



Université de Jijel

Département de Chimie

Master II Chimie Pharmaceutique

ANALYSE & CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

MISE SUR LE MARCHÉ D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT

Responsable de Module : Dr. KEMEL Meriem

Introduction



Le développement de médicaments est une aventure très risquée. La majorité des substances (près de 98 %) développées ne sont pas mises sur le marché comme nouveaux médicaments. La principale raison, c'est que la comparaison des bénéfices et des risques (effets indésirables) identifiés durant la phase de développement avec ceux de médicaments déjà disponibles pour les patients n'est pas favorable au nouveau médicament potentiel.



Un candidat médicament ne peut émerger qu'une fois la bonne cible sélectionnée et le meilleur composé tête de série identifié. A ce stade, le processus de découverte d'un médicament aura :

- duré en moyenne 4,5 ans,
- nécessité de tester un grand nombre de molécules (de 5 000 à 10 000, voire plus pour les petites molécules)
- coûté en moyenne 500 millions d'euros.

Le composé candidat peut être soit une petite molécule, soit une substance biologique



La qualité des médicaments est évidemment de la plus haute importance du point de vue de la santé publique. Lorsqu'on crée un médicament nouveau, il faut commencer par en établir la qualité.

Par ailleurs, le contrôle de la qualité d'un médicament constitue le premier indicateur, relativement facile à établir, que les caractéristiques du produit peuvent avoir évolué de manière à en avoir peut-être altéré aussi l'innocuité et l'efficacité.



Dans ce chapitre, nous allons suivre les étapes de mise en œuvre d'un nouveau médicament depuis la synthèse de son principe actif jusqu'à sa mise en disposition dans le marché public,

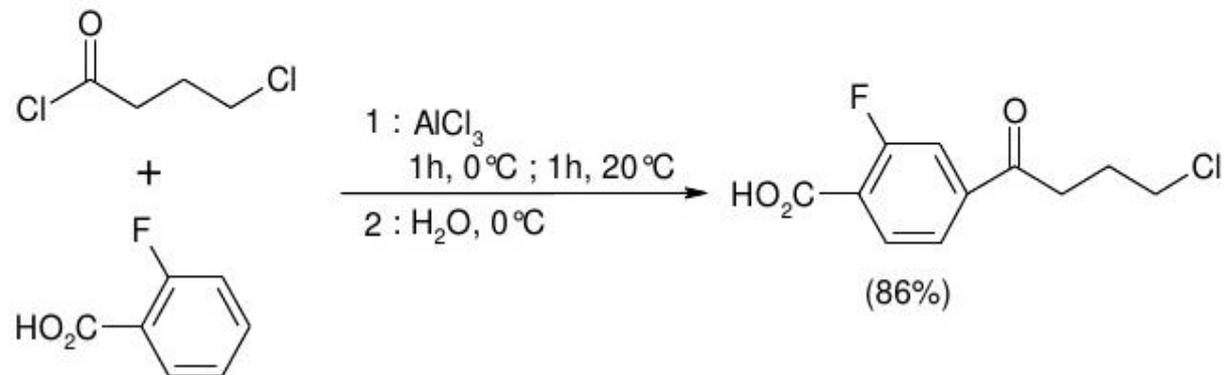
Le médicament sélectionné dans cette étude est utilisé comme inhibiteur de PARPs utilisé dans le traitement du cancer du sein ou l'ovaire

Ce médicament porte le nom Trineparib , actif par voie orale



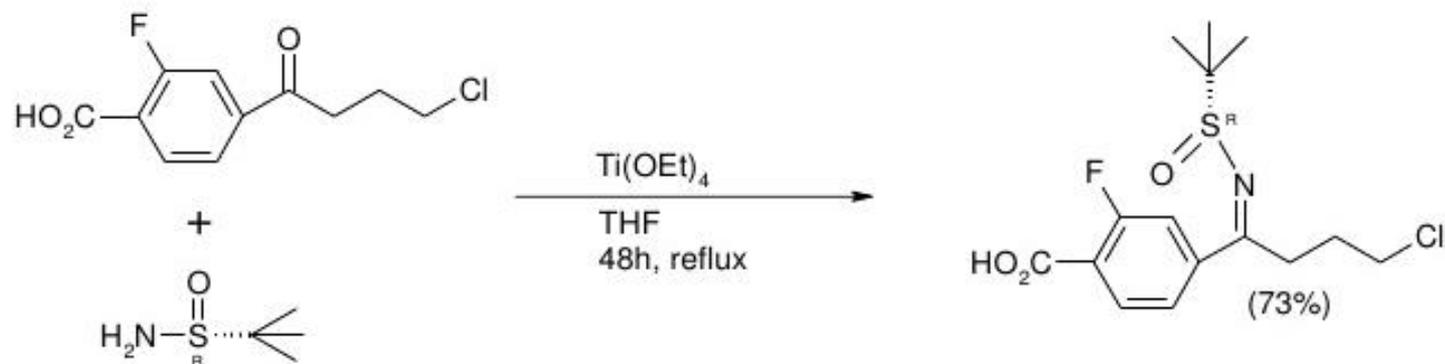
SYNTHÈSE

Réaction de Friedel-Crafts



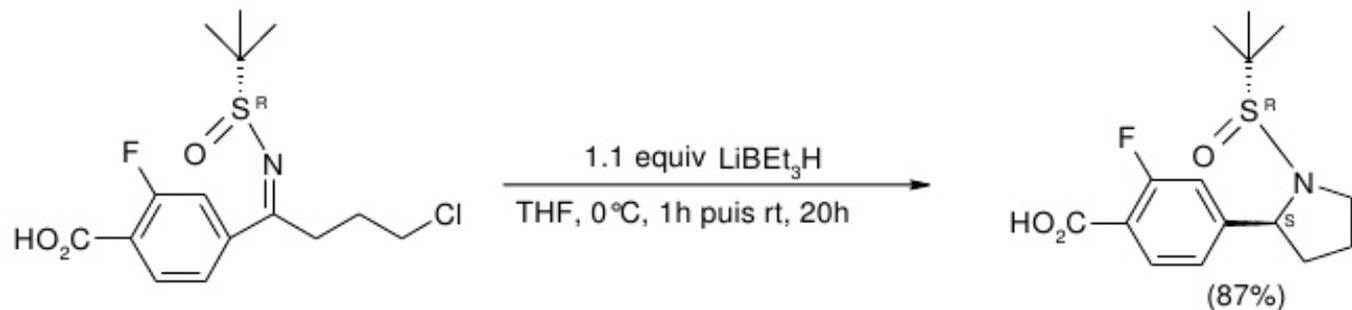
- Substitution électrophile aromatique
- Acylation
- Réactif :
 - un halogénure d'acyle
 - un composé aromatique
 - un acide de Lewis
- Aucun solvant
- Etape principale : formation d'un ion acylium

Incorporation d'un réactif asymétrique



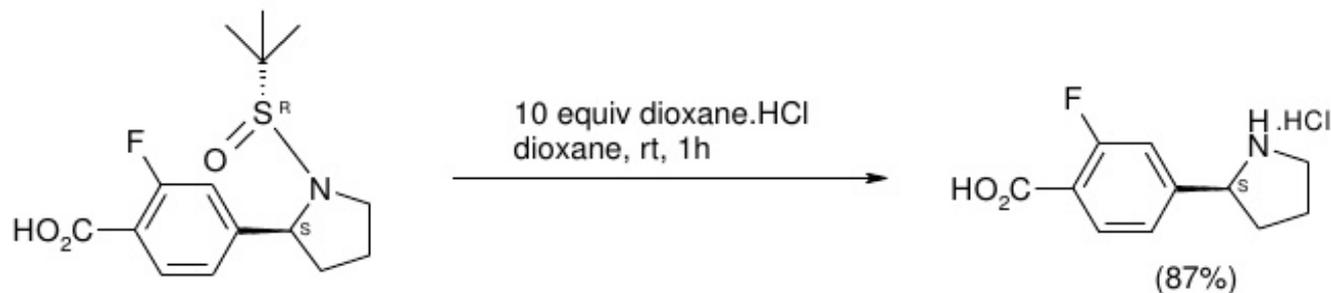
- Introduction d'un groupement chiral
- Deux étapes successives :
 - Addition nucléophile
 - Déshydratation

Réduction asymétrique et cyclisation



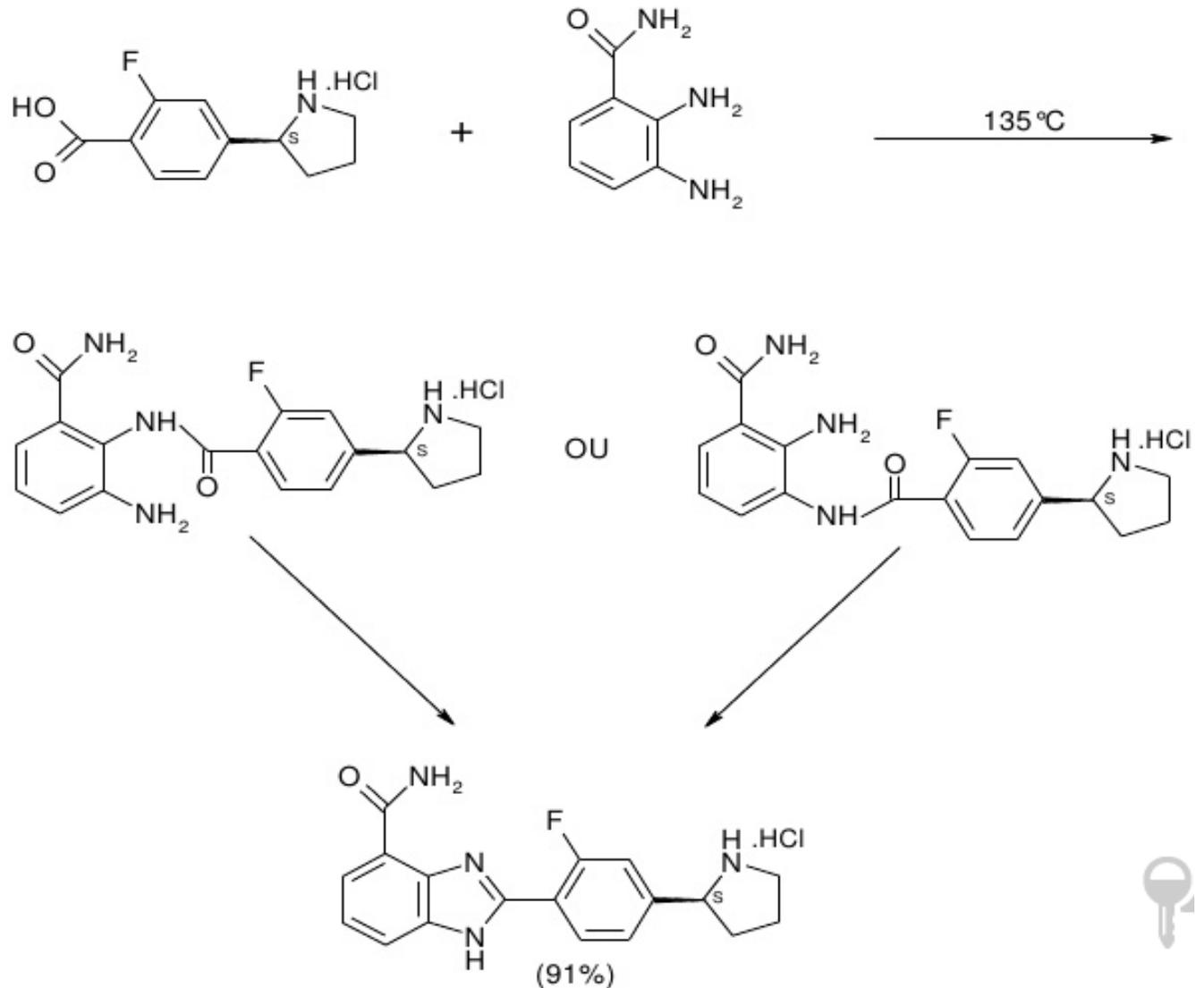
- Réduction asymétrique permet par :
 - Groupement (R_s)N-Tert-butanesulfinyl
 - Triéthylborohydrure de Lithium (ou superhydrure)
- Cyclisation :
 - Substitution nucléophile (S_N2)
 - formation d'un noyau pyrrolidine
- Résultat :
 - Excès énantiomérique
 - solide incolore

Clivage du groupement sulfinyle chiral



- Acide chlorhydrique : protone la sulfinylpyrrolidine
 - libère la fonction amine
 - régénère acide sulfinique chiral
- Dioxane : Agent complexant
 - Stabilise le cation

Synthèse de l'hétérocycle benzimidazole





Cristallisation

- 3 formes cristallines identifiées
- Obtention de la forme « optimale » :
 - Cristallisation par un mélange acétone / eau
 - Température et pression ambiantes
 - 99% de pureté



AFEL Meriem

DÉVELOPPEMENT ANALYTIQUE



Identification (1/5)

Informations générales

➤ Nomenclature:

Masse moléculaire : **324,36 g/mol**

Nom de code : A-966492

Nom chimique : (s)-2-(2-fluoro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide



Identification (2/5)



➤ Propriétés générales:

Poudre cristalline blanche, hygroscopique, soluble dans l'eau à 65% et peu soluble dans le

chlorure de méthylène. Sa solubilité est PH-dépendante et augmente à PH acide.

Densité : 1.335 g/cm³

Log P : **2.26**

PKa : 9.33 à 9.80

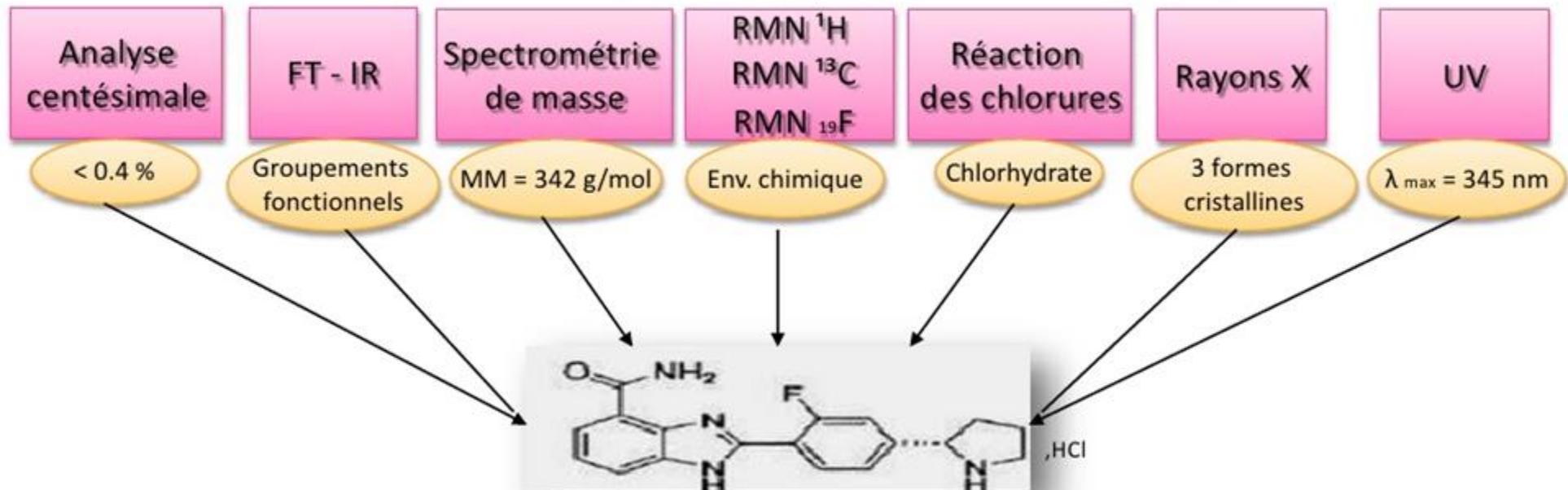
Solubilité : **64g/L**

Pouvoir rotatoire $[\alpha]^{589}$: - 6,8 (C= 0,7 dans le méthanol)



Identification (3/5)

• Développement – Élucidation structurale



• En routine

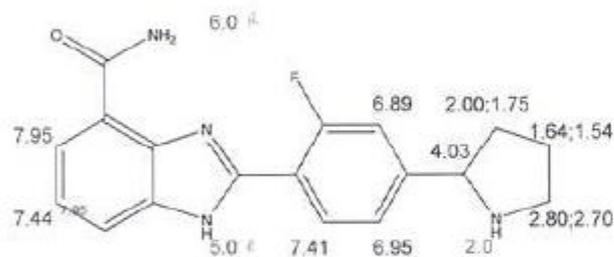
En routine : • FT-IR
• Réaction des chlorures



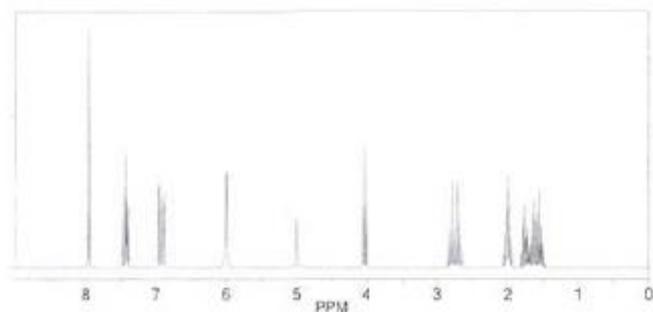
Identification (4/5)

Spectres RMN

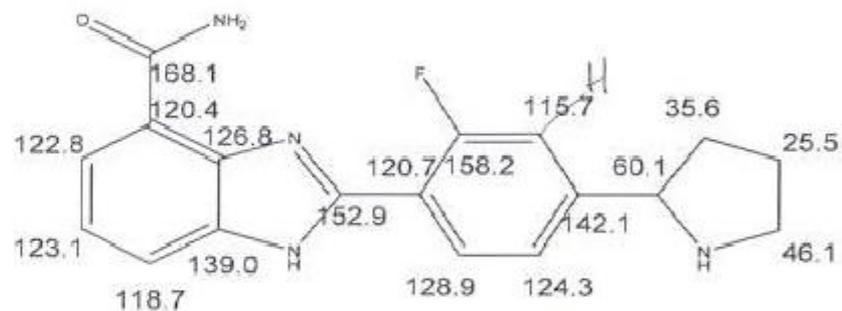
RMN ^1H



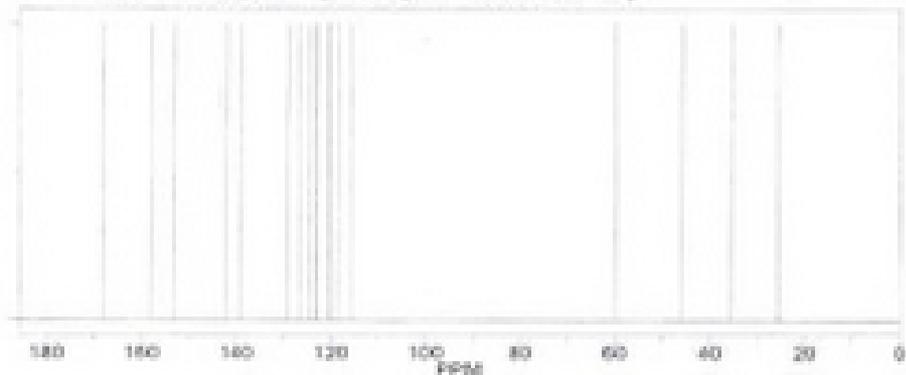
Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough



RMN ^{13}C

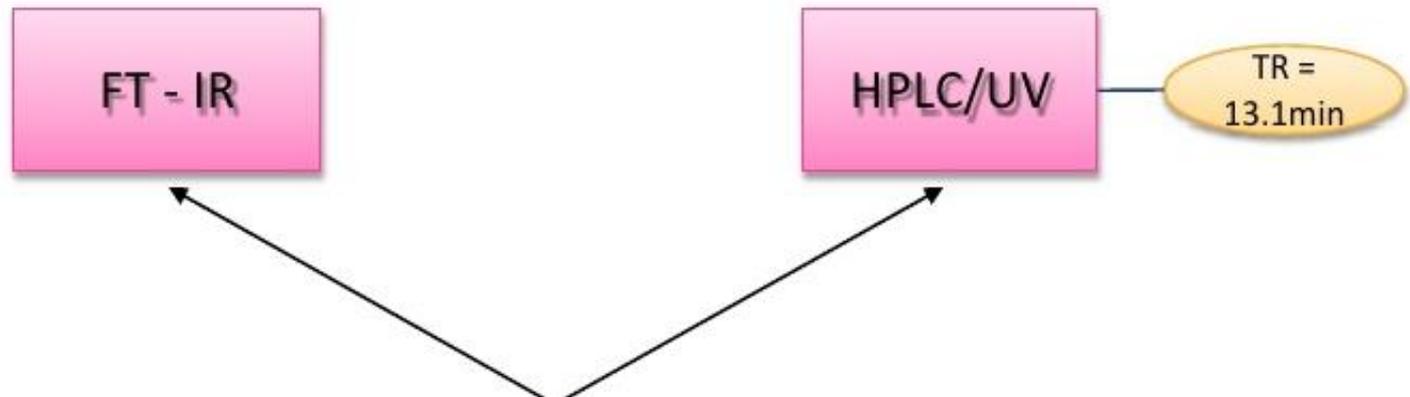


Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough



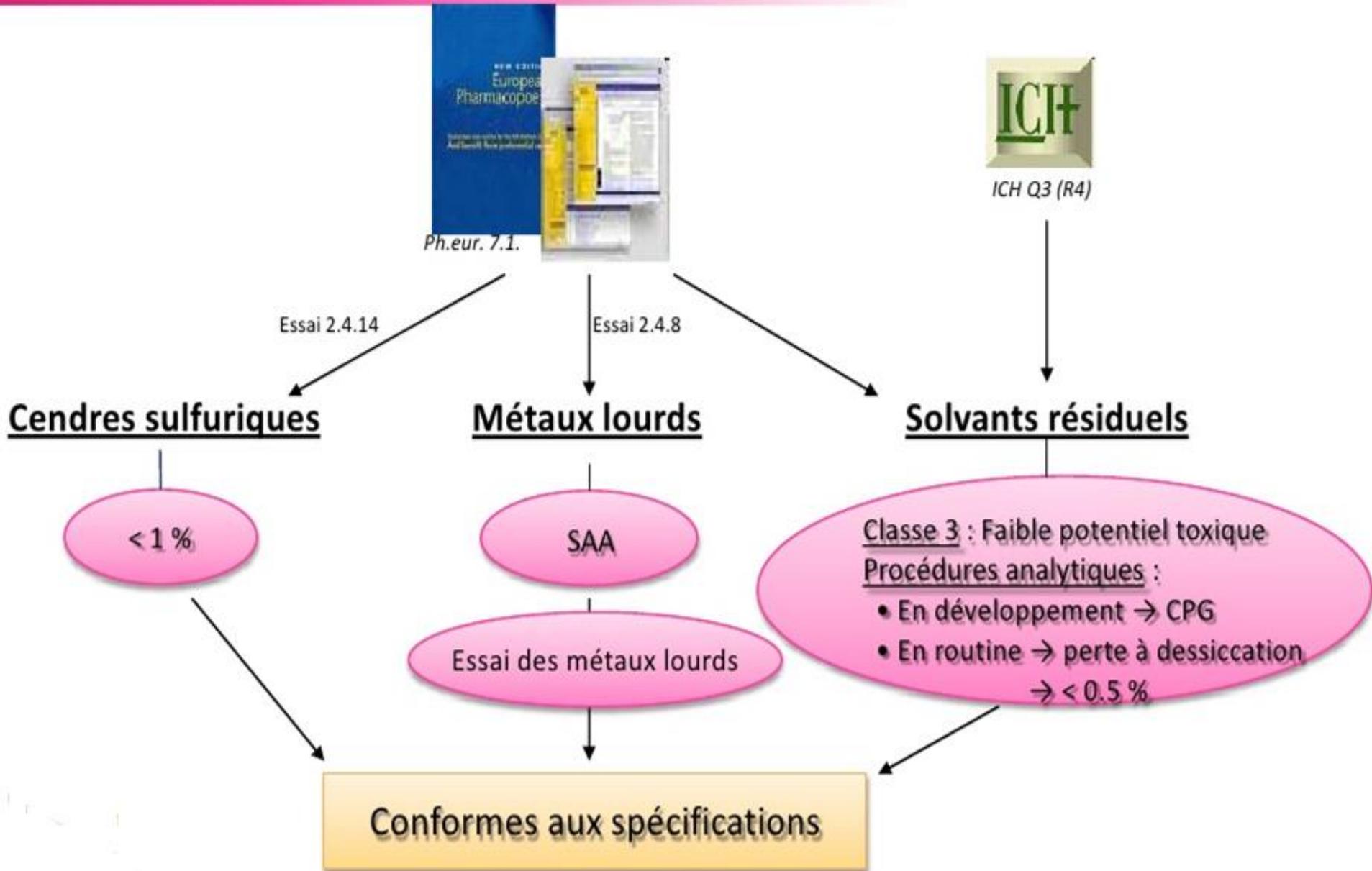


Identification (5/5)



Principe actif

Essais et titrage





Profil d'impuretés et titrage

HPLC – UV

Profil d'impuretés

- Détection, Résolution (Tr), %
- **PA (ICH Q3A)** et **PF (ICH Q3B)**

Titrage

- PA
- PF

Applications

- Etudes de stabilité
- Etudes de pharmacocinétique
- Contamination des surfaces...



Profil d'impuretés

Démarche

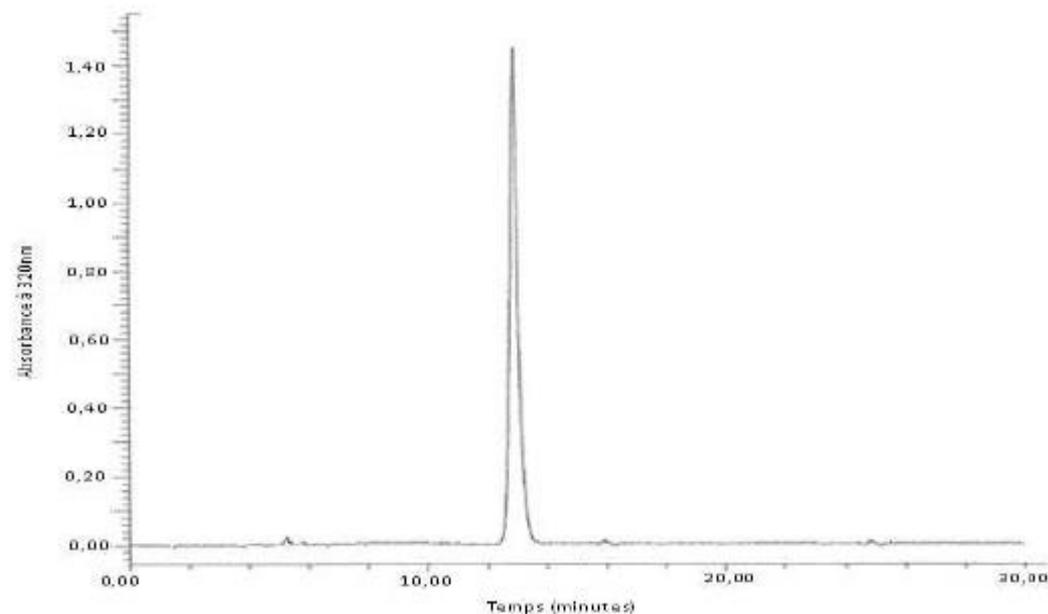
Enumération et
classification

HPLC –barrette de
diodes –Tandem mass

Conditions optimales

HPLC - UV

Impuretés : Tr et %





Profil d'impuretés : PA (ICHQ3A)

Impureté	Tr (min)	Tr relatif	Teneur %		Identification > 0,10%	Qualification > 0,15%
			Brut	Déclarée		
A	5,4	0,4	0,083	0,09	Non	Non
B	10,8	0,8	0,009	0,01	Non	Non
C	16,2	1,2	0,065	0,06	Non	Non
D	20,2	1,5	0,014	0,01	Non	Non
E	25,0	1,9	0,026	0,03	Non	Non
Autres			0,071	0,07		
Total			0,268	0,27		



Profil d'impuretés : Identification

Facteurs de réponse?

Séparation / HPLC Préparative

Elucidation structurale

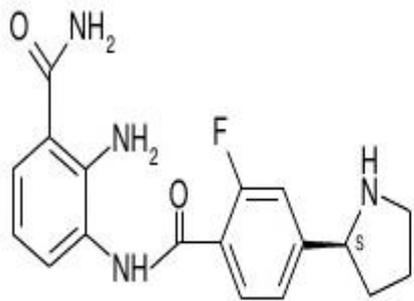
Synthèse

Propriétés d'absorption

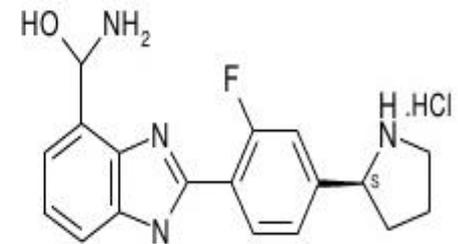
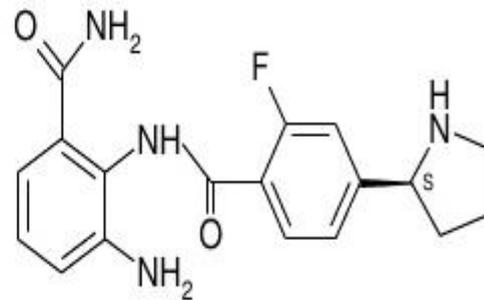
Rf → F

KF

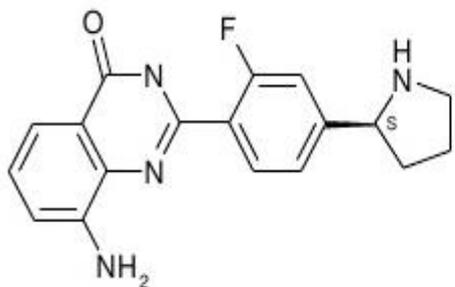
Profil d'impuretés : Facteurs de correction



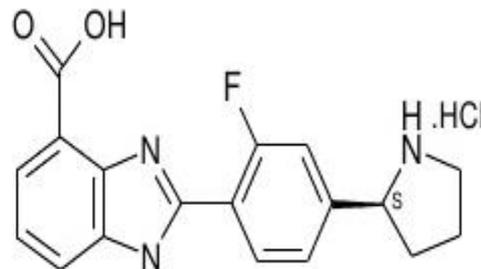
Impuretés A et A' : 1,2



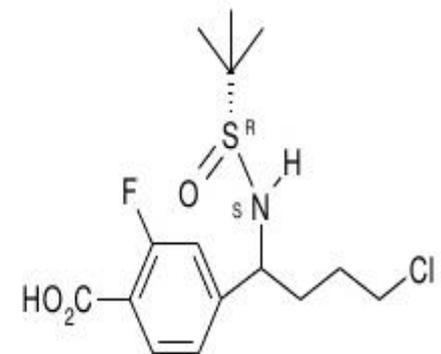
Impureté B : 1,05



Impureté C : 1,25



Impureté D : 1,02



Impureté E : 1,3

Profil d'impuretés : spécifications



Impureté	Tr (min)	Tr relatif	Facteur de correction	Teneur limite (%)
A et A'	5,4	0,4	1,2	0,096
B	10,8	0,8	1,05	0,009
C	16,2	1,2	1,25	0,081
D	20,2	1,5	1,02	0,014
E	25,0	1,9	1,3	0,034
Autres				<0,07
Total				0,307



Titration

- HPLC en phase inverse, détection UV, mode gradient

- Principe actif
 - Rapport des aires
 - **98 et 102%**
- Produit fini
 - Courbe d'étalonnage
 - **95 à 105%**

Meriem



Pureté optique

Polarimétrie

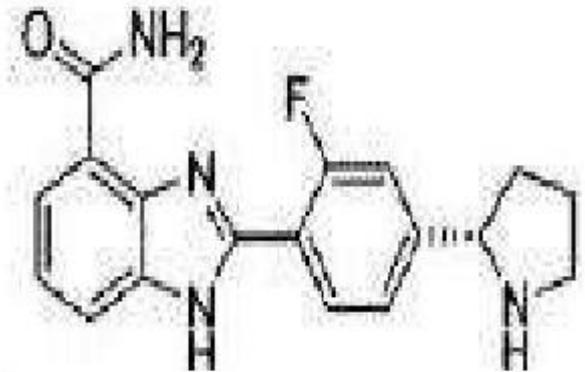
- $\lambda = 589 \text{ nm}$

- Spécifications :

- $S > 90 \%$

- $R < 10\%$

↔ $-6,8 < [\alpha]^{589} < -5,4$





Stabilité

- Cadre réglementaire: ICH => Q1A et Q1B
(International Conference on Harmonisation)
- **Etude de stabilité du *Trineparib*:**
 - stress
 - accéléré et à long terme
- **Etude de stabilité d'Elgys[®]:**
 - accéléré et à long terme
- **Paramètres suivis:**
 - couleur, pH de la solution, cristallinité, pouvoir rotatoire
 - temps de dissolution, désagrégation, titre , impuretés
- **Conditionnement:**
 - conditionnement primaire prévu pour la commercialisation



Stabilité *Trineparib*

Essais de stress

- Dégrader avec certitude le *Trineparib*
- Voies de dégradation:
 - hydrolyse acide
 - hydrolyse basique
 - oxydation
 - photodégradation
- Validation des méthodes:
 - HPLC couplée à un UV-Tandem mass en développement analytique
 - HPLC couplée à l'UV en contrôle de routine



Stabilité *Trineparib*

Essais accélérés et à long terme

- 3 lots pilotes: 17kg/lot
- Evaluation des caractéristiques :
 - chimiques : racémisation
 - physiques : polymorphisme
- Conditions de stockage:
 - essais accélérés: $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% HR $\pm 5\%$ HR. **Durée:** 6mois
 - Essais à long terme: $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, 60%HR $\pm 5\%$ HR. **Durée:** 24mois
- Période de recontrôle: 12 mois



Stabilité d'Elgys®

Essais accélérés et à long terme

- 3 lots pilotes: 25000 comprimés/lot
- Evaluation des caractéristiques :
 - pharmacotechniques: temps de dissolution, désagrégation
 - chimiques: racémisation
- Conditions de stockage:
 - essais accélérés: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 75% HR \pm 5%HR. **Durée:** 6 mois
 - essais à long terme: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 60%HR \pm 5%HR. **Durée:** 24 mois



Durée de conservation

- Aucun paramètre ne sort des spécifications prédéfinies:
 - ↳ *Trineparib et Elgys*® stable après 6 mois d'essais accélérés et 24 mois d'essais à long terme
- Durée de conservation extrapolée à 36 mois