

BPS 2510

Module 1

Buts du cours

- Que voulez vous apprendre dans ce cours?

Sujets abordés dans le cours

Module 1: La découverte de médicaments

- L'industrie pharmaceutique
- Processus de découverte de médicaments
- Métabolisme des médicaments
- Développement de médicaments

Module 2: Exemples de médicaments découverts par différentes méthodes

- Antibiotiques
- Virologie
- Anti-ulcère

Module 3: Le développement des médicaments

- Production de médicaments sur grand échelle
- Formulation des médicaments
- Méthodes d'administration des médicaments
- Pharmacocinétique, pharmacodynamique
- Toxicologie de base

Module 4: Les sujets spéciaux

- Médicaments génériques, coûts des médicaments

Module optionnel

- Auto-régulation de l'apprentissage

Module 1 : Résultats d'apprentissage

L'étudiant(e) qui réussira aura acquis les connaissances et compétences suivantes

- L'industrie pharmaceutique
 - Donner un survol de l'industrie pharmaceutique (rendre un médicament au marché, types de médicaments, types de maladies, choix de produits à développer)
 - Faire des comparaisons et analyses critiques de données
- Processus de découverte de médicaments
 - Décrire le processus de découverte
 - Illustrer des exemples de difficultés et succès
- Développement de médicaments
- SAR (Rapport structure-activité) et SPR (Rapport structure-propriété)
 - Décrire ces processus
 - Donner des exemples de bonnes et de mauvaises choix de structures
 - Identifier des composés qui feraient probablement de mauvaises médicaments et justifier votre choix
- Optimisation du composé tête de série, évaluation, métabolisme
 - Décrire ce processus
 - Suggérer des analogues d'une composé tête de série
- Métabolisme des médicaments
 - Décrire les processus clés

Le marché des médicaments

1. Combien de produits pharmaceutiques sont autorisés au Canada?
 - a) Des dizaines
 - b) Des centaines
 - c) Des milliers
 - d) Des millions
2. Le compendium des produits et spécialité pharmaceutiques (CPS) est mis à jour
 - a) Quotidiennement
 - b) Hebdomadairement
 - c) Annuellement
 - d) Au besoin
3. Combien de nouveaux produits pharmaceutiques étaient approuvés par le FDA en 2016?
 - a) 9
 - b) 22
 - c) 45
 - d) 46

Les types de médicaments sur le marché : biologiques et petites molécules

- a) 5
- b) 10
- c) 15
- d) 20
- e) 25
- f) 30
- g) 35
- h) 40
- i) 45
- j) 50
- k) 55
- l) 60
- m) 65
- n) 70
- o) 75
- p) 80
- q) 85
- r) 90
- s) 95
- t) 100

ordonnance = perscription (peut coûter cher)
pourcentage est 95%
selon ventes - montant d'argent qu'on gagne - 65%

1. Quel pourcentage des 200 médicaments les plus vendus (2016, États-Unis, selon le nombre d'ordonnances) étaient de petites molécules?
2. Quel pourcentage des 200 médicaments les plus vendus (2016, États-Unis, selon les ventes) étaient de petites molécules?

Les types de médicaments sur le marché : Maladies aiguës et chroniques

1. Quel pourcentage des principaux produits pharmaceutiques (selon les ventes) était pour traiter des maladies/conditions chroniques (au Canada, 2016)?
2. Expliquez ce pourcentage (pourquoi si élevé ou faible)

70-80%... chronique, ex diabète, aigu = infection bactérie
plus de demande pour les médicaments si on est malade
pour plus long.. plus d'argent pour les comp. pharma
dans les maladies chroniques

- a) 5
- b) 10
- c) 15
- d) 20
- e) 25
- f) 30
- g) 35
- h) 40
- i) 45
- j) 50
- k) 55
- l) 60
- m) 65
- n) 70
- o) 75
- p) 80
- q) 85
- r) 90
- s) 95
- t) 100

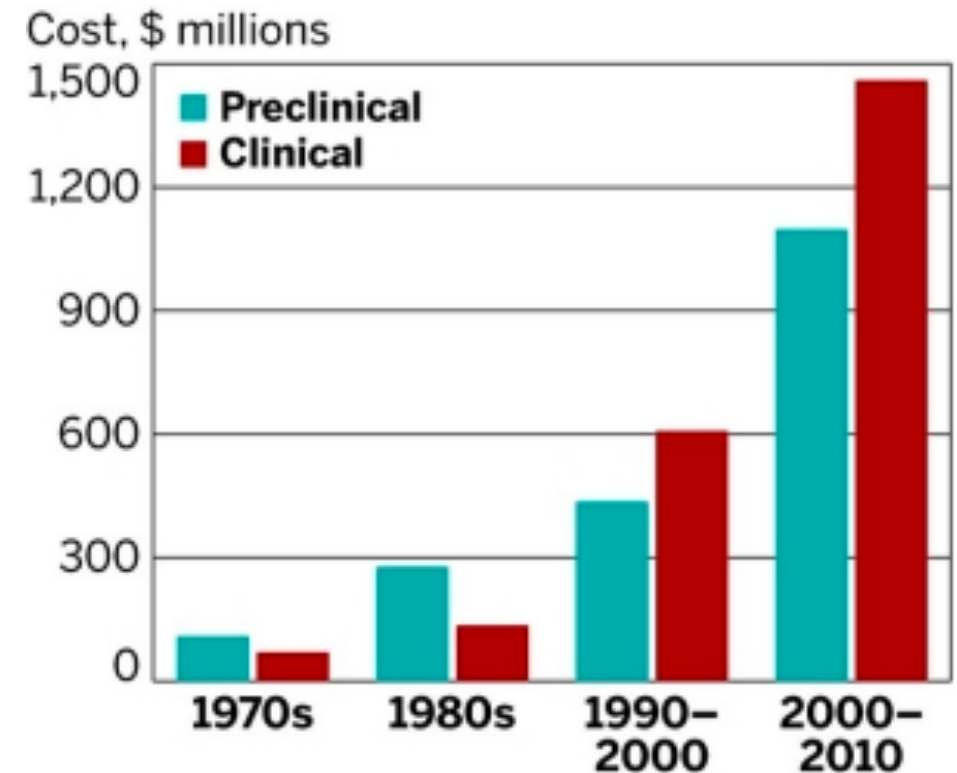
Le marché des médicaments

1. Combien d'années faut-il pour qu'un médicament typique arrive sur le marché, en moyenne?

- a) 2
- b) 5
- c) 12** 12-14 ans
- d) 20

2. Quel est le coût pour développer un nouveau médicament?

- a) \$ 10 000
- b) \$ 100 000
- c) \$ 300 000
- d) \$ 1 000 000
- e) \$ 3 000 000** 3 millions



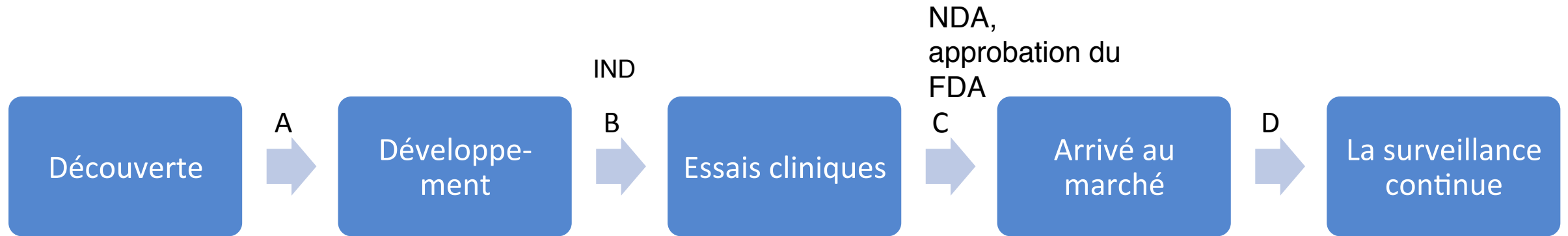
Comparaison des compagnies pharmaceutiques

	'Name brand' (de marque)	Générique	Biotech	Organisation de recherche contractuelle (CRO)
But principal			Exploite recherches académiques	Fournir services pour industrie pharma
Montant de recherche		Limité	Bcp	
Nombre d'employés		100 000	100-1000	
Exemples		Novartis, Pfizer, Apotex, Biovail (Valeant)		

Comparaison des compagnies pharmaceutiques

1. Quel type(s) d'entreprise va probablement découvrir un nouveau médicament contre le cancer?
 - a) Compagnie de marque
 - b) Compagnie générique
 - c) Compagnie biotechnologie
 - d) Organisation de recherche contractuelle (CRO)

Processus de développement d'un médicament



1. Qu'est-ce qu'un 'Investigational New Drug (IND)' et quand fait-on un application pour approbation d'un IND?

B - document publique, données de tests dans les animaux, méthodes de production, protocoles pour essais cliniques
IND est un document publique disponible pour fournir les données des tests (surtout tests animaux), compagnie doit prouver que méthodes de prod. sont fiables (pureté élevée, forme doit être pareil à chaque fois...). Compagnie doit fournir protocole précis à suivre lors des essais cliniques.

2. Quant fait-on une application pour approbation d'un nouveau médicament (New Drug Application, NDA)?

C

Les applications au FDA (Food and Drug Administration, États-Unis)

1. Quel critère du médicament ne fait pas partie d'une application au FDA pour un nouveau médicament?
 - a) Le coût
 - b) La sécurité
 - c) L'efficacité
 - d) La qualité

2. Pour une 'Abbreviated New Drug Application (ANDA)', quel type de donné n'est pas requis?
 - a) Preuve d'identité
 - b) Utilisation prévue
 - c) Type de médicament (*p. ex.*, liquide, pilule)
 - d) Tests dans les animaux

pas besoin de tests d'animaux ou humains

Identification de produits à développer: analyse du marché

- Nombre de clients
- Types de clients
- Type de maladie
 - Vie en danger, qualité de vie, style de vie
 - aigu vs chronique
- Traitement actuel
 - Le coût
 - L'efficacité
 - La sécurité
 - La commodité

Identification de produits à développer

1. Suggérez des situations (exemples) dans lequel chacun des parties de l'analyse du marché pourraient s'appliquer ou pas

Identification de produits à développer

Comparer les top 10 thérapies (en fonction de ventes) avec les 10 top causes de morts au Canada et aux États-Unis

1. Quel pourcentage des top 10 thérapies répond à l'une des 10 principales causes de décès?
 - a) 10
 - b) 30
 - c) 50
 - d) 70
 - e) 100

Identification de produits à développer

- Identifier deux groupes typiquement négligés à la suite de ce processus d'analyse du marché

Étude de faisabilité (biochimie)

1. Quel maladie n'est pas un bon candidat pour la découverte d'un médicament, selon une étude de faisabilité?
 - a) La diabète
 - b) La maladie d'Alzheimer
 - c) Les tumeurs malignes
 - d) La maladie de Lyme

on ne connait pas trop dessus

Évaluation compétitive

- Que font les autres compagnies?
- Quels sont les avantages et les désavantages?

1. Quelle compagnie fait le plus d'argent (brut)? Pourquoi?

a) 1^{er} arrivé sur le marché

seul sur le marché

b) 2^e arrivé sur le marché

c) 3^e arrivé sur le marché

2. Quelle compagnie fait le plus d'argent (net)? Pourquoi?

a) 1^{er} arrivé sur le marché

b) 2^e arrivé sur le marché

c) 3^e arrivé sur le marché

recherche déjà été faite, suffit juste de produire, rendu au 3ème on a 2 déjà sur le marché donc bcp de compétition

Études biochimiques

- Preuve de principe
 - A-t-il une chance de marcher?
 - La preuve expérimentale montrant le médicament pourrait fonctionner de la manière prévue
- Méthodes de test de médicaments
 - Il faut trouver un moyen de tester les médicaments candidats
 - Habituellement plusieurs méthodes seront développées (enzyme, cellule, tissu)
 - Développement de modèles animaux

Identifier un composé tête de série (lead)

Lead (anglais) :
composé tête de série
composé promoteur

- Activité biologique confirmé
- Une certaine spécificité
- Modèle de propriétés qui ressemblent au médicaments
 - Facilite l'entrée dans le corps
 - Peut être transformé en produit
- Opportunité de brevet
- La chimie est possible
- La chimie médicinale commence avec une avance

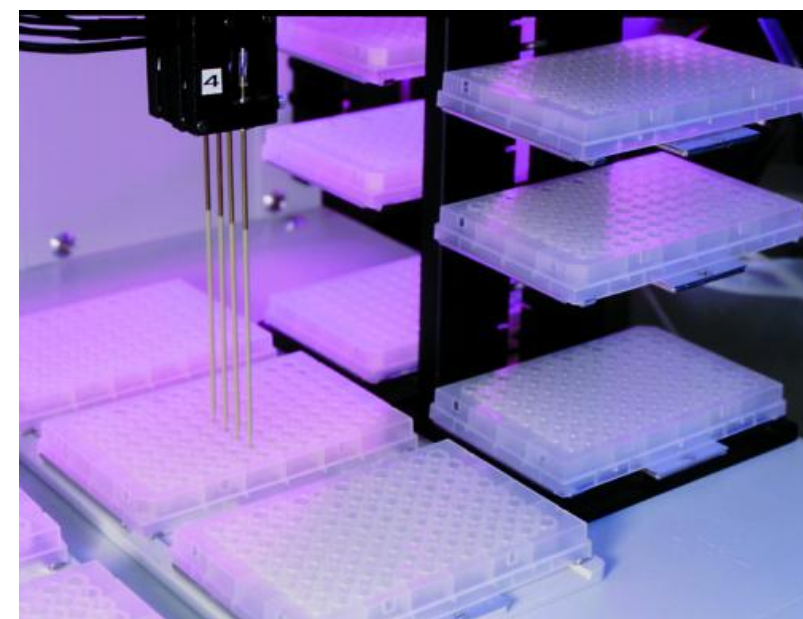
Identifier un composé tête de série (lead)

- La chimie médicinale nécessite un point de départ
- Plusieurs méthodes utilisées pour identifier les prospects
 - Criblage à haut débit
 - Produits naturels
 - Conception rationnelle de médicaments
 - Chimie combinatoire
 - Conception de-novo

Le criblage à haut débit (High-Throughput Screening – HTS)

- Des milliers de composés sont testés pour l'activité
- Les compagnies maintiennent de grandes collections de composés
 - Certains composés de plus de 100 ans
 - Échantillons solides
 - Solutions surgelées dans du DMSO
- Nécessite un test biologique facilement automatisable
 - Écran de robots modernes test $> 200\,000$ composés par semaine
 - Composés présentant une activité testée plus attentivement
 - La plupart d'entre eux sont des faux positifs ($> 99\%$)

important de tester les molécules



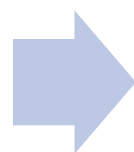
Le criblage à haut débit (High-Throughput Screening – HTS)

- Pourquoi est-ce important de tester autant de composés?
 - Méthode de tester rapidement toutes les molécules qui se ressemblent et une variété
 - Difficile de commencer par un point de départ complètement inconnu (c'est rare qu'un nouveau médicament est créé d'une molécule qui n'existe en avant)
 - Difficile de prédire comment une molécule va interagir dans un être vivant

Le criblage à haut débit: Essais de 'hit' (HTS)

Test biologique (test) donne oui / non réponse

- Tous les composés testés à la même dose ($\sim 30 \mu\text{M}$)
- $> 500\,000$ composés



Contre-écran utilisé pour trier les faux positifs

- Veux des composés spécifiques (actifs uniquement dans un test)



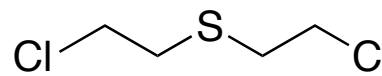
Coup

Hit - composé qui se révèle positif dans un HTS

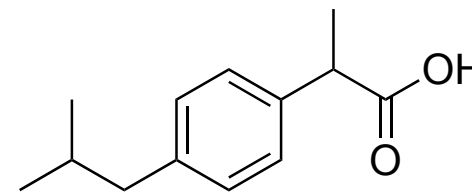
- Environ 500 coups

Le criblage à haut débit: Transformer les touches (hit) en composés prometteurs (lead)

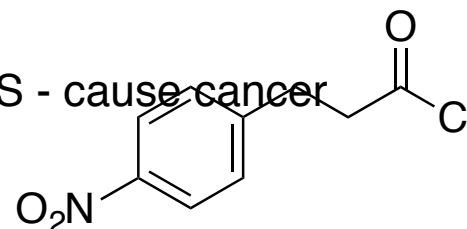
- La plupart des touches sont fausses
 - Impureté
 - Décomposition
 - Réactivité du composé
 - Détergent
 - Réaction d'oxydo-réduction
 - Électrophile ou nucléophile fort
 - Interférence avec l'épreuve
 - Produit hydrophobique (adhère aux protéines ou au plastique)
 - Mesure de l'épreuve (couleur)
 - Solubilité
- Il faut éliminer rapidement les fausses touches



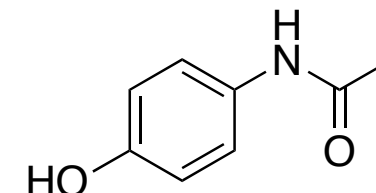
A



B



C



D

A et C (oxygène avec chlore - trop électrophile, bon groupe partant les chlorures d'acides peuvent réagir avec l'eau, trop réactif)
 A - réagit avec eau, OH et NH dans notre peau, réactions SN2, tellement rapide. pas comme médicament, MAIS en diminuant, ça peut être médicament

Composés produisant une interférence dans l'ensemble des épreuves (Pan-Assay Interference Compounds—PAINS)

- Composés bioactifs multicibles
 - Présentent une activité dans presque toutes les épreuves biologiques
- Certaines structures chimiques réagissent de façon non spécifique avec les cibles biologiques (certaines interfèrent avec les méthodes d'analyse)
 - Activité d'oxydo-réduction MAUVAIS médicaments!! (acides carboxyliques ok)
 - Détergents
 - Acide fort ou base forte
 - Nucléophile/électrophile fort
 - Photoréactivité ceux qui réagissent avec soleil
 - Agents chélateurs réagit avec métaux dans corps
 - Fortement lipophiles fait bcp de liens H

Le criblage à haut débit: Transformer les touches (hit) en composés prometteurs (lead)

- Remise à l'essai à l'aide d'échantillons purifiés
- Mettre à l'essai à différentes concentrations
- Mise à l'essai dans d'autres épreuves
 - Les données recueillies précédemment pour le composé sont également examinées
- Rejet des composés multicycliques (PAINS)

Confirmation de la structure

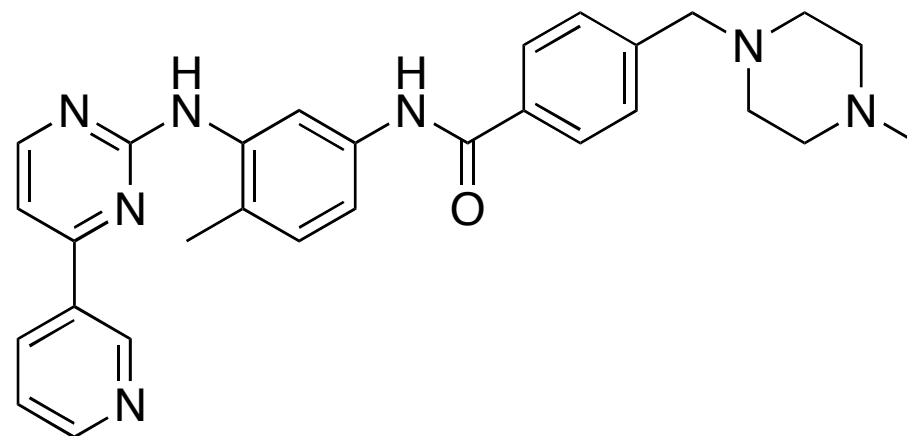
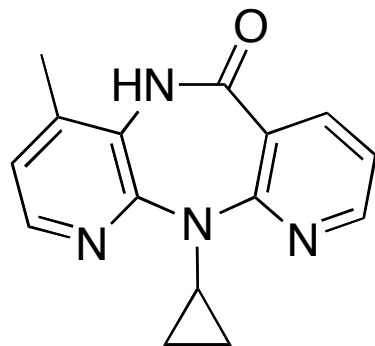
- Synthèse indépendante
- Dans les collections, de nombreux composés sont très vieux
 - Décomposition (entreposage)
 - Identification incorrecte
- Synthèse, purification, confirmation de la structure et analyse
- Analyse d'une série de composés possédant des structures connexes
 - Les composés de la série doivent tous être actifs, mais présenter des différences pouvant être liées à des caractéristiques structurales

Médicaments mis au point par HTS

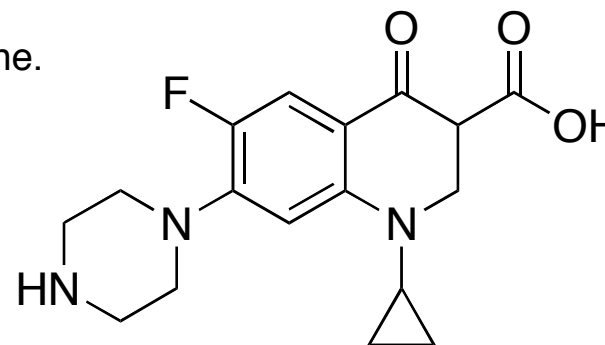
ex de criblage à haut débit

- Névirapine
- Gleevec
- Quinolones

ex: Ciprofloxcin



ressemblances: azote, cycles (bcp aromatiques), présence d'oxygène.



AMINE EST MAX NUCLÉOPHILITÉ QU'ON PEUT
AVOIR DANS UN MÉDICAMENT

Médicaments mis au point par HTS

Identifier des similarités et différences entre les structures

- Névirapine
- Gleevec
- Quinolones (e.g., ciprofloxacin)

