

PRODUCTION DU MÉDICAMENT



hellooo tout le monde !! nouveau cours assez chill pour cette nouvelle fiche, il a été fait en présentiel donc ne vous inquiétez pas la fiche est complète !!!! le cours est facile niveau compréhension mais il peut un peu faire liste de cours vu qu'il y a quand même pas mal de par coeur. J'ai quand même essayer de vous faire une belle fiche pour que ca soit plus facile à apprendre !!! breef, comme d'hab si vous avez des questions n'hésitez pas !!! bonne lecture ❤️

I : LES ÉTAPES DE LA PRODUCTION D'UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

La **production du médicament** comporte plusieurs étapes :

1. La recherche de principe actifs
2. Les excipients
3. Les opérations pharmaceutiques
4. La mise en forme galénique
5. Le conditionnement

Exemple du Toplexil :

- **Principe actif** = Oxoméazine
- **Excipients** = glycérol, l'acide citrique (conservateur), des arômes (caramel), de l'acésulfame potassique (sucrant), et de l'eau purifiée
- **Forme galénique** = sirop
- **Conditionnement primaire** = bouteille
- **Conditionnement secondaire** = la boîte



A) Les excipients

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

Quelques exemples **d'excipients** :

- L'eau
- Le sucre (lactose, mannitol, fructose, amidon de maïs, etc...)
- Polymère (cire, vaseline, lanoline, etc...)
- Stabilisants
- Arômes et colorant (permet de diminuer l'amertume de certains PA (ex : Doliprane à la fraise)
- Cellulose et silice
- Conservateurs 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**
- Le **tamisage**
- 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.

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

Pour les médicaments **d'administration PARENTÉRALE**, ils peuvent être sous forme :

- **D'ampoules**
- De **solutés**
- Ou de **flacons injectables** pour certaines voies → la voie sous cutané, la voie intramusculaire, la voie intraveineuse, la voie intradermique et la voie intrathécale

Pour les médicaments à **voie LOCALE** :

Ils sont constitués d'un **ratio de graisse et d'eau** variable selon leur forme :

- **Pommade** : plus de lipides que d'eau donc principalement composé de **corps gras**
- **Crème** : plus d'eau que les pommades
- **Lotion** : plus d'eau que de lipides donc **très peu** de corps gras

Il existe également des formes galéniques **pour d'autres voies d'administrations** comme :

- La voie **rectale**
- La voie **vaginale**
- La voie **oculaire/ophtalmique** (collyre et insert).
- La voie **sublinguale** (trinitrine)

On y retrouve donc **d'autres formes galéniques** aussi :

- Les **anesthésiques volatils** (masque)
- Les **sprays** (ventoline)
- Les **collutoires** (en cas de maux de gorge)
- Les **gargarismes**
- Les **gommes**
- Les **patchs jugaux** (contre la joue)

Il est possible qu'un **même PA** puisse exister sous **différentes formes galéniques (=4 spécialités différentes)**.

C'est le cas du **Salbutamol**, qui est un **β mimétique**, connu sous le nom de **Ventoline**.

Il en existe sous forme de :

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



Q) Le conditionnement

Il en existe **2** :

- Le **conditionnement PRIMAIRE** qui est en **contact direct** avec le **principe actif** (ex : les flacons, les tubes, les ampoules ou les blisters)



- Le **conditionnement SECONDAIRE** qui contient le **conditionnement primaire** et la **notice d'utilisation** (ex : les boîtes, les cartons des médicaments)

Les conditionnements ont des fonctions précises :

- **Protection** du médicament : (par exemple une ampoule opaque qui protège le médicament de la lumière, plastique)
- **Fonctionnalité** : seringue (vaccins), aérosols (ventoline), sprays, collyres (monodose)
- **Identification** du médicament grâce à **l'étiquette** (très **précise** + indique la date de péremption)
- **Information** avec la **notice** qui contient le **résumé caractéristique du produit**

E) Le contrôle des étapes

Il faut savoir que TOUTES 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**.

A) L'ANSM

C'est l'**Agence Nationale de la Sécurité du Médicament** et des produits de santé. C'est un **laboratoire de contrôle** qui :

- Confirme la **qualité** des produits et leur **efficacité**
- Engage des **actions préventives ou correctives** (ex : le retrait des lots et les inspections)
- Détecte les **contrefaçons** (Viagra, Cialis)
- Élabore les **nouvelles normes de qualité** (ex : le problème des prothèses PIP)

Exemple : Le problème de fabrication des prothèses PIP à Toulon

- 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.

Autre exemple : Affaire Biotrial

- Des volontaires sains faisaient partis d'une étude de développement clinique et ont bénéficié d'une session de doses de mdc destinée à diminuer la dégradation intracérébrale des cannabinoïdes endogènes (=ttt pour le bien être, la douleur). Mais pour aller plus vite car les étapes de dvlp coutent très cher à l'industriel (~ 1 million par jour) les doses (=la dose maximale tolérée et la dose toxique) ont été augmentées trop rapidement sans délai, ce qui à mener 2 volontaires sains en réanimation, 1 décès et plusieurs dégâts. Dû à cette affaire, la loi a changé et il faut maintenant obligatoirement que les augmentations de doses soient séparées par suffisamment de temps

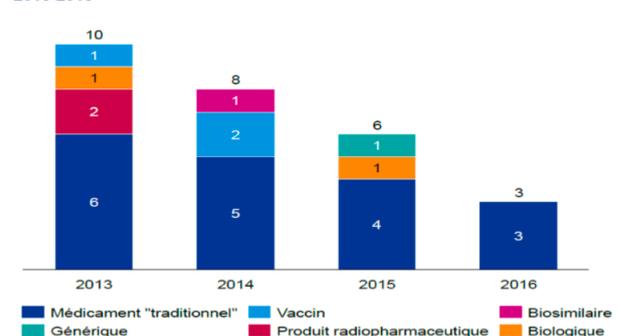
F) La production française des médicaments en diminution

La production française était prééminente, mais on remarque que la production est passée de **6 en 2013 à 3 en 2016**.

La production des **médicaments biologiques** et des **vaccins** a disparue.

La production française de médicaments est donc en **diminution**.

Produits pour lesquels un site de production français a été enregistré auprès EMA 2013-2016



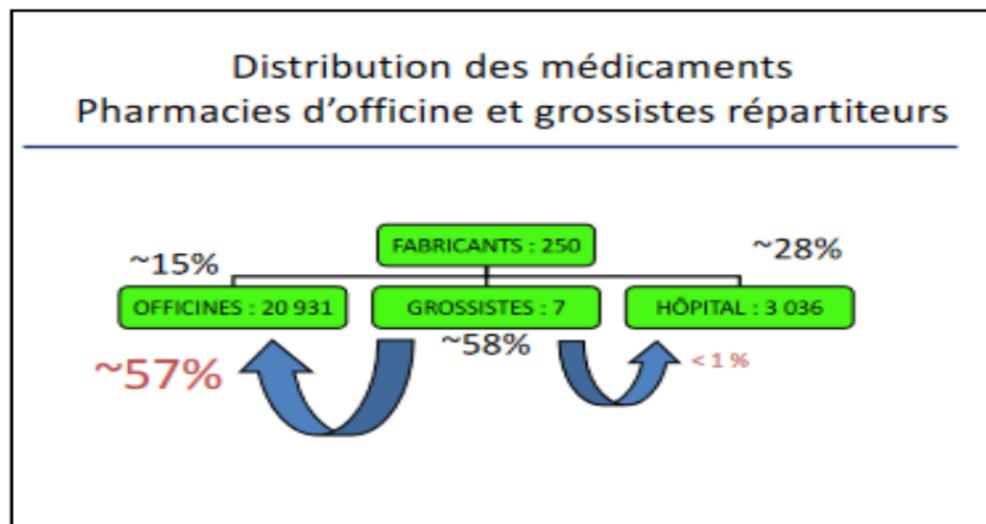
II) Le médicament : un produit industriel

Le médicament est la **propriété de l'industriel** (c'est lui qui le synthétise et qui le vend). Les industriels sont des **entreprises** et donc les médicaments sont leurs **produits**.

Ils possèdent donc de **nombreuses stratégies d'économie** :

- ♥ Ils peuvent se **regrouper entre eux** (ex : Rohrer + Rhône- Poulenc = RPR/ RPR + Hoechst = Aventis / Aventis + Sanofi = Aventis- SANOFI)
 - **SANOFI**= qui est le seul gros laboratoire français avec un chiffre d'affaires de 42 milliards d'euros en 2022
 - **NOVI-NORDISK** = **Wegovi®** et **Ozempic**, médicaments initialement conçus contre le diabète, mais sont aujourd'hui prometteur dans la perte de poids qui envisage un chiffre d'affaires de 10 milliards de dollars en 2025
- ♥ Ils peuvent **délocaliser leur production de matières premières** 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
 - cela peut être également un fléau car on ne connaît pas la provenance du médicament

1) La distribution des médicaments en France



Les **grossistes** viennent **2 fois par jour** pour alimenter les officines. L'hôpital quant à lui est livré directement via les fabricants (=industries pharmaceutiques) et peu par les grossistes répartiteurs.

Les **fabricants** vendent leurs médicaments :

- essentiellement aux **grossistes répartiteurs (58%)** qui : redistribuent **57%** de leurs stocks aux **pharmacies d'officine** et **< 1%** aux **hôpitaux**
- aux **officines (15%)**
- aux **hôpitaux (28%)**

2) L'industrie pharmaceutique n'est PAS une entreprise philanthropique

petite déf avant tiré du Larousse pour mieux comprendre :

philanthropique = sentiment qui pousse les hommes à venir en aide aux autres, amour de l'humanité (synonyme= altruisme, humanitarisme...).

En effet, **l'industrie pharmaceutique** met à disposition des médicaments mais elle doit tout de même **générer du profit**.

Le marché mondial du médicament était **supérieur à 1 500 milliards** de \$ en 2022. Ce marché est très **inégalement réparti** :

- La **moitié (50%)** de ce marché est concentré aux **États-Unis (FDA)** et au **Canada**
- **25%** en **Europe (EMA)** dont **17%** en **France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni** et **Espagne**
- Et enfin **12%** pour la **Chine** et le **Japon**

À savoir que **80 à 85%** du chiffre d'affaires mondial est porté par le **marché européen** et le **marché Nord-américain**. Les industriels vont donc être sensibles qu'à ces deux marchés (ils s'intéressent que à la FDA et à l'EMA) c'est pour ça qu'il y a peu de médicaments en Afrique.

3) Les blockbusters

Un **blockbuster** est un médicament :

- ♥ Qui a un chiffre d'affaires **supérieur à 1 milliard**
- ♥ Qui vise des pathologies **modérées** et peu **compliquées**
- ♥ À **prescription large**
- ♥ Qui est **remboursé** (par la sécurité sociale, la mutuelle ou encore par les assurances privées)

Exemple de **blockbusters** :

- 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**.
- Plavix
- Nexium
- Advair (asthme)

Aujourd'hui les industriels ont **une nouvelle stratégie**, ils s'intéressent plutôt aux médicaments de **biotechnologies** (immunothérapies) et de **traitement du cancer** qui sont destinés à **moins de patient mais beaucoup plus chers** (800 000 euros par patients par an).

Par exemple :

- **L'immunothérapie** a coûté 15 milliards \$ en remboursement en 2018
- Le **mélanome malin** (cancer foudroyant) a aujourd'hui des médicament miraculeux (comme Opdivo® 5) qui rapporte 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.

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

Spécialités des blockbusters de Pfizer :

- **Cardiologie** : **Amlor, Tahor, Caduet**
- **Douleur** : **Lyrice**
- **Endocrinologie** : **Genotonorm**
- **Infectiologie** : **VFend, Zythromax**
- **Ophtalmologie** : **Xalatron**
- **Oncologie et greffes** : **Rapamune et Sutent**
- **Pneumologie** : **Revtio, Pivalone**
- **Rhumatologie** : **Embrel**
- **Psychiatrie** : **Effexor**
- **Système Nerveux** : **Relpax**
- **Urologie** : **Viagra**

En 2022 **Pfizer** a effectué un CDA de **25 milliards \$** par trimestre (en majorité grâce au vaccin contre le Covid Comirnaty® et le Paxlovid)

4) Les « me too »

Ce sont des médicaments de la **même famille, classe** ou de **même activité pharmacologique**, différents des médicaments concurrents par des **propriétés minimales**.

Exemple :

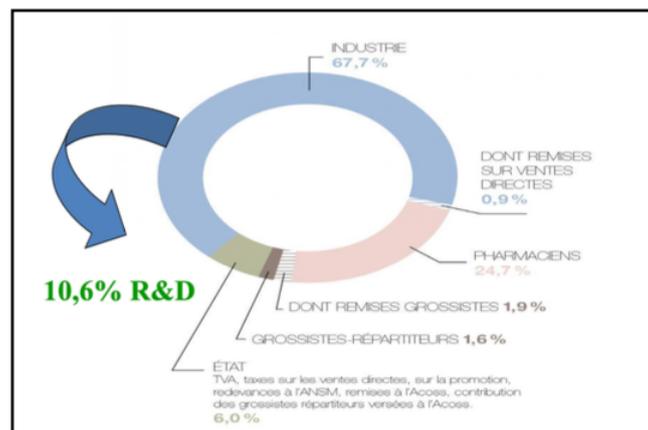
- Moral et Inexium (dont la différence réside dans un isomère, donc se sont deux spécialités différentes)
- Statines (Zocor, Crestor, Elisor, Tahor me too de l'Atrovstatine)

5) Groupe pharmaceutiques et chiffre d'affaire

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 connaître, juste à titre indicatif

Une fois que tout a été réglé (impôts, recherche et développement), **le résultat net** de l'industriel avoisine les **20%** (dont une grosse partie est reversé aux actionnaires).



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

6) 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). La **prescription** est donc **primordiale**.

Le choix de la spécialité est souvent irrationnel, en effet il existe une **absence relative de formation médicale continue (FMC)** car peu de moyens donnés par l'État et l'information scientifique partielle vient de l'industrie.

ex: diabète et hypertension première chose à faire c'est maigrir et sport donc mettre en place des règles hygiéno-diététique, ça soigne dans 90% des cas

A) Exception française :

En France, il est prescrit :

- ♥ **2 fois plus d'antibiotiques** ou de **statines** qu'en **Allemagne**
- ♥ **8 fois plus** de médicaments à **SMR** (=service médical inconnu) **insuffisant** qu'au **Canada** ou au **Royaume-Uni**
- ♥ **90% des consultations** des généralistes aboutissent à la **rédaction d'une ordonnance** contre **72% en Allemagne** et **43% au Pays-Bas**
- ♥ Avec une **médiane** de **3,4 lignes** par ordonnance

B) HAS et psychotropes :

Il y a une très **forte consommation de psychotropes** avec **57%** de patients très **âgés** qui en recoivent et surtout les **femmes**. Pour cause, **10 à 40%** de ces prescriptions sont dues à des plaintes relatives au **manque de sommeil** (*alors que c'est normal vu que les personnes âgées font des siestes 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 cette recommandation est très souvent non suivie.

Or cette surconsommation est dangereuse car elle entraîne une relaxation musculaire, ce qui fait que lorsque que les personnes âgées se lèvent la nuit, elles tombent et se font des fractures de la hanche → en effet, à partir de 80 ans, les fractures du col du fémur représentent 80% de mortalité à domicile.

Cette promotion a également 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

C) Iatrogénie en France

Études iatrogénie (2018) : hospitalisation en France due à un effet indésirable grave médicamenteux représentant :

- 10,6% des plus de 65 ans
- 6,6% des 17-64 ans
- 2 760 décès

La meilleure partie de la fiche : les DÉDISSSSS !!!!

- Dédi à mes cops d'amour de pharma (heureusement qu'elles sont là sinon ma vie à marseille serait nuuuulle)
- Dédi à ma bestie du tutorat j'ai nommé : lisoncogène
- Dédi à Alice, tu vas tout déchirer ma vie t'es la meilleure crois en toi
- Dédi à Adi et Clém les plus beaux
- Dédi à Laura et Noélie, si vous les cherchez elles sont à la BU entrain de bosser 😞
- Dédi à Ethan, j'espère que t'es content t'as une page de dédi entière
- Dédi à Enzo (par chance j'habite à marseille maintenant j'ai plus à voir ta tête tous les jours)
- Dédi à Vic (miss youu)
- Dédi à Camille la meilleure (continue à aimer la pharmaco sinon je te renie mdrrrr)
- Dédi à la pharmaco du coup, meilleure matière
- Dédi à Lou et Laurianne, hâte qu'on se revoit pour halloween cette fois
- Dédi à mon petit frère même s'il ne verra jamais cette fiche

Juste une anti dédi à faire :

ANTI DEDI A LA SNCF

Bref bisous les gars si vous avez des questions sur le cours ou que ça ne va pas trop niveau moral n'hésitez pas ❤️❤️❤️❤️

Et n'oubliez pas que tout est possible donc croyez en vous !!!