

## UEI 51 – Recherche et Pré-développement du principe actif (100H)

Présentation aux étudiants de la démarche souhaitée pour le travail personnel encadré (TPE)

### Découvrir des molécules bioactives originales

20h

#### **Modélisation moléculaire (3h) CL**

- L'objectif du cours est une introduction aux techniques de modélisation moléculaire utilisées dans la conception rationnelle de principes actifs. Après un bref rappel de théorie (mécanique moléculaire, champ de force, mécanique quantique), l'accent sera mis sur la recherche de la conformation active d'un médicament. Nous aborderons pour cela les notions de docking / scoring, criblage virtuel, conception de novo, dans le cadre d'une stratégie basée sur la structure de la cible puis évoquerons la mise en oeuvre de modèles prédictifs de l'activité de composés inconnus (études QSAR).

#### **Synthèse, hémisynthèse, synthèse enzymatique (7h) JMR, PM**

- Rappels sur les principes de base de la pharmacomodulation. Approches possibles pour l'obtention et l'amélioration d'un IPA. Notions de Drug Design.

#### **Obtention de molécules d'origine naturelle par sélection d'organismes et fractionnement bioguidé (5h) JFB**

- Découvrir des molécules nouvelles à partir d'organismes vivants suppose : 1. d'être capable de sélectionner les organismes producteurs ; 2. de pouvoir isoler et identifier le produit responsable de l'activité. Ce cours expose les concepts et les stratégies qui permettent actuellement d'atteindre ces objectifs.

#### **Obtention de cellules et d'organismes sources innovants par génie génétique (3h) CR**

- Actuellement, le nombre de protéines humaines recombinées testées en thérapeutique humaine (toutes cellules productrices confondues) est de l'ordre de 250. Si l'on compte les vecteurs et produits de thérapie génique ainsi que les cellules destinées à la thérapie cellulaire, le nombre total de produits biotechnologiques en essais cliniques avoisine 350.
- PLAN : I - Étapes du génie génétique  
II - Vecteurs de clonage et cellules hôtes  
III - Vecteurs d'expression plasmidiens comportant un puissant promoteur ajustable  
IV - Vecteurs d'expression plasmidiens portant le promoteur tardif de T7

#### **Anticorps thérapeutiques (2h) SB**

- Anticorps monoclonaux obtenus par la technique d'hybridation somatique (rappels)
- Différents formats d'anticorps galéniques
- Fragments d'anticorps (Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv...)
- Anticorps chimériques, anticorps humanisés, anticorps bispécifiques, anticorps couplés à un agent actif (drogue, toxine, radioisotope...), anticorps humains obtenus par phage display, anticorps humains obtenus chez l'animal transgénique

### Identifier des molécules

8h

#### **Méthodes spectrales 3h PM**

- Bases théoriques de la RMN, de l'IR et de la SM et applications

#### **Cas des produits de synthèse 3h PM**

- Exemples types d'élucidation structurale de petites molécules

#### **Cas des produits d'extraction 2h JFB**

- Vérifier que le produit réactionnel que l'on obtient est bien celui que l'on attend est une chose. Identifier une molécule totalement inconnue que l'on vient d'extraire en est une autre. Ce cours, basé sur des exemples concrets, donne les clés de cette compétence.

**Préformuler un IPA (Ingrédient Pharmaceutique Actif) AB****7h****Stratégie de développement d'une préparation galénique à partir d'un IPA insoluble dans l'eau**

- étude de solubilité, choix de cosolvants,
- microémulsions,
- complexes d'inclusion (cyclodextrine),
- microencapsulation.

**Evaluer le potentiel pharmacologique et toxicologique d'une molécule nouvelle 30h****Pharmacologie expérimentale 14h CBD, FL, JYP**

- méthodologie de recherche en Pharmacologie
- Pharmacologie de sécurité
- méthodes utilisant les cultures cellulaires
- les animaux de laboratoires
- méthodes in-vivo : médicaments psychotropes, screening
- techniques utilisant les organes isolés
- méthode d'électrophysiologie cellulaire
- techniques de biologie moléculaire
- méthodes d'étude cellulaire (FACS,...)

**Toxicologie 7h CO**

- chronologie des études non cliniques
- intérêts et limites des méthodes alternatives en toxicologie
- toxicité cutanée et oculaire
- études de mutagénicité
- études de carcinogénicité
- études de toxicité sur la fertilité et le développement

**Maîtrise de l'efficacité et de la sécurité du médicament 9h MLB**

- introduction - bilan sous forme de quizz sur le métabolisme des médicaments
- agents thérapeutiques à faible potentialité toxicologique (soft drugs)
- conception des prodrogues - définitions, élévation de la lipophilie, augmentation de l'hydrophilie, illustrations
- conception des bioprécurseurs - définition, illustrations
- concepts d'encapsulation et de vectorisation

**Produire industriellement un IPA****25h****Contraintes réglementaires et environnementales 2h MLB**

- Cette intervention a pour but d'aborder de façon générale puis concrète l'ensemble des contraintes imposées par les législations nationale (Afssaps, CSP, Pharmacopée Fr.), européenne (EMA, Eudralex, Pharmacopée Eur.) et mondiale (OMS, ICH) pour la production d'IPAs et la conception des locaux de production.

**Adaptation des voies d'accès 8h MD**

- 1- Généralités
- 2- Choix de la méthode de synthèse (Passage de la synthèse du laboratoire à la synthèse industrielle, analyse rétrosynthétique, optimisation de la synthèse industrielle...)
- 3- Impuretés  
Critères de définition des impuretés  
Définitions et illustrations  
Cas des solvants résiduels
- 4- Exemples d'application

**Production de biomasses :****- fermentations 6h CSN**

Différentes techniques de fermentation en fonction des types de microorganismes et du produit obtenu (cellules, métabolites secondaires...) ainsi que la technique du fermenteur en lui-même seront abordées. L'enseignement s'appuie sur des exemples concrets de chaînes de production avec des applications plus particulièrement dans le domaine des produits d'origine fongique.

- **Comment cultiver les cellules animales ? 1h CR**

*Plus fragiles que leurs sœurs microbiennes, les cellules animales constituent de précieuses sources de protéines, telles que les anticorps monoclonaux. Leur culture en masse demande du doigté et des procédés mêlant technologies de pointe et connaissances fondamentales sur le fonctionnement cellulaire.*

- **PLAN :** I - Extensification ou intensification ?

II- Eviter l'apoptose

III - Perfectionnements en cours (micro porteurs poreux sur lesquels les cellules sont immobilisées)

**Chimie extractive industrielle 8h OG**

- *Cet enseignement présente les questions à se poser et les réponses à apporter afin de réaliser le traitement de matières premières (végétales, animales, productions de micro-organismes et cellules) en vue de l'obtention d'un IPA. Pour cela, sont abordées :*

- *les bases de la mise au point des procédés de séparation/purification/mise en forme des IPA d'origine naturelle*

- *les méthodes de transposition au stade industriel des procédés développés au laboratoire (scale-up, stades pilotes)*

- *les manières d'optimiser de façon raisonnée ces procédés selon les contraintes inhérentes à la production industrielle.*

**Travail personnel encadré (TPE)**

**10h**

**Liste des intervenants**

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| Jean-François Biard      | <b>JFB</b> |
| Aurélié Billon           | <b>AB</b>  |
| Stéphane Birklé          | <b>SB</b>  |
| Christine Bobin Dubigeon | <b>CBD</b> |
| Muriel Duflos            | <b>MD</b>  |
| Olivier Grovel           | <b>OG</b>  |
| François Lang            | <b>FL</b>  |
| Marc Le Borgne           | <b>MLB</b> |
| Cédric Logé              | <b>CL</b>  |
| Pascal Marchand          | <b>PM</b>  |
| Christophe Olivier       | <b>CO</b>  |
| Jean-Yves Petit          | <b>JYP</b> |
| Jean-Michel Robert       | <b>JMR</b> |
| Christos Roussakis       | <b>CR</b>  |
| Claire Sallenave-Namont  | <b>CSN</b> |