

L'Actualité Chimique vous invite à un nouveau rendez-vous régulier destiné à vous informer sur les principes actifs récemment approuvés dans les domaines pharmaceutiques et phytosanitaires.

Vous y trouverez les noms des molécules, les compagnies les ayant déposées et leurs applications. Dans chaque domaine, la molécule apparaissant comme la plus originale sera commentée.

## Principes actifs pharmaceutiques

### Rappels

Les approbations par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) font référence dans le monde pharmaceutique et sont publiées le jour même sur le site Internet. Ces approbations concernent soit de nouvelles molécules, soit de nouveaux ingrédients (comme un nouveau sel d'une molécule déjà enregistrée par exemple), soit de nouveaux dosages, formulations ou combinaisons. Ce sont ces informations qui seront utilisées pour cette nouvelle rubrique.

Le marché des principes actifs est divisé en deux grandes catégories : les « petites molécules » (poids moléculaire inférieur à 1 500-2 000 Da) obtenues généralement par synthèse, et les molécules d'origine biologique (poids moléculaire élevé), obtenues par des procédés biochimiques et, dans certains cas, modifiées chimiquement.

### Nomenclature des principes actifs pharmaceutiques

La nomenclature officielle (IUPAC) conduisant à des noms longs et complexes, les molécules approuvées sont identifiées par leur « dénomination commune internationale » (DCI), plus courte (un ou deux mots) et plus facilement mémorisable. Le nom de marque, quant à lui, est propre au fabricant. Par exemple DCI : paracétamol, marque : Doliprane®.

### Approbations récentes

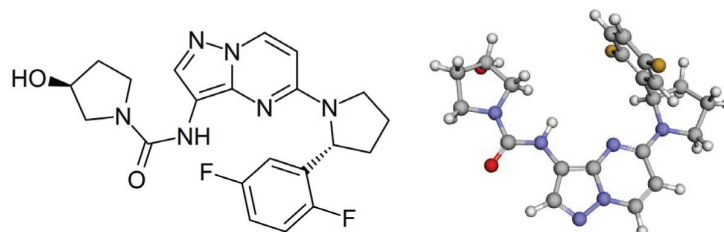
Sept nouvelles « petites » molécules et une nouvelle molécule d'origine biologique ont été approuvées en novembre 2018 par la FDA (voir tableaux ci-dessous).

#### « Petites » molécules

Principe actif	Compagnie	Indication
Lorlatinib	Pfizer Inc.	Cancer du poumon non à petites cellules
Revefenacin	Mylan Ireland Ltd	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Rifamycin	Cosmo Technologies	Antibactérien
Glasdegib	Pfizer Inc.	Leucémie aiguë myéloblastique
Larotrectinib	Loxo Oncology Inc.	Cancers
Amifampridine phosphate	Catalyst Pharms	Syndromes musculaires rares (MEMS)
Gilteritinib fumarate	Astellas	Leucémie aiguë myéloblastique

#### Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Emapalumab-LZSG	Anticorps monoclonal	Novimmune S.A.	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (maladie rare)



Structure du larotrectinib (représentation 3D issue du site Drugbank, [www.drugbank.ca/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB14723](http://www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB14723)).

Parmi ces « petites » molécules, le **larotrectinib**\* (voir figure) est le premier inhibiteur par voie orale du récepteur de la tyrosine kinase C (gène *NTRK*), qui est impliquée dans plusieurs types de cancers portant un marqueur spécifique. Il a montré un taux de réponses de 75 % (complètes ou partielles) sur des cancers variés : sarcome des tissus mous, glandes salivaires, fibrosarcome infantile, thyroïde, poumon, mélanome, côlon, cholangiocarcinome, appendice, sein et pancréas.

Le larotrectinib a été découvert et développé par la startup de biotechnologie Loxo Oncology Inc., créée en 2013 à Stamford (Connecticut, États-Unis) et qui va être acquise par Eli Lilly\*, selon une évolution devenue maintenant classique : découverte et développement d'une molécule d'intérêt, puis, suite au succès de la molécule, rachat par une « big pharma ».

\* N° CAS : 1223403-58-4 ; nom IUPAC : (3S)-N-[5-[(2R)-2-(2,5-difluorophényl)pyrrolidin-1-yl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]-3-hydroxypyrrrolidine-1-carboxamide.

\*\* <https://globenewswire.com/news-release/2019/01/07/1681072/0/en/Lilly-Announces-Agreement-To-Acquire-Loxo-Oncology.html>

# Substances actives phytopharmaceutiques

## Rappels

Comparé au domaine pharmaceutique, les informations concernant le domaine phytosanitaire sont plus difficiles à obtenir ; au contraire des essais cliniques qui sont publiés, les essais en plein champ ne sont pas divulgués. Certains produits ne sont révélés qu'au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le nombre de molécules agréées est beaucoup plus faible que celui des molécules pharmaceutiques. Il n'y a pas de nouvelle molécule chaque mois, mais des AMM concernant de nouvelles applications de molécules déjà enregistrées sont publiées régulièrement.

## Approbations récentes

Vingt et une nouvelles autorisations de mise en marché, dérogations et extensions d'usage de spécialités ont été accordées en janvier 2019 concernant des substances actives chimiques *inédites pour les usages considérés*.

## Quinze sont des spécialités actives contre les maladies des plantes

• Dix sont à base de cuivre. Quatre d'entre elles sont une forme de bouillie bordelaise dans laquelle l'acidité du sulfate de cuivre(II) est corrigée par l'addition de soude ou de chaux et dont l'une est une association avec du cymoxanil.

Une spécialité est à base de sulfate de cuivre(II) dont l'acidité est corrigée par l'ammoniaque, dit sulfate de cuivre tribasique. Le cuivre y est sous la forme de brochantite, espèce minérale de formule  $Cu_4SO_4(OH)_6$ .

Sept spécialités sont à base d'oxychlorure de cuivre, seul ou additionné d'hydroxyde de cuivre, de béalaxyl-M, ou de cymoxanil.

- Quatre sont des spécialités à base d'hydrogénocarbonate de potassium.
- Une est une association de sédaxane (voir ci-après), fludioxonil et métalaxyl-M.

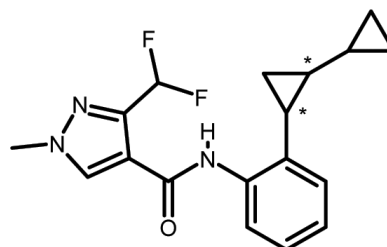
## Trois AMM concernent des insecticides

- flonicamide,
- buprofézine,
- spinétorame.

## Trois AMM sont accordées à des désherbants

- une spécialité à base de diméthachlore,
- une à base de pendiméthaline majoritaire associée au flufenacet et au diflufénicanil,
- une à base de flufenacet et diflufénicanil associés à la métribuzine.

Le nom commun de **sédaxane**\* correspond au mélange des quatre diastéréoisomères. Cette substance agit comme inhibiteur de la succinate déshydrogénase.



\* N° CAS : 874967-67-6 ; nom IUPAC : 2'-[1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluorométhyl)-1-méthylpyrazole-4-carboxanilide ; métabolismes et dégradations du sédaxane : [www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Sedaxane.pdf)

Cette rubrique est élaborée par **Josette FOURNIER, Claude MONNERET et Jean-Marc PARIS**.  
Contact : [redaction@lactualitechimique.org](mailto:redaction@lactualitechimique.org)

2018 - 2019  
**L'Année de la Chimie**  
#AnneedelaChimie #GracealaChimie