

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention

Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Thème

**Chimie des promédicaments, approches non synthétiques
pour améliorer la biodisponibilité**

Soutenue publiquement le : 22/06/2025

Présentée et soutenu par :

Guenfoud Zineb

Bedded Khaoula

Ouakil Mouna

Encadrante:

Dr ALLEL Lynda,

MAHU Chimie Thérapeutique,

Faculté de Médecine Sétif 1

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr Zouai F , Professeur en génie des procédés, Université Ferhat Abbas Sétif 1

Examineurs : Dr Abdelmalek I , MAHU Chimie Thérapeutique, CHU Sétif, Faculté de Médecine Sétif 1

Examineurs : Dr BENKHELIFA L, MAHU Pharmacologie, Faculté de Médecine Sétif 1

Année Universitaire 2024/202225

Résumé en français

Les promédicaments sont des substances pharmacologiquement inactives qui nécessitent une transformation *in vivo* pour libérer le principe actif. Cette stratégie vise à surmonter plusieurs limitations des principes actifs classiques, telles que la faible solubilité, la dégradation enzymatique ou la mauvaise absorption. Ce mémoire s'intéresse à la chimie des promédicaments, en mettant particulièrement l'accent sur les approches non synthétiques utilisées pour améliorer leur biodisponibilité.

L'objectif principal de ce travail est d'explorer comment certaines approches non synthétiques, comme la vectorisation, l'utilisation d'enzymes endogènes, ou encore les nanotechnologies, peuvent améliorer la disponibilité biologique des promédicaments sans recourir à des modifications chimiques lourdes.

À travers une étude de cas de quatre promédicaments cliniquement utilisés (le tamoxifène, le clopidogrel, la capecitabine et l'énalapril), une analyse approfondie des mécanismes d'activation enzymatique et de libération contrôlée a été réalisée. Cette démarche a permis de démontrer l'intérêt thérapeutique des stratégies alternatives, et de mettre en évidence leur rôle dans l'optimisation de l'efficacité des traitements.

En conclusion, les approches non synthétiques représentent une voie prometteuse dans le développement pharmaceutique, en offrant des solutions adaptées aux défis de biodisponibilité tout en respectant la complexité biologique des systèmes vivants.

Les mots clés : Promédicaments - Biodisponibilité - Approches non synthétiques.

Résumé en Anglais

Prodrugs are pharmacologically inactive substances that require an *in vivo* transformation to release the active ingredient. This strategy aims to overcome several limitations of conventional active ingredients, such as low solubility, enzymatic degradation, or poor absorption. This thesis focuses on the chemistry of prodrugs, with particular emphasis on non-synthetic approaches used to improve their bioavailability.

The main objective of this work is to explore how certain non-synthetic approaches, such as vectorization, the use of endogenous enzymes, or nanotechnologies, can improve the biological availability of prodrugs without resorting to heavy chemical modifications.

Through a case study of four clinically used prodrugs (tamoxifen, clopidogrel, capecitabine, and enalapril), an in-depth analysis of enzymatic activation mechanisms and controlled release was carried out. This approach made it possible to demonstrate the therapeutic interest of alternative strategies and to highlight their role in optimizing the effectiveness of treatments.

In conclusion, non-synthetic approaches represent a promising avenue in pharmaceutical development, by offering suitable solutions to the challenges of bioavailability while respecting the biological complexity of living systems.

Keywords : Prodrugs – Bioavailability – Non-synthetic approaches.

الملخص بالعربية

البروميديكومات هي مركبات غير فعالة دوائياً تحتاج إلى تحول داخل الجسم (in vivo) لإطلاق المادة الفعالة. تهدف هذه الاستراتيجية إلى تجاوز عدة قيود تواجهها المواد الفعالة التقليدية، مثل الذوبانية الضعيفة، أو التحلل الإنزيمي، أو الامتصاص السيئ. يركز هذا المذكرة على كيمياء البروميديكومات، مع التركيز بشكل خاص على المقاربات غير التركيبية المستخدمة لتحسين توافرها الحيوي.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو دراسة كيف يمكن لبعض المقاربات غير التركيبية، مثل التوجيه الدوائي (vectorisation)، أو استخدام الإنزيمات الذاتية (endogènes)، أو تطبيقات النانو تكنولوجيا، أن تحسّن التوافر الحيوي للبروميديكومات دون اللجوء إلى تعديلات كيميائية ثقيلة.

من خلال دراسة حالة لأربعة بروميديكومات مستخدمة سريريًا (تاموكسيفين، كلوبيدوغريل، كابيسيتابين، وإينالابريل)، تم إجراء تحليل معمّق لآليات التفعيل الإنزيمي والتحرر المراقب للدواء. سمحت هذه المقاربة بإبراز الأهمية العلاجية للاستراتيجيات البديلة، وتسلط الضوء على دورها في تحسين فعالية العلاجات.

ختامًا، تُعد المقاربات غير التركيبية مسارًا واعدًا في تطوير الأدوية، حيث تقدم حلولاً مناسبة لتحديات التوافر الحيوي، مع احترام التعقيد البيولوجي للأنظمة الحية.

الكلمات المفتاحية: بروميديكومات – التوافر الحيوي – المقاربات غير التركيبية.