

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

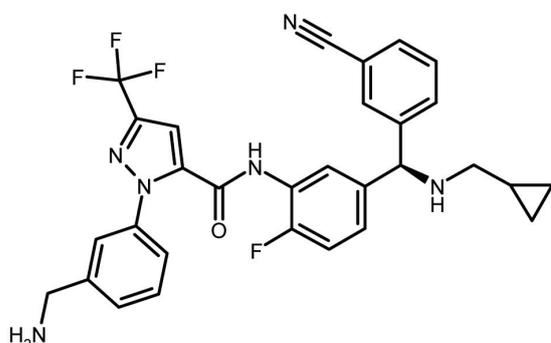
Bilan des approbations FDA d'octobre à décembre 2020

Au cours de cette période, neuf nouvelles molécules de synthèse et trois nouvelles molécules biologiques ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Remdesivir	Gilead Sciences Inc.	Infections à virus ARN
Lonafarnib	Eiger BioPharmaceuticals	Progéria/cancers
Lumasiran sodium	Alnylam® Pharmaceuticals Inc.	Hyperoxalurie type 1
Setmelanotide acetate	Rhythm Pharmaceuticals	Obésité d'origine génétique
Gallium Ga 68 PSMA-11	University of California	Imagerie PET
Berotrastat hydrochloride	BioCryst	Angio-œdème héréditaire
Tirbanibulin	Almirall	Kératose actinique
Relugolix	Myovant Sciences	Léiomyome utérin ou cancer de la prostate
Vibegron	Urovant Sciences	Vessie hyperactive

Le **berotrastat** est utilisé pour traiter une maladie rare due à une mutation génétique conduisant à des œdèmes provoqués par un excès de bradykinine. Il agit par inhibition d'interactions



Structure du berotrastat. N° CAS: 1809010-50-1 (base)/1809010-52-3 (chlorhydrate); nom IUPAC: 1-[3-(aminométhyl)phényl]phényl]-N-(5-((R)-(3-cyanophényl))[(cyclopropylméthyl)amino]méthyl)-2-fluorophényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide. La représentation 3D provient du site DrugBank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB15982).

protéine-protéine dans le système kallikréine-kinine, limitant ainsi la concentration de bradykinine circulante. Cette petite molécule est une alternative intéressante aux traitements précédents : extraits enzymatiques ou anticorps monoclonal. Le **remdesivir** ayant démontré une activité sur certains virus à ARN a été testé sur des patients atteints de la COVID-19. Après examen des résultats des études cliniques, l'OMS ne recommande pas son administration aux patients COVID-19 (novembre 2020).

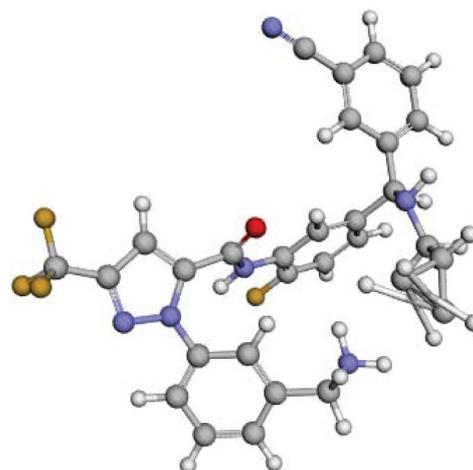
Le **lumasiran** est un ARN interférent, une nouvelle famille de molécules actives (cf. *L'Act. Chim.* n° 450, avril 2020, p. 34), qui empêche les cellules de produire des protéines anormales.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Atoltivimab/Odesivimab/Maftivimab	Anticorps monoclonaux	Regeneron Pharmaceuticals	Infection à virus Ebola
Naxitamab-ggqk	Anticorps monoclonal	Y-mAbs Therapeutics Inc.	Neuroblastome
Margetuximab-cmkb	Anticorps monoclonal	MacroGenics Inc.	Cancer du sein HER2-positif

L'**atoltivimab/odesivimab/maftivimab** est une combinaison à doses fixes de trois anticorps monoclonaux efficace sur les infections à virus Ebola pour lesquelles il n'existait précédemment aucun traitement.

⁽¹⁾ DrugBank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart 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>



Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Le *Bulletin* du mois de janvier de l'ANSES appelle l'attention sur de nouvelles modalités de dépôt des dossiers de demande d'AMM conformes à l'arrêté du 11 décembre dernier (JORF du 17 décembre).

La modification des AMM prévue pour les produits à base de métalaxyl-M est suspendue à une décision de la position européenne en cours de discussion.

Les dates limites pour la vente et la distribution de produits à base de spirodiclofène, retiré du marché le 7 décembre, de fenugrec et de zéta-cyperméthrine sont fixées respectivement au 31 janvier, 30 avril et 1^{er} juin 2021.

Cinq retraits d'AMM, treize nouvelles autorisations et dix modifications d'autorisation concernent des produits d'usage professionnel. Une seule nouvelle AMM est délivrée pour un produit d'usage amateur, herbicide, à base d'acide pélargonique, utilisable en arboriculture, cultures ornementales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, et dans les zones non agricoles.

Retraits

Les retraits d'AMM concernent quatre produits à base de spirodiclofène insecticide-acaricide et un fongicide à base d'azoxystrobine.

Nouvelles autorisations

Les nouvelles AMM sont délivrées à trois insecticides, un insecticide-acaricide, un attractif phéromone, trois fongicides, quatre régulateurs de croissance et un herbicide.

Un insecticide est à base de chlorantraniliprole en suspension concentrée pour zone non agricole ; deux sont des produits d'origine biologique (à base d'un champignon *Paecilomyces fumosoroseus* en suspension concentrée huileuse pour cultures légumières et ornementales et à base de *Bacillus thuringiensis* sous forme de poudre mouillable utilisable en arboriculture, viticulture, cultures légumières, plantes à parfum, médicinales, aromatiques et condimentaires). L'insecticide-acaricide est de l'huile essentielle d'orange en microémulsion pour cultures légumières. L'attractif est un mélange d'acétates de (E,Z)-2,13-octadécadien-1-yle et de (E,Z)-3,13-octadécadiényle. Les fongicides sont à base de phosphonates de potassium (concentré soluble pour cultures légumières), de difénoconazole (concentré émulsionnable pour toutes cultures), et d'azoxystrobine associée au tébuconazole (suspension concentrée pour grandes cultures et cultures légumières).

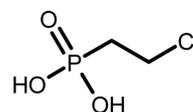
Les régulateurs de croissance sont pour l'un de l'huile essentielle d'orange (pour nébulisation en cultures légumières),

deux sont à base d'éthéphon en concentré soluble (l'un pour grandes cultures et cultures légumières, l'autre pour l'arboriculture, cultures légumières et ornementales et plantes à parfum, aromatiques et condimentaires), le quatrième est à base de prohexadione-calcium (en suspension concentrée huileuse pour grandes cultures). L'herbicide est à base de quizalofop-P-éthyl en concentré émulsionnable pour tous usages professionnels.

Modifications d'AMM

Toutes les modifications d'AMM sont pour des produits professionnels et concernent un régulateur de croissance à base de chlorure de chlorméquat pour extension d'usage mineur, un adjuvant pour bouillies à base d'huile de soja éthoxylée après renouvellement décennal, un attractif à base de phéromones de lépidoptères agissant par confusion sexuelle pour extension d'usage mineur, un fongicide à base de tébuconazole après renouvellement décennal. Six sont des herbicides, à base de métamitron pour extension d'usage mineur, de métazachlore et clomazone après renouvellement décennal ; trois font l'objet de modifications des conditions d'emploi et sont respectivement à base de picolinafène, de rimsulfuron et de diméthachlore.

L'**éthéphon** a été introduit en 1967 par Amchem Products Inc. Il est commercialisé en France par Bayer, Phyteurop et SFP. Ce produit systémique, qui pénètre dans la plante, est préparé par réaction du trichlorure de phosphore sur l'oxyde d'éthylène. En solutions de pH > 4, il se décompose en libérant de l'éthylène qui accélère le mûrissement des fruits, induit la floraison et stimule la croissance de rameaux latéraux chez de nombreuses espèces ornementales telles qu'azalées, roses et géraniums. Son mode d'action biochimique reste obscur.



L'éthéphon est le nom commun de l'acide 2-chloroéthylphosphonique. N° CAS : RN 16672-87-0.

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), 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).

Congrès SCF2021

28 - 30 juin 2021

Cité des Congrès de Nantes

Chimie, Lumière, Couleur

Week-end Grand Public
au Muséum de Nantes : 26-27 juin 2021

www.scf2021.fr | contact@scf2021.fr

- Ouverture des inscriptions fin novembre 2020
- Date limite de soumission : 15 février 2021