

Table des matières

Avant-propos	1
Chapitre 1. Le médicament	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

Chapitre 2. Importance et évaluation du pKa	21
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
 Chapitre 3. Importance et évaluation de la lipophilie	 51
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 Π 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
Chapitre 4. Importance et évaluation de la solubilité	75
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
Chapitre 5. Importance et évaluation de la surface polaire (PSA et TPSA)	83
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
Chapitre 6. Paramètres de Lipinski	91
6.1. Que disent les règles de Lipinski ?	91
6.2. Règles de Veber	92

Chapitre 7. Principe de prodrogue	95
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
Chapitre 8. Le pharmacophore	111
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
Chapitre 9. La Pharmacopée européenne	125
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

Glossaire	135
Bibliographie	139
Index	145