

# Pharmacologie : Production du médicament

## I : LES ÉTAPES DE LA PRODUCTION

La production du médicament comporte plusieurs étapes :

- La recherche de principe actifs
- Les excipients
- Les opérations pharmaceutiques
- La mise en forme galénique
- Le conditionnement

### A) Les excipients

- Les spécialités pharmaceutiques sont composées d'un principe actif (comme le paracétamol) mais également d'excipients
- Les excipients, qui sont **en principe inerte**, servent à améliorer l'aspect, le gouts, la conservation, etc, du médicament. Ils sont **en principe sans effets** mais peuvent être à **l'origine d'effets indésirables** (intolérances)

#### • Exemples d'excipients :

- L'eau
- Le sucre (lactose, mannitol, fructose, amidon de maïs etc.)
- Polymère (cire, vaseline, lanoline, etc.)
- Stabilisant
- Arômes et colorant (permet de diminuer l'amertume de certains PA  
-> Doliprane à la fraise)
- Cellulose et silice
- Conservateur comme les antioxydants

## B) Les opérations pharmaceutiques

Il existe diverses **opérations pharmaceutiques** comme :

- La **filtration**
- La **lyophilisation**
- La **pulvérisation**
- La **dissolution** (pour les sirops)
- La **compression** (pour les tablettes)
- Le **tamissage** (pour les Diskus par exemple)
- La **granulation**
- L'**enrobage** (pour les médicaments qui doivent être vernis)
- La **stérilisation**

## C) La mise en forme galénique

- La mise en forme galénique va dépendre de la **voie d'administration** du médicament. Une forme galénique est faite pour une voie d'administration spécifique, elle ne doit pas être utilisée pour une voie d'administration (exemple des toxico qui broie des comprimés pour se les injecter = danger)
- Pour les médicaments **d'administration orale**, il est possible d'avoir :
  - des **solutions** sous formes de **gouttes**, de **sirops**, **d'ampoules buvables** ou de **pastilles**
  - des **poudres** dans des **sachets** ou dans des **granulés**
  - des formes **solides** comme les **comprimés**, les **gélules** ou les **capsules**
- Les médicaments à **administration parentérale** peuvent être sous forme **d'ampoules** ou **flacons injectables** ou sous forme de **solutés** pour :
  - la voie sous cutané
  - la voie intramusculaire
  - la voie intraveineuse
  - la voie intradermique
  - les voies intrathécales

- Il existe différents appareils dépendants des mises en forme galéniques, comme les géluliers pour la fabrication des gélules.



- Pour les médicaments à **voie locale**, la mise en forme galénique est très importante. Ils sont constitués d'un **ratio de graisse et d'eau** variable selon leur forme :

- **Pommade** : plus de lipides que d'eau
- **Crème** : plus d'eau que les pommades
- **Lotion** : plus d'eau que de lipides

- Il existe également des formes galéniques pour d'autres voies d'administrations comme la voie **rectale**, **vaginal** ou **oculaire/ophtalmique** (collyre et insert). Il existe également les **anesthésiques volatils**, les **sprays**, les **collutoires** (en cas de maux de gorge), les **gargarismes**, les **gommes**, les **patchs jugaux** ou les médicaments passant par la **voie sublinguale** (Trinitrine)

- Il est possible qu'un même PA puisse être sous **différentes formes galéniques (4 spécialité différentes)** . C'est le cas du **salbutamol**, qui est un  $\beta$  - 2 mimétique, connu sous le nom de **Ventoline**. Il en existe sous forme de :

- Ventoline **Diskus**
- Ventoline en **spray**
- Ventoline **injectable**
- Ventoline en **sirop**

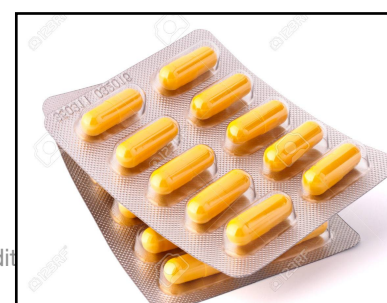


## D) Le conditionnement

- Le **conditionnement primaire** est en **contact direct avec le principe actif**, c'est par exemple les flacons, les tubes, les ampoules ou les blisters



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite



- Le **conditionnement secondaire** contient le **conditionnement primaire** et la **notice d'utilisation**. Ce sont donc les boîtes, les cartons des médicaments



- Les conditionnements :
  - Permettent la **protection du médicament** (par exemple une ampoule opaque qui protège le médicament de la lumière)
  - Sont **fonctionnel** (seringue, aérosols, sprays, collyre)
  - Permettent **l'identification** du médicament grâce à **l'étiquette**
  - Apporte de **l'information** avec la **notice** qui contient le **résumé caractéristique du produit**

### Exemple du Toplexil

solution buvable : Oxomémazine 33 mg/100 ml. Excipients : Benzoate de sodium, Glycérol, Acide citrique monohydraté, Citrate de sodium, Arôme composé caramel, (Héliotropin (pipéronal), Vanille, Propylène glycol, Alcool, Maltol, Eau), Maltitol liquide, Acésulfame potassique, Eau purifiée. Excipient(s) à effet notoire : maltitol, sodium



- Principe actif = Oxomémazine
- Excipients = Glycérol, l'acide citrique (conservateur), des arômes (caramel, vanille), de l'acésulfame potassique (sucrant), et de l'eau distillé
- Forme galénique = sirop
- Conditionnement primaire = bouteille
- Conditionnement secondaire = la boîte

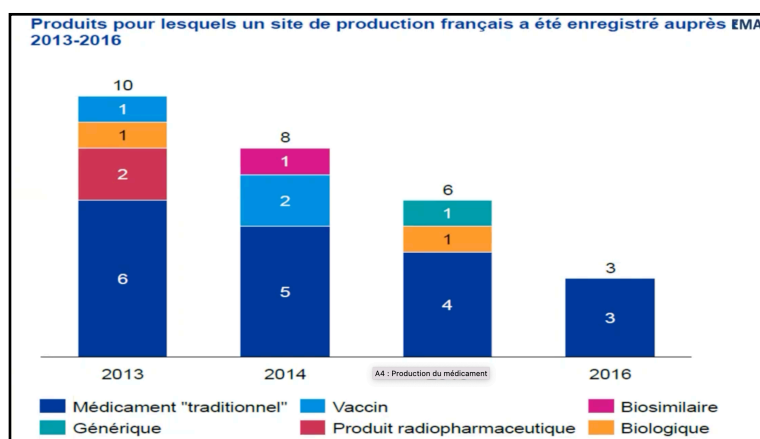
## E) Le contrôle des étapes

- Les étapes de la production du médicament sont fortement **contrôlées**. Il y a un contrôle du **matériel de fabrication**, des **techniques de dosage**, de la **traçabilité** et du **médicament fini**.
- **L'ANSM** contrôle les **bonnes pratiques de fabrication** (GMP) en visitant les locaux, le personnel et en vérifiant la documentation
- Exemple : Le problème de fabrication des **prothèses PIP**
  - Suite à la signalisation importante de rupture des prothèses mammaires PIP, l'ANSM contrôle la fabrication de ces prothèses et découvre que le silicone médical du laboratoire a été remplacé par du silicone à usage industrielle (moins cher). En conséquence, des centaines de patientes ont été rappelées pour enlever leurs prothèses et le directeur du laboratoire a été incarcéré pour non respect des bonnes pratiques de fabrication



## III : LA PRODUCTION DES MÉDICAMENT EN FRANCE

- La France était le **premier importateur et exportateur** de médicament il y a quelques années, cela permettait de faire marcher le commerce extérieur en vendant à des pays extérieurs comme l'Afrique du Nord ou dans les pays de l'Est.



- Il y a aujourd'hui une **diminution de la production des médicaments traditionnels** en France, qui passe de **6 en 2013 à 3 en 2016**. La production des **médicaments biologiques** et des **vaccins** ont eux disparu. Le président souhaite cependant redonner de l'influence à la production du médicament française
- Certaines industries pharmaceutiques françaises possèdent des très bonne techniques (le laboratoire Servier est maître du vernissage des granulés, ou UPSA, maître en matière d'effervescence)

## A) L'ANSM

- C'est l'Agence National de la Sûreté du Médicament et des produit de santé



- C'est un laboratoire de contrôle qui :
  - Confirme la **qualité** des produits
  - Engage des **actions préventives ou correctives** (par exemple le retrait des lots et les inspections)
  - Detecte les **contrefaçons** (Viagra, Cialis)
  - Elabore les **nouvelles normes de qualité** (par exemple le problème des prothèses PIP)

## B) Le médicament : un produit industriel

- Le médicament est ≠ la **propriété de l'industriel**, qui le synthétise et qui le vend
- Les industriels sont des entreprises (et les médicaments, leurs produits), ils possèdent donc de nombreuses stratégies d'économie :
  - Ils peuvent se **regrouper entre eux** (par exemple : Rohrer + Rhône-Poulenc = RPR/ RPR + Hoechst = Aventis / Aventis + Sanofi = Aventis-SANOFI dont le CA est de 42 milliard d'euros 2022)
  - Ils peuvent **délocaliser leur production** dans d'autres pays, comme **l'Inde ou la Chine** (pose problème au niveau du contrôle du médicament). C'est le cas du paracétamol, de l'aspirine, et de l'héparine dont la production est délocalisée en Inde ou en Chine

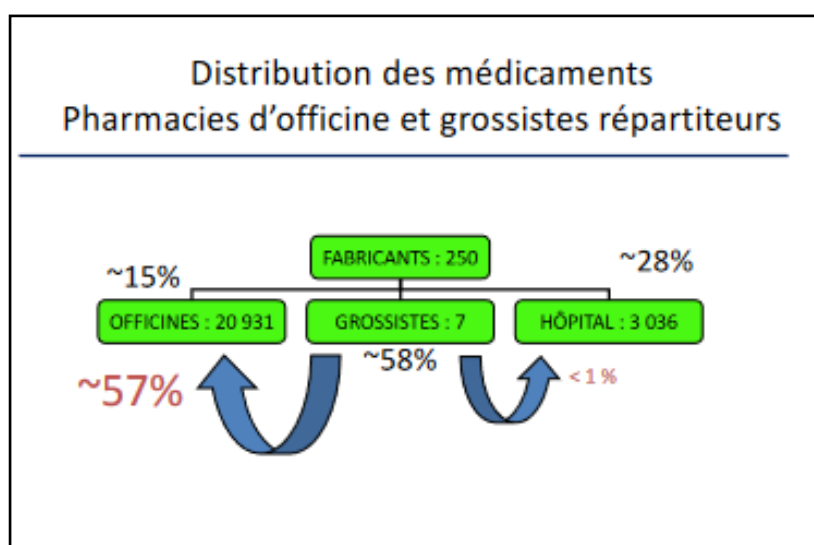
- Ils peuvent  **vendre sur Internet**  grâce à une réglementation qui a changé pour les médicaments sans ordonnances

- **Wegovi® et Ozempic®**

- Médicaments initialement conçus contre le diabète, mais sont aujourd'hui prometteur dans la perte de poids
- Élaborés par le laboratoire Novo-Nordisk qui grâce à ce médicament envisage un chiffre d'affaires de 10 milliards en 2025 (alors que le prix de développement de leurs médicaments était de 1 milliard).
- Le chiffre d'affaires est possible car le PDG de Novo-Nordisk a obtenu le remboursement de son médicament dans le cas de la perte de poids :
  - perdre du poids avec son médicament ferait baisser le risque d'avoir des maladies cardio-vasculaires de 20%

### C) La distribution des médicaments

- Il y a environ 250 fabricants en France
- Une fois fabriquées, les fabricants vendent leurs médicaments :
  - Essentiellement aux **grossistes répartiteurs (58%)** qui :
    - redistribuent **57%** de leur stocks aux **pharmacies d'officine**
    - < 1% aux hôpitaux
  - aux **officines (15%)**
  - aux **hôpitaux (28%)**



## IV : L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE N'EST PAS UNE ENTREPRISE PHILANTHROPIQUE

Le marché mondial du médicament est **supérieur à 1 000 milliards** de \$. Marché très inégalement réparti, La **moitié** de ce marché est concentré aux **États-Unis 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** et **15 à 20%** pour la **Chine** et le **Japon**

Les industries basent alors leurs études cliniques sur les États-Unis ou l'Europe (regroupe la majorité du marché) avec une extension à l'extérieur

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

### A) Les blockbusters

- Les blockbusters sont des médicaments pour lesquels le **chiffre d'affaires annuel mondial est supérieur à 1 milliard de \$**.
  - **Exemple** : l'Atrovastatine (Tahor/Lipitor) fut longtemps premier au hit-parade avec un chiffre d'affaires mondial de **14 milliards de dollars en 2008**, mais qui est générique depuis **2011**. Quand les statines ont été lancées certaines célébrités en ont fait la pub (par exemple la reine Juan Carlos)
  - Autre exemple : Plavix, Nexium, Advair (asthme)
- Ça concernait avant les **pathologies modérées, peu compliquées** (comme le diabète ou l'hypertension) à **prescription large** qui sont **souvent remboursés** par la sécurité sociale, les mutuelles ou les assurances privées en faisant appel à des démarcheurs médicaux
- Aujourd'hui les industriels s'intéressent plutôt aux médicaments de **biotechnologies** (immunothérapies) et de **traitement du cancer** qui sont destinés à **moins de patients mais beaucoup plus chers** (100 000 euros par patient alors que les Blockbusters habituelles environ 300 par an) :
  - **L'immunothérapie** a coûté 15 milliards \$ en remboursement en 2018
  - Le mélanome malin (cancer foudroyant) a aujourd'hui des médicaments miraculeux (comme Opdivo®) qui rapportent 5 milliards \$
  - Le keytruda® (pembolizumab) lancé en 2014, a rapporté 6 milliards de dollars au laboratoire Merck. Ce médicament a sauvé le président Jimmy Carter (a permis de faire de la pub)

- Afin de minimiser les risques de pertes financières, les industriels investissent dans des **blockbuster pour plusieurs indications**. C'est le cas du laboratoire américain **Pfizer**.

- Spécialité des blockbusters de Pfizer:
  - **Cardiologie** : Amlor, Tahor, Caduet
  - **Douleur** : Lyrica
  - **Endocrinologie** : Genotonorm
  - **Infectiologie** : VFend, Zythromax
  - **Ophtalmologie** : Xalatan
  - **Oncologie et greffes** : Rapamune et Sutent
  - **Pneumologie** : Revtio, Pivalone
  - **Rhumatologie** : Embrel
  - **Psychiatrie** : Effexor
  - **Systeme Nerveux** : Relpax
  - **Urologie** : Viagra











- En 2022 **Pfizer** = **25 milliards \$** par trimestre ( en majorité grâce au vaccin contre le Covid Comirnaty® et le Paxlovid)

## B) Les « Me too »

- Ce sont des médicaments de la **même famille, classe** ou de **même activité pharmacologique**, différents des médicaments concurrents par des **propriétés minimes**
- Exemple : Moral et Inexium (dont la différence réside dans un isomère, donc se sont deux spécialités différentes) ou les statines (Zocor, Crestor, Elisor, Tahor me too de l'Atrovstatine)

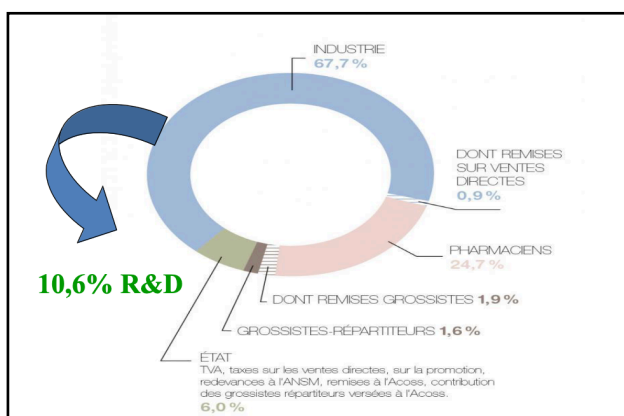
### C) Groupes pharmaceutiques et chiffres d'affaires

- Par rapport à leur chiffre d'affaires mondial, les industries pharmaceutiques ne réinjectent qu'une très **faible partie de leur bénéfice** dans la **recherche et le développement**
- Le bénéfice net après impôts est d'environ **20%** (la majorité reversé aux actionnaires), c'est l'industrie qui rapporte le plus (grâce aux remboursements)
- Le **Lobbying** de l'industrie pharmaceutique est très puissant, **l'industrie y investit énormément d'argent** :

Bénéfice Net (après impôts)		
	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	

Pas à apprendre, juste pour illustrer

- Plus le budget marketing est élevé, mieux le médicament sera vendu (par exemple le marketing du Crestor à coûté 1 milliard)
- Exemple : Le Pape a ouvert le congrès de la société européennes de Cardio il y a 5 ans



### Décomposition du prix du médicament :

- Environ **70%** revient à **l'industriel**
- **25%** se partage entre les pharmaciens, les taxes d'État et les grossistes répartiteurs
- Environ **10%** est réinjecté dans la recherche et développement

### D) L'importance des médecins

- Le médecin prescripteur a un rôle important car la **prescription conditionne le remboursement** (en général si la prescription met un médicament qui n'est pas remboursable, le patient ne le prend pas)
- Le choix de la spécialité est souvent irrationnel
- il existe une **absence relative de formation médicale continue indépendante**, car peu de moyens donné par l'État et l'information scientifique partiel vient de l'industrie (ex: diabète et hypertension première chose à faire c'est maigrir et

sport, ça soigne dans 90% des cas mais ce n'est pas le discours de l'industriel qui veut vendre son médicament)

- En France **90% des consultations** des 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**
- En France, il est prescrit :
  - **2 fois plus d'antibiotiques** ou de **statines** qu'en **Allemagne**
  - **8 fois plus** de médicaments à **SMR insuffisant** qu'au **Canada** ou au **Royaume-Uni**
- Il y a 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** (alors que c'est normal pour les personnes âgées qui dorment plusieurs fois dans la journée)
- Pour remédier à cette surconsommation, 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...* » mais est largement non suivie
- Cette promotion a pour **risque** :
  - Une **extension** inconsidérée **d'indications**
  - Une **substitution** des produits de **2ème intention** en **1er** intention
  - Une diffusion large des **innovations non prouvées** au détriment des spécialités ayant prouvé un effet

---

Des milliers d'hospitalisations ont lieu pour effets indésirables médicamenteux

**Études iatrogènes** (2018) : hospitalisation en France due à un effet indésirable grave médicamenteux :

- 10,6% des plus de 65 ans
- 6,6% des 17-64 ans
- 2 760 décès
- Le médicament est un produit industriel dont la propriété revient à l'industriel et dont le patient en bénéficie grâce au prescripteur