

MONTÉE EN ÉCHELLE

Un cœur de métier pour la chimie fine

Le passage du laboratoire à l'échelle industrielle reste une étape cruciale pour tous les acteurs de la chimie fine pharmaceutique. Souvent présentée comme une solution d'avenir, la chimie en continu apporte une partie de la solution.



De la synthèse d'un principe actif au niveau du laboratoire à sa production industrielle, il y a un mur à franchir, celui de la montée en échelle, que l'on appelle aussi *scale up*. Ce n'est pas parce que l'on a identifié une voie de synthèse et que l'on arrive à produire quelques dizaines de grammes d'une substance chimique dans un laboratoire que l'on arrivera à la produire à l'échelle de la tonne. Les acteurs de la chimie fine à façon ont cependant fait de cette montée en échelle leur profession, ils la pratiquent quasiment au quotidien, qu'ils aient à mettre au point des voies de synthèse originales, ou que leur soit confié un procédé déjà développé. Chez PCAS, Didier Combis,

directeur Exclusive Synthesis & Pharma Chemicals, explique que le gros de l'activité de *scale up* est effectué sur des molécules qui arrivent en phase II de développement et qu'il faut industrialiser alors qu'elles étaient jusqu'à présent produites en kilolab. « *On vient aussi nous voir avec des procédés chinois développés vite et pas cher, mais avec des problèmes de qualité et de mauvais profils environnementaux. On nous demande de revoir le procédé et de le fiabiliser* », explique-t-il, évoquant le cas des start-up américaines qui souhaitent aller au plus vite à la preuve de concept. Les phases I sont alors réalisées avec de petits budgets. Mais lorsque les produits arrivent en phase II, les start-up cherchent de la fiabilité industrielle et des sociétés sous-traitantes bien établies.

« *En chimie, la montée en échelle est sans doute plus complexe que dans d'autres secteurs industriels. Les réactions chimiques sont régies par des dizaines, voire des centaines de paramètres, qui ne sont pas forcément connus* », poursuit Yvon Bastard, directeur technique d'Axyntis. Loin de pouvoir tout contrôler, les acteurs de la chimie fine se basent donc sur un ensemble de paramètres critiques comme la température, la pression, le temps d'introduction des réactifs, l'agitation... Puis, ils réalisent en laboratoire un travail préliminaire de collecte de données. L'objectif est d'optimiser la valeur de ces paramètres et de connaître l'impact de leur variation sur la qualité d'un produit et sur son rendement. « *Tout dépend des projets. On peut être amenés à pratiquer des plans d'expérience très complets, mais pour des projets simples, on a tendance à adopter des approches simplifiées* », témoigne Yvon

HALL PILOTE
DU SITE DE LIMAY
DE PCAS.



© PCAS

Bastard (Axyntis). « C'est une négociation ouverte avec le client pour savoir jusqu'où on peut aller dans l'amélioration », confirme Didier Combis (PCAS).

Une fois que le procédé a été modélisé et que les chercheurs ont déterminé des fenêtres opératoires pour les paramètres critiques, vient l'industrialisation. Il faut choisir les équipements qui pourront être utilisés pour réaliser la synthèse. De préférence en utilisant l'existant. « On entre dans un certain empirisme et c'est là qu'il faut avoir une parfaite connaissance des équipements dont nous disposons », témoigne Yvon Bastard. « Chez Axyntis, nous avons un responsable industriel qui connaît les équipements et leurs caractéristiques et qui a la possibilité de réfléchir à la conception de nouveaux équipements si une synthèse ne peut pas être conduite dans nos installations », ajoute-t-il. Cette première étape d'industrialisation est néanmoins conduite dans des unités de taille intermédiaire, c'est l'échelle pilote dont la production s'échelonne de quelques kg à quelques centaines de kg. Elle permet de vérifier que le procédé réagit comme on l'attendait, avant de passer à l'échelle industrielle, plus proche de la tonne. « Les plus grosses surprises, on les retrouve au pilote. Entre le kilolab et le pilote, il y a un facteur d'échelle plus important qu'entre le pilote et l'industrialisation », explique Didier Combis. Aussi, PCAS s'est doté de pilotes dans toutes ses usines, en particulier sur ses quatre sites GMP.

Mais la réalité est souvent moins idéale. « Les difficultés du scale up restent importantes car les systèmes en batch que nous utilisons nous donnent du fil à retordre », témoigne Yvon Bastard (Axyntis). En cause, les études préliminaires qui sont loin d'être aussi exhaustives que les chimistes le souhaiteraient. « En général, on sélectionne où il faut investir en R&D car le temps est essentiel dans l'industrie pharmaceutique. Il faut être capables de faire juste ce qu'il faut quand il faut », insiste Yves Robin, directeur innovation d'Isochem. Selon Yvon Bastard (Axyntis), après une première production pilote, il faut souvent retourner au laboratoire pour réaliser des travaux complémentaires ou faire des ajustements sur le procédé ou les équipements. « On arrive toujours à monter en échelle. Le problème est que cela se passe avec le moins d'aléas possible », conclut Yves Robin d'Isochem.

Capitaliser les acquis

Les professionnels de la chimie ont donc développé des méthodologies pour maîtriser au mieux la montée en échelle, mais ils s'appuient aussi sur leurs connaissances et savoir-faire. « À chaque fin de nouvelle pro-



OUTIL PILOTE DE LA SOCIÉTÉ AXYNTIS.

duction, nous faisons un retour d'expérience avec toutes les parties prenantes, R&D, industrialisation, production... Un document de synthèse capitalise les acquis, les problèmes qui ont été rencontrés, les solutions adoptées et les améliorations potentielles. Et ces dossiers alimentent notre base de données techniques par structure chimique, un puits formidable de savoir-faire pour les nouveaux projets», explique Yves Robin (Isochem). De son côté, le groupe PCAS a travaillé sur son organisation avec la création d'équipes spécialement dédiées à l'industrialisation qui font le lien entre les équipes pilotes qui dépendent de la R&D et les équipes de production. Mais Didier Combis fait remarquer que chaque projet est différent et constitue un nouveau challenge à relever. « C'est l'une des spécificités de notre métier », ajoute-t-il. Pour autant, cette montée en échelle restera une opération compliquée tant que les industriels travailleront sur des procédés en batch. « Lors d'une réaction chimique, on transfère simultanément de la matière et de la chaleur », résume Yvon Bastard (Axyntis). Le transfert de matière est régi par l'agitation à l'intérieur du réacteur, pendant que le transfert (chauffage ou refroidissement) se fait par contact avec la paroi du réacteur. Déjà, il est difficile d'avoir une bonne homogénéité de ces deux transferts de matière et de chaleur au niveau d'un réacteur. Et l'on comprend toute la difficulté de reproduire ces transferts de façon homothétique dans le cadre du scale up.

De la même façon, un transfert de production d'une usine à l'autre peut entraîner des difficultés. Les sites de chimie fine ont beau être

multipurpose, ils n'ont pas des équipements à 100 % équivalents. Ce qui peut introduire une variabilité, notamment des baisses de qualité ou de rendement.

Il existerait peut-être une possibilité de s'affranchir de ces difficultés de scale up en faisant appel à la chimie en continu. À Toulouse, la Mepi (Maison européenne des procédés innovants) s'est fait une spécialité des technologies en continu et propose de réaliser des études ou de petites production en utilisant des réacteurs continus de type micro ou meso (ou milli). Ces réacteurs se différencient par la taille de leurs canaux qui peuvent varier du micromètre au millimètre. Dans tous les cas, transferts de matière et transfert thermique se trouvent grandement améliorés.

Les atouts du continu

Laurent Pichon, Business Director de la Mepi, confirme que l'idée de scale up avait même été totalement écartée, il y a 4 ou 5 ans. La montée en échelle était envisagée par une parallélisation de microréacteurs. Néanmoins, pour des questions de perte de charge sur ces objets de très petite taille, on s'achemine désormais vers l'usage de systèmes de tailles plus importantes. Des systèmes super-meso ont même été lancés l'an dernier dans le cadre du salon Achema en 2012, après avoir bénéficié des dernières avancées du carbure de silicium. Alessandra Vizza, directrice commerciale EMEA & NSA de Corning Reactor Technologies, assure que les montées en échelle dans les différents réacteurs proposés par Corning n'engendrent pas de problèmes d'extrapolation car ils permettent de travailler à temps de séjour constant. Reste que les applications industrielles ne sont pas encore légion. « Nous avons une première expérience de la chimie en continu sur une réaction de fluoration que nous avons menée »

4 questions à



© Corning Reactor

Alessandra Vizza,
directrice commerciale
EMEA & NSA de Corning Reactor
Technologies

Quels équipements continus proposez-vous au secteur de la chimie fine ?

Corning propose depuis plus de 10 ans des réacteurs continus de type méso réacteurs. Ce sont des outils d'intensification de procédés qui bénéficient des avantages spécifiques des micro-réacteurs sans en avoir les limitations quand on veut en augmenter la productivité. Nos réacteurs ont des canaux internes qui sont aussi petits que nécessaire et non que possible. Cela nous permet d'offrir une gamme de réacteurs en verre et céramique qui va de l'échelle laboratoire à l'unité de production. Nous proposons un réacteur de type *Low Flow* (quelques ml/min), un réacteur dit G1 qui permet de travailler du développement à la production (jusqu'à 15 kg/h), un

réacteur G3 en verre dédié à la production (70 kg/h) et le réacteur en carbure de silicium G4 (jusqu'à 300 kg/h) qui est un outil de production.

Comment être sûr qu'il n'y a pas de problème de transposition d'échelle en passant d'un G1 à un G4 ?

Nos réacteurs sont conçus de façon à garder une transposition d'échelle sans problèmes de *scale up*. Nous avons spécifiquement développé notre gamme de façon à conserver les mêmes performances de mélange, échange thermique, distribution du temps de séjour quand on passe du labo à la production, cela permet de diminuer le temps d'industrialisation d'environ 50 %.

Les problèmes de bouchage sont évoqués comme un facteur limitant ...

Il est possible d'utiliser des solides dans nos réacteurs. Notre technologie fonctionne très bien pour des

réactions hétérogènes comme les hydrogénations et les oxydations avec catalyseur ; le catalyseur est alimenté dans le réacteur en *slurry*. Nous avons déjà travaillé avec des réactions impliquant jusqu'à 20 % de solides. Des solutions existent pour résorber un bouchage accidentel en fonctionnement.

Qui sont aujourd'hui les utilisateurs de ces mesoréacteurs ?

Nos principaux clients sont l'industrie chimique et pharmaceutique, toutefois d'autres industries peuvent bénéficier de cette technologie. Notre marché est mondial. Aujourd'hui, nous avons une forte présence en Chine, où le marché croît très rapidement. En Europe où les installations industrielles existent et sont déjà amorties, le marché est plus lent à se développer. Néanmoins, nous avons beaucoup de clients équipés de système G1 et qui sont en train de préparer les installations industrielles avec le G4 lancé fin 2011.

en continu en collaboration avec la Mepi », explique Yvon Bastard (Axyntis). « La réaction s'est effectuée très rapidement dans des conditions de sécurité idéales », explique le directeur technique, qui espère à terme pouvoir mettre en place ce type d'équipements dans sa société. Mais avant de faciliter le *scale up*, le premier atout du continu est de pouvoir faire de la chimie dangereuse dans des conditions sécuritaires, en raison des très fai-

bles volumes réactionnels (quelques millilitres contre plusieurs m³ pour un batch). Et compte tenu de l'efficacité des transferts thermiques et matière, les rendements de réaction sont souvent meilleurs. « Il faut s'intéresser au continu pour de bonnes raisons, lorsque la réaction exige des garanties de sécurité », estime Yves Robin (Isochem), soulignant que ce qu'il manque encore au continu, c'est la polyvalence, le point fort des équipements batch. Un point de vue que partage Didier Combis (PCAS) : « la chimie en continu n'est envisagée que dans un souci d'amélioration d'un procédé, si on a un pro-

blème de sécurité ou si l'on veut empêcher la formation de certaines impuretés grâce aux temps de résidence plus faibles que dans les réactions en batch ».

PCAS a ainsi pu industrialiser avec succès une réaction de Ritter en continu sur son site finlandais pour la production d'un principe actif commercial.

Préparer le futur

Yvon Bastard se montre néanmoins très enthousiaste vis à vis de cette technologie : « la chimie en continu est le plus grand saut technologique que l'on ait vu depuis des dizaines d'années. C'est une autre façon de voir la chimie ». Malheureusement, contrairement aux industriels de la pharmacie, Laurent Pichon (Mepi) note que les acteurs de la chimie fine peinent à investir dans le continu, par manque de moyens. La profession souffre encore de surcapacités. Elle doit s'attacher à les résorber avant de pouvoir investir dans de nouvelles capacités. Les procédés alternatifs comme le continu, la biocatalyse ou les autres méthodes d'intensification sont très séduisants sur le papier, mais ils prennent du temps à développer. Selon Didier Combis (PCAS), ces technologies pourraient s'imposer plus tard, pour des produits établis, sur des procédés de deuxième génération. Car en attendant, le « time to market » reste une préoccupation forte de l'ensemble de la filière pharmaceutique, chimie fine incluse. ■

Sylvie Latieule

INSTALLATION DE CHIMIE EN CONTINU À LA MEPI À TOULOUSE.



© Mepi