

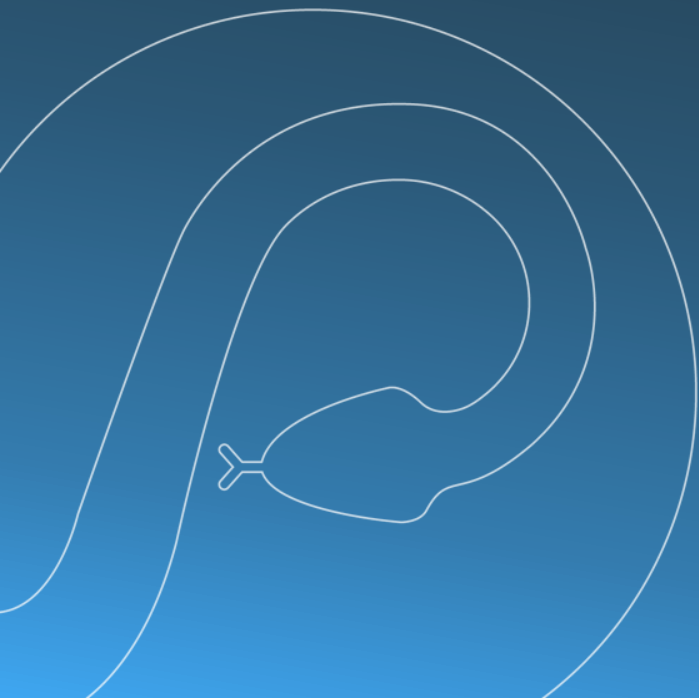


phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique



Flash-Infos médicaments
Pédiatrie

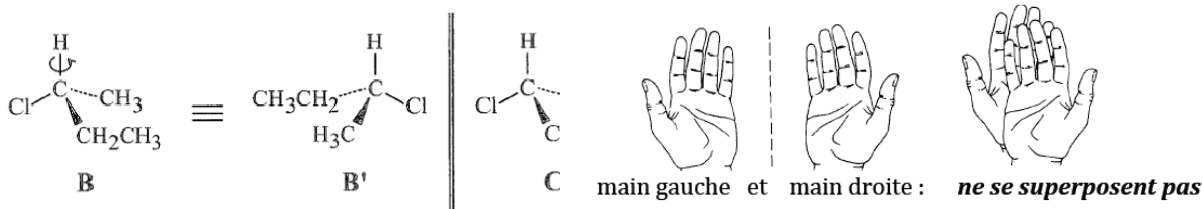
Enantiomères et médicaments



MAJ: MR 06/20

Chiralité et énantiomères

- Deux molécules qui sont **l'image miroir** l'une de l'autre et ne sont **pas superposables**, sont appelées **énantiomères**. On dit également qu'elles sont chirales.

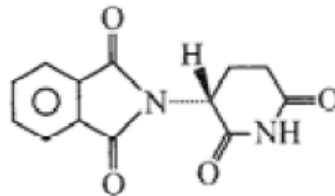


- Deux énantiomères ont **des propriétés chimiques et physicochimiques identiques** (T[°]f, T[°]eb, solubilité, densité, spectre IR, RMN et UV...)
- Par contre, deux énantiomères peuvent déclencher des **réponses physiologiques très différentes** (affinités différentes avec les récepteurs)
- Un **mélange racémique (= racémate)** est un mélange de deux énantiomères se trouvant en parties égales

Commercialisation et AMM

- **Années 1840:** découverte du principe de **chiralité** par Louis Pasteur
- **1960 scandale thalidomide:** racémate dont un des énantiomères possède l'activité sédatif et l'autre est responsable de **l'effet tératogène**. L'administration du racémate actif seul n'est pas possible étant donné la présence d'un effet **d'inversion chirale**, exposant l'organisme aux deux énantiomères

Thalidomide (sédatif, hypnotique, immunosupresseur)



R-(+): actif

S-(-): tératogène

- **Années 1990:** des nouvelles normes ont été émises par la FDA pour les médicaments chiraux. Lorsque l'industrie développe un médicament qui est un mélange racémique, elle doit réaliser des essais **de toxicité et de tératogénicité de chacun des énantiomères** et elle est encouragée à proposer l'énantiomère actif.

Stratégie marketing

- Environ la moitié des médicaments disponibles sur le marché sont des mélanges racémiques.
- Les firmes introduisent l'énantiomère sur le marché peu de temps **avant l'échéance du brevet du racémate** → éviter la compétition avec les génériques. La procédure d'enregistrement peut être simplifiée.
- Oméprazole / Esoméprazole : **Oméprazole (Antra®)** enregistré fin 1980. les firmes attendent la fin du brevet afin de pouvoir développer les génériques. Anticipation de l'entreprise en introduisant avant l'expiration du brevet, **l'ésoméprazole (Nexium®)**, énantiomère (S) de l'oméprazole.

« un coût 2 fois plus élevé pour une avancée technologique sans bénéfice clinique »



Autres exemples

- Enantiomère dont l'un a une activité plus forte que l'autre
 - **Adrénaline**: (R) est plus vasoconstricteur que (S) → meilleure fixation aux récepteurs.
 - **Citalopram**: (S) (= escitalopram) 100x plus actif que (R). 10mg escitalopram ≈ 20mg citalopram

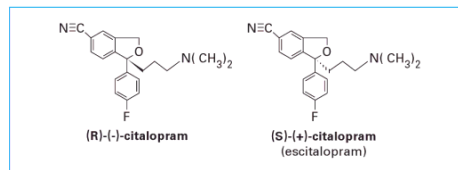
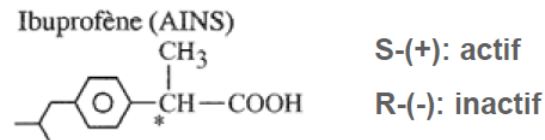


Figure 11 - Énantionères du citalopram

- Enantiomère dont l'un est inactif
 - **Ibuprofène**: action antalgique et antirhumatismale uniquement avec l'énantiomère (S). Pourtant, le racémique est utilisé, probablement parce que le (R) ibuprofène ne présente pas de toxicité. De plus une inversion chirale de l'énantiomère (R) en l'énantiomère (S) a lieu dans l'organisme.



Blockbusters: TOP 10 en 2005

9 médicaments parmi le TOP 10 possèdent un ingrédient actif avec des propriétés chirales



	Marché 2004 Ventes (\$ milliards)	Principe Actif(s)	Forme de l'ingrédient actif	Classe thérapeutique
Lipitor	\$12.0	Atorvastatin	énantiomère	Hypocholestérolémiant
Zocor	5.9	Simvastatin	énantiomère	Hypocholestérolémiant
Plavix	5.0	Clopidogrel	énantiomère	Thrombolytique
Nexium	4.8	Esomeprazole	énantiomère	Antiulcéreux
Zyprexa	4.8	Olanzapine	Achiral	Neuroleptique
Norvasc	4.8	Amlodipine	Racemate	Antihypertenseur
Seretide/Advair	4.7	Salmeterol	Racemate	Bronchodilatateur
		Fluticasone	énantiomère	Anti-inflammatoire
Erypo	4.0	Alpha-Epoetin	Protéine	Red blood cell stimulant
Ogastro	3.8	Lansoprazole	Racemate	Antiulcéreux
Effexor	3.7	Venlafaxine	Racemate	Antidépresseur
TOTAL	\$53.5			

Sales figures from IMS Health, Courtesy of C&EN, September 5, 2005, Volume 83, Number 36, pp. 49-53



phel
Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique