



Le médicament

du laboratoire de Recherche à la Pharmacie

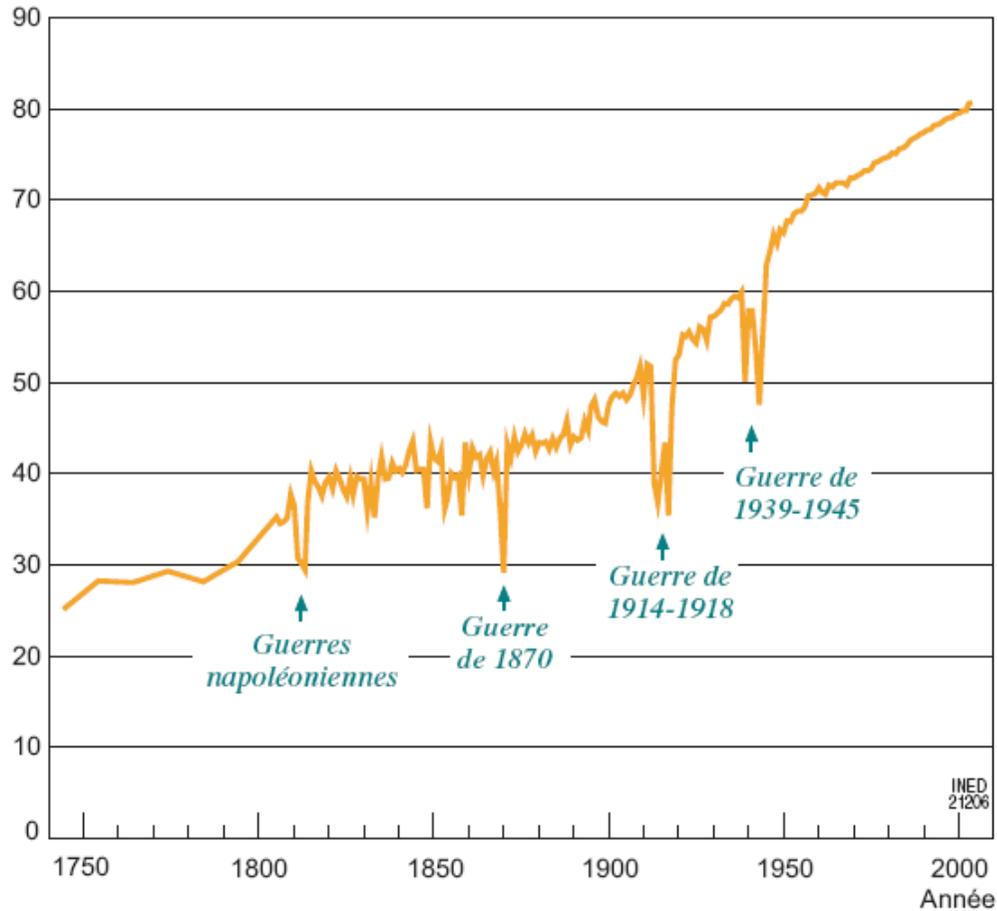


Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



Évolution de l'espérance de vie à la naissance en France de 1740 à 2005

Espérance de vie
à la naissance (ans)

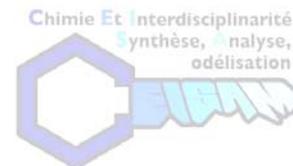


De 1900 à nos jours
l'espérance de vie a grimpé
de plus de 30 ans...

Grâce à :

- ✓ La prévention et l'hygiène
- ✓ le diagnostic médical
- ✓ Les médicaments

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



Qu'est-ce qu'un médicament?

Un composé chimique ou une association de composés chimiques d'origine :

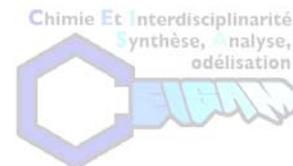
- ✓ Végétale
- ✓ Minérale
- ✓ Animale
- ✓ Synthétique

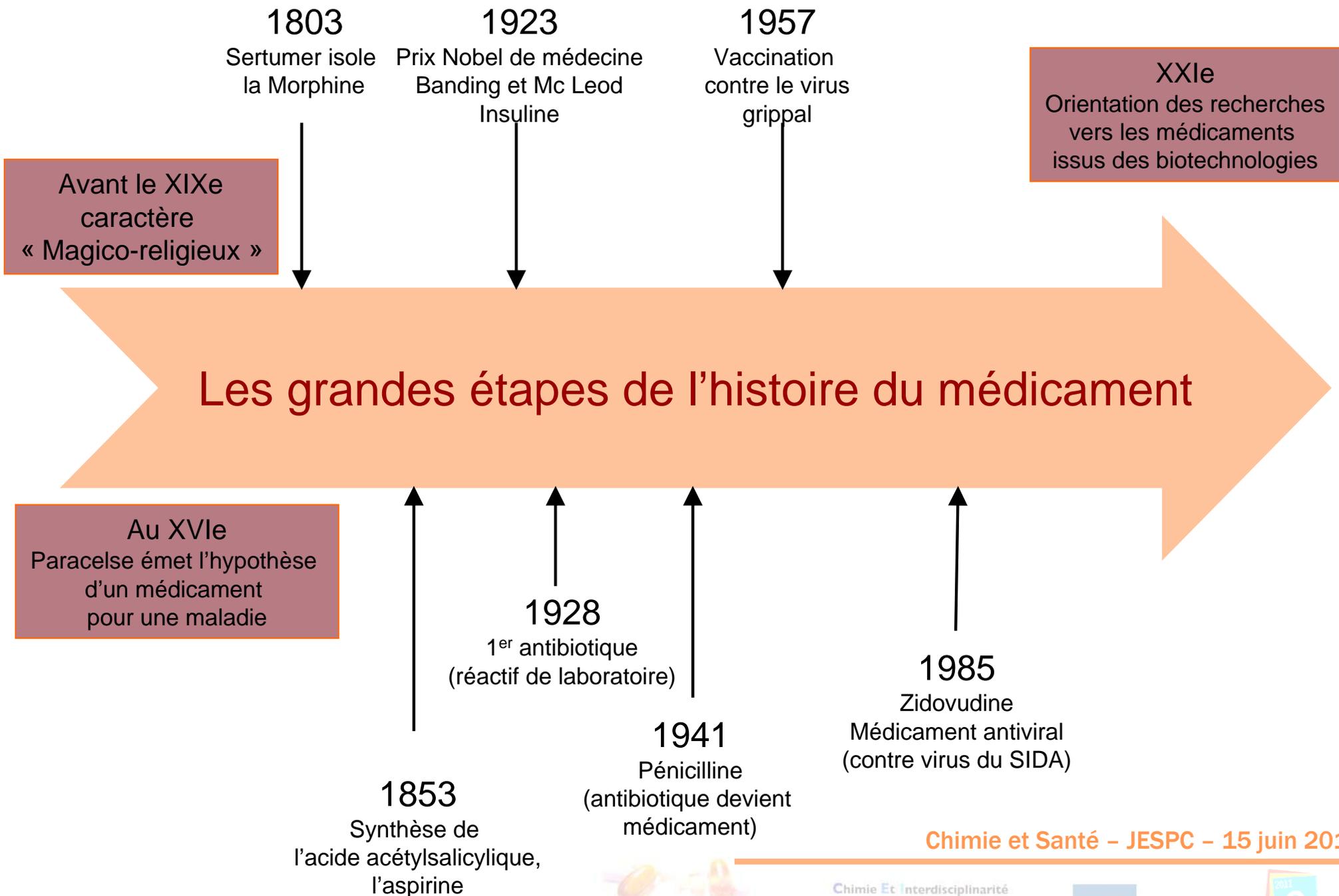
Possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies présentes, sous des formes physiques permettant leur administration.

Mais aussi traitement **symptomatique** (douleur), **substitutif** (déficience).

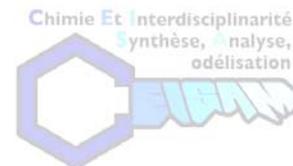


Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011





Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



✓ C'est au XIX^{ème} siècle que la chimie a permis d'isoler dans les plantes les substances chimiques responsables de leur activité thérapeutique désignées sous le nom de **principes actif**.



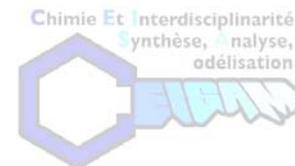
Avantage sur l'extrait de plante :

Composé défini (pureté)

- La salicine a remplacé la feuille de saule (antipyrétique)
- Quinine, l'écorce de quinquina (antipaludique)
- Morphine, l'opium (analgésique)

Le principe actif

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

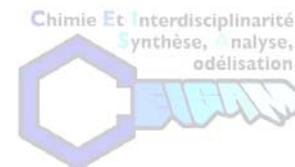


| | |
|------|--|
| 1806 | F.W. Sertumer isole la morphine de l'opium |
| 1820 | Pelletier isole la quinine (antipaludique) du quinquina |
| 1832 | Roquet isole la codéïne (analgésique, antitussif) de l'opium |
| 1833 | Isolement de l' atropine (calme les spasmes) de la belladone |
| 1869 | Nativelle isole la digitoxine (tonicardiaque) de la digitale |
| 1952 | Muller isole la réserpine (hypotenseur) de rauwolfia serpentina |



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Les plantes...



Avant de créer un médicament : Trouver LA molécule miracle

L'extraire de la biomasse

De nombreuses molécules « actives » sont présentes en quantité variable dans les plantes, les algues, les bactéries, les champignons...

3 étapes : ISOLER – CHARACTERISER - TESTER



S'inspirer de la nature

Le chimiste va proposer des molécules de structure voisine de celles trouvées dans le milieu naturel

3 étapes : CREER – CHARACTERISER - TESTER

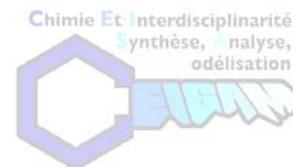
Faire du criblage

- ✓ Le chimiste va faire TESTER toutes les molécules créées dans son laboratoire
- ✓ Le chimiste à l'aide de l'informatique va imaginer une nouvelle structure susceptible d'être active

3 étapes : CRIBLER - CREER – CHARACTERISER - TESTER

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Les pistes...



En 1967, découverte du Taxol par Wall et Wani dans l'écorce d'if (américain)...

Propriété anticancéreuses...mais **10g** de Taxol pur pour **1 200 Kg** d'écorce...

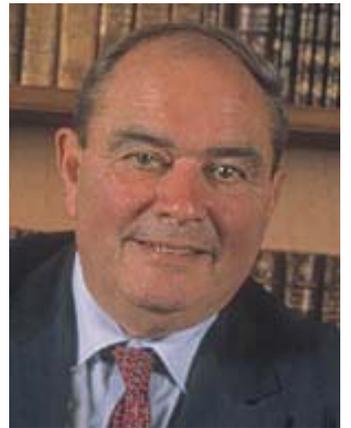
➡ 6 arbres centenaires pour guérir un patient...
(12 000 arbres pour l'étude clinique)

En 1980, P. Potier s'intéresse à l'If européen...

Présence d'une molécule voisine du Taxol dans les feuilles mais sans activité

En tentant de synthétiser le taxol à partir de la molécule voisine :

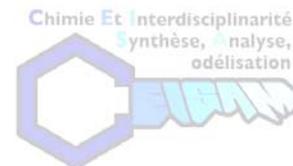
découverte du **Taxotère**, plus actif que le Taxol

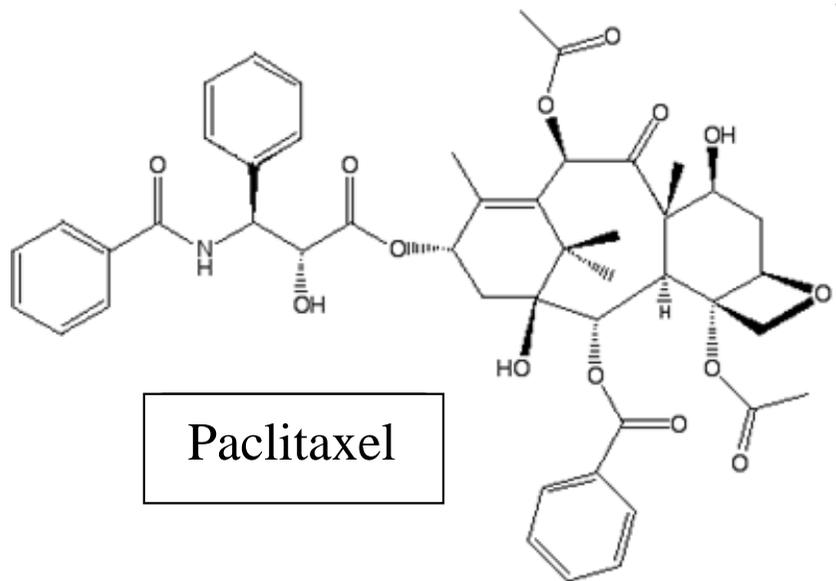


Les plantes...



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



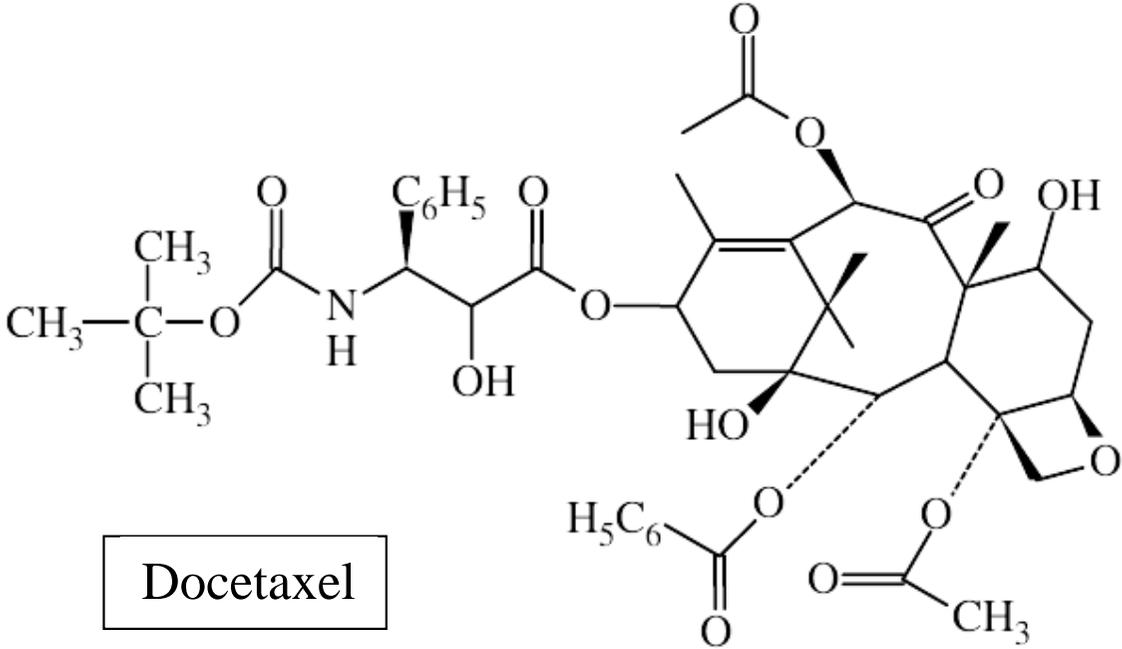


Paclitaxel

Taxol

Taxotère

obtenu par héli-synthèse



Docetaxel

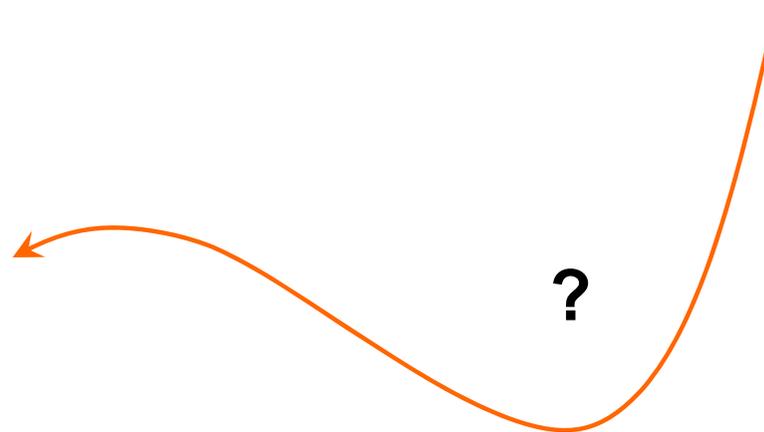
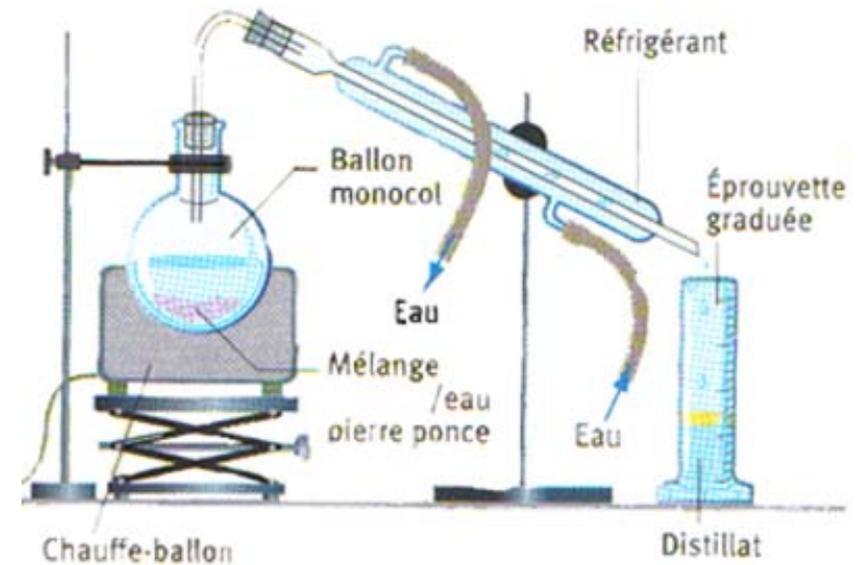


Les plantes...



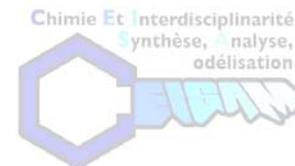
La chimie intervient dans :

- ✓ Extraction et identification de principes actifs
- ✓ Conception, recherche
- ✓ Synthèse de molécules nouvelles
- ✓ Formulation
- ✓ Analyse et contrôle
- ✓ Développement et fabrication industrielle
- ✓ Conditionnement et emballage



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

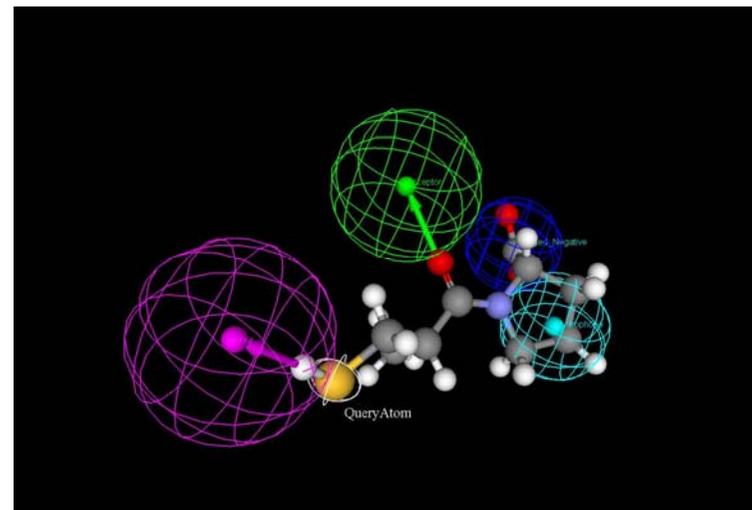
La chimie et le Médicament



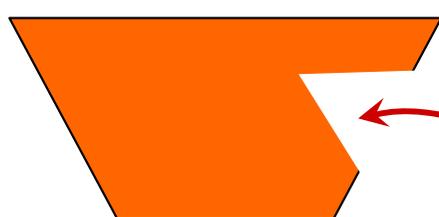
L'étape incontournable de la modélisation dans le design d'une nouvelle molécule...



Site d'accueil (protéine)
Serrure



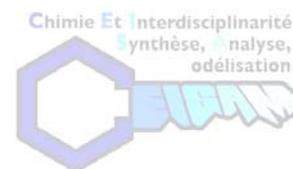
Candidat potentiel (molécule)
Clé



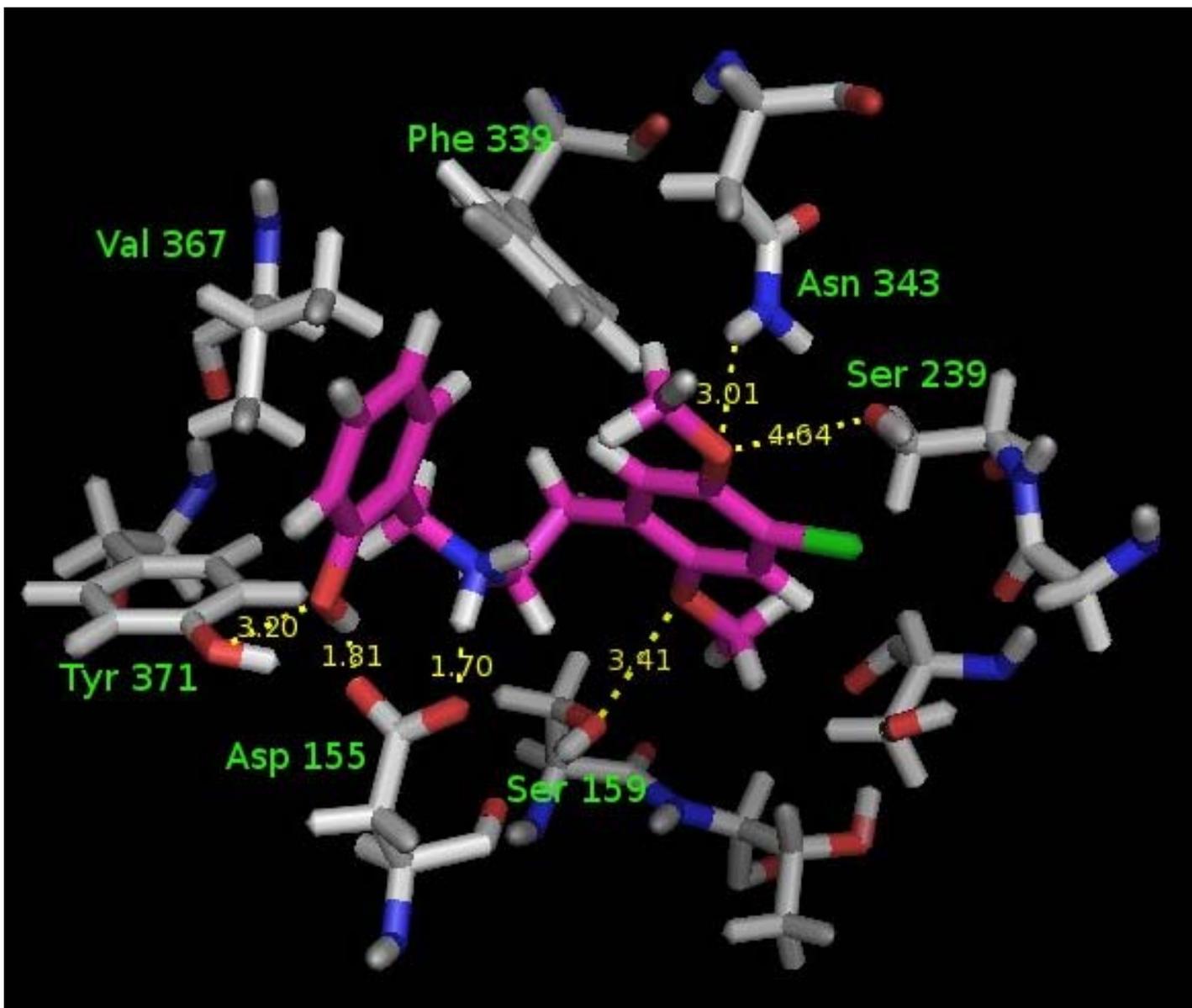
Modulation de la structure
pour concevoir la meilleure clé

Conception...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



L'étape incontournable de la modélisation dans le design d'une nouvelle molécule...

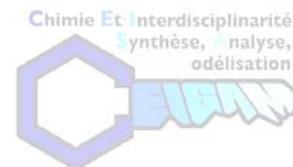


- Liaisons Hydrogène
- Liaisons ioniques
- Interactions de
Wander-Walls

...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

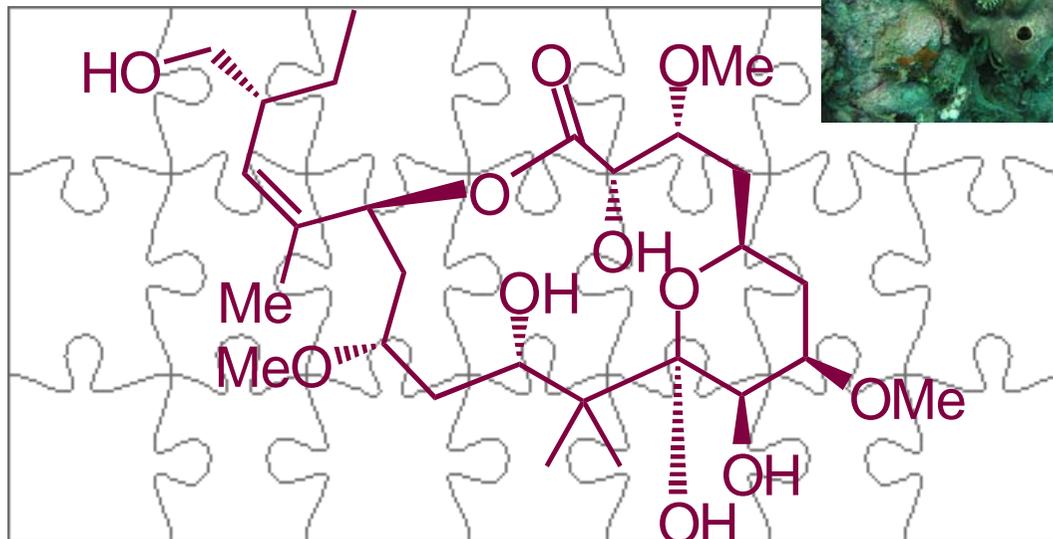
Conception...



Place à la réflexion...



Péloruside
(*Mycale hentscheli*)



✓ Avec leurs connaissances, les chimistes imaginent la synthèse à partir de briques élémentaire connues...

Conception...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

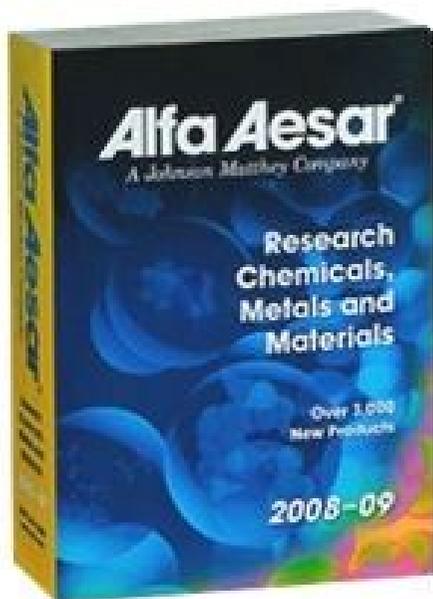


Achat des produits

Fournisseurs de produits chimiques

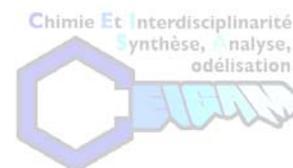
Periodic Table of the Elements

- ✓ Fisher Scientific
- ✓ Sigma Aldrich
- ✓ TCI Europe
- ✓ Alpha Aesar



Conception...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

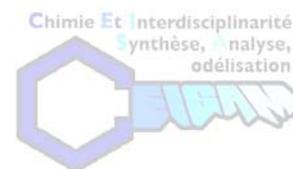


Synthèse au laboratoire



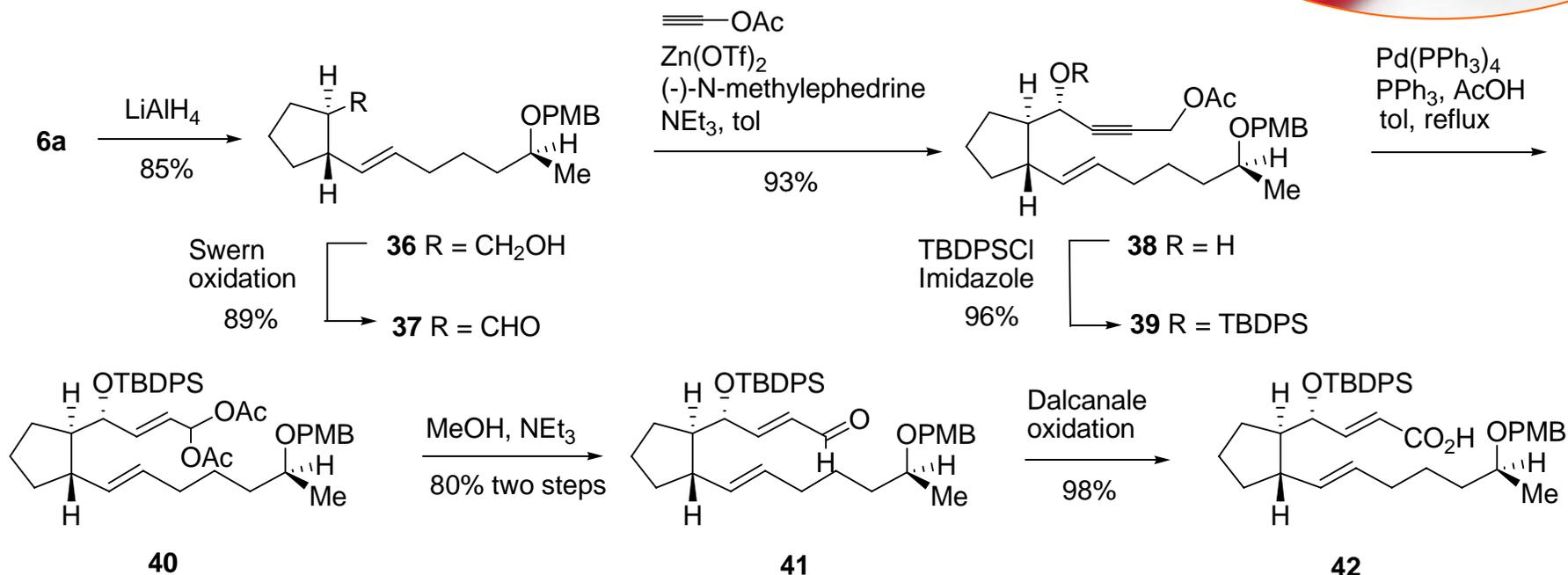
Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Conception...



Synthèse au laboratoire

- ✓ La synthèse peut compter de nombreuses étapes avec de nombreuses purifications intermédiaires.

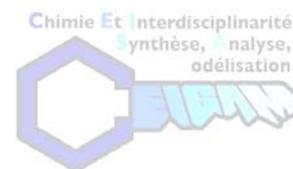


- ✓ Suivant le nombre d'étapes, le chimiste peut démarrer la synthèse avec plusieurs Kg de matière première pour obtenir quelques mg de produit...



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

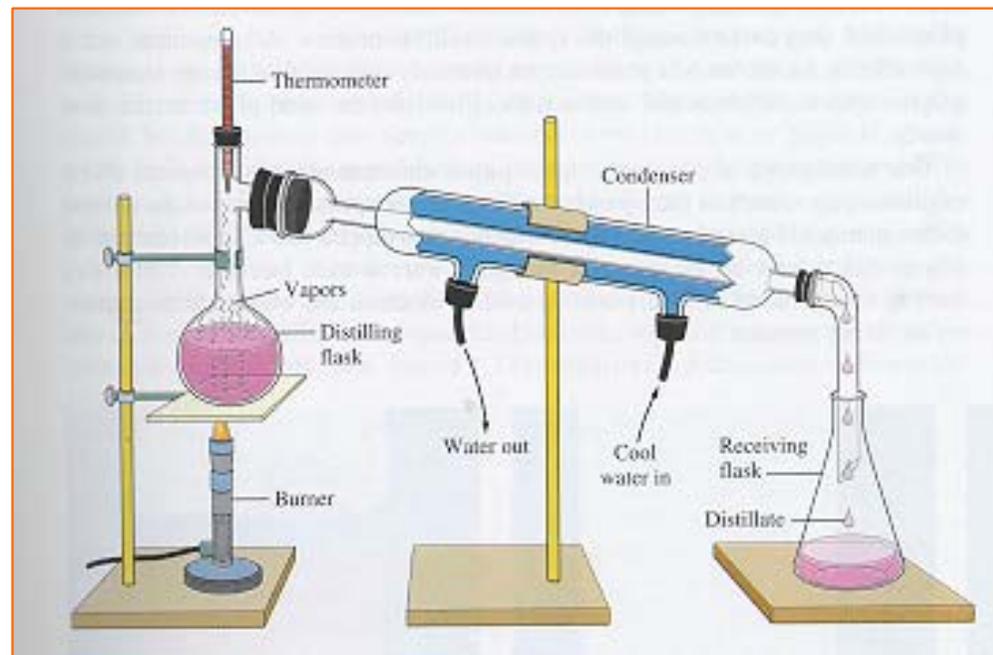
Conception...



Purification du produit final



Chromatographie sur gel de silice



Distillation



Chromatographie HPLC

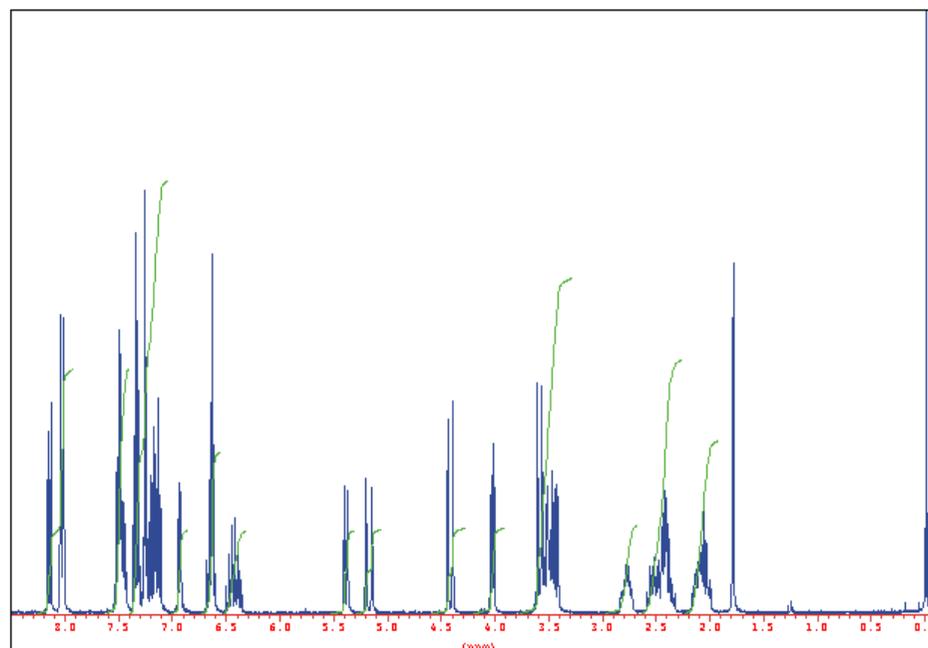
Conception...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



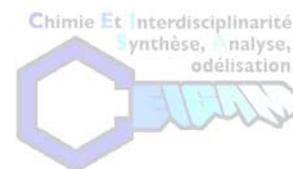
Caractérisation du produit final

- ✓ *Résonance magnétique nucléaire*
- ✓ *Spectroscopie Infra Rouge*
- ✓ *Spectroscopie Ultra Violet*
- ✓ *Analyse de masse*
- ✓ *Diffraction aux Rayons X...*



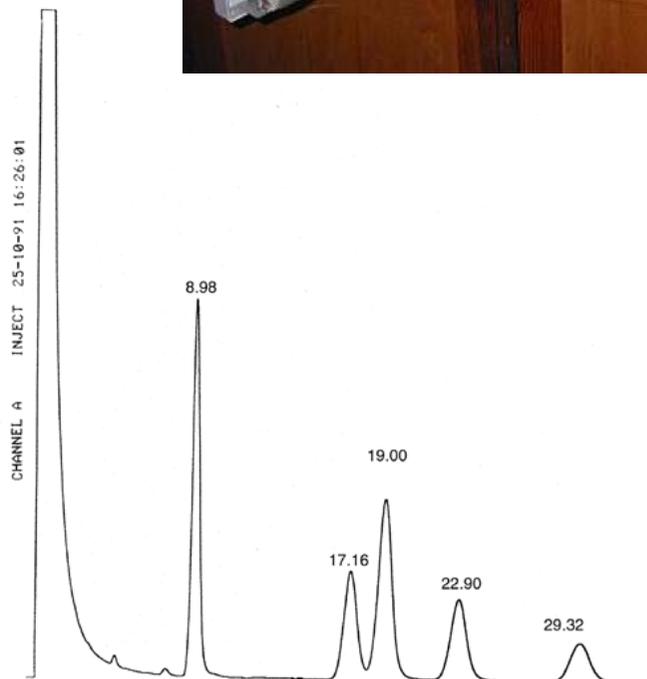
Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Conception...



Analyse de pureté du produit final

- ✓ Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)
- ✓ Chromatographie gazeuse (GC)
- ✓ Analyse centésimale
- ✓ ...



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Conception...



Tests pharmacologiques

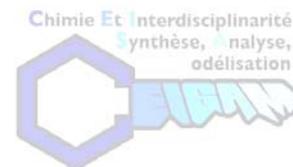
- ✓ Anticancéreux
- ✓ Antibactériens
- ✓ Antiviraux
- ✓ Antifongiques
- ✓ ...



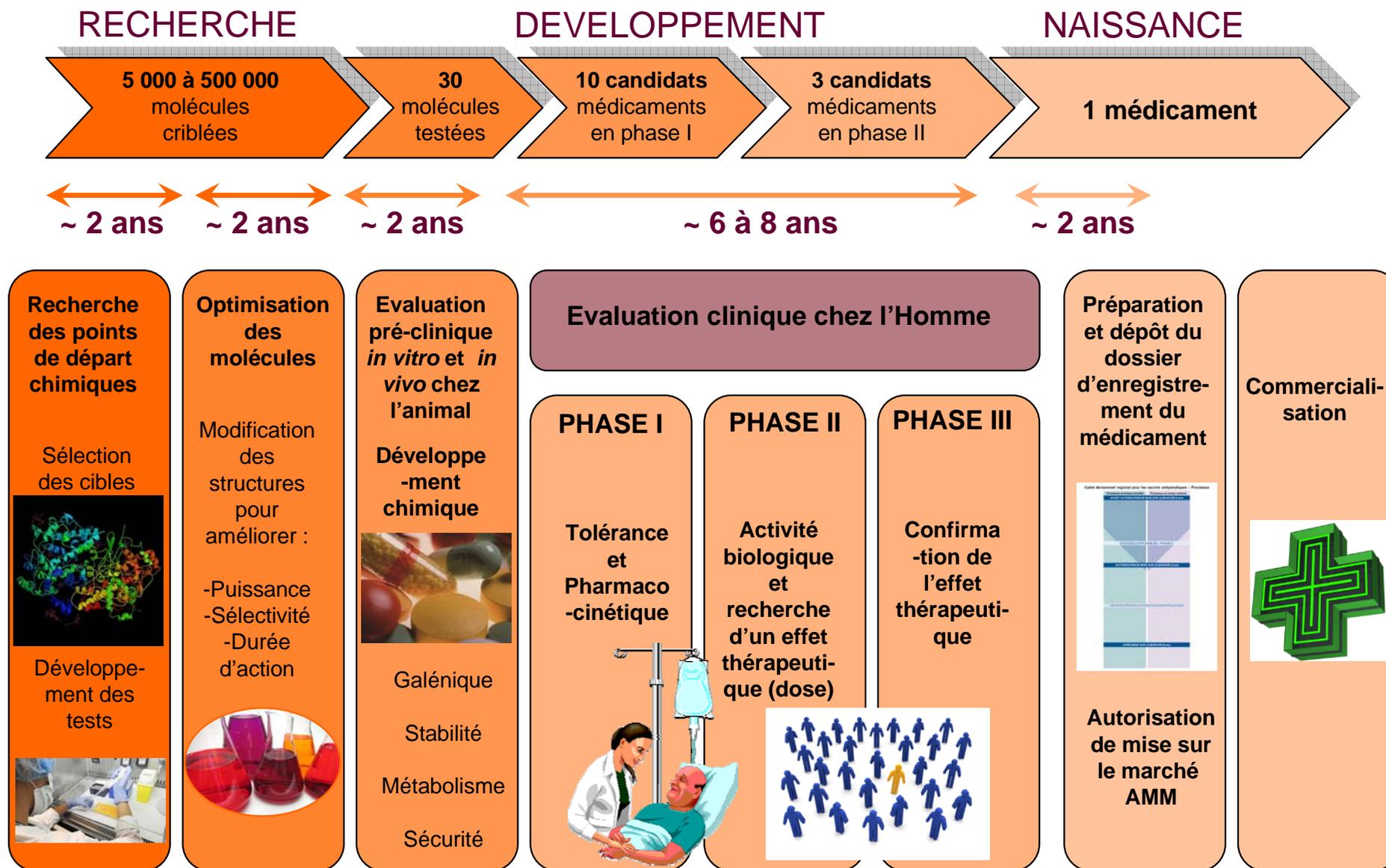
- ✓ Si les tests biologiques *in vitro* sont positifs, passage aux tests *in vivo*...
- ✓ Si les tests biologiques *in vivo* sont positifs, il est peut-être temps de déposer un brevet...le **développement du médicament peut commencer.**
- ✓ Si les tests biologiques sont négatifs, on modifie la molécule en accord avec les biologistes.

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Conception...



De la cible thérapeutique au médicament : un très long parcours

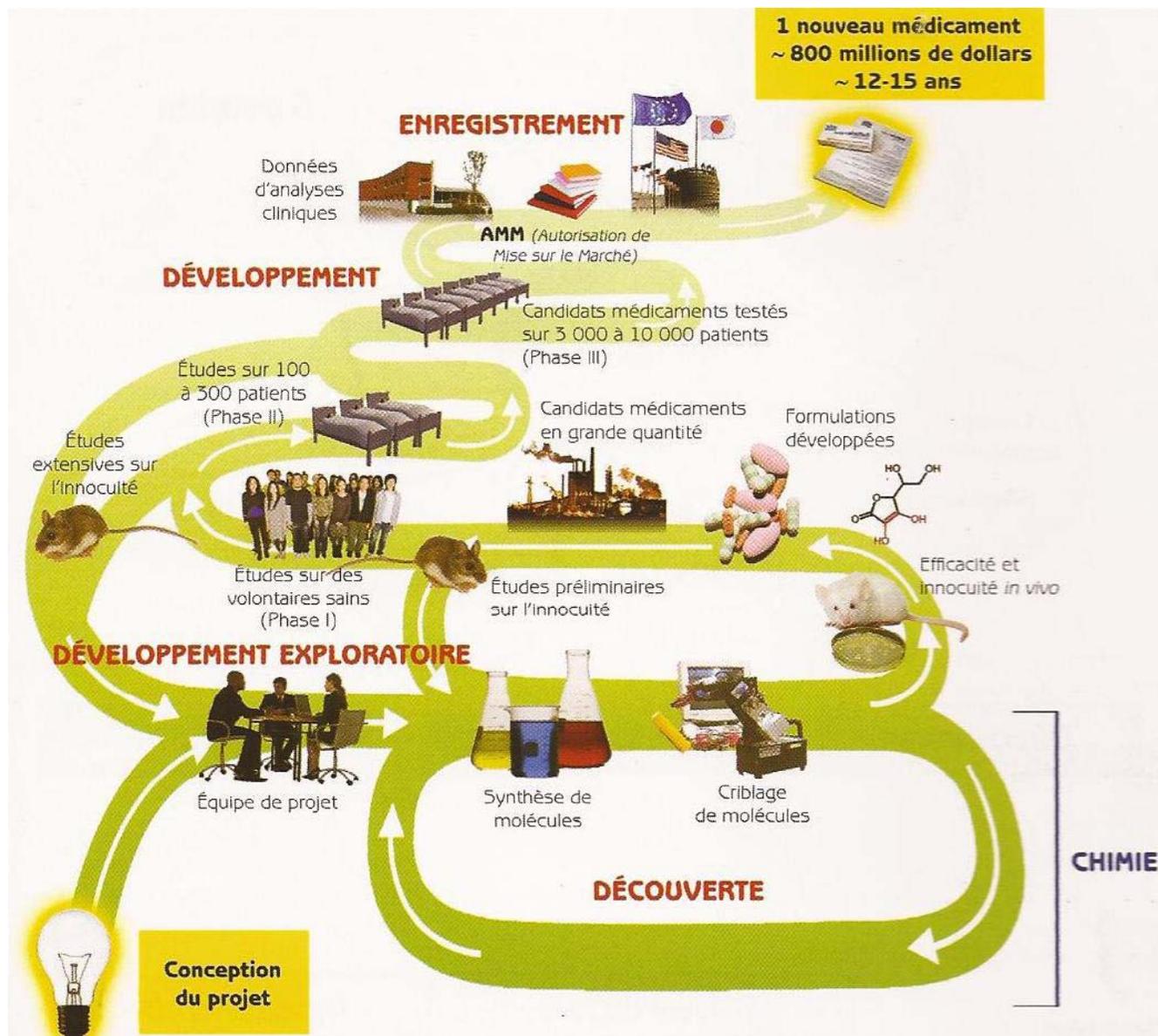


En route vers le médicament...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



De la cible thérapeutique au médicament : un très long parcours

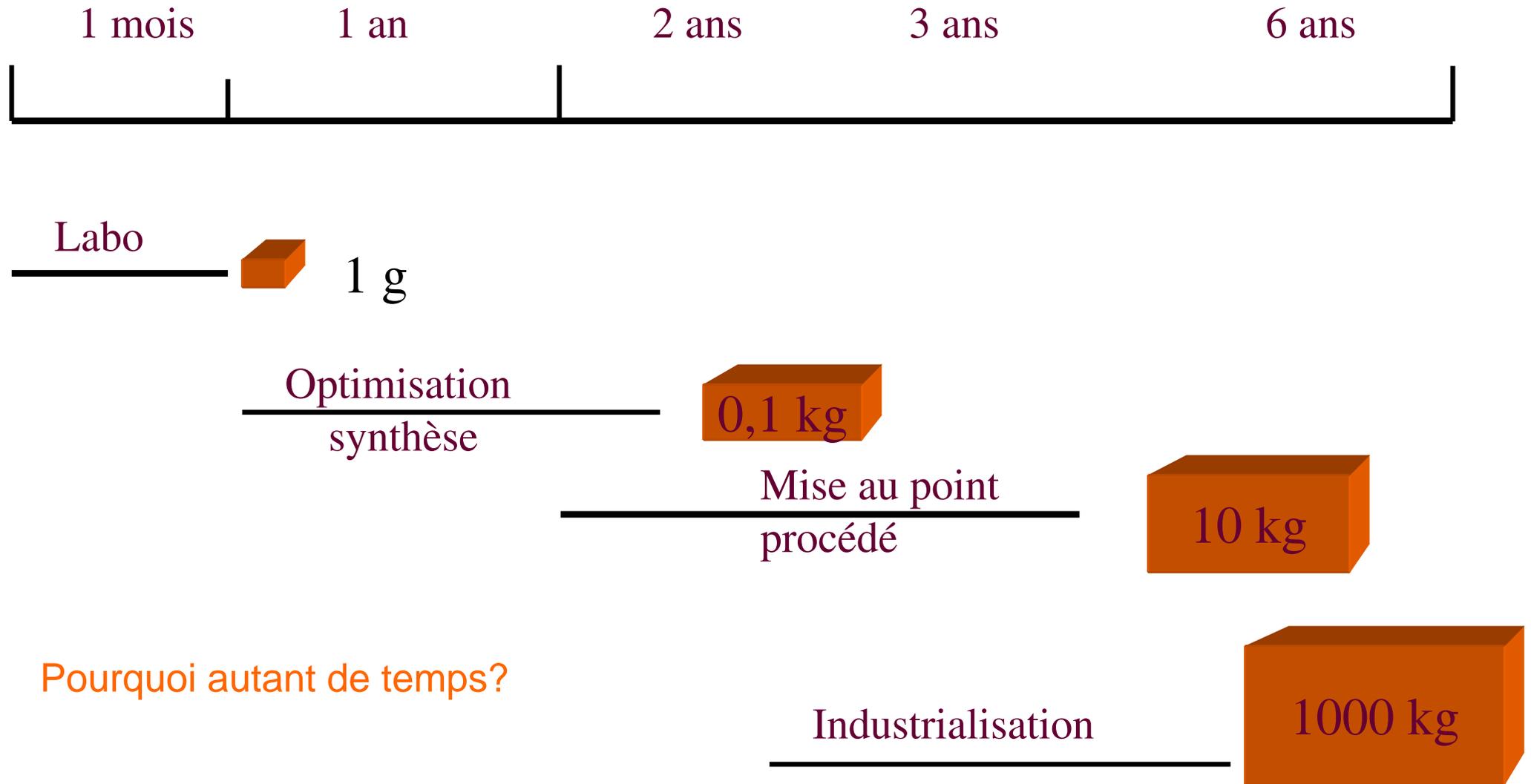


En route vers le médicament...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

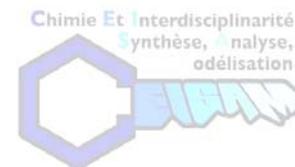


En parallèle de l'évaluation clinique : Développement chimique du médicament

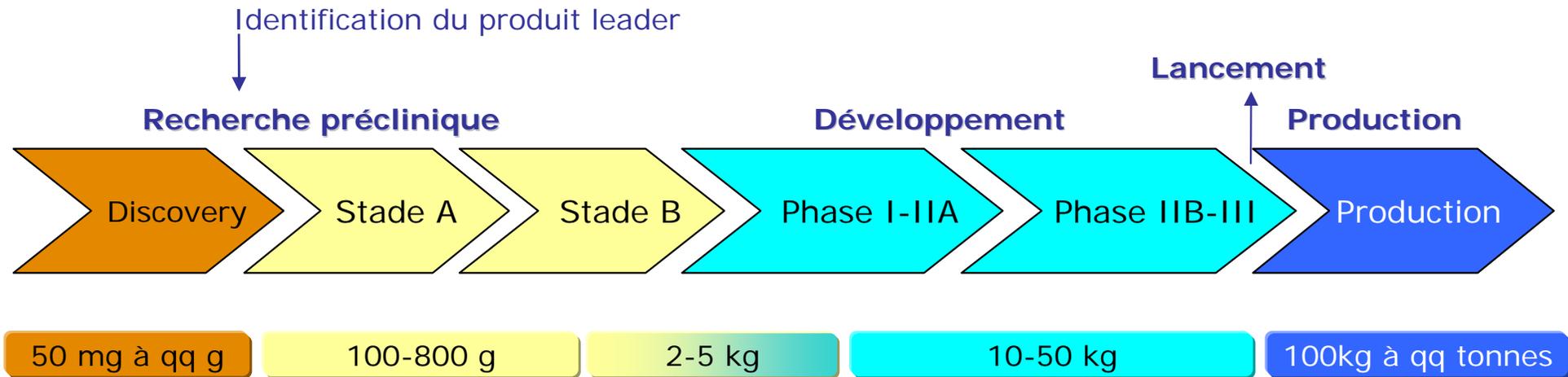


Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



En parallèle de l'évaluation clinique : Développement chimique du médicament



Production des lots St. A & B

Production des lots cliniques

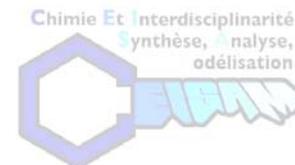
1. UTILISATION SI POSSIBLE
DE LA SYNTHÈSE ORIGINALE

2. RESYNTÈSE
ET OPTIMISATION

3. MISE AU POINT
ET VALIDATIONS

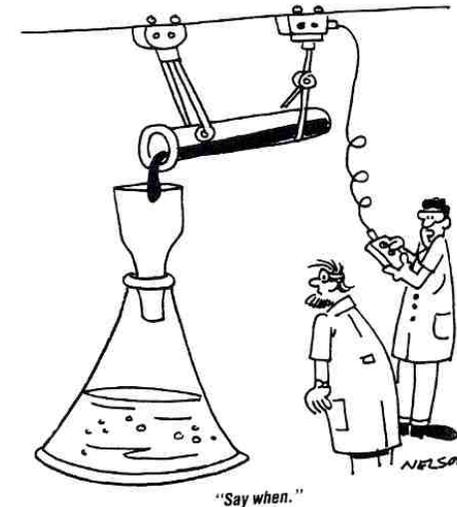
Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



En parallèle de l'évaluation clinique : Développement chimique du médicament

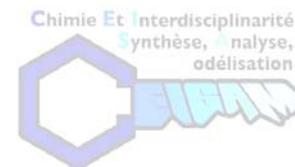
Produire de grosses quantités ne consiste pas simplement à utiliser le mode opératoire labo dans du matériel plus grand.



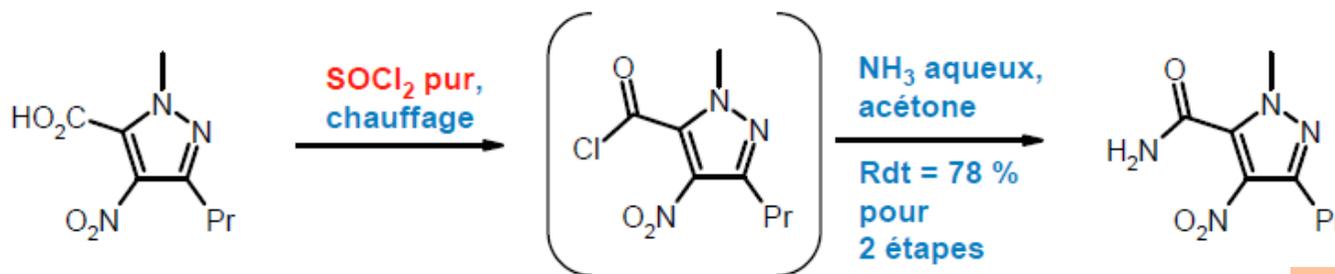
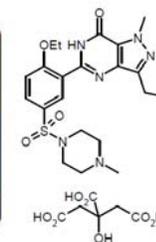
- ✓ Prix de revient du Principe Actif : productivité, coût MP, nombre de stades
- ✓ Sécurité
- ✓ Robustesse du procédé, reproductibilité
- ✓ Qualité : chimique et physico chimique du PA
- ✓ Disponibilité industrielle des Matières Premières
- ✓ Adaptation du mode opératoire au matériel industriel existant
- ✓ Environnement : minimiser les rejets
- ✓ Requis réglementaires
- ✓ Propriété industrielle

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



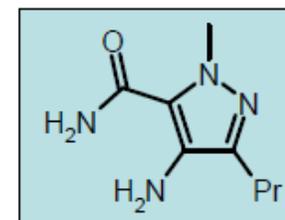
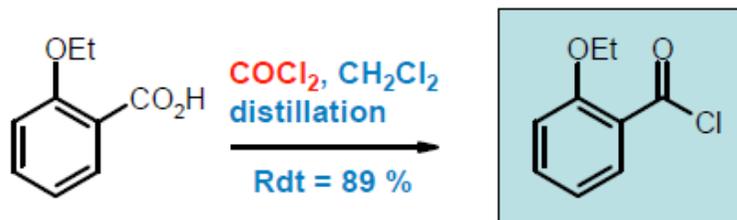
Synthèse de chimie médicinale (1990)



$\xrightarrow[\text{SnCl}_2 \text{ EtOH, chauffage}]{}$
 Rdt = 94 %

S'affranchir de l'utilisation de SnCl₂ qui est toxique. C'est également un polluant majeur pour l'environnement

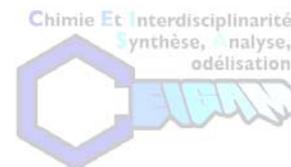
Utiliser une quantité stœchiométrique de SOCl₂ dans un solvant plutôt que SOCl₂ en tant que solvant



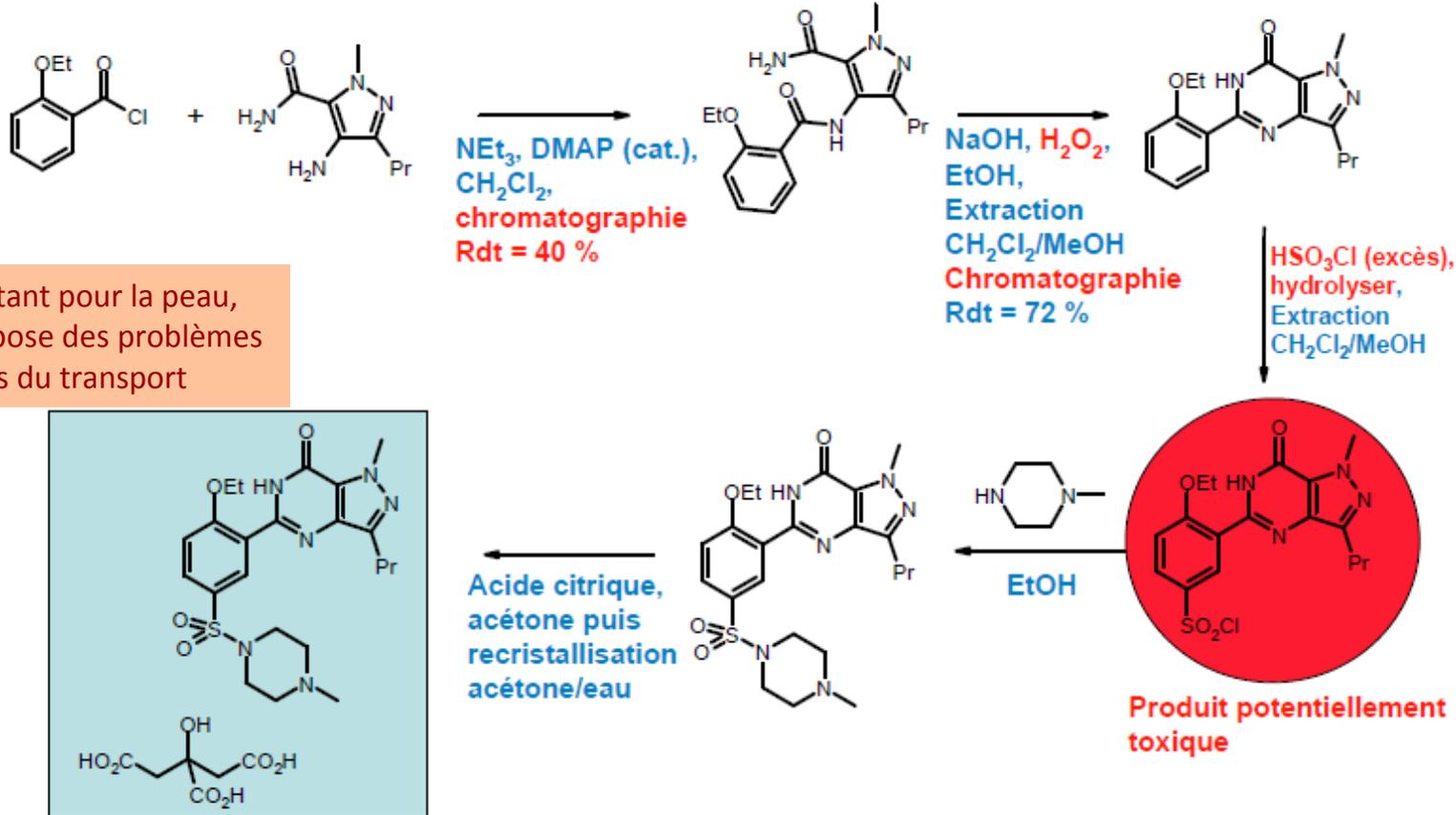
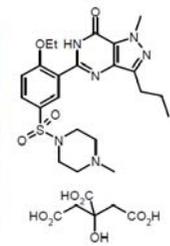
Remplacer le COCl₂ par du SOCl₂, ce qui évite de générer du CO

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

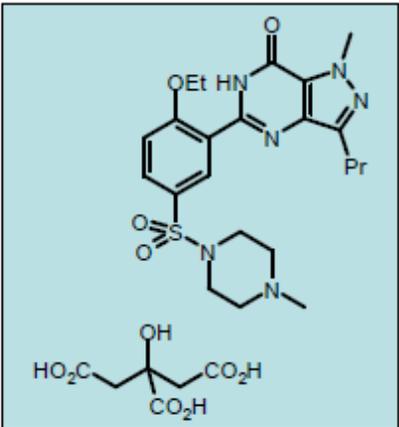
Développement...



Synthèse de chimie médicinale (1990)



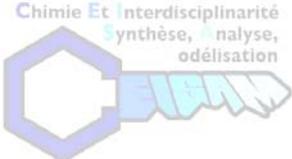
Eliminer H₂O₂, irritant pour la peau, inflammable et qui pose des problèmes de sécurité lors du transport



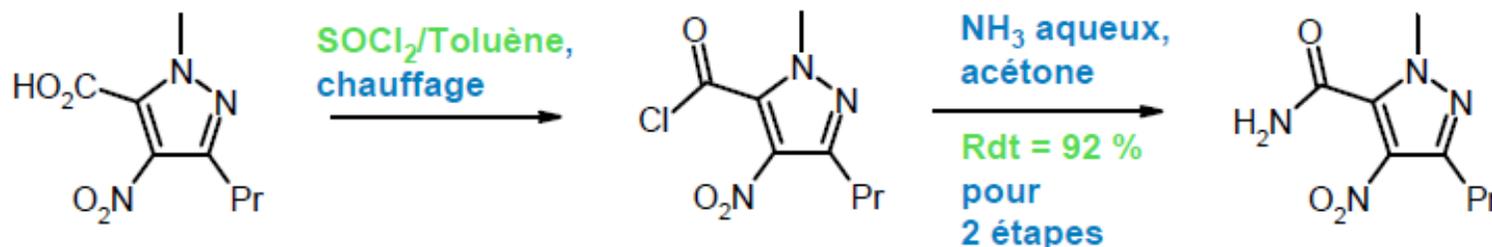
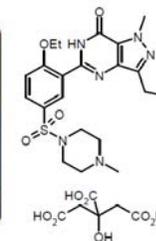
Citrate de Sildenafil

S'affranchir des chromatographies
 Améliorer le rendement global (9,8%)

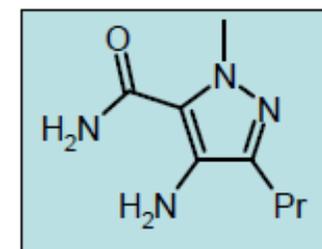
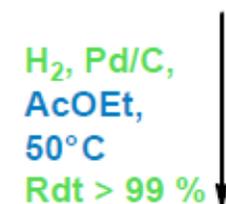
Développement...



Synthèse de chimie médicinale optimisée (1994)



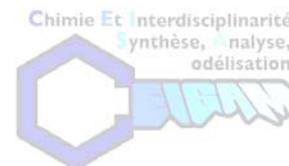
Utilisation d'une quantité stoechiométrique de SOCl_2
 SnCl_2 remplacé par H_2 , Pd/C (élimination d'eau)



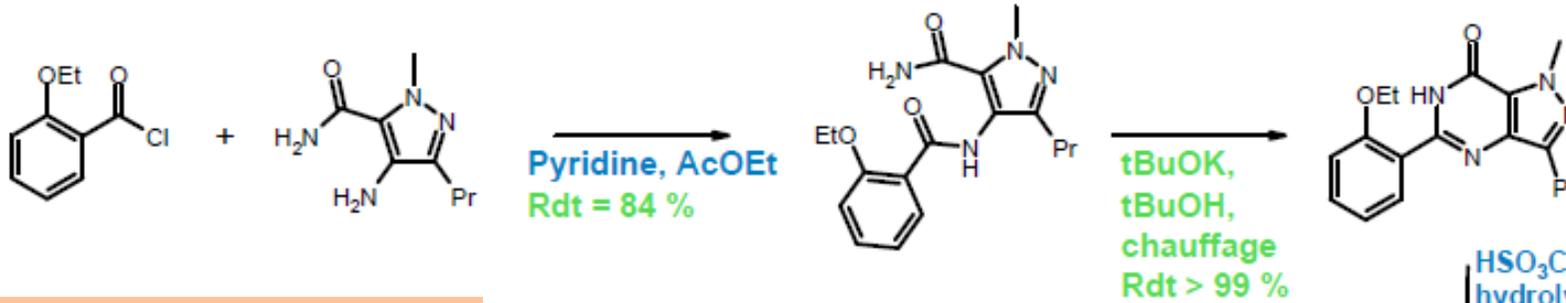
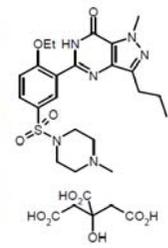
COCl_2 remplacé par SOCl_2 : évite formation de CO et manipulation de phosgène

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...

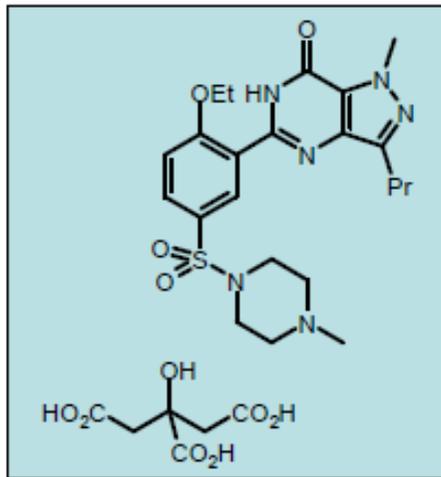


Synthèse de chimie médicinale optimisée (1994)

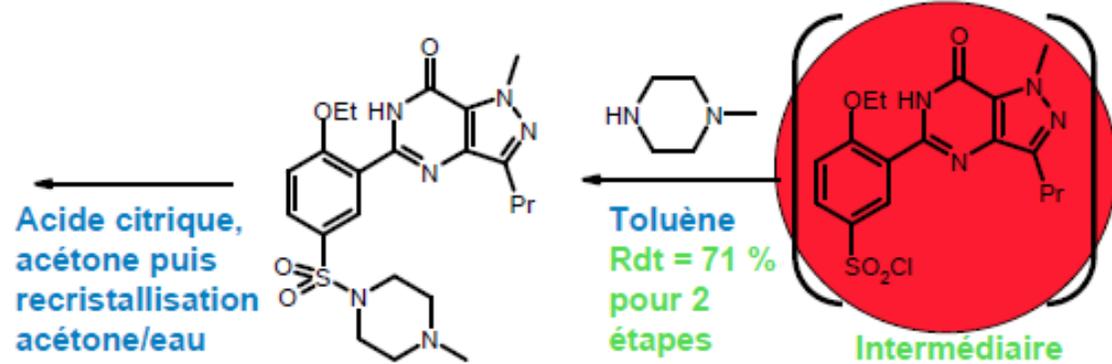


H₂O₂ remplacé par tBuOK/tBuOH
 Elimination des chromatographies

HSO₃Cl,
hydrolyser,
Extraction
CH₂Cl₂, puis
Remplacement
Par Toluène



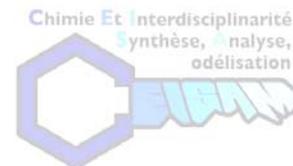
Citrate de Sildenafil



Rendement global nettement amélioré : 9,8% -> 35,9%

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



Les aspects matériels...

Réacteurs de laboratoire



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



Les aspects matériels...



Atelier pilote

100 litres



Production

2 500 litres

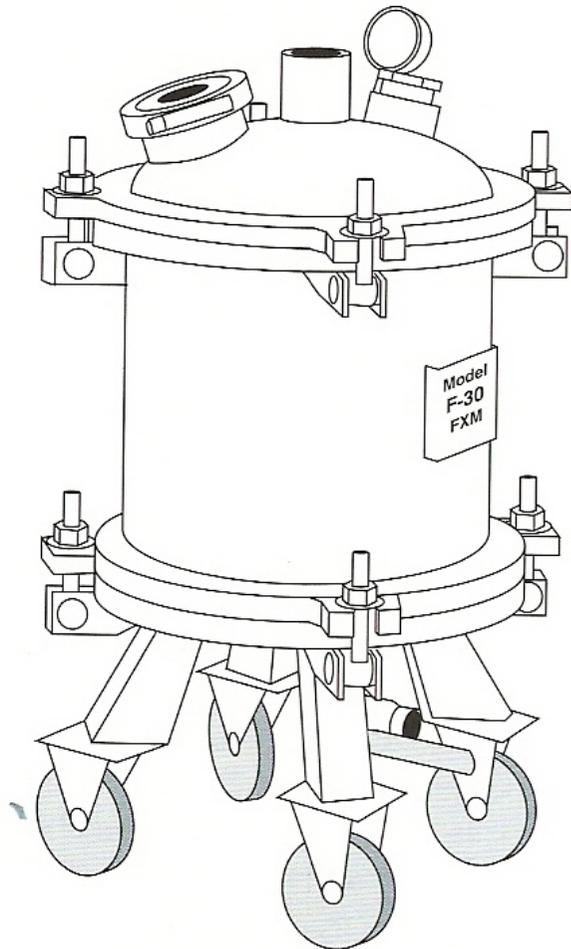
Développement...



Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

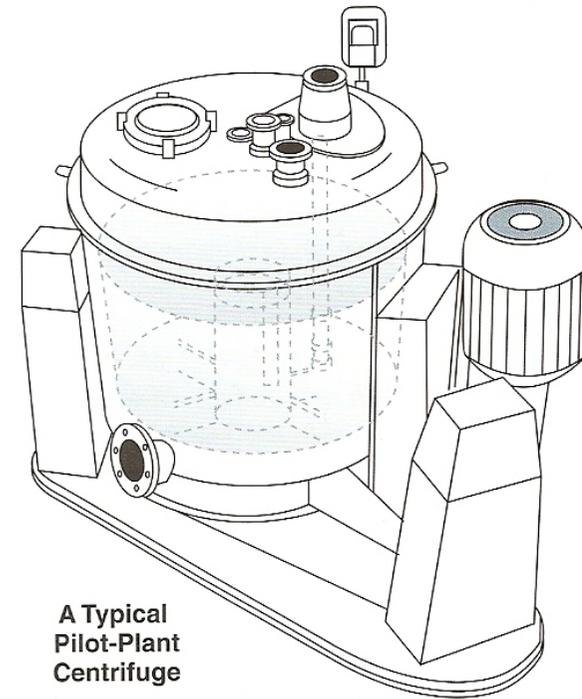


Les aspects matériels...



A Typical Non-Jacketed Pressure Filter

Filtration sous vide

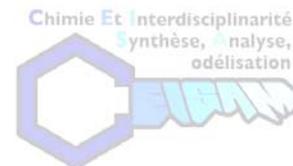


A Typical Pilot-Plant Centrifuge

Filtration par centrifugation

Développement...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



Les aspects matériels...

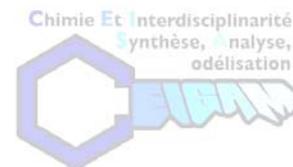


Sécheur horizontal

Ø 1,70 m, L 2,200 m, 7 m³

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Développement...



La galénique, ou l'art d'administrer un médicament

Chercher à donner au médicament la forme la plus appropriée pour faciliter son absorption dans l'organisme



Le sirop

Pratique d'utilisation en pédiatrie
Excipients : Eau et saccharose



Formes solides

Gelules, capsules, comprimés
Excipients : Eau et saccharose

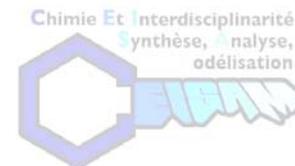


Formules injectables

Action rapide

Formulation...

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



La lourdeur du processus : un parcours administratif qui peut durer 3 ans



La procédure nationale :

le dossier est déposé à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) qui statue sur l'AMM après avis de la Commission d'AMM ;

La procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen :

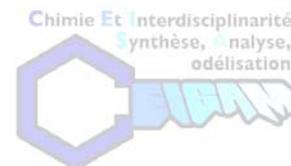
un Etat membre octroie une AMM selon les règles qui lui sont propres, et d'autres Etats reconnaissent ensuite cette AMM sur leur territoire ;

La procédure centralisée à l'échelon européen :

le dossier est déposé à l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) qui statue après avis du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP). L'AMM accordée est ensuite valable dans tous les pays de l'Union Européenne.

Autorisation de Mise sur le Marché

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



La lourdeur du processus...

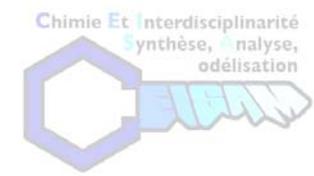


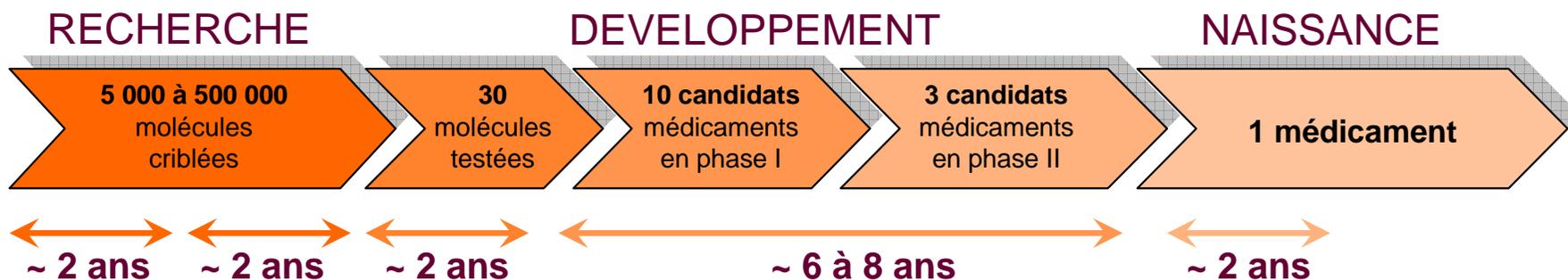
- ✓ Partie Chimie : 10 pages
- ✓ Analyses : 400 pages
- ✓ Formulation : 100 pages
- ✓ Etudes pré-cliniques : 10 000 pages
- ✓ Etudes cliniques : 100 000 pages



A M M
délivrée par l'afssaps

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011





Evaluation du coût d'un médicament : du laboratoire à la pharmacie...

2 000 000 000 €

Le Coût...



Qu'est-ce qu'un médicament générique...

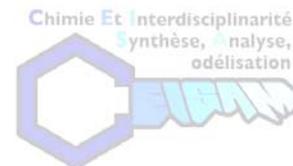
- ✓ Un médicament **générique** est la **copie** d'un médicament original (=princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public.
- ✓ Un médicament générique est moins cher que le médicament original car les frais de recherche et développement sont plus bas. Seuls les frais de **galénique** (enrobage) et de **marketing** sont nécessaires au développement.



- ✓ Rapport de **frères** plutôt que de frères jumeaux entre un générique et son original au niveau de son effet. La plupart du temps les différences sont peu significatives.

GÉNÉRIQUES

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011



✓ Le **chimiste** joue un rôle essentiel dans le domaine de la santé, au même titre que les **médecins** et **pharmaciens**.



✓ Loin de n'être qu'un pollueur ou un savant fou, le chimiste participe à sa façon à **l'amélioration de la qualité de la vie** des citoyens pour la santé et le bien-être social.

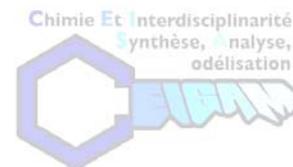
✓ La chimie est à la biologie ce que le solfège est pour la musique
(*Pierre Potier*)



La chimie et la santé – EDP Sciences

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

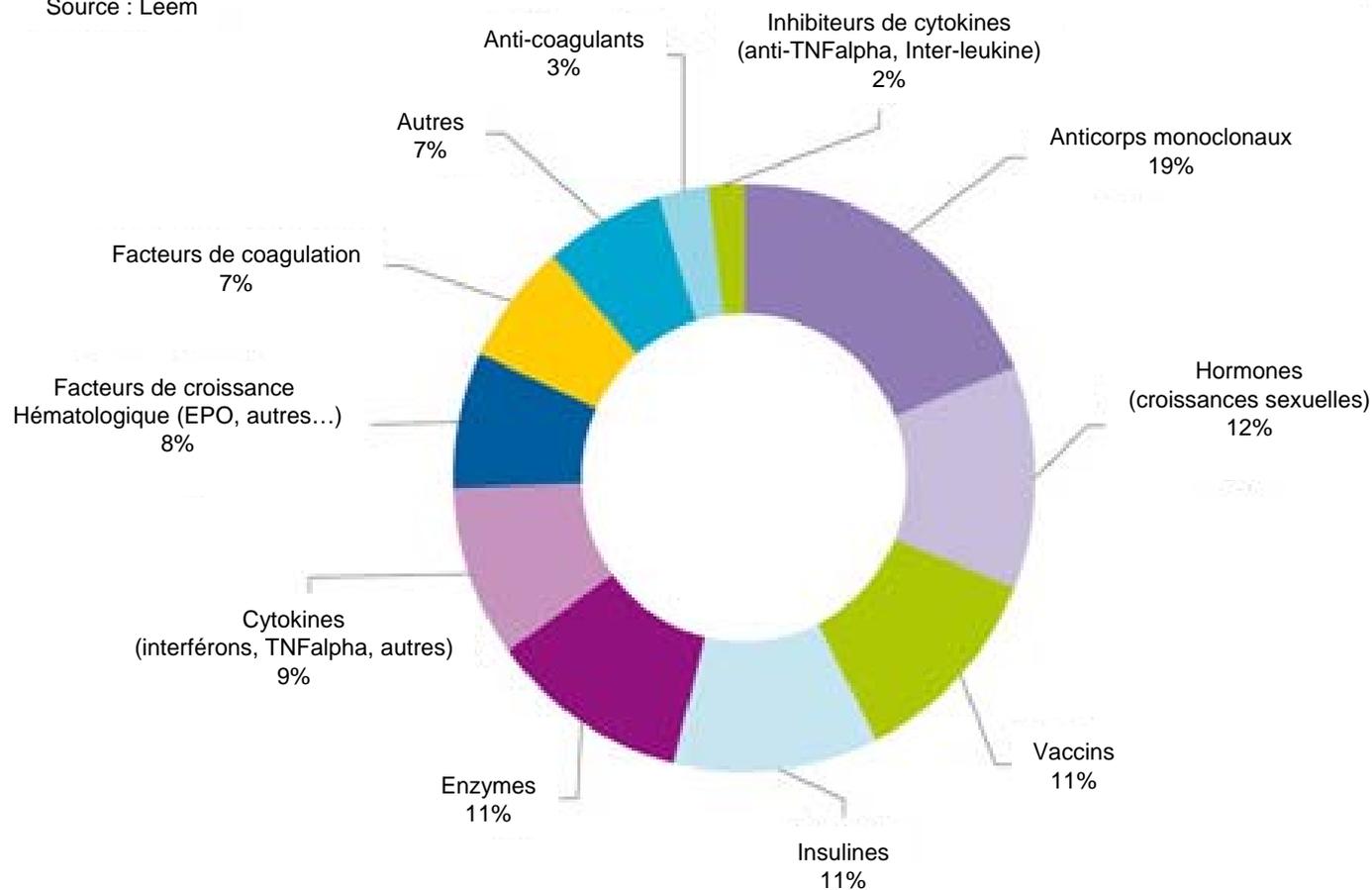
Le mot de la fin...



Les médicaments du futur seront des **biomédicaments**...

Molécules thérapeutiques dont l'origine est biologique

Source : Leem



(1) Sont retenus dans ce bilan les médicaments issus du génie génétique : protéines recombinantes et anticorps monoclonaux

La chimie et la santé – EDP Sciences

Chimie et Santé – JESPC – 15 juin 2011

Le mot de la fin...

