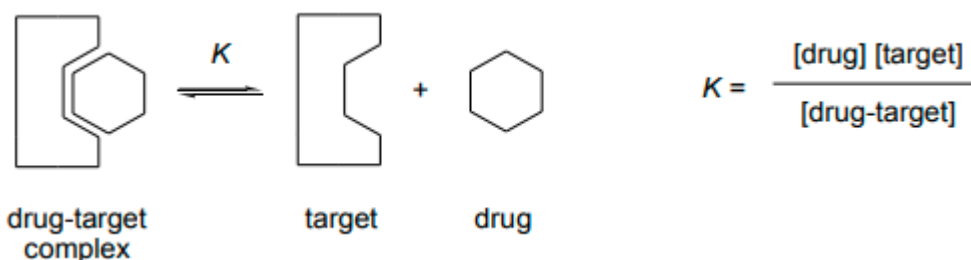


Le processus de mise sur le marché d'un médicament est dominé par le coût total de cette opération. En novembre 2014, Joseph DiMasi du Centre Tufts pour l'étude du développement des médicaments a estimé le coût de la mise sur le marché d'un médicament à 2,5 milliards de dollars US. Avec de tels coûts, il n'est guère surprenant que les programmes de découverte de médicaments aient tendance à se concentrer sur des maladies qui touchent un grand nombre de personnes. Le pourcentage de la population ou ont une forte probabilité de permettre à une organisation de récupérer ses dépenses.

Des maladies comme l'hypertension, le diabète, le cancer et la maladie d'Alzheimer attirent souvent l'attention des entreprises pharmaceutiques. La première étape d'un programme de découverte de médicaments consiste à comprendre les voies biochimiques impliquées dans la maladie. Cette tâche est effectuée par les scientifiques de la biologie moléculaire. Les voies de transmission sont contrôlées par des protéines. Le laboratoire de biologie moléculaire sélectionne finalement une protéine qui joue un rôle clé en tant que cible du médicament en question. En liant un médicament à la protéine cible, la voie de transmission sera affectée en même temps que l'état de la maladie chez le patient. La biologie moléculaire crée ensuite un test, un test qui permet de mesurer la liaison protéine-médicament. La liaison médicament-cible implique un équilibre entre le médicament et la cible. Cet équilibre est généralement quantifié comme la constante d'équilibre de dissociation, K . Une valeur plus petite pour K représente un complexe drogue-cible plus étroitement lié.



À ce stade, le programme est confié au département de chimie médicinale. Le groupe de chimie médicinale commence par la tâche de découverte du lead. De grandes collections de 1 000 000 de molécules différentes, voire plus, sont testées dans le cadre des essais. Les molécules les plus puissantes de ce dépistage préliminaire de l'activité sont appelées « hits ». Les résultats ont généralement une valeur pour K d'environ 1 μM (micromolaire). Les résultats sont filtrés pour des propriétés autres que la liaison à la cible. Les autres propriétés comprennent la capacité de diffusion à travers les membranes, l'interaction avec les processus métaboliques et la brevetabilité. Les résultats les plus prometteurs sont

promus au statut de lead. Le lead, qui a probablement été modifié et quelque peu amélioré par rapport aux résultats initiaux, peut avoir une valeur K initiale de 100 nM (nanomolaire).

Le programme passe ensuite à l'optimisation du lead, et le groupe de chimie médicinale vise à améliorer à la fois la liaison entre la cible et le médicament et l'efficacité du médicament (pharmacodynamie) ainsi que les propriétés de transport in vivo (pharmacocinétique). Ces deux objectifs sont atteints en modifiant la structure chimique d'un lead. Des modifications structurelles répétées avec un retour d'information sur les résultats de la liaison et des tests sur les animaux permettent d'obtenir un lead totalement optimisé avec un K de 10 nM ou moins. Bien que les leads soient régulièrement testés sur les animaux, ce n'est que vers la fin de l'optimisation du lead que celui-ci sera soumis à des études toxicologiques structurées sur les animaux. Ces tests sur les animaux impliquent des protocoles standardisés pour déterminer la sécurité et le devenir du médicament dans un organisme vivant. Si les résultats sont favorables, les résultats complets des tests de laboratoire et des tests sur les animaux sont compilés. L'entreprise commanditaire soumet une demande de nouveau médicament expérimental (IND) à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Si l'IND est accordé, le lead devient un nouveau médicament expérimental, plus communément appelé candidat clinique. Les essais cliniques commencent.

Essais de la phase I

Les essais de la phase I impliquent un petit nombre de patients, souvent 10 à 20 ou un peu plus. Les participants aux essais de phase I sont généralement des volontaires en bonne santé, et le but des essais de phase I est de déterminer l'innocuité du médicament ainsi que les informations pharmacocinétiques préliminaires (par exemple, la demi-vie du composé).

Les essais de la phase II

Les essais de la phase II concernent 100 à 200 patients malades. La phase II continue à tester la sécurité, mais l'efficacité du médicament devient plus importante. Le dosage devient également un point central. Les essais de phase III peuvent impliquer 1 000 patients ou plus (voire beaucoup, beaucoup plus), et des efforts sont faits pour inclure une population diversifiée dans les études.

Les essais de la phase III - IV

La sécurité et les facteurs pour des sous-populations spécifiques (par exemple, les diabétiques ou les jeunes patients) sont au centre des essais de la phase III. Les résultats

complets du projet sont envoyés à la FDA sous la forme d'une demande de nouveau médicament (NDA). Si la NDA est accordée, le candidat clinique deviendra un médicament et sera commercialisé. La surveillance de la sécurité du médicament se poursuivra et ces études post-approbation sont parfois appelées essais de phase IV.