

### Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

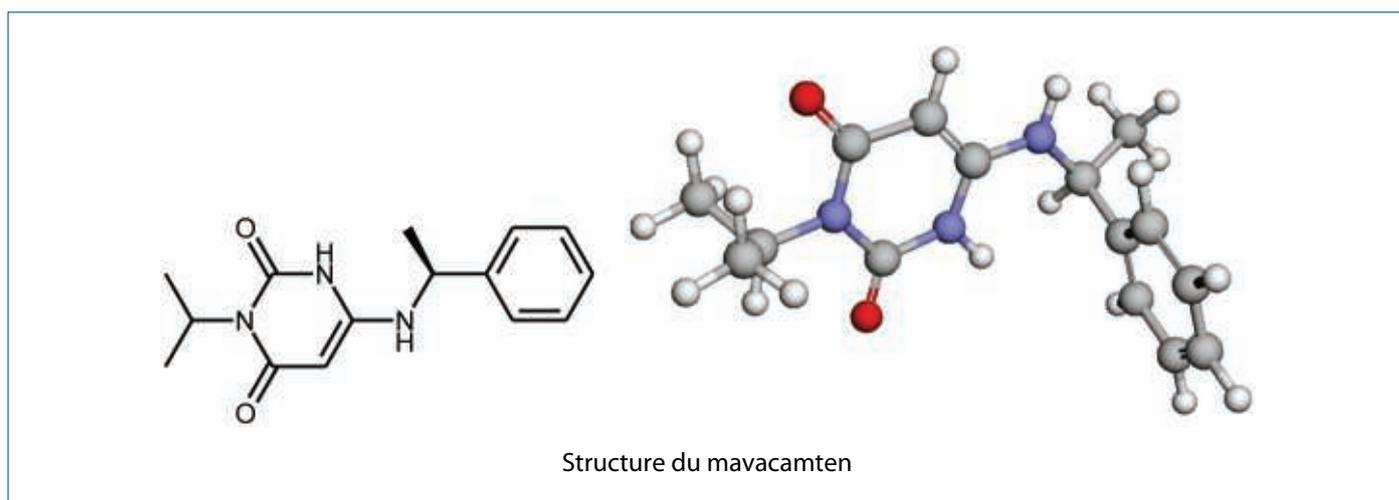
#### Bilan des approbations FDA en avril-mai 2022

Au cours de cette période, quatre nouvelles molécules de synthèse ont été approuvées. Il n'y a pas eu de nouvelle molécule d'origine biologique approuvée.

#### Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Oteseconazole	Mycovia Pharms	Infections fongiques vaginales
Mavacamten	Myokardia (BMS)	Cardiomyopathie hypertrophique
Tirzepatide	Eli Lilly and Co.	Diabète de type 2
Tapinarof	Dermavant Sciences Inc.	Psoriasis (administration topique)

Le **mavacamten** est le premier inhibiteur allostérique de la myosine cardiaque (protéine motrice du cytosquelette dans la cellule du muscle cardiaque) approuvé pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique. Les résultats des essais cliniques permettent d'espérer une avancée majeure dans ce domaine.



N° CAS : 1642288-47-8 ; nomenclature : 6-[[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-3-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2,4-dione.

\*La représentation 3D provient du site Drugbank [1] : [https://go.drugbank.com/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB14921](https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB14921)

Le **tirzepatide** est composé d'une chaîne peptidique de trente-neuf amino-acides sur laquelle est greffée une chaîne latérale comportant un acide gras à vingt carbones. C'est un agoniste dual des récepteurs de deux hormones impliquées dans le contrôle de la glycémie : GIP (« gastric inhibitory polypeptide ») et GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 »). Il est administré par voie injectable.

Un très intéressant article a été publié par les chercheurs d'Eli Lilly [2], qui résume le développement d'une nouvelle voie de synthèse à l'échelle du kilogramme utilisant une stratégie de couplage hybride de synthèse peptidique en phase solide (SPPS)/synthèse protéique en phase liquide (LPPS) pour l'assemblage de la molécule. Le procédé utilise des technologies de fabrication continue et est piloté par l'acquisition de données analytiques en temps réel. Les purifications sont effectuées par nanofiltration.

[1] Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : Wishart D.S. *et al.*, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, **2018**, 46, p. D1074-D1082, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

[2] M.O. Frederick *et al.*, Kilogram-scale GMP manufacture of Tirzepatide using a hybrid SPPS/LPPS approach with continuous manufacturing, *Org. Process Res. Dev.*, **2021**, 25, p. 1628-36, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00108>

# Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

(mai-juin 2022)

## Retraits d'AMM

En mai, dix retraits ont été prononcés contre dix insecticides à base de phosmet.

## Nouvelles autorisations

En mai, six nouvelles AMM ont été accordées à deux fongicides, deux attractifs phéromones, un insecticide et un adjuvant pour bouillie insecticide.

Les fongicides sont respectivement à base de folpet sous forme de granulés dispersables pour viticulture, et à base de prothioconazole associé à la spiroxamine sous forme de concentré émulsionnable, pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. Les phéromones, sous forme de générateur d'aérosol, sont à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle et d'acétate de (Z)-9-dodécen-1-yle en viticulture pour l'un, d'acétate de (E/Z)-8-dodécényl et de (Z)-8-dodécénol en arboriculture pour l'autre. L'insecticide est à base de téfluthrine pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. L'adjuvant est à base d'huile de sésame (CAS 8008-74-0) pour cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. En juin, l'ANSES a délivré treize nouvelles AMM à six herbicides, quatre fongicides, deux attractifs phéromones et un régulateur de croissance.

Les herbicides sont respectivement à base d'aclonifène en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; à base de napropamide associé au quinmérac en suspension concentrée pour grandes cultures ; à base de fluroxypyr-méthyl en concentré émulsionnable pour grandes cultures, cultures légumières, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; à base de clomazone en suspension de capsules aux mêmes usages ; à base de propaquizafop en concentré émulsionnable aux mêmes usages ainsi qu'en arboriculture et viticulture ; enfin à base de napropamide associé au métazachlore et au quinmérac en suspension concentrée pour grandes cultures. Deux fongicides sont à base d'azoxystrobine en suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières et de plus, pour l'un, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires ; l'un est à base de dithianon en granulés dispersables pour arboriculture ; l'autre à base de soufre en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Les deux attractifs phéromones agissant par confusion sexuelle sont respectivement, en suspension de capsules, à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yle et d'acétate de (E,Z,Z)-3,8,11-tétradécatrien-1-yle associé à l'acétate de (E,Z)-3,8-tétradécadien-1-yle.

Le régulateur de croissance est à base d'acide gibbérellique en granulés solubles dans l'eau pour cultures ornementales.

## Renouvellements et modifications d'AMM

En mai, ont été renouvelées les AMM de quatre fongicides, avec extension d'usage mineur, six herbicides et deux stimulateurs de défenses naturelles.

Les fongicides sont respectivement à base d'azoxystrobine associée au difénoconazole, à base de phosphonates de potassium, à base de prothioconazole associé au benzovindiflupyr, et à base de la souche D747 de *Bacillus amylolique-faciens ssp.plantarum*.

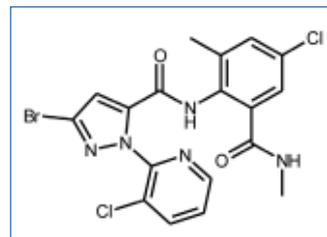
Deux des herbicides sont à base de clomazone avec extension d'usage majeur, l'un à base de bifénox avec extension d'usage mineur, l'un à base d'acide pélargonique avec extension d'usage mineur, l'un est à base de métribuzine associée à la clomazone pour renouvellement décennal ; le dernier est à base de glyphosate associé au diflufénicanil après réapprobation d'une substance active.

Les stimulateurs de défenses naturelles (ou éliciteurs) sont à base de COS-OGA avec extension d'usage mineur (COS pour chitooligosaccharides (dérivés de champignons), OGA pour oligogalacturonides (dérivés de parois végétales)).

En juin, l'AMM d'un insecticide à base de chlorantraniliprole est renouvelée avec modifications des conditions d'emploi. L'AMM d'un régulateur de croissance fongicide à base de pyraclostrobine associée à la prohexadione-calcium et au mépiquat est renouvelée avec modification des conditions d'emploi. Il en est de même d'un adjuvant pour bouillie fongicide et insecticide à base d'huile de paraffine (CAS 64742-46-7). Un fongicide à base de fludioxonil est renouvelé avec extension d'usage majeur. Un adjuvant pour bouillie de régulateur de croissance, herbicide et insecticide, à base de lécithine de soja (CAS 8002-43-5) est renouvelé pour dix ans. Un insecticide fongicide acaricide à base d'huile essentielle d'orange est renouvelé avec extension d'usage majeur. Il en est de même d'un fongicide à base de méfentrifluconazole. Un régulateur de croissance à base de forchlorfénuron est renouvelé après réapprobation de la substance active.

À ceux-là s'ajoutent un bactéricide fongicide, quatre fongicides et un insecticide, à base de levures, de moisissures (mycètes), champignons ou bactéries.

Le **chlorantraniliprole** est un puissant insecticide acaricide d'ingestion et de contact de la famille des diamides anthraniliques. Il stimule les muscles des insectes par activation des récepteurs de ryanodine, en provoquant l'épuisement des réserves de calcium des fibres musculaires, la paralysie et la mort. Ses spécialités sont commercialisées en France par Cheminova Agro.



Le chlorantraniliprole ou 3-bromo-N-[4-chloro-2-méthyl-6-(méthylcarbamoyl)phényl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide. CAS : 500008-45-7.

Pour plus d'informations : [www.sagepesticides.qc.ca/Recherche/RechercheMatiere/DisplayMatiere?MatiereActiveld=518](http://www.sagepesticides.qc.ca/Recherche/RechercheMatiere/DisplayMatiere?MatiereActiveld=518)

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) ([josette.fournier4@orange.fr](mailto:josette.fournier4@orange.fr)), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia ([jeanmarc.paris@free.fr](mailto:jeanmarc.paris@free.fr)).