

TD_1

1. Notion fondamentale

1. Qu'est-ce qu'un médicament ?
2. Citez les sources de principes actifs ?
3. Où les médicaments agissent- ils ?
4. Qu'est-ce qu'une cellule ?
5. Qu'est-ce qu'une membrane plasmique (membrane cellulaire) ?
6. Qu'est-ce qu'une cible médicamenteuse ?
7. Citez les différentes cibles médicamenteuses ?

2. Pharmacologie

Problème 1

1. Pour quoi la mise au point de molécules à visée thérapeutiques se focalise sous l'angle pharmacocinétique ?
2. Quelles sont les différents facteurs modifiant la distribution d'un médicament ?
3. Le sang véhicule le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles.
Liée par quoi ?
Rôle de principe actif lié ?
Quelle est la différence entre ?
4. Définir les différentes méthodes d'évaluation biologique possible ?

Problème 2

Lorsque des médicaments circulent dans l'organisme, ils sont attaqués par toute une série d'enzymes responsables du métabolisme, situés essentiellement dans le foie, le tractus gastro-intestinal, le plasma et dans les poumons.

1. Quel sont les enzymes responsable sur la métabolisation ?
2. Quel est le rôle de ce type d'enzyme ?
3. Comment ce type d'enzyme réalisé leur action ?
4. Donnez les structures des métabolites suivant :

Problème 3

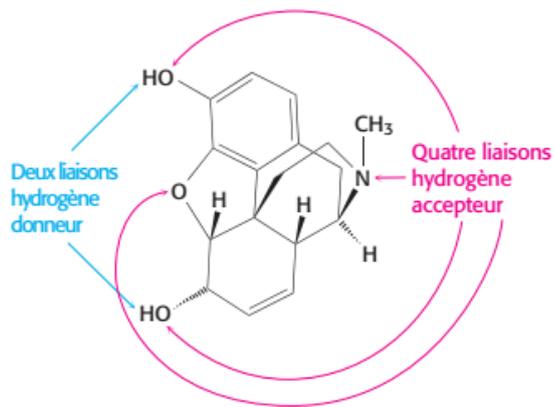
La " règle des cinq " de Lipinski

La biodisponibilité peut varier considérablement d'une espèce à l'autre si bien que les résultats obtenus chez l'animal sont difficiles à appliquer à l'homme. En dépit de cette variabilité, on a pu faire quelques généralisations utiles. Un ensemble efficace de règles est appelé règles de Lipinski.

- Log P est inférieur à +5
- La masse moléculaire est inférieure à 500 Da
- Les accepteurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 10
- Les donneurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 5

La voie d'administration orale est la voie d'administration la plus pratique. La règle de Lipinski de cinq est une règle empirique utilisée par certains chercheurs comme guide lors de la conception d'un médicament. Un composé est susceptible d'être actif par voie orale chez l'homme si les critères suivants (les propriétés physico-chimiques) satisfont au moins 2 des règles. Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

**Appliquer les règles de Lipinski pour la série de molécules ci-dessous ?
(Prenez la molécule de la morphine comme exemple)**

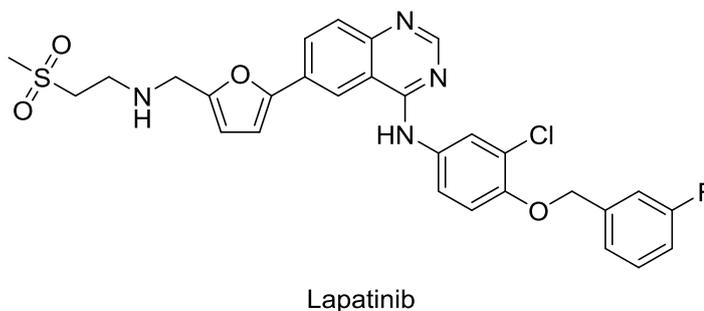
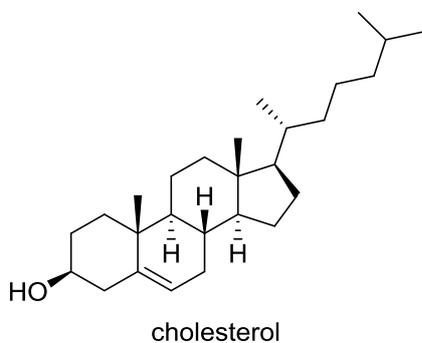
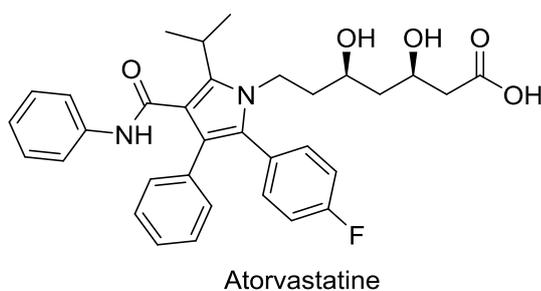
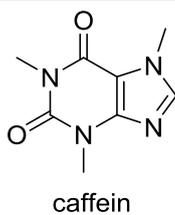


Morphine (C₁₇H₁₉O₃N)

Poids moléculaire = 285

log(P) = 1,27

| Molécules | Log P (o/w) | Liaisons hydrogène accepteurs | Liaisons hydrogène donneurs | Poids moléculaire |
|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Aspirin | -0.604 | | | |
| cafein | 1.514 | | | |
| Atorvastatine | 6.647 | | | |
| cholesterol | 7.273 | | | |
| Lapatinib | 4.842 | | | |
| Ex : Morphine | 1.270 | 4 | 2 | 285 |



Le coefficient de partage

Le coefficient de partage, est une manière de mesurer la tendance d'une molécule à se dissoudre dans les membranes, qui est corrélée à sa tendance à se dissoudre dans un solvant organique. Il est déterminé en permettant à un composé de s'équilibrer entre l'eau et une phase organique le n-octanol. Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

$$\text{Log P} = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

- Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.
- Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

Quelle est la nature de ces composés ?