

Production du médicament

I. Les étapes de la production

a. Recherche du principe actifs :

- La recherche et le développement préclinique (dépôt brevet)
- Développement clinique (3-5 ans)
- AMM, remboursement, prix (1-2 ans)
- Commercialisation
- Pharmacovigilance (phase IV)

100 000 molécules identifiées → 1 médicament

Le brevet :

- 20 ans à compter du dépôt
- Dans certains cas complété par un CCP (certificat complémentaire de santé pdt 5 ans max)
- Le développement dure 8 à 10 ans et coûte 800 millions à 1 milliards de \$/€
- Après expiration du brevet, possibilité de fabriquer des génériques

b. Excipients :

- Eau
- Sucres (lactose, mannitol, fructose...)
- Polymères, cire, vaseline, lanoline
- Arômes, colorants
- Cellulose, silice
- Conservateurs comme les antioxydants

Ces derniers sont en principe **inerte** mais peuvent parfois être à **effet notoire** (à l'origine **d'effets indésirables**)

Ex : intolérance au lactose

a. Opérations pharmaceutiques :

- Filtration
- Lyophilisation
- Pulvérisation (sprays)
- Dissolution (sirops)
- Compression (
- Tamisage
- Granulation
- Enrobage (vernissage, pour être avalé plus facilement)
- Stérilisation

Phrase mémo : Felix Lave Proprement Dix Chemises Trouvées Gratuitement et Éclaboussées au Salami

b. Mise en forme galénique :

Pour la voie orale :

Les solutions peuvent être sous forme de gouttes, sirop, ampoule buvable, pastilles...

Les poudres se trouvent dans des sachets ou en tant que granulés alors que les formes solides sont plus présents en comprimés, gélules, capsules...

Pour la voie parentérale :

Les mdc sont sous forme d'ampoules, flacons injectables ou solutés (pour des perfusions par exemple)

Parmi les voies d'administration pour les voies injectables on trouve les voies:

- Sous-cutanée
- Intramusculaire
- Intraveineuse
- Intradermique
- Intrathécale

Pour les autres voies :

- Voie **locale** : il existe 3 formes d'**émulsions** en fonction de la teneur en lipide et en eau
 - Pommade : plus de lipide que d'eau
 - Crème : lipide = eau
 - Lait : plus d'eau que de lipide
- Voie **rectale**
- Voie **vaginale**
- Voie **oculaire/ophtalmique** : collyre, insert

Exemple du Salbutamol (DCI):

Le salbutamol est un **β -2 mimétique** plus communément connu sous le nom de Ventoline®

Il en existe 4 formes galéniques différentes :

- Ventoline **diskus**
- Ventoline en **spray**
- Ventoline **nebulisat**
- Ventoline en **sirop**

c. Conditionnement :

Le conditionnement primaire est en **contact direct** avec le PA. Il est **adapté à la forme galénique**.

Le conditionnement secondaire contient le **conditionnement primaire** ainsi que la **notice d'utilisation**.

Ses fonctions sont :

⇒ La **protection** du mdc (contre la lumière par exemple)

- ⇒ **Fonctionnel**
 - ⇒ L'**identification** de la spécialité grâce à l'étiquette
 - ⇒ L'apport d'**information** : notice avec le résumé des caractéristiques du produit
-

Durant la production d'un médicament, il y a un contrôle de toutes les étapes : contrôle des bonnes pratiques de fabrication, du matériel, des techniques de dosage, de la traçabilité, du produit fini...

Les **GMP sont contrôlés par l'ANSM** à travers des visites des locaux, du personnel et la vérification de la documentation.

Cas de problème de production des prothèses PIP :

Suite à la signalisation d'un nombre important de ruptures des prothèses mammaires, l'ANSM procède à un **contrôle de fabrication** et découvre que le silicone médical du laboratoire a été remplacé par du silicone à usage industriel.

En conséquence, des centaines de patientes ont été rappelées pour enlever leurs prothèses et le directeur de laboratoire a été **incarcéré pour non-respect des bonnes pratiques de fabrication**.

II. Nom d'un médicament

Il existe 2 types de nom pour un médicament :

- **Le nom de fantaisie (Lodoz)**
- **La dénomination commune internationale (DCI) ou scientifique** – assortie d'une marque, nom du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise exploitant le mdc (Iercanidipine Mylan)

Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune

Avant de déterminer le nom d'un mdc, il faut vérifier qu'il n'y ait **aucune ressemblance** avec un autre nom de mdc à la fois à l'**écrit qu'à l'oral**.

Il est également **interdit** d'utiliser des termes promotionnels évoquant la **performance** (fort, faible...), l'**anglicisme**, ni de **superlatifs** même orthographiés différemment (X...FOR) ou encore des termes comme CONTROL, STOP, ANTI, BIO...

III. Production des médicaments en France

La France est un pays **producteur important** de l'Union Européenne, pourvoyeur de **milliers d'emplois** directs et possédant 170 sites de production.

Nous possédons des industries tels que SANOFI, SERVIER, Pierre FABRE ou IPSEN

L'Europe fabrique la plus grande partie de ses médicaments mais en **importe** les ingrédients et matières premières des pays comme la Chine :

- 60% du paracétamol
- 90% de la pénicilline
- 50% de l'ibuprofène

C'est la cause de **15% des ruptures de stock**

On constate une **diminution de la production** de médicaments en France passant de **10 en 2013 à 3 en 2016**. Les médicaments biologiques ont même disparus.

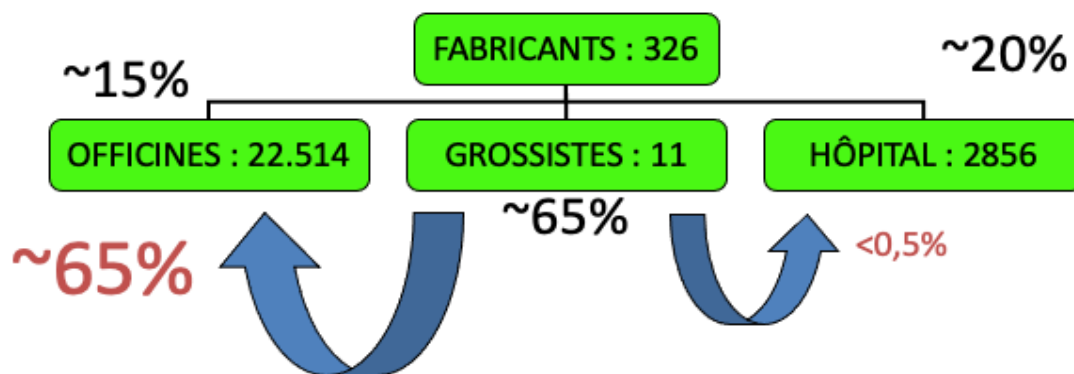
a. L'ANSM :

L'ANSM **surveille** étroitement ce marché et donne l'**autorisation d'ouverture des laboratoires**, permet leur **modification administrative** mais surveille également la **fabrication, l'importation et la distribution des matières premières à usage pharmaceutique**.

C'est un laboratoire de contrôle qui **confirme la qualité des produits**, engage des **actions préventives ou correctives** comme le retrait des lots. Il **détecte les contrefaçons** (Viagra, Cialis) et élabore aussi des nouvelles **normes de qualité**.

Il permet une surveillance continue du marché des vaccins et autres produits de santé, **contrôle les lots avant libération**, mais également gère les ruptures de stock récurrentes.

b. Distribution des médicaments :



IV. L'industrie pharmaceutique n'est pas une entreprise philanthropique

Le marché mondial du médicament est supérieur à **1000 milliards de \$ ou €**

La **moitié** de ce marché est **concentré aux USA et au Canada (FDA)**, **25% en Europe** dont **4% pour la France et 15 à 20% pour la Chine et le Japon**.

L'industrie pharmaceutique met à disposition des médicaments mais a pour but de **générer des profits** également.

a. Les blockbusters :

Ce sont des mdes pour lesquels le **chiffre d'affaires (CA) mondial** est supérieur à **1 milliard de \$**

L'atorvastatine (Tahor, Lipitor)

Fut longtemps 1^{ère} au hit-parade avec un CA mondial à 14 Mds en 2008 mais qui est générique depuis 2011.

Ils sont destinés à des **pathologies modérées, peu compliquées** (Diabète, HT) à **prescription large** et qui sont souvent **remboursés** par la sécurité sociale, les mutuelles ou les assurances privées. Récemment les industriels s'intéressent aux **mdcs de biotechnologie comme l'Immunothérapie** (15 Mds de \$ en 2018) beaucoup **plus chers** (100K\$/an/patient) mais destinés à **moins de patients**.

Afin de **minimiser les risques** de perte financière, les industriels investissent dans des blockbusters pour **plusieurs indications**. C'est le cas du laboratoire américain Pfizer qui possède des blockbusters dans des spécialités comme la cardiologie, infectiologie, psychiatrie...

b. Les « Me too »

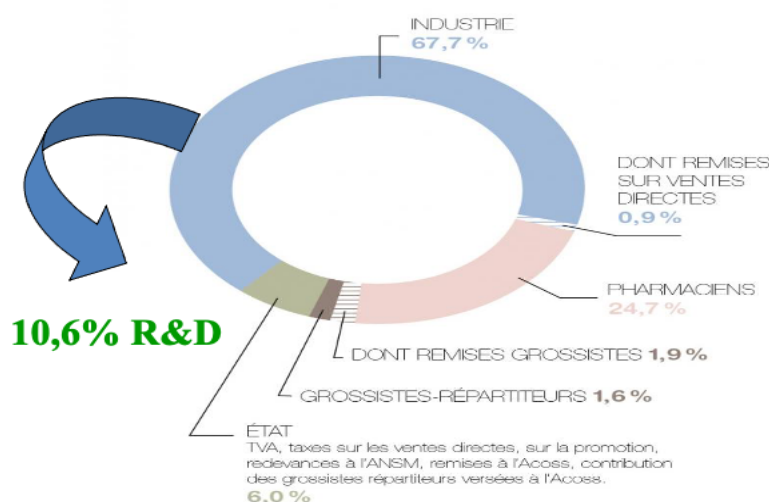
Ce sont des mdcs de même famille, de classe ou de même activité pharmacologique **différant** des médicaments concurrents par des **propriétés minimes**.

Exemple : Mopral, -Inexium ou les statines (Zocor, Tahor, Crestor, Elisor)

c. Groupes Pharmaceutiques et chiffres d'affaires

Par rapport à leur chiffre d'affaires mondial, les industries **pharmaceutiques réinjectent très peu en recherche et développement**. En effet, cela correspond à une part d'environ **10%** sauf pour le laboratoire suisse Hoffman-La Roche qui investit \$ 10 milliards des 36 milliards de CA. Les industries possèdent un **bénéfice net après impôts** pouvant varier **entre 10 et 20 %**

Décomposition du prix d'un médicament en 2014 :



V. L'importance des médecins en France

a. Le médecin prescripteur

Le médecin en France joue un rôle primordial de **prescripteur** car la prescription conditionne le remboursement.

Le choix de la spécialité est souvent irrationnel et il existe **une absence relative de Formation Médicale Continue (FMC)** car peu de moyens et l'information scientifique est partielle de l'industrie.

Le **réseau de vente** est très important.

Une compagnie moyenne possède environ 1000 visiteurs avec les plus grandes pouvant aller jusqu'à des dizaines de milliers.

Par exemple, aux USA en 2006, il y avait en moyenne 100 000 visiteurs pour 120 000 prescripteurs.

Leur nombre a doublé entre 1999 et 2003 mais **diminue fortement** ces dernières années.

b. L' « exception française »

En France, **90%** des consultations de généralistes aboutissent à la **rédaction d'une ordonnance** contre **72% en Allemagne** et **43% au Pays-Bas**.

Il est prescrit en France **2 fois plus d'antibiotiques** ou de statines qu'en Allemagne et **8 fois plus de mdc à SMR insuffisant** qu'au Canada ou au Royaume Uni.

Également, il existe une très forte consommation de psychotropes avec **57% de patients très âgés**, surtout les **femmes**, qui en reçoivent. Pour cause, 10 à 40 % des ces prescription sont dues à des plaintes relatives au manque de sommeil.

Pour y remédier, une **campagne à été lancé en 2009 par la HAS** citant qu' « une prescription de somnifère doit être courte, juste pour passer un cap... »

Cette promotion à pour risque une :

- ⇒ **Extension inconsidérée d'indications**
- ⇒ **Substitution des produits de 2^{ème} intention en 1^{ère} intention**
- ⇒ **Diffusion large des innovations non prouvées au détriment des spécialités ayant prouvé un effet.**

A rappeler que la iatrogénie en France provoque **120 000 à 140 000 hospitalisations** et **8 000 à 13 000 décès** annuels.

Voilà les loulous pour cette fiche sur la production du médicament. Elle reprend vraiment le cours que le prof nous a fait et elle à jour pour que déchiriez tout pour vos exams. Bossez la bien et vous allez nous perfect la pharmaco. ❤️❤️❤️

Grosse dédi à mes fillotes en PASS/LAS Ysélia, Lory, Lylou et Hana et aussi à Alexandre en PACES même si il verra pas cette fiche. Vous allez y arriver !!!!! 💕

A bientôt pour de nouvelles aventures de Milou et ses merveilleux tuts 🍷