

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 – hypnosédatifs – 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 ...

alliTM

Blog Infos
sur alli

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 a chaque fois qu'ils allaient dans une parpharmacie ou meme 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 desormais en profiter aussi !! La commission europeenne a enfin donner son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander a 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 des a present vous procurer Alli® en France sur Internet et il sera vendu en Pharmacie des l'ete 2009 !

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



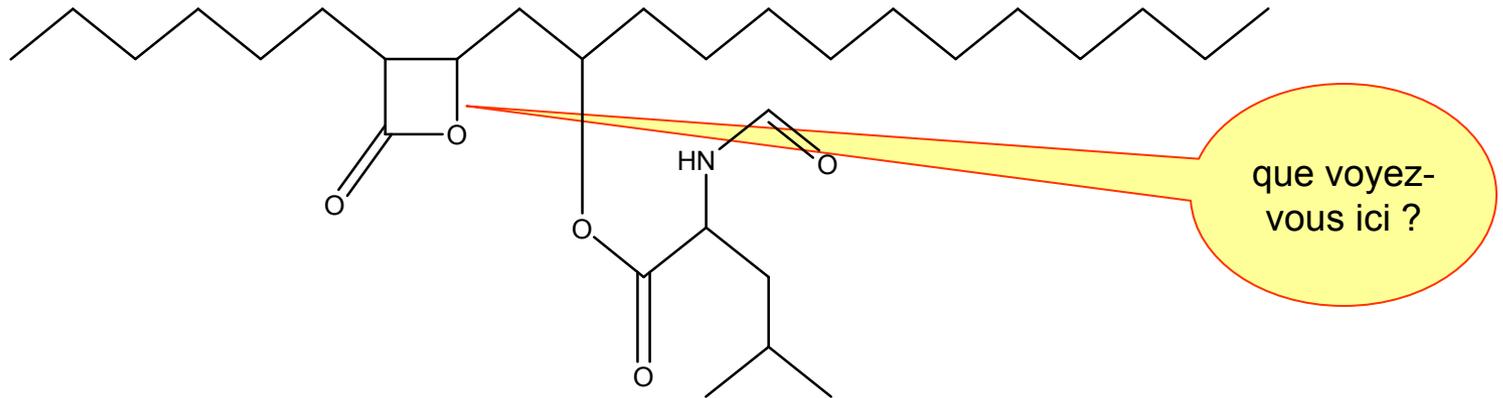
VeaVita.com

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

calculez
mon indice
Quételet !

Ah bon,...
et qui était
Quételet ?

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

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 ?

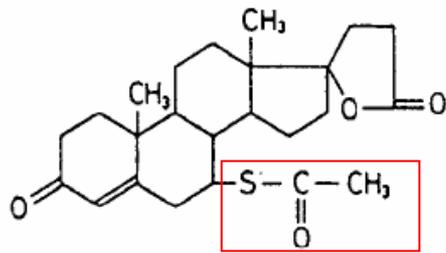
GSK est l'un des laboratoires les plus importants en terme de Chiffre d'affaires mais également en terme d'innovation. Parmi les plus connus médicaments sortis de ce laboratoire, on peut citer :

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

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



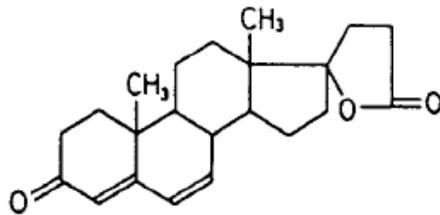
Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate



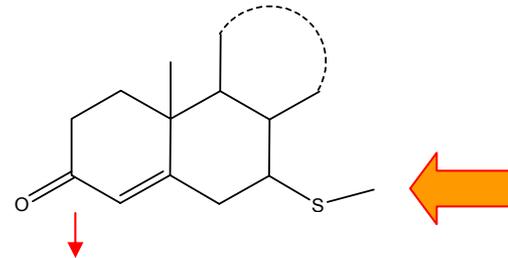
spironolactone

métabolisme rapide et extensif par instabilité de la substitution -S-CO-CH₃

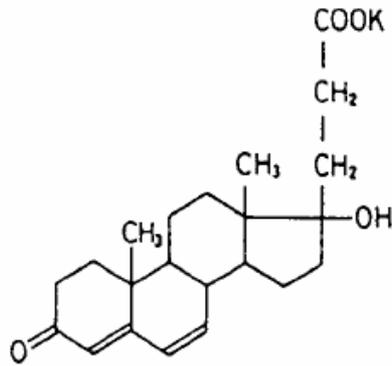
- 7- α -thiométhyl-spirolactone)



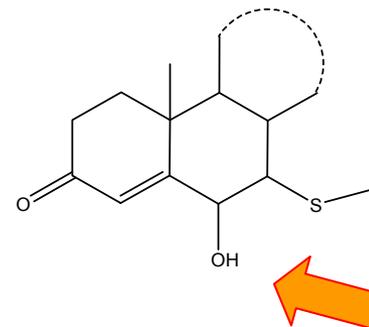
canrénone



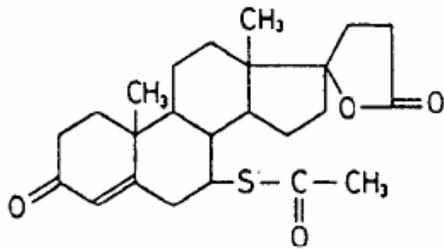
- 6- β -OH-7- α -thiométhyl-spirolactone)



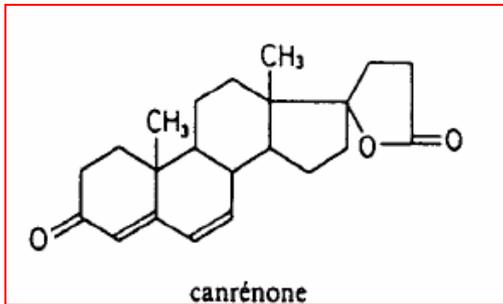
canrénoate de potassium



Pourquoi passer de la spironolactone au canrénone / canrenoate ?



spironolactone

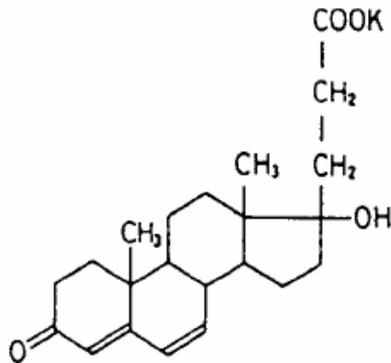


canrénone

forme plus stable grâce à la double liaison 6-7

mais...

rupture de la lactone



canrénoate de potassium



Canrenol (Grünenthal) D ▲

[canrénoate de potassium]
compr. (séc.)

| | | | |
|--------------|----|---|---------|
| € 50 x 25mg | Rx | b | € 9,73 |
| € 50 x 50mg | Rx | b | € 16,00 |
| € 50 x 100mg | Rx | b | € 28,08 |

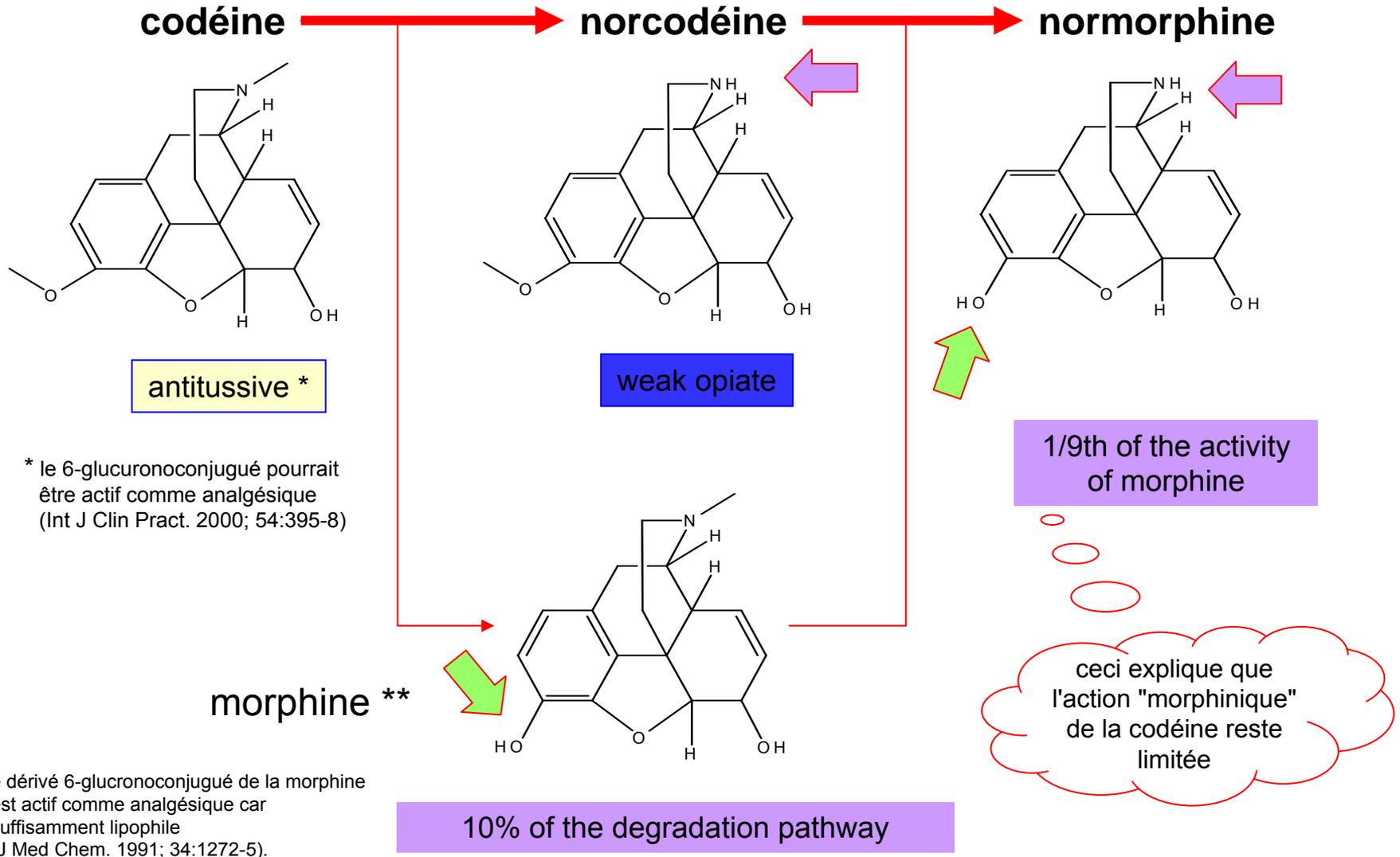
Posol. 50 à 100 mg p.j. en 1 prise

Soldactone (Continental Pharma) D ▲

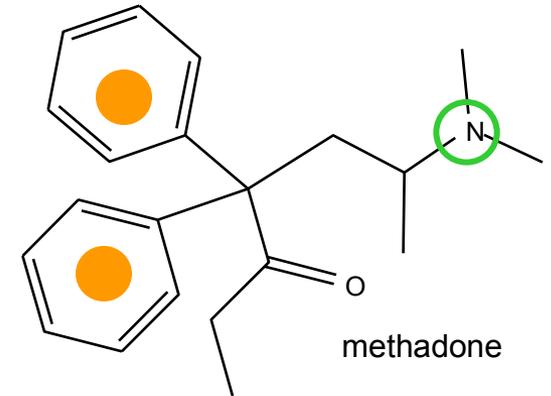
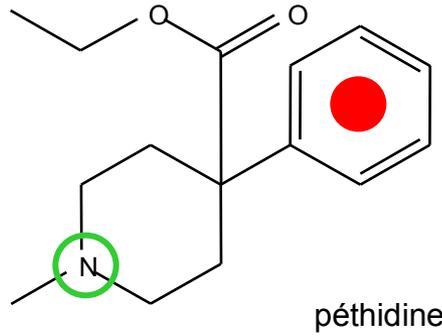
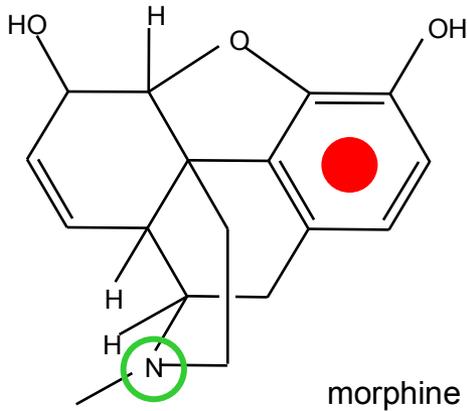
[canrénoate de potassium]
flacon i.v.

| | | | |
|--------------------|----|---|---------|
| € 6 x 200mg poudre | Rx | b | € 13,00 |
|--------------------|----|---|---------|

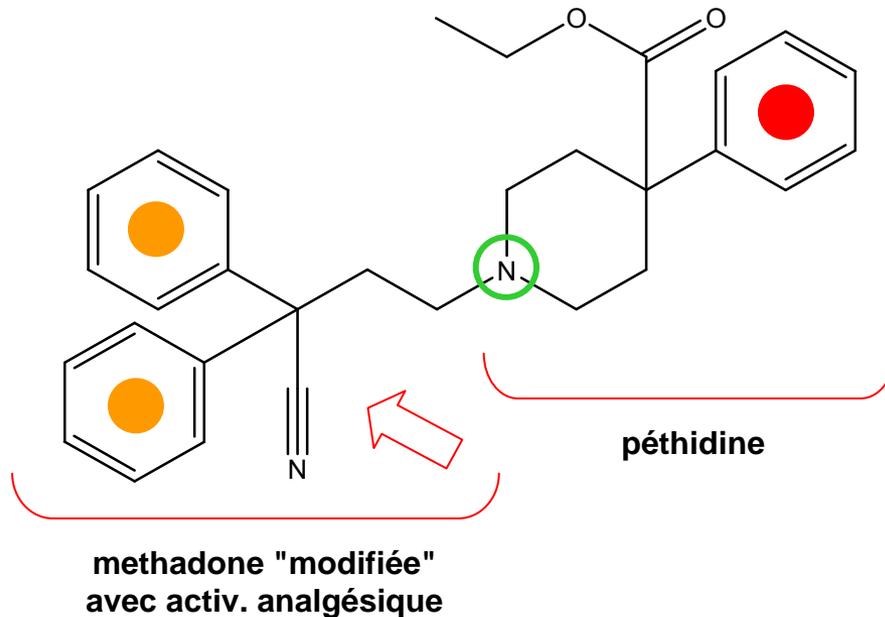
Pourquoi la codéine est-elle essentiellement antitussive tout en étant analgésique (en assoc. avec le paracétamol)



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

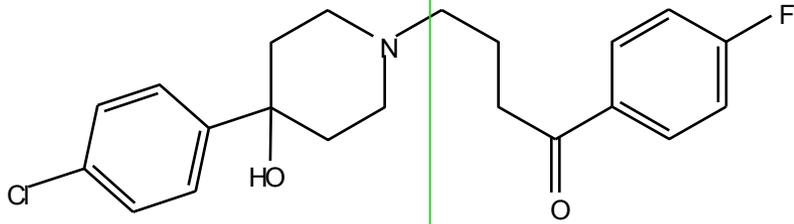


diphénoxylate

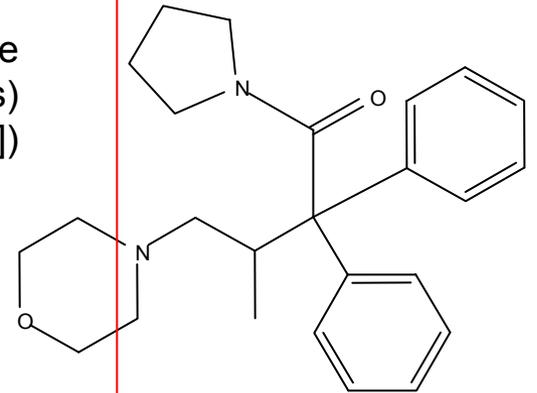


et l'origine du lopéramide ...

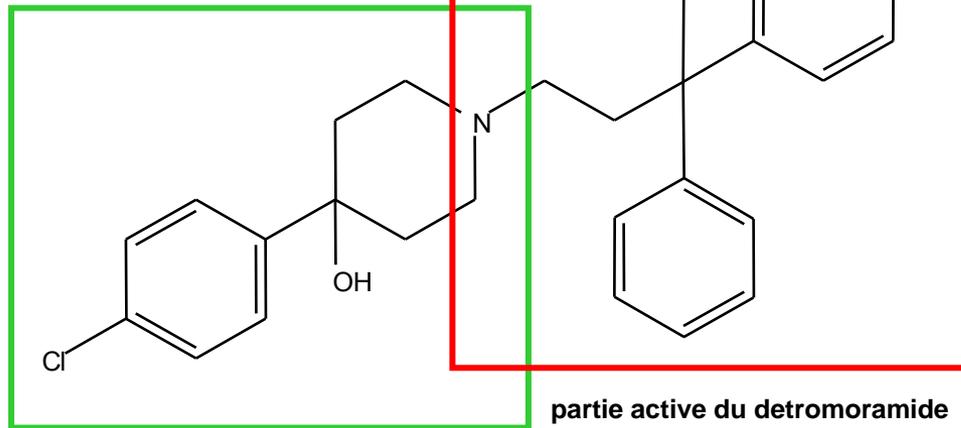
halopéridol
(neuroleptique connu)



dextromoramide
(utilisé dans les douleurs sévères)
[pas en Belgique]



lopéramide

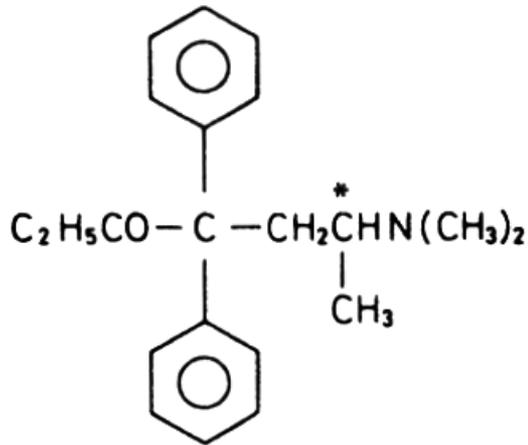


partie "gauche" de l'halopéridol

partie active du dextromoramide

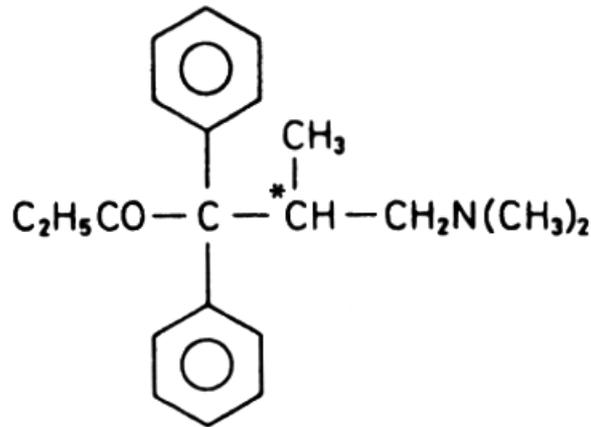


Petite correction à propos des opiacés...



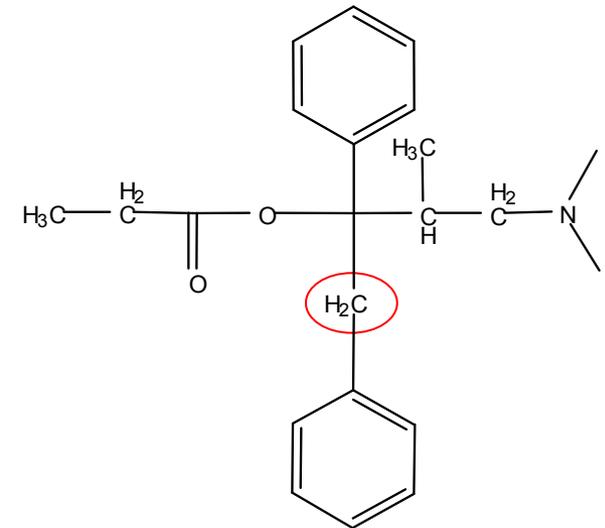
(±) méthadone

correct



(+) propoxyphène

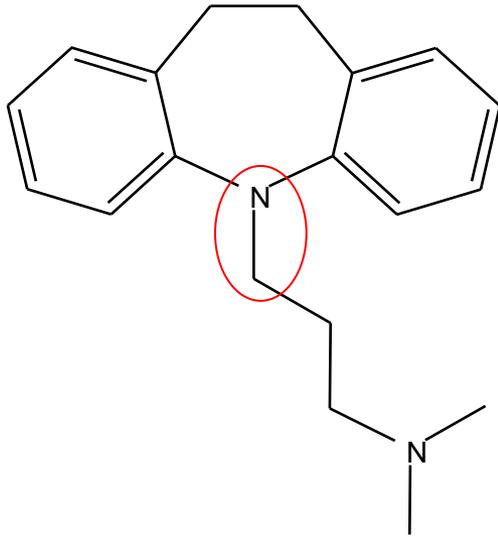
Incorrect sur la dia 29 (opiacés):
ceci est l'isométhadone ...
(structure erronée dans le Schorderet)



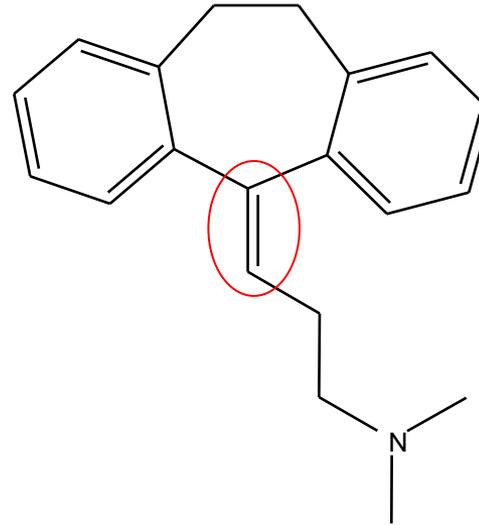
vrai propoxyphène...



Tricycliques: "-pramines" et "-ptylines"



imipramine

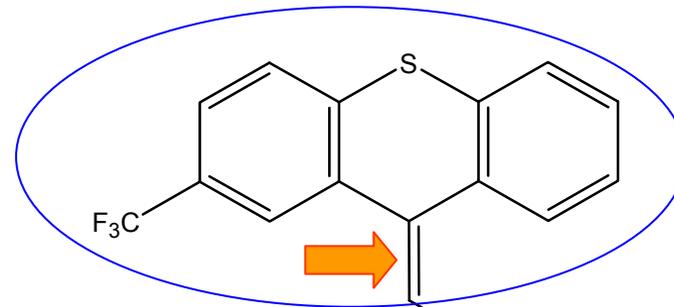
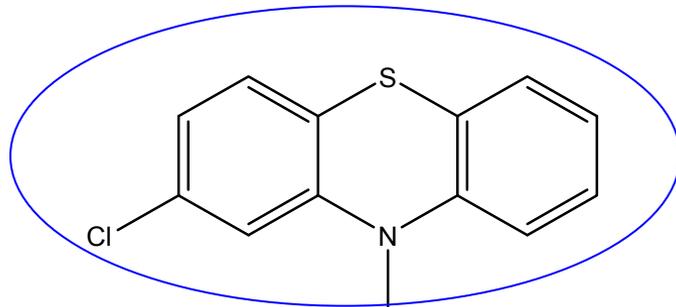


amitriptyline

maintenir la configuration...

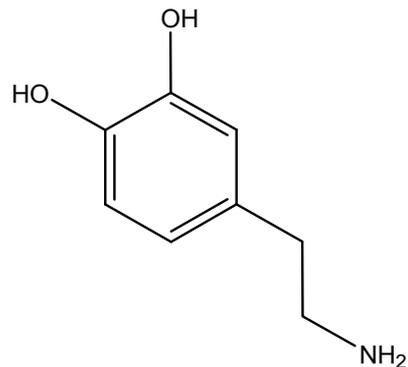


Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



chlorpromazine
(phénothiazine)

flupentixol
(thioxanthène)



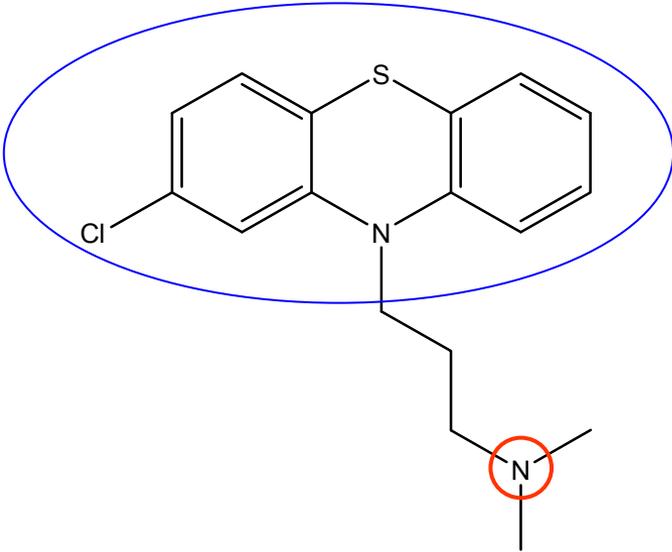
dopamine

Phénothiazines et thioxanthènes

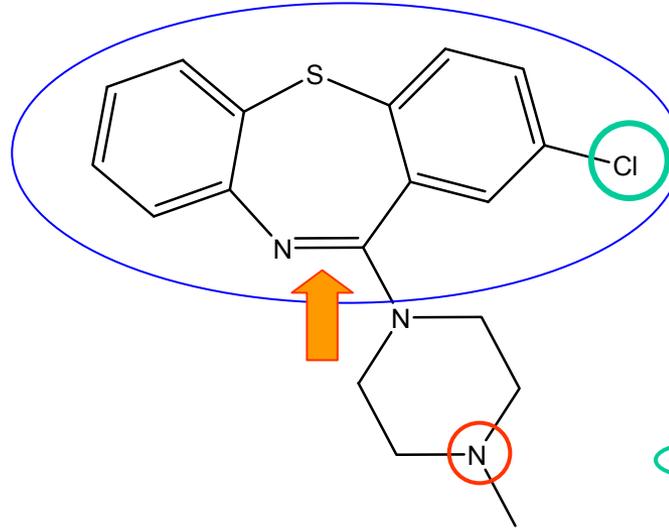
Positionnement

- 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...

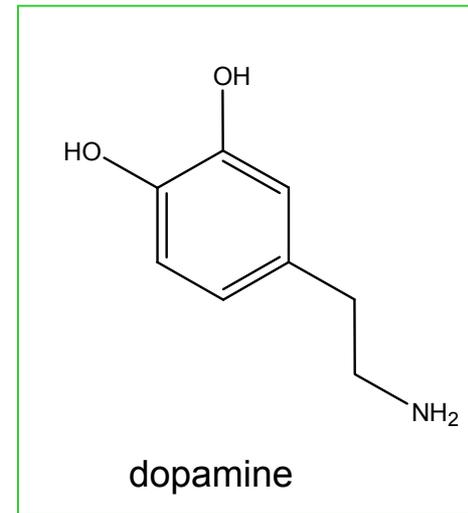


chlorpromazine
(phénothiazine)



clotiapine
(thiodibenzodiazépine)

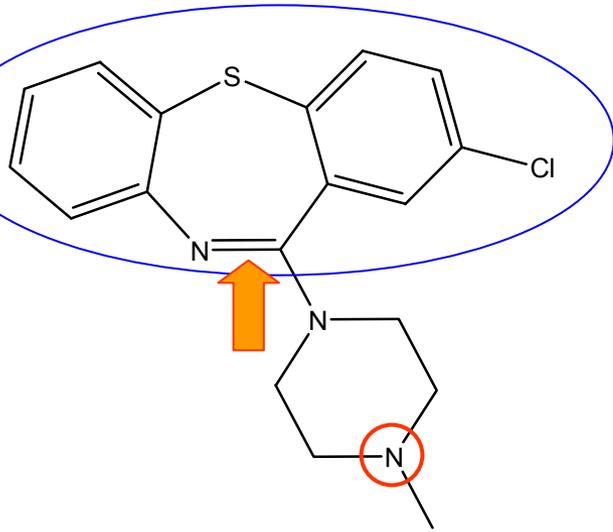
orthographe bizarre
selon certains...
pourquoi pas
chlothiapine ?



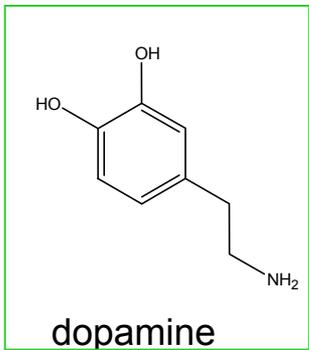
dopamine

Addenda: clotiapine
La clotiapine est une dibenzothiazépine avec les propriétés des phénothiazines.

Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques...

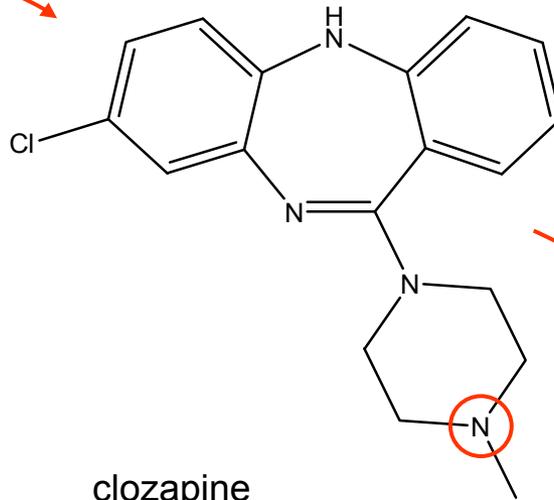


clotiapine
(thiodibenzodiazépine)

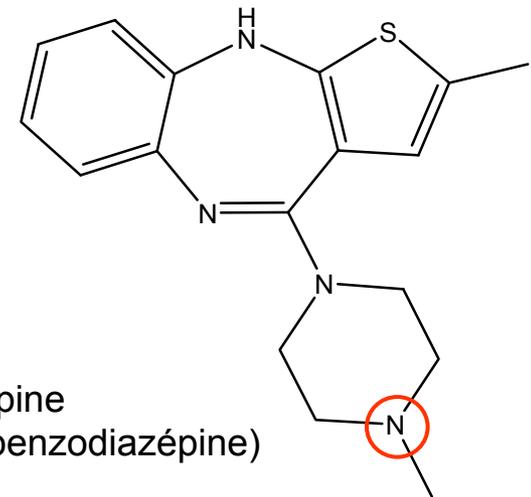


dopamine

• 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.



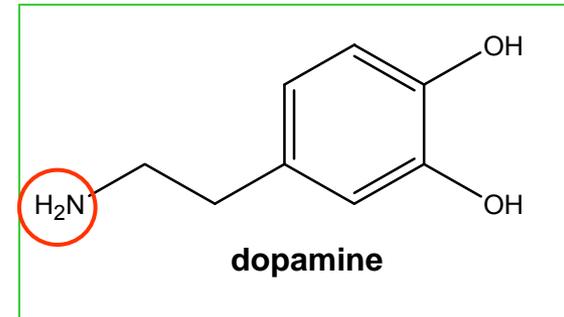
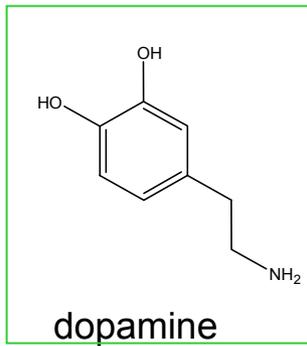
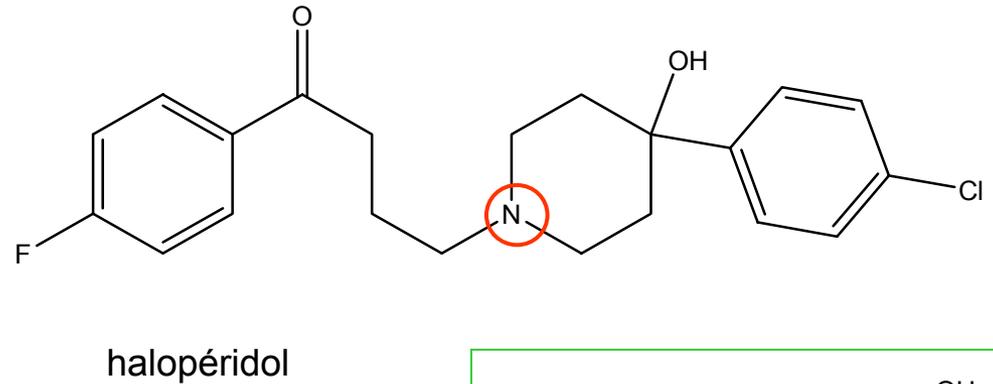
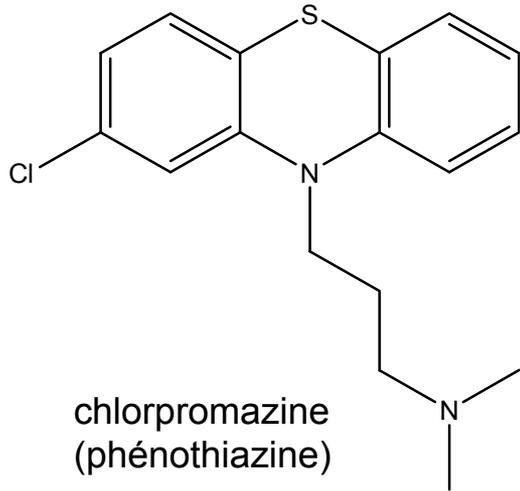
clozapine
(dibenzodiazépine)



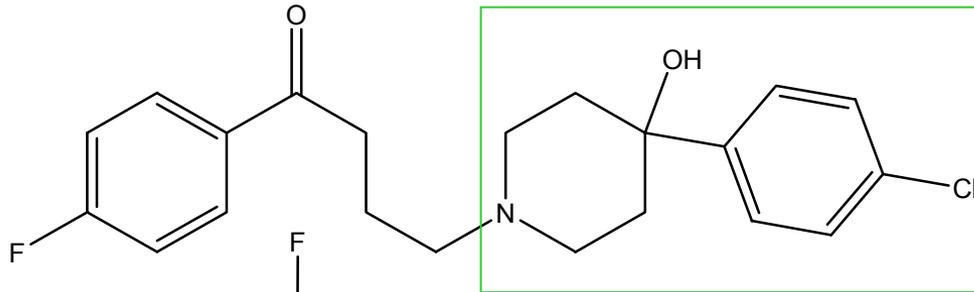
olanzapine
(thiodibenzodiazépine)

neuroleptiques
dits "atypiques"

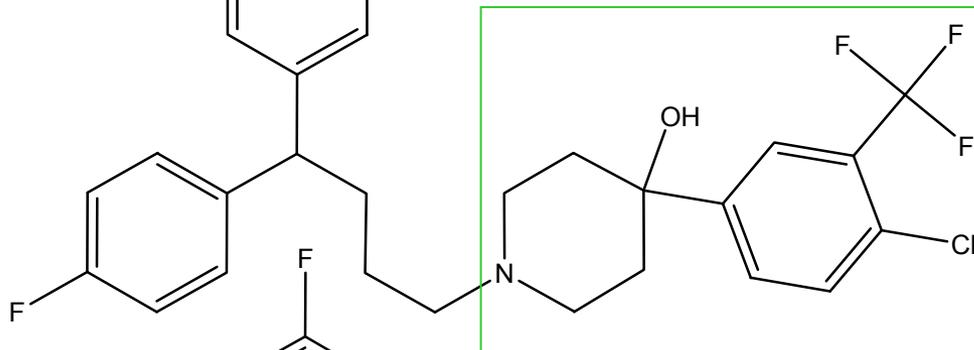
Neuroleptiques: de la phénothiazine aux neuroleptiques atypiques (via l'halopéridol)



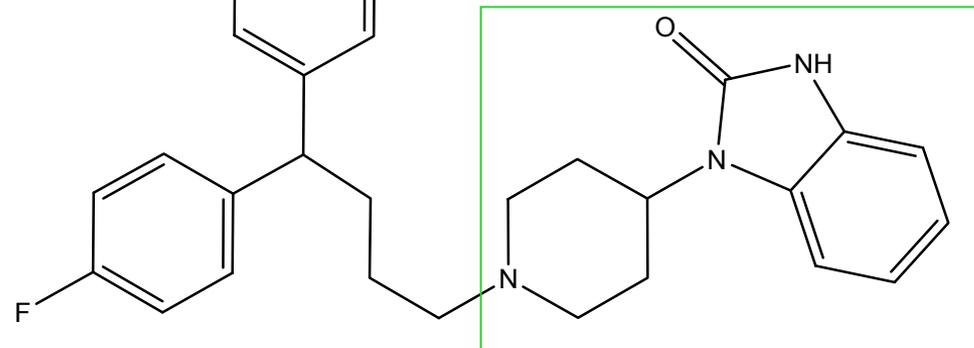
Neuroleptiques: halopéridol et compagnie



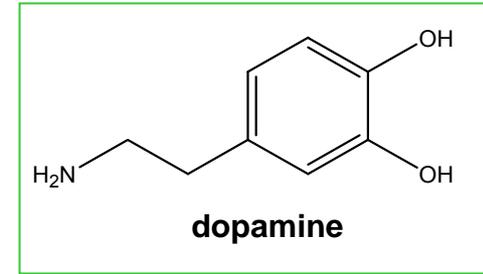
halopéridol
(dit "butyrophénone")



penfluridol
(dit "diphénylpipéridine")

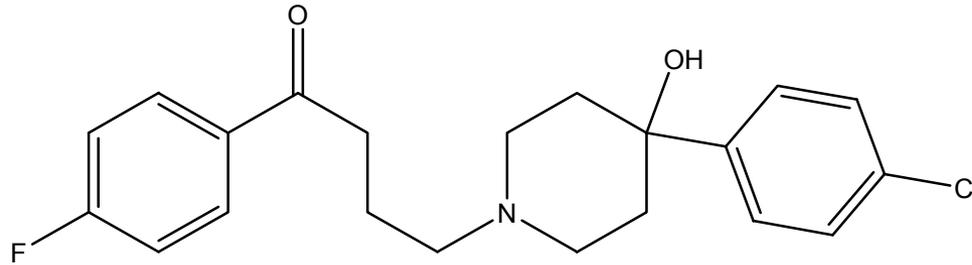


pimozide
(dit "diphénylpipéridine")

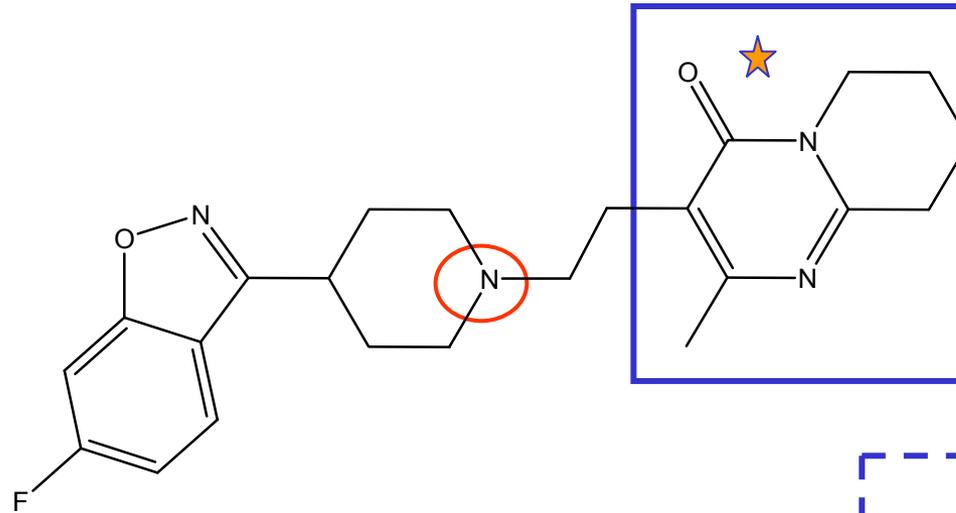


dopamine

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

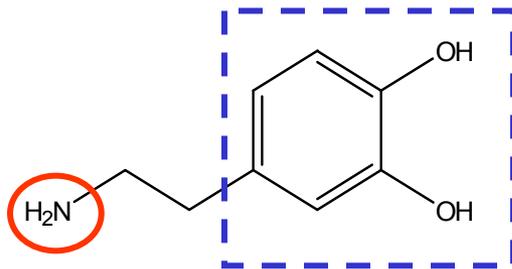


halopéridol
(dit "butyrophénone")

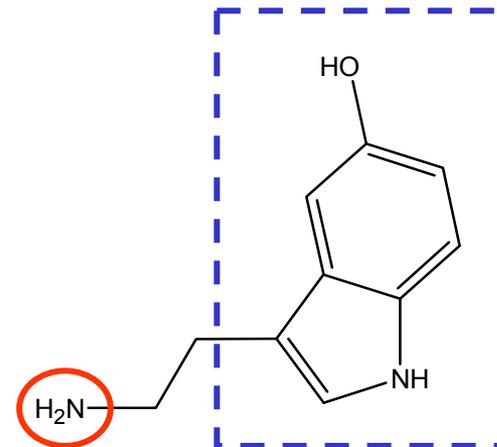


rispéridone
(dite "neuroleptique atypique")

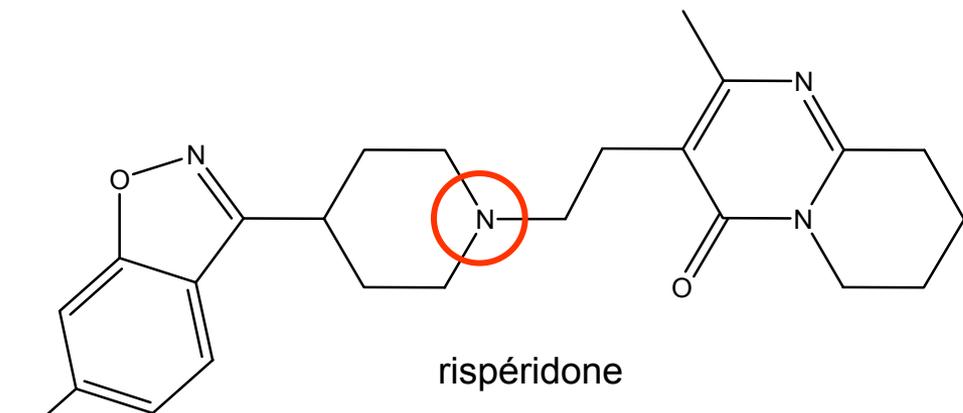
dopamine



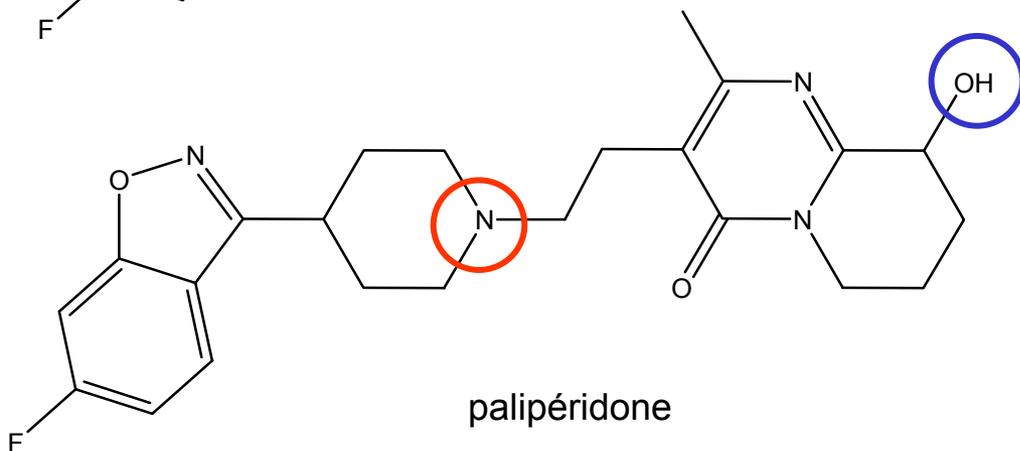
sérotonine



Neuroleptiques: le métabolite actif de la rispéridone...

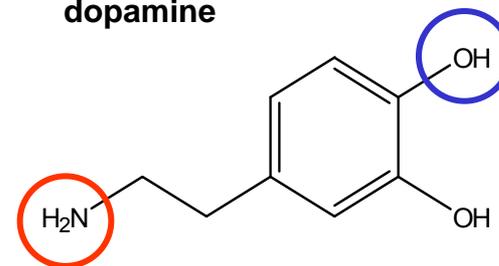


rispéridone

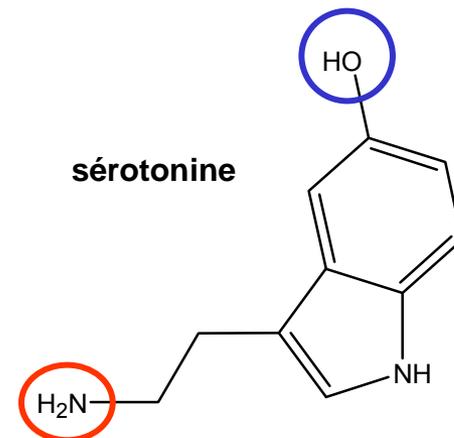


palipéridone

dopamine



sérotonine

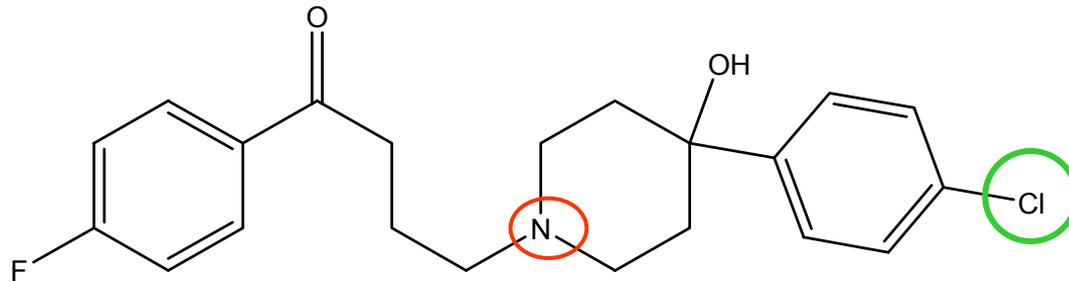


Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) is the major metabolite of risperidone, which is approved for treatment of schizophrenia since 1994. Paliperidone shares the characteristic serotonin (5HT_{2A}) and dopamine (D₂) antagonism and receptor binding profile of its parent risperidone. It binds also to α₁-adrenergic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

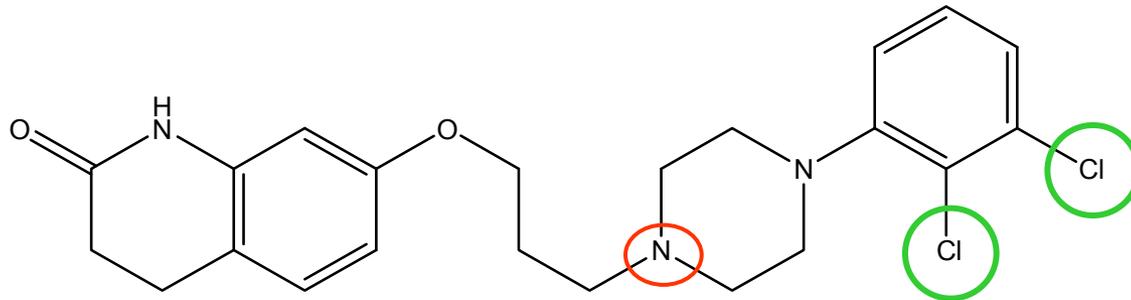
EMA: EPAR for INVEGA, 2007



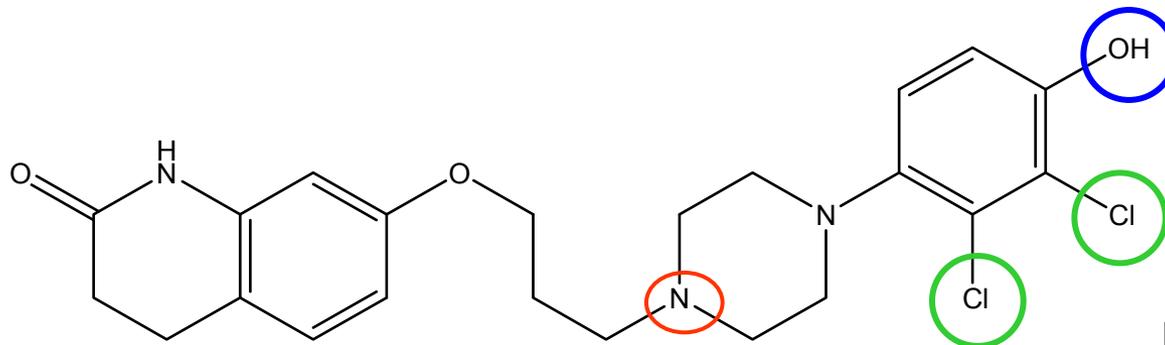
Neuroleptiques: vers un agoniste partiel (aripiprazole)



haloperidol
(antagonist)



aripiprazole
(dual agonist/antagonist)



DM1451
(metabolite)
(pure antagonist)

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

Migraine ... et ergot de seigle ...

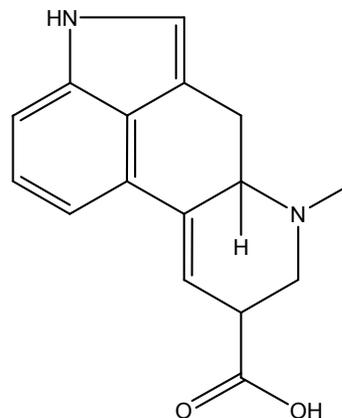
- historiquement, les **extraits d'ergot de seigle** ont été les premiers antimigraineux...
- Ces extraits étaient connus depuis l'antiquité pour contenir des principes actifs ayant un effet vasoconstricteur et myoconstricteur très puissant entraînant
 - des gangrènes
 - des avortementset ayant également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

→ ergotamine

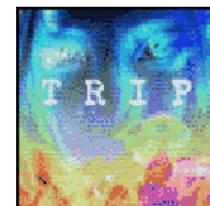
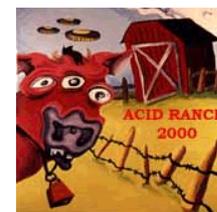
→ LSD



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.

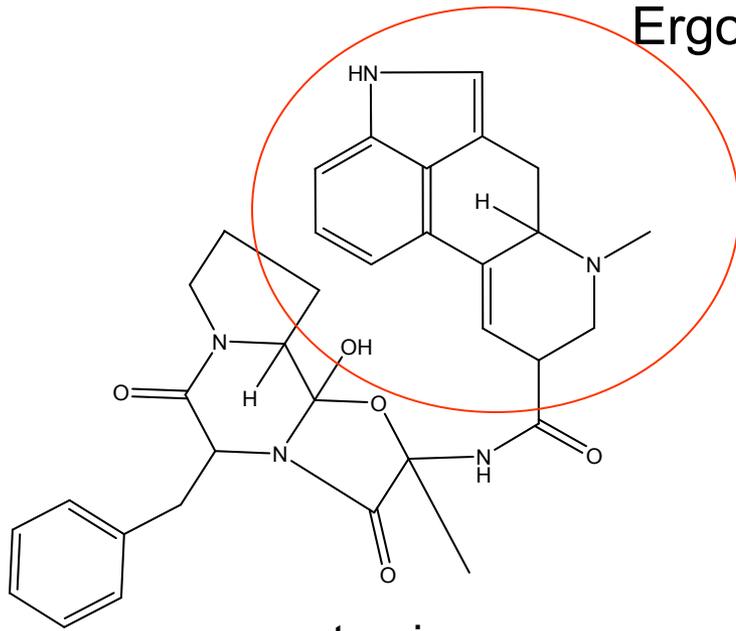


acide lysergique (LSD)

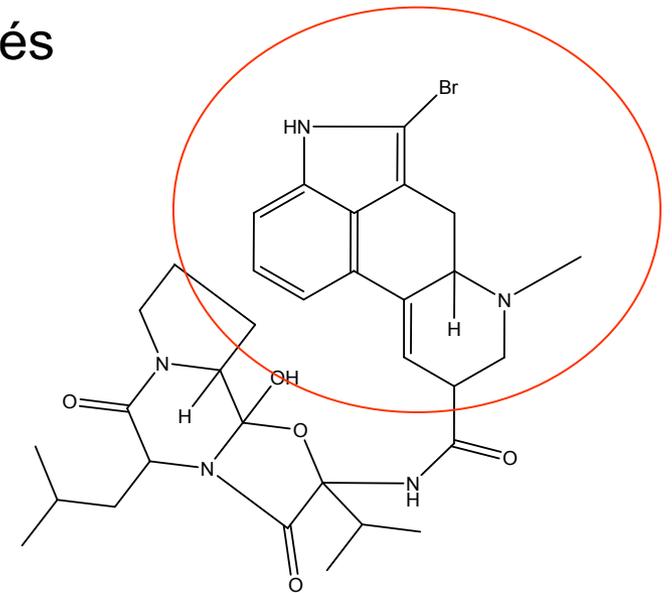


<http://www.didier-pol.net/8ergot.htm>

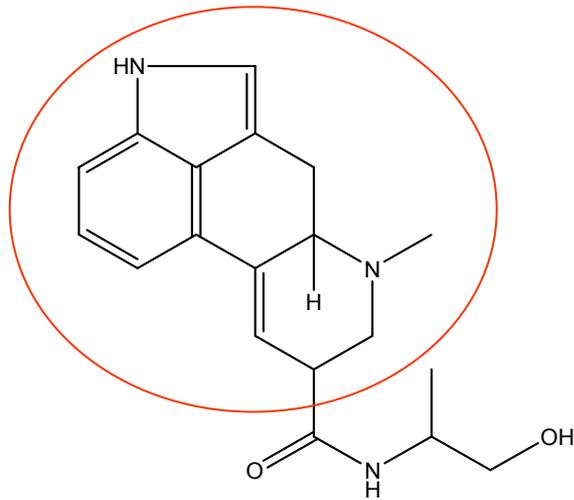
Ergotamine et dérivés



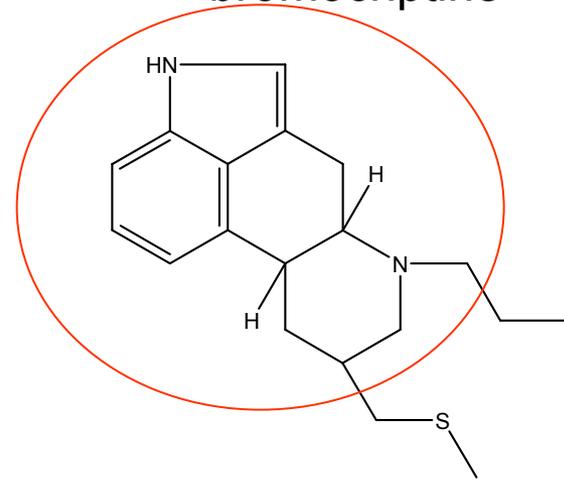
ergotamine



bromocriptine

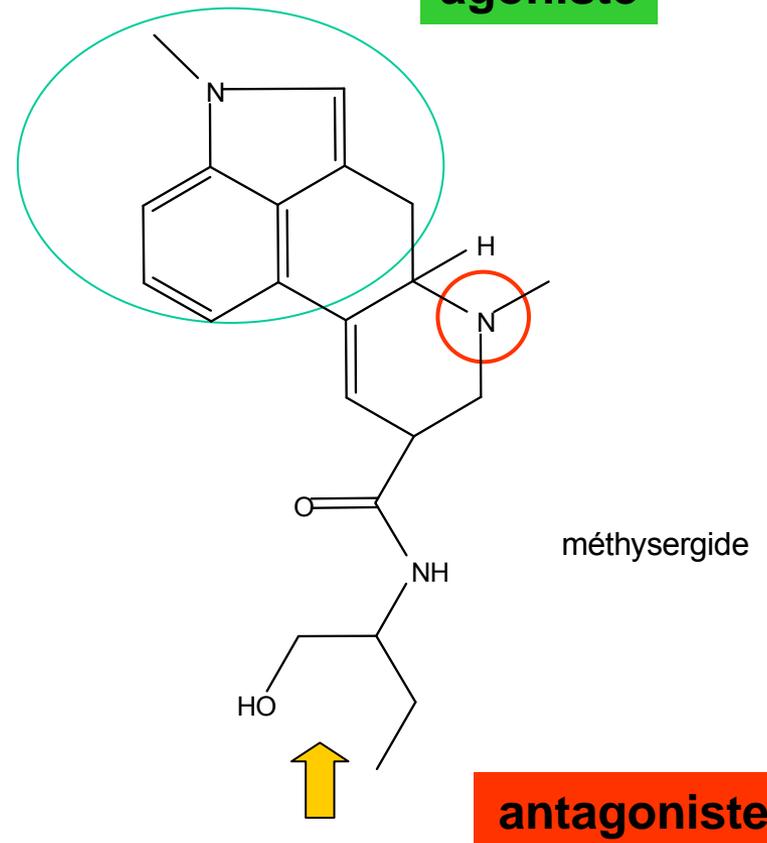
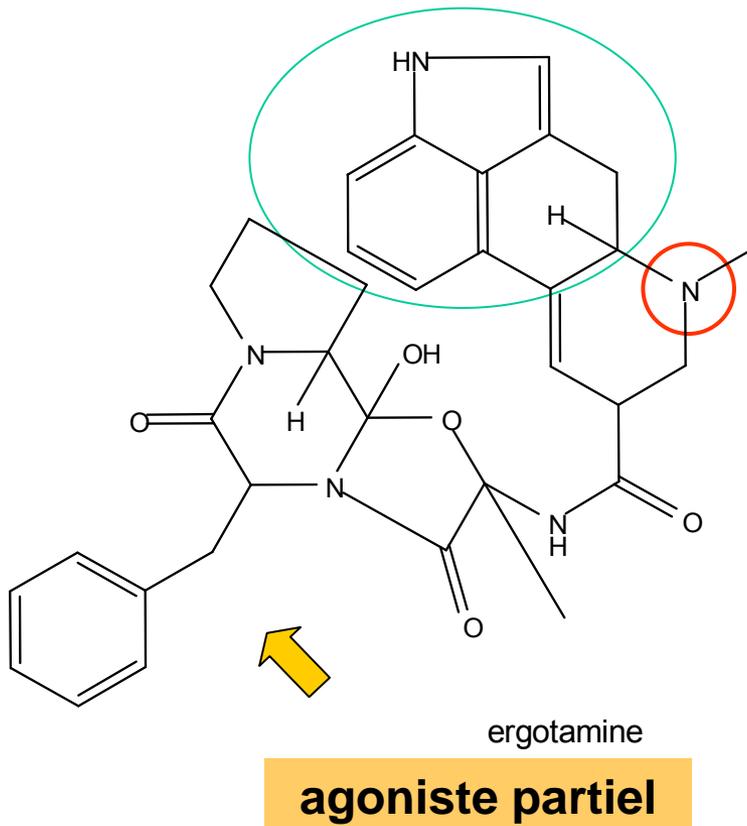
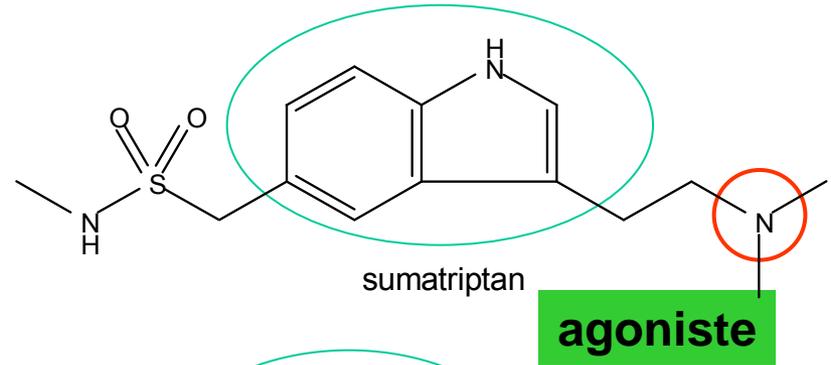
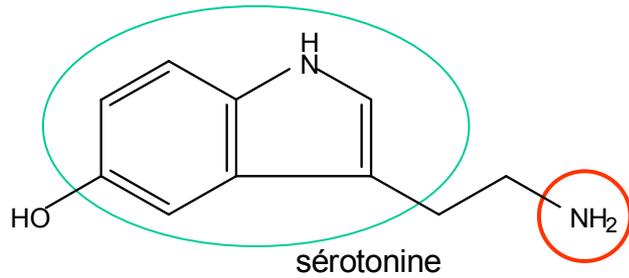


ergométrine

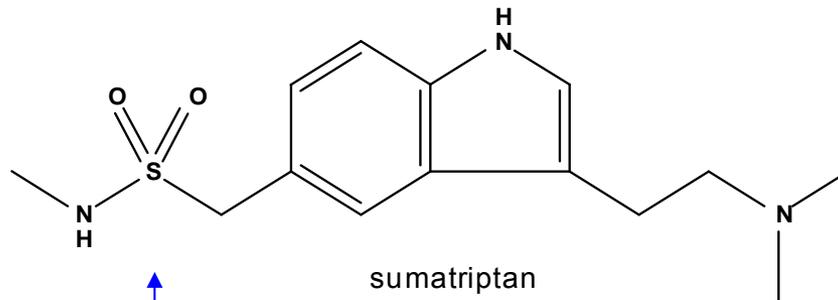
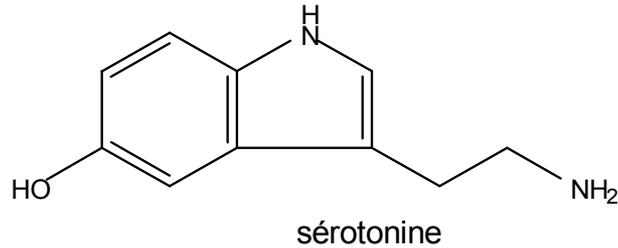


pergolide

Agonistes-antagonistes sérotonergiques



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

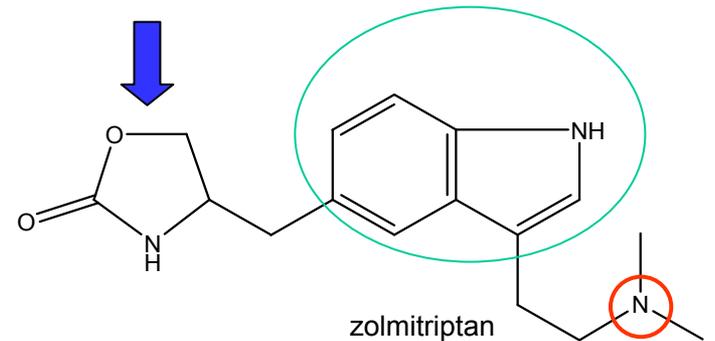
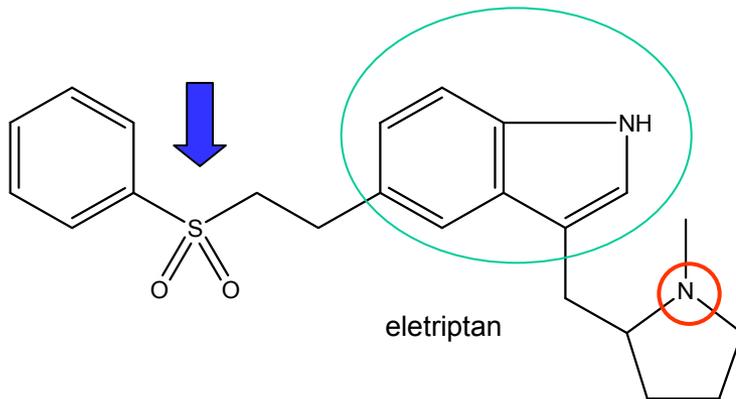
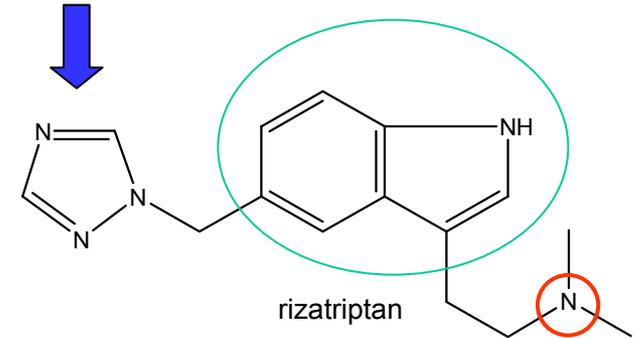
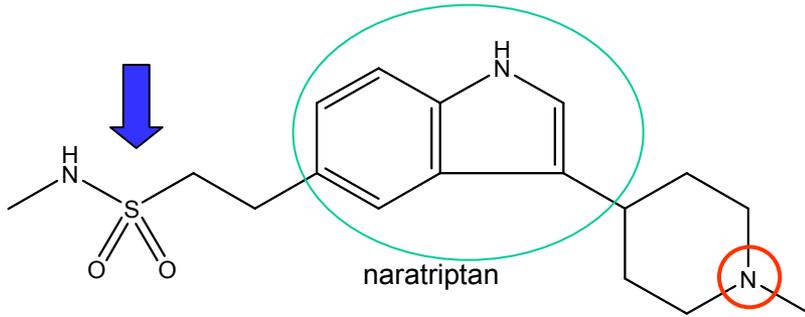
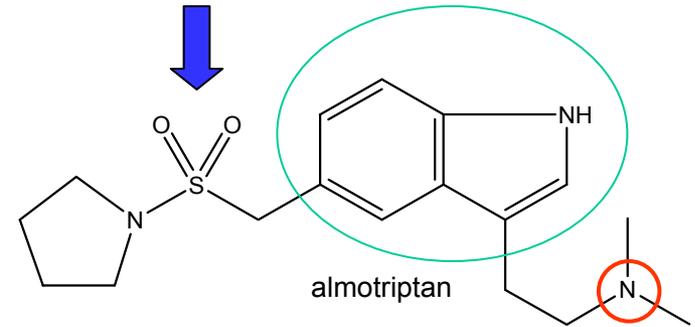
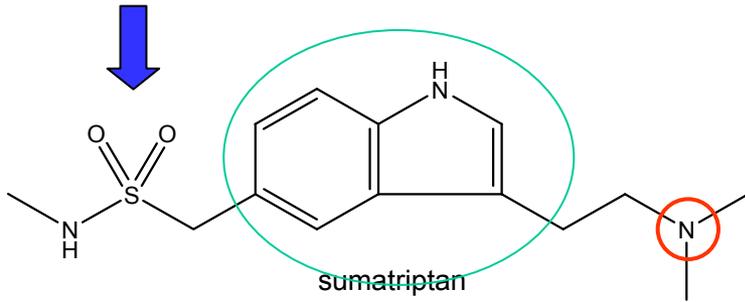


déalkylation plus lente et
moindre sensibilité à la MAO

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

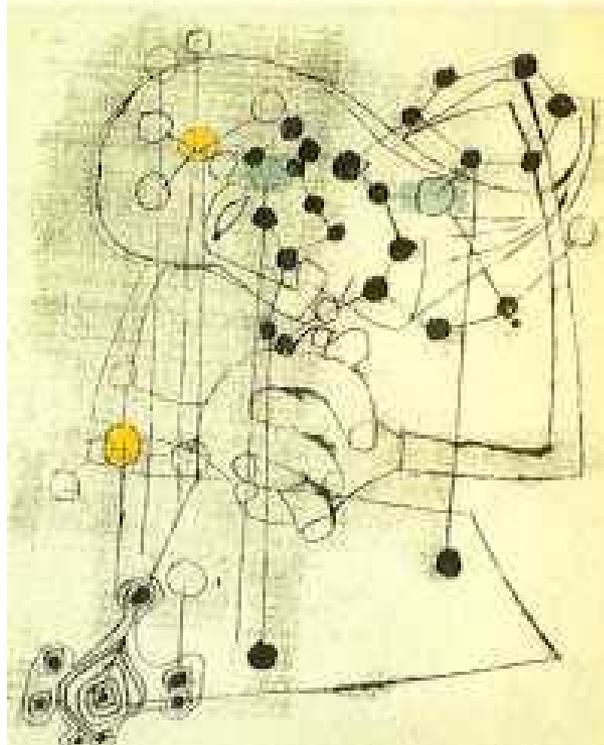


Vous avez dit "triptans" ...



→ 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 y 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...