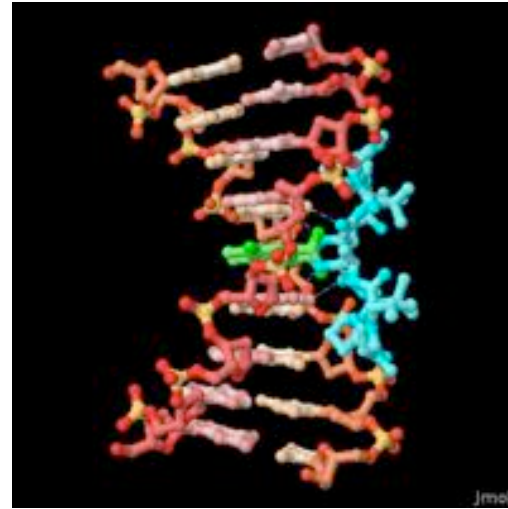
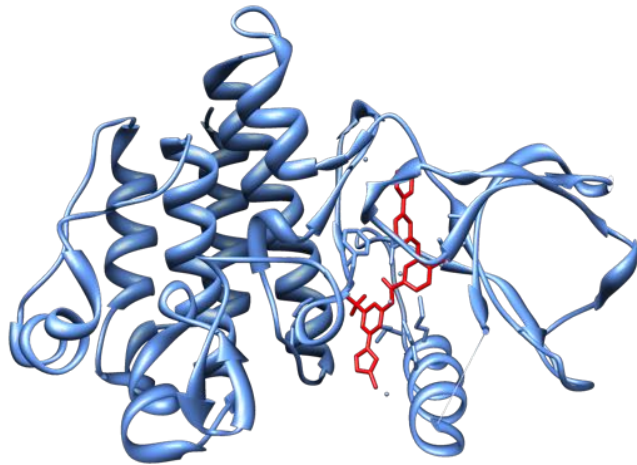


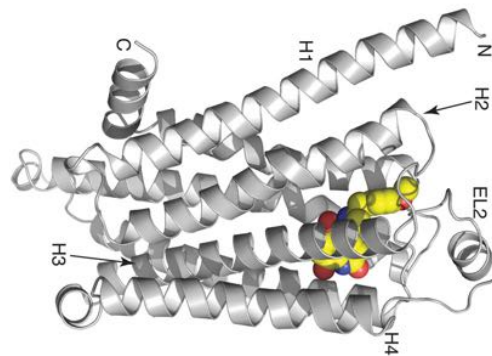
INTRODUCTION AUX SCIENCES BIOPHARMACEUTIQUES

BPS 2510





Chap.3 : Pharmacodynamies et Pharmacocinétiques



La Pharmacodynamie

- Le rôle de la chimie médicinale est de conceptualiser et de synthétiser des nouvelles drogues.
- Il est donc important de connaître la macromolécule ciblée par l'agent thérapeutique et comprendre **comment l'interaction entre agent et macromolécule donne un effet biologique.**
- **La pharmacodynamie** est l'étude des mécanismes par lesquels un agent bioactif entraîne un effet biologique ou thérapeutique.

La Pharmacodynamie

- Les agents sont en général de petites molécules qui vont se lier qu'à une zone bien défini de la biomolécule pour agir

→ site d'ancrage ou site de liaison .

- Donc la forme d'un agent est important → **maximisation de l'ancrage**.
- Cependant la fixation de l'agent sur une biomolécule ne suffit pas à entraîner une réponse biologique. Il faut les fonctionnalités adéquates.

La Pharmacocinétique

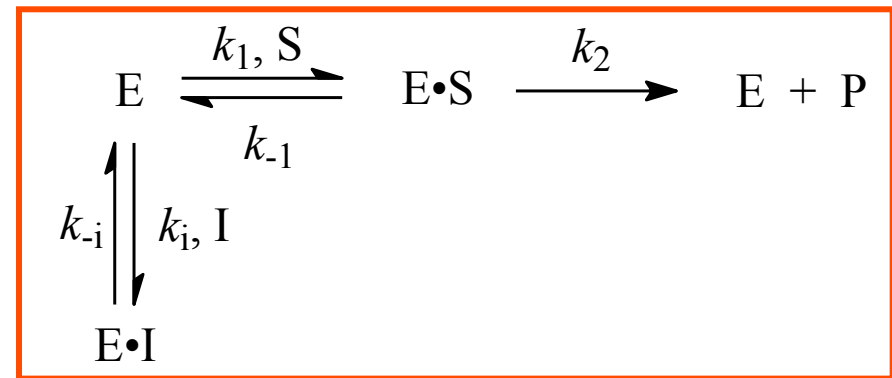
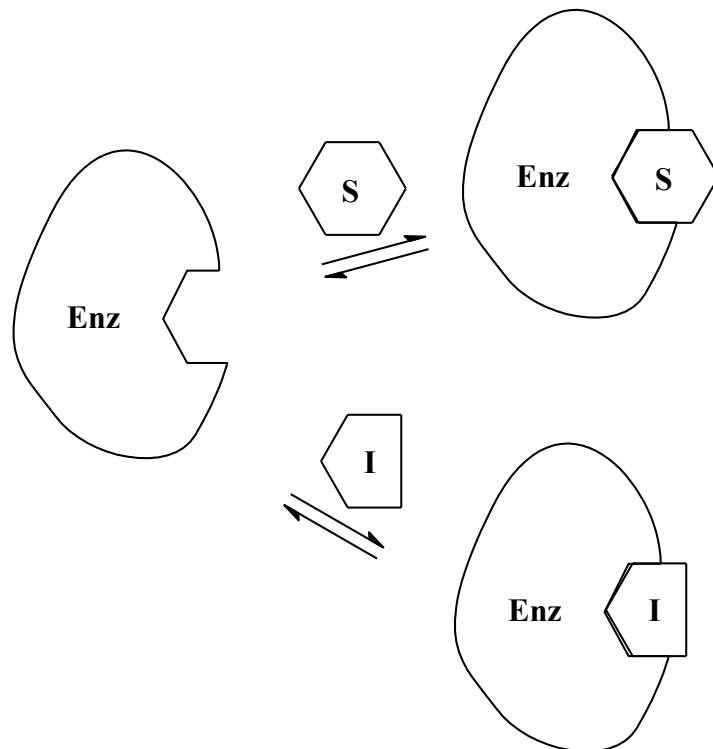
- **La pharmacodynamie** permet de conceptualiser un agent qui se liera de façon efficace à la biomolécule ciblée et qui agira avec.
- Cependant un bon agent peut être inefficace quand on arrive aux tests *in vivo*. in vivo cellulaire ou dans un vivant
- Il est aussi important de penser à la manière d'acheminer l'agent à notre cible → pharmacocinétique.

Enzyme, cible thérapeutique

- Rappel : La plus part des cibles thérapeutiques sont des protéines dont fait partie **les enzymes (catalyseurs biologiques)**.
- Dans le cas où c'est une enzyme qui est la cible thérapeutique, le but de l'agent sera de diminuer ou d'empêcher l'activité catalytique de cette enzyme → **inhibiteur d'enzyme**.
- Il existe plusieurs types d'inhibiteurs d'enzyme :
 - réversible ou irréversible ;
 - compétitif, incompétitif et non compétitif.

Inhibition compétitive

- Lors d'une **inhibition compétitive**, la liaison de l'inhibiteur, à l'enzyme, empêche la liaison du substrat.



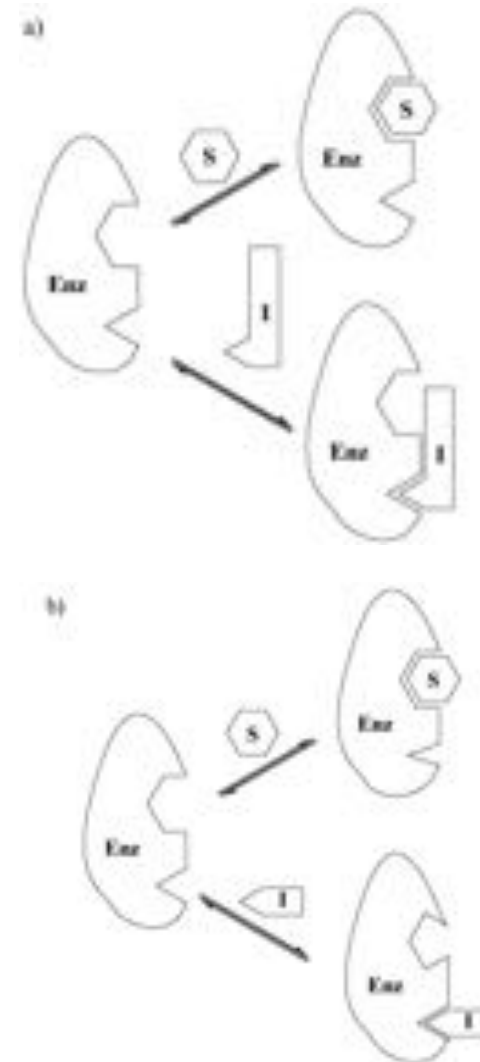
Inhibition compétitive alternative

- La liaison de l'inhibiteur, près du site actif, empêche la liaison du substrat par

_____.

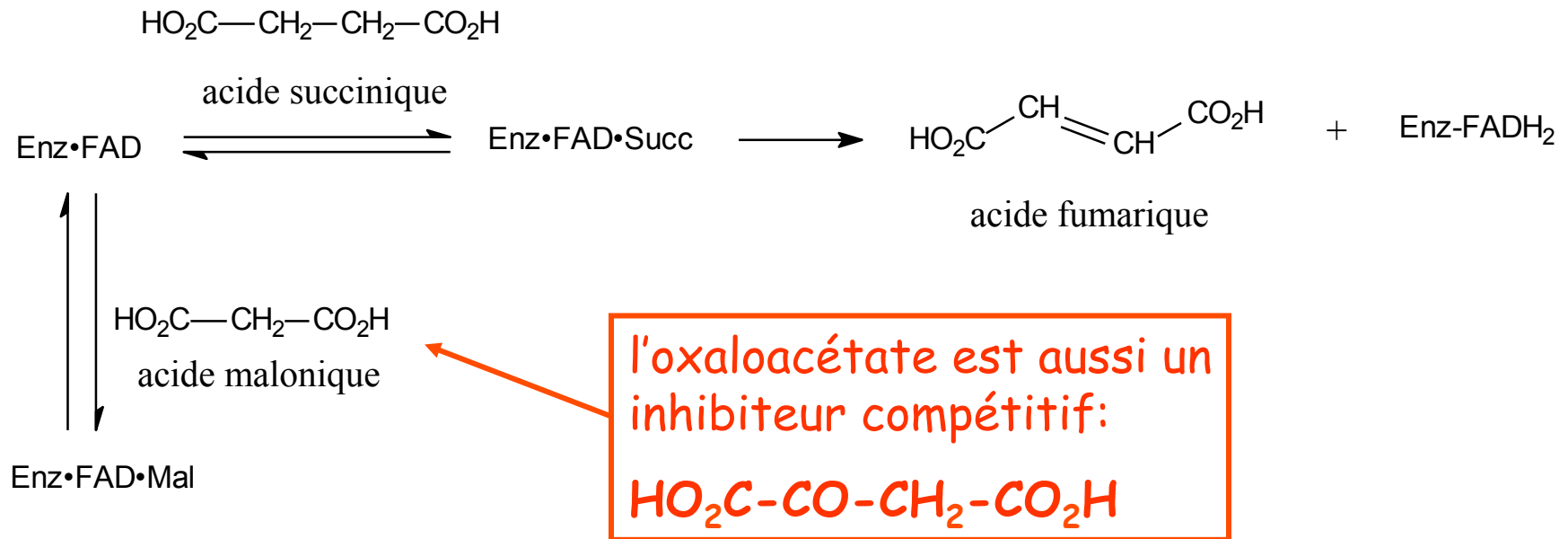
- La liaison de l'inhibiteur, près du site actif, induit un

qui empêche la liaison du substrat.



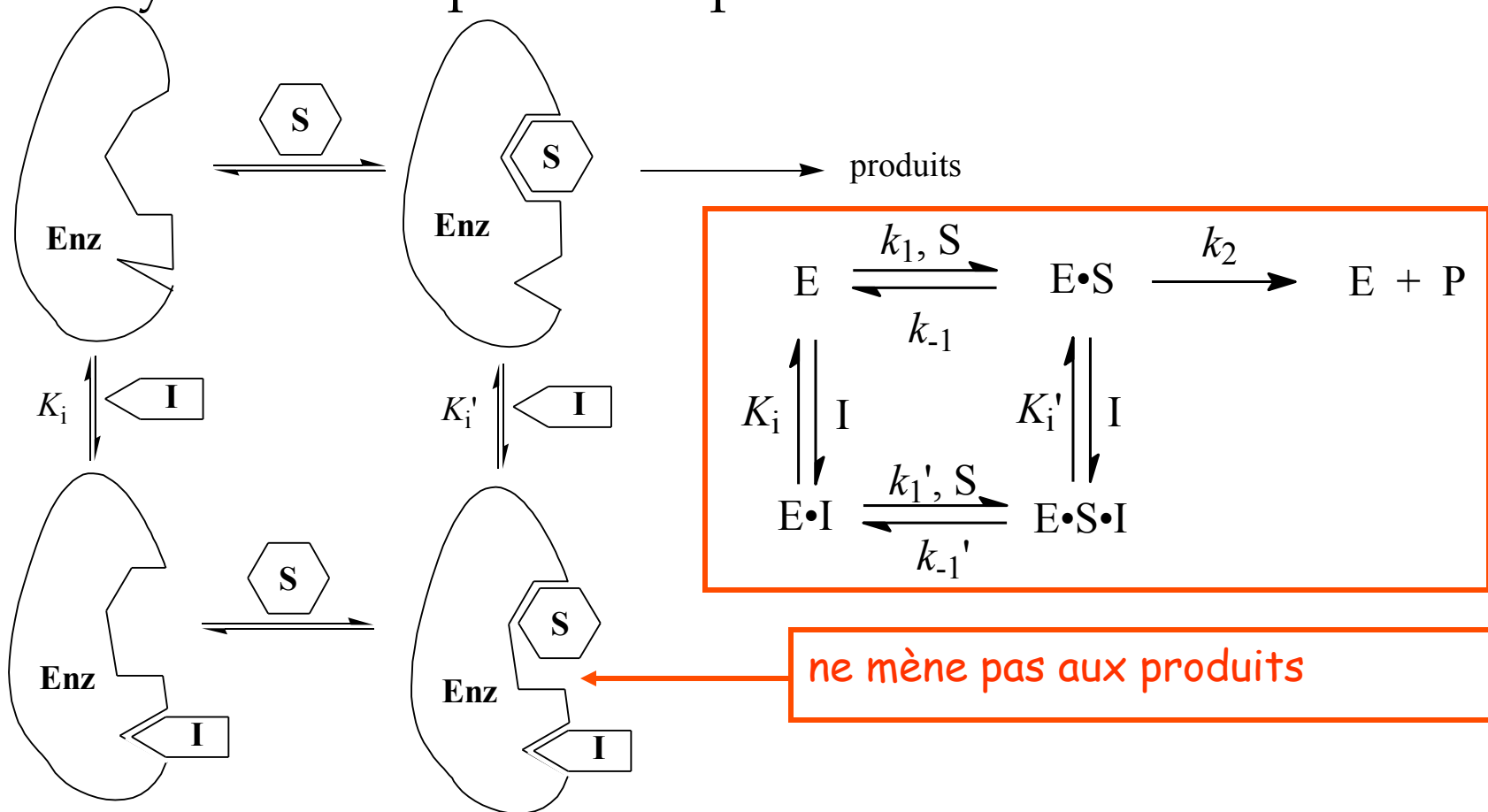
Inhibition compétitive

- Ex. : L'acide malonique ressemble à l'acide succinique et inhibe la déshydrogénase de succinate lors de sa liaison.



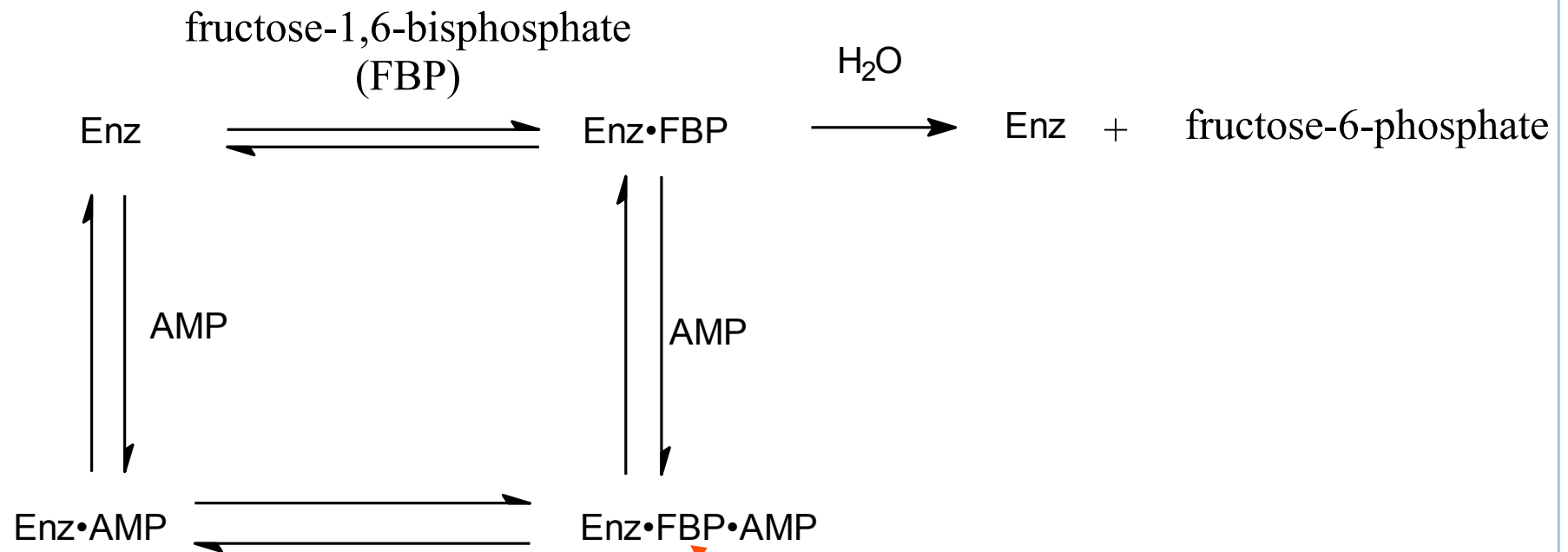
Inhibition non-compétitive

- Lors de l'inhibition non-compétitive, l'inhibiteur est lié par l'enzyme libre et par le complexe E•S.



Inhibition non-compétitive

- ex. : Inhibition de la bisphosphatase de fructose par l'AMP



ne mène pas aux produits

Inhibition et état de transition

- Les enzymes effectuent la catalyse en stabilisant l'état de transition d'une réaction ; alors elles ont beaucoup d'affinité pour des **analogues d'état de transition**.
- Des analogues d'état de transition donne souvent de l'inhibition lente car l'enzyme doit ajuster sa conformation comme elle le ferait lors de la catalyse.
- Un bon point de départ pour faire un agent actif d'une enzyme est de faire un mime de l'état de transition.

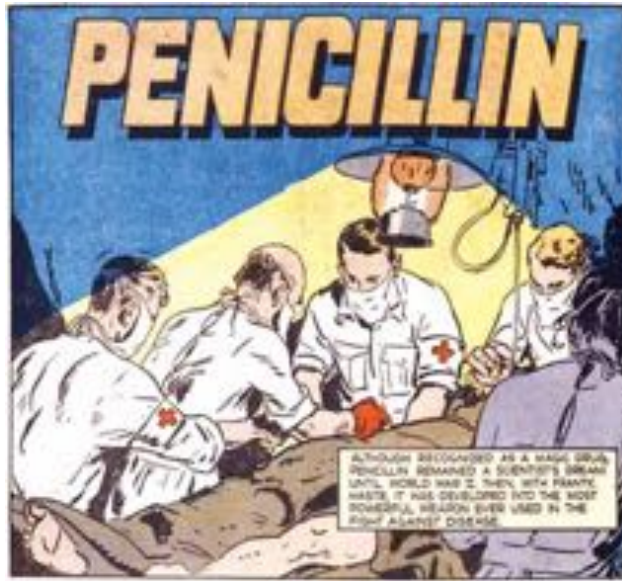
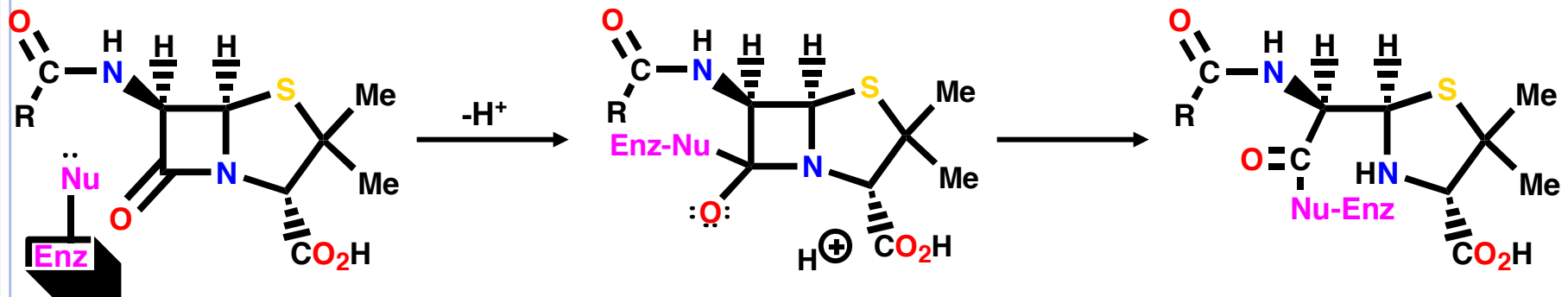
Inhibition irréversible

- Les inhibiteurs irréversibles agissent en proportions stœchiométriques avec l'enzyme.
- Ils **se lient de façon covalente** avec l'enzyme.
- Il existe 2 types d'inhibiteurs irréversibles :
 - Réactifs du site actif
 - Inhibiteurs basés sur le mécanisme (substrats « suicide »)
- **Les inhibiteurs suicide** sont activés par l'enzyme.



Inhibition irréversible

- Ex. : Mode d'action des pénicillines



Récepteur, cible thérapeutique

- **Les récepteurs et leurs messagers chimiques** sont essentiels pour la communication cellulaire au sein du corps → Bon fonctionnement du corps
- Une perturbation au sein de ce système de récepteurs peut entraîner de nombreuses maladies.
ex. : dépression, problème de cœur, fatigue musculaire, schizophrénie, ...
- Les **2 plus grandes perturbations** au niveau des récepteurs sont :
 - libération d'un trop gros nombre de messagers ;
 - libération d'un nombre insuffisant de messagers.

Agoniste et Antagoniste

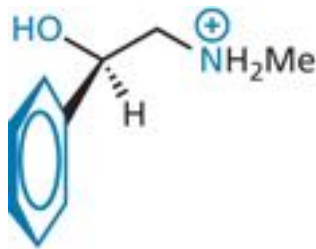
- **Les agonistes** sont des molécules qui miment les messagers naturels et activent les récepteurs.
- **Les antagonistes** sont des molécules qui bloquent les récepteurs.
- Les antagonistes se lient en général sur le site de fixation des récepteurs sans activer ces derniers.
- La fixation d'un antagonistes empêche le messenger naturel de venir se fixer.

Design d'un agoniste

- Un agoniste joue le même rôle que le messenger naturel pour un récepteur.
- *En connaissant la manière qu'interagit le messenger avec le récepteur, on peut conceptualiser une molécule agoniste.*
- Un agoniste doit avoir les caractéristiques suivantes :
 - le bon nombre de groupes de fixation ;
 - les groupes de fixation doivent avoir la bonne orientation ;
 - l'agoniste doit avoir la bonne taille pour se fixer sur le récepteur.

Design d'un agoniste

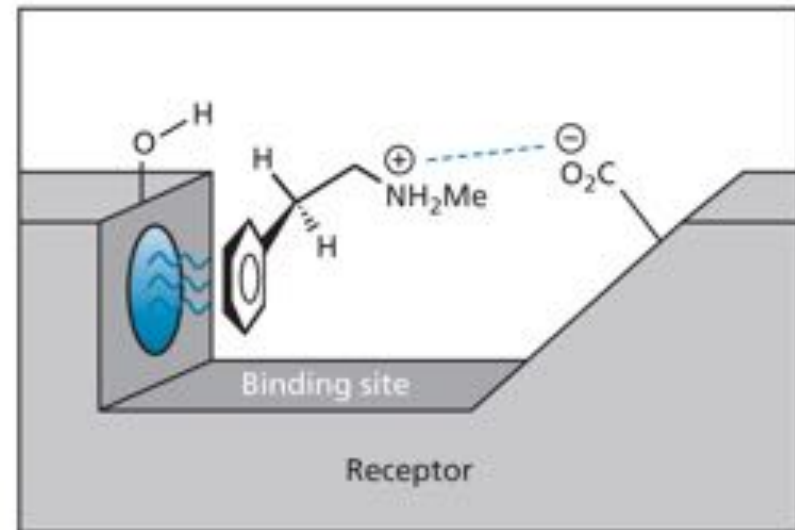
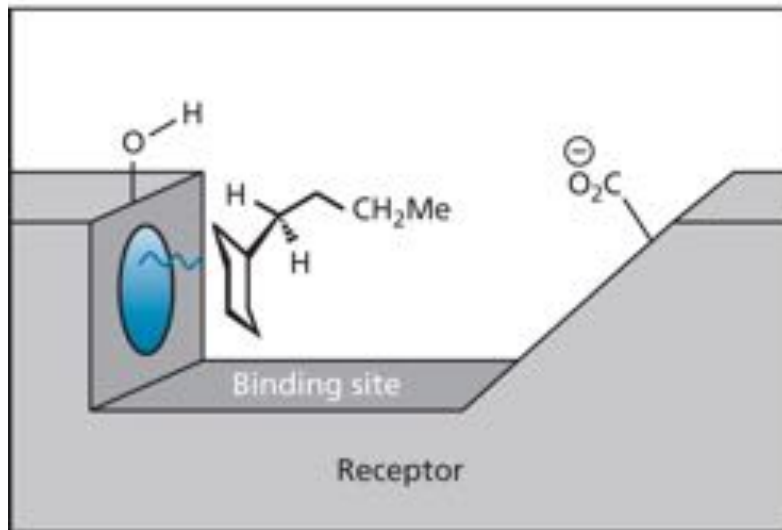
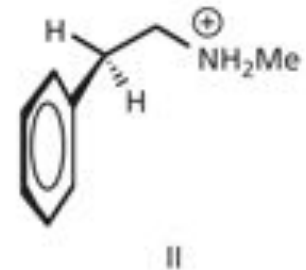
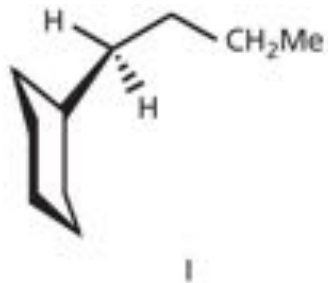
- En connaissant la structure du messenger naturel et les groupes fonctionnels importants pour la fixation, on peut avoir une idée de la structure potentiel d'un agoniste.



Hypothetical neurotransmitter

- remplacer OH par NH2
- rigidification: lié le H au NH2Me par un cycle
- remplacer cycle par chaine carbonnée (interactions pi)
- interactions de vanderwall pour cycle

Design d'un agoniste

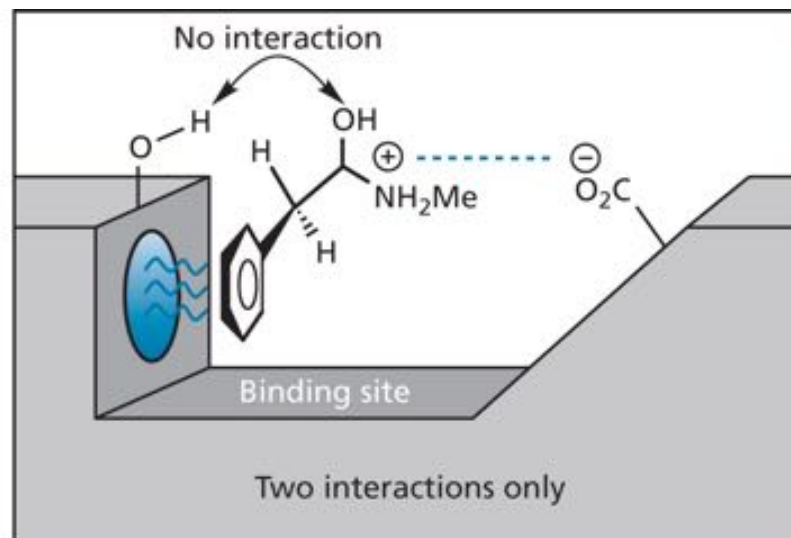
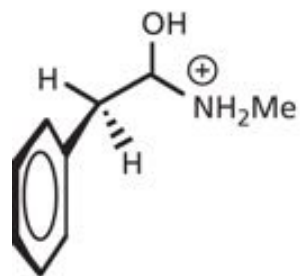
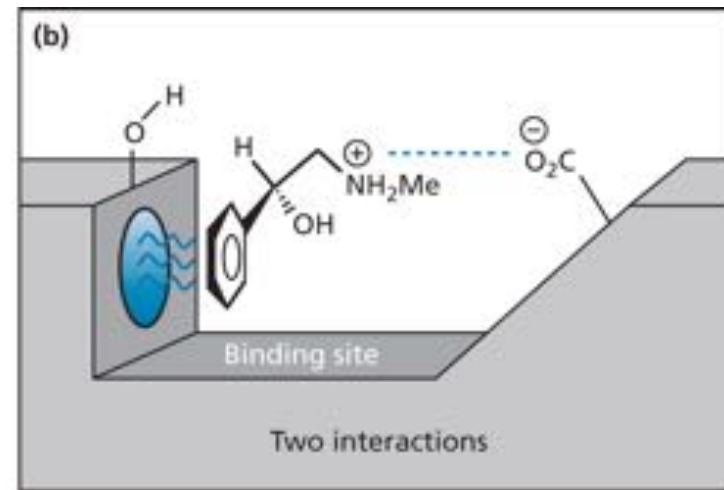
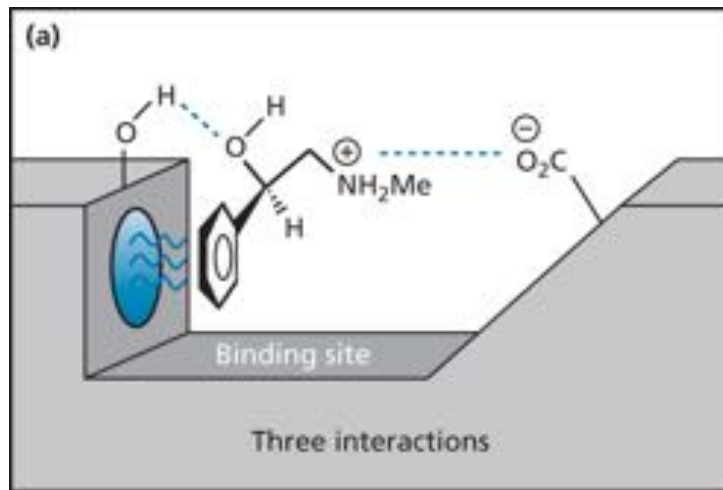


meilleur (garde les deux interactions)

Design d'un agoniste

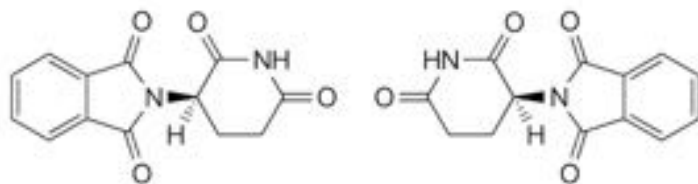
- Il ne suffit pas qu'un agent puisse faire le même nombre et les mêmes types d'interactions que les messagers naturels pour être fonctionnel.
- L'orientation des groupes de fixation est tout autant important → interaction simultanée des groupes.
- La plus part des messagers naturels sont chiraux car les récepteurs sont chiraux (fait à partir d'acides aminés chiraux)

Design d'un agoniste



Design d'un agoniste

- Dans le cas d'un agent chiral, souvent c'est un seul des énantiomères qui est actif. L'autre n'a aucun effet. De nombreux médicaments sont des mélanges racémiques
- Cependant il peut arriver que l'énantiomère dit inactif agit d'une autre manière et entraîne des réactions secondaires ex. : La thalidomide.



R-(+)-Thalidomide

S-(-)-Thalidomide

produit Allemand; molécule a propriétés contre la grippe; pas assez de profits; antinauséaux; recommandé au femmes enceintes = enfants nés avec mal formation; mélange racémique; le R modifie l'adn

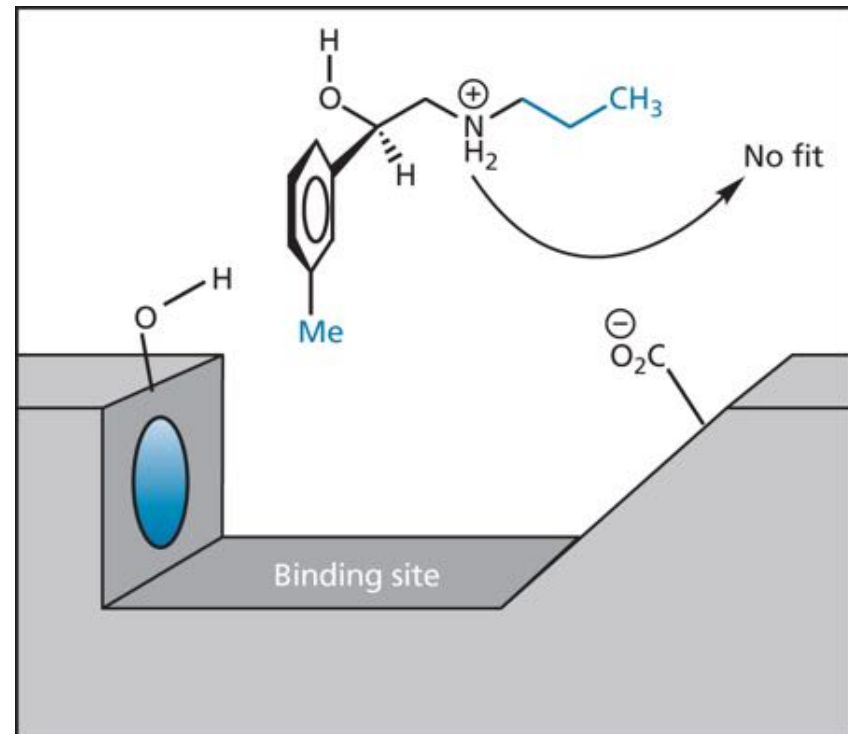
Nature Reviews | Cancer



- C'est pour cela que la chimie médicinale se focalise de plus en plus sur les synthèses énantiosélectives.

Design d'un agoniste

- La taille d'un agent est également essentielle à sa fixation sur le récepteur → il faut que ça « fit ».

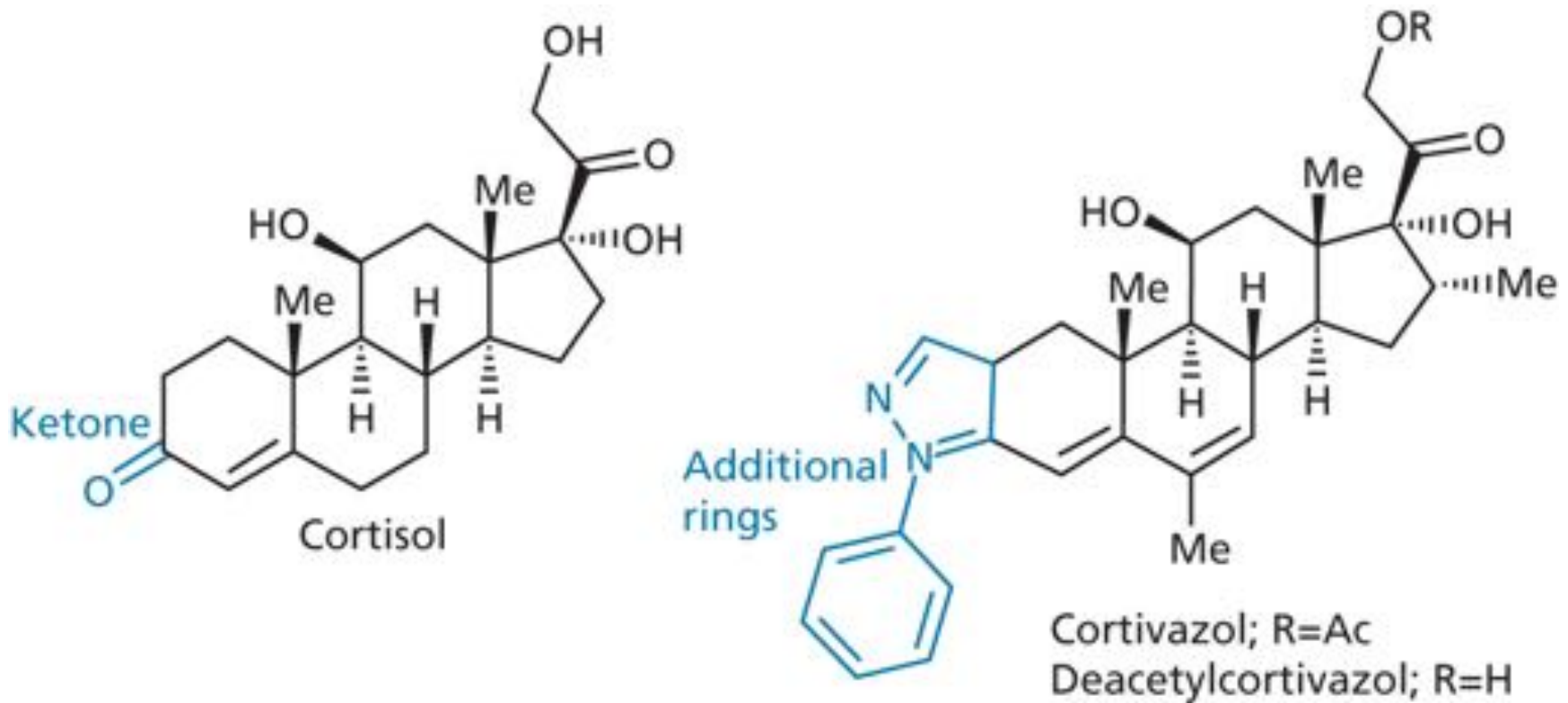


Design d'un agoniste

- Le design des groupes de fixation, l'orientation et la taille d'un agent en se basant sur le messenger naturelle est **un *design rationnel***.
- Mais de nombreux médicaments n'ont pas du tout la même forme qu'un messenger naturel mais ils fonctionnent entant qu'agoniste.
- D'autres types d'interactions peuvent se créer dans le site de fixation d'un récepteur. (recherche d'interactions avec d'autres acides aminés du site)

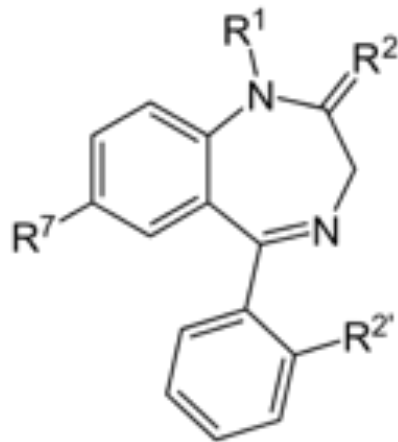
Design d'un agoniste

- Agonistes pour récepteur glucocorticoïde :



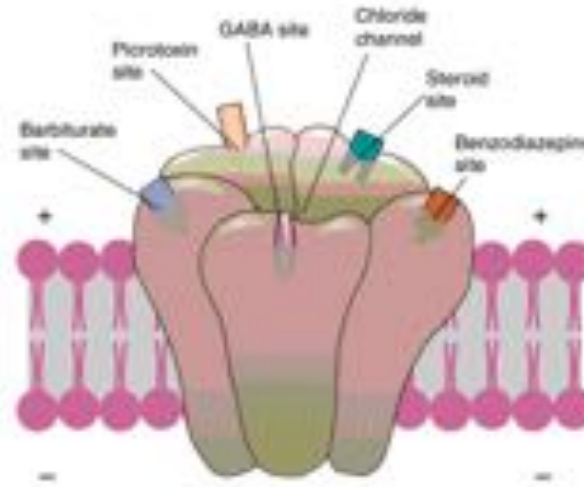
Design d'un agoniste

- Un agent thérapeutique peut être un agoniste sans interagir avec le site de fixation du récepteur.
- Il peut agir au niveau du site allostérique.
ex. : les benzodiazepines (domaine du sommeil)



► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites

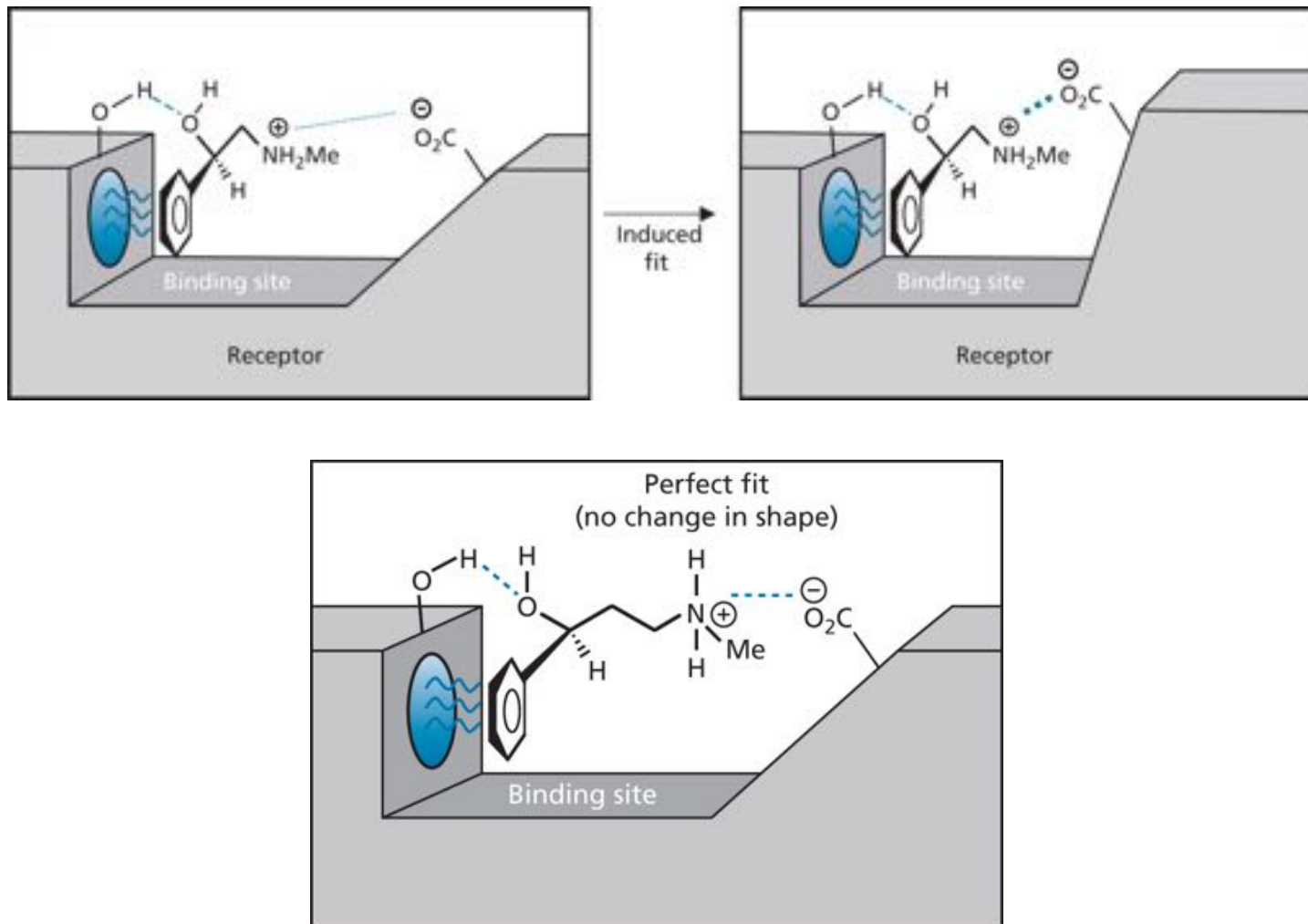
on peut lier les récepteurs sur les autres sous unités ou stimuler le GABA



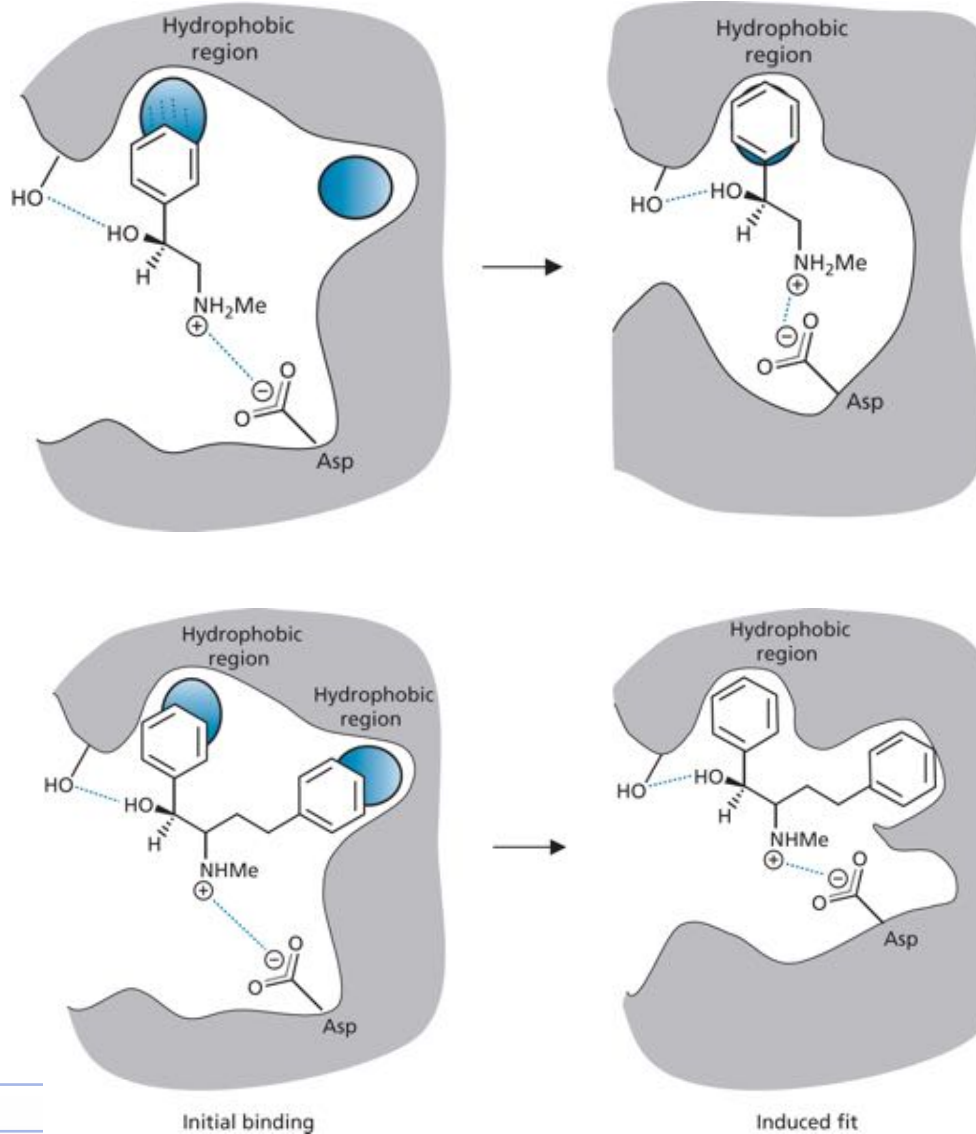
Design d'un antagoniste

- *Rappel* : **Un antagoniste** est un agent thérapeutique qui se fixera sur le récepteur sans l'activer. Il permet une régulation dans le cas d'une trop grande concentration de messagers.
- Il existe plusieurs manières de conceptualiser un antagoniste mais celui le plus rationnel est de créer une molécule adéquate pour se fixer sur le récepteur mais en se faisant :
 - il n'entraîne pas le changement de forme pour l'activation ;
 - il entraîne un changement de forme complètement différente de la forme active.

Design d'un antagoniste

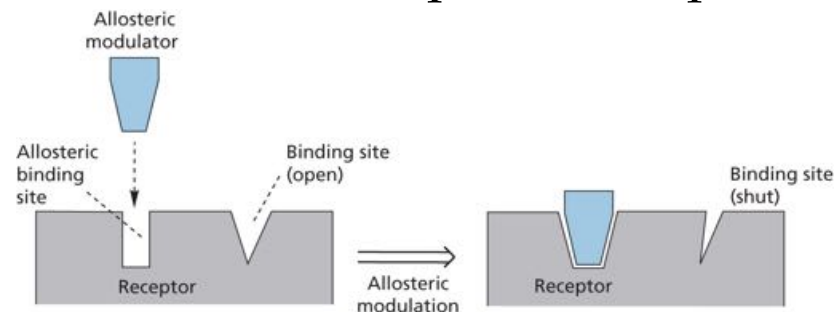


Design d'un antagoniste

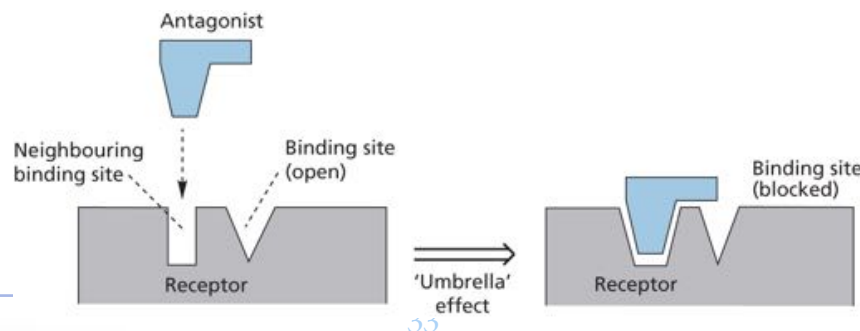


Design d'un antagoniste

- Un antagoniste n'est pas obligé d'agir au niveau du site de fixation pour avoir l'effet voulu.
- Un antagoniste peut :
 - se fixer sur un site allostérique du récepteur



- se fixer sur un site proche du site de fixation et recouvrir le site de fixation → effet du parapluie



Design d'un agent pour récepteur

- Que ce soit pour le concept d'un agoniste ou d'un antagoniste, l'important est de **bien connaître comment fonctionne le récepteur avec le messenger naturel** (endroit de fixation, interactions messenger-récepteur,...)
- Avant, la seule manière de créer des agonistes ou des antagonistes était de faire une série de molécules et les tester → affiner la structure par essaie/erreur.
- Maintenant avec **l'ingénierie génétique, la cristallographie, la modélisation**, le design peut être très rationalisé.

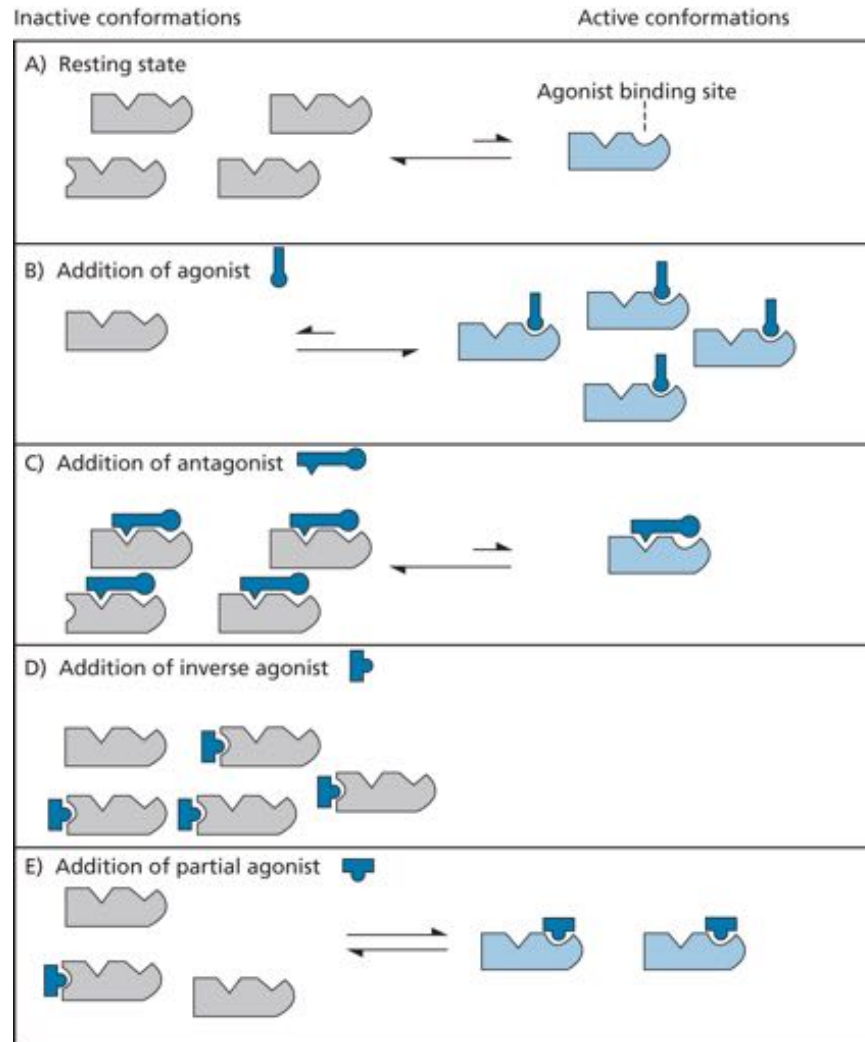
Agonistes partiels

- Certaines molécules peuvent entraîner une réponse biologique du récepteur mais pas aussi intense que dans le cas du messenger → **agonistes partiels**.
- Un agoniste partiel peut s'expliquer de 3 manières :
 - l'agent se lie au site de fixation mais le changement de conformation ne donne pas une activité optimale. → ex. : canaux ioniques
 - l'agent peut se fixer à 2 régions du récepteur, une région agoniste et l'autre antagoniste. La réponse sera donc le résultat du nombre de forme active et inactive. → ex. : la cimétidine (médicament anti-ulcère)
 - l'agent en se fixant au site de liaison peut entraîner 2 formes du récepteur, active et inactive.

Agonistes inverses

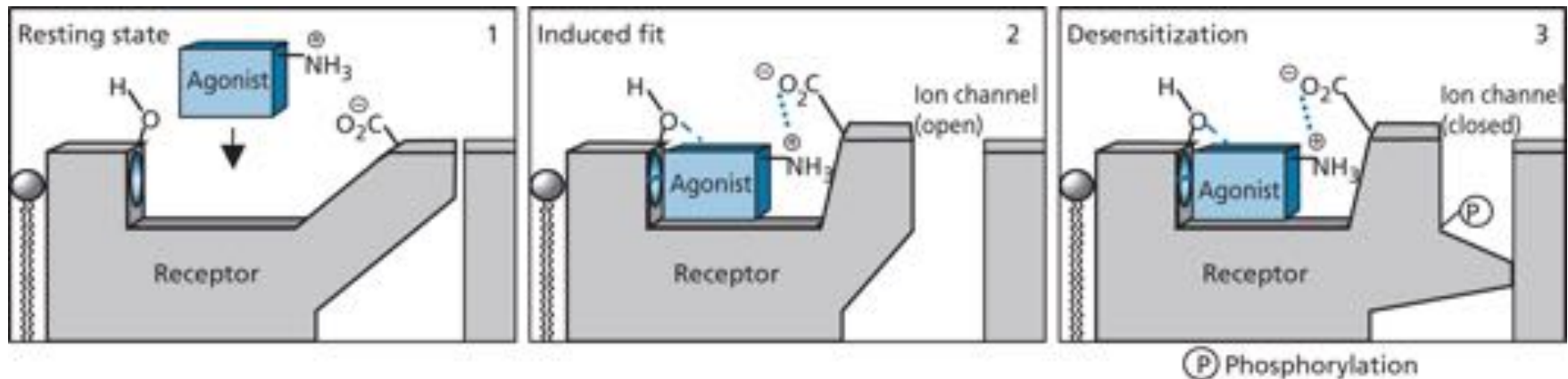
- De nombreux récepteurs montrent une activité sans qu'il y ait de messenger → **activité intrinsèque**
- Cette activité s'expliquerait par le fait que le récepteur n'est pas dans une conformation fixe. Il est en équilibre entre la forme active et les formes inactives.
- **Un agoniste inverse** va se fixer sur une des formes inactives du récepteur et la stabiliser. En se faisant l'équilibre sera déplacée vers les formes inactives.

Équilibres conformationnels et activité



Sensibilisation et désensibilisation

- Il peut arriver que l'agent thérapeutique à long terme ne donne plus les résultats escomptés → **désensibilisation**.
- Un agoniste peut devenir à long terme un antagoniste.
ex. : canaux ioniques (phosphorylation)



Sensibilisation et désensibilisation

- Si un récepteur est continuellement sous forme active par l'agoniste, la cellule régulera cette activité en produisant moins de récepteur.
- Au contraire, si on a un antagoniste fortement lié, la cellule va réguler l'activité en produisant plus de récepteur → **sensibilisation.**
- *L'idéal pour un agent thérapeutique visant les récepteurs, c'est de se fixer, jouer son rôle et partir.*

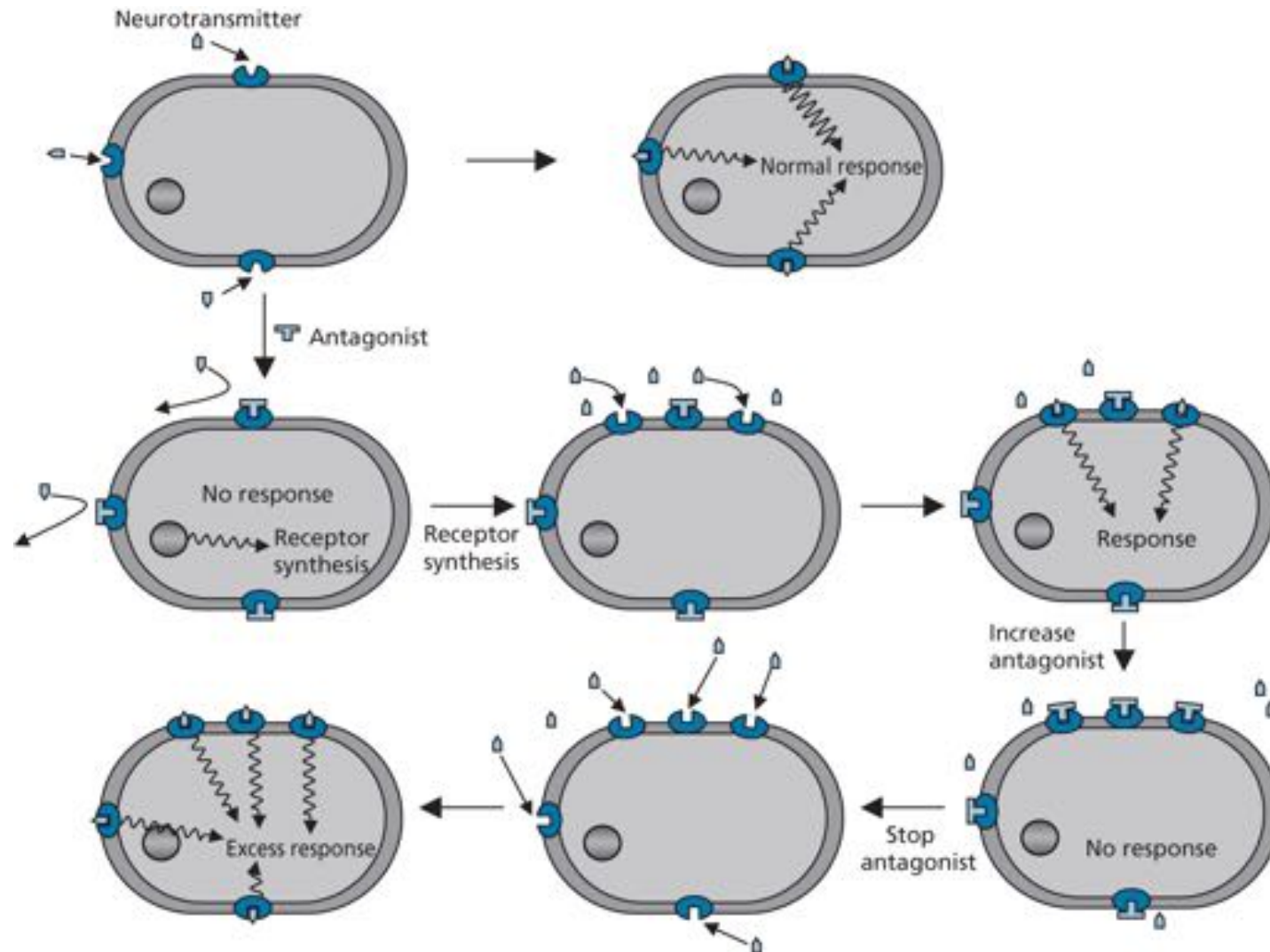
Tolérance et dépendance

- *Rappel* : Un antagoniste se liant fortement peut entraîner une production d'un plus grand nombre de récepteurs.
- Ce phénomène est à l'origine des 2 phénomènes que sont la **tolérance** et la **dépendance** aux médicaments.
- Lors de la prise régulière d'un médicament, il arrive qu'il faut augmenter la dose pour obtenir l'effet escompté → tolérance.
- Le phénomène de tolérance peut s'expliquer par le fait que la cellule produit plus de récepteur donc demande plus d'antagonistes pour réguler l'activité.

Tolérance et dépendance

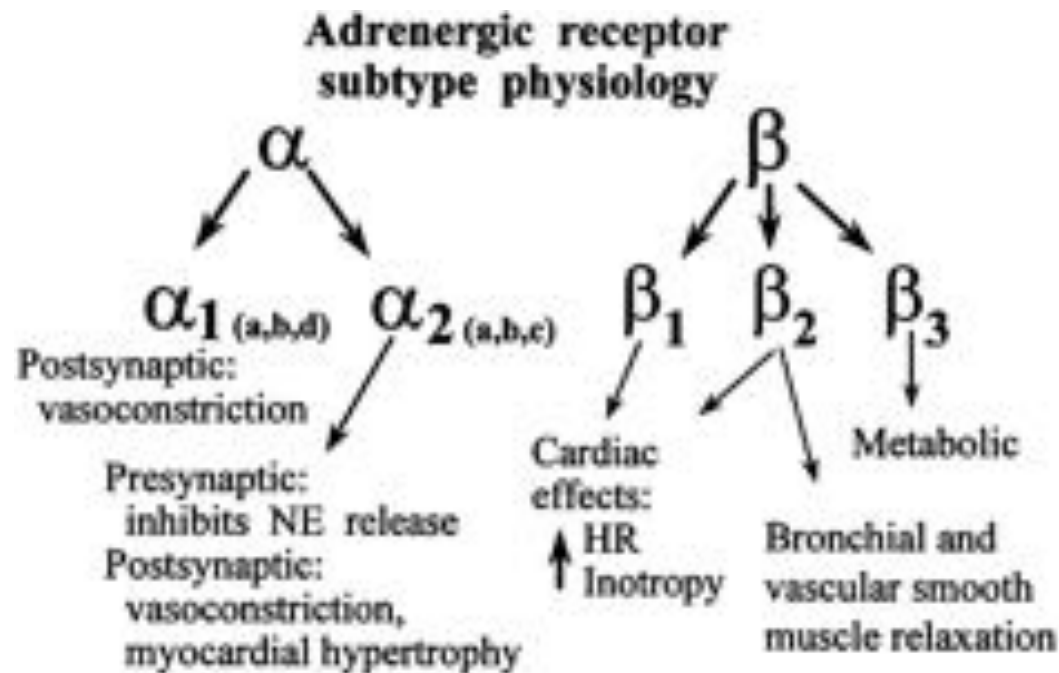
- En arrêtant un médicament, la cellule prend du temps à se réadapter et donc contient toujours plus de récepteurs que normal.
- Cette présence d'excès de récepteurs rend la cellule très sensible aux signaux → **sensation de sevrage.**
- Pour éviter cette sensation, le patient aura tendance à vouloir reprendre le médicament → dépendance.

Tolérance et dépendance



Types de récepteurs

- Les récepteurs pour un même messager ne sont pas tous identiques.
- Il y a différents types et sous-types de récepteur dont la distribution varie selon les organes et les tissus → **sélectivité** des médicaments.



Évaluation des agents pour les récepteurs

- L'évaluation d'un agoniste ou d'un antagoniste se fait selon 3 critères :
 - Son affinité avec le récepteur (K_d et IC_{50}) : énergies intermoléculaires entre l'agent et le récepteur ;
 - Son efficacité : l'effet maximal que l'on peut obtenir ;
 - Son pouvoir actif : l'effet obtenue à une concentration donnée, souvent déterminé par l' EC_{50} . Plus l' EC_{50} est petit, plus l'agent est efficace.

ADN/ARN, cible thérapeutique

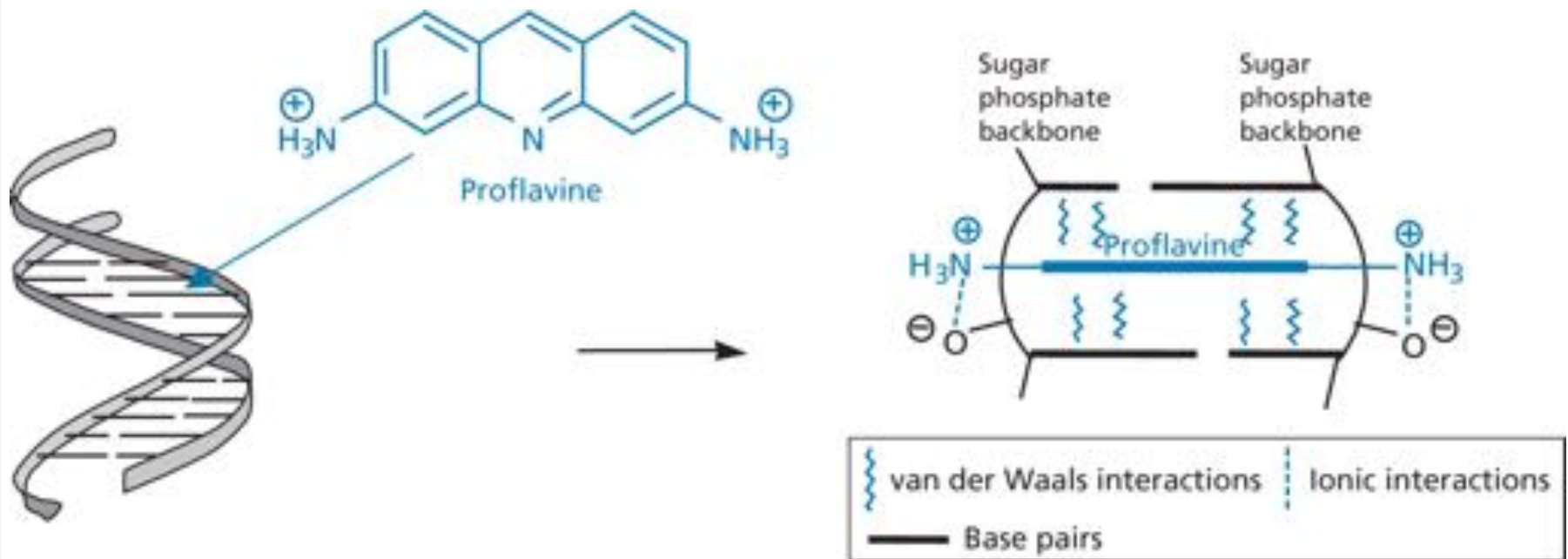
- Bien que la majorité des médicaments visent les protéines, il y a de plus en plus de médicaments développés pour interagir avec les acides nucléiques.
ex. : thérapie contre le cancer ou antibactérienne
- Au niveau de l'ADN, les agents actifs peuvent être classés dans une des catégories suivantes :
 - Agents intercalants ;
 - Poison pour la topoisomerase ;
 - Agents alkylants ;
 - Agents brisant la chaîne ;
 - Agents entraînant la fin de chaîne.

Agent intercalant

- **Les agents intercalants** sont des molécules planaires ou heteroaromatiques qui s'intercalent entre deux paires de bases.
- Une fois l'agent fixé au sein de l'ADN, il peut empêcher la réplication ou la transcription ce qui peut entraîner la mort cellulaire.
- ex. : Proflavine, Dactinomycine, Doxorubicine, Bleomycine

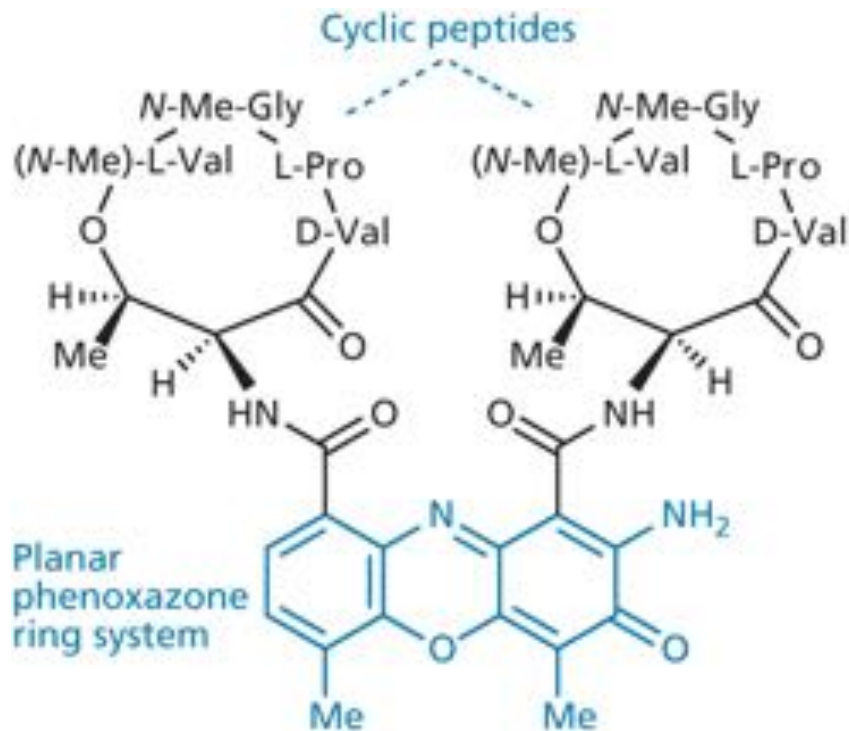
Agent intercalant

Proflavine

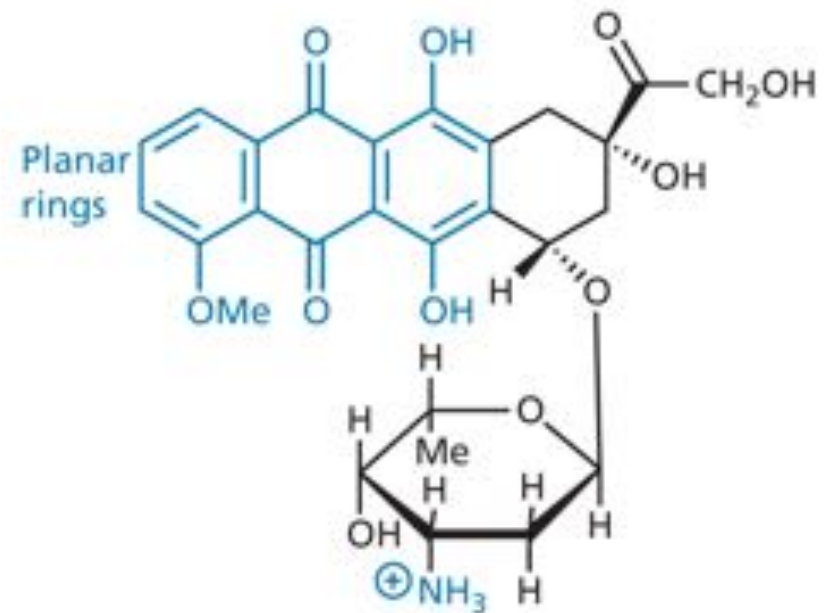


Agent intercalant

Doxorubicin



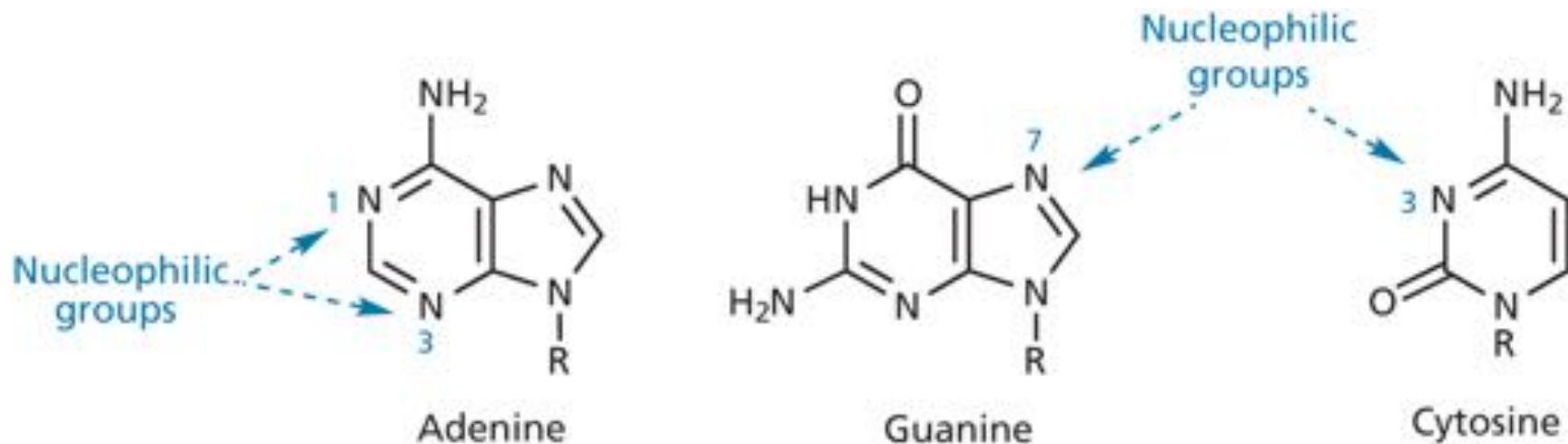
Dactinomycin



Doxorubicin

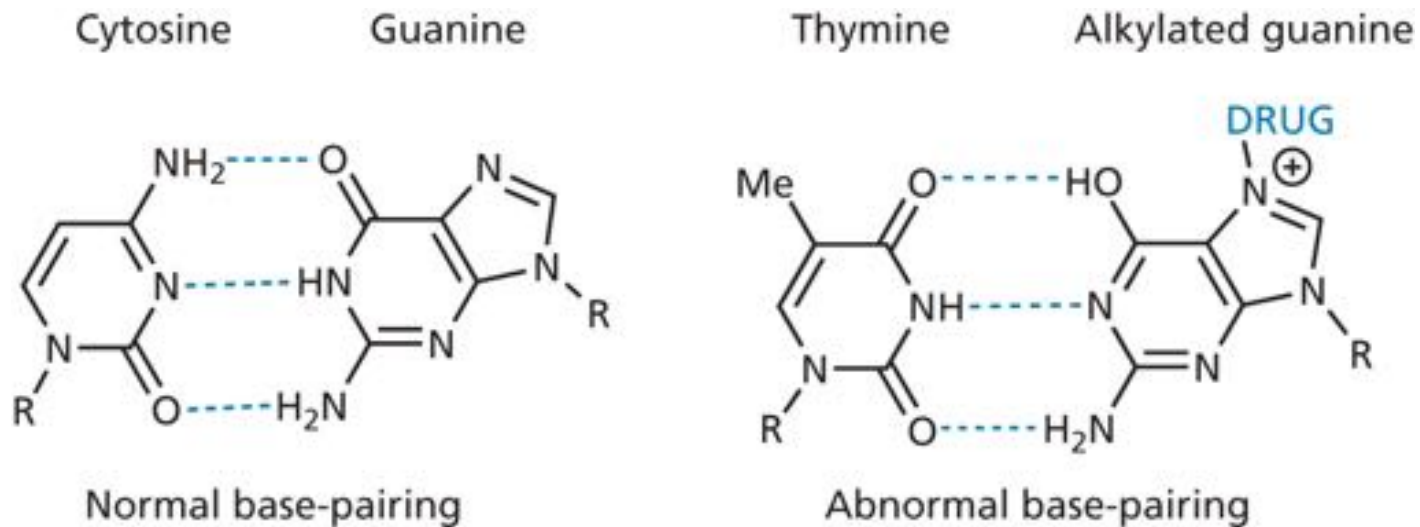
Agents alkylants

- **Les agents alkylants** sont des composés hautement électrophiles qui vont réagir avec un nucléophile pour former une liaison covalente très stable.
- De nombreux groupements nucléophiles sont présent au niveau des bases des acides nucléiques.



Agents alkylants

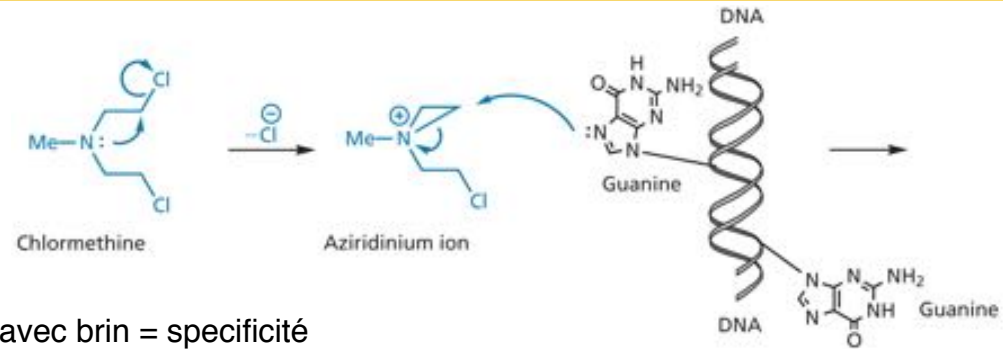
- L'alkylation peut se faire sur une seule base et entraîner un faible appariement des bases.



- L'agent peut posséder de groupements électrophile qui permet de créer des ponts inter ou intra brins.
ex. : chlormethine

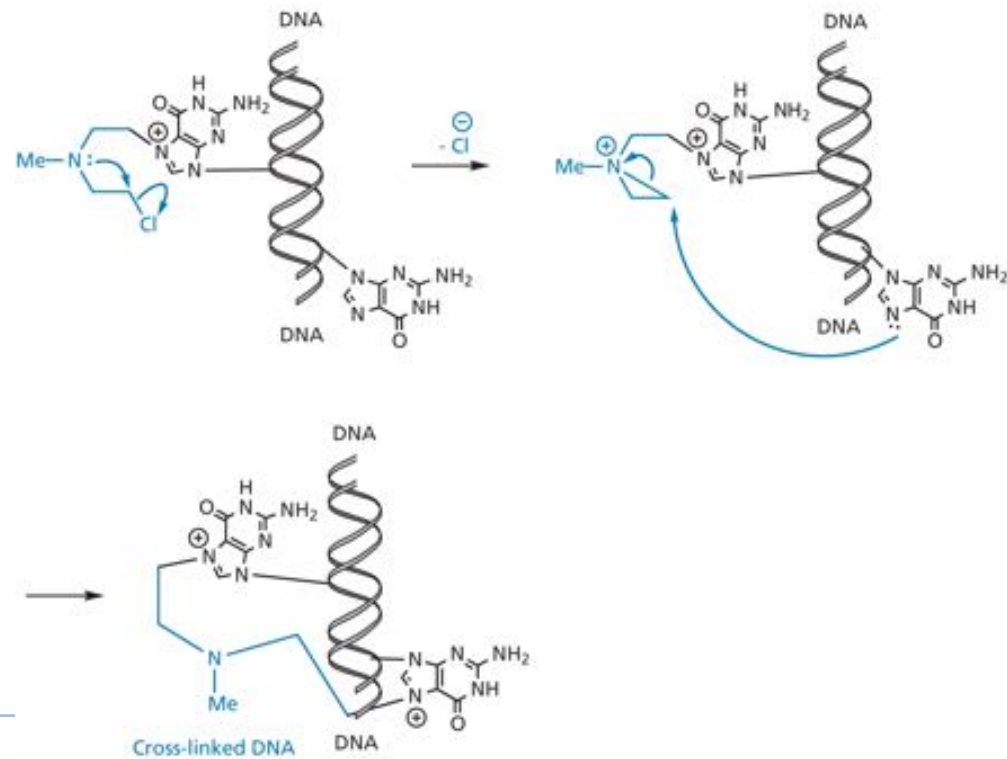
gaz moutarde: fixe ensemble les doubles brins d'ADN = plus de réplication = mort

Agents alkylants



ajout d'une base d'ADN = complexation avec brin = spécificité

chlorméthine

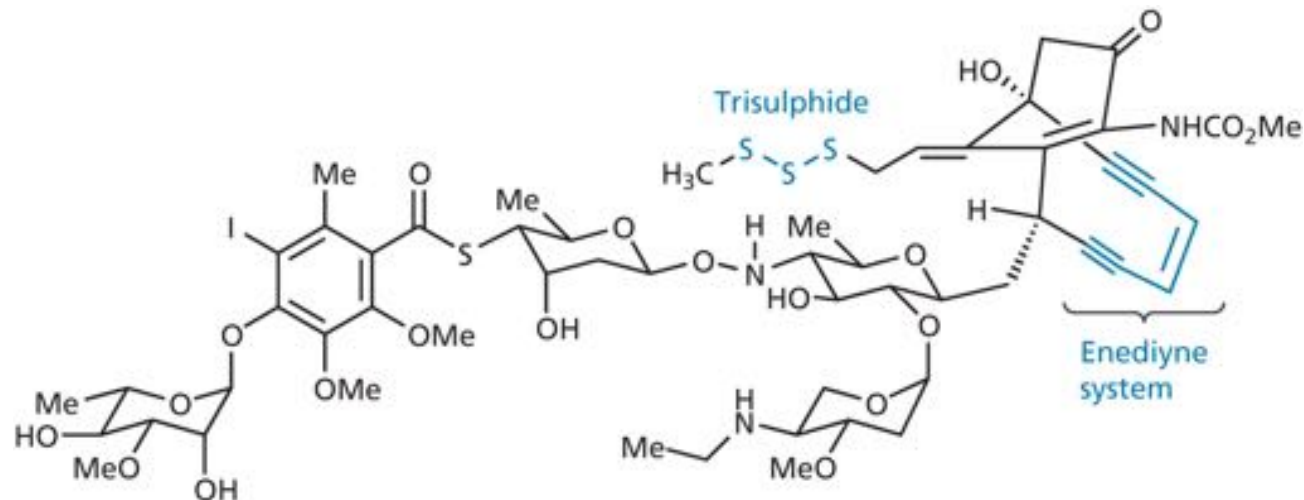


Agents alkylants

- Bien qu'efficace, les **agents alkylants** ont de nombreux effets secondaires → **manque de sélectivité**.
- Ils peuvent attaquer aussi les protéines (possèdent en général des nucléophiles)

Agents de clivage

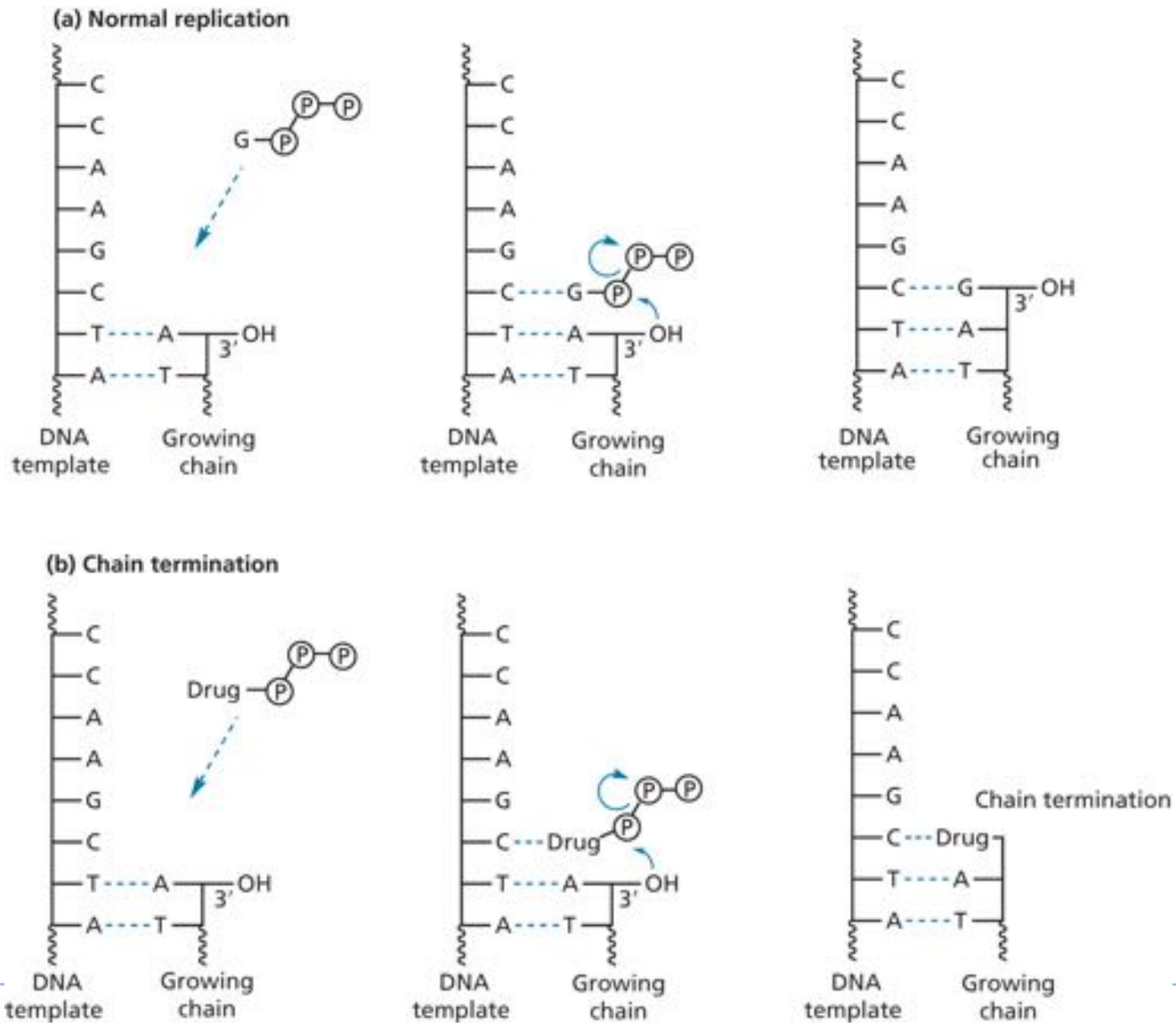
- **Certains agents vont cliver l'ADN** et empêcher la ligase de réparer l'ADN endommagé.
- Ces agents passent par un mécanisme radicalaire en générale pour entraîner un **clivage oxydatif**.
- ex. : Calicheamicine γ



Agents de terminaison

- **Les agents de terminaison** vont s'insérer pendant la réplication et empêcher la chaîne de continuer à se répliquer.
- Un bon agent de terminaison doit avoir les caractéristiques suivantes :
 - doit interagir avec une base de l'ADN ;
 - doit avoir un groupement triphosphate pour se fixer ;
 - doit rendre impossible une autre réaction après.

Agents de terminaison

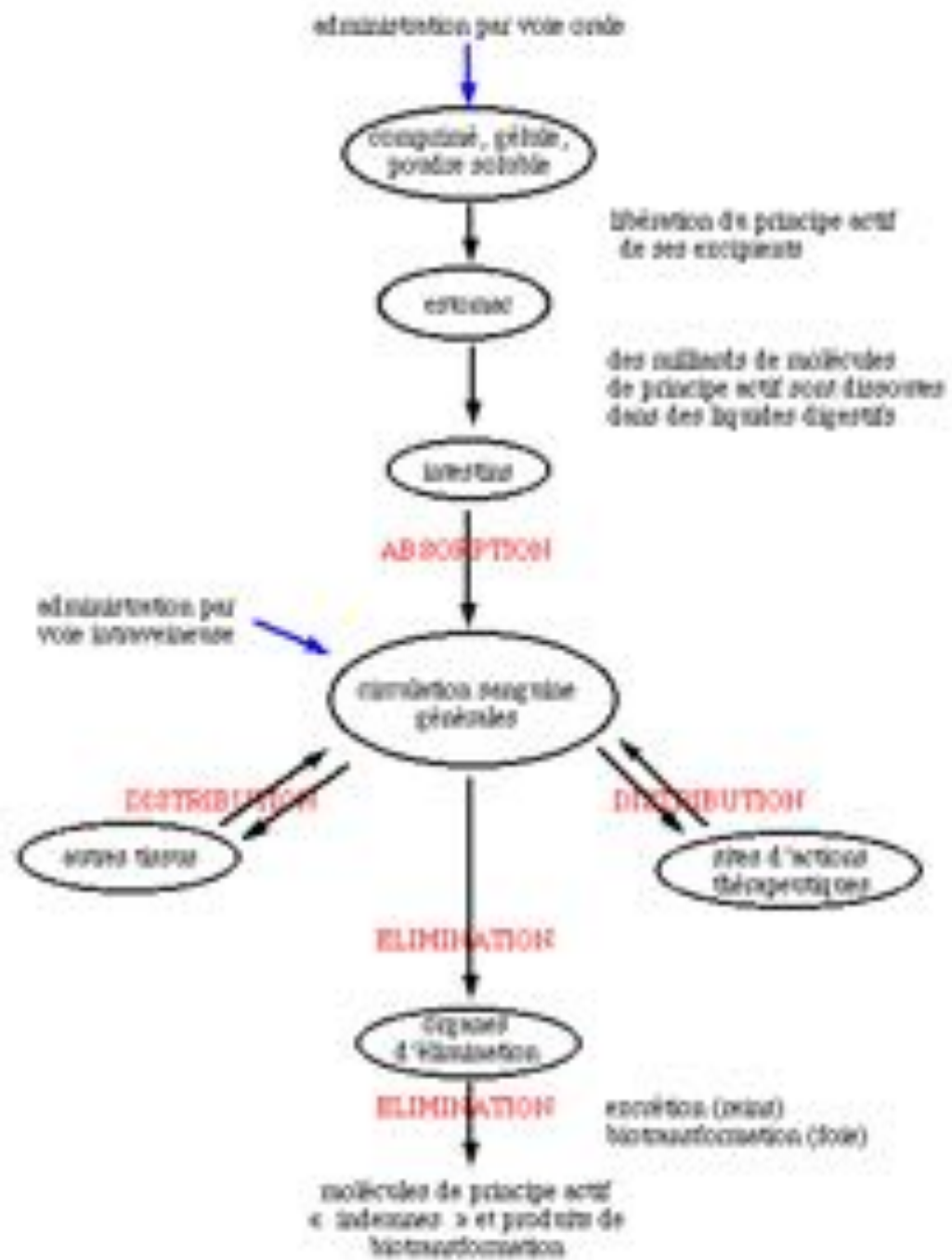


Autres cibles thérapeutiques

- Le corps humain ne s'arrête pas aux enzymes, aux récepteurs et aux acides aminés.
- Pour bien fonctionner, fait intervenir de nombreuses autres espèces et de nombreuses réactions.
- Tout ce système complexe peut être la cible potentiel pour des médicaments potentiels.
- Parmi ces cibles :
 - Les protéines de transport ;
 - Les protéines structurales (ex. : tubuline) ;
 - Les processus biosynthétiques ;
 - Les interactions protéine-protéine (anti-cancéreux) ;
 - Les lipides ;
 - Les sucres.

Action d'un médicament

- Il y a 3 phases qui caractérisent l'action d'un médicament :
 1. **La phase pharmaceutique** : pour un médicament oral, cette phase inclut la désintégration du contenant dans le système gastro-intestinal, la libération et la dissolution du médicament.
 2. **La phase pharmacocinétique** : transfert du médicament dans le système sanguin, survie et transfert vers la cible.
 3. **La phase pharmacodynamique** : interaction médicament-biomolécule, effet biologique.



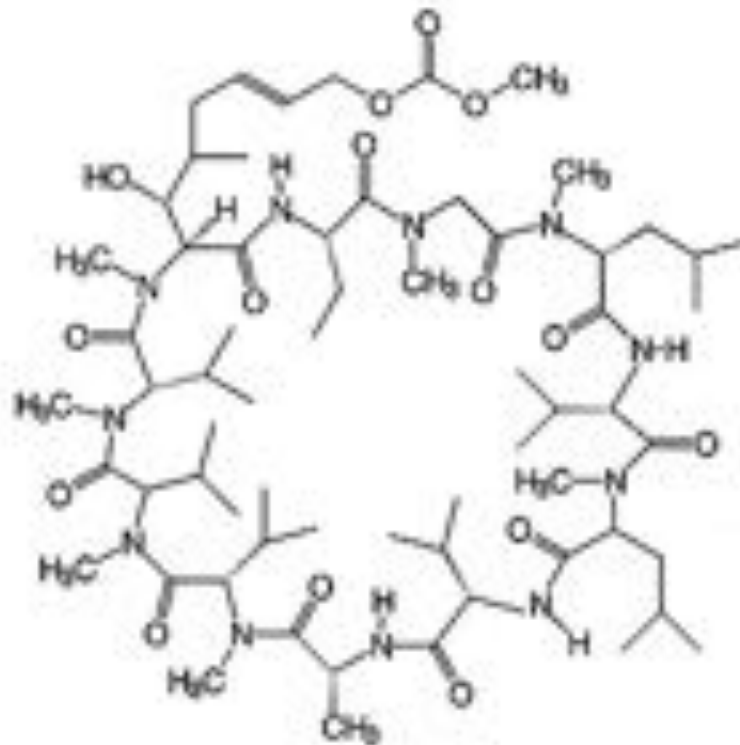
Absorption d'un médicament

- De façon empirique, des règles ont été établies pour que l'absorption d'un médicament soit optimale → **la règle des 5 de Lipinski.**
- Règle de Lipinski :
 - La masse molaire du médicament doit être de moins de 500 g/mol ;
 - Pas plus de 5 donneurs de ponts hydrogène ;
 - Pas plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène ;
 - Le $\log P$ (caractérise l'hydrophobie) doit être inférieur à +5.
- **Si 2 critères ou plus ne sont pas respectés, le médicament ne sera pas bio-disponible par voie orale.**

Ex: Aspirine $M = 180.6 \text{ g/mol}$ = plus petit que 500; $\log P = 1.43$ = plus petit que 5; 1 donneur de pont hydrogène = plus petit que 5; 4 accepteurs de ponts hydrogènes = plus petit que 10

Absorption d'un médicament

- Les règles de Lipinski ont aidé énormément à la conception de médicaments mais beaucoup de médicaments très actifs ne répondent pas obligatoirement à ces règles.
ex. : ciclosporine.



ciclosporine

Distribution d'un médicament

- Une fois la barrière intestinale passée, le médicament se trouve dans le système sanguin qui va l'acheminer vers l'organe ou le tissu ciblé.
- Le médicament peut être distribué dans l'espace d'une minute (temps que prend le sang pour faire un tour complet)
- Les tissus sont connectés au système sanguin par des capillaires constitués d'une paroi poreuse (90-150 Å)
- Ces parois laissent passer les médicaments mais pas les protéines du plasma. (pas d'absorption)

Distribution d'un médicament

- Le médicament, une fois sorti du système sanguin peut interagir directement avec la cible si c'est un récepteur membranaire.
- Dans le cas où la cible est intracellulaire (enzyme, ADN/ARN, récepteur intracellulaire), le médicament doit passer la paroi cellulaire.
- Tout comme le passage à travers la paroi intestinal, le passage à l'intérieur d'une cellule est aidé par un caractère hydrophobe, utilisation de protéine de transfert, pinocytose.

Distribution d'un médicament

- La quantité de médicament accessible à la cible est très inférieure à la quantité de départ.
- Il existe plusieurs raisons :
 - le réseau du système sanguin ;
 - absorption par les tissus gras ;
 - interaction avec des protéines du sang (albumine)
- Au niveau du cerveau, les capillaires ne sont plus poreux mais il y a une deuxième barrière hydrophobe à franchir.
- Cette deuxième barrière empêche certains médicaments d'aller au cerveau → sélectivité.

Methotrexate (anticancereux) se fixe très fortement à l'albumine; doit rajouter sulphonamide

Métabolisme d'un médicament

- Au moment où un médicament entre dans le corps, il se fera transformer par des enzymes pour faciliter son élimination → **création** d'un métabolisme.
- Ce métabolite perd souvent le pouvoir actif du médicament d'origine.
- Il se peut qu'une certaine activité reste malgré la transformation.
- Dans certains cas, il se peut que le métabolite soit plus réactif que le médicament.

Métabolisme d'un médicament

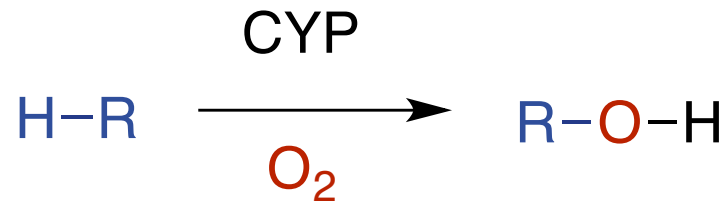
- Lors de la conception de médicament, il faut tenir compte de ce phénomène de métabolisme.
- Il se peut que le métabolisme d'un médicament entraîne un effet biologique différent → réaction secondaire, toxicité.
- Le métabolisme peut être utilisé pour activer un agent →
pro-drogue
- Vu les dangers potentiels des métabolites, il est impératif de les identifier et de les analyser avant qu'un médicament ne soit approuvé.

Métabolisme d'un médicament

- Le métabolisme d'un médicament consiste à le rendre le plus polaire possible.
- Les réactions qui interviennent sont surtout des oxydations, réductions et hydrolyses.
- Le métabolisme se fait en 2 phases :
 - Phase I : au niveau du foie (famille des enzymes cytochrome P450 {CYP3A4})
 - Phase II : au niveau du foie. Réaction de conjugaison.
- Le métabolisme peut différer d'une molécule à l'autre car il y a l'intervention d'enzymes.

Métabolisme d'un médicament

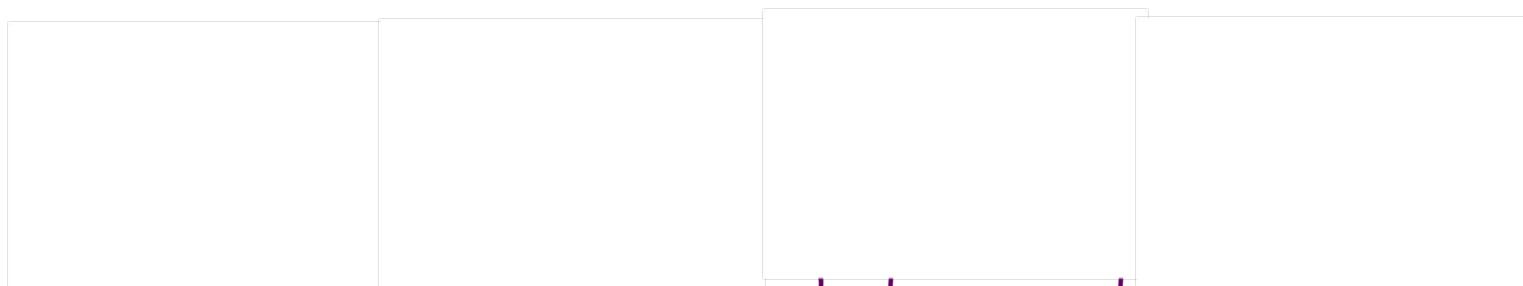
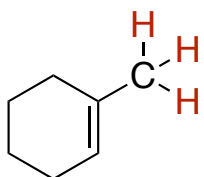
- Pour augmenter la polarité d'une molécule, les cytochromes vont faire apparaître des groupes polaires.
ex. : addition de groupe OH, déméthylation des amines, hydrolyse des esters,...
- Mécanisme 1 : Addition d'un groupe OH sur un carbone sp^3 (saturé)



CYP: cytochrome

Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 1 : Addition d'un groupe OH sur un carbone sp^3 (saturé)



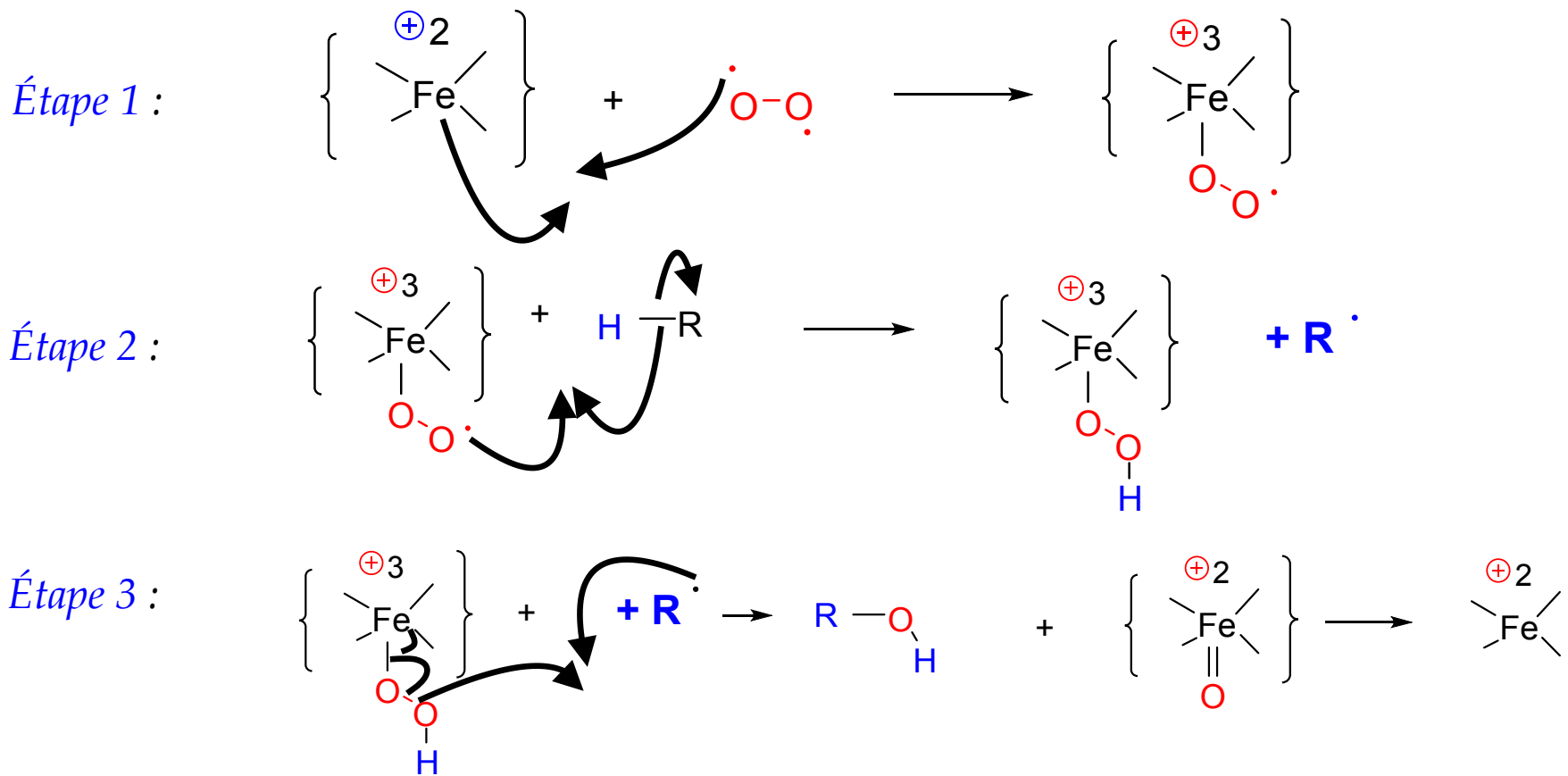
hydroperoxyde

Le cytochrome permet de catalyser cette réaction en stabilisant le radical $O_2^{2\bullet}$ par l'ion Fe^{2+} présent au sein de l'enzyme.

**Mécanisme à savoir

Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 1 : Addition d'un groupe OH sur un carbone sp^3 (saturé)

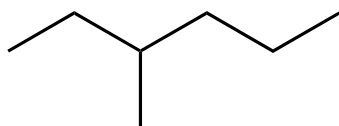


**demi flèches

Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 1 : Addition d'un groupe OH sur un carbone sp^3 (saturé)

- Le OH se fixera sur le carbone ayant la liaison C–H la plus faible (donnant le radical le plus stable)



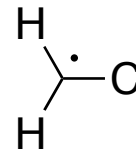
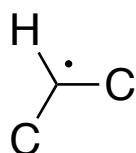
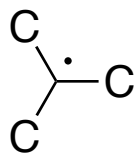
lien C–H primaire ~ 98 kcal/mol

lien C–H secondaire ~ 95 kcal/mol

lien C–H tertiaire ~ 91 kcal/mol

Quel serait le métabolite majoritaire ?

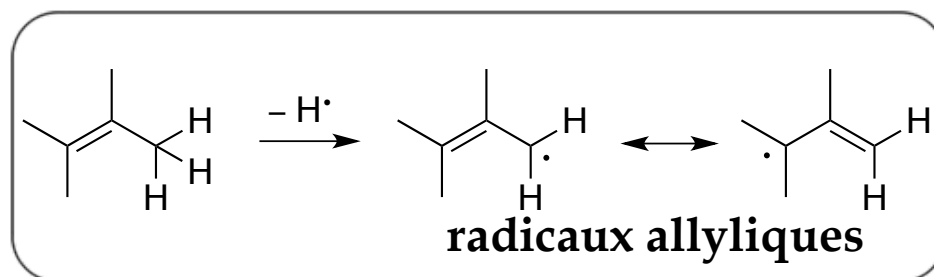
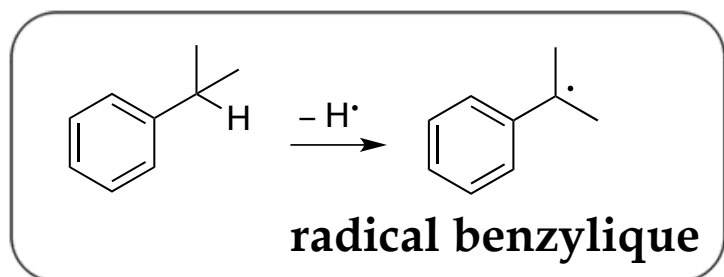
- Stabilité des radicaux :



Métabolisme d'un médicament

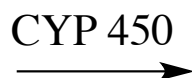
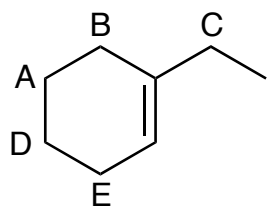
- **Mécanisme 1** : Addition d'un groupe OH sur un carbone sp^3 (saturé)

- La stabilisation d'un radical peut aussi se faire par résonance. (plus stabilisant que l'effet inductif)



encore plus stable à cause de la résonance

Exercice : Donnez le ou les produits majoritaires d'hydroxylation



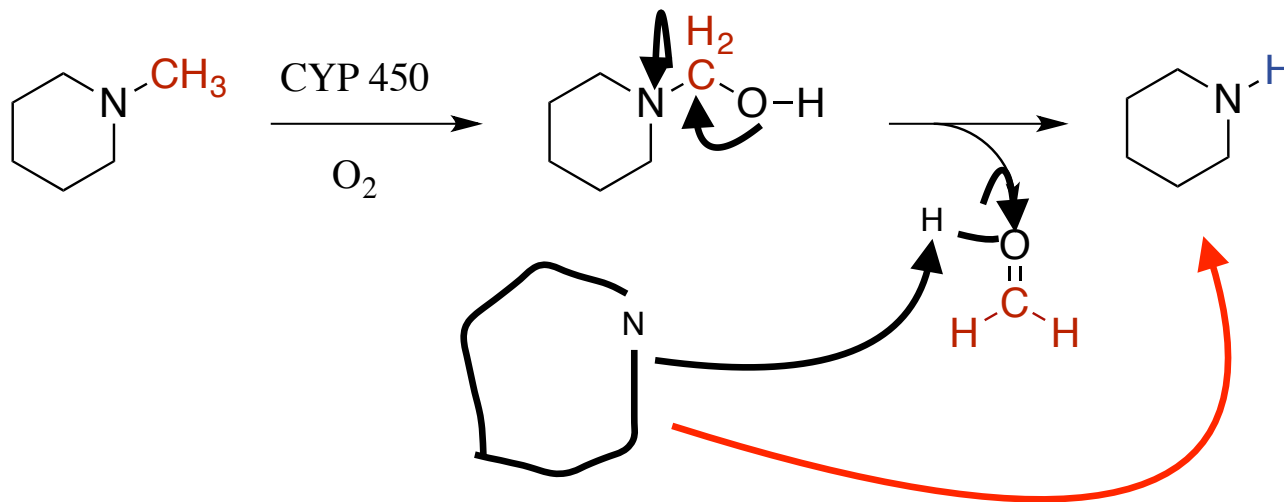
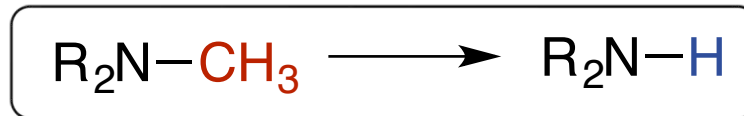
B = plus stable que A (résonance) donc majoritaire

E et C = même chose que B

3 possibilités: OH sur B, E ou C = intermédiaire le plus stable

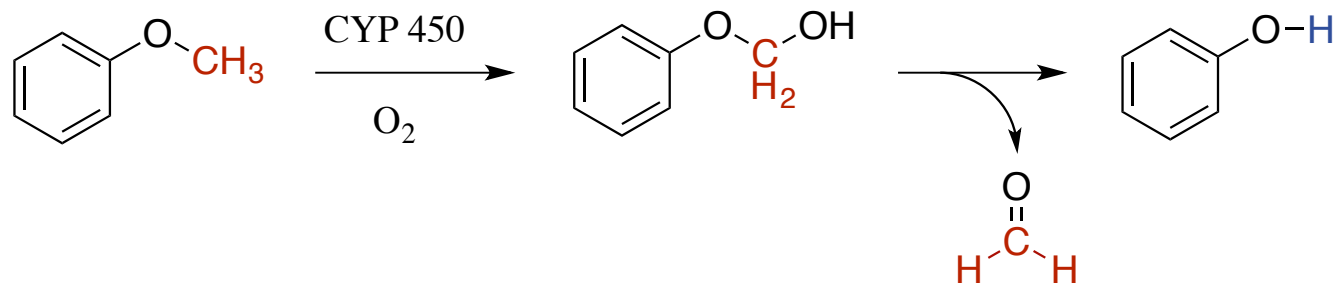
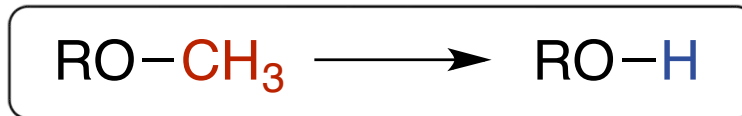
Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 2 : Déméthylation



Métabolisme d'un médicament

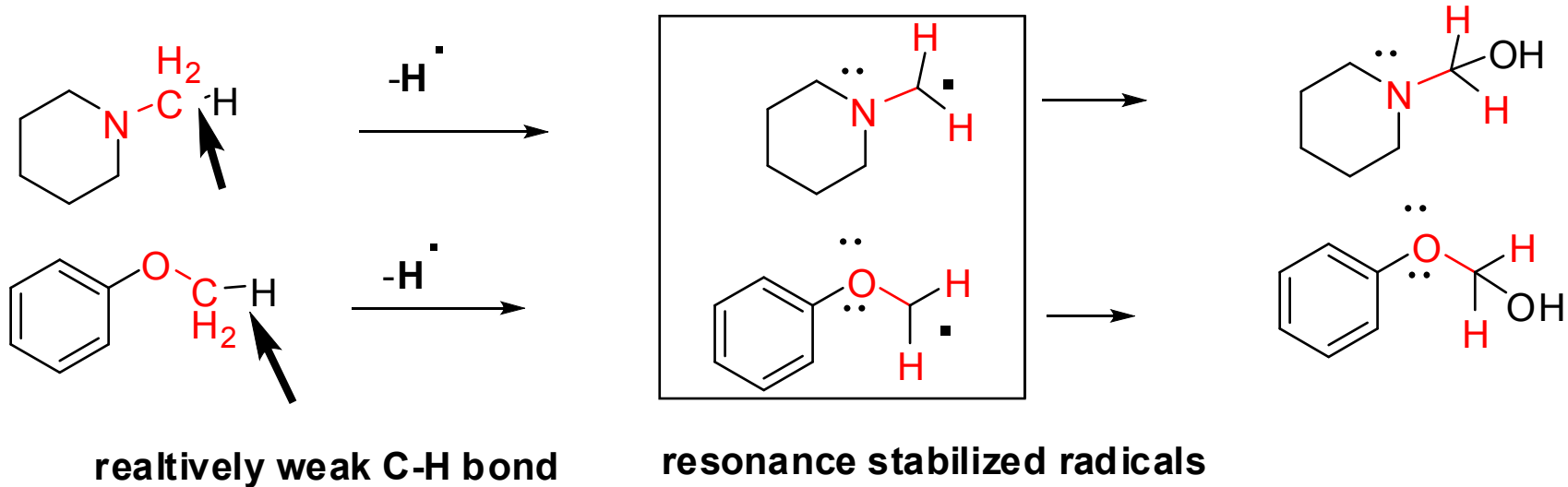
- Mécanisme 2 : Déméthylation



Métabolisme d'un médicament

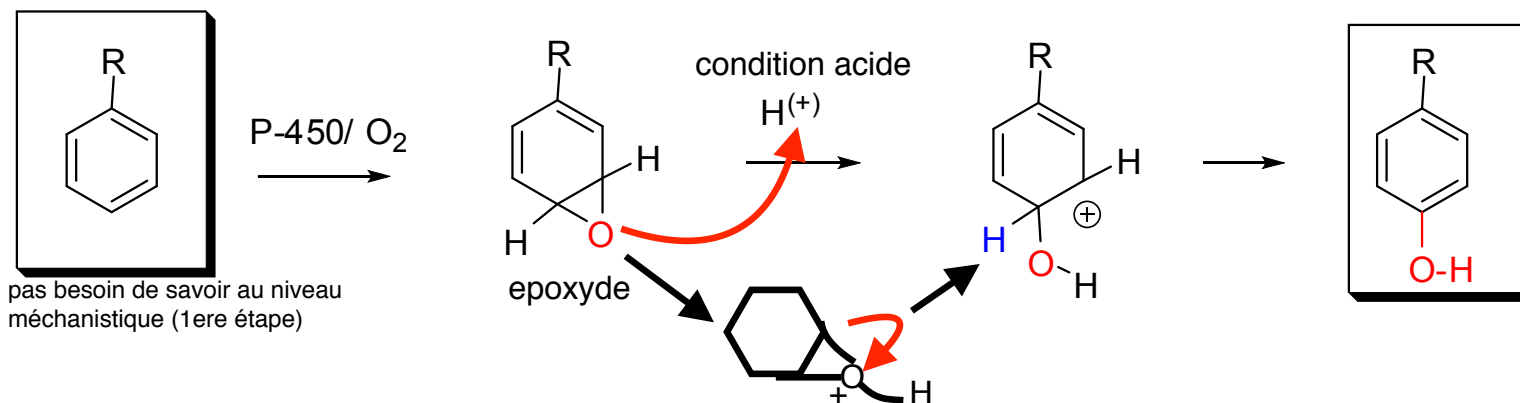
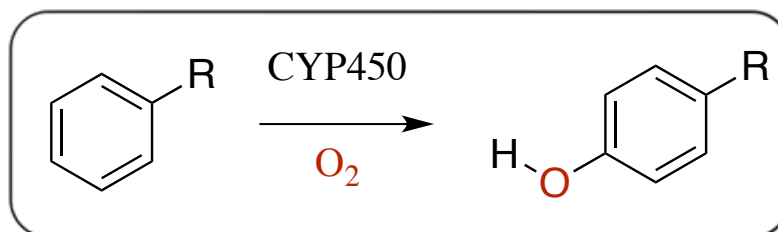
● Mécanisme 2 : Déméthylation

- Pourquoi l'hydroxylation se fait sur le CH_3 lié à N ou O ?



Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 3 : Addition d'un groupe OH sur un aromatique



- Le mécanisme ne passe pas par un radical car les liaisons $C_{sp^2}-H$ sont plus stables. (les radicaux venant de C_{sp^2} sont très instable)

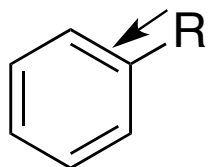
Question bonus: quoi utiliser pour faire un epoxyde à partir d'un alcène = mCPBA

Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 3 : Addition d'un groupe OH sur un aromatique

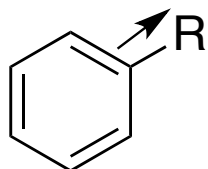
- L'aromatique joue le rôle de nucléophile dans ce mécanisme donc les substituants de l'aromatique influenceront sur la réactivité.

Un électrodonneur augmentera la réactivité.



R = OR, alkyle, NR...

Un électroaccepteur diminue la réactivité.
ou électroattracteur



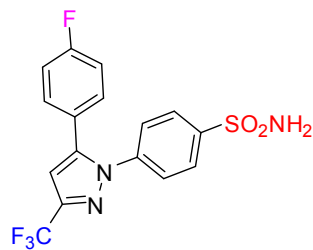
R = halogènes, cétones, acides, esters...

Métabolisme d'un médicament

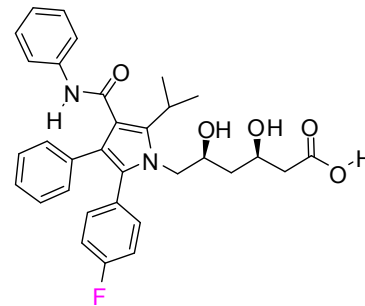
- Mécanisme 3 : Addition d'un groupe OH sur un aromatique

- L'ajout de groupes électroaccepteurs peut ralentir le métabolisme d'un médicament et donc **d'augmenter son temps de demi-vie**.
- En général, on ajoute F ou Cl (autre avantage : augmentation de la lipophilie)
ralentit métabolisme = garde molécule intacte pour réagir passé plus facilement la paroi intestinale

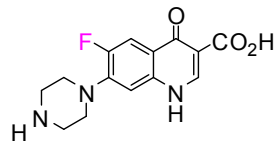
Celebrex



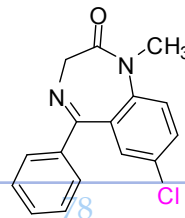
Lipotor



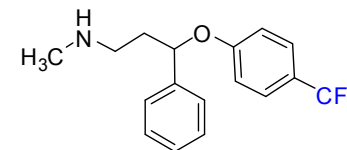
Ciprofloxacin



Valium



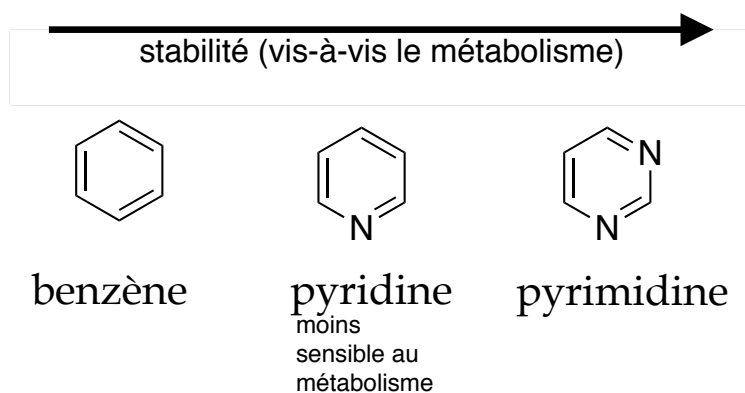
Prozac



Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 3 : Addition d'un groupe OH sur un aromatique

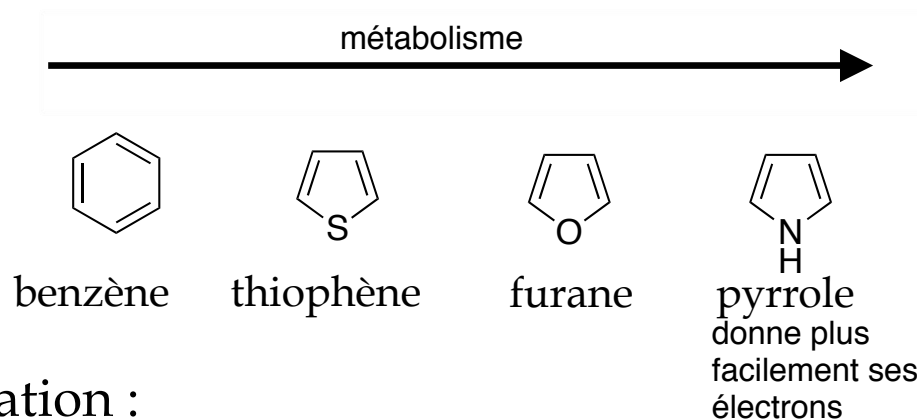
- Plus l'aromatique est pauvre en électrons, plus il sera stable vis-à-vis du métabolisme.



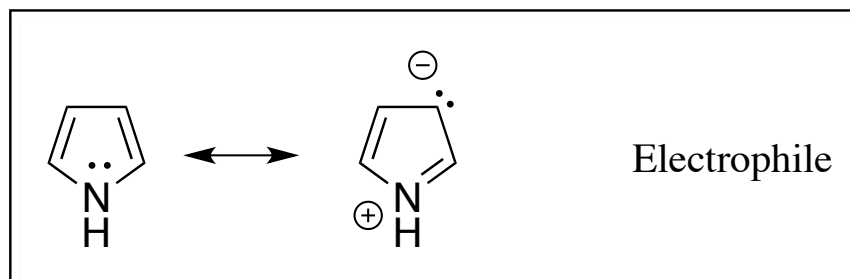
Métabolisme d'un médicament

- Mécanisme 3 : Addition d'un groupe OH sur un aromatique

- Augmenter la densité électronique sur la double liaison, augmente la réactivité vis-à-vis du métabolisme



Explication :



Métabolisme d'un médicament

- Le métabolisme d'un médicament peut varier d'un individu à l'autre → **pharmacogénétique**.
- Le métabolisme peut être affecté par d'autres composés chimiques.
ex. : ciclosporin plus efficace avec jus de raisin.
terfenadine moins efficace avec jus de raisin



Doses d'un médicament

- Le dosage d'un médicament est difficile à prédire à cause de nombreuses variables :
 - La pharmacocinétique ;
 - La quantité dans le sang → fenêtre thérapeutique ;
 - La régularité d'administration ;
 - L'âge, le sexe et la race ;
 - Le régime alimentaire, l'environnement ;
 - Interaction avec d'autres médicaments.
(médicaments contre la diabète + aspirine)

Formulation d'un médicament

- La plus part des médicaments sont pris oralement.
- La majorité du contenu de la pilule est fait pour éviter les problème dus à l'administration orale ou à réguler la libération du principe actif.
- *Seulement 5-10% de la pilule/cachet est le principe actif.*



Inactive ingredients carnauba wax, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, maltodextrin, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 400, polysorbate 80, povidone, pregelatinized starch, stearic acid, titanium dioxide

Acheminement d'un médicament

Il existe de très nombreuses méthodes pour acheminer un médicament :

- L'utilisation d'une pro-drogue ;
- Utilisation de macromolécules hydrophiles (polymères synthétiques, protéines, liposomes, anticorps) qui lient ou encapsulent le médicament.

