

Élaboration d'un guide de choix de solvants

Résumé Depuis de nombreuses années, diverses actions de développement durable ont vu le jour dans le monde académique et industriel. Au sein d'Oril Industrie, à l'initiative de plusieurs collaborateurs, un groupe « chimie durable » multi-métiers s'est constitué dont une des premières actions a été d'établir un guide de choix de solvants, avec pour objectif d'aider le chimiste à utiliser des solvants plus durables dans les synthèses des principes actifs. Les solvants, fortement utilisés dans le secteur d'Oril Industrie, peuvent en effet présenter des dangers pour la santé et l'environnement. Le développement de ce guide et sa prise en compte très tôt dans le développement des futurs principes actifs ont pour finalité d'élaborer des procédés industriels plus durables.

Mots-clés Chimie durable, chimie verte, solvant, guide, substitution, développement, RSE, procédé.

Abstract Development of a solvent selection guide at Oril Industrie in order to select sustainable solvents

Since many years, different actions of sustainable development have been started at Oril Industrie. The approach of corporate social responsibility has allowed coordinating all actions. From individual initiative of some collaborators, a "sustainable chemistry" group multi-professional has been constituted. One of their first actions was to establish a solvent selection guide, in order to help the chemist to use more durable solvents in the syntheses of active principle ingredients, as solvents, used in great quantities in this sector, may present hazards to health and environment. The interest of developing this guide as well as its design are presented in this article. The consideration of this guide very early in the development of the future active ingredients will aim to develop more sustainable industrial processes.

Keywords Sustainable chemistry, green chemistry, solvent, guide, substitution, development, CSR, process.

Identification de la problématique « solvant »

Le groupe « chimie durable » a vu le jour chez Oril Industrie (voir encadré) au début des années 2010 à l'initiative de deux chimistes du centre de recherche industrielle. Rapidement, il a été identifié le besoin d'intégrer à cette réflexion un représentant du service HSE (hygiène, sécurité, environnement), de l'atelier pilote et du département analytique.

La première approche de ce groupe a été l'appropriation des douze principes de la chimie verte, que nous avons regroupés en six thématiques qui ont un impact direct sur le développement des futurs procédés (figure 1).

Les deux premières catégories, portant sur l'impact énergétique et technologique, sont directement liées au matériel utilisé. La veille est également un outil essentiel pour maintenir un niveau de connaissance élevé sur les nouveautés technologiques et chimiques permettant de minimiser les besoins énergétiques.

Les trois dernières catégories que sont les rejets, la matière renouvelable et la réaction nous ont paru particulièrement intéressantes. Tout d'abord parce que nous sommes des chimistes de synthèse, mais également parce qu'elles ont pour point commun le solvant.

En effet, le solvant est indispensable à la réaction chimique et peut être une matière issue de processus renouvelables qui deviendra un déchet éventuellement recyclable. Il faut savoir que l'industrie pharmaceutique est très consommatrice de solvants, contrairement à beaucoup d'autres industries (figure 2).

Dans un procédé pour la fabrication d'un principe actif, la part des solvants est très largement majoritaire, comme le montre la figure 3 [1]. On peut même y voir que la part des solvants et de l'eau représente 88 % du procédé de fabrication d'un principe actif ! Forts de ce constat, il nous a semblé important de prendre en compte le plus tôt possible cet aspect solvant

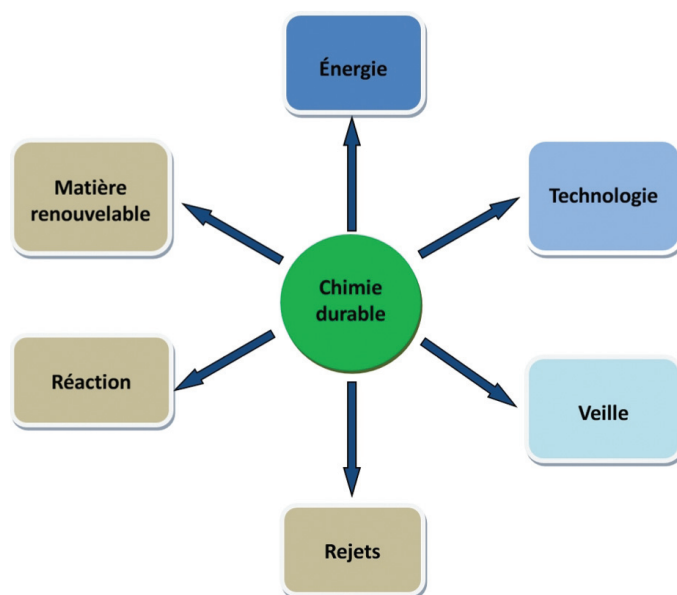


Figure 1 - Les douze principes de la chimie verte regroupés en six thématiques ayant un impact direct sur le développement des futurs procédés.

DOMAINE D'ACTIVITÉ	CONSOMMATION DE SOLVANT (kg/t de produit)
Industrie pharmaceutique	3 200
Colorants	700
Industrie agrochimique	250
Chimie fine	100
Commodités	< 10

Figure 2 - Comparaison de la consommation de solvants dans différentes industries (source : German Federal Environmental Foundation).

sur le site d'Oril Industrie, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. L'effort et l'innovation pour proposer des procédés industriels durables vont devenir essentiels dans les années

Oril Industrie



Filiale à 100 % du groupe Servier, Oril Industrie est implanté en Normandie, à Bolbec depuis 1960 et à Baclair depuis 1992. Chaque jour, ses équipes travaillent au développement et à la production de plus de 90 % des principes actifs des médicaments Servier prescrits, notamment en cardiologie, oncologie, neuropsychiatrie, rhumatologie et dans le domaine du diabète. Ces principes actifs sont envoyés vers les neuf usines pharmaceutiques du groupe Servier et ses partenaires.

Son expertise en chimie fine et sa production annuelle de 1 600 tonnes de principes actifs permettent aujourd'hui à Oril Industrie d'être un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique régionale et d'être indépendant dans la production de ses médicaments, gage de qualité et de fiabilité au service des patients.

Oril Industrie, tout comme le groupe Servier, a intégré les principes de développement durable à son développement économique : le développement de procédés de fabrication innovants, la préservation de l'environnement, la santé/sécurité des patients et l'épanouissement professionnel des hommes et femmes qui y travaillent. Autant de valeurs qui accompagnent l'histoire de cette entreprise. Ce principe de développement durable a récemment été mis en valeur par l'obtention du trophée « Responsible Care » par l'Union des Industries Chimiques Normandie dans la catégorie « Environnement et risques industriels » dans le cadre du développement de son guide de choix de solvant.

Avec l'appui du réseau Grandde [a] et la consultation des parties prenantes (élus locaux et régionaux, voisinages...), Oril Industrie a fait de la responsabilité sociétale d'entreprise (RSE) un enjeu stratégique pour son développement, marqué notamment en 2016 par l'évaluation AFAQ 26000 par l'Agence française de normalisation (AFNOR) [b].

Le déploiement des actions liées à la RSE s'est poursuivi en 2017 autour de trois axes principaux : l'innovation pour une chimie responsable, le développement des hommes et des femmes de l'entreprise, et l'action pour le développement du territoire.

• www.servier.fr

[a] www.grandde.fr

[b] www.afnor.org/dossiers-thematiques/developpement-durable-rse

à venir afin de garantir la pérennité de l'industrie pharmaceutique face aux réglementations toujours plus exigeantes mais nécessaires sur l'environnement.

Ce constat est également partagé par les autres groupes pharmaceutiques, ce qui les a conduits à réaliser un guide de choix de solvants afin de promouvoir l'utilisation de solvants durables dans le développement de leurs nouveaux médicaments (Sanofi, Pfizer, GSK) [2].

Le groupe chimie durable d'Oril Industrie a donc souhaité créer un guide de choix de solvants en réponse aux besoins et problématiques de l'industrie pharmaceutique. Nous avons souhaité un guide à la fois évolutif, mais aussi adaptable pour

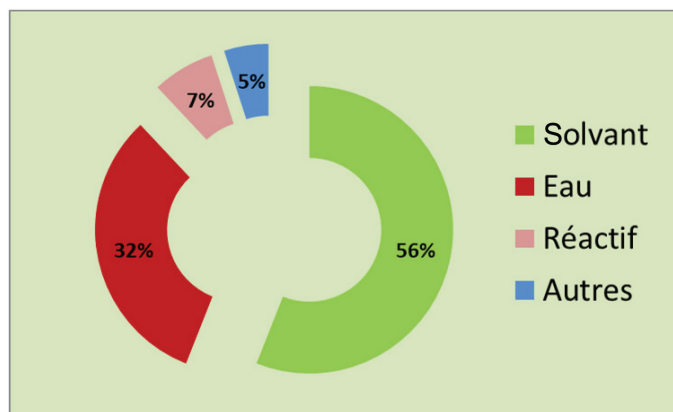


Figure 3 - Part des solvants dans la fabrication d'un principe actif.

faciliter l'intégration de futurs nouveaux solvants et parfaire nos critères d'évaluation (ex : cycle de vie).

Sept critères d'évaluation

Pour toutes les entités qui participent à la production d'un principe actif – les laboratoires de développement des procédés, de chromatographie préparative et d'analyse, la production, les affaires réglementaires, les achats et enfin le service HSE –, sept critères d'évaluation ont été retenus pour chaque solvant afin de pouvoir classer tous ceux qui sont utilisés sur notre site (figure 4).

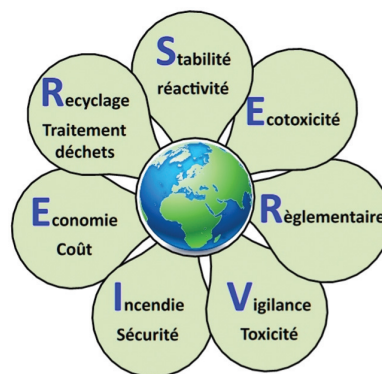


Figure 4 - Les sept critères d'évaluation Servier.

Stabilité et réactivité

Pour évaluer la stabilité et la réactivité, le premier critère pris en compte est l'incompatibilité des solvants dans les milieux réactionnels couramment mis en jeu. Ils ont donc été évalués en fonction de leur réactivité avec des oxydants, réducteurs, bases ou acides, mais également sur la possibilité ou non de générer des peroxydes. Ce critère participe à la sécurité des procédés de fabrication [3].

Ecotoxicité

L'écotoxicité est l'impact potentiel d'une substance sur le milieu naturel aquatique, d'où l'importance du devenir des solvants et des produits utilisés. C'est pour cette raison que la toxicité aquatique et la biodégradabilité de chaque solvant ont été reportées selon les données de l'agence européenne des produits chimiques [4].

Réglementaire

Ce critère permet de classer les solvants en fonction de leur norme ICH (International Conference of Harmonisation) [5]. Cette norme définit le seuil maximum de solvant résiduel

autorisé dans les principes actifs. Cette donnée prend toute son importance dans le dernier stade d'une synthèse qui est très souvent la cristallisation de la substance active. La valeur varie de 100 ppm pour le diméthoxyéthane à 5 000 ppm pour les solvants peu toxiques.

Vigilance/toxicité

Limiter l'utilisation de solvants CMR (cancérigène, mutagène, reprotoxique) ou toxiques en les substituant très rapidement en début de développement par des solvants moins toxiques est l'une des priorités des chimistes de procédés. C'est pour cette raison que la pondération de ce critère a été doublée par rapport aux autres. Les données de toxicité aiguë et chronique, d'irritation, de corrosion et de sensibilisation existantes ont été prises en compte.

Incendie/sécurité

Le solvant constitue plus de la moitié des matières utilisées dans l'industrie pharmaceutique et peut très facilement servir de combustible lors d'un incendie. Cependant, certains solvants présentent un risque d'inflammation ou d'auto-inflammation plus important que d'autres. En comparant leurs températures d'ébullition et leurs points éclair, un système de notation a pu être établi permettant de les catégoriser en fonction du risque.

Economie/coût

Même si le premier devoir de l'industrie pharmaceutique est de garantir aux patients des médicaments de qualité, l'aspect économique est également un critère important dans les choix de développement d'un principe actif. C'est pourquoi le chimiste de procédés est toujours à la recherche de moyens de production plus productifs et compétitifs. Oril Industrie a donc fait le choix d'intégrer ce critère au guide de choix de

solvants pour le prendre en compte très tôt dans le développement.

Recyclage/traitement des déchets

Enfin, le traitement des déchets est le dernier critère qui a été évalué. Les industries pharmaceutiques génèrent une quantité importante de déchets qu'il est important de maîtriser. Le devenir des solvants a donc un poids très important que nous avons souhaité intégrer à notre guide. Ainsi, les solvants ont été classés en fonction de leur tension de vapeur afin de pénaliser ceux qui présentent un risque important de libérer des composés organiques volatils (COV) dans l'atmosphère. De même, l'orientation des déchets a été évaluée pour favoriser l'utilisation de solvants recyclables, biodégradables ou valorisables.

Le guide de choix de solvants

Une fois l'évaluation de chaque solvant réalisée, nous avons choisi de représenter le guide de choix de solvants sous forme d'un alambic afin d'avoir une vision globale (figure 5). Ce document nous sert actuellement de support pour nos équipes de développement comme matrice de décision ou d'orientation lors du choix de solvant.

Nous avons voulu faire apparaître dans notre guide les solvants classiques de réaction, mais également les solvants de nettoyage. En effet, la quantité de solvants nécessaire pour le nettoyage des installations industrielles pharmaceutiques représente une part non négligeable sur l'ensemble des solvants utilisés. Ces derniers ont donc également bénéficié de la même évaluation et ont été intégrés au guide. Ainsi, nous pouvons noter par exemple le RPDE [6] ou l'IRIS [7] produits par le groupe Solvay, qui présentent tous les deux de très bonnes caractéristiques. Depuis quelques années, nous

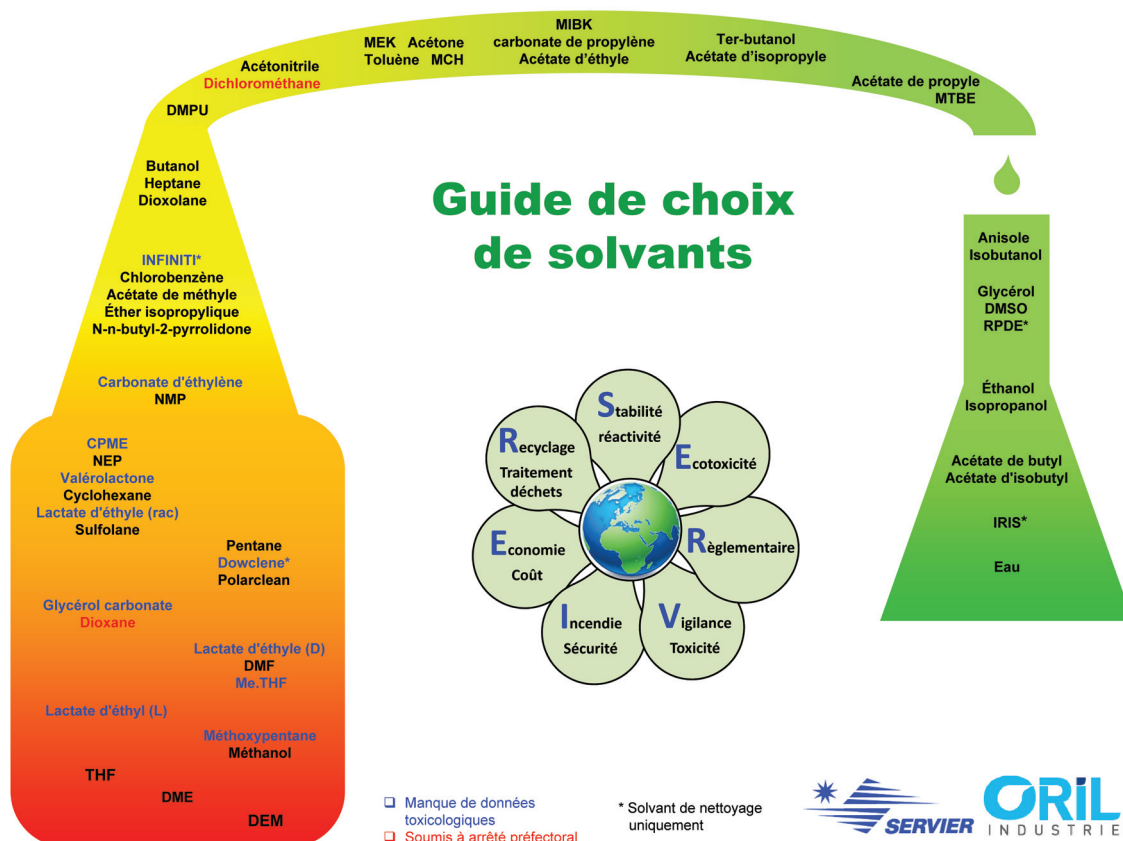


Figure 5.

voions l'émergence de nouveaux solvants qui sont des sous-produits de fabrication, comme le PolarClean [8] (Rodiasolv[®]) provenant de l'industrie du nylon. Cette valorisation permet de s'inscrire dans une démarche durable en réemployant les déchets des uns comme matière première pour les autres. Ce nouveau solvant est évalué sur le site d'Oril Industrie.

Par ailleurs, ce guide de classification met également en lumière les solvants dont il manque des données toxicologiques. Ces solvants ont été volontairement pénalisés, mais pourront être réévalués lorsque les études toxicologiques seront réalisées. Enfin, certains solvants, comme le benzène, le dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone et le chloroforme, ont été intentionnellement exclus du guide, conformément à la politique CMR du site d'Oril Industrie.

Application du guide au développement de procédés

Le but des chimistes est de mettre au point des procédés de fabrication industriels sûrs, robustes, peu coûteux et respectueux de l'environnement.

Le premier travail du chimiste de procédés consiste à minimiser la quantité de réactifs et de solvants employés sur chaque étape de la synthèse. Le gain en consommation (et donc en traitement) de solvants peut être, en fonction de la réaction optimisée, considérable (figure 6).

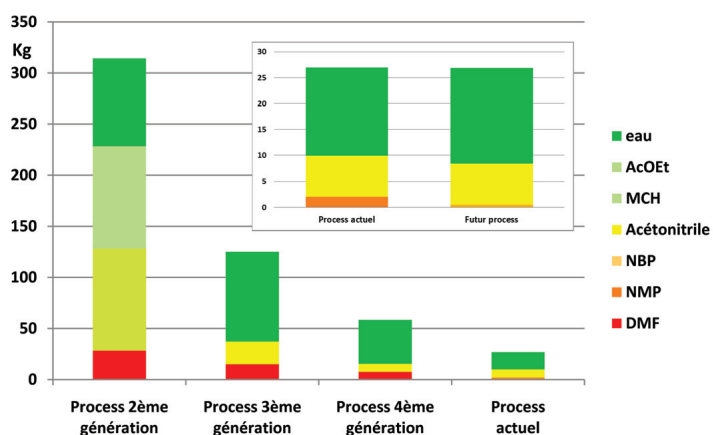


Figure 6 - Quantité de solvants nécessaire pour produire 1 kg d'intermédiaire dans un procédé de couplage pallado-catalysé.

Le guide de choix de solvants est alors un outil très utile pour faire évoluer nos modes opératoires vers l'utilisation de solvants toujours mieux classés et donc plus durables.

Ainsi dans un procédé de couplage pallado-catalysé industriel (figure 6), la quantité totale de solvants employée a pu être divisée par dix par rapport au premier procédé de fabrication des lots de développement. Par ailleurs, les solvants CMR ont été minimisés. En effet, le diméthylformamide (DMF), utilisé comme solvant de réaction dans les premiers procédés, a été remplacé par un mélange *N*-méthylpyrrolidone (NMP)/eau (20/80). Même si ce procédé actuel permet de réaliser le couplage de manière efficace sur une échelle de 50 kg, il a été décidé d'aller encore plus loin afin de substituer les 20 % de solvant CMR restant. Un screening de « nouveaux solvants » a donc été réalisé au laboratoire afin de remplacer la NMP par des solvants tout aussi polaires, mais mieux classés (Équamide[®], PolarClean[®], carbonate de propylène, glycérol, *N*-butylpyrrolidone). Nous avons pu constater avec surprise que la réaction a lieu dans tous ces solvants. La prise en

compte de différents critères comme la processabilité, le rendement et la pureté a permis d'identifier la *N*-butylpyrrolidone (NBP) comme la meilleure alternative. De plus, sa proportion a pu être abaissée à 5 %.

Après des études de validation à l'échelle du pilote (1 à 5 kg), ce nouveau procédé sera appliqué aux futures campagnes de production de ce principe actif.

Le bon réflexe dès le plus jeune âge !

Durant les premières phases de développement (phases pré-cliniques et phase 1), des dizaines de kilos de principes actifs peuvent être produits avec des procédés non aboutis. En effet, à ce stade de développement, les critères d'optimisation sont plutôt en rapport avec la sécurité du procédé, le profil d'impuretés et le délai de fabrication. Des quantités significatives de solvants sont alors utilisées. Le challenge est donc de sensibiliser tous les collaborateurs à minimiser les quantités de solvant utilisées, ainsi qu'à choisir les solvants les plus durables le plus tôt possible dans le développement. Beaucoup de conditions réactionnelles impliquant des solvants toxiques pour l'homme et/ou l'environnement sont utilisées en routine sans se demander si la même réaction est possible dans un solvant alternatif. Ainsi, une simple réaction de substitution nucléophile (SN2) peut être réalisée dans l'acétone au lieu du DMF (CMR) (figure 7). L'important étant d'avoir le réflexe d'essayer.

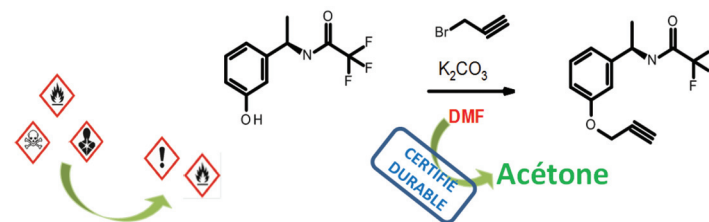


Figure 7 - Exemple d'un intermédiaire de synthèse produit à l'échelle de 300 g.

L'étape d'après

Ce guide de choix de solvants se veut évolutif. Par conséquent, de nouveaux solvants viendront bientôt l'enrichir, comme par exemple la γ -valérolactone, le carbonate de glycérol, le cyclopentanol, etc. De plus, il est difficile aujourd'hui d'aborder la notion de durabilité sans étudier le caractère renouvelable et biosourcé du solvant. Ce nouveau critère sera pris en compte dans notre future évaluation.

Si mettre à disposition ce guide est un premier pas, l'étape suivante serait de pouvoir proposer des alternatives aux « mauvais » solvants afin d'aider les utilisateurs au quotidien. Cette perspective est actuellement en cours d'élaboration sous forme d'un guide de substitution de solvants. Ce second outil permettrait de guider les utilisateurs vers des solvants alternatifs en fonction de l'objectif souhaité : réactivité, isolement, purification, nettoyage, analyse, etc.

[1] Constable D.J.C., Jimenez-Gonzalez C., Henderson R.K., Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry, *Org. Process. Res. Dev.*, **2007**, *11*, p. 133.

[2] Guide Pfizer : Alfonsi K. et al., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation, *Green Chem.*, **2008**, *10*, p. 31 ; Guide GSK : Henderson R.K. et al., Expanding GSK's solvent selection guide - embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry, *Green Chem.*, **2011**, *13*, p. 854 ; Alder C.M. et al., Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 3879 ; Guide Sanofi : Prat D. et al., Sanofi's solvent selection guide: a step toward more sustainable processes, *Org. Process. Res. Dev.*, **2013**, *17*, p. 1517 ; CHEM21 : Prat D. et al.,

CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents, *Green Chem.*, **2016**, *18*, p. 288 ; Mackiewicz P., Part D., CHEM21 : une collaboration européenne réussie en chimie durable, *L'Act. Chim.*, **2018**, *427-428*, p. 105.

[3] Pohanish R.P., Greene S.A., *Wiley Guide to Chemical Incompatibilities*, John Wiley & Sons, **2009**.

[4] Données disponibles sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et sur les fiches de sécurité des fournisseurs.

[5] *ICH Harmonised Guideline, Impurities: Guideline for residual solvents Q3C(R6)*.

[6] Rhodiasolv® RPDE est composé de diméthyl glutarate, diméthyl succinate et diméthyl adipate, <http://chemagent.ru/proizvoditeli/download/713/752/19>

[7] Rhodiasolv® IRIS est composé principalement de 2-méthylpentanedioate de diméthyle, <http://odel.irevues.inist.fr/pollution-atmospherique/docannexe/file/6013/vidal.pdf>

[8] www.solvay.com/en/markets-and-products/featured-products/Rhodiasolv-PolarClean.html

Didier MARIOTTE, technicien chimiste développement analytique, **Marc-Henri FOUQUET**, responsable de procédé pilote, **Alexandre LE FLOHIC**, manager de proximité développement chimique, **Sylvie DHULUT**, ingénieure de recherche développement chimique, **Frédéric PIN**, ingénieur de recherche développement chimique, **Alan LE BLANC***, ingénieur de recherche développement chimique, **Amélie ROLLIN**, ingénieur HSE, **Julien PICARD**, technicien chimiste développement chimique, Oril Industrie.

* Oril Industrie, 13 rue Auguste Desgénétais, CS60125, 76210 Bolbec.
Courriel : alan.le-blanc@servier.com

L'actualité chimique

Abonnez votre lycée pour un an à **L'Actualité Chimique**

Tarif spécial lycée

11 numéros par an (y compris les numéros spéciaux)

- Abonnement papier + électronique
France 120 € Étranger 140 €
 - Abonnement électronique seul
France/Étranger 70 €
- (pour les abonnements multiples, contactez le service Abonnements)



L'Actualité Chimique, le journal de la Société Chimique de France, vous informe sur le monde de la chimie française, particulièrement en ce qui concerne la recherche scientifique, académique et industrielle et l'enseignement. Elle traite aussi des interfaces avec la chimie, comme le médicament, les matériaux et le génie des procédés.

Par ses numéros réguliers et ses numéros thématiques, cette revue est un outil indispensable pour tous, scientifiques et étudiants, notamment dans le cadre de la préparation des TPE ou TIPE. Elle fournit également pour les enseignants une source irremplaçable d'articles scientifiques, d'informations et de réflexions sur la vie et l'évolution des sciences chimiques, qu'ils seront heureux de trouver pour construire leur enseignement.

L'Actualité Chimique

Abonnements et adhésions :

SCF, 250 rue Saint-Jacques, F-75005 Paris – Tél. : + 33 (0)1 40 46 71 66/60.
adhesion@societechimiquedefrance.fr – www.societechimiquedefrance.fr

Rédaction :

SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris – Tél. : + 33 (0)1 40 46 71 64.
redaction@lactualitechimique.org – www.lactualitechimique.org



Société Chimique de France
Le réseau des chimistes

