

CHEM21 : une collaboration européenne réussie en chimie durable

Résumé Le projet CHEM21, abréviation de « Chemistry of the 21th century », a été créé en 2012 dans le cadre d'une initiative européenne plus vaste IMI (« Innovative Medicines Initiative ») de recherche non concurrentielle entre les sociétés pharmaceutiques (European Foundation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA) et l'Union européenne. Avec un budget de 26,4 M€, ce projet regroupait en un consortium six sociétés pharmaceutiques, treize universités et quatre petites ou moyennes entreprises. Le but était de développer des procédés alternatifs chimiques ou biochimiques « durables » bénéficiant à la synthèse future de principes actifs pharmaceutiques. Les travaux se sont axés autour de deux thématiques principales : d'une part la recherche de nouvelles technologies (catalyse « verte », intensification des procédés, biocatalyse et biologie de synthèse), et d'autre part l'élaboration de méthodologies communes (sélection de solvants, calcul d'efficacité de procédés) et d'outils de formation, avec une plateforme de formation en ligne. Le consortium a pris fin mi-2017 et cet article résume les retombées concrètes obtenues par une collaboration exemplaire entre les équipes multidisciplinaires industrie-université sur les cinq années passées.

Mots-clés Chimie durable, projet CHEM21, recherches pharmaceutiques, procédés, formation.

Abstract CHEM21: a successful example of European collaboration in sustainable chemistry

The CHEM21, stands for "Chemistry of the 21th century", project started in 2012 in the frame of a global collaboration project between European pharmaceutical companies (EFPIA) and European Union named IMI (Innovative Medicines Initiative) dedicated to non-competitive research. With a 26,4 M€ budget, this project gathered in one consortium, six pharmaceutical companies, thirteen academic labs and four small/medium companies. The goal was to develop alternative "greener" chemical or biotechnological processes in order to benefit to future production of pharmaceutical active ingredients. Work was divided into two main packages, one dedicated to new technologies (green catalysis, process flow intensification, biocatalysis and synthetic biology) and the other to common methodologies (solvent guide, metrics) and training, with an online training platform in sustainable chemistry. The consortium ended mid-2017 and this article relates some of the main achievements obtained by a highly efficient collaboration between academic and industrial teams over five years.

Keywords Sustainable chemistry, CHEM21 project, pharmaceutical research, process, education.

La genèse du projet

Le projet CHEM21 tient à la mise en commun des préoccupations des chimistes de développement de procédés des sociétés pharmaceutiques quant à la baisse de l'empreinte environnementale de la production de principes actifs. Dus à leur complexité chimique et aux faibles performances de leurs procédés, les principes actifs des médicaments sont produits avec une efficacité massique faible (de l'ordre de 100 kg de matières premières pour 1 kg de principe actif). Les entreprises ont donc établi un cahier des charges veillant à identifier les goulots d'étranglement et les besoins en technologies durables. L'autre objectif fondamental du projet était de préparer des modules de formation pour intégrer les principes de chimie et procédés durables dans l'éducation des nouvelles générations de chimistes et bio-ingénieurs.

Une équipe restreinte des six entreprises pharmaceutiques impliquées a travaillé à l'établissement du contenu pour un lancement d'appel à projet européen en juin 2011. Cette équipe était coordonnée par GlaxoSmithKline (leader) et Sanofi (co-leader). Le projet a été divisé en « workpackages ». Le premier consistait à réaliser une analyse de l'existant, sur laquelle devaient se baser les études à lancer. Le second traitait des procédés chimiques (catalyse verte, chimie en continu), le troisième des procédés enzymatiques, et le quatrième des procédés de bio-ingénierie (méthodes de clonage, d'expression de gènes et production d'intermédiaires de principes actifs par biologie de synthèse). Le dernier concluait le projet, en compilant les

méthodologies mises au point par les différents membres et en élaborant une plateforme de formation de chimie verte. Pas moins de neuf consortiums de laboratoires universitaires et PME ont répondu à cet appel d'offre. Un panel d'experts indépendants a examiné les propositions et choisi fin 2011 un groupe de treize laboratoires universitaires et quatre petites ou moyennes entreprises conduit par le Professeur Nick Turner de l'Université de Manchester. Le consortium formé par ce groupe et les entreprises pharmaceutiques participant au projet a été baptisé CHEM21 et dirigé par N. Turner (voir *encadré*).

La mise en route du projet a nécessité un certain nombre de négociations concernant la propriété intellectuelle, les moyens mis en œuvre par les sociétés pharmaceutiques, les finances et l'organisation du « reporting » de ce vaste projet. Un budget d'environ 10 M€ a été alloué par IMI (« Innovative Medicines Initiative ») aux équipes universitaires pour réaliser les travaux retenus (financement de thèses et achat de matériel) ; le reste du budget total de 26,4 M€ du projet CHEM21 représentait les moyens en personnel apportés par les sociétés pharmaceutiques.

Le projet a démarré concrètement mi-2012 avec des équipes clairement identifiées entre universitaires et industriels pour les différents « workpackages ». Il devait durer quatre ans, mais une année supplémentaire a été accordée pour finaliser la preuve de concept industriel des découvertes les plus prometteuses.

Nous ne relatons ici que quelques exemples des résultats obtenus, notamment ceux pour lesquels Sanofi a joué un rôle

CHEM21 : « Chemistry of the 21th century »



• Compagnies pharmaceutiques membres : Bayer Pharma AG (Berlin, Allemagne), GlaxoSmithKline (Brentford, Royaume-Uni), Janssen Pharmaceutica NV (Beerse, Belgique), Orion Corporation (Espoo, Finlande), Pfizer Ltd (Sandwich, Royaume-Uni), Sanofi Chimie (Gentilly, France).

• Universités membres : Leibniz-Institut für Katalyse (Rostock, Allemagne), Stichting VU-VUMC (Amsterdam, Pays-Bas), Technische Universität (Graz, Autriche), Universität Graz (Autriche), Universität Stuttgart (Allemagne), Universiteit Antwerpen (Belgique), University of Durham (Royaume-Uni), University of Leeds (Royaume-Uni), University of York (Royaume-Uni).

• PME membres : ACIB GmbH (Graz, Autriche), CatSci Ltd (Wentloog, Cardiff, Royaume-Uni), Charnwood Technical Consulting Ltd (Quorn, Royaume-Uni), Evolva Biotech A/S (Copenhague, Danemark), Reaxa Ltd (Leeds, Royaume-Uni).

CHEM21 a bénéficié d'un financement de l'IMI JU (« Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking ») via l'accord de subvention n° 115583, dont les ressources sont composées d'une contribution financière du 7^e programme-cadre de l'Union européenne (FP7/2007-2013) et de l'European Foundation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

important, avec un focus plus particulier sur les réalisations en termes d'éducation et de formation.

Réalisations du projet

Dans le cadre de l'étude de l'existant, nous avons notamment analysé les réactions les plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique, fait une revue sur l'usage des solvants dans l'industrie pharmaceutique [1] et comparé les guides de sélection des solvants [2].

Les travaux effectués dans le cadre des différents workpackages ont fait l'objet de 70 publications, référencées à la fin du chapitre « Synthetic Toolbox » du site de formation [3]. Plusieurs autres publications sont en cours de rédaction.

De nombreux travaux ont été réalisés dans le cadre de la catalyse verte et des procédés en continu. Citons en particulier un procédé de fluoration en continu de la cytosine donnant accès à la flucytosine (figure 1), un anti-infectieux considéré comme essentiel par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement de la méningite à cryptocoques, une cause majeure de mortalité des personnes affectées par le VIH en Afrique.

Le procédé utilise du fluor gazeux et a été mis au point à l'Université de Durham (R.-U.) [4]. Sanofi, en collaboration avec la MEPI (Maison Européenne des Procédés Innovants), l'a développé le procédé au niveau du pilote et défini les étapes d'obtention de la molécule [5] avec une qualité du principe actif conforme à la pharmacopée américaine.

L'élaboration d'enzymes et leur utilisation en synthèse ont aussi donné lieu à de nombreuses publications. Citons notamment : - la découverte et la conception de nouvelles plateformes de biocatalyseurs, en particulier des imine-réductases (IRED) [6], des dioxygénases [7], des ène-réductases et des aldolases [8] ; - l'accès à des gamma-oxo acides chiraux par réduction stéréosélective utilisant des ène-réductases, suivie d'hydrogénolyse [9].

La biologie synthétique a également été fructueuse. Le but était de développer à l'échelle pilote de nouvelles voies donnant accès à des molécules d'intérêt thérapeutique majeur de la liste de l'OMS. Cela a nécessité l'élaboration de nouveaux outils de biologie synthétiques. Par exemple, une étude a consisté à transformer la 2-méthyl-1,5-diaminopentane en 3-méthylpiperidine par une méthodologie développée par l'Université de Stuttgart (Pr Hauer). Le procédé a fait l'objet d'essais en réacteur de 20 L sur le site de Sanofi à Vitry-sur-Seine, à une concentration de 0,1 mol/L.

Outils pour l'éducation et la formation

La première réalisation importante a été l'élaboration d'un ensemble d'indicateurs d'efficacité environnementale par l'Université de York (R.-U.). Il est en effet très important de pouvoir juger de la pertinence de nouveaux procédés dits « verts », et un seul indicateur tel que le facteur E (masse de déchets/masse de produit) ne suffit pas. Le système d'indicateurs est simple à utiliser et s'adapte au niveau de développement du procédé : il est par exemple inutile de compter les volumes de solvants utilisés en chimie médicinale ; par contre, c'est un indicateur majeur en recherche de procédés [10].

La seconde réalisation a été l'élaboration du premier guide de sélection des solvants intégrant les solvants biosourcés. Il se base sur une méthode très simple de classement par défaut ne nécessitant que quelques données physiques (point d'ébullition, point éclair, résistivité, etc.) et les mentions de danger selon le système GHS (« Global Harmonized System »). On détermine ainsi des critères « Sécurité », « Santé » et « Environnement » notés de 1 à 10, et une combinaison de ces facteurs donne le classement des solvants par défaut. Un score élevé (> 7) dans un des critères est suffisant pour classer le solvant comme « dangereux » (voir tableau).

Cette méthode a été validée sur les solvants retenus dans la revue réalisée [2]. Bien entendu, un modèle a ses limites et le classement doit être débattu, notamment à la lumière des valeurs limites d'exposition quand elles sont disponibles. Cette méthode permet entre autres d'évaluer la désirabilité des solvants nouveaux, souvent présentés comme « verts » par leurs fournisseurs [11].

La troisième réalisation majeure a été la création d'un site de formation visant à promouvoir les procédés chimiques plus

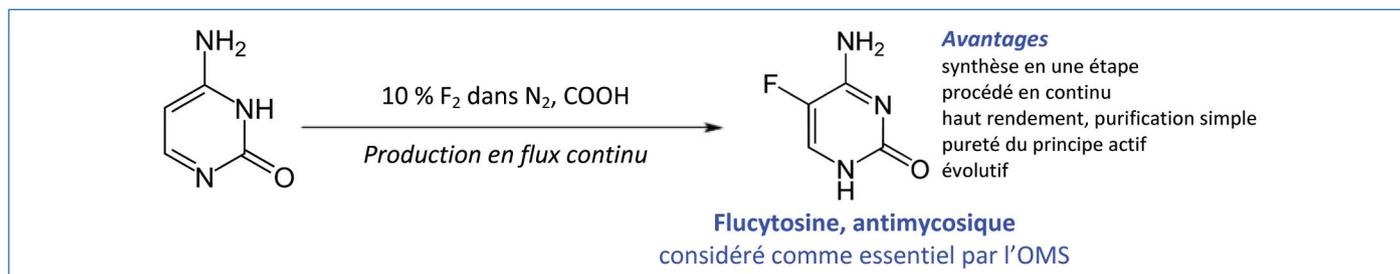


Figure 1 - Fluoration de la cytosine donnant accès à la flucytosine.

| Famille | Solvant | Point d'ébullition (°C) | Point éclair (°C) | Mention H3xx* | Mention H4xx | Score Sécurité | Score Santé | Score Environnement | Classement par défaut | Classement après discussion |
|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------|---------------|--------------|----------------|-------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Alcools | MeOH | 65 | 11 | H301 | aucune | 4 | 7 | 5 | Problématique | Recommandé |
| | EtOH | 78 | 13 | H319 | aucune | 4 | 3 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | <i>n</i> -PrOH | 97 | 15 | H318 | aucune | 4 | 4 | 3 | Problématique | Problématique |
| | <i>i</i> -PrOH | 82 | 12 | H319 | aucune | 4 | 3 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | <i>n</i> -BuOH | 118 | 29 | H318 | aucune | 3 | 4 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | <i>t</i> -BuOH | 82 | 11 | H319 | aucune | 4 | 3 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | Alcool iso-amylique | 131 | 43 | H315 | aucune | 3 | 2 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | Alcool benzylique | 206 | 101 | H302 | aucune | 1 | 2 | 7 | Problématique | Problématique |
| | Éthylène glycol | 198 | 116 | H302 | aucune | 1 | 2 | 5 | Recommandé | Recommandé |
| | Glycérol | 290 | 177 | aucune | aucune | 1 | 1 | 7 | Problématique | Problématique |
| Éthers | Éther diéthylique | 34 | -45 | H302 | aucune | 10 | 3 | 7 | Dangereux | Très dangereux |
| | Éther diisopropylique | 69 | -28 | H336 | aucune | 9 | 3 | 5 | Dangereux | Dangereux |
| | MTBE | 55 | -28 | H315 | aucune | 8 | 3 | 5 | Dangereux | Dangereux |
| | ETBE | 72 | -19 | H336 | aucune | 7 | 3 | 3 | Problématique | Problématique |
| | TAME | 86 | -7 | H302 | aucune | 6 | 2 | 3 | Recommandé | Recommandé |
| | CPME | 106 | -1 | H302 | H412 | 7 | 2 | 5 | Problématique | Problématique |
| | THF | 66 | -14 | H351 | aucune | 6 | 7 | 5 | Problématique | Problématique |
| | Me-THF | 80 | -11 | H318 | aucune | 6 | 5 | 3 | Problématique | Problématique |
| | 1,4-Dioxane | 101 | 12 | H351 | aucune | 7 | 6 | 3 | Problématique | Dangereux |
| | Anisole | 154 | 52 | aucune | aucune | 4 | 1 | 5 | Problématique | Recommandé |
| | DME | 85 | -6 | H360 | aucune | 7 | 9 | 3 | Dangereux | Dangereux |



Figure 2 - Page d'accueil du site de formation [12].

respectueux de l'environnement [12] (figure 2). Les caractéristiques de cette plateforme sont :

- l'ouverture : le site est libre d'accès, gratuit, et ne nécessite aucun mot de passe ;
- la flexibilité : il est constitué de six chapitres qui eux-mêmes contiennent plusieurs modules pouvant être consultés séparément ;
- la libre diffusion : n'importe qui peut transférer n'importe quel élément dans une publication ou un support de formation,

à la simple condition de préciser qu'il s'agit d'un matériel de la plateforme CHEM21 ;

- l'interactivité : le site contient des éléments très divers (résumés, tableaux, présentations vidéos, liens vers publications), et en particulier des questionnaires en ligne et outils interactifs, comme celui permettant d'estimer la désirabilité de n'importe quel solvant ;
- le contenu scientifique : il est essentiellement basé sur les résultats du projet CHEM21 mais on y trouve aussi des études

PROCESS DESIGN

1. [Route selection](#)
2. [GMP](#)
3. [Introduction to process engineering](#)
4. [Route selection and scale up: case study and exercise](#)
5. [Process safety](#)
6. [Reactive hazards in scaling up: case study and exercise](#)
7. **Design of experiments**
 - a. [Some definitions](#)
 - b. [The experimental design process](#)
 - c. [Comparing traditional approaches to experimental design](#)
 - d. [Examples of variables and responses for a chemical process](#)
 - e. [Main effects and interactions](#)
 - f. [Experimental designs: Factorial](#)

Experimental designs: Response surface design

Central Composites are designed to estimate the coefficients of a quadratic model i.e. one can model curvature. They are ideal for predictive models.

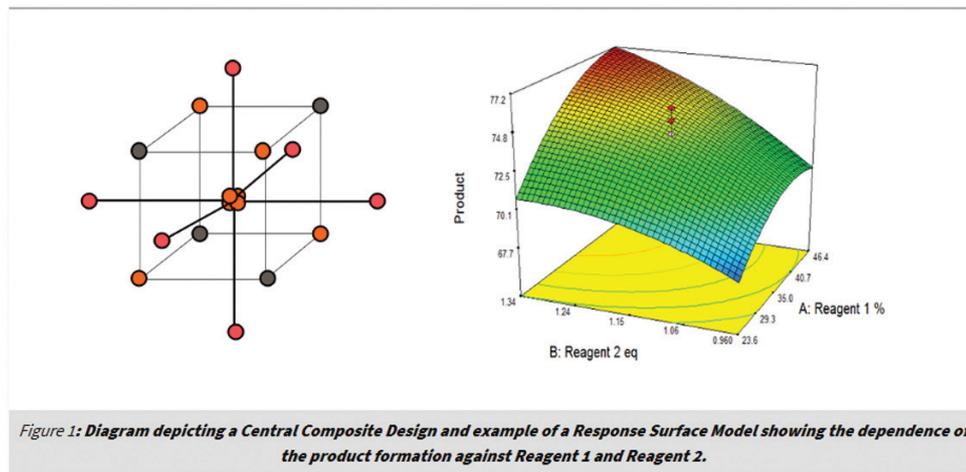


Figure 1: Diagram depicting a Central Composite Design and example of a Response Surface Model showing the dependence of the product formation against Reagent 1 and Reagent 2.

Figure 3 - Module de formation sur les plans d'expériences.

de cas sur des synthèses industrielles de principes actifs célèbres ;

- la durabilité : le site a été conçu avec une architecture demandant peu d'interventions et reste pérenne grâce l'ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable qui a accepté de prendre en charge la mise à jour et la maintenance. Le site est divisé en six chapitres :

- « Foundation », qui est une introduction à la chimie durable, destiné aux étudiants en début de cursus ;

- « Guides and Metrics », où l'on trouve l'ensemble d'indicateurs élaboré par l'Université de York pour établir l'efficacité environnementale d'un procédé et comparer deux méthodes entre elles. Les guides de sélection des solvants de GlaxoSmithKline et Sanofi y sont aussi présentés, mais surtout le guide de solvants CHEM21, qui intègre les solvants biosourcés ;

- « Solvents », qui traite de l'utilisation des solvants dans l'industrie pharmaceutique. Les problèmes liés à l'utilisation de certains solvants sont développés ici ;

- « Synthetic Toolbox », qui regroupe les travaux réalisés dans le cadre de CHEM21, classés par type de transformation ;

- « Process Design », où sont abordés les aspects de stratégie de synthèse, ainsi que des modules très utiles tels que la sécurité des procédés ou les plans d'expériences (figure 3) ;

- « Life Cycle Impacts and the Environmental Fate of Pharmaceuticals », qui traite de l'analyse du cycle de vie (ACV) et du devenir des principes actifs dans l'environnement.

Plusieurs universités ont déjà intégré le site dans leurs modules de formation (Leeds, Manchester, York), et les sociétés pharmaceutiques membres du projet l'associent progressivement à la formation permanente. Mais il est important de rappeler que la plateforme n'est pas limitée aux seuls membres, et qu'au contraire elle a été conçue pour avoir la diffusion la plus large possible. D'ailleurs, le guide de solvants CHEM21 est à présent utilisé par de nombreux groupes universitaires ou sociétés, acteurs ou non du projet.

Le site a une fréquentation d'environ 500 entrées par mois, avec une moyenne de 7,5 minutes par connexion ; 45 % des utilisateurs y retournent (données de juin 2017).

L'ensemble des acteurs est unanime pour considérer le projet comme un grand succès. Ce n'était pas acquis d'avance, car il fallait dans un délai très court (quatre ans initialement), établir la faisabilité industrielle de méthodes chimiques ou biologiques élaborées au niveau du laboratoire dans le cadre du projet et montrant un intérêt environnemental par rapport aux méthodes existantes. L'implication des membres et une collaboration active ont permis de lever les obstacles et d'obtenir des réalisations concrètes. Le projet a également permis de développer un outil de mesure d'impact environnemental de procédés (« metrics toolkit ») ainsi qu'un guide « universel » de sélection des solvants.

Sur le plan pédagogique, plusieurs réunions plénières ou de sous-groupes ont été l'occasion d'ouvrir les sessions scientifiques aux étudiants locaux. Des séminaires de formation ont été élaborés dans le cadre du « Young Researchers Network ». L'Université de Manchester intègre les études de cas industriels de transformations enzymatiques ou biosynthétiques dans son module de formation « Massive Open Online Course ». La plateforme de formation en ligne rend disponible à tous les enseignants et étudiants le travail réalisé dans le cadre de CHEM21, mais aussi les outils élaborés et les études de cas [12]. Il ne faut surtout pas se priver de l'utiliser !

[1] Ashcroft C.P., Dunn P.J., Hayler J.D., Wells A.S., Survey of solvent usage in papers published in organic process research & development 1997-2012, *Org. Process Res. Dev.*, **2015**, *19*, p. 740.

[2] Prat D., Hayler J., Wells A., A survey of solvent selection guides, *Green Chem.*, **2014**, *16*, p. 4546.

[3] <http://learning.chem21.eu/synthetic-toolbox/chem21-publications>

[4] Harsanyi A., Conte A., Pichon L., Raboin A., Grenier S., Sandford G., One-step continuous flow synthesis of antifungal WHO essential medicine flucytosine using fluorine, *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, *21*, p. 273.

[5] www.imi.europa.eu/projects-results/success-stories-projects/chem21-method-could-dramatically-cut-production-costs

[6] Leibold F., Hussain S., Ghislieri D., Turner N.J., Asymmetric reduction of cyclic imines catalyzed by a whole-cell biocatalyst containing an (S)-imine reductase, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, p. 3505.

[7] Gally C., Nestl B.M., Hauer B., Engineering rieske non-heme iron oxygenases for the asymmetric dihydroxylation of alkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 12952.

[8] Howard J.K., Müller M., Berry A., Nelson A., An enantio- and diastereoselective chemoenzymatic synthesis of α -fluoro β -hydroxy carboxylic esters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 6767.
[9] Turrini N.G. et al., Biocatalytic access to nonracemic γ -oxo esters via stereoselective reduction using ene-reductases, *Green Chem.*, **2017**, *19*, p. 511.
[10] McElroy C.R., Constantinou A., Jones L.C., Summerton L., Clark J.L., Towards a holistic

approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry, *Green Chem.*, **2015**, *17*, p. 3111.

[11] Prat D., Wells A., Hayler J., Sneddon, H., McElroy C.R., Abou-Shehadeh S., Dunn P.J., CHEM21 selection guide of classical – and less classical – solvents, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 288.

[12] <http://learning.chem21.eu>

Philippe MACKIEWICZ*

retraité de Sanofi, ancien directeur du développement des procédés à l'origine du lancement du consortium CHEM21 pour Sanofi, membre du Conseil d'administration de la Société Chimique de France.

Denis PRAT**

a occupé depuis 1988 plusieurs postes au sein du groupe Sanofi en recherche de procédés chimiques, production et sécurité des procédés. Depuis 2016, il est en charge de la sécurité des procédés des usines de la région Afrique-Moyen-Orient, et réalise des audits HSE d'usines en Europe. Très impliqué dans la chimie verte, il a contribué à l'élaboration du guide des solvants de Sanofi, ainsi que de celui de CHEM21.

*philmackiewicz@gmail.com

**Sanofi, 82 avenue Raspail, 94255 Gentilly Cedex ; denis.prat@sanofi.com



Solvants "verts" et alternatifs

CARLO ERBA Reagents vous propose une gamme d'alternatives plus vertes à quelques solvants classiques :



- 2-Méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF) : un solvant biosourcé alternatif au THF et dichlorométhane
- 4-Méthyltétrahydropyrane (MTHP) : une alternative innovante et moins toxique au THF
- Cyclopenthylméthyléther (CPME) : un solvant polyvalent substitut du MTBE, Dioxane, THF,...
- n,n'-Diméthylpropylèneurée (DMPU) : une alternative "verte" aux solvants dipolaires aprotiques
- 1,3-Propanediol : un solvant biodégradable performant issu de ressources renouvelables
- 1,3-Dioxolane : un solvant inodore, non toxique et respectueux de l'environnement

Plus d'informations?
Téléchargez notre plaquette sur :

www.carloerbareagents.com   

