

A- Formulation d'un médicament

La **formulation** d'un médicament est sa **composition**.

Un médicament contient plusieurs espèces chimiques

- un **principe actif** : c'est la substance qui a une action thérapeutique (celle qui soigne)
- un ou plusieurs **excipients** : ce sont des espèces chimiques qui permettent de mettre en forme le médicament (solide, liquide, crème, etc ...), lui donne un goût (sucre, parfum, ...), diminue les effets secondaires du principe actif (aspirine tamponnée pour éviter l'acidité gastrique), améliorer l'assimilation du principe actif par le corps (éviter sa destruction dans l'estomac, faciliter le passage à travers les membranes des cellules qui sont des corps gras, etc. ...)

B- Fonctionnement d'un médicament

B.1 Molécule

Le principe actif est une molécule plus ou moins grosse. Une molécule est un ensemble d'atomes liés entre eux par des liaisons chimiques (mise en commun d'électrons)

Une molécule a une forme plus ou moins complexe, dans l'espace.

B.2 Biochimie

La biochimie étudie la chimie des molécules qui composent les organismes vivants. C'est une discipline à la frontière de la biologie et de la chimie. Elle utilise des techniques du chimiste (chimie organique), de la physique (spectroscopie IR, visible, UV, structure RX, RMN).

B.3 Groupes fonctionnels

Un principe actif est une molécule active qui possède des groupes fonctionnels qui sont des morceaux de la molécule réagissant de façon spécifique.

Comme une clef dans une serrure, le principe actif va se loger dans un site sur une bio molécule pour modifier le fonctionnement de cette bio molécule. Pour que le principe actif puisse agir, ses groupes fonctionnels l'aideront à se bloquer dans le site réactif de la bio molécule.

Cependant, certains groupes fonctionnels sur le principe actifs pourront aussi perturber le fonctionnement d'autres bio molécule: cela se manifeste par l'apparition des « effets secondaires » d'un médicament.

Le rôle du biochimiste sera de modifier la molécule du principe actif pour ne garder que les bons groupes fonctionnels.

Quelques groupes fonctionnels : RECOPIER LE PREMIER TABLEAU « groupes caractéristiques » du livre p.197

La santé - Chapitre 2 - Les médicaments

voir livre p 197 - recopiez les dessins des molécules d'éphédrine et de piracétam et repérez (en entourant au crayon) les groupes caractéristiques dans ces molécules.

B.4 Exemples de fonctionnement de médicaments

Document original : www.pdb.org

Paragraphe 1

Les protéines sont de petites machines moléculaires qui réalisent la plupart des actions nécessaires pour maintenir en vie une cellule. Ces machines sont bien trop petites pour être vues, on pourrait donc croire qu'il est impossible d'influencer leur fonctionnement. Cependant, les médicaments peuvent être utilisés pour mettre en marche ou arrêter ces machines moléculaires (les protéines). Les médicaments sont de petites molécules qui se lient aux protéines et modifient leur fonctionnement. Certains médicaments extrêmement efficaces comme les antibiotiques ou les anticancéreux sont utilisés pour désactiver totalement certaines machines moléculaires dangereuses. Ces médicaments peuvent tuer une bactérie ou un cancer. D'autres molécules, comme l'aspirine, bloquent légèrement certaines protéines pendant quelques heures. En utilisant ces médicaments, nous pouvons modifier l'intérieur de nos cellules et bloquer ainsi les signaux de la douleur. Beaucoup de structures des médicaments qui se lient aux protéines ont été conçues par des scientifiques. Ces modèles moléculaires nous permettent de voir comment les médicaments fonctionnent, et comment on pourrait modifier ces structures pour améliorer leur action. Quelques exemples sont présentés ici. Certains de ces médicaments, comme la pénicilline, ont été découverts dans la nature. D'autres médicaments comme les inhibiteurs de la protéase du VIH ont été créés en étudiant la structure cible sur la protéine pour concevoir de nouvelles molécules actives. Ces structures de protéines et de médicament, parmi bien d'autres, peuvent être étudiées sur la banque de données des protéines (www.PDB.org)

Paragraphe 2. Antibiotiques et anti viraux

Les médicaments antibiotiques et anti viraux sont des poisons spécifiques. Ils doivent tuer les organismes pathogènes comme les bactéries et les virus sans empoisonner simultanément le patient. Le plus souvent, ces médicaments attaquent des protéines que l'on trouve uniquement dans les bactéries ou virus ciblés, et qui sont essentielles pour la survie ou la multiplication de ces organismes. Par exemple, la pénicilline attaque une enzyme qui construit la paroi cellulaire de la bactérie, et l'inhibiteur de protéase du VIH comme le saquinavir attaque une enzyme nécessaire pour que le VIH arrive à maturité.

Paragraphe 3 Anticancéreux chimiothérapie

Les cellules cancéreuses grandissent et se multiplient sans aucun contrôle. Comme ces cellules sont très similaires aux cellules saines, il est difficile de les tuer sélectivement avec des médicaments qui ne soient pas capables de distinguer les deux types de cellules. Beaucoup de médicaments utilisés actuellement en chimiothérapie attaquent toutes les cellules lors de leur croissance, les cellules cancéreuses comme les cellules saines. Cela cause de sévères effets secondaires lors des chimiothérapies, car ces médicaments attaquent les cellules dont la croissance est rapide, comme les follicules capillaires (racines des cheveux) et les cellules de l'estomac. Deux exemples sont présentés ici: Bleomycine attaque l'ADN dans une cellule lors de sa croissance, et souvent brise la chaîne d'ADN, tuant la cellule. Paclitaxel (Taxol) se lie à la tubuline, empêchant l'action de ces microtubules lors de la division cellulaire

Paragraphe 4 Médicaments influençant les signaux chimiques entre les cellules.

Certains médicaments sont conçus pour garder les processus physiologiques à un niveau normal. La majeure partie de la régulation du fonctionnement du corps humain se fait par échange d'information entre cellules sous forme chimique, et beaucoup de médicaments prescrits fonctionnent en bloquant les protéines utilisées par les cellules pour communiquer entre elles. Les récepteurs de protéine G couplée (?) qui transmettent les signaux à travers la membrane cellulaire sont la cible de nombreux médicaments. Par exemple, le médicament loratadine (Clarétine) est utilisé pour traiter les allergies car il bloque les récepteurs histaminiques. Le Losartan (Cozaar) est utilisé pour traiter l'hypertension car il bloque les récepteurs d'angiotensine II et le carvedilol est un des principaux bêta bloquant qui se lie aux récepteurs adrénergiques, ce qui le rend très utile pour soigner les maladies cardiaques. Les signaux peuvent aussi être stoppés en bloquant les enzymes qui synthétisent les molécules messagères. L'aspirine bloque la douleur à la source, en inhibant l'enzyme cyclo-oxygénase qui fabrique la molécule signalant la douleur : la prostaglandine

Paragraphe 5 Les médicaments copiant le vivant.

Les pharmaciens ont développé de nombreux médicaments qui aident les gens à modifier leur fonction organiques. Le médicament Orlistat (Xenical) bloque l'action de la lipase pancréatique et réduit la quantité de graisse absorbée lors de l'alimentation. L'Atorvastatin (Lipitor) et le simvastatin (Zocor) baissent le taux de cholestérol en bloquant l'action de la réductase HMG-CoA, une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol. Ces médicaments peuvent être utilisés en complément avec un régime et l'exercice physique pour aider à perdre du poids et réguler le niveau de cholestérol, et contrôler les maladies cardiaques.

Paragraphe 6 Métabolisme des médicaments

Vous avez probablement déjà remarqué que l'effet d'un médicament s'estompe en quelques heures. Les enzymes, telles que le cytochrome P450, recherchent et détruisent en permanence les médicaments. Ceci est important, car cela nous protège de molécules toxiques dans notre alimentation et notre environnement, mais cela signifie aussi que nous devons prendre de multiples doses de médicaments lors que nous sommes soigné pour une maladie.

Paragraphe 7 Mimétisme moléculaire

La plus part des médicaments imitent les molécules qui sont normalement traitées par une enzyme ou une protéine réceptrice. Les médicaments se lient étroitement à la protéine et bloquent le site qui normalement réalisait une fonction. Par exemple, la protéase du VIH se lie normalement à une chaîne de protéine, comme montré à gauche, et la coupe en deux morceaux. Les médicaments utilisés pour traiter l'infection au VIH, comme le saquinavir montré ici, sont plus petits que la chaîne de protéine mais chimiquement très similaires. Le médicament se lie dans une position similaire au peptide, et bloque complètement le site actif et la protéine est incapable alors de couper la chaîne (image créée avec le module Python Molecular Viewer—mglttools.scripps.edu)

Paragraphe 8 Inhibiteur, suicide de la bactérie.

Certains médicaments sont particulièrement efficaces, car ils forment une liaison chimique avec la protéine cible (en turquoise sur la figure), ce qui désactive complètement la fonction de la protéine. La pénicilline (montrée en bas, avec les atomes colorés) réagit avec un acide aminé dans une enzyme de la bactérie, et forme une liaison covalente avec l'enzyme de la bactérie. Ceci bloque complètement ce site actif, et l'enzyme est incapable de remplir son rôle dans la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie. Un autre inhibiteur, l'aspirine, attache un groupe acétyle à sa cible, ce qui bloque l'inflammation

How Do DRUGS Work?

Examples from the PDB archive

1

PROTEINS are tiny molecular machines that perform most of the tasks needed to keep cells alive. These machines are far too small to see, so you might imagine that it is impossible to affect their action. However, drugs can be used to turn proteins on or off. DRUGS are small molecules that bind to proteins and modify their actions. Some very powerful drugs, such as antibiotics or anticancer drugs, are used to completely disable a critical molecular machine. These drugs can kill a bacterial or cancer cell. Other molecules, such as aspirin, gently block less-critical proteins for a few hours. With the use of these drugs, we can make changes inside our own cells, such as the blocking of pain signals. Many structures of drugs that bind to proteins have been determined by scientists. These atomic structures allow us to see how drugs work, and perhaps how to modify them to improve their action. A few examples are shown here. Some of these drugs, like penicillin, were discovered in nature. Other drugs, such as HIV protease inhibitors, were created by using the target protein structure to design new drug molecules. These structures of proteins and drugs, along with many others, can be explored at the RCSB Protein Data Bank (PDB).

Antibiotics & Antivirals

1 2

2

Antibiotics and antiviral drugs are specific poisons. They need to kill pathogenic organisms like bacteria and viruses without poisoning the patient at the same time. Often, these drugs attack proteins that are only found in the targeted bacterium or virus and which are crucial for their survival or multiplication. For instance, penicillin attacks the enzyme that builds bacterial cell walls, and HIV protease inhibitors like saquinavir attack an enzyme that is needed for HIV maturation.

1. D-alanyl-D-alanine carboxypeptidase with penicillin (1pwz)
2. HIV protease with saquinavir (1hxb)

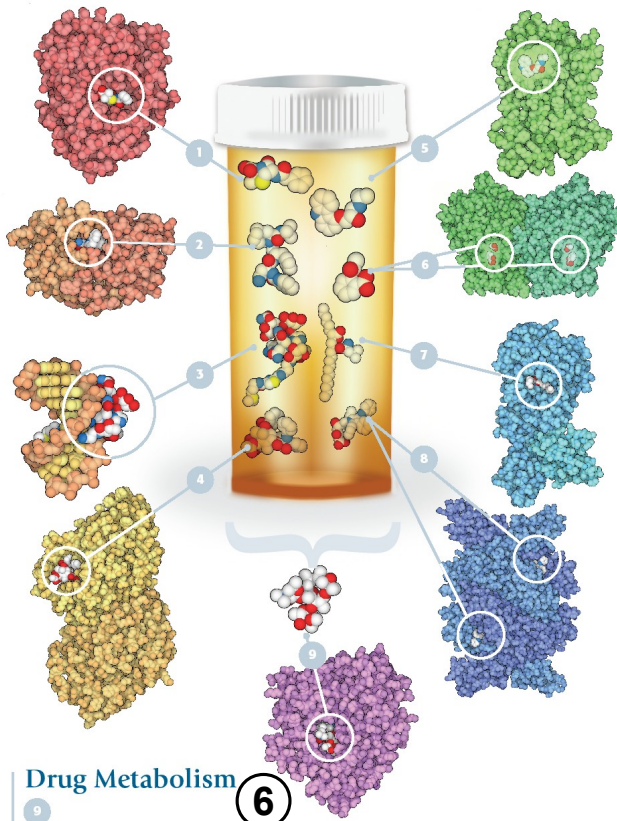
3

Anticancer Chemotherapy

3 4

Cancer cells grow and multiply without control. Since these cells are still similar to normal cells, it is difficult to kill them selectively with drugs that can't distinguish between the two. Many drugs currently used for cancer chemotherapy attack all growing cells, including cancer cells and normal cells. This causes the severe side effects of cancer chemotherapy, because the drugs attack rapidly-growing cells in hair follicles and the stomach. Two examples are shown here. Bleomycin attacks DNA in actively growing cells, often cleaving the DNA chain and killing the cell. Paclitaxel (Taxol) binds to tubulin, preventing the action of microtubules during cell division.

3. DNA with bleomycin (1mxk)
4. Tubulin with taxol (1jff)



Drug Metabolism

9

You have probably noticed that when you take drugs, the effects gradually wear off in a few hours. Enzymes like cytochrome P450 continually search for drugs and destroy them. This is important because it protects us from poisonous molecules in our diet and in the environment, but it means that we have to take multiple doses of drugs when being treated for a disease.

9. Cytochrome P450 3A4 with erythromycin (2j0d)

Drugs of Signaling Proteins

5 6

4

Many drugs are designed to keep bodily processes at normal healthy levels. Much of the body's regulation is done through elaborate communications between cells, so some of the most widely prescribed drugs function by blocking the signaling proteins that allow cells to communicate. G protein-coupled receptors, which transmit signals across cell membranes, are targets for many drugs. For instance, the drug loratadine (Claritin) is used to treat allergies because it blocks the histamine receptor; losartan (Cozaar) is used to treat high blood pressure because it blocks the angiotensin II receptor; and carvedilol is one of a large class of beta-blockers that bind to the adrenergic receptor, making it useful for treating heart disease. Signals can also be stopped by blocking the enzymes that create a signaling molecule. Aspirin blocks pain at the source by inhibiting the enzyme cyclooxygenase, which makes pain-signaling prostaglandin molecules.

5. Adrenergic receptor with carvedilol (2rh1)
6. Prostaglandin H2 synthase with aspirin (1pht). The drug breaks into two pieces when it binds to the enzyme, and the smaller piece (an acetyl group) is attached to the enzyme with a covalent bond. The closure shows the drug in one piece.

Lifestyle Drugs

7 8

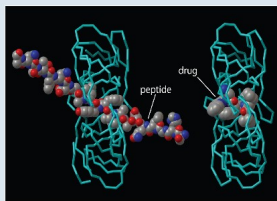
5

Pharmaceutical scientists have developed a number of drugs that help people modify their own health and bodily function. The drug orlistat (Xenical or alli) blocks the action of pancreatic lipase, and thereby reduces the amount of fat that is absorbed from food. Atorvastatin (Lipitor) and simvastatin (Zocor) lower cholesterol by blocking the action of HMG-CoA reductase, an enzyme involved in the synthesis of cholesterol. These drugs can be used, along with changes in diet and exercise, to help lose weight, regulate cholesterol levels, and control heart disease.

7. Pancreatic lipase with an alkyl phosphonate inhibitor (1lpb). The drug orlistat shown on the right is similar to the inhibitor found in the crystal structure.
8. HMG-CoA reductase with atorvastatin (1hwk)

7

Molecular Mimics

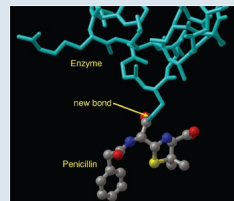


Most drugs mimic the molecules that are normally processed by an enzyme or receptor protein. They bind tightly to the protein and block the site that usually performs the task. For instance, HIV protease normally binds to a protein chain, like the one shown at the left, and clips it into two pieces. Drugs used to treat HIV infection, like saquinavir shown here, are smaller than the protein chain but chemically very similar. The drug binds in a similar position as the peptide, completely blocking the active site so the enzyme is unable to cleave the protein chain. (Image created with the Python Molecular Viewer—mgttools.scripps.edu)

Peptide bound (2nxd) and drug bound (1hxb) structures of HIV protease.

8

Suicide Inhibitors



Some drugs are particularly effective because they form a chemical bond to the protein target (shown in turquoise), totally disabling it in the process. Penicillin (shown at the bottom with atomic colors) reacts with a serine amino acid in the bacterial enzyme, forming a new covalent bond to the enzyme. This completely blocks the active site, so the enzyme is unable to perform its role in cell wall synthesis. Another suicide inhibitor, aspirin (shown in #6), attaches an acetyl group to its target which blocks an inflammation pathway.

Penicillin bound structure of D-alanyl-D-alanine carboxypeptidase (PDB entry 1pwz)

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK www.pdb.org • info@rcsb.org

About the RCSB PDB: The RCSB Protein Data Bank provides a variety of tools and resources for studying the structures of biological macromolecules and their relationships to sequence, function, and disease. The RCSB PDB is a member of the Worldwide Protein Data Bank, the international collaboration that maintains the PDB archive.

The RCSB PDB is managed by two members of the RCSB: Rutgers, The State University of New Jersey and the University of California, San Diego. It is supported by funds from the National Science Foundation, the National Institute of General Medical Sciences, the Office of Science, Department of Energy, the National Library of Medicine, the National Cancer Institute, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

References:
 1. Drenth, J. Nature 1946, 156, 686-688.
 2. Drenth, J. Nature 1946, 156, 688-689.
 3. Drenth, J. Nature 1946, 156, 689-690.
 4. Drenth, J. Nature 1946, 156, 690-691.
 5. Drenth, J. Nature 1946, 156, 691-692.
 6. Drenth, J. Nature 1946, 156, 692-693.
 7. Drenth, J. Nature 1946, 156, 693-694.
 8. Drenth, J. Nature 1946, 156, 694-695.
 9. Drenth, J. Nature 1946, 156, 695-696.

C- Exercices

Exercice 3 p 205

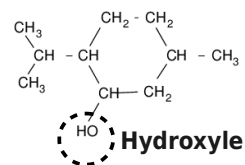
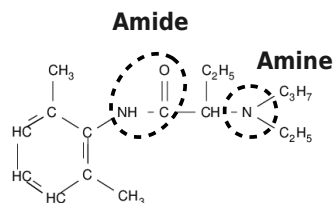
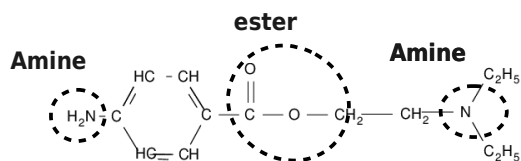
Exercice 4 p 205

Exercice 10 p 206

D- Correction

Exercice 3 p 205 voir livre p 328

Exercice 4 p 205



Exercice 10 p 206 voir livre p 328