

Chimie Pharmaceutique

1

Plan du cours

- Le développement du médicament et quelques aspects de la recherche
- Quelques médicaments importants – procédés de synthèse
- Aspects analytiques – spécifications
- Qualité et sécurité du patient
- Calculs de coûts – aspects économiques et industriels

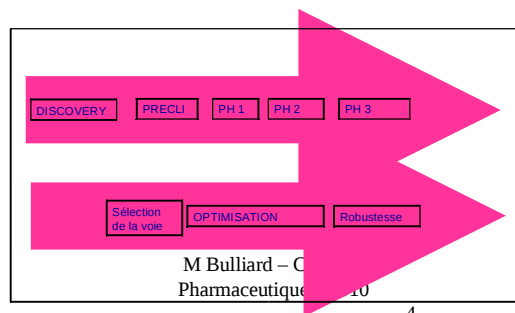
M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

2

Le développement du médicament

3

Phases de recherche et développement



4

Préclinique

Pré-requis à la 1^{ère} administration à l'homme :

- Démonstration de l'activité pharmacologique sur récepteurs cellulaires et chez l'animal
- Études de génotoxicité
- Études de toxicologie
- Études ADME
- Études galéniques (formulation)

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

5

Préclinique

Objectifs des études :

- Identifier les effets bénéfiques mais aussi toxiques et organes cibles
- Relier ces effets à l'exposition en produit ou métabolite(s)
- Déterminer la 1^{ère} dose administrée à l'homme
- Identifier l'espèce animale la plus prédictive des effets chez l'homme
- Déterminer la dose maximale administrable à l'homme

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

6

Préclinique

❖ **Pharmacologie de sécurité :**

- Identifier les effets pharmacodynamiques indésirables sur les principales fonctions physiologiques : cardiovasculaire, respiratoire, SNC, fonctions rénale et gastro-intestinale

✂ **Toxicologie générale :**

- DMT (Dose maximale tolérée) : doses uniques et croissantes
- Études doses répétées sur **2 espèces animales**
- Toxico cinétique : évaluation de l'exposition
- Cytotoxicité

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

7

Préclinique

ADME (Absorption, distribution, métabolisme, élimination)

- Utilisation de molécules marquées :
 - ♦ Bilan d'élimination de la radioactivité
 - ♦ Pharmacocinétique de la radioactivité
 - ♦ Études des métabolites
 - ♦ Distribution cellulaire
 - ♦ Profils métabolique dans plasma et urine

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

8

Phase 1

Administration à l'homme (10 à 20 volontaires sains) :

- Mesures de la pharmacocinétique
- Doses uniques croissantes
- Observation clinique
- Étude des métabolites

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

9

Phase 2

Administration à des patients (quelques centaines) :

- **Proof of concept** : on vérifie si la molécule est active dans la pathologie visée
- Doses répétées
- Doses croissantes
- Pharmacocinétique

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

10

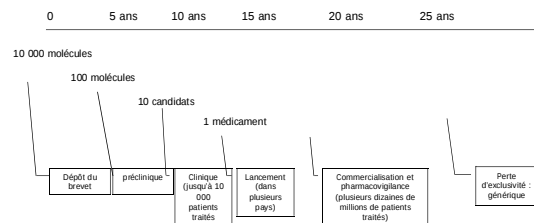
Phase 3

- **Grand nombre de patients** : souvent plusieurs milliers (fonction de la pathologie)
- Tests statistiques poussés (essais en double aveugle randomisés)
- Confirmation des doses
- **Effets secondaires**
- Toxicologie long terme
- Analyse **bénéfice-risque**

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

11

L'attrition



Durée pour atteindre le marché : 13 ans en moyenne
M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

12

L'attrition

Chances de succès					
	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Enregistrement
Chances d'entrer dans la phase suivante	40 %	70 %	50 %	67 %	90 %
Chances d'être lancés	8 %	21 %	30 %	60 %	90 %

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

13

Coûts de développement

Coûts en M \$							
	Discovery	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Enregistrement	Total
Succès		6	12	12	105	40	175
Echecs	230	65	44	28	70	4	441
							600

Coûts croissants d'année en année : 600 à 900 M\$ actuellement
Pourcentage d'échecs de plus en plus élevé

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

14

Le rôle du chimiste

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

15

Chimie de base ou spécialités vs chimie pharma

	Chimie de base	Pharma
Équipement	Dédié	Polyvalent
Process	Continu	Batch
Molécules	Assez simples	Complexes, chirales, nombreux groupes fonctionnels
Étapes	< 5	5 - 40
Qualité	Peu de contraintes réglementaires (REACH ?)	cGMP, inspections FDA, audits....
Déchets	Faibles	Élevés
Prix	Faibles à moyen	Haute valeur ajoutée

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

16

Les challenges du chimiste de développement

❖ **Fournir des lots pré-clinique et clinique**

- Le plus rapidement possible (chemin critique)
- Avec le niveau de qualité requis (GMP)
- Avec un profil d'impuretés qui sera reproductible et maîtrisé
- Attention au polymorphisme !

❖ **Fournir des standards et échantillons d'impuretés**

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

17

Les challenges du chimiste de développement

Choisir une voie de synthèse :

- Economique : notion de coûts du principe actif
- Sûre : sécurité des procédés
- « Propre » : respect de l'environnement, produisant le moins de déchets
- Brevetable si possible
- Limitant les investissements

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

18

Contraintes économiques : diminution du coût du principe actif

- Réduire le nombre d'étapes
- Optimiser le rendement
- Choisir des matières premières (prix, qualité, accessibilité)
- Augmenter de la productivité volumique et horaire
- Simplifier des traitements
- Travailler l'isolement du produit (cristallisation)
- Diminuer de la quantités de déchets

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

19

Contraintes environnementales : « Chimie verte »

- Il est plus facile de prévenir la formation de déchets que de les traiter ou retraiter
- Les voies de synthèse doivent être choisies afin de maximiser l'incorporation de toutes les matières utilisées dans le procédé dans le produit final (« économie d'atomes »)
- Les voies de synthèse doivent utiliser et générer des substances qui ont peu ou pas d'effets toxiques pour l'homme et l'environnement
- L'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation, etc.) doit être réduite autant que possible
- La consommation d'énergie doit être réduite en utilisant des réactions fonctionnant à température ambiante et pression normale

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

20

Contraintes environnementales :
« Chimie verte »

- **Les matières premières de source naturelle doivent être renouvelables**
- Éviter autant que possible les étapes de protection, activation de fonction,....
- **L'utilisation de réactifs catalytiques (et sélectifs) plutôt que stœchiométriques est hautement recommandée**
- Les produits fabriqués, à la fin de leur utilisation, ne doivent pas persister dans l'environnement et être métabolisés en produits de dégradation inoffensifs
- Les voies de synthèse doivent être choisies pour minimiser le potentiel d'accidents chimiques.

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

21

Les étapes du développement de procédé

Etude technico-économique :

- Etudes bibliographiques
- Conception des différentes voies d'accès
- Comparaison des voies de synthèse

Faisabilité :

- Vérification au labo de la voie de synthèse
- Echelle < 100 g

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

22

Les étapes du développement de
procédé

Optimisation :

- Le degré d'optimisation va dépendre du projet :
 - ♦ Prix cible
 - ♦ Quantités long terme
 - ♦ Délais, moyens, ...
- En priorité sur les dernières étapes afin de figer le plus tôt possible le profil d'impuretés
- Nature du sel, stabilité, polymorphisme
- Études généralement menées sur plusieurs centaines de grammes dans un matériel adapté
- Développement analytique

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

23

Les étapes du développement de
procédé

Scale-up :

- Kilolab (1/4 de grand) :
 - ♦ Réacteurs de 10 L à 100 L
 - ♦ Matériel transposable
 - ♦ Sert à fabriquer en même temps un lot pré-clinique
 - ♦ Études de sécurité des procédés
 - DSC, calorimétrie différentielle, explosibilité des poudres

M Bulliard – Chimie
Pharmaceutique – 2010

24