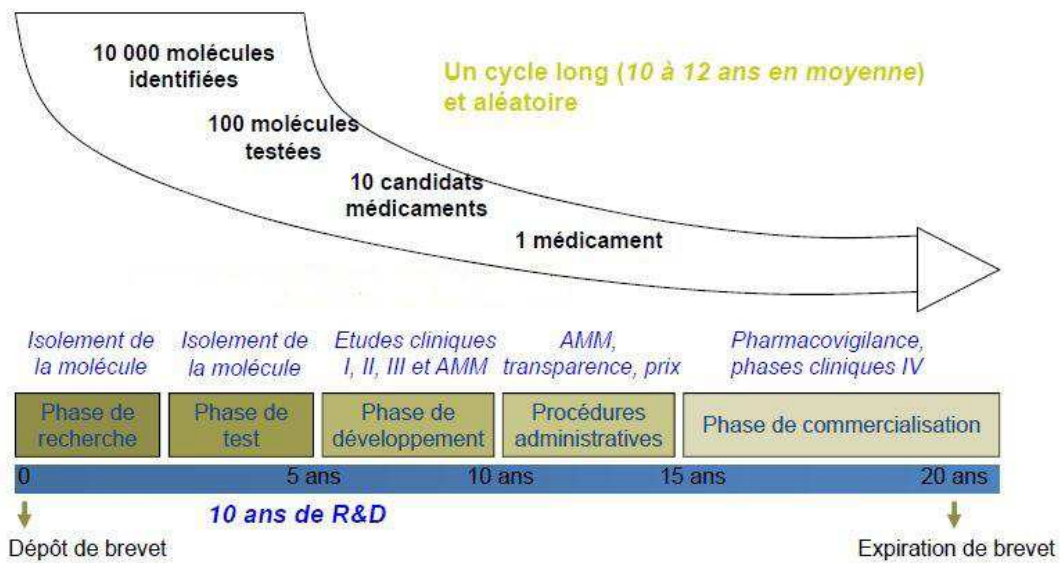


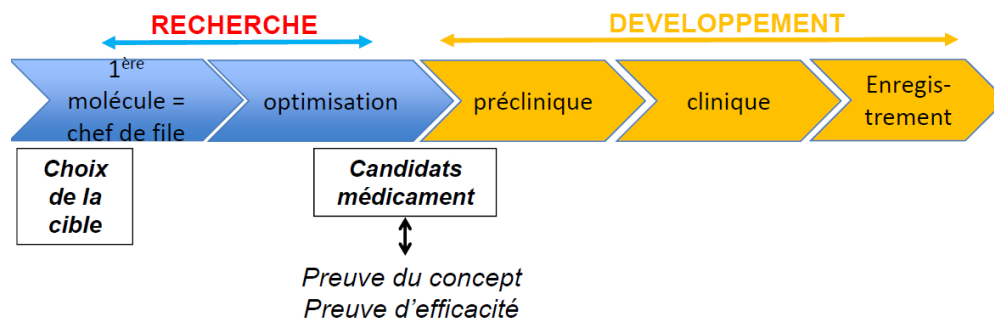
Processus de recherche, développement et production du médicament

Introduction

Genèse et industrie du médicament



I. Phase de recherche de la substance active



1. Recherche de la molécule chef de file = nombreuses stratégies

Recherche de nouvelles molécules à partir de :

- Avancées en pharmacologie et recherche médicale
- Connaissances de l'étiologie et/ou des processus perturbés (= causes des maladies)
- Ethnopharmacologie (plantes médicinales)
- Découverte fortuite y compris de produits chimiques (*ex : pénicilline*)
- Effets secondaires : orientation vers un effet majeur recherché (*ex. des sulfamides antibactériens : effet hypoglycémiant*)

Diversité des principes actifs

- **Origine des produits**
 - Végétale, marine
 - Micro-organismes
 - Humain
- **Avènement des biotechnologies**
 - Diversification de la nature des PA (protéines natives ou modifiées, ADN, ...)
 - Thérapie génique, cellulaire, ingénierie tissulaire
 - Nanotechnologies

Exemples de principes actifs

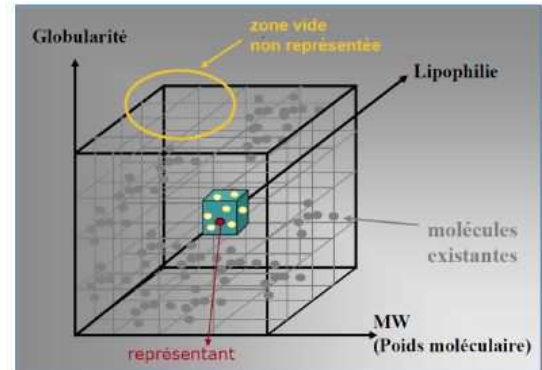
- ⇒ **Ibuprofène** : anti-inflammatoire
- ⇒ **Insuline** : antidiabétique

Criblage d'une chimiothèque

= Evaluation de la diversité moléculaire existante

Sélection de molécules

Ex : critères physico-chimiques



Test des molécules

- **In vitro** = expérimentalement

Exemple : criblage *in vitro* haut débit (HTS: High Throughput Screening)

Permet de cribler jusqu'à 1 million de composés

La robotisation des tests d'activité permet de réaliser de 2 000 à 100 000 mesures/jour.

Problème de réapprovisionnement des molécules testées, de leur solubilité, de leur stabilité dans le contexte du test, des faux négatifs ...

Problème des déchets générés par les tests d'activités.

Les analyses ont montré que pour identifier au moins une molécule active, la taille de la chimiothèque doit être entre 250 000 et 1 million de composés.

- **Virtuellement (in silico)**

Construction automatisée de molécules.

Énumération de la chimiothèque (13 atomes [C, N, O, S, Cl]).

Calcul d'énergie libre d'association entre une protéine et une petite molécule.

Amélioration de PA déjà existants

- ⇒ En terme de puissance et/ou de sélectivité
 - ⇒ Optimisation des paramètres ADME (Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion)
 - ⇒ Augmentation activité thérapeutique ou diminution des effets secondaires
- = « **me-too drugs** » : nouvelles molécules

Comment ?

- Remplacement d'une ou plusieurs fonctions chimiques
- Modification du squelette carboné

Rôle de la modélisation moléculaire

Si connaissance de la structure 3D de la cible (récepteur, enzyme,...), création virtuelle de nouvelles entités.

Optimisation de la liaison ligand-récepteur : complémentarité géométrique (surface) et électronique (interactions)

2. Optimisation d'un chef de file

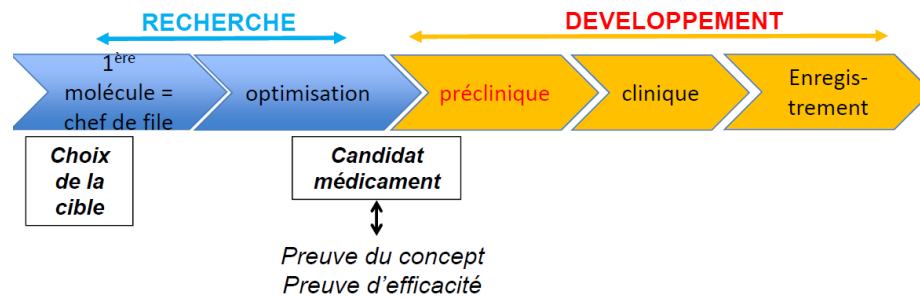
Objectif

Molécule chef de file rarement satisfaisante : d'où synthèse d'analogues plus puissants pour arriver aux CANDIDATS médicaments.

Méthode

- Modélisation moléculaire
- Etude des relations structure-activité : puissance, effets secondaires voire activité différente
- Changement de la taille et de la forme
- Etude des relations structure-activité quantitative : QSAR (relation entre paramètres physico-chimiques et activités biologiques)

II. Phase de développement



1. Développement pré-clinique

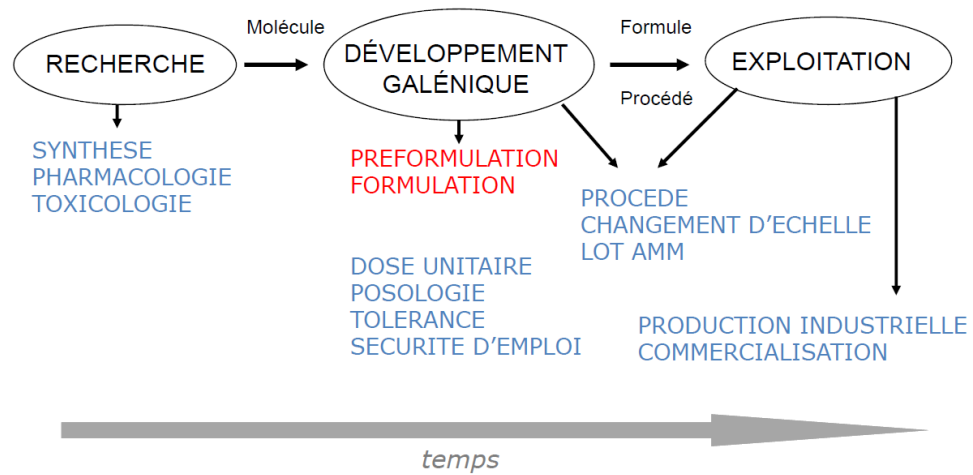
Etudes menées avant l'administration à l'homme du produit testé.
Elles peuvent être réalisées soit *in vitro*, soit *in vivo* (sur l'animal entier)

- ⇒ Elles portent sur les propriétés physiques, chimiques, pharmacotechniques, pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du produit.

Développement Pharmaceutique préclinique du médicament

- **Etudes chimiques** : sels, base ...
- **Etudes analytiques** : identification, dosage, impuretés
- **Etudes de préformulations et de formulations**
 - Etudes des propriétés physiques et chimiques de la molécule
 - Etudes des formulations possibles en fonction des voies d'administration et des dosages envisagés
 - Etude de stabilité

Développement galénique du médicament



• La solubilité C_s

La soluté d'une substance, à une T° donnée, est la concentration de soluté dissous qui est en équilibre avec le soluté non dissous.

Définition de la solubilité : concentration de la solution saturée C_s

Vitesse de dissolution

Intérêts des solutions à usage pharmaceutique :

- Simple, facile à avaler, convient aux enfants, aisément fractionnée (ex. les sirops)
- Homogène
- P.A. biologiquement actif si en solution (P.A. préalablement dissous)
- Seul le principe actif dissous non ionisé peut traverser les membranes

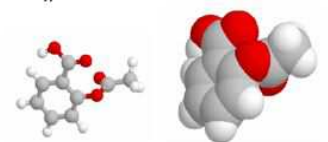
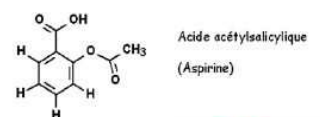
• pKa

Un ou plusieurs groupements ionisables

Acide faible ou base faible

Solubilité dépendante du pH du milieu receveur

Passage de la barrière biologique : espèce neutre



Acide faible donc :

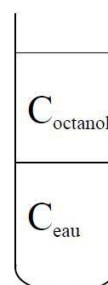
$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

• Coefficient de partage

Mesure expérimentale

Partage entre deux phases immiscibles : eau/octanol

- ⇒ Permet de déterminer si le PA est plus hydrophile ou hydrophobe



- **Etat physique du P.A.**

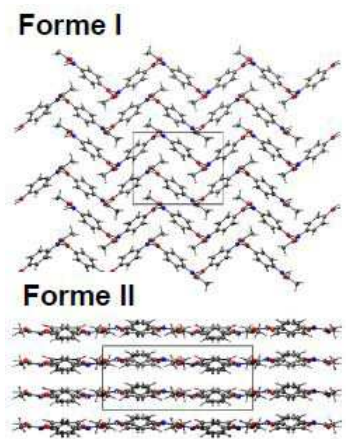
Liquide, solide, gaz

Caractérisation des états solides :

- Répartition granulométrique
- État amorphe (distribution au hasard des molécules), cristallin (organisation des molécules), polymorphisme (plusieurs états cristallins)

Vitesse de dissolution plus rapide avec l'état amorphe

⇒ Paramètres physico-chimiques et conséquences en termes de biodisponibilité



- **Stabilité**

Cause de l'instabilité du PA

- **Chimiques** : oxydation, hydrolyse, photodégradation ou photolyse, isomérisation...
- **Physiques** : température, mécanique, précipitation...

Instabilité sur les produits finis : interaction(s) avec les excipients, conditionnement

Etude pharmacologique *in vitro* et chez l'animal

Objectifs :

- Evaluer la valeur thérapeutique potentielle d'une molécule
- Justifier l'investigation chez l'homme si la molécule est peu dangereuse et efficace sur un modèle animal pertinent (valeur prédictive)
- Etude de la relation entre la concentration plasmatique et les effets (bénéfiques/toxiques)
- Aide au choix de la dose chez l'humain

Etude Pharmacocinétique en préclinique

- Biodisponibilité
- Absorption
- Distribution tissulaire et autoradiographie
- Métabolisme (molécules marquées)
- Ampleur du métabolisme
- Voie et étendue de l'excrétion
- Importances de la voie biliaire
- Stabilité *in vivo*
- Différence de comportement entre les sexes
- Liaison aux protéines

Etude de toxicité en préclinique

Les études précliniques nécessaires avant le lancement d'un essai clinique de phase I se classent typiquement en cinq catégories.

- **Toxicité par administration unique** (par deux voies d'administration, dont la voie envisagée en clinique)
- **Toxicité par administration répétée** (sur 14 ou 28 jours)

Voie d'administration envisagée en clinique, sur deux espèces animales (classiquement un rongeur et un non-rongeur) pour les petites molécules chimiques, ou sur une espèce « pertinente » pour l'homme dans le cas des produits de biotechnologie.

Objectifs

- ⇒ Déterminer les effets toxiques et les **organes cibles**, et de définir des **biomarqueurs** de toxicité utilisables pour le suivi en clinique.
- ⇒ Caractériser les relations entre les doses administrées, les expositions systémiques au produit et ses éventuels métabolites.
- ⇒ Identifier une dose sans effet toxique (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level).

- **Pharmacologie de sécurité**

Etudes *in vitro* et *in vivo* en dose unique pour évaluer les effets sur le système nerveux, le système respiratoire, le cœur.

- **Toxicologie génétique**

Réalisées très tôt car, sauf indications particulières, il est absurde de faire des tests pharmacologiques coûteux si le produit est génotoxique (effets délétaires sur le patrimoine génétique).

- **Pharmacocinétique et toxicocinétique** (PK/TK)

Ces études donnent des indications préliminaires sur le devenir de la molécule dans l'organisme au cours du temps, indications prises en compte pour l'évaluation de la première dose à administrer aux volontaires sains en phase I.

2. Du Développement pré-clinique à la clinique : prérequis

Disposer d'un produit administrable en clinique (en qualité et quantité)

- Faisabilité de la synthèse industrielle du PA (échelle pilote = à grande échelle)
- Qualité chimique «clinique»
- Forme galénique à disposition
- Reculs de stabilité suffisants

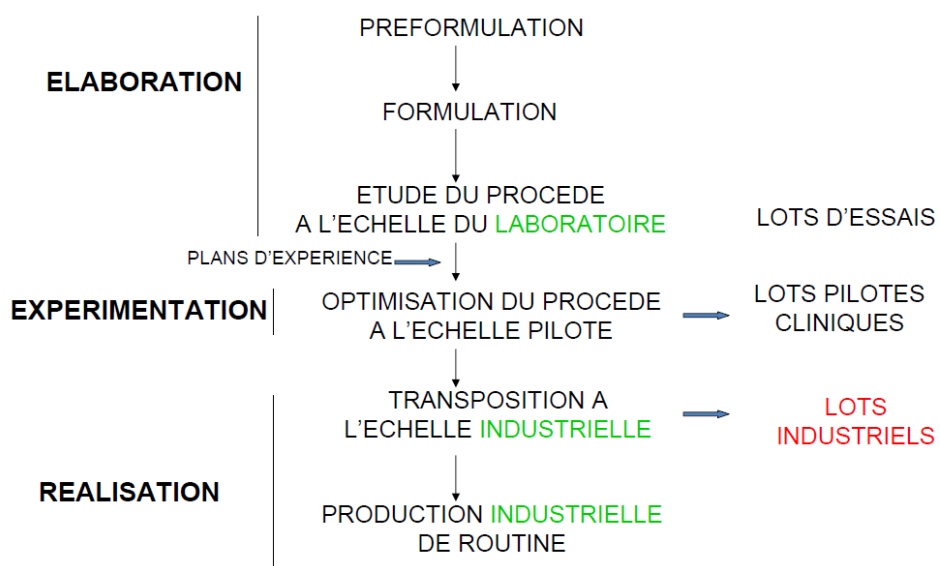
Connaissance suffisante pour administration sans risque

- Marge thérapeutique suffisante
- Retentissements sur les fonctions vitales, absence de mutagénicité ou d'impact sur la fertilité
- Cinétique et métabolisme « acceptables », relations PK/PD
- Nature des organes cibles

III. Phase de production

- ⇒ Dès obtention de l'AMM : phase d'industrialisation
- ⇒ Notion de transfert d'échelle
- ⇒ Organisation de la Production de médicaments : suite d'étapes partant de la matière première jusqu'au produit fini
- ⇒ Cadre réglementaire strict
- ⇒ Puis distribution

Etapes du développement galénique



Organisation de la production d'un médicament

Réception et flux des matières premières

1. **Livraison** des matières 1^{ère} (PA, excipients, conditionnement ...)
2. **Réception** des matières 1^{ère}
3. **Etiquetage** : permet une traçabilité du produit
4. **Prélèvement** : identification des matières 1^{ère}
5. **Mise en quarantaine** des produits
6. **Contrôle de qualité**
7. **Stockage** des matières 1^{ère}

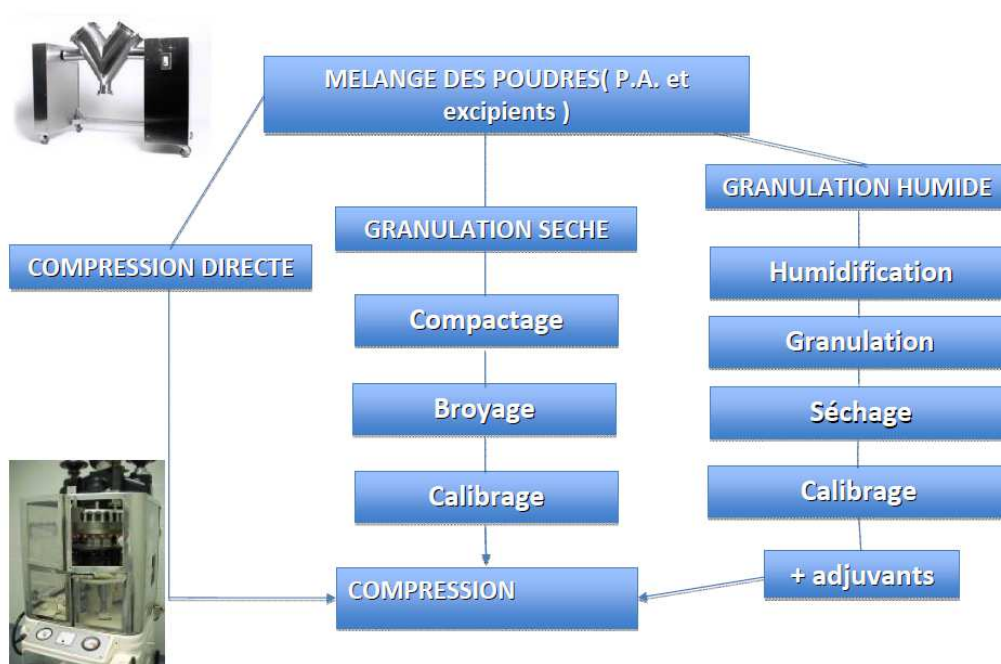
Fabrication (ex : comprimé) avec contrôle en cours de fabrication

1. **Destockage**
2. **Approvisionnement des ateliers**
3. **Pesés** des matières 1^{ère} par rapport au dossier d'AMM
4. **Succession de mélanges**
5. **Compression**

Conditionnement

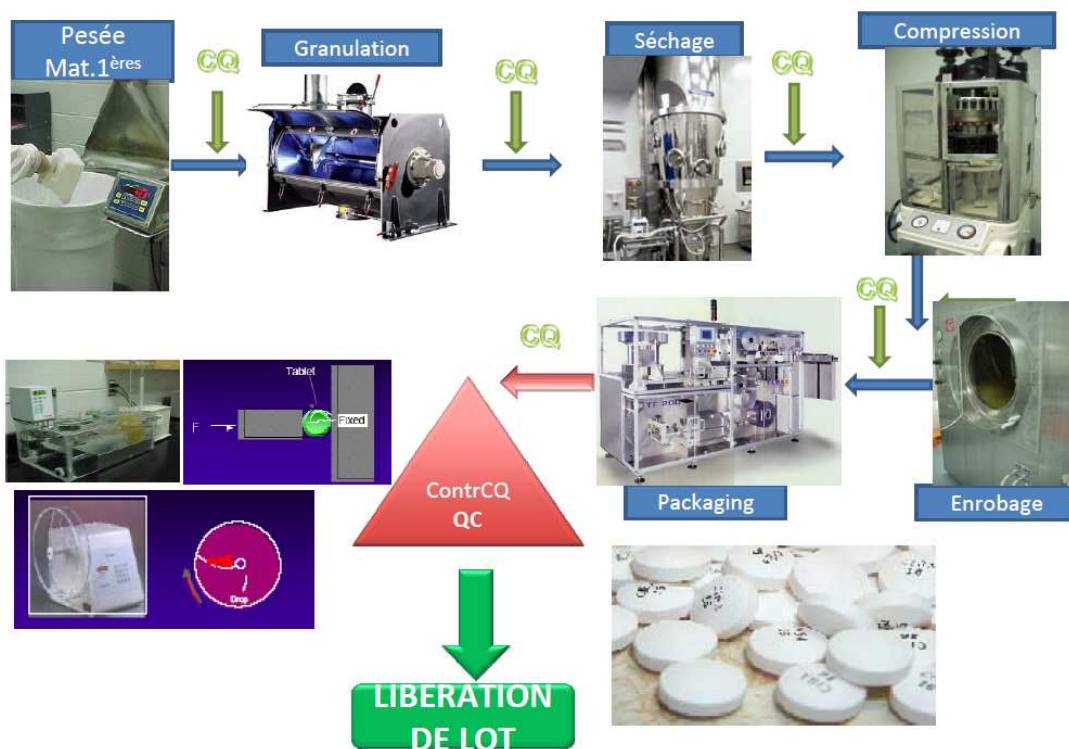
1. **Mise en conditionnement primaire**
2. **Mise en conditionnement secondaire**
3. **Encartonnage**
4. **Palettisation**
5. **Prélèvement** : destiné au contrôle qualité
6. **Mise en quarantaine**
7. **Contrôle du dossier de lot** (info. sur le produit depuis sa réception)
8. **Stockage du lot libéré par un Pharmacien**
9. **Expédition**

Exemples de la fabrication d'un comprimé en fonction des propriétés fonctionnelles du PA



- ⇒ **Compression directe** (le plus simple) : mélange de poudre de PA directement comprimée
- ⇒ **Granulation sèche** : compression de grain sec
- ⇒ **Granulation humide**

Cycle de fabrication et contrôle qualité (CQ)



L'industrie pharmaceutique est une industrie qui depuis bien longtemps a mis en place une **démarche qualité** basée sur :

- ⇒ Une **Qualité Produit** (dossiers d'enregistrement, AMM) avec des critères :
 - D'identité
 - D'uniformité de dose
 - De contrôle de la libération du PA
 - De conformité d'aspect
 - De pureté
 - De stabilité

- ⇒ Une **Qualité Système** de fabrication et de contrôle (**BPF** = Bonnes Pratiques de Fabrication)

Les BPF et la règle des 5M

- ⇒ **Matières premières** : conformes aux spécifications, bien étiquetées
- ⇒ **Matériel** : qualifié et adapté à la forme pharmaceutique
- ⇒ **Méthodes** : validées, documentées
- ⇒ **Main d'œuvre** : compétente, formée, qualifiée
- ⇒ **Milieu** : qualifié et adapté à la forme pharmaceutique

Circuit du médicament : Notion et rôles des établissements pharmaceutiques

Les principales catégories d'Établissements pharmaceutiques dont l'activité repose sur le **monopôle pharmaceutique** :

- **Les entreprises de fabrication**

Achat des matières premières et des articles de conditionnement
Opérations de stockage
Contrôle de la qualité
Libération des lots
Opérations de stockage

- **L'exploitant** : opérations

De vente en gros
De publicité, d'information
De pharmacovigilance, de suivi des lots, du retrait

- **L'importateur**

Importation, stockage, contrôle de la qualité et à la libération de lots provenant de pays hors CE ou d'autres Etats membres

- **Le dépositaire** : stockage

- **Le grossiste-répartiteur**

Achat et stockage en vue de leur distribution en gros (officine et hôpitaux)

- **L'exportateur**

Achat et stockage en vue de leur exportation en l'état

Article L. 5124-2 du Code de la santé publique

« Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle **participe un pharmacien (...)**.

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés **pharmaciens responsables**. Ils sont **personnellement responsables du respect** des dispositions ayant trait à leur activité, **sans préjudice**, le cas échéant, de la **responsabilité solidaire de la société**. (...)

Circuit du médicament : Organisation de la distribution

