

Conception d'un Médicament

I. Origine des Médicaments :

- ❖ **Naturelle**
- ❖ **Hémi-synthétique**
- ❖ **Synthétique**

- ✓ Chimique : Beta bloquants, ...
- ✓ Minérale : Lithium, Hydroxyde d'aluminium, ...
- ✓ Végétale : Digoxine (*Digital*), Atropine (*Belladone*), Paclitaxel (*Anti K, If*), ...
- ✓ Animale : Insuline, Héparine, Hormones, ...
- ✓ Biotechnologies : Hormones recombinantes, ...
- ✓ Dérivés Sanguins : Albumine, ...

II. Stratégies

- **Développement de la Synthèse chimique fin XIXe**
→ Synthèse d'un grand nombre de molécules, aug du nombre de médicaments
- **Développement tests haut débit (2^e partie XXe)**
→ Innocuité et efficacité des molécules synthétisées
- **Développement de la biologie moléculaire (fin XXe)**
→ Approche réceptorielle plus spécifique

A. Faible Originalité / Forte Rentabilité

- Copies thérapeutiques (« Me-Too »)
- Nouvelle Indication Thérapeutique d'un médoc déjà existant
- Incitation à l'automédication (réduction du dosage)

1) Génériques

Fin de la Protection du Brevet

- ✓ Principe actif identique
- ✓ Excipients peuvent être différents → Effets Indésirables ≠
- ✓ Forme Galénique semblable
- ✓ Même dosage unitaire
- ✓ Démonstration de la Bioéquivalence (F %)
[Jusque -20% et +25% de substance dans le sang par rapport au princeps]
- ✓ Substitution par le pharmacien
- ✓ Prescription en DCI
- ✓ Moins cher

1) Nouvelle Indication Thérapeutique

Tirer Profit de la Non-Sélectivité

1 Molécule ⇔ plusieurs indications (potentielles)

Orientation Thérapeutiques fonction :

- Impératifs économiques
- Créneau thérapeutique

Plusieurs AMM (successives) pour même molécules sous même nom de fantaisie ou nom différent.

Propranolol AVLOCARDYL (béta bloquant : syst adrénergique)

- Hypertension artérielle
- Prévention Crise d'angor (début ischémie coronaires)
- Post infarctus du Myocarde
- Troubles du rythme supraventriculaires
- Migraine et Algies de la face
- Anxiété (manifestations cardiovasculaires)
- Prévention rupture varices œsophagiennes
- Tremblements
- Hyperthyroïdie (manifestations cardiovasculaires)

Paroxétine DEROXAT

- Épisode dépressif majeur
- Trouble anxieux généralisé
- Phobie Sociale
- Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC)
- Etat de stress post-traumatique

Risperione RISPERDAL

- Schizophrénie
- Accès Maniaque
- Agressivité dans la Maladie d'Alzheimer
- Agressivité dans les troubles des conduites chez l'enfant > 5ans

1) Copies Thérapeutiques « Me - Too »

Produits similaires mais non identiques

- ✓ Structure chimique proche → Brevet
- ✓ DCI : Suffixe commun (« -statine », « -sartan »)
- ✓ Molécules d'intérêt thérapeutique semblable

- ✓ Différences :
 - Pharmacocinétique (voie d'absorption, ...)
 - Efficacité (rarement)
 - Meilleure tolérance
- ✓ ASMR : III à V [I étant le meilleur, III étant modéré] (Service médical Rendu)

Succès Marketing >>> Succès Thérapeutique

Ex1 : Analogues de la pravastatine VASTEN

- ➔ Simvastatine, lovastatine, atorvastatine, ...
- ➔ Cérivastatine (retirée du marché pour Rhabdomyolyse)

Ex2 : Analogues du losartan (Antagoniste Récepteur Angiotensine II) COZAAR (86-94)

- ➔ Valsartan (1996), irbésartan (1997), candésartan, telmisartan (1999)

2) Automédication

Commercialisation d'un principe actif existant :

- Dosage plus faible
- Nouveau nom commercial

➔ Non soumis à prescription à prescription médicale → OTC

« OTC » ⇔ Médoc grand Public ⇔ Médoc Conseil

EUPANTOL (Liste 2) ← Pantoprazol ➔ PANTOZOL Control (Antagoniste Histamine H2)

IMODIUM (Liste 2) ← Lopéramide ➔ IMODIUM CAPS (Opiacés périph : intestin = constipat°)

XENICAL 120mg (Liste 1) ← Orlistat ➔ ALLI 60mg (Diminue Absorption Lipides)

B. Exploitation d'observations externes

1) Effets indésirables

1/ Observation du prescripteur d'un Effet Indésirable (EI)

2/ Amplification de cet EI avec la synthèse d'analogues structuraux

Ex : Phénothiazines (mol. Tricycliques) : prométhazine



Antagonistes H1 ➔ *Effet antiallergique et sédatif*



Sélection analogue : Chlorpromazine LARGACTIL (Bloque récepteur Dopamine Cerveau)

- ➔ Synthèse autres analogues (cyamézine, lévomépromazine, ...)
- = **NEUROLEPTIQUES** (Schizophrénie)

Chlorpromazine → Découverte nouvelle famille de Psychotropes

= **ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES** → Imipramine (aucun effet s/ les délires)

⇔ inhibiteurs : recapture Noradrénaline / Sérotonine (Sédatif → à prendre le soir pour dormir)

→ Dépression, anxiété chronique

2) Observation fortuite d'un composé Naturel / Chimique

HASARD + CURIOSITÉ de l'Observateur

Ex1 : Valproate = solvant → antiépileptique (DEPAKINE) puis Ajout bipolaire

Ex2 : Trinitrine = explosif (TNT) → puissant Vasodilatateur → Antiangoreux (NITRIDERM, NATISPRAY, ...)

Ex3 : Contamination culture staphylocoque → Pénicilline

C. Médicaments Originaux

- Procédé de criblage systématique
- Nouvelle Molécule
- Approche Rationnelle

Molécule Originale → **Brevet d'invention**

→ Protection en contrepartie de divulgation

Durée = 20 ans +/- 5 ans

Durée réelle ≈ 10ans car dépôt du brevet avant finalisation test molécule

1) Criblage Systématique

1/ Sources Biologiques ou Synthèses Chimiques

2/ Banque de molécules originales d'intérêt thérapeutique

3/ CRIBLAGE haut débit :

EXTENSIF
Sans orientation thérapeutique ⇔ essais in vitro / in vivo → Mesure Affinité molécules pour des cibles biologiques

CIBLÉ
1 domaine thérapeutique ⇔ essais sur cibles en lien avec la pathologie in vitro / in vivo

⇔ Molécule avec Propriétés pharmacologiques idéales.

SCREENING PRIMAIRE : 1'000'000 → 200 molécules

Objectifs :
- identifier une activité principale
- éliminer substances inactives ou toxiques (génotoxique, oncogène, ...)
- retour info aux chimistes

➔ Tests SIMPLES, RAPIDES, FIABLES, PEU COUTEUX, ...

SCREENING SECONDAIRE : 200 molécules → 10 molécules

= Pharmacologie orientée

Tests plus élaborés (in vitro puis in vivo)

+++ En parallèle, études de toxicologie (innocuité et estimation des doses de Phase I)

Ex1 : Paclitaxel (*Anti Kc*)

Taxus Brevifolia (If américain) : screening sur extrait écorce → Baisse Croissance Cellulaire
➔ Antimitotique

Pb production → Hémisynthèse à partir des Aiguilles de l'If Européen.

Ex2 : Ciclosporine A

Criblage de souches de levures extraites d'un échantillon de sol (norvégien)

- ➔ Recherche substance antifongiques et antibiotiques
- ➔ Découverte molécule immunosuppressive :
 - Rejet de greffe
 - Polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, ...

2) Nouvelles technologies

⇔ Ère des **biomédicaments et biothérapies**

+++ immunologie, biologie moléculaire

1) ANTICORPS MONOCLONAUX

Technique = fusion lympho B immunisé contre 1 Ag + cell tumorale → fabrication illimitée d'Ac monoclonaux

Ac dirigés contre Protéine (médiateur, récepteur, ...)

Propriétés pharmacologiques → anticancéreux, immunosuppresseurs

Anti VEGF :

Ranibizumab LUCENTIS → DMLA (Dégénérescence Maculaire Lié à l'Age)

Bevacizumab AVASTIN → Cancer

Anti TNF α :

Adalimumab HUMIRA

Infliximab REMICADE

➔ Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante

2) PROTÉINES RECOMBIANTES

⇔ Production de protéines humaines à partir de gènes humains incorporés dans microorganisme ou culture cellulaire.

Intérêt : évite les pb de contamination et difficultés d'approvisionnement.

➔ ***Vaccins recombinants :***

TWINRIX (Hépatite A/B) Ag HbS recombinant VHB

GENHEVAC B, ENGERIX (Hépatite B)

➔ ***Enzymes recombinantes*** (enzymothérapie substitutive)

⇔ Enzymothérapie substitutive dans maladies métaboliques

Glucosidase MYOZYME

Galactosidase FABRAZYME

➔ ***Facteurs de Coagulation recombinants :***

Facteur VII : eptacog α (proconvertine)

Facteur VIII : octolog α (fact antihémophilique A)

Facteur IX : nonacog α (fact antihémophilique B)

Traitement / Prévention saignements dans hémophilie A et B

➔ ***Médiateurs Protéiques Recombiannts :***

Érythropoïétine EPREX (anémie de l'insuff rénale)

Hormone de Croissance GH (retard de croissance)

Interféron α (Hépatite C/B)

3) Approche Rationnelle

Connaissance des **Protéines** ++++

→ Récepteurs, Enzymes, ...

Connaissance **Physiologique** / **Physiopathologique**

⇔ **Conception par le chimiste d'une molécule spécifique d'une cible protéique** (notion de Pharmaco-Génomique).

Préciser la relation Maladie ⇔ Gène

→ **Inhibiteurs de Tyrosine-Kinases :**

Rôle des Tyrosine-kinases dans l'action de médiateurs de la croissance cellulaire

→ **Inhibiteurs Enzymes de Conversion**

Angiotensine II → vasoconstriction → HTA

Angiotensine I (inactive) → Angio II (active) [*via Enzyme de Conversion*]

Analogie avec enzyme bovine → modélisation → inhibiteur sélectif: captopril LOPRIL

Soit on bloque les récepteurs (médocs type SARTAN) **soit on empêche la production d'Angiotensine II** (bloquer l'enzyme de conversion avec le captopril)