

Production des Médicaments

Bonjour à tous et à toutes, aujourd'hui vous avez un nouveau cours, qui est important et simple, c'est la Production des Médicaments. Pour toutes questions de cours n'hésitez pas à utiliser le forum et pour toutes remarques/recommandations sur la fiche n'hésitez pas à m'envoyer un message sur Messenger. Sur ce, courage <333

a) Le Principe Actif

Le brevet

- Valable pour une durée de **20 ans**
- Extensible grâce à un **CPP** (certificat complémentaire de protection) pour une durée de **maximum 5 ans**

La durée de développement d'un médicament est de **8 à 10 ans**, et il faut compter **800 millions à 1 milliard d'euros/dollars** pour sa production

Le but pour l'industriel (hormis le progrès thérapeutique) est de **rentabiliser cet investissement** avec une durée de rentabilisation égale à : **20 - X années de développement**.

On part d'environ 100 000 molécules au début à un candidat médicament final.

point tut : Le 20 correspond aux 20 ans de validité du brevet. Il faut comprendre qu'il va être déposé dès la découverte de la molécule, donc bien avant d'avoir un mdc prêt à la vente ! par exemple : pour un brevet de 20 ans et un développement de 9 ans, la rentabilité sera de $20-9 = 11$ ans ;

Les médicaments génériques seront possibles à l'expiration du brevet ++

La **genèse d'un mdc** est composée de plusieurs étapes :

1. La recherche et le développement préclinique avec très tôt la déposition d'un **brevet**.
2. Le Développement clinique (3-5 ans)
3. L'industriel peut décider alors de déposer une **AMM**, ainsi que le remboursement. Le prix du médicament est également déterminé. (1-2 ans)
4. Commercialisation
5. Pharmacovigilance (phase IV)

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Les étapes de la production du médicament

- a) Recherche du principe actif
- b) Excipients
- c) Opérations pharmaceutiques
- d) Mise en forme galénique
- e) Conditionnement
- f) Contrôle des étapes

b) Excipients

Les excipients sont souvent nécessaires lors du développement d'un médicament.

Parmi eux on retrouve :

- Eau
- Sucres (lactose, mannitol, amidon de maïs, fructose)
- Polymères, cire, vaseline, lanoline
- Cellulose, silice
- Conservateurs comme les antioxydants
- Stabilisants
- Des arômes pour modifier l'amertume des principes actifs, des colorants (ex : Doliprane "à la fraise")

Ces derniers sont en **principe inerte** (*inverse de principe actif*) mais peuvent parfois être à effet notoire, c'est à dire **provoquer des effets indésirables** (intolérances).

c) Opérations pharmaceutiques

Il existe **différentes opérations pharmaceutiques** comme :

- ✓ Filtration
- ✓ Lyophilisation
- ✓ Pulvérisation
- ✓ Dissolution (comme pour les sirops)
- ✓ Compression (pour les tablettes)
- ✓ Tamisage
- ✓ Granulation
- ✓ Enrobage (pour les médicaments qui doivent être vernis)
- ✓ Stérilisation

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

d) Mise en forme galénique des médicaments

La mise en forme galénique d'un médicament dépend de sa voie d'administration

1) Pour la voie orale

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

Les **poudres** se trouvent en **sachet** ou sous forme de **granulés**.

Les **formes solides** sont présentées en **comprimé**, en **gélule** (pour leur mise en forme, utilisation de gélulier) ou en **capsule**.

2) Pour la voie parentérale

Les médicaments sont sous forme d'ampoules, flacons injectables ou solutés

Les voies d'administration pour les **formes injectables** sont :

- La voie **sous cutanée**
- La voie **intra-musculaire**
- La voie **intraveineuse**
- La voie **intradermique**
- Les voies **intrathécales**

3) Pour d'autres voies d'administration

La **mise en forme galénique** pour la voie **locale** est très importante. Ils sont constitués d'un **ratio de graisse et d'eau variable** selon leur forme :

- > Pommade : contient plus de lipides que d'eau
- > Crème : contient plus d'eau que la pommade
- > Lait : contient plus d'eau que de lipides

Il existe aussi des médicaments pour la voie **rectale** et **vaginale**, la voie **oculaire ou ophtalmique** (collyre / insert). Il existe également d'autres voies comme pour les **anesthésiques volatils**, les **sprays**, les **collutoires** (utilisés en cas de maux de gorge), les **gargarismes**, les **gommes**, les **patchs jugaux** ou encore les médicaments administrés par **voie sublinguale** (*Trinitrine*).

Il est aussi important de noter que parfois, un même principe actif (PA) peut être retrouvé sous **différentes formes galéniques**.

- C'est notamment le cas du **Salbutamol** qui est un **β -2 mimétique** plus communément connu sous le nom de *Ventoline*®
 - > Ainsi il en existe 4 formes galéniques différentes :
 - Ventoline **diskus**
 - Ventoline **en spray**
 - Ventoline **sous forme injectable**
 - Ventoline **en sirop**

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

e) Le Conditionnement

Il existe le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

Le conditionnement **primaire** est en contact direct avec le principe actif comme pour les flacons, les tubes, les ampoules ou les blisters.

Le conditionnement **secondaire** contient le conditionnement primaire ainsi que la notice d'utilisation (= boîtes, carton).

Fonctions ;

- La **protection** du médicament (par exemple une ampoule opaque contre la lumière)
- **Fonctionnel** : seringue, aérosol, sprays, collyre
- L'**identification** de la spécialité grâce à l'étiquette
- L'apport d'**information** : la notice apporte le résumé des caractéristiques du produit

f) Le contrôle des étapes

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

L'**ANSM** a pour rôle de contrôler les **bonnes pratiques de fabrication** (GMP) à travers des visites des locaux, du personnel et la vérification de la documentation.

Prenons l'exemple des problèmes de production qu'ont connus les 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) Le nom d'un médicament

- Le nom d'un médicament est régi par l'article R. 5121-2 du **Code de la Santé Publique**.

Il existe 2 types de nom pour la dénomination d'un médicament :

> Le **nom de fantaisie** (*Lodoz*)

> La **dénomination commune internationale (DCI) ou scientifique** – assortie d'une marque, cela peut être le nom du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise exploitant le médicament (lercanidipine Mylan).

Le nom de fantaisie ne peut pas se confondre avec la dénomination commune (Lercan ≠ lercanidipine).

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

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

Il doit donc faire attention :

- **A l'écrit** : au positionnement des lettres, aux premières lettres, au risque de confusion lié à l'écriture manuscrite des prescriptions ainsi qu'au nombre de lettres en commun par rapport à l'ensemble des lettres composant le nom proposé.
- **Au niveau oral**, il faut éviter toute ressemblance phonétique avec un autre nom de médicament. Il est également interdit d'utiliser des termes promotionnels évoquant
 - > **Performance** (fort, faible, plus, moins, ultra, vite, flash...).
 - > Un nom ou syllabe évoquant un **superlatif** même orthographié différemment (X...FOR)
 - > Les **anglicismes** ayant une connotation **promotionnelle** (STRONG, NEW)
 - > Des termes comme CONTROL, STOP, ANTI, BIO sont prohibés.

III) Production des médicaments en France

La France

- Producteur important de médicaments de l'Union Européenne
- Pourvoyeur de milliers d'emplois directs
- Possède 170 sites de production. Sa production est toutefois en diminution.
- Industries tels que **SANOFI**, **SERVIER**, Pierre **FABRE** ou **IPSEN**.

L'**ANSM** a un rôle **important** dans la production du mdc en France, car elle ;

- donne l'**autorisation d'ouverture des laboratoires**
- permet leur **modification administrative**
- surveille également la **fabrication**, l'**importation** et la **distribution** des matières premières à usage pharmaceutique.

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

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

Cela est la cause de **15% des ruptures de stock** dues à un défaut d'approvisionnement de matières premières.

(Le COVID notamment, a entraîné une fermeture des frontières de la Chine, causant de nombreuses ruptures de stock)

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

On constate une **diminution** de la production de médicaments traditionnels en France :

- **6** mdc traditionnels en 2013
- **3** mdc traditionnels en 2016.

Les médicaments biologiques ont même disparus tout comme les vaccins,

Toutefois, avec l'apparition du COVID, de nombreux laboratoires français se sont mis à la recherche d'un nouveau vaccin.

(petit pause : aparté **Assyl-CoA**
cc les bg emoji flamme <3 ;
des bisous tout doux sur les deux joues ...)

a) l'ANSM

Laboratoire de contrôle qui :

- confirme la **qualité des produits**
- engage des **actions thérapeutiques ou correctives** comme le retrait des lots et les inspections
- détecte les **contrefaçons** (Viagra, Cialis)
- élabore aussi des **nouvelles normes de qualité** (affaire des prothèses mammaires « PIP »).

Il permet une **surveillance continue** du marché des vaccins et autres produits de santé, il

- contrôle les **lots avant leur libération**.
- délivre également un certificat permettant la circulation des lots mais gère également les ruptures de stock récurrentes (avec une longueur des contrôles et spécificité de production pour maîtriser la reproductibilité).

On constate que l'**ANSM** joue un rôle moins important lorsqu'il s'agit de gérer les **ruptures de stock** (*bien qu'ils aient tout de même un rôle dans leurs gestion*) car ce sont les industriels qui décident où établir leur marché. Ainsi, s'ils trouvent un marché beaucoup plus rentable au niveau économique (moins remboursé, prix plus attractif) qu'en France, l'ANSM ne peut rien y faire.

b) Le médicament est avant tout un produit industriel

Les industriels possèdent de nombreuses stratégies d'économie d'entreprise

Ils vont notamment avoir recours aux **regroupements** d'entreprise comme par exemple :

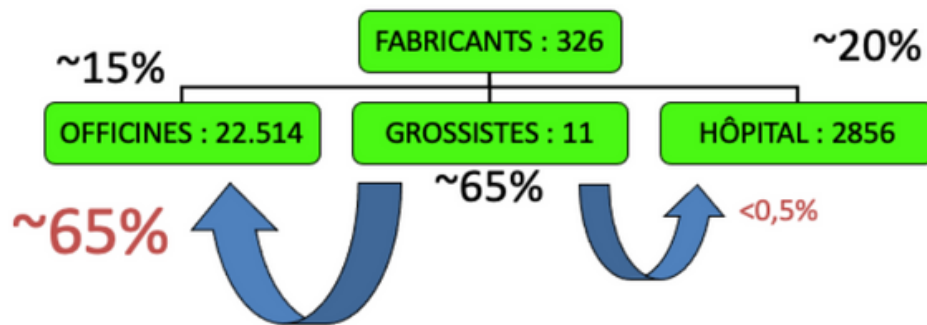
- Regroupement de Rohrer et Rhône-Poulenc pour devenir **Rhône-Poulenc-Rohrer**
- Regroupement de Rhône-Poulenc-Rohrer avec Hoescht pour donner **Aventis**
- Regroupement d'Aventis avec Sanofi pour devenir **Aventis-SANOFI**

Ils peuvent également utiliser la **production délocalisée** du mdc, dans des pays comme l'Inde ou la Chine (**exemple** : aspirine, paracétamol, héparine). Elle peut être à l'origine de problèmes de **contrôle**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

La vente sur Internet augmente également, liée à une réglementation qui a changé pour les médicaments sans ordonnance.

c) Distribution des médicaments +++



Une fois le médicament fabriqué, il y'a une vente des fabricants :

- **Essentiellement aux grossistes répartiteurs (~65%)**
 - qui redistribuent **65%** de leur stock aux pharmacies d'officine
 - qui distribuent **<0,5%** aux hôpitaux
- **Le reste est distribué de manière directe aux officines (~15%)**
- **Et de manière directe aux hôpitaux (~20%).**

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 qui possède un poids important au niveau mondial), **25%** en **Europe** dont **17%** en France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni et Espagne (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

C'est quoi un blockbuster ?

- Ce sont des médicaments pour lesquels le **chiffre d'affaires annuel** (CA) mondial est supérieur à **\$ 1 milliards**.
- 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.
- De par leur nature, ils constituent une importante force de vente.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Récemment, les industriels s'intéressent de plus en plus aux médicaments de **biotechnologie et de traitement du cancer**

- en effet ; ils rapportent beaucoup car ils sont très demandés et rares, donc **chers**.

EXEMPLE : L'Atorvastatine (Tahor, Lipitor)

- Longtemps première au Hit Parade avec un **CA mondial de \$ 14 milliards en 2008**
- **Génériquée** depuis 2011 (Plaxis, Nexium, Advair)

Les **nouvelles stratégies** des industriels sont de se tourner vers des médicaments de **biotechnologie** comme l'immunothérapie (**15 Mds de \$ en 2018**) beaucoup plus chers (**100K\$/an/patient**) mais destinés à moins de patients.

EXEMPLE : Le traitement du mélanome malin

- Nous avons l'**Opdivo** (*nivolumab*) synthétisé par le laboratoire américain BMS qui ont un chiffre d'affaires de **\$ 5 milliards**
- Nous avons aussi le **Keytruda** (*pembrolizumab*) lancé en 2014 par le laboratoire Merck (USA) qui a un chiffre d'affaires de **\$ 6 milliards** et qui a pour renommée médiatique d'avoir sauvé le président Carter.

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 :

- ❖ **Cardiologie** : Amlor, Tahor, Caduet
- ❖ **Douleur** : Lyrica ...
- ❖ **Endocrinologie** : Génotonorm ...
- ❖ **Infectiologie** : VFend, Zythromax
- ❖ **Ophtalmologie** : Xalatan ...
- ❖ **Oncologie et greffes** : Rapamune, Sutent
- ❖ **Pneumologie** : Revatio, Pivalone
- ❖ **Rhumatologie** : Embrel
- ❖ **Psychiatrie**, : Effexor
- ❖ **Système nerveux central** : Relpax
- ❖ **Urologie** : Viagra

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

b) Les médicaments Me Too

C'est quoi un Me Too ?

- Ce sont des médicaments de **même famille**, de classe ou de même activité pharmacologique mais qui diffèrent des médicaments concurrents par des **propriétés minimes**.

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

c) Groupes pharmaceutiques et chiffre 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% de leur chiffre d'affaires** (sauf pour le laboratoire suisse Hoffman-La Roche qui investit \$ 10 milliards des 36 milliards de CA qu'ils ont).

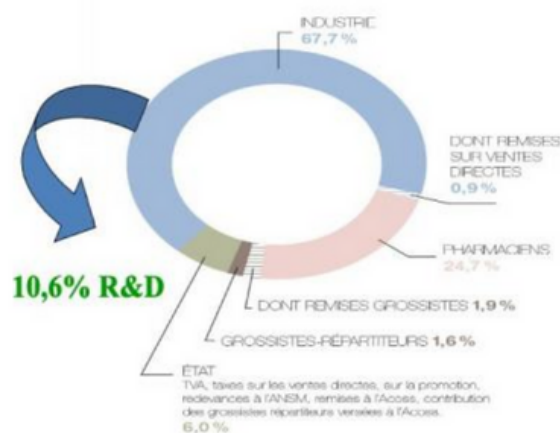
Les industries possèdent un **bénéfice** net après impôts extrêmement élevé pouvant varier entre **10 et 20 %**

Groupes pharmaceutiques Mondiaux CA Mds \$

PAES	Novartis :	50	R&D 9
	Pfizer :	44	R&D 8
	Sanofi-Aventis :	39	R&D 7
	Hoffmann- La Roche :	36	R&D 10
	Merck & Co :	36	R&D 8
	Johnson & J :	36	R&D 8
	Astra-Zeneca :	33	R&D 4
	Glaxo Smith Kline :	31	R&D 6
	Teva :	25	
	Gilead :	24	

Groupes pharmaceutiques Mondiaux CA Mds \$
Bénéfice Net (après impôts)

PAES	Novartis : (Sch)	50	18%
	Pfizer :	44	20%
	Sanofi-Aventis :	39	20%
	Hoffmann- La Roche :	36	20%
	Merck & Co :	36	20%
	Johnson & J :	36	20%
	Astra-Zeneca :	33	21%
	Glaxo Smith Kline :	31	12%
	Teva :	25	
	Gilead :	24	



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Décomposition du prix d'un médicament en 2014

- Environ **67%** reviennent à **l'industrie** dont **10% sont réinjectés en recherche et développement**
- Environ **6%** sont destinés à **l'Etat** notamment à travers les taxes et la TVA
- Environ **24,7%** sont perçus par les **pharmaciens**

V) L'importance des médecins en France

a) Le médecin prescripteur

Le médecin

- joue un rôle primordial en France 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) indépendante car peu de moyens et l'information scientifique est partielle de l'industrie.
- Il existe également une **prédominance du marketing** car plus on vend de boîte de médicaments, plus le Chiffre d'affaires est important.
- Les industries pharmaceutiques possèdent un réseau de vente qui est très important.
- Une compagnie moyenne possède environ **1000 visiteurs** et les plus grandes compagnies peuvent aller **jusqu'à des dizaines de milliers**.

EXEMPLE : en 2006 aux USA il y'avait en moyenne 100 000 visites pour 120 000 prescripteurs

- Leur nombre a **doublé entre 1999 et 2003** mais **diminue fortement ces dernières années en France**

b) L'exception française

En France,

- **90%** des consultations de généralistes aboutissent à la rédaction d'une ordonnance (avec une médiane de 3,4 lignes/ ordonnance)

contre : **72 %** en **Allemagne** et **43%** au **Pays-Bas**.

- Il est prescrit en **France** :
 - o **2 fois plus d'antibiotiques** ou de statines qu'en Allemagne
 - o **8 fois plus** de médicaments à SMR insuffisant qu'au Canada ou au Royaume Uni

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- 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 %** de ces prescriptions sont dues à des plaintes relatives au **manque de sommeil**.
- Pour y remédier, une campagne a été lancée en 2009 par la **HAS** avec des recommandations citant qu' « **une prescription de somnifère doit être courte, juste pour passer un cap...** »

Cette promotion a pour **risque** une :

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

Pour conclure, on peut rappeler que la iatrogénie en France provoque **120 000 à 140 000 hospitalisations** et **8 000 à 13 000 décès annuels**.

C'est fini pour cette fiche (complète) sur la Production des Médicaments. On commence à entrer dans le sérieux de l'année, alors déjà félicitations d'être arrivés jusque là. Le semestre va vite passer et même si c'est stressant, ça sera un souvenir incroyable. La Pharmaco vous aime, le Tutorat vous aime et on croit en vous car (pour citer ce que ma tante me disait <3) "Tu sais mon fils, le travail ça paye toujours."

Dédicaces :

Dédi à mes giga co-tut, Alaya la machine à chemise et Assyl qu'en vrai j'adore mais lui dites pas

Dédi à Charlotte et Elsa (mais la prochaine fois que t'as pas l'étoile t'es virée)

Dédi à mes tantes, ma soeur, mon frère, ma grand mère, mes cousins BREF tout simplement ceux grâce à qui je suis en train de vous écrire cette fiche <3

Owais, Hélène, Aitham, vous savez tout

Dédi à vous, dédi à la médecine, dédi au Tutorat,

et toujours à moi de la P1 ;)



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.