

# Table des matières

<b>Avant-propos</b> . . . . .	1
<b>Chapitre 1. Le médicament</b> . . . . .	5
1.1. Définition d'un médicament . . . . .	5
1.2. Quelques dates importantes dans l'histoire des médicaments . . . . .	5
1.3. Les différents types de médicaments . . . . .	6
1.4. Classement des médicaments . . . . .	10
1.4.1. Classification ATC . . . . .	10
1.4.2. Classement BCB . . . . .	10
1.4.3. Thesorimed® . . . . .	11
1.4.4. Theriaque . . . . .	11
1.5. Quelques données sur l'industrie pharmaceutique . . . . .	11
1.6. Cycle de vie du médicament . . . . .	13
1.6.1. Modélisation moléculaire . . . . .	13
1.6.2. Études chimiques, synthèses et premiers « filtres pharmacologiques » . . . . .	14
1.6.3. Études cliniques . . . . .	15
1.6.4. Études d'ingénierie . . . . .	15
1.6.5. Études règlementaires . . . . .	15
1.7. Dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) . . . . .	16
1.8. La chimie, la recherche et développement (R&D) et le <i>drug design</i> . . . . .	17

<b>Chapitre 2. Importance et évaluation du pKa</b> . . . . .	<b>21</b>
2.1. Définition du pKa et conséquences . . . . .	21
2.2. Exemples . . . . .	26
2.3. Cas des zwitterions . . . . .	27
2.4. Influence de la structure . . . . .	28
2.4.1. Facteurs structuraux modifiant le pKa . . . . .	28
2.4.1.1. L'effet inducteur . . . . .	29
2.4.1.2. L'effet mésomère . . . . .	30
2.4.2. Conséquences des effets électroniques . . . . .	31
2.4.2.1. Acidité des acides benzoïques . . . . .	31
2.4.2.2. Basicité des anilines . . . . .	31
2.5. Évaluation du pKa . . . . .	33
2.5.1. Méthodes physicochimiques . . . . .	33
2.5.2. Méthode par incrémentation rapide . . . . .	33
2.5.2.1. Cas des acides aliphatiques . . . . .	34
2.5.2.2. Cas des amines . . . . .	35
2.5.2.3. Quelques exemples de calcul . . . . .	37
2.5.3. Méthode par les corrélations de Hammett . . . . .	39
2.5.3.1. Substitution en méta et para . . . . .	39
2.5.3.2. Substitution en position ortho . . . . .	41
2.5.3.3. Cas des hétérocycles . . . . .	42
2.5.3.4. Systèmes alicycliques et cycliques saturés : équation de Taft . . . . .	44
2.5.3.5. Limitations des calculs . . . . .	45
2.6. Quelle est l'importance du pKa sur l'absorption lors de l'administration orale ? . . . . .	47
 <b>Chapitre 3. Importance et évaluation de la lipophilie</b> . . . . .	 <b>51</b>
3.1. Passage de membrane . . . . .	51
3.1.1. La membrane fluide . . . . .	51
3.1.2. Diffusion passive des amines . . . . .	53
3.2. Évaluation de la lipophilie . . . . .	55
3.2.1. Méthode expérimentale par mélanges rapides ou <i>flash-shaking method</i> . . . . .	55
3.2.2. Méthode chromatographique . . . . .	56
3.2.3. Méthode par incréments . . . . .	57
3.2.3.1. Méthode par incrémentation $\Pi$ de Hansch . . . . .	57
3.2.3.2. Méthode par fragments de Rekker . . . . .	60
3.3. Utilisation des logiciels . . . . .	62
3.4. Généralisation : logD . . . . .	64

3.4.1. Définitions . . . . .	64
3.4.2. Variation de logD en fonction du pH . . . . .	67
3.4.3. Efficacité lipophile . . . . .	67
3.5. Balance hydrophile-lipophilie (HLB) : un problème galénique . . . . .	69
3.5.1. Définition . . . . .	69
3.5.2. Calcul de HLB . . . . .	69
3.5.2.1. Indice de saponification : $I_S$ . . . . .	70
3.5.2.2. Indice d'acide : $I_A$ . . . . .	70
3.5.2.3. Indice d'ester : $I_E$ . . . . .	71
3.6. Obtention par incréments . . . . .	71
<b>Chapitre 4. Importance et évaluation de la solubilité . . . . .</b>	<b>75</b>
4.1. Définitions . . . . .	75
4.2. Évaluation de la solubilité à partir de la lipophilie . . . . .	76
4.2.1. Méthode utilisant le logP . . . . .	76
4.2.2. Comparaison des différentes méthodes de calcul . . . . .	78
4.2.3. Méthodes par contribution de groupes ou de fragments . . . . .	79
4.2.4. Cas des substrats ionisables . . . . .	81
4.3. Solubilité et « drogabilité » . . . . .	82
4.4. Comment modifier la solubilité ? . . . . .	82
<b>Chapitre 5. Importance et évaluation de la surface polaire (PSA et TPSA) . . . . .</b>	<b>83</b>
5.1. Définitions . . . . .	83
5.2. Évaluation de la surface polaire (PSA) . . . . .	83
5.2.1. Évaluation de la TPSA par sommation . . . . .	84
5.2.2. Cas des hétérocycles . . . . .	86
5.3. Influences de la PSA et TPSA sur différentes propriétés physicochimiques . . . . .	87
5.3.1. TPSA et <i>drug design</i> . . . . .	87
5.3.2. Passage de la BHE et du tractus gastro-intestinal . . . . .	88
5.4. Utilisation de logiciels . . . . .	89
<b>Chapitre 6. Paramètres de Lipinski . . . . .</b>	<b>91</b>
6.1. Que disent les règles de Lipinski ? . . . . .	91
6.2. Règles de Veber . . . . .	92

<b>Chapitre 7. Principe de prodrogue</b> . . . . .	<b>95</b>
7.1. Introduction . . . . .	95
7.2. Bioprécurseur . . . . .	96
7.3. La prodrogue à vecteur . . . . .	98
7.3.1. Définition . . . . .	98
7.3.2. Premier objectif : rendre hydrosoluble . . . . .	100
7.3.3. Deuxième objectif : rendre plus lipophile . . . . .	102
7.3.4. Libération lente de la drogue par hydrolyse en cascade . . . . .	103
7.3.5. Libération programmée de la drogue par hydrolyse par assistance anchimérique . . . . .	104
7.3.6. Utilisation moderne du principe de prodrogue : théorie ADEPT . . . . .	105
7.3.6.1. Description du système . . . . .	105
7.3.6.2. <i>Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy</i> . . . . .	109
<b>Chapitre 8. Le pharmacophore</b> . . . . .	<b>111</b>
8.1. Définition . . . . .	111
8.2. Pharmacophore 3D . . . . .	113
8.3. Métabophore et toxicophore . . . . .	115
8.4. Modification de la structure . . . . .	116
8.4.1. Notion de bio-isostérie . . . . .	116
8.4.2. Homologation . . . . .	120
8.4.3. Inversion de fonctions . . . . .	121
<b>Chapitre 9. La Pharmacopée européenne</b> . . . . .	<b>125</b>
9.1. Introduction . . . . .	125
9.2. Description d'une monographie . . . . .	126
9.2.1. Les réactions d'identification . . . . .	126
9.2.1.1. Premier groupe de tests : propriétés physicochimiques . . . . .	126
9.2.1.2. Deuxième groupe de tests : réactions colorées . . . . .	127
9.2.1.3. Tests complémentaires . . . . .	129
9.2.2. Groupe de réactions appelé "essais" . . . . .	129
9.2.2.1. Essai des métaux dissouts . . . . .	129
9.2.2.2. Essai des cendres sulfuriques . . . . .	130
9.2.2.3. Mesure de la teneur en eau résiduelle (perte à la dessiccation) . . . . .	130
9.2.3. Réactions de dosage . . . . .	130
9.2.4. Recherche d'impuretés . . . . .	131

<b>Glossaire</b> . . . . .	135
<b>Bibliographie</b> . . . . .	139
<b>Index</b> . . . . .	145