

FARM 2219 : Pharmacologie spéciale

**Relations structure-activité:
quelques notions utiles (ou éclairantes) ***

1. antagonistes du Ca⁺⁺
2. dérivés nitrés
3. β-adrénergiques
4. sartans
5. statines
6. ézétimibe

7. orlistat
8. spironolactone
9. opiacés et codéine
10. tricycliques
11. neuroleptiques
12. sumatriptan

RSA vues dans d'autres parties du cours:

AINS (et coxibs) – antihistaminiques (H1 et H2) – antibiotiques – antiviraux – inhibiteurs de la pompe à proton – agents procinétiques – antiémétiques (sétrons) – antagonistes muscariniques (respiratoire) – morphiniques – hyposédatifs – antidépresseurs – agents anti-parkinsoniens – neuroleptiques – anesthésiques locaux – stéroïdes (cort. et sex.) – diphosphonates – insulines – glitazones ...

* avec l'aide (éclairée) des professeurs Poupaert, Depovere et Sonveaux ☺

Alli, Allo ...



QU'EST CE QU'ALLI ?

LE TRAITEMENT

OU ACHETER ALLI ?

ALLI ET LA PRESSE FRANCAISE



Premier médicament anti-obésité sans ordonnance



Premier médicament anti-obésité sans ordonnance

Depuis 2007, les américains pouvaient acheter à chaque fois qu'ils allaient dans une pharmacie ou même au supermarché un médicament anti-obésité ! Ce produit nommé Alli commercialisé par les laboratoires GSK est le premier médicament anti-obésité sans prescription médicale.

Depuis le début de l'année 2009, les européens pourront désormais en profiter aussi ! La commission européenne a enfin donné son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander à un ami qui part aux USA de vous le ramener !

Pour donner une idée de l'ampleur du phénomène outre-Atlantique, les laboratoires GlaxoSmithKline ont vendu juste avec Alli pour \$120 Millions en une année.

Vous pouvez dès à présent vous procurer Alli® en France sur Internet et il sera vendu en Pharmacie dès l'été 2009 !

Si vous êtes impatient de commencer Alli®, vous pouvez le trouver sur les 2 principaux sites de vitamines en France :

calculez mon indice Quételet !

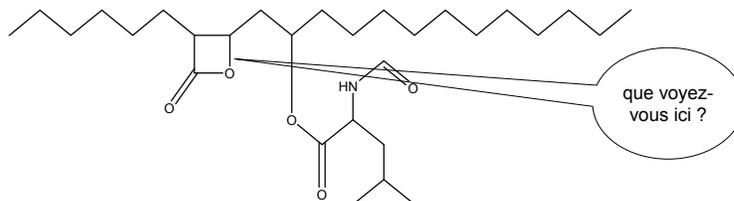
Ah bon... et qui était Quételet ?

He was a Belgian, my dear, look here:
http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index



VeaVita.com

Alli, Allo ...



2-Formylamino-4-methyl-pentanoic acid 1-(3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylmethyl)-dodecyl ester

...the inhibition has the characteristics of an irreversible inactivation of the uncompetitive type, thus indicating that an enzyme-substrate-inhibitor complex is formed, which cannot undergo further reaction to yield the normal product. ... Evidence is presented that the reaction product is an acid and that the functional group of tetrahydrolipstatin is the **beta-lactone** reacting with the active site of the enzyme.

Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Borgstrom B Department of Physiological Chemistry, University of Lund, Sweden Biochimica et biophysica acta (1988), 962(3), 308-16.

disponible sur i-campus

RSA 2008-2009

3

Alli, Allo ... Ouf, sauvés ... la pharmacienne est là ...

Ah, il vaut mieux,
parce que sinon...

Nous préférons vous dire dès à présent que ce produit n'est pas un produit miracle, il est efficace seulement en accompagnement d'un régime hypocalorique et pauvre en graisses !

Alli® est conseillé pour les adultes souhaitant perdre du poids et ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 28 kg/m². L'IMC correspond au poids (kg) / taille² (m). Associé à un régime hypocalorique et pauvre en graisses, Alli® permet de perdre 50 % de poids en plus qu'avec un régime seul : par exemple 6 kg au lieu de 4 kg avec un régime approprié.

Le principe actif d'Alli®, l'orlistat, agit localement au niveau du système digestif en empêchant l'absorption de 25 % des graisses alimentaires consommées qui sont alors éliminées par voies naturelles. Son profil de sécurité a été établi grâce à des données issues de plus de 100 études cliniques, réalisées sur orlistat 120 mg prescrit dans le monde depuis 10 ans. Les principaux effets indésirables, observés sur le transit intestinal, constituent un signal d'alerte indiquant que l'alimentation est trop riche en graisses, et permettent aux patients d'adapter leur régime.

Alli® propose un programme d'accompagnement, offrant de nombreux conseils nutritionnels et des propositions d'activités physiques pour encourager les patients à adopter un mode de vie plus sain.

Le pharmacien aura un rôle de conseil essentiel tant au démarrage du traitement que dans son suivi. Si vous attendez la mise sur le marché de ce médicament, n'oubliez pas que l'idéal reste d'en parler à votre médecin avant de le prendre et, ensuite, d'écouter les conseils de votre pharmacien pour le suivi.

Cet article reprend en partie les sources : communiqué de presse, GSK, 21 janvier 2009

Qui est GlaxoSmithKline, le distributeur de Alli ?

GSK est l'un des laboratoires les plus importants en terme de Chiffre d'affaires mais également en terme d'innovation.

Parmi les plus connus médicaments sortis de ce laboratoire, on peut citer :

- Anti-asthmiques : Ventoline®
- Antibiothérapie : Clamoxyl®
- Antibiothérapie : Augmentin®
- Antiviraux : Zovirax®

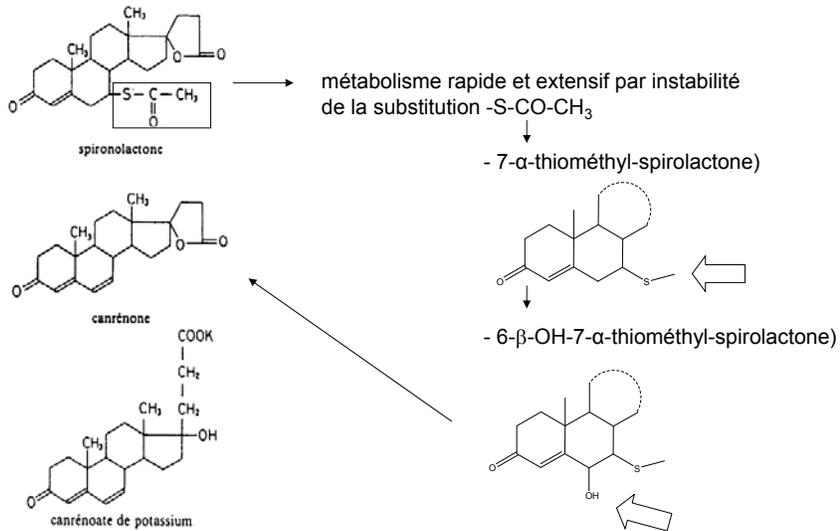
La liste se trouve sur le site officiel des laboratoires GlaxosmithKline : <http://www.gsk.fr/gsk/medicament/index.html>



RSA 2008-2009

4

Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate



RSA 2008-2009

5

Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate ?

Diagram illustrating the conversion of spironolactone to canrenone and its potassium salt, highlighting the stability of the 6-7 double bond:

spironolactone \rightarrow canrénone (forme plus stable grâce à la double liaison 6-7)

canrénone \rightarrow canrenoate de potassium

rupture de la lactone (mais...)

canrenoate de potassium

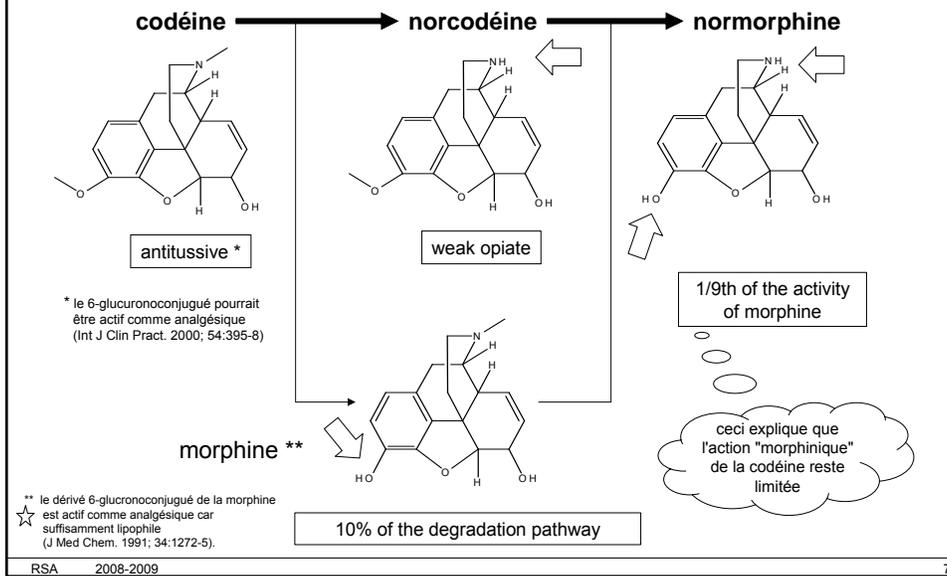
Product list:

Canrenol (Grünenthal)			
[canrenoate de potassium] compr. (câc.)			
50 x 25mg	Rs	Bo	€ 9,70
50 x 50mg	Rs	Bo	€ 16,00
50 x 100mg	Rs	Bo	€ 29,00
Posol. 50 à 100 mg p.j. en 1 prise			
Saldactone (Continental Pharma)			
[canrenoate de potassium] flacon i.v.			
6 x 200mg poudre	Rs	Bo	€ 13,00

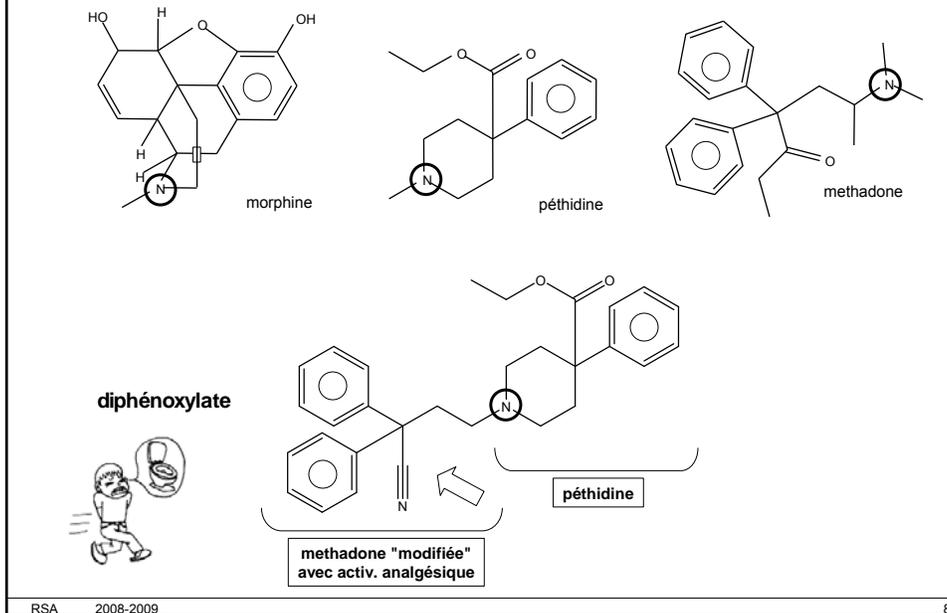
RSA 2008-2009

6

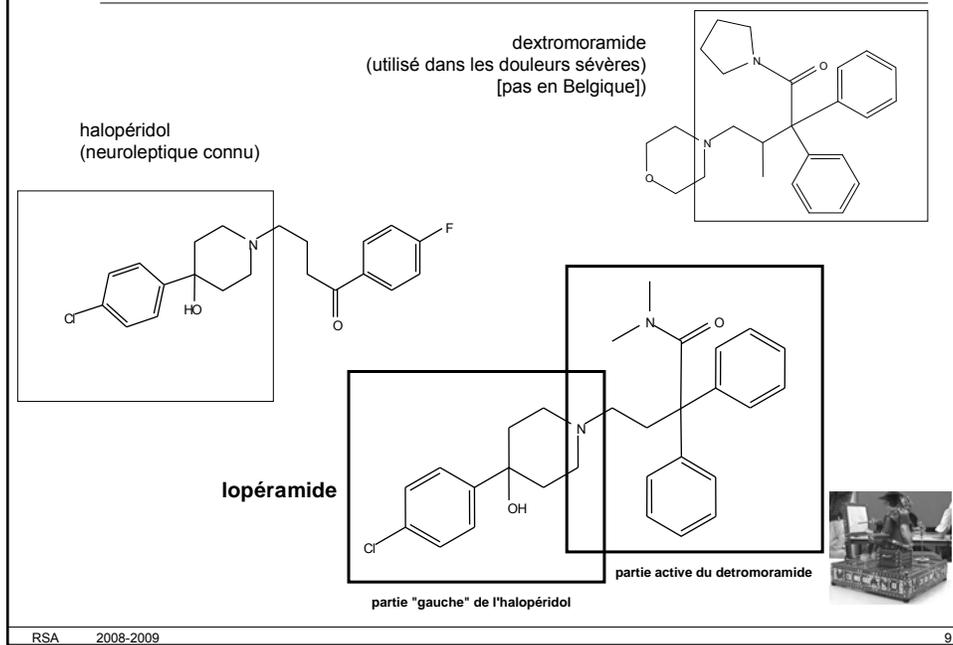
Pourquoi la codéine est-elle essentiellement antitussive tout en étant analgésique (en assoc. avec le paracétamol)



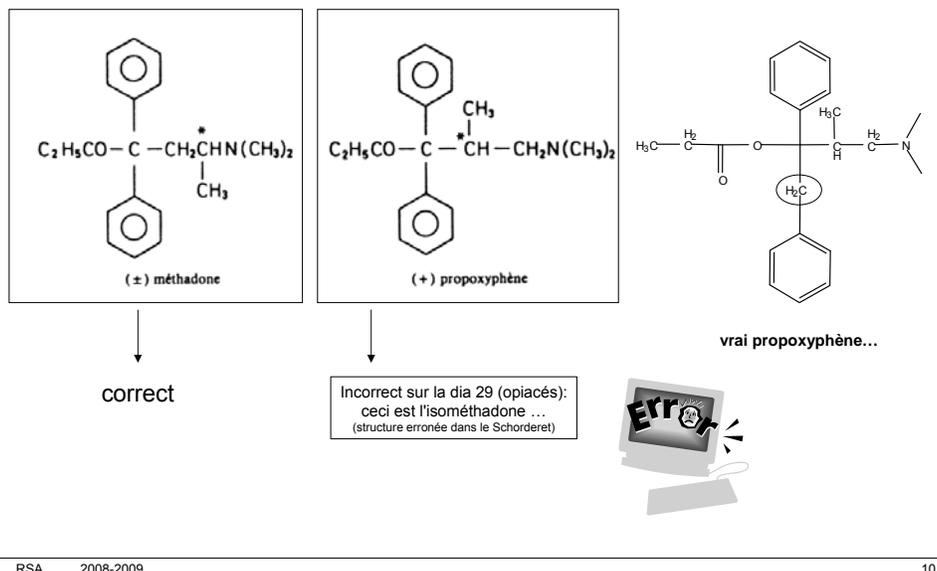
Vous avez dit opiacés: l'origine du diphénoxylate ...



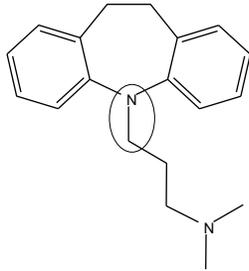
et l'origine du lopéramide ...



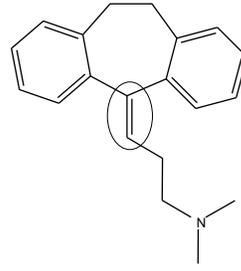
Petite correction à propos des opiacés...



Tricycliques: "-pramines" et "-ptylines"



imipramine

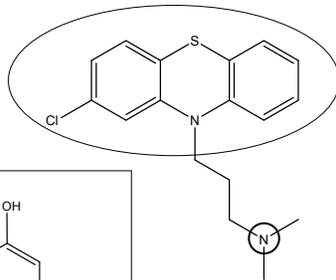


amitriptyline

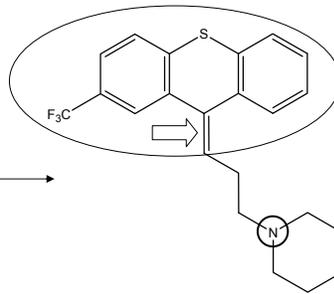
maintenir la configuration...



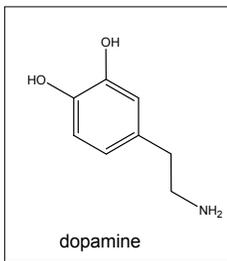
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



chlorpromazine
(phénothiazine)



flupentixol
(thioxanthène)



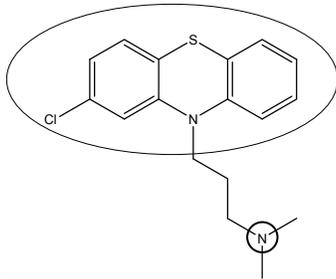
dopamine

Phénothiazines et thioxanthènes

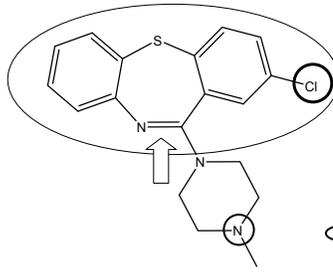
Positionnement

- Les thioxanthènes ressemblent fort, d'un point de vue pharmacodynamique et thérapeutique, aux phénothiazines.
- Certaines molécules ont été estérifiées pour obtenir une longue durée d'action. C'est le cas du décanoate de flupentixol et du décanoate de zuclopentixol qui s'administrent uniquement par voie intramusculaire.

Neuroleptiques: de la phénothiazine vers les neuroleptiques atypiques...

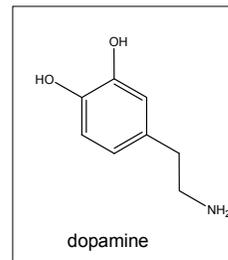


chlorpromazine
(phénothiazine)



clotiapine^e
(thiodibenzodiazépine)

orthographe bizarre
selon certains...
pourquoi pas
chlotiapine ?

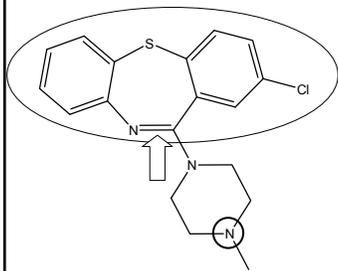


dopamine

Addenda: clotiapine

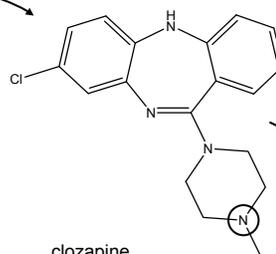
La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques...

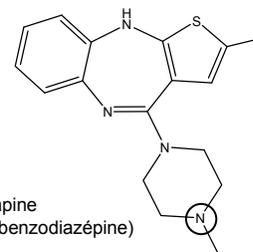


clotiapine
(thiodibenzodiazépine)

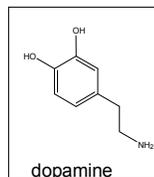
• En raison de ses effets indésirables, la clozapine ne peut être utilisée que chez les patients résistants aux autres antipsychotiques; un contrôle régulier de la formule sanguine (hebdomadaire au début du traitement) et de la fonction cardiaque est nécessaire.



clozapine
(dibenzodiazépine)



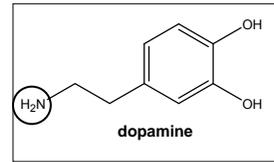
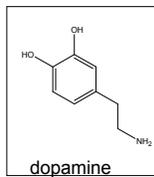
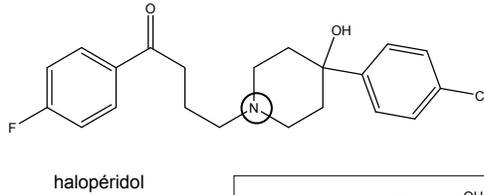
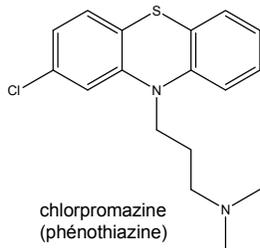
olanzapine
(thiodibenzodiazépine)



dopamine

neuroleptiques
dits "atypiques"

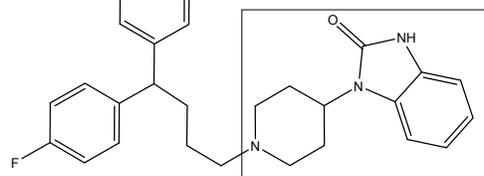
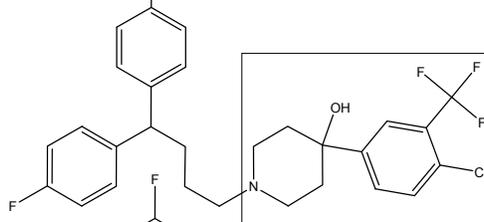
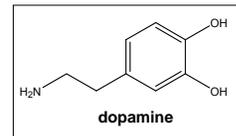
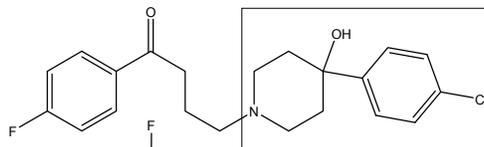
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



RSA 2008-2009

15

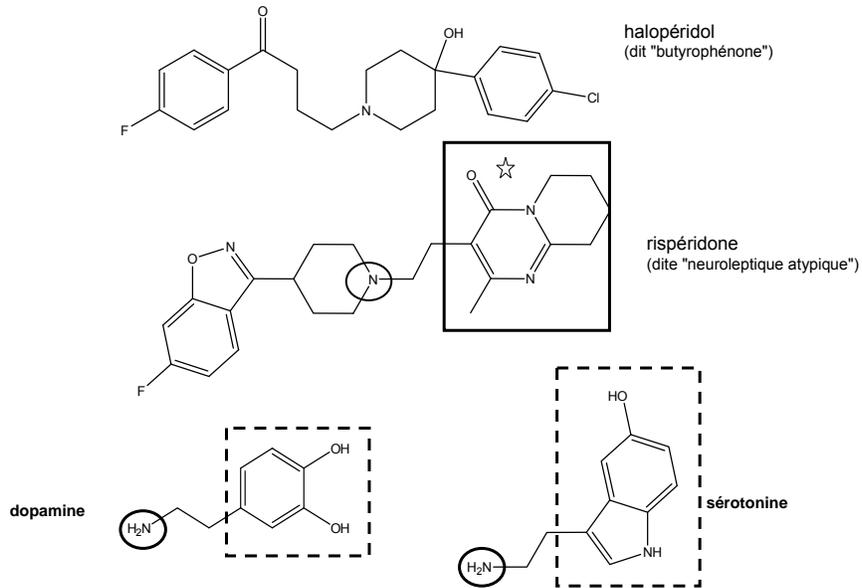
Neuroleptiques: halopéridol et compagnie



RSA 2008-2009

16

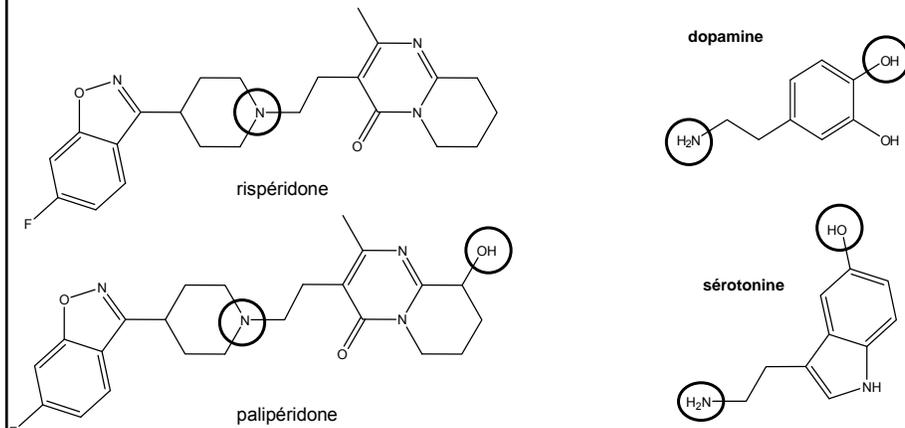
Neuroleptiques: de l'halopéridol vers la rispéridone...



RSA 2008-2009

17

Neuroleptiques: le métabolite actif de la rispéridone...



Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) is the major metabolite of risperidone, which is approved for treatment of schizophrenia since 1994. Paliperidone shares the characteristic serotonin (5HT_{2A}) and dopamine (D₂) antagonism and receptor binding profile of its parent risperidone. It binds also to α₁-adrenergic receptors, and, with lower affinity, to H₁-histaminergic and α₂-adrenergic receptors, which may explain some of the other effects of paliperidone.

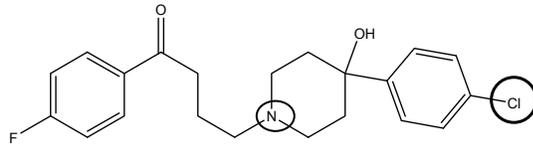
EMA: EPAR for INVEGA, 2007



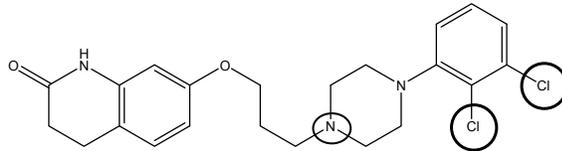
RSA 2008-2009

18

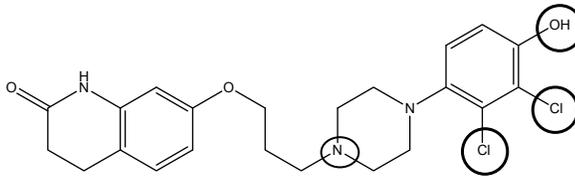
Neuroleptiques: vers un agoniste partiel (aripiprazole)



haloperidol
(antagonist)



aripiprazole
(dual agonist/antagonist)



DM1451
(metabolite)
(pure antagonist)

Lawler et al., Neuropsychopharmacology (1999) 20:612-627

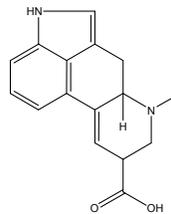
Migraine ... et ergot de seigle ...

- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
 - Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
 - des gangrènes → ergotamine
 - des avortements
- et ayant également des effets hallucinogènes et convulsivants → LSD



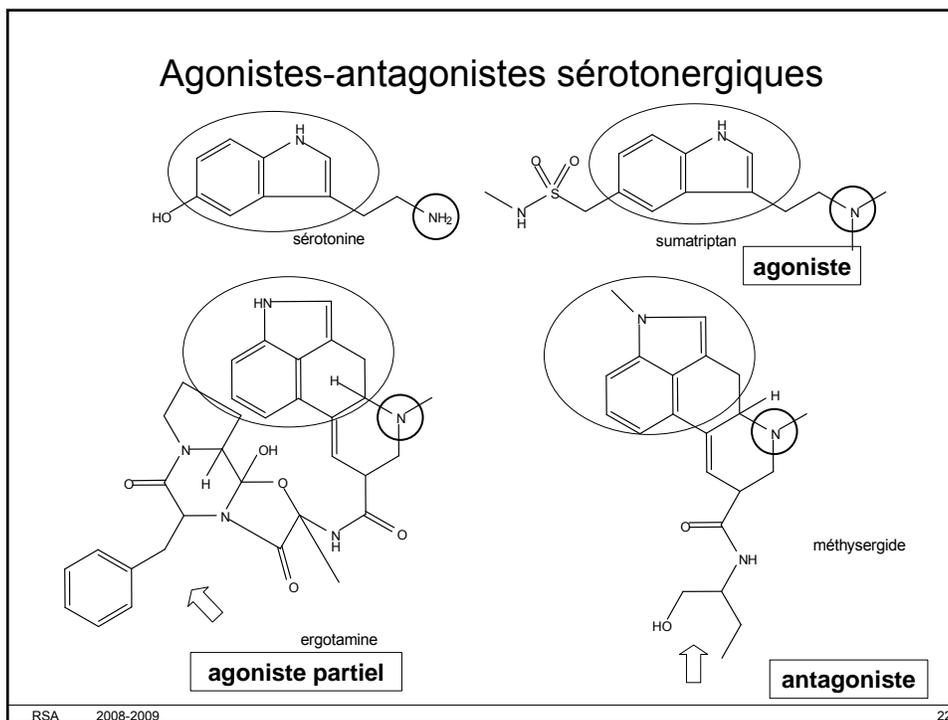
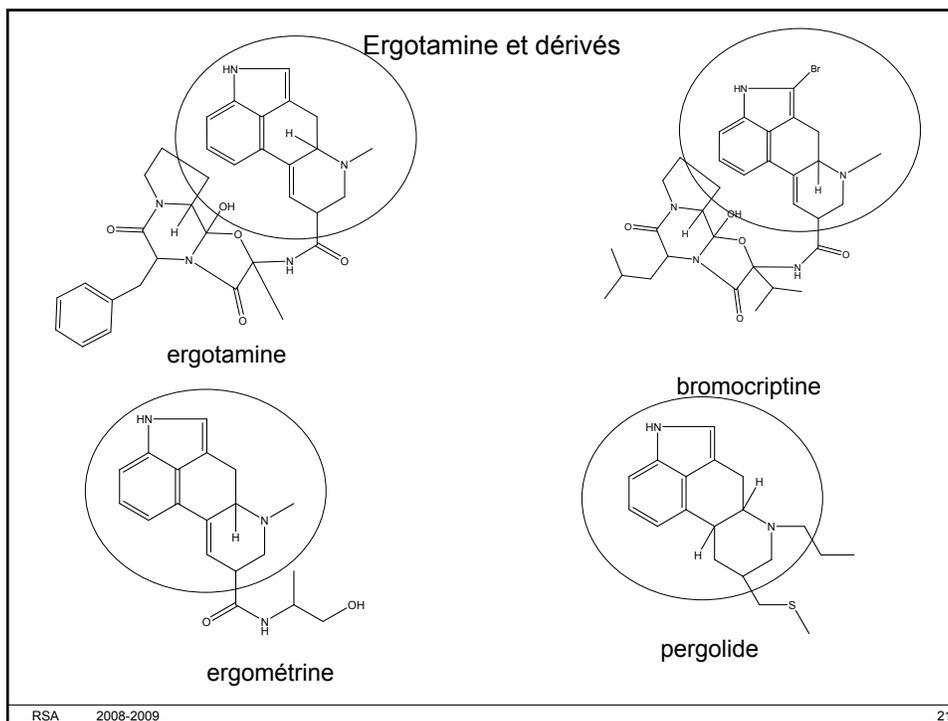
L'ergot de Seigle, *Claviceps purpurea*, est un champignon parasite des céréales qui contient divers alcaloïdes polycycliques dérivés naturels de l'acide lysergique. C'est un champignon microscopique appartenant à la classe des Ascomycètes et à la sous-classe des Pyrénomycètes. Il parasite notamment le seigle et le blé.

<http://www.didier-pol.net/8ergot.htm>

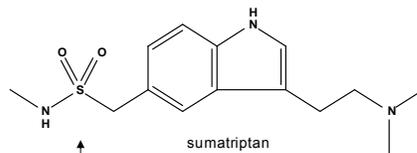
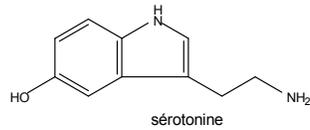


acide lysergique (LSD)





Qu'a donc le sumatriptan ... de mieux que la sérotonine ?

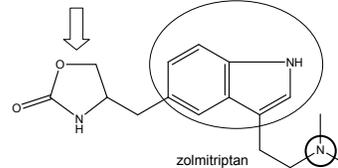
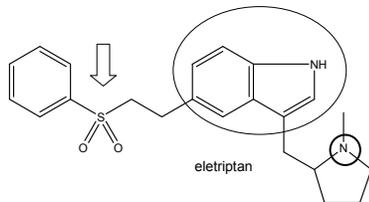
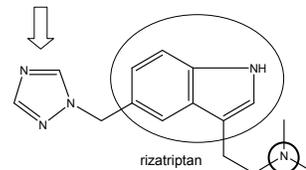
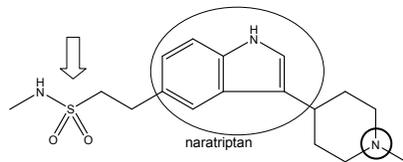
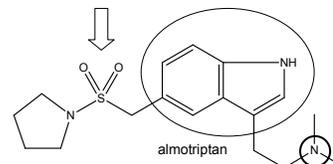
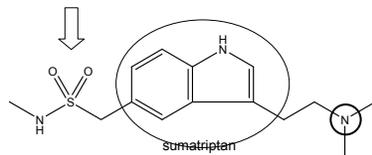


déalkylation plus lente et moindre sensibilité à la MAO

bioisostère du -OH mais plus grande spécificité vis-à-vis du récepteur 5HT_{1D}

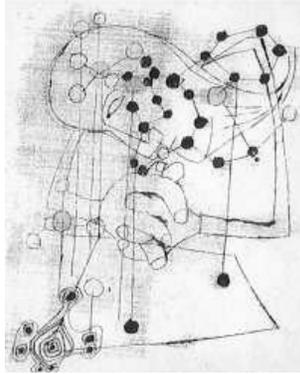


Vous avez dit "triptans" ...



→ Les triptans diffèrent peu quant à leur efficacité mais + quant à la pharmacocinétique (cours Prof. Dessy)

Le médicament ...



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

est une structure chimique (ou biologique) qui guérit ...

Réussissez...

la chimie vous aidera...



Mais aussi,

- la galénique,
- la pharmacologie,
- la pharmacothérapie,
- la synthèse, l'analyse et le contrôle qualité des médicaments
- l'approche pharmaceutique de la nutrition
-

Bref...



Un peu de tout...