

# **DEVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS**

**D<sup>r</sup> CHIKH . A**

## **PLAN:**

### **I- LE MÉDICAMENT**

- 1- Définition:**
- 2- Classification des médicaments**
- 3- c'est quoi fabriquer un médicament**
- 4- Caractéristiques d'un médicament**

### **II- LES MATIÈRES PREMIÈRES:**

- 1- Définitions**
- 2- Origines PAs**
- 3- Approvisionnement en MP**

### **III- CYCLE DE VIE D'UN MÉDICAMENT:**

#### **A- Phase de recherche et de développement**

- 1- stratégies de découverte de nouvelles molécules**
- 2- Essais précliniques**
- 3- Les essais cliniques**
- 4- le Développement galénique**
- 5- Autorisation de mise sur le marché**

#### **B) Phase de production industrielle**

- 1- Objectif:**
- 2- Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique**
- 3- Architecture d'une unité de production:**

# I- LE MÉDICAMENT

## 1- Définition:

" Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic** médical ou de **restaurer, corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques".

## 2- Classification des médicaments:

- Selon la réglementation:
  - Spécialités Pharmaceutiques
    - ✓ **Spécialité de référence ou spécialité princeps**
    - ✓ **Spécialité générique**
  - Préparations Magistrales (officinale ou hospitalières)
  - Médicaments officinaux
- Selon la méthode thérapeutique
  - Médicaments allopathiques
  - Médicaments homéopathiques

## ❖ Spécialités Pharmaceutiques:

« Tout médicament préparés à l 'avance, présenté sous un conditionnement particulier, et caractérisé par une dénomination spéciale »

***Ex. Doliprane® 500 = comprimé de paracétamol, boîte de 16 comprimés, conditionnés sous film thermosoudé PVC/Alu.***

- Représentent plus de 98 % des médicaments en vente sur le marché...
- Sont fabriquées en quantité industrielle selon les BPF.
- Commercialisation soumise à une autorisation préalable (AMM) délivrée par une autorité compétente

## □ Spécialité de référence ou spécialité princeps :

Il s'agit d'une spécialité contenant un P.A. innovant, mise sur le marché ou utilisée à l'hôpital *pour la première fois*.

## □ Spécialité générique :

Spécialité ayant :

- La même composition qualitative et quantitative en P.A. que la spécialité de référence dont elle veut être la copie.
- La même forme pharmaceutique
- Administrée par la même voie
- Et donc la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

## ❖ Préparations Magistrales (officinales ou hospitalières):

Médicaments préparés extemporanément en pharmacie d'officine ou à l'hôpital selon une prescription destinée à un malade déterminé.

### ▪ Intérêt des préparations magistrales :

- Ajustement posologique, notamment chez les enfants...
- Associations de P.A. inexistantes sous forme de spécialités...

## ❖ Médicaments officinaux:

Médicament dont la formule ou la composition est consignée dans un document officiel « *Pharmacopée* » ou « *formulaire National* ».

Le pharmacien d 'Officine est autorisé à préparer le médicament dans son officine en respectant scrupuleusement les consignes du formulaire.



## ❖ Allopathie:

Mode habituel de traitement médical qui combat la maladie en utilisant des médicaments qui ont un **effet opposé** aux phénomènes pathologiques.

- C'est la méthode thérapeutique la plus répandue...
- Théorie fondée sur la « loi des contraires »
- Théorie nécessitant l'administration de « doses pondérales»

## -Homéopathie:

Mode qui consiste à traiter les maladies par des doses **infinitésimales** de produits capables (à plus fortes doses) de déterminer des symptômes identiques aux troubles que l'on veut supprimer

### 3- Produire un médicament c'est:

- Excipients + technologie + le principe actif = forme pharmaceutique.
- La forme pharmaceutique  $\neq$  d'un médicament.
- la forme galénique + conditionnement = médicament.

#### ▪ **La forme galénique ou forme pharmaceutique (*forme médicamenteuse*):**

- Désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les PAs et les excipients pour constituer un médicament.
- Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

## 4- Caractéristiques d'un médicament:

- Efficacité
- Innocuité
- Qualité et stabilité

## II- LES MATIÈRES PREMIÈRES:

### 1- DÉFINITIONS:

On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments :

- **les principes actifs**
  - **les excipients**
  - **les éléments de mise en forme pharmaceutique**
- pour l'utilisation du médicament

## ❖ PA: (= substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par les moyens pharmacologiques.

Un médicament peut contenir plusieurs PAs.

## ❖ Excipient :

Ce sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du PA. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur.

## 2- Origines PAs:

- P.A. d'origine végétale
- P.A. d'origine animale
- P.A. d'origine microbiologique et biotechnologique
- PA d'origine minérale
- P.A. d'origine synthétique

## ❑ P.A. d'origine végétale:

❖ Phytothérapie = traitement des affections par des substances actives végétales.

❖ **03 principaux modes d'utilisation** des végétaux en thérapeutique:

- Plantes entières ou parties de plantes : Drogues végétales  
Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.
- Préparations à base de plantes : préparations extractives  
Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).
- Substances chimiques pures isolées des plantes

## □ P.A. d'origine animale:

▪ Opothérapie : Traitement par les tissus ou les organes animaux.

▪ Organes, tissus ou glandes desséchés : Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide: *Ex. Poudre de pancréas.. sang et plasma...*

### ▪ Extraits de tissus ou de glandes:

Extraits de foie, de bile, de la thyroïde.... :

Concentration du P. A., mais activité toujours inconstante, allergies...

### ▪ Constituants purifiés

Obtenus par des étapes d'extraction souvent longues et difficiles...

*Ex. Hormones (insuline...), enzymes (trypsine...)*

Inconvénients : faibles concentrations...

➤ Evolution: *hémi-synthèse* ► *synthèse* ► *biotechnologie...*



## ❑ PAAs d'origine microbiologique et biotechnologique:

P.A. obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

### ➤ **Evolution des médicaments d'origine microbiologique:**

#### **- Utilisation de micro-organismes proprement dits:**

- Micro-organismes d'organismes inférieurs
- *ex. champignon, levure de bière*

#### **- Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués:**

*Ex. les vaccins : antitétanique – contre hépatite B*

#### **- Produits élaborés par les micro-organismes : tech de fermentation**

Production des antibiotiques par des champignons inférieurs  
*ex. Penicillium ► pénicilline*

#### **- Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet**

*Ex : Production de l'insuline par l'intermédiaire d'une bactérie*

### ➤ *Evolution vers la biotechnologie moderne...*

*Ex: hormones, vaccins, AC monoclonaux, EPO....*

## □ PAs d'origine minérale

Utilisation ancienne. Très peu d'exemples actuellement et peu d'innovation attendue dans cette source de P.A.

Ex:

- Bicarbonate de Na comme correcteur d'acidité gastrique
- Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques
- Carbonate de lithium contre les troubles psychiques.

## □ PAs d'origine chimique:

### Synthèse chimique

Actuellement, la plus grande source de P. A. disponibles.

### 3- Approvisionnement en MP:

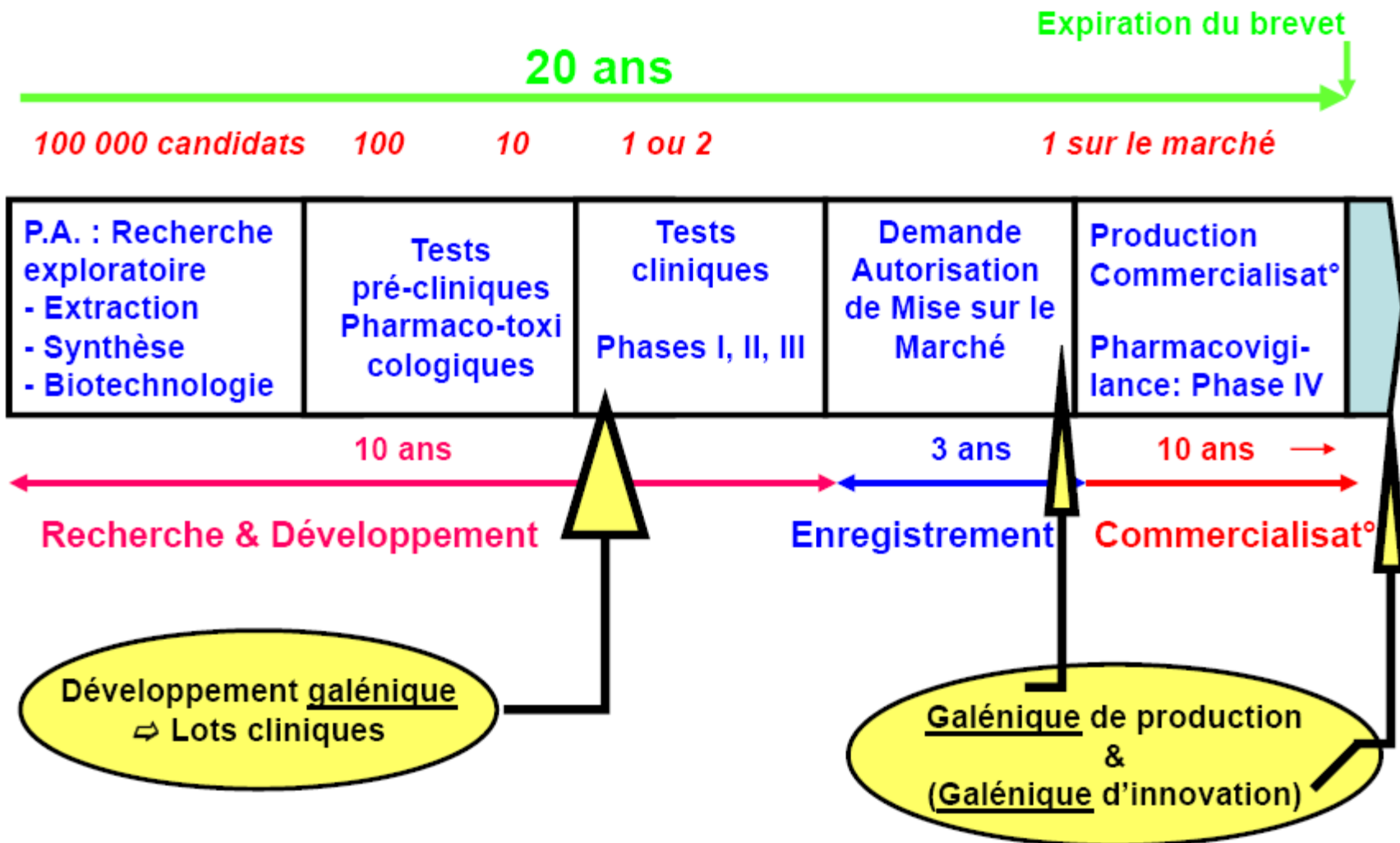
- Les MP à usage pharmaceutique sont :
  - fabriquées, stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
  - distribuées selon les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)
- Il est recommandé aux fabricants de médicaments de s'approvisionner en matières premières de préférence auprès d'établissements justifiant d'un statut conforme aux BPF.

# **III-**

## **CYCLE DE VIE D'UN MÉDICAMENT:**

# Cycle de vie d'un médicament:

Coût d'une nouvelle molécule  
Environ 800 millions d'Euros



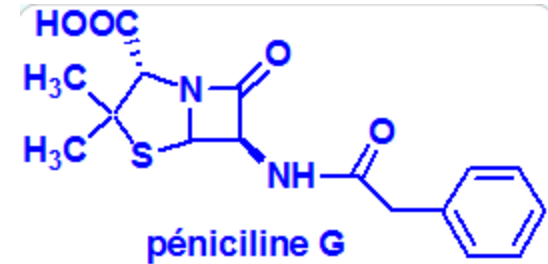
## A- Phase de recherche et de développement:

Elle couvrent l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé.

- Ces étapes s'étendent de l'isolement de la molécule jusqu'à la sortie du médicament, sur deux volets essentiels préclinique et clinique indispensables.
- Des équipes pluridisciplinaires - médecins, chimistes, pharmaciens, ingénieurs - conjuguent ainsi leurs efforts dans le but d'isoler une molécule " intéressante " .

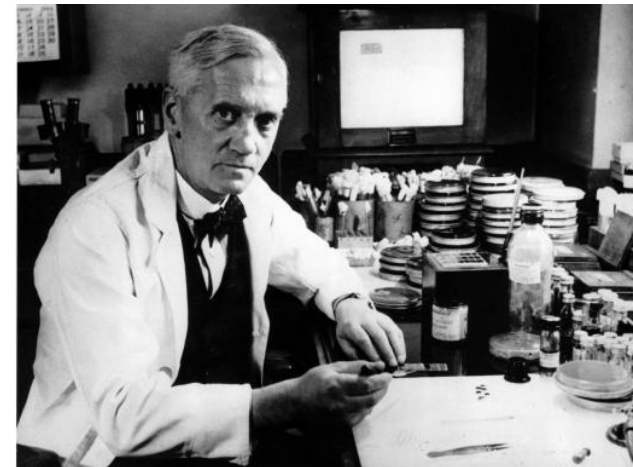
# 1-Stratégies de découverte de nouvelles molécules:

## ❖ Découverte par hasard :



## Ex de la pénicilline :

- 1928 : A. Fleming découvre l'action antibiotique de la pénicilline in vitro.
- 1940 : Chain & Florey confirment son action antibiotique in vivo



Sir A.Fleming

## ❖ Découverte à partir des données empirique:

### ❖ exemple de l'aspirine:



- Feuilles de saule en décoction: utilisée par les Sumériens comme anti-douleur (5000 à 1750 av J.-C.)
- 1829, un mélange appelé *salicine fut isolé de l'écorce de saule..*
- Qq années plus tard : isolement de la salicyline, (= acide salicylique)
- Felix Hoffman (Bayer) développa un dérivé moins irritant : l'acide acétyl salicylique
- 1899 - Commercialisation de l'Aspirine, recommandée pour les douleurs rhumatismales et les lombalgies

### **20ème siècle:**

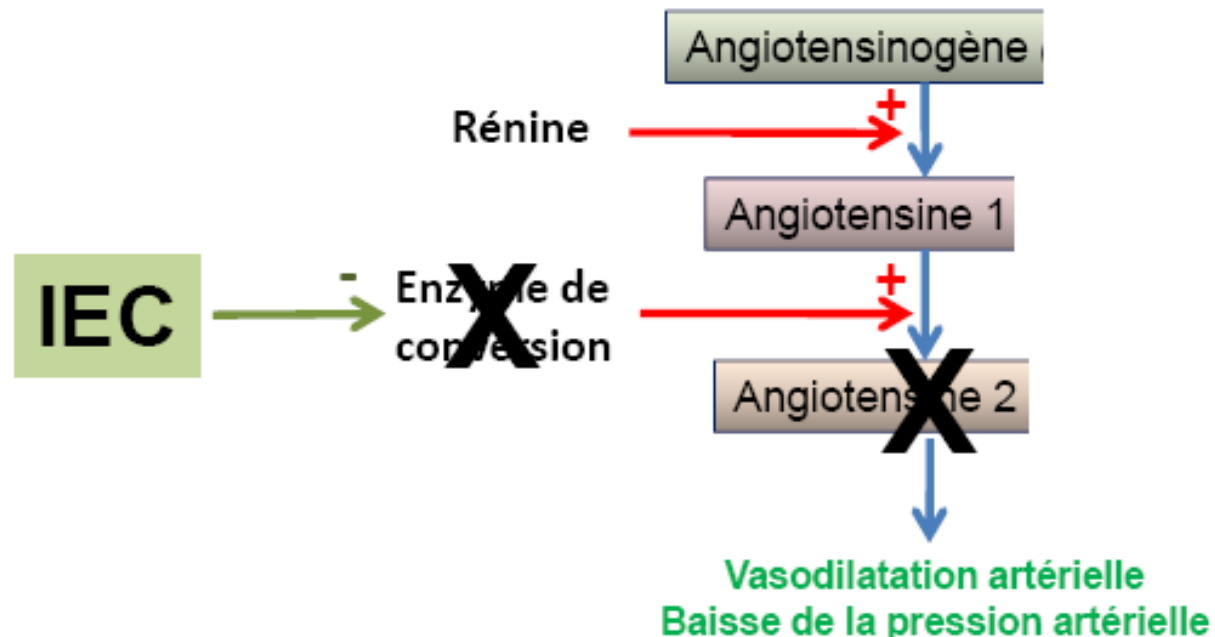
- 1948: découverte des propriétés antiagrégants par un ORL aux USA
- 1950: prévention du risque cardiovasculaire



## ❖ Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire:

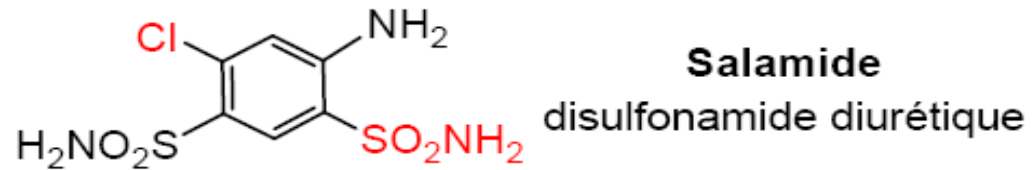
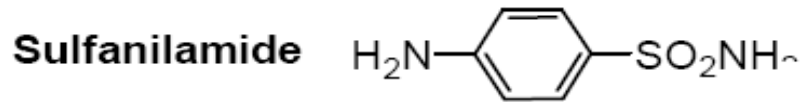
Exemple:

- Caractérisation de l'enzyme clé du système rénine-angiotensine: l'enzyme de conversion
- Développement d'IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

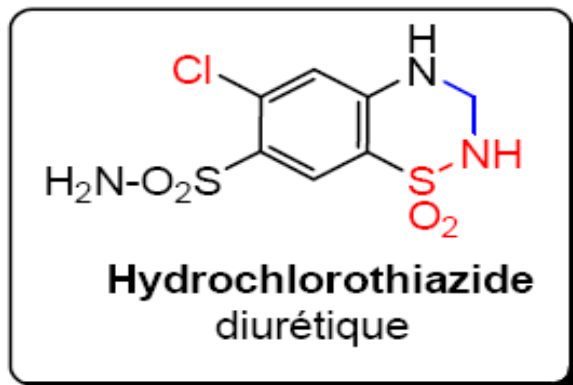


❖ Découverte à partir d'une molécule déjà existante (la relation structure-activité):

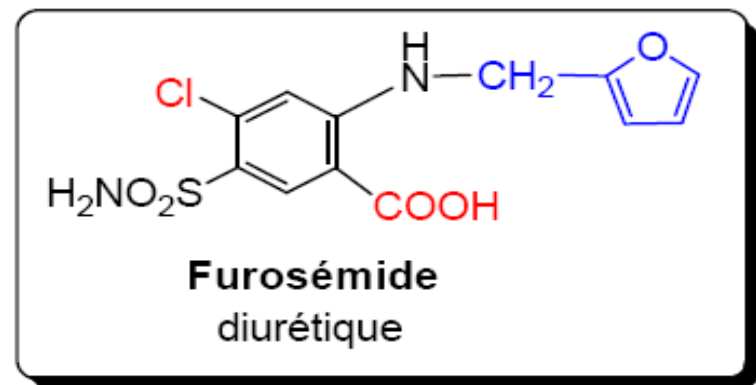
*Ex : Du sulfanilamide aux sulfamides diurétiques:*



*rigidification par  
création de cycle*



*remplacement du SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>  
par un groupement isostère*



## **❖ Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules:**

Méthode d'investigation permettant d'effectuer un tri parmi des principes actifs dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament.

## 2- Essais précliniques:

○ Le développement préclinique consiste à expérimenter ce médicament sur l'animal. Pour évaluer :

- le degré de tolérance du médicament,
- la façon dont le corps le transformera,
- les doses à préconiser,
- la voie d'introduction (buccale, percutanée...) la mieux adaptée.



### ○ But:

- Acquérir des données d'efficacité et de toxicité de base, et, si les résultats n'annoncent pas une sécurité d'emploi fiable, d'abandonner son développement



## ❖ Étude pharmacologique:

*La pharmacologie expérimentale* est la science qui étudie le mode d'action des médicaments.

- Objectif: étudier de façon approfondie la ou les activités du produit.

- Méthode: études sur l'animal entier et sur des organes isolés.

=> Permettent de connaître les caractéristiques de l'effet principal et des effets indésirables éventuels et de positionner le produit en comparaison à ceux déjà existants.

## ❖ Études toxicologiques:

**Les études de toxicologie ont pour but de s'assurer de l'innocuité de la molécule et d'analyser ses effets toxiques sur l'organisme**

Elles prennent en compte :

- la toxicité aiguë et chronique.
- l'effet tératogène : (malformations?)
- L'effets mutagènes transformation du patrimoine génétique cellulaire ?
- l'effet cancérogène .

## ❖ Études pharmacocinétiques:

**Science qui observe le devenir d'un médicament dans l'organisme notamment**

- Son absorption,
- Son métabolisme,
- Sa distribution par la circulation sanguine ou lymphatique,
- Son élimination.

**A l'issue de l'ensemble de ces études précliniques, au cas où le produit semble intéressant et non toxique, que sera décidé le passage aux essais cliniques chez l'homme**



## 3- Les essais cliniques:

Ensemble des étapes d'étude du médicament chez l'homme.

### 04 phases:

- 3 phases avant la commercialisation: I - II – III.
- 1 après la commercialisation: IV.



## ❖ La phase I :

- *Étudie la tolérance et le métabolisme.*
- Administration de quantités croissantes, à doses uniques ou multiples, de la nouvelle molécule à des **volontaires sains.**
- La molécule est testée sur une courte période. L'objectif de ces essais :
  - Détermination de la **dose minimale active.**
  - Détermination des **paramètres pharmacocinétiques.**
  - le déclenchement d'effets indésirables.

## ❖ Phase II:

- *étude l'efficacité du produit sur de petites populations.*
- Se pratique chez des malades volontaires « informés et consentants » souffrant de la maladie cible.
- But:
  - ✓ Confirmer l'efficacité thérapeutique du produit dans l'indication envisagée, et à affiner la posologie.
  - ✓ Chercher à repérer les effets indésirables éventuels, les interactions médicamenteuses possibles, les modifications des constantes biologiques, les contre-indications ;
  - poursuite des études pharmacocinétiques, dans les conditions pathologiques d'utilisation : insuffisance rénale, insuffisance hépatique...

## ❖ La phase III :

- *correspond à un essai thérapeutique étendu.*
- Méthodologie scientifique rigoureuse en comparaison avec un trt de référence ou contre un placebo .
- Objectif: **déterminer le profil thérapeutique et le devenir** pharmacocinétique du produit.
- Phase décisive de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Nombre de sujets: > 1000

**Au terme de ces étapes, le laboratoire fait une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Si les autorités de santé la lui accordent, c'est seulement à ce moment-là que le candidat-médicament devient alors médicament.**



## ❖ phase IV :

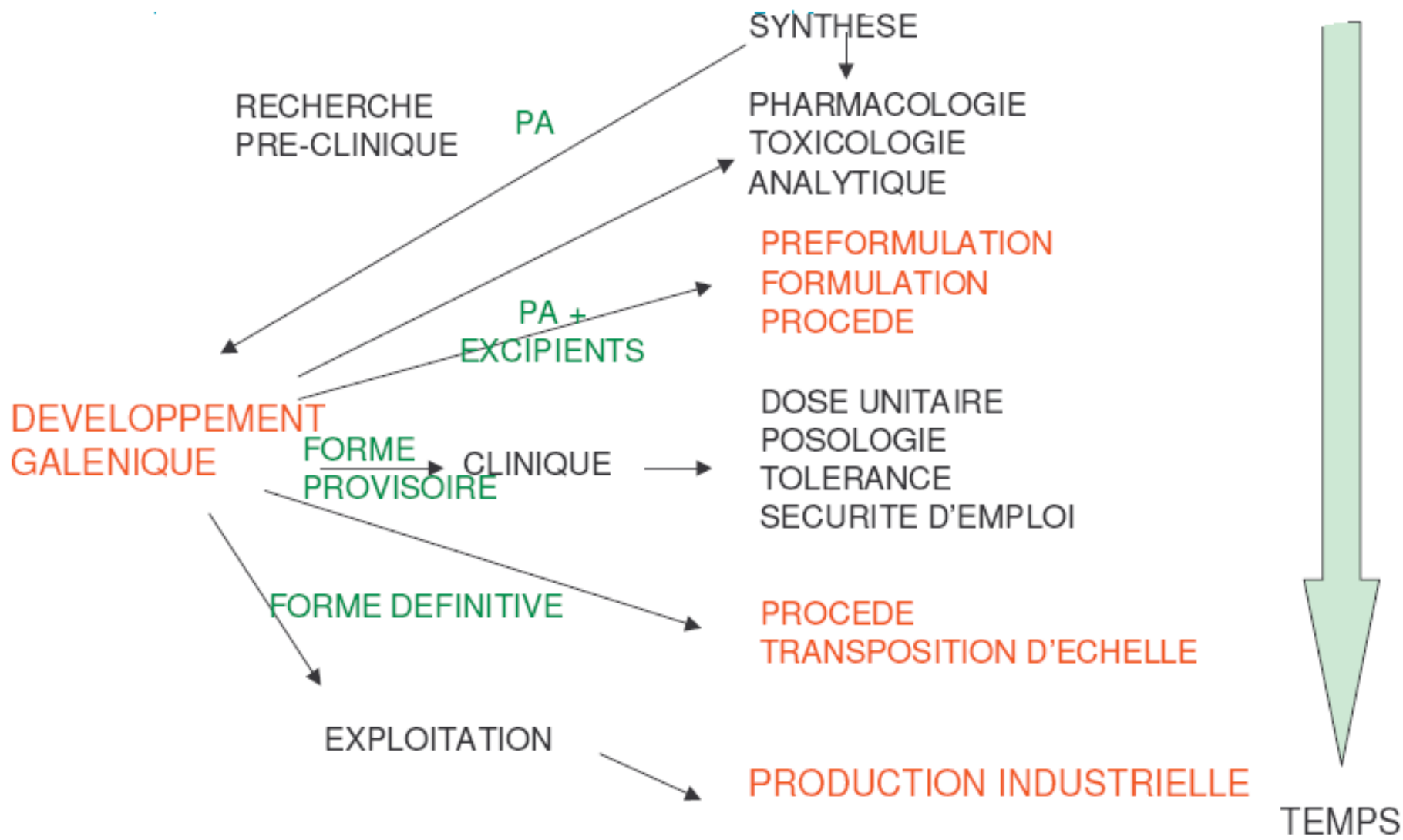
- Commence après commercialisation
- Concerne les études à très grandes échelles

### Objectif:

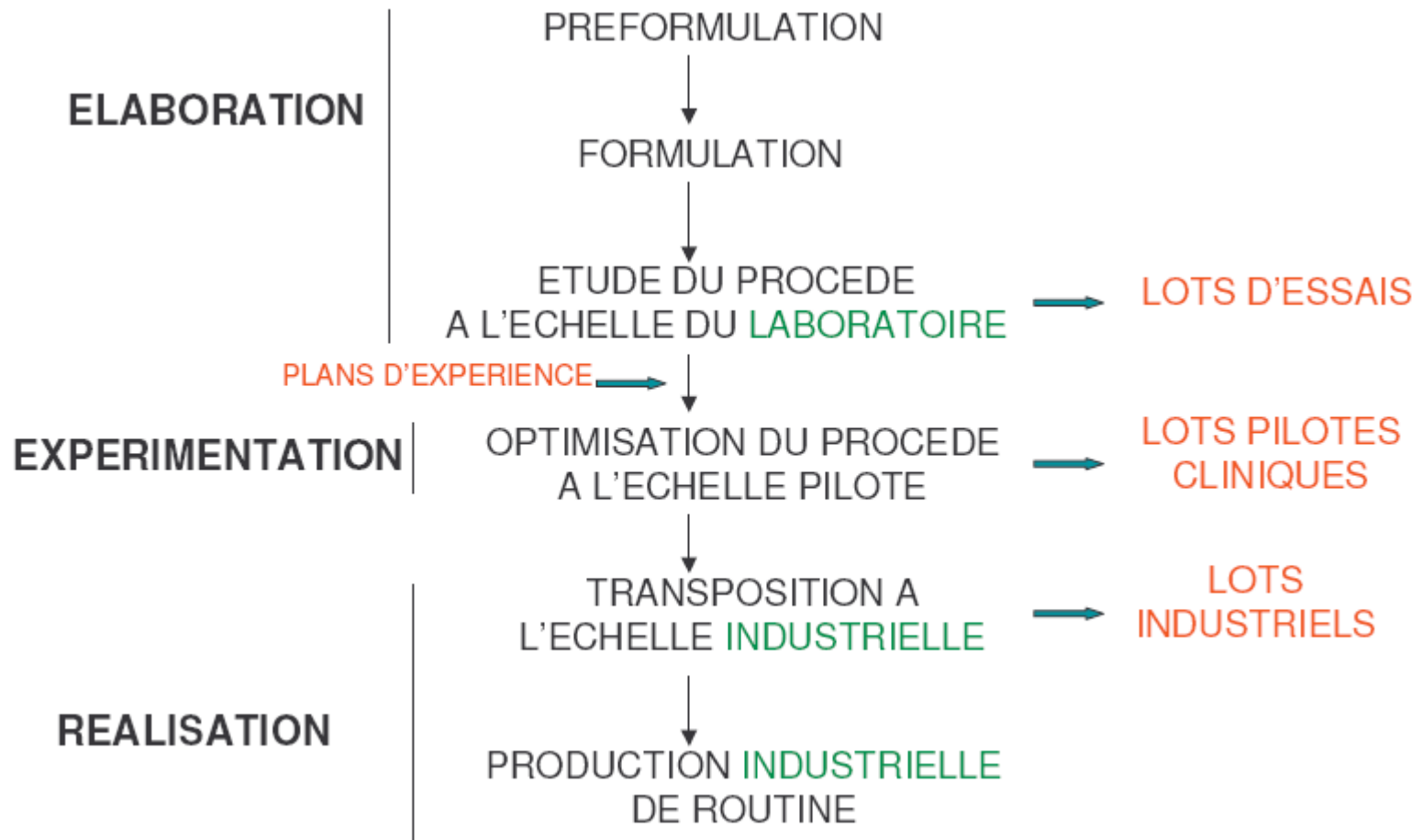
- Affiner les indications thérapeutiques,
- Établir l'innocuité du médicament
- Cibler des populations particulières
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.

## 4- le Développement galénique:

### ❖ Rôle de la galénique



# ❖ Étapes du développement galénique:





## ❖ Les outils du formulateur:

- ◆ **Connaissance du principe actif**
- ◆ **Des excipients**
- ◆ **Des formes galénique**
- ◆ **Des procédés de fabrication**
- ◆ **Savoir faire et expérience**

## □ La connaissance du PA:

### + Préformulation:

#### • Propriétés physico-chimiques

##### ➤ Caractères organoleptiques

##### ➤ Propriétés physiques

- Solubilité (à différents pH)
- Coefficient de partage
- Polymorphisme
- granulométrie

##### ➤ Propriétés chimiques; stabilité à

- Température
- Humidité
- Oxygène
- Lumière
- Compatibilité avec les excipients/adjuvants

# La connaissance du PA (suite):

## ➤ Devenir dans l'organisme:

### ➤ Pharmacocinétique

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination

### ➤ Activité thérapeutique

- Lieu
- Mécanisme
- Effets secondaires

### ➤ Biodisponibilité

- Quantité et vitesse de PA entrant dans la circulation sanguine
- Profil optimal

## □ Formulation: (Choix )

### ➤ Principe actif:

- ✓ Choix de la forme cristalline
- ✓ Choix du dérivé

### ➤ Voie d'administration:

Son choix dépend de:

- ✓ Biodisponibilité du PA.
- ✓ Vitesse d'action désirée, durée du traitement, nombre de prises par jour
- ✓ Type de malade, p. ex. de son âge, de sa situation debout ou alité, à domicile ou hospitalisé

### ➤ Forme galénique:

- ✓ Découle du choix de la voie d'administration

## □ Formulation: (Choix )

<b>Voies d'administration</b>	<b>Formes galéniques principales</b>
Orale	Comprimés, capsules, solutions, suspensions
Parentérale	Solutions
Rectale	Suppositoires
Vaginale	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
O.R.L	Solutions aqueuses
Percutanée	Pommades et solutions

**Principales formes pharmaceutiques**

## □ Formulation: (suite )

### ➤ Sélection des excipients:

- ✓ Inertie chimique et innocuité
- ✓ Produits de composition chimique connue
- ✓ Impuretés connues
- ✓ Substances décrites dans la pharmacopée
- ✓ Caractéristiques pharmacotechnique et biopharmaceutiques bien connues
- ✓ Disponibilité
- ✓ prix

## □ Formulation: (suite )

### ➤ Articles de conditionnement:

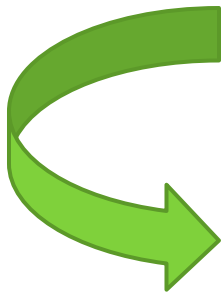
- ✓ Nature du matériau en contact direct avec le médicament
- ✓ Compatibilité “contenant – contenu”
  - Pas de migration du PA dans le matériau d’emballage
  - Pas de relargage de composants de l’emballage dans le médicament

## ➤ Procédés de fabrication et de contrôle:

- Le choix se fait en fonction de:
  - ✓ Objectifs à atteindre
  - ✓ Disponibilité du matériel
- les paramètres critiques (ceux qui peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé) doivent être contrôlés.



**Transposition d'échelle  
(passage à l'échelle industriel)**



**But :**

- **confirmer ou infirmer les choix du développement**
- **Démontrer la faisabilité industrielle**



## 5- Autorisation de mise sur le marché:

• Le dossier complet de demande d'AMM est constitué de 04 parties :

**I - pharmaceutique**

**II -toxicologique**

**III –pharmacologique**

**IV - cliniques .**



- Le dossier pharmaceutique comprend les éléments suivants:
  - Composition qualitative et quantitative
  - Description des expériences liées à la conception du médicament
  - Description du procédé de fabrication
  - Contrôle des MP et AC
  - Contrôle des produits semi- finis
  - Contrôle des produits finis
  - Résultats des tests de stabilité sur le principe actif et sur le produit fini
  - Définition des conditions de stockage, du délai de péremption

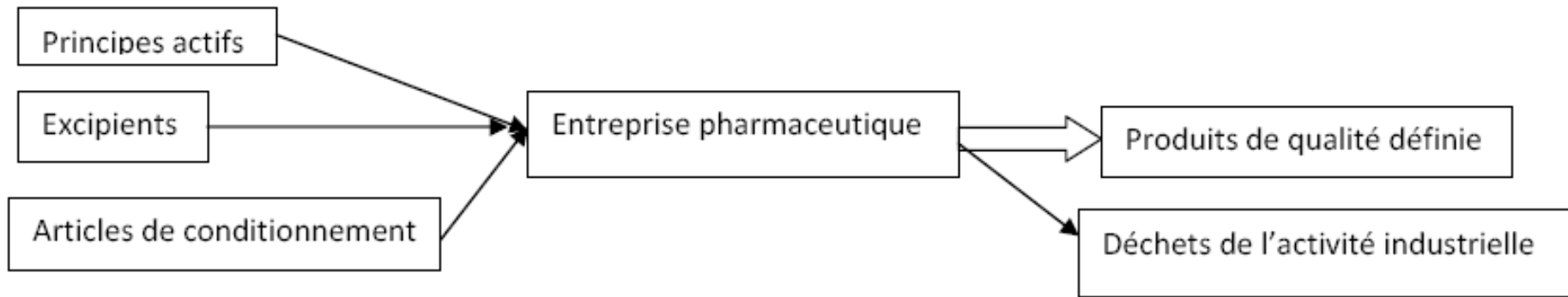
## B) Phase de production industrielle:

### 1- Objectif:

Reproduire à des milliers, des centaines de milliers ou même des millions d'exemplaires, le prototype.

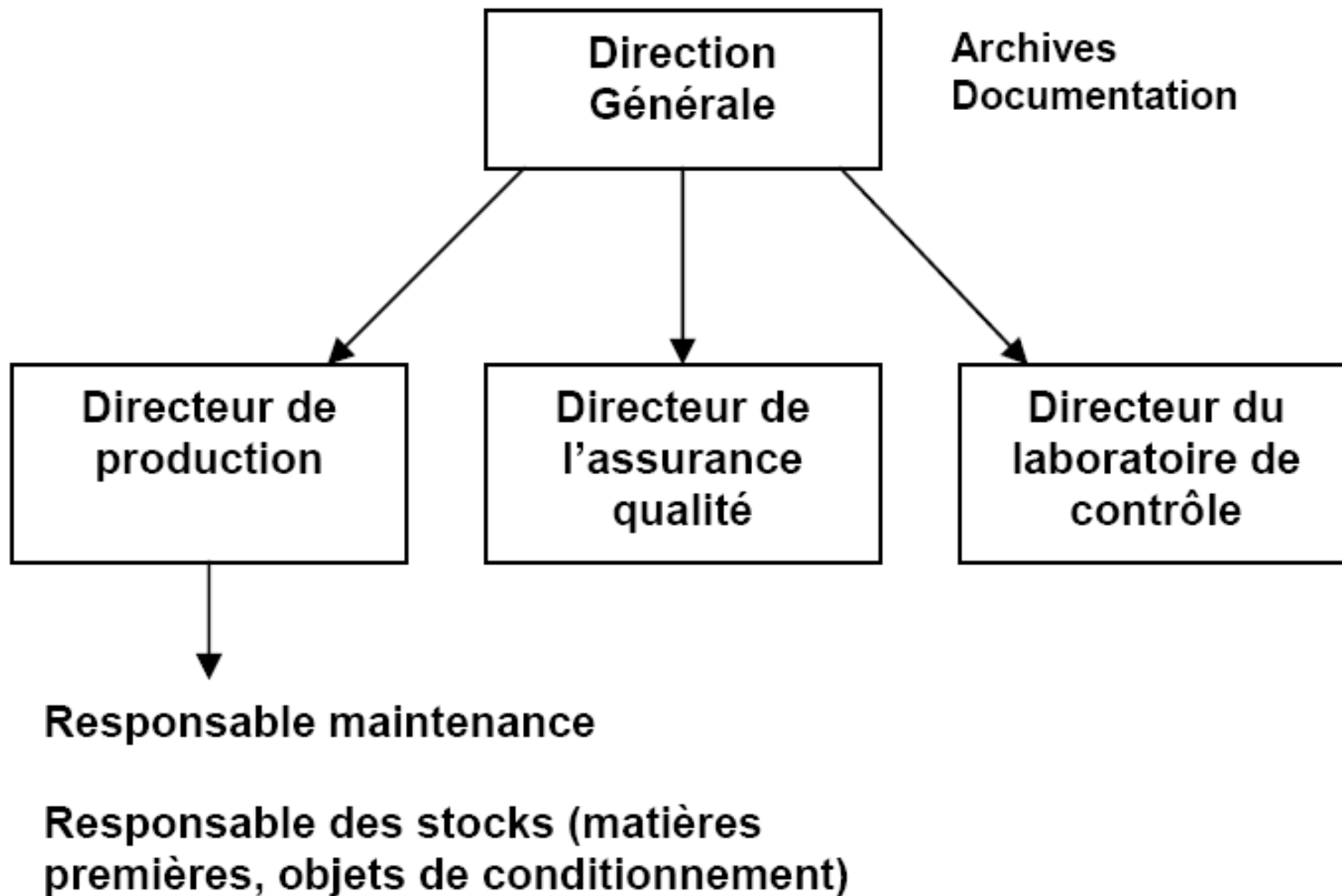
- **le pharmacien responsable doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue !**

- La fabrication des médicaments par l'industrie pharmaceutique peut être résumée par le schéma suivant :



- Les opérations de production comprennent plusieurs étapes :
  - Contrôle des MP et des AC.
  - Fabrication proprement dite.
  - Contrôle de la qualité du produit fini.
  - Libération des lots fabriqués (reconnus conformes aux spécificités).
  - Stockage des lots médicaments en attente de leur distribution.

## 2- Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique



### 3- Architecture d'une unité de production:

❖ Magasins de stockage : MP, AC.

#### La quarantaine :

C'est un endroit clôturé, localisé souvent au niveau des magasins de stockage où sont entreposés :

- les MP, AC qui ne seront utilisés qu'après analyse,
- les produits finis qui ne seront libérés pour la vente qu'après analyse.

❖ Centrale de pesée : les produits pesés sont conditionnés le plus souvent dans des sachets en plastique bien fermés, étiquetés puis acheminés vers les ateliers de fabrication.



## ❖ Atelier de production:

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer :

- formes sèches (comprimés, gélules) ;
- formes liquides (sirops, ...) ;
- formes pâteuses (pommades, suppositoires).

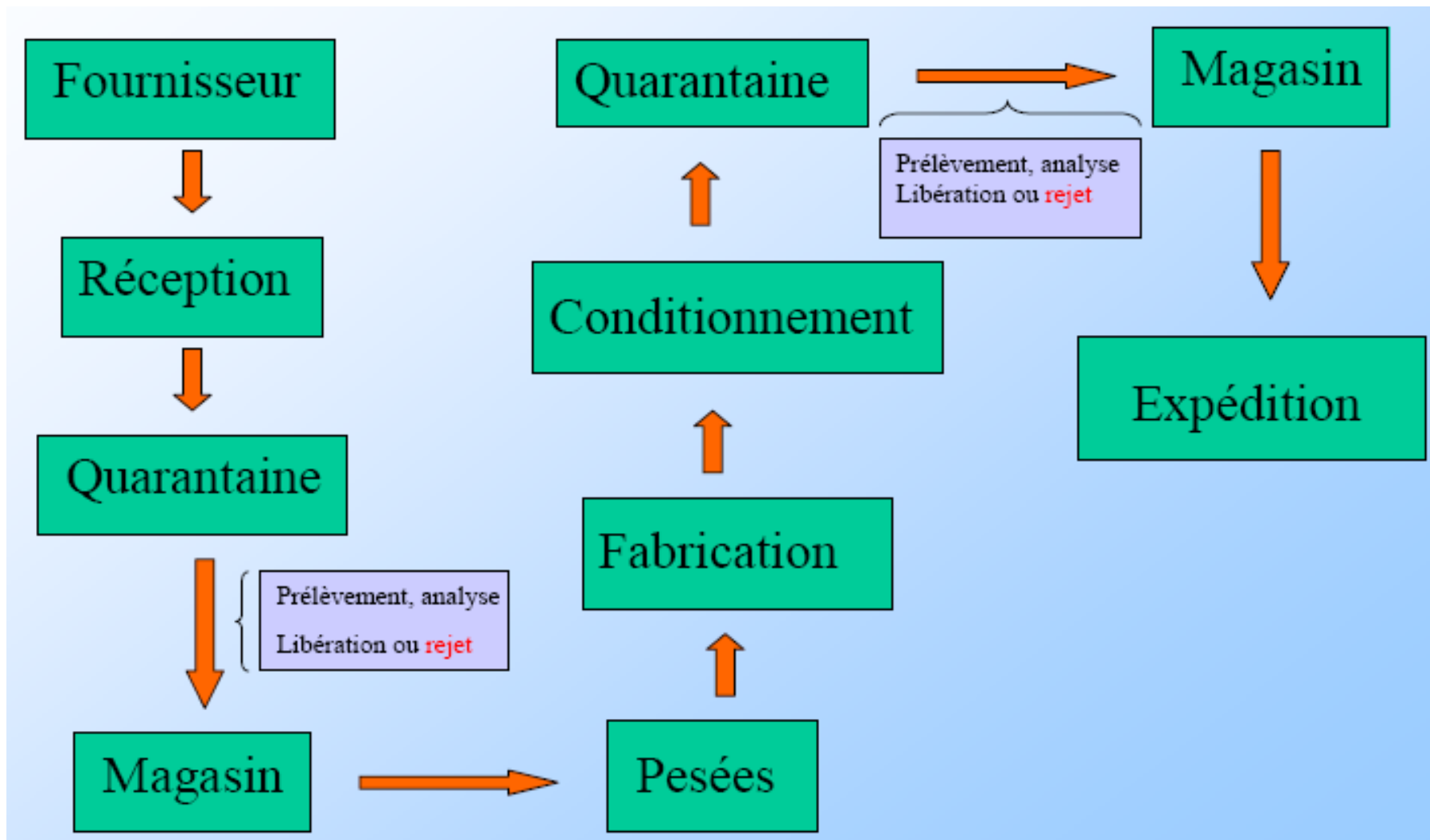


## ❖ Laboratoire de contrôle:

Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.

## ❖ Ateliers de conditionnement



**Flux de matières dans une entreprise pharmaceutique**



❖ Pour assurer la qualité nécessaire aux médicaments fabriqués, la production doit se faire selon les « **Bonnes Pratiques de Fabrication** » (**BPF**) c'est-à-dire : la **maîtrise de 5** éléments essentiels :( 5M)

- ✓ Main d'oeuvre (ensemble du personnel formé, qualifié) ;
- ✓ Matériel (locaux adaptés, équipements validés) ;
- ✓ Milieu (environnement intérieur et extérieur) ;
- ✓ Méthodes (procédés et procédures : écrits, traçabilité) ;
- ✓ Matières ( MP et AC: qualité).

Merci de votre  
attention