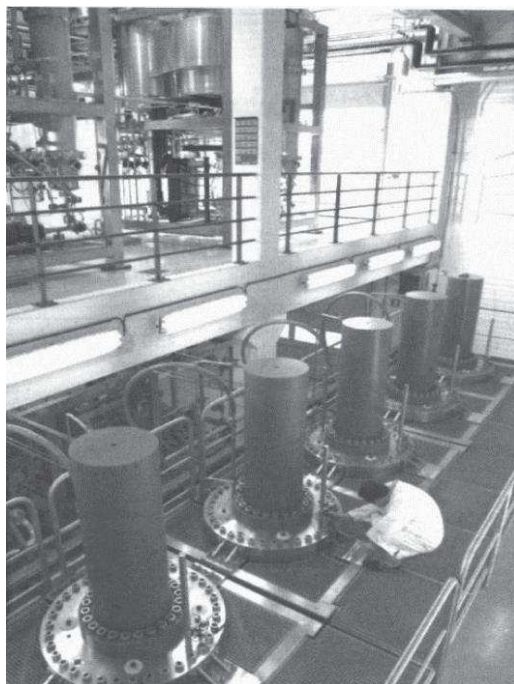


Figure 51 : Photographie d'une chromatographie multicolonne continue « MCC 5-1000 » installée à UCB Pharma (Braine, Belgique)

[HAMENDE M., 2007]

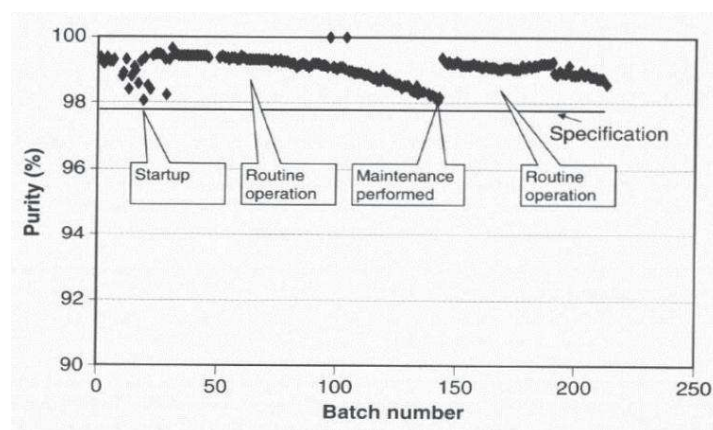


Figure 52 : Pureté du principe actif obtenue après chromatographie chirale continue « MCC 5-1000 » en mode Varicol®

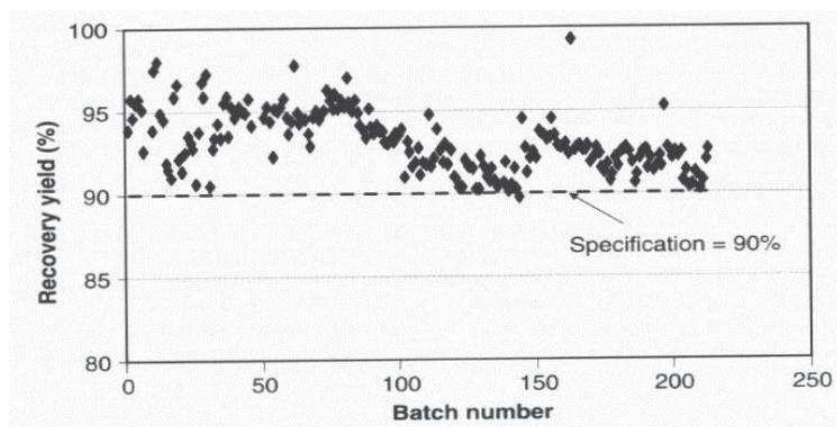


Figure 53 : Rendement de récupération de l'énantiomère désiré obtenu par chromatographie chirale continue « MCC 5- 1000 » en mode Varicol®

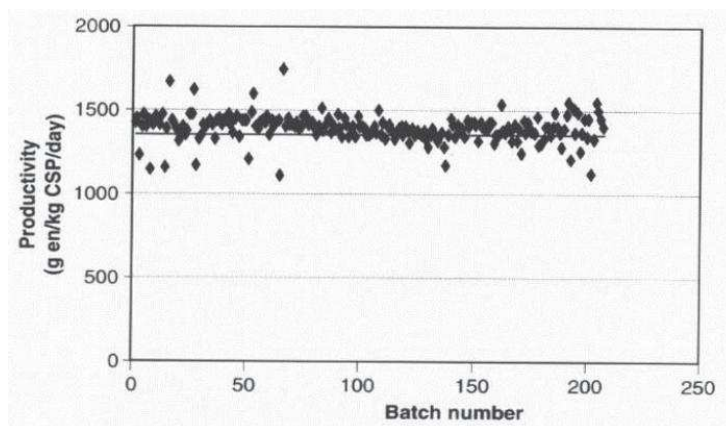


Figure 54 : Productivités obtenues par chromatographie chirale continue « MCC 5- 1000 » en mode Varicol®

[HAMENDE M, 2007]

2.3. Limites et axes d'amélioration

2.3.1. Des processus « batch » aux processus continus

Les séparations chromatographiques conventionnelles (« batch ») utilisent seulement une fraction de la phase stationnaire. L'utilisation de procédés continus comme le procédé du lit mobile simulé augmente considérablement le volume de phase stationnaire utilisé (jusqu'à 50 à 70 % du volume de phase stationnaire totale utilisé) avec une amélioration de la productivité et une réduction de la consommation de solvants [McCORNICK D., 2006].

De plus en procédé « batch », toute la phase stationnaire et l'éluant ne sont pas en contact avec le produit. Pour utiliser au mieux cette phase stationnaire non utilisée et l'éluant pour

améliorer la séparation, le mélange non résolu est réintroduit en début de colonne (Figure 55b). Dans ce cas, les produits séparés peuvent être collectés en continu pendant que le mélange et l'éluant sont injectés continuellement. Ce procédé semi-continu a ensuite été remplacé par un procédé continu avec plusieurs colonnes (chromatographie multicolonne continue) (Figure 55c). Les lignes d'entrées (mélange et éluant) et de sorties (extrait et raffinat) sont déplacées périodiquement d'une colonne dans le sens de l'écoulement du liquide.

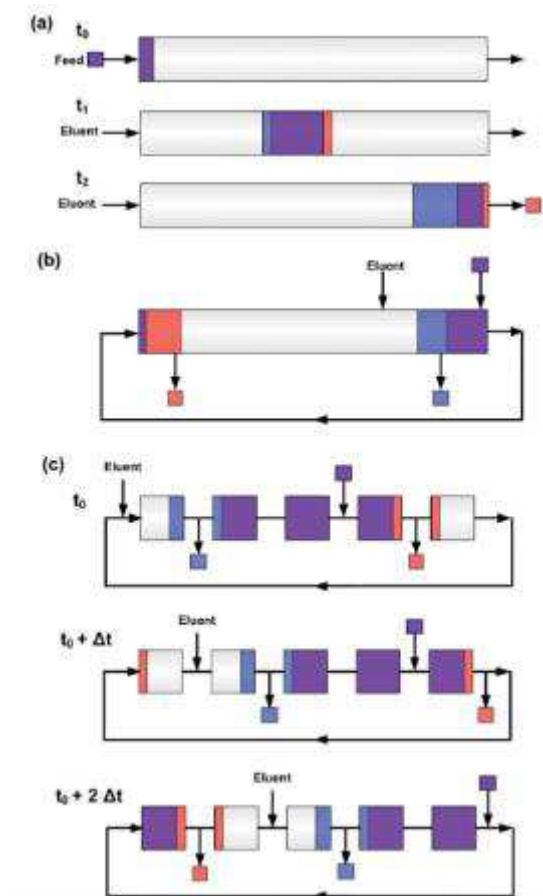


Figure 55 : Du procédé « batch » au procédé continu

Les procédés continus sont plus efficaces que les procédés « batch » car l'utilisation de la phase stationnaire est optimisée et la quantité d'éluant nécessaire pour la purification est significativement réduite. Le débit d'alimentation peut être plus important en continu qu'en « batch », ce qui augmente la productivité globale. Deux procédés de chromatographie multicolonne pour la séparation chirale pharmaceutique existent aujourd'hui sur le marché : le lit mobile simulé et le procédé Varicol®.

Une comparaison entre un procédé « batch » par HPLC et un procédé continu par chromatographie multicolonne a été réalisée par M. Hamende (2007). Les résultats de cette comparaison sont résumés dans le Tableau VII.

Tableau VII : Comparaison d'un procédé « batch » par HPLC et d'un procédé continu par chromatographie multicolonne pour la fabrication d'un principe actif pharmaceutique par chromatographie chirale

| | Productivité (g racémate/kgSP/jour) | Consommation de solvant (L solvant/kg racémate) |
|--|--|--|
| « Batch » preparative HPLC | 720 | 4200 |
| Multicolumn continuous chromatography (MCC) | 1200 | 580 |

Cette comparaison a été réalisée par simulation sur un logiciel de Novasep (Helpchrom, aujourd'hui Licohelp) avec une optimisation des modes « batch » et continus en termes de productivité et de consommation de solvant pour obtenir une pureté de 99 % et un rendement de plus de 90 % en énantiomère désiré avec une pression opératoire maximale. Au vu des résultats de cette étude, la chromatographie multicolonne continue est retenue pour l'utilisation à l'échelle industrielle.

2.3.2. Du lit mobile simulé au Varicol® : La flexibilité du système augmente

En lit mobile simulé, les points d'injection de la charge et de l'éluant sont déplacés périodiquement, de même que les points de soutirage de l'extrait et du raffinat. Le déplacement est synchrone, donc les différents points d'alimentation et de soutirage sont déplacés de manière simultanée.

A l'inverse, le procédé Varicol® utilise des déplacements asynchrones des différents points d'alimentation et de soutirage. Ainsi pour un nombre total de colonnes donné, il existe une infinité de configurations possibles avec le procédé Varicol® en fonction de la période de commutation des vannes. Cette modification de configuration permet de réduire le nombre total de colonnes, d'augmenter la productivité et de diminuer la consommation de solvant [ADAM P. & al., 2000].

La comparaison entre un système en lit mobile simulé et un système Varicol® a été réalisée par M. Hamende (2007) (Figure 56). Un Varicol® à six colonnes n'augmente pas la productivité mais diminue la consommation de solvant de 9 % alors qu'un système Varicol® à cinq colonnes réduit la consommation de solvant de 19 % et augmente la productivité de 64 % par rapport à une configuration en lit mobile simulé à 6 colonnes.

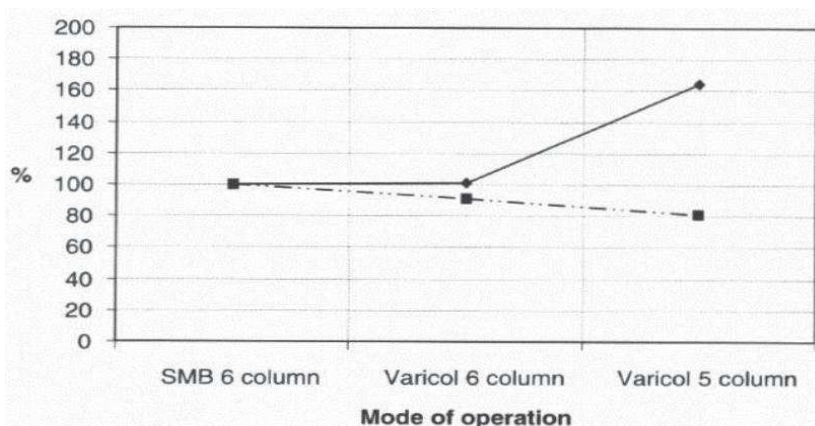


Figure 56 : Comparaison de la productivité et de la consommation de solvant en lit mobile simulé et Varicol®. Trait plein : productivité relative, trait pointillé : consommation de solvant

2.3.3. Consommation de solvant

Dans les procédés pharmaceutiques en général, de grandes quantités de solvant sont nécessaires à cause des difficultés rencontrées en termes de solubilité des réactifs et produits. Ces grandes quantités de solvant permettent d'obtenir des mélanges homogènes car les réactions hétérogènes ne sont généralement pas aussi robustes et reproductibles. Cependant l'élimination de ces solvants conduit généralement à la formation de gaz à effets de serre et le coût de ces solvants peut être un frein pour l'industriel. De plus, ces solvants peuvent avoir un impact sur la santé comme l'utilisation du benzène, agent carcinogène.

Pour améliorer les performances chromatographiques et diminuer l'impact environnemental des procédés multicolonne continus, des évaporateurs permettent de concentrer l'extrait et le raffinat et de récupérer l'éluant pour le recycler vers la ligne d'entrée de l'éluant du système de séparation (Figure 57).

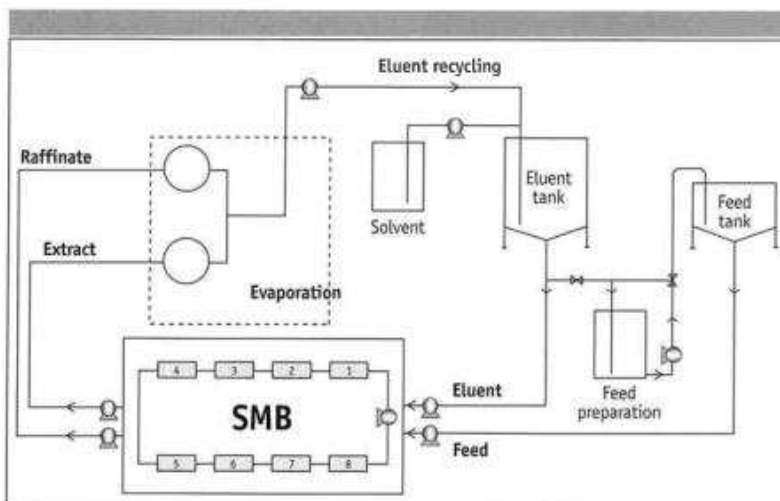


Figure 7: Flow diagram of the Licosep 8-200 including the solvent recycling unit.

Figure 57 : Principe général de séparation et de recyclage dans le système en lit mobile simulé

Sur les unités industrielles, des unités d'évaporation (Figure 58) sont mises en place systématiquement pour permettre de concentrer le produit mais aussi pour recycler le solvant. Ces systèmes permettent la récupération de plus de 99 % du solvant, réduisant le coût initial du solvant et l'impact environnemental lié à son utilisation. L'évaporation d'un mélange de solvant peut conduire à un changement dans la composition du mélange. Des techniques utilisant les propriétés électriques de l'éluant peuvent être utilisées pour déterminer ces changements de composition et permettre un réajustement de la composition. Des systèmes plus sophistiqués se sont également développés tels que des systèmes utilisant des techniques infra-rouges pour des mélanges plus complexes.



Figure 58 : Evaporateurs utilisés pour la récupération du solvant dans une chromatographie multicolonne continue « MCC 5-1000 » installée chez UCB Pharma (Braine, Belgique)

[HAMENDE M., 2007]

A titre d'exemple, Michel Hamende (2007) résuma l'expérience d'UCB Pharma (Bruxelles, Belgique) dans l'optimisation de la production d'un énantiomère pur chiral par différentes voies de fabrication dont la chromatographie multicolonne. Le système de récupération de solvant dans cette étude a permis une récupération de 99,7-99,8 % du solvant, induisant une faible perte de solvant ((de 0,36 à 0,68 L par kilogramme de produit) [McCORNICK D., 2006].

Le type de solvant choisi est également un facteur important à prendre en compte en termes de toxicité et d'environnement. Dans un premier temps, un solvant pur a été testé par UCB [HAMENDE M, 2007] pour éviter un ajustement de la composition du solvant. Au regard de la faible toxicité, certains alcools aliphatiques ont été testés comme l'éthanol purifié azéotropique qui permet une meilleure sélectivité et résolution que le méthanol. Cependant une productivité 2 à 3 fois supérieure a été observée avec un mélange binaire alcool / alcane, c'est pourquoi ce type de mélange binaire est généralement retenu.

2.3.4. Racémisation

Les procédés chromatographiques multicolonne continus conduisent à la séparation des deux énantiomères de la molécule. Ces deux énantiomères sont nécessaires pour établir les informations toxicologiques, pharmacologiques [FDA] lors des phases de recherche et développement de la molécule. Cependant, en production industrielle, pour être compétitif, il est nécessaire de recycler l'énantiomère non désiré par une racémisation [McCOY M., 2000.]. La racémisation est la « production d'un mélange racémique à partir d'une matière chirale dans laquelle un énantiomère est présent en excès » [PANICO R. & al., 1995]. Ce mélange racémique sera recyclé en tête de colonne chromatographique pour être séparé à nouveau.

Pour un mélange A et B, dont l'énantiomère non désiré est le produit B, le principe de racémisation est schématisé en Figure 59.

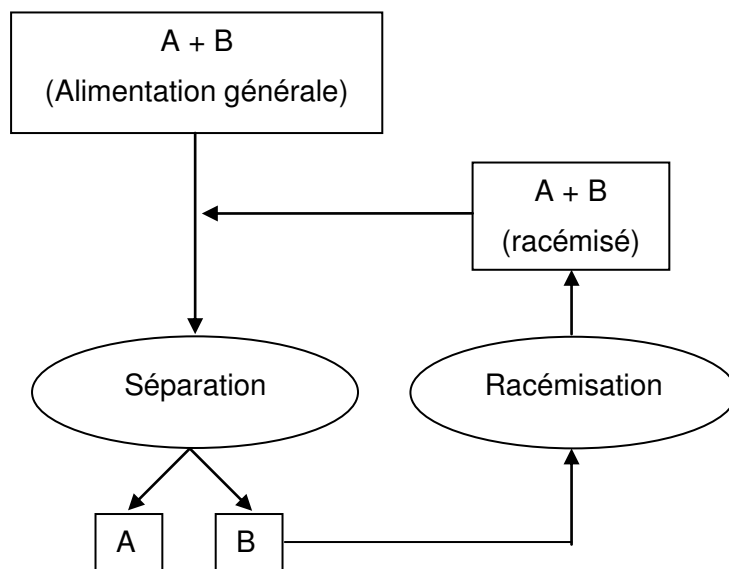


Figure 59 : Principe de la racémisation de l'énantiomère non désiré B

Le bénéfice de la racémisation et du recyclage du solvant a été mis en évidence par M. Hamende (2007) qui a comparé le rendement d'une séparation chirale avec et sans la racémisation et le recyclage du solvant. Les résultats de cette comparaison sont résumés dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Influence du recyclage des solvants et de la racémisation de l'énantiomère non désirée sur le rendement de la séparation chirale

| | Non-optimisé | Optimisé |
|---|--------------|----------|
| Equivalent of reactant per kilogram of drug substance | 3,83 | 2,45 |
| Overall yield (kg DS/kg reactant) | 26,1 % | 41 % |

2.3.5. Amélioration des phases stationnaires chirales

Le coût moyen des phases stationnaires chirales peut atteindre 5 000 à 20 000 € par kilogramme. Ainsi, les phases stationnaires chirales doivent être utilisées pour permettre d'offrir de grande sélectivité et de grande résolution tout en résistant mécaniquement et chimiquement à l'éluant, le mélange racémique et l'équipement.

Chimiquement, la phase stationnaire chirale doit être inerte vis-à-vis de la phase mobile et du mélange racémique : certaines phases stationnaires sont connues pour être sensibles à certains solvants comme les cétones ou les mélanges alcools / alcanes et certaines phases stationnaires chirales peuvent également être activées par des bases faibles comme la triéthylamine ou par le mélange racémique lui-même si il contient une base faible. Mécaniquement, il est important de connaître la pression maximale opératoire et la vitesse linéaire supportée par la phase stationnaire chirale : une trop forte pression peut casser la phase stationnaire chirale et une vitesse linéaire trop importante peut l'éroder. Dans tous les cas, les phases stationnaires chirales contenant des particules sphériques sont préférées pour augmenter la résistance mécanique et pour améliorer la dynamique des fluides utilisés. La sélection de la taille des particules de la phase stationnaire chirale doivent tenir compte du fait que la résolution et la perte de charge par mètre sont inversement proportionnelles à la taille des particules. Une phase chirale de type Chiralpak AD (Daicel) a été testée par UCB pour la préparation d'un principe actif pharmaceutique avec différentes tailles de particules (10, 20 et 50 μm). Dans la pratique, les particules de 10 et 50 μm n'ont pas été retenues car le coût de la séparation est augmenté de 50 % par rapport à l'utilisation de particules de 20 μm . Un système avec des particules à 10 μm nécessite une faible longueur de lit pour assurer une bonne distribution dans les colonnes et nécessite des équipements capables de travailler sous forte pressions et pertes de charge, donc cette solution n'est pas économiquement viable. Les systèmes utilisant des particules de 50 μm de diamètre nécessitent d'utiliser plus de phase stationnaire pour obtenir la même séparation mais permettent d'augmenter les débits avec une pression constante. De plus les phases

stationnaires chirale 50 μm sont plus chères que les 20 μm . Pour ces raisons, les tailles de particules retenues sont 20 μm [HAMENDE M., 2007].

Le développement important des phases stationnaires chirales a abouti à l'emploi de phases efficaces basées sur un recouvrement polysaccharidique de silice poreuse, nécessaire pour opérer à fort débit et fortes pressions. Cette avancée permet notamment d'augmenter les rendements des séparations chromatographiques [BLEHAUT J. & al., 2001].

Cependant le coût des phases stationnaires chirales représentent un coût important de la séparation chirale. C'est pourquoi, une avancée technologique, la compression dynamique axiale (DAC) a été mise en place pour limiter un maximum le changement de la phase stationnaire. La phase stationnaire est soumise à de nombreuses contraintes au cours de la séparation comme les variations de débits dans le système, la DAC permet d'appliquer une contre-pression qui empêche l'extension du lit. Cette avancée permet d'optimiser la qualité du remplissage de la colonne avec la phase stationnaire et la stabilité de la colonne en appliquant une pression sur la phase stationnaire. Ces colonnes peuvent être remplies avec une phase stationnaire constituée de billes de silice de faible diamètre (de l'ordre de 5 μm) et fonctionner à fort débit donc fortes pressions. Cependant le remplissage de la colonne sous DAC peut entraîner la formation de « fines » (de l'ordre de 2 et 8 μm pour une Chiralpak AD 20 μm). Les « fines » sont des particules de phase stationnaire libérées par exemple au cours du remplissage de la colonne, cette libération entraîne notamment la diminution du nombre de sites disponibles sur la phase stationnaire. M. HAMENDE (2007) a déterminé la formation de « fines » en fonction de la pression du remplissage appliquée (Figure 60).

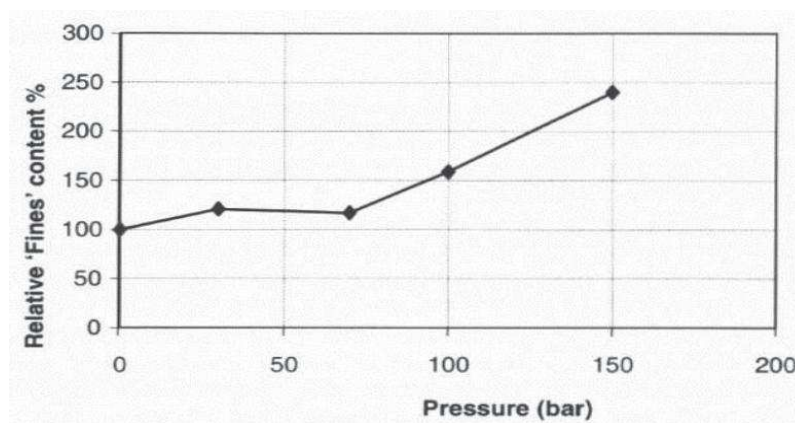


Figure 60 : Influence de la pression de remplissage de la colonne (DAC) sur la formation de « fines »

Le changement de la phase stationnaire est ainsi moins fréquent. Ce changement est lié à l'apparition de « fines » dans le système. En effet, au fur et à mesure de la séparation, les billes de la phase stationnaire s'abiment et libèrent des « fines », ce qui diminue le nombre de sites disponibles sur la phase stationnaire. De plus, les colonnes sont équipées de frittés en haut et en bas de la colonne dont le diamètre des interstices est de l'ordre de la taille des billes de la phase stationnaire (un peu plus petit) pour éviter le départ de ces billes. Or les « fines » peuvent boucher ou traverser ces interstices, ce qui augmente la perte de charge du système. La séparation n'est alors plus optimale et la phase stationnaire doit être changée.

En pratique, la durée de vie des phases stationnaires est de deux ans en moyenne qui peut s'étendre jusqu'à quatre et cinq ans en industrie pharmaceutique. Pour des phases stationnaires utilisées pour divers produits, il n'est pas inhabituel au contraire d'avoir un changement de phase stationnaire tous les six mois.

Par exemple, Cox [McCORNICK D., 2006] a détaillé les calculs pour la production annuelle de 90 000 kilogrammes d'un intermédiaire chiral. Le premier système chromatographique (chromatographie liquide haut performance), a fourni un rendement de 0,2 kilogramme d'énantiomère pur par jour par kilogramme de phase stationnaire pour une faible solubilité (< 10 mg/mL). La cible était 1 kilogramme ou plus par kilogramme de phase stationnaire avec une solubilité d'au moins 50 mg/mL. Après optimisation, Chiral Technologie a développé un procédé de lit mobile simulé à 6 colonnes de diamètre interne de 80 cm permettant une capacité de phase stationnaire de 180 kg. Ce système optimisé permettait de produire 1,5 kg d'énantiomères purs par kg de phase stationnaire, soit un total de 270 kg d'énantiomères purs par jour, permettant d'atteindre la cible annuelle de 90 000 kg de produit pur en 330 jours de production. Avec un prix moyen de 14 000 \$ par kilogramme, la phase stationnaire chirale représentait 2,5 millions de dollars, mais les colonnes avaient un minimum de trois ans de durée de vie (pour 270 000 kg de produits purs). Ainsi, le coût réel attribué à la phase stationnaire est de 9 dollars par kg [McCORNICK D., 2006].

Cette modification de la performance de la colonne se traduit par des puretés insuffisantes du produit cible malgré un ajustement des débits. Des tests colonnes ont également été mis à disposition des industriels pour réaliser une injection permettant de mesurer le temps de rétention et l'efficacité de la colonne, indicateur de la performance de la phase stationnaire et donc de la nécessité éventuelle de son changement [BLEHAUT J. & al., 2001].

2.3.6. Développement des performances informatiques

Dans un premier temps, il est indispensable d'estimer les débits corrects et la période de commutation des vannes. Le système est sensible aux variations de débits et peut alors affecter la qualité de la séparation. Les débits peuvent être estimés à partir des propriétés d'équilibre solide-éluant-soluté. Une fois que l'isotherme d'adsorption entre les solutés et le solide est déterminé, les débits optimaux peuvent être calculés [NICLOUD R.M, 1992]. Des expressions simples pour la sélection des débits existent dans le cas où les isothermes sont linéaires. Cependant, ces isothermes ne sont généralement pas linéaires et la situation devient alors plus complexe. Des simulations de procédés sur des logiciels spécialisés sont nécessaires [NICLOUD R.M. & al., 1993].

Le développement des performances informatiques permet la mise à disposition d'outils de modélisation des phénomènes d'adsorption et des cinétiques de transfert de masse. Ainsi, les processus chromatographiques peuvent être visualisés et optimisés sur différents logiciels de simulation (exemple de la simulation de la première séparation de diastéréoisomères à l'échelle industrielle [BLEHAUT J. & al.,1996]). Le premier logiciel de modélisation fut présenté au début des années 1990. D'autres logiciels se sont développés au fur et à mesure grâce à la contribution de nombreuses universités pour mieux comprendre le système. Pour modéliser la séparation, seulement une faible quantité de paramètres doit être déterminée expérimentalement à l'échelle analytique : l'isotherme d'adsorption, l'efficacité de la colonne (nombre de plateaux théoriques), l'estimation de la perte de charge. Grâce aux isothermes d'adsorption, la détermination des différents débits est possible et notamment le débit d'alimentation optimal qui permet d'obtenir une grande productivité et une faible consommation d'éluant [BLEHAUT J. & NICLOUD R.M., 1998].

3. Application à la synthèse d'un principe actif pharmaceutique chiral sous forme d'un seul énantiomère par différentes méthodes

Depuis 1993, les exigences concernant la mise sur le marché de principes actifs sous forme d'un seul énantiomère pour les médicaments d'UCB ont conduit la compagnie à étudier et à comparer plusieurs voies de synthèse. La première synthèse réalisée était constituée d'une étape de formation du mélange racémique suivie d'une étape de cristallisation. Les synthèses qui ont été étudiées par la suite sont la chromatographie chirale et la synthèse asymétrique. Une comparaison du coût de production, de l'investissement, de l'impact environnemental et de la complexité de l'industrialisation de ces voies de synthèse a été réalisée et les résultats sont résumés dans le Tableau IX.

Tableau IX : Comparaison de trois voies de fabrication (cristallisation, séparation chromatographique et synthèse énantiosélective) d'un principe actif pharmaceutique sous forme d'un seul énantiomère

| | Salt crystallisation | Chromatographic resolution | Synthesis from chiral precursors |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Manufacturing costs | 100 % | 24 % | 48 % |
| Investment | 100 % | 76 % | 62 % |
| Environmental impact | 100 % | 11 % | 33 % |
| Complexity | Low | High | Low |

A partir de ces résultats, les investigations se sont tournées vers l'exploration des techniques de chromatographie chirale [HAMENDE M., 2007]

Conclusion

L'origine des molécules chirales sur Terre n'a pas encore été établie mais des scientifiques s'intéressent à sa découverte. Des chercheurs du CNRS ont récemment (2011) établi que l'asymétrie « naturelle » (ou chiralité) des molécules biologiques viendrait de l'espace. Certaines molécules chirales du vivant, comme les acides aminés et les sucres, ne sont présentes que sous une seule forme (on appelle homochiralité la propriété des molécules organiques de n'exister dans les êtres vivants que sous une seule des deux formes chirales) et ces scientifiques se sont posés la question de savoir pourquoi la vie avait privilégié l'une de ces deux formes plutôt que l'autre. Plusieurs équipes françaises dirigées par Louis Hendecourt, directeur de recherche CNRS à l'institut d'astrophysique spatiale (Université Paris 11 /CNRS), ont obtenu pour la première fois un excès de molécules d'une forme puis de l'autre dans des conditions proches de l'espace interstellaire, posant l'hypothèse d'une origine « cosmique » de l'asymétrie des molécules biologiques sur Terre. Une autre théorie suppose que la vie serait apparue à partir d'un mélange racémique et que l'homochiralité serait survenue progressivement au cours de l'évolution [DE MARCELLUS P. & al., 2011].

En attendant de découvrir l'origine des molécules chirales, les scientifiques se sont largement intéressés à leurs propriétés, notamment dans le domaine pharmaceutique. Le rôle primordial des molécules chirales en thérapeutique a été révélé et mis en évidence à la suite de la tragédie sanitaire de la Thalidomide® survenue dans les années 1970. A cette époque, la commercialisation de médicaments sous forme de mélange racémique était largement répandue en industrie pharmaceutique. La mise sur le marché de médicaments chiraux devient alors surveillée par les différentes autorités sanitaires. De plus, dans la mesure où un médicament comportant un seul énantiomère en lieu et place du racémique est considéré comme un principe actif nouveau, le développement de médicaments énantiopurs (contenant un seul énantiomère) devenait économiquement intéressant pour les industriels. Ainsi, le marché des médicaments énantiopurs a considérablement augmenté depuis la fin du 20^{ème} siècle : en 2012, les autorités sanitaires américaines ont approuvés 26 nouvelles molécules dont 11 sont des énantiopurs et aucune n'est un mélange racémique [JARVIS L.M., 2013].

Ainsi, pour des considérations thérapeutiques, mais également réglementaires et économiques, les procédés industriels de fabrication de médicaments s'orientent aujourd'hui largement vers la commercialisation d'un principe actif sous forme d'un seul énantiomère. Pour atteindre cet objectif, deux stratégies sont possibles : le développement de

médicaments optiquement purs par des synthèses énantiosélectives et la séparation d'un mélange racémique en ses deux énantiomères par une méthode de discrimination chirale, comme la chromatographie utilisée à l'échelle industrielle. La chromatographie chirale est la méthode de séparation la plus récente envisagée pour les énantiomères. En effet, les autres méthodes de séparation disponibles sur le marché (cristallisation, chromatographie non chirale) ne pouvaient pas être utilisées car les énantiomères ont des propriétés physico-chimiques trop proches la plupart du temps pour pouvoir être séparés.

Parmi les méthodes de synthèse énantiosélective, les méthodes catalytiques sont aujourd'hui largement répandues par rapport aux méthodes utilisant des réactifs chiraux. Les réactifs chiraux sont efficaces au laboratoire mais économiquement non viables industriellement en raison de la grande quantité de réactifs nécessaire. A l'inverse, les catalyseurs chiraux sont utilisés en faibles quantités pour produire de grandes quantités de produit désiré. Ces catalyseurs peuvent être naturels (biocatalyseurs) ou artificiels (généralement métallique). Les catalyseurs sont liés à un ligand chiral et réagissent avec un substrat achiral pour former un produit chiral. Les catalyses énantiosélectives les plus utilisées sont l'hydrogénation et l'oxydation catalytique.

Parmi les méthodes chromatographiques de séparation chirale, les méthodes directes utilisant des phases stationnaires chirales (PSC) sont largement utilisées à l'échelle industrielle, la dérivation pré-colonne (méthode indirecte : réaction d'un mélange racémique avec un réactif optiquement pur puis séparation dans un système chromatographique classique (non chiral)) et l'utilisation d'un agent chiral dans la phase mobile (méthode directe) étant retenues pour l'échelle laboratoire. Bien que la CLHP se soit largement développée dans les années 1970 pour la séparation préparative des énantiomères par exemple, pour des raisons économiques, les deux principaux procédés de séparation chromatographique retrouvés sur le marché sont le Lit Mobile Simulé et le procédé Varicol®. Ce sont des techniques chromatographiques de type adsorption, économiquement viables, dans lesquelles les énantiomères et le solvant sont en compétition pour les mêmes sites d'adsorption sur la phase stationnaire chirale.

Au regard des deux stratégies (la synthèse énantiosélective et la séparation chirale), des développements ont été nécessaires pour assurer une compétitivité des deux techniques. Alors que les synthèses énantiosélectives sont connues pour être des méthodes sélectives, efficaces et respectueuses de l'environnement, elles sont cependant coûteuses (coût des catalyseurs), parfois toxiques (contamination du produit par les métaux). De plus, le recyclage des catalyseurs est difficile, les productivités sont faibles en biocatalyse (limitation

par la concentration en substrat) et la forte sélectivité des biocatalyseurs peut limiter leur champ d'application. En réponse à ces contraintes, le coût des catalyseurs ne doit pas être considéré seul mais en combinaison avec le coût total de la réaction catalytique, généralement proche du coût du catalyseur. De plus, des études sur l'utilisation de microorganismes entiers (moins coûteux que les biocatalyseurs seuls) ont été réalisées pour évaluer leur efficacité. Pour répondre aux problèmes de stabilité et de recyclage, des techniques d'immobilisation des catalyseurs ont été développées.

La séparation chirale a d'abord été réalisée par des techniques de discrimination chirale comme la cristallisation. Mais les faibles productivités et puretés obtenues ont conduit au développement de techniques chromatographiques. Ces techniques permettent d'obtenir des productivités et des puretés importantes. Les techniques « batch » ont laissé place aux techniques continues à l'échelle industrielle car l'utilisation de la phase stationnaire n'était pas optimale en séparation « batch » et les consommations de solvant étaient importantes, d'où une augmentation du coût de la séparation et un impact environnemental néfaste. Parmi les techniques continues, le procédé Varicol® augmente la flexibilité du système et permet ainsi de réduire le nombre de colonnes chromatographiques, d'augmenter la productivité et de diminuer la consommation de solvant par rapport au lit mobile simulé. Ces techniques chromatographiques nécessitent de grandes quantités de solvant, pouvant avoir un impact économique et environnemental. C'est pourquoi, les techniques continues chromatographiques sont généralement associées à des évaporateurs qui permettent le recyclage du solvant en plus de la concentration du produit final. La séparation chirale conduit à la formation des deux énantiomères du mélange racémique et pour rester compétitif, le recyclage de l'énantiomère non désiré peut être effectuée par des techniques de racémisation. Le prix des phases stationnaires chirales peut être un frein à l'utilisation de ces techniques, c'est pourquoi les constructeurs de ces colonnes ont développé des systèmes comme la compression axiale dynamique pour permettre de prolonger la durée de vie de ces phases stationnaires chirales. Des variations faibles des débits peuvent affecter la qualité de la séparation, c'est pourquoi des simulations sur des logiciels informatiques des conditions de la séparation ont été développées pour permettre de modéliser les conditions optimales de la séparation.

En conclusion, les techniques d'obtention d'énantiomères purs sont diverses et ont connu de nombreux développements pour améliorer leur productivité et pureté tout en limitant leur coût et l'impact environnemental. Au vu de ces différentes évolutions, ces techniques sont aujourd'hui largement implantées en industrie pharmaceutique. Les perspectives d'améliorations restent importantes avec le développement de techniques physiques (lumière polarisée et champs magnétiques) en synthèse asymétrique et l'étude de

chromatographie en phases supercritique pour la séparation chirale, par exemple. Bien que moins utilisés, les techniques de séparation chirale devraient connaître une évolution importante dans le milieu industriel car pour rester compétitives, elles ont su répondre aux contraintes qui limitaient leur utilisation à l'échelle industrielle, jusqu'à présent.

Bibliographie

ADAM P., BAILLY M., LUDEMANN-HOMBOURGER O., NICOUD R.M., Separation method and device with chromatographic zones with variable length, Brevet WO2000025885, 11-05-2000

AHLBERG P., 2001, Catalytic asymmetric synthesis, Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2001, Kungl. Vetenskapsakademien, *The Royal Swedish Academy of Sciences*

ARAGO F., 1811, Sur une modification remarquable qu'éprouvent les rayons lumineux dans leur passage à travers certains corps diaphanes et sur quelques autres nouveaux phénomènes d'optique, *Mémoires de la classe des sciences math. et phys. de l'Institut Impérial de France* **1** : 93-134

ARIENS E.J., 1984, Stereochemistry, a Basis for Sophisticated Nonsense in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology, *Eur J Clin Pharmacol* **26** : 663-668

ATES C., CAVOY E., BOUVY D., Nouveaux dérivés de pipérazine et leur utilisation comme intermédiaires de synthèse, Brevet WO2004065360, 05-08-2004

ATES C., SURTEES J., BURTEAU A-C, MARMON V., CAVOY E., Oxopyrrolidine compounds, preparation of said compounds and their use in the manufacturing of Levetiracetam and analogues, Brevet WO2003014080, 20-02-2003

AZERAD R., 2002 (Août-Septembre), Chimie fine et biocatalyse L'apport des biotransformations (Bioconversion), *L'actualité chimique n°256* : 31-36

BIOT J.B., 1815, Phénomènes de polarisation successives, observés dans les fluides homogènes », *Bulletin de la société Philomatique de Paris* **1** : 190-192

BIOT 1832, Mémoire sur la polarisation circulaire et sur ses applications à la chimie organique, *Mémoires de l'Académie des Sciences de l'Institut de France* **13** : 39-175

BLASER H.U., SCHMIDT E., 2004, Introduction - Asymmetric Catalysis on Industrial Scale : Challenges, Approaches and Solutions : 1

BLEHAUT J., CHARTON F., NICOUD R.-M., 1996 (April), Separation of fatty alcohol stereoisomers on a large scale high-performance simulated moving bed, *LC-GC International* : 228-238

BLEHAUT J. LUDEMANN-HOMBOURGER O., PERRIN S.-R., 2001 (September), Industrial chiral chromatography : The keys to rapid process development and successful implementation, *International Journal of Chemistry and Biotechnology* : 24-28

BLEHAUT J., NICOUD R.-M., 1998, Recent aspects in simulating moving bed, *Preparative Chromatography, ANALYSIS MAGAZINE 26 n°7* : M60-M70

BODSON G., COSSEMENT E., GOBERT J., Enantiomers of 1-[(4-chlorophenyl)phenylmenthyl]-4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]piperazine, Brevet US5478941, 26-12-1995

BROWN E., BIELLMANN J.-F., 1992, Catalyse enzymatique, *Techniques de l'ingénieur J1240* : 1-11

CAUDE M., BARGMANN-LEYDER N., 2001, Séparations chirales par CPL, CPS et CPG, *Techniques de l'ingénieur P1470* : 1-34

CAUDE M., JARDY A., 1994, Chromatographie en phase liquide – Théorie et méthodes de séparation, *Techniques de l'ingénieur P1455* : 1-48

CHAUDHARI R.V., MILLS P.L., 2004, "Multiphase Catalysis and Reaction Engineering for Emerging Pharmaceutical Processes, *Chemical and Natural Gas Engineering Science 59(22/23)* : 5337-5344

CHEN X., YAMAMOTO C., OKAMOTO Y., 2007, Polysaccharide derivatives as useful chiral stationary phases in high-performance liquid chromatography, *Pure Appl. Chem. 79(9)* : 1561-1573

CHIRALQUEST. Asymmetric Hydrogenation & catalysts. Site disponible sur <http://www.chiralquest.com/Technology.asp> (Page consultée le 25/11/2013)

CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE – DAICEL GROUP, Products / CHIRAL HPLC & SFC Columns / Immobilised CHIRALPAK®, CHIRALPAK® & CHIRALCEL®, Disponible sur

http://www.chiral.fr/new_immobilised_chiralpak.asp et
http://www.chiral.fr/coated_chiralpak_and_chiralcel.asp (Pages consultées le 10/12/2013)

CHIRAL TECHNOLOGIES INC – DAICEL GROUP, Catalog Link, Disponible sur
<http://chiraltech.com/catalog.asp> (Page consultée le 10/12/2013)

COMMEREUC D., 2003, Catalyse de coordination – Partie 1, *Techniques de l'ingénieur*
j1220 : 1-16

DE MARCELLUS P., MEINERT C., NUEVO M., FILIPPI J.J., DANGER G., DEBOFFLE D.,
NAHON L, HENDECOURT L., MEIERHENRICH U.J., 2011, The Astrophysical Journal
Letters **727 (2)** : L27

DUPUIS G., Chiralité et énantiométrie [en ligne]. In : Lycée Faidherbe de Lille, France. Site
disponible sur <http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/enantio.htm>. (Page consultée le
21/10/2013)

EMA (European Medecine Agency), Rapport Européen Public d'Evaluation (EPAR)
Thalidomide Celgene, disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document
library/EPAR-_Summary_for_the_public/human/000823/WC500037052.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000823/WC500037052.pdf) (page
consultée le 19-12-2013)

EMA (European Medicines Agency), Guideline, Investigation of Chiral Active Substances,
disponible sur
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50
0002816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002816.pdf) (page consultée le 29-11-2013)

FARINA V., REEVES J.T., SENANAYAKE C.H., SONG J.J., Asymmetric Synthesis of Active
Pharmaceutical Ingredients, 2006, *Chem. Rev.* **106** : 2734-2793

FDA (Food and Drug Administration), Guidance, Compliance & Regulatory Information,
Guidances (Drugs), Development of New Stereoisomeric Drugs, disponible sur
[http://www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm12288
3.htm](http://www.fda.gov/drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm), (page consultée le 29-11-2013)

FEDERSEL H.J., 2012, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical
Engineering, Comprehensive Chirality, 9.2. Asymmetry in the Plant: Concepts and Principles

for the Scale-Up of Assymmetric Organic Reactions, *Industrial Applications of Assymmetric Synthesis* **9** : 27-46

GABRIEL R.L., SWANSON D.A., Supports activés par voie enzymatique aux fins de séparations dans un mélange d'énantiomères, Brevet WO1999037754, 29-07-1999

GAL G., HANAK L., ARGYLAN J., STRBKA A., SZANYA T., 2005, Simulated Bed Moving Bed (SMB) Separation of Pharmaceutical Enantiomers, **Hungarian Journal of Industrial Chemistry** 33(1-2) : 23-30

GAWLEY R.E, AUBE J., 2012, Principles of Asymmetric Synthesis (Second Edition), Chapter 1 – Introduction, General Principles, and Glossary of Stereochemical Terms : 1-62

GOTOR-FERNANDEZ V., BRIEVA R., GOTOR V., 2006, Lipases : Useful biocatalysts for the preparation of pharmaceuticals, *Journal of Molecular Catalysis B : Enzymatic* **40** : 111-120

GOWER A.J., NOYER M., VERLOES R., GOBERT J., WULFERT E., 1992, UCB L059, a novel anti-convulsivant drug : pharmacological profile in animals, *Eur J Pharmacol* **222 (2-3)** : 193-203

GUEST D.W., 1997, Evaluation of simulated moving bed chromatography for pharmaceutical process development, *Journal of Chromatography A*. **760** : 159-162

GUINET M., 2012, Introduction à la catalyse – Mécanismes et applications industrielles, *Techniques de l'ingénieur* **j1200** : 1-7

HAMENDE M., 2007, Chapter 10. Case Study in Production-scale Multicolumn Continuous Chromatography, *Preparative Enantioselective Chromatography* : 253-276

HASSAN N., HENKE S., HINKOVA A., BUBNIK Z., 201

HUGHES D.L., 2012, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Comprehensive Chirality, 9.1. Introduction to Industrial Applications of Assymmetric Synthesis, *Industrial Applications of Assymmetric Synthesis* **9** : 1-26

HUTT A.J., VALENTOVA J., 2003, The «chiral switch» : The Development of Single Enantiomer Drugs From Racemates, *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comeniana* **Tomus L** : 7-23

JARVIS L.M., 2013, New Drug Approvals Hit 16-Year High In 2012, *Chemical & Engineering News* **91(5)** : 15-17

KAGAN H., 2003 (nov-déc), La synthèse asymétrique de composés biologiquement actifs, *L'actualité chimique, Molécules et matériaux d'intérêt médical* : 10-14

KIRKIACHARIAN S., 2005, Chiralité et médicaments, *Techniques de l'ingénieur* **P3340** : 1-17

KUHN A., FISCHER P., 2009, Absolute asymmetric reduction based on the relative orientation of achiral reactants, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** : 6857

LE VAN M.D., CARTA G., YON C., 1997, Adsorption and Ion Exchange, *Perry's Handbook of Chemical Engineering 7th edition*, **section 16**, Mc Graw-Hill, New York, NY

LINGHAM A., Thalidomide, The First Appearance of Thalidomide, Site disponible sur <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/first.html> (page consultée le 10/12/2013)

LUDEMANN-HOMBOURGER O., NICOUD R.M., BAILLY M., 2000, The "VARICOL" Process : A New Multicolumn Continuous Chromatographic Process, *Separation Science and Technology* **35(12)** : 1829-1862

McCORMICK D., 2006, In the Loop : Continuous Chromatography for Chiral (and Other) Separations, *Pharmaceutical Technology* **30 (5)** : 54-69

M GRAY N., Compositions pour traiter des affections allergiques à l'aide de (-)-cetirizine, Brevet WO1994006429, 31-03-1994

McCOY M., 2000, SMB emerges as chiral technique, *Chemical & Engineering News* **78 (25)** : 17-19

McMURRY J., 2009, Chapter 19 : Aldehydes and Ketones : Nucleophilic Addition Reactions – Enantioselective synthesis, *Organic Chemistry, Enhanced Edition 1* : 734-735

MONTELIONE G.T., XIAO R., NIE Y., XU Y., Carbonyles réductases spécifiques. Brevet WO2010151593. 23-06-2011

NERKAR A.G., LADE K.S., GADHAVE N.A., SAWANT S.D., 2011, Chiral switches : A Review, *Journal of Pharmacy Research* **4(4)** : 1300-1303

NICOUD R.M., 1995, Lit mobile simulé ; Application à la séparation d'isomères optiques, *Informations Chimie n°368*, 113-115

NICOUD R.M., 1992, The Simulating Moving Bed : A Powerful Chromatographic Process, *LC-GC International*. **5 (5)** : 43-47

NICOUD R.M., BAILLY M., 1992, Choice and Optimization of Operating Mode in Industrial Chromatography, *Proceedings of the 9th International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography, Nancy* : 205-220

NICOUD R.M., CHARTON F., 1995, Complete design of a simulated moving bed, *Journal of Chromatography A* **702** . 97-112

NICOUD R.M., FUCHS G., ADAM P., BAILLY M., KÜSTERS E., ANTIA F.D, REUILLE R., SCHMID E, 1993, Preparative Scale Enantioseparation of a Chiral Epoxide : Comparison of Liquid Chromatography and Simulated Moving Bed Adsorption Technology, *Chirality* **5** : 267-271

NOVASEP (1). Biocatalysis – Chemoenzymatic processes. Disponible sur <http://www.novasep.com/technologies/Biocatalysis.asp>. (Page consultée le 25/11/2013)

NOVASEP (2), Solvent recycling for greener separations, Synthetic Molecules / APIs / Chromatography systems / Continuous Chromatography, disponible sur <http://www.novasep.com/synthetic-molecules/API/systems/Continuous-Chromatography.asp> (Page consultée le 11/12/2013)

PANICO R., RICHER J.C., RIGAUDY J., 1995, Glossaire de stéréochimie, *Techniques de l'ingénieur* **k240** : 1-19

PASTEUR L., 1848, Recherche sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire, *Annales de chimie et de physique* **24** : 442-459

PERRIN S.R, NICOUD R.M., 2001, Chiral Separation Techniques : A practical Approach, Second Edition, Chapter 10 : The Use of SMB for the Manufacture of Enantiopure Drug Substances : From principle to cGMP Compliance : 255-288

RAJENDRA A., PAREDES G., MAZZOTTI M., 2009, Simulated moving bed chromatography for the separations of enantiomers, *Journal of Chromatography A* **1216** : 709-738

ROZZELL J.D, 1999, Commercial Scale Biocatalysis: Myths and Realities, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **7** : 2253-2261

SOLVIAS. Catalysis Solutions. Site disponible sur http://www.solvias.com/sites/default/files/solvias_catalysis_solutions__1.pdf. (Page consultée le 25/11/2013)

SOMOGYI A., BOCHNER F., FOSTER D., 2004 (April), Inside the isomers : the tale of chiral switches, *Australian Prescriber* **27 (2)** : 47-49

SUN L-M., MEUNIER F., BARON G., 2005, Adsorption – Procédés et applications, *Techniques de l'ingénieur* **J2731** : 1-20

SWEET M.J., 2009, *The patentability of chiral drug post-KSR : The More Thing Change, The More They Stay The Same*, *Berkeley Technology Law Journal* **24** (129) : 129-147

THUNBERG L., HASHEMI J., ANDERSSON S., 2008, Comparative study of coated and immobilized polysaccharide-based chiral stationary phases and their applicability in the resolution of enantiomers, *Journal of Chromatography B* **875** : 72-80

WANG Z, DING K., UOZUMI Y., 2008, An Overview of Heterogeneous Asymmetric Catalysis, *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Allemagne

WANKAT P.C., 1986, Large Scale Adsorption and Chromatography, *CRC Press, Boca Raton, FL*

ZELIKOVITCH L., SHAKKED H., Novel process for preparing highly pure levocetirizine and salts thereof, Brevet WO20090022327, 19-02-2009

N° d'identification :

TITRE

**FABRICATION INDUSTRIELLE DE PRINCIPES ACTIFS
PHARMACEUTIQUES PAR SEPARATION CHIRALE ET
RACEMISATION
COMPETITIVITE MONDIALE PAR RAPPORT AUX VOIES DE SYNTHESE
ENANTIOSELECTIVE**

Thèse soutenue le 31 janvier 2014

Par Fanny SARDOU





4. RESUME :

La chiralité est une propriété d'asymétrie qui se retrouve partout sur Terre, aussi bien dans des objets (la main gauche et la main droite) que dans des molécules (acide L-tartrique et acide D-tartrique). Les deux représentants de cette asymétrie sont appelés « énantiomères ». En thérapeutique, la plupart des médicaments chiraux commercialisés au 20^{ème} siècle étaient des mélanges racémiques constitués d'égales proportions des deux énantiomères.

Le rôle des énantiomères en thérapeutique a été mis en évidence dans les années 1950 à la suite de la tragédie sanitaire du médicament Thalidomide. La Thalidomide (mélange racémique) était un médicament prescrit comme anti-nauséeux et sédatif chez la femme enceinte. De nombreuses malformations furent observées chez les nouveau-nés dont la mère avait été traitée par Thalidomide et cet effet tératogène fut associé à l'un des énantiomères de la Thalidomide. Les autorités sanitaires ont alors pris conscience de la toxicité potentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre et ont instauré des lignes directrices pour étudier les différences qui peuvent exister entre ces deux entités aussi bien en termes de comportement pharmacologique et toxicologique que pharmacocinétique (absorption,

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 31 janvier 2014

| | |
|---|---|
| <p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Fanny Sardou</p> <p>Sujet : FABRICATION INDUSTRIELLE DE PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES PAR SEPARATION CHIRALE ET RACEMISATION</p> <p>COMPETITIVITE MONDIALE PAR RAPPORT AUX VOIES DE SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Pr. Alain Nicolas Directeur : Laurent Vincens Juges : Céline Morey, Laurence Muhr</p> | <p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 10-12-13</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;">  Pr. A. NICOLAS  L. VINCENS </p> |
| <p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 6.01.2014</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;">  Francine PAULUS FACULTE DE PHARMACIE </p> | <p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 10.01.2014.</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p style="text-align: right;">N° d'enregistrement : 6726</p> |