

MODULE 2.11.S1

**Principes de Chimie
Pertinents
à la Pharmacologie**

**Gilles CORNAIRE
Pharmacien**

OBJECTIFS

- Acquérir les fondamentaux de la chimie
- Comprendre la DCI=Dénomination Commune Internationale
- Se repérer dans la nomenclature des médicaments
- Comprendre les interactions entre les médicaments et le corps humain
- Appréhender le développement des médicaments

PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

PLAN

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités
2. Origine des médicaments
3. Dénomination commune internationale

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités:

✓ **définition légale** : livre V du Code de la Santé Publique, article L. 5111-1

✓ **Mais aussi** :

Scientifique	entité moléculaire ou principe actif : petite ou grosse, naturelle ou synthétique, supramoléculaire, voire cellulaire, capable d'interagir avec des processus biologiques normaux, ou pathologiques et dont l'effet final présente un intérêt thérapeutique.
Pharmaceutique	Forme pharmaceutique ou galénique qui est la forme administrable : peut contenir un ou plusieurs principes actifs, accompagnée d'excipients ou adjuvants.
Médicale	Outil thérapeutique

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités:

- **Nature:** Substance chimique interagit avec une cible biologique (récepteur) et induit un effet thérapeutique ou diagnostique

- **Circuit:**
 - ✓ Administration à distance du site d'action (cas le plus général: ex administration par voie orale pour action cérébrale)
 - ✓ Administration au niveau du site d'action (crème, injection intra-rachidienne)

- **Cibles pharmacologiques:**
 - ✓ Récepteur (insuline...)
 - ✓ Micro-organisme (antibiotiques..)
 - ✓ Lésions (inflammation, brûlure..)
 - ✓ Système biochimique (IEC et système rénine-angiotensine)

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités:

➤ Caractéristiques physiques:

- ✓ Solides (ex paracétamol, aspirine)
- ✓ liquide (NaCl 0.9%)
- ✓ gazeux (NO, O₂)

➤ Taille:

- ✓ très petit (ex Li PM = 7 Da)
- ✓ très grand (Ac monoclonaux PM = 150000 Da)

➤ Structure :

- ✓ Configuration tri-dimensionnelle ➔ relation structure activité
- ✓ Phénomène de chiralité

➤ Développement de nouveaux médicaments:

- ✓ Extraction ou synthèse chimique de molécules prometteuses
 - ⇒ chimie organique
- ✓ Étude du comportement de ces molécules dans l'organisme:
 - ⇒ pharmacocinétique

PLAN

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités

2. Origine des médicaments

3. Dénomination commune internationale

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

- ✓ Végétale
- ✓ Animale ou humaine
- ✓ Microbiologique
- ✓ Minérale
- ✓ Chimique et biotechnologique

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

Origine végétale:

- Plantes entières ou parties de plantes (tisanes ou plantes en poudre) :

Eucalyptus: affections de l'arbre bronchique

Valériane: le rhizome utilisé comme sédatif

- Principes actifs extraits de plantes:

Alcaloïdes: - Morphine: traitement de la douleur (pavot)

- Quinine: antipaludéen (quinquina)

Hétérosides: digitaline: traitement des troubles du rythme cardiaque (digitale)

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

Origine animale ou humaine:

- Principes actifs obtenus par extraction d'organes:

Insuline: traitement du diabète (pancréas; ne se fait plus),

Héparine: anticoagulant (intestin de porc ou poumon de bœuf)

- Principes actifs d'origine humaine

MDS (Médicament Dérivés du Sang):

- albumine: traitement de l'hypovolémie
- immunoglobuline anti D: prévention incompatibilité foeto-maternelle

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

Origine microbiologique:

- Vaccins obtenus à partir de virus ou de bactéries atténués:
 - BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin): vaccin antituberculeux
 - Priorix®: rougeole, oreillons, rubéole

- Substances sécrétées par certains micro-organismes

Pénicilline: antibiotique famille bêta-lactamine, infection bactériennes gram +

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

Origine minérale:

- Médicaments d'origine minérale
 - Bicarbonate de sodium
 - Chlorure de sodium
 - Chlorure de calcium

A. MEDICAMENTS

2. Origine des médicaments:

Origine synthétique:

- Chimie organique
- Concerne la majorité des médicaments
- Médicaments issus de la biotechnologie:
 - Insuline,
 - Hormone de croissance,
 - Anticorps monoclonaux (ex: Mabthera® rituximab anticorps monoclonal murin humanisé).

PLAN

A. MEDICAMENTS

1. Définition - Généralités
2. Origine des médicaments
3. Dénomination commune internationale

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS

A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Définition :

- ✓ Programme international de l'OMS depuis 1953
- ✓ Harmonisation des noms non commerciaux
- ✓ Permet l'utilisation d'un langage commun aux différents professionnels de santé sans « interférences » des noms de marque
- ✓ Risque de surdosage avec les noms de marques
- ✓ Pour améliorer la communication soignants-patients.

✓ Exemple:

en France, il existe 8000 noms de marques pour 1700 substances actives donc 1700 dci.

Pour les médicaments à base de paracétamol, en France, 90 noms de marque et plusieurs centaines dans le monde.

A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Règles de nomenclatures :

- ✓ être bien reconnaissable, qu'elle soit écrite ou prononcée ;
- ✓ ne pas être trop longue ;
- ✓ ne pas être susceptible d'entraîner une confusion avec d'autres noms couramment utilisés ;
- ✓ être utilisable sans difficulté dans le plus de langues possibles : les lettres "h" et "k", les "æ" et "œ" sont évitées ; la lettre "f" est employée au lieu de "ph" ; etc.
- ✓ comporter un segment-clé (suffixe, préfixe ou segment intermédiaire) commun à toutes les substances du même groupe (groupe homogène par son activité pharmacologique, voire sa structure chimique):
 - le suffixe "olol" est par exemple commun aux bêtabloquants (aténolol, propranolol employés en cardiologie);
 - le suffixe "azépam" aux benzodiazépines (diazépam, tétrazépam employées comme anxiolytiques ou comme hypnotiques).

A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Suffixes et segments clés :

- ✓ Liste officielle donnée par l’OMS
- ✓ Correspondance entre le suffixe ou le groupe syllabique et l’objectif thérapeutique
- ✓ Exemple:

A420	Analgesics - Antipyretics	<i>-ac</i>	anti-inflammatory agents, ibufenac derivatives
A420		<i>-adol or -adol-</i>	analgesics
A420		<i>-arit</i>	antiarthritic substances, acting like clobuzarit and lobenzarit (mechanism different from anti-inflammatory type substances, e.g. <i>-fenamates</i> or <i>-profens</i>)
A420		<i>-bufen</i>	non-steroidal anti-inflammatory agents, <i>arylbutanoic acid</i> derivatives
A420		<i>-butazone</i>	<i>-buzone</i> : anti-inflammatory analgesics, phenylbutazone derivatives

A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Exemples de suffixes:

-statine: utilisées pour traiter l'hypercholestérolémie:

atorvastatine (Tahor®) pravastatine (Elisor®) simvastatine (Zocor®)
fluvastatine (Lescol®)...

-sartan: anti-hypertenseurs, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (araII)

valsartan (Tareg®, Nisis®) olmesartan (Alteis Olmetec) telmisartan
(Micardis® Pritor®)...

-dronate: biphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose

alendronate (Fosamax®) zolédronate (Zometa®)

-fène : anti-inflammatoires non stéroïdiens

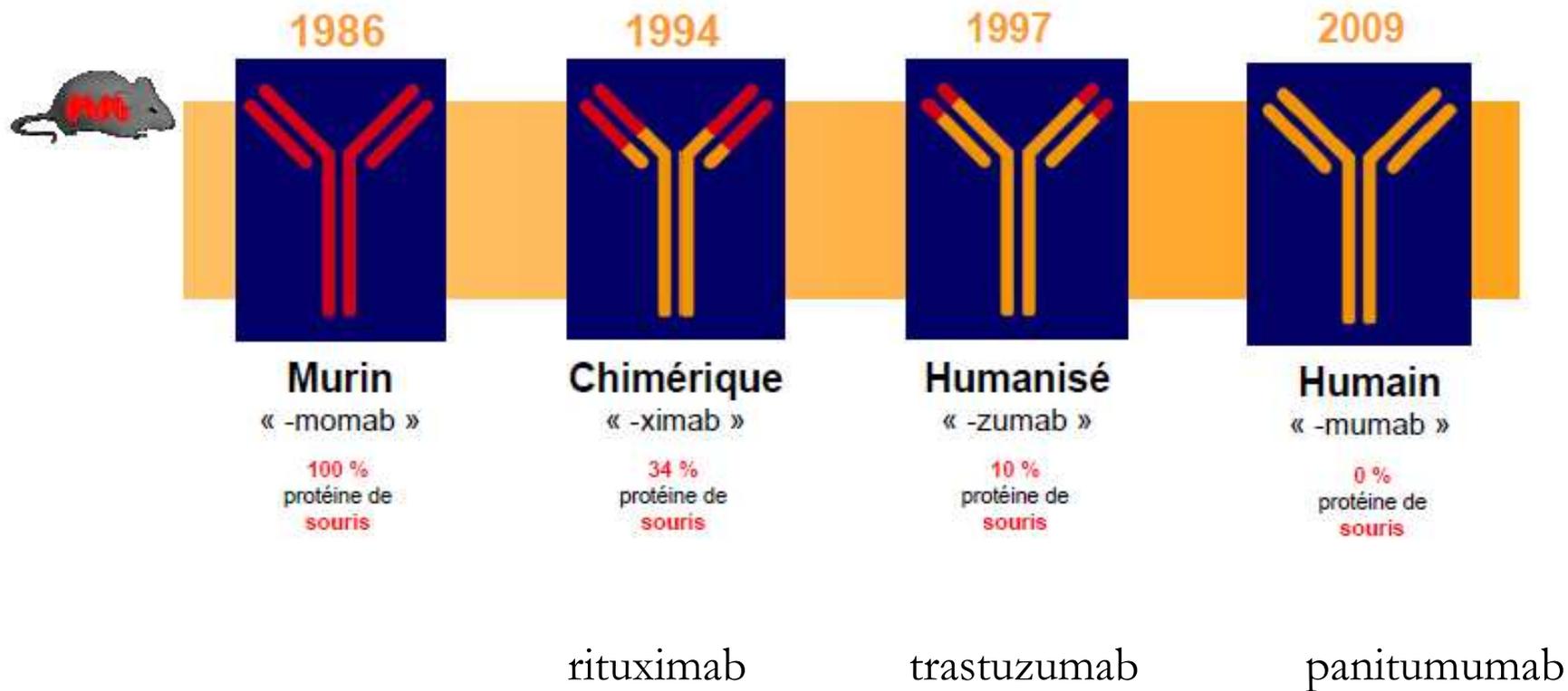
ibuprofène (Advil®, Nureflex®, Antarène®) flurbiprofène (Antadys®)
kétoprofène (Ketum®, Profenid®...)

A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Exemples :

ANTICORPS MONOCLONAUX



A. MEDICAMENTS

3. DCI :

➤ Classification ATC :

A natomique

T hérapeutique

C himique

**Classification selon l'organe ou le système
sur lequel ils agissent et/ou leurs
caractéristiques thérapeutiques et chimiques**

A. MEDICAMENTS

3. DCI : ➤ Classification ATC :

A	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME
B	SANG ET SYSTEME HEMATOPOIETIQUE
C	SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE
D	PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES
G	SYSTEME URO-GENITAL ET HORMONES SEXUELLES
H	HORMONES SYSTEMIQUES, SAUF LES HORMONES SEXUELLES
J	ANTI-INFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE
L	CYTOSTATIQUES, AGENTS IMMUNOMODULATEURS
M	SYSTEME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE
N	SYSTEME NERVEUX CENTRAL
P	ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET REPELLANTS
R	SYSTEME RESPIRATOIRE
S	ORGANES SENSORIELS
V	DIVERS

A. MEDICAMENTS

3. DCI : ➤ Classification ATC :

Paracétamol ou acétaminophène

N SYSTEME NERVEUX CENTRAL

N02 ANALGESIQUES

N02B AUTRES ANALGESIQUES ET
ANTIPYRETIQUES

N02BE ANILIDES

N02BE01 PARACETAMOL

PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

PLAN

A. MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome

2. Molécule

3. Liaisons chimiques

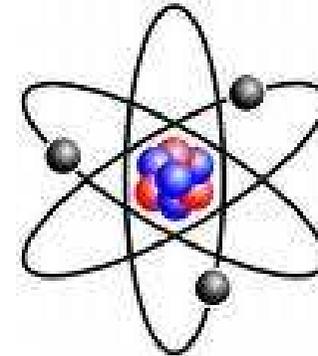
4. Molécules organiques

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome:



Structure de l'atome

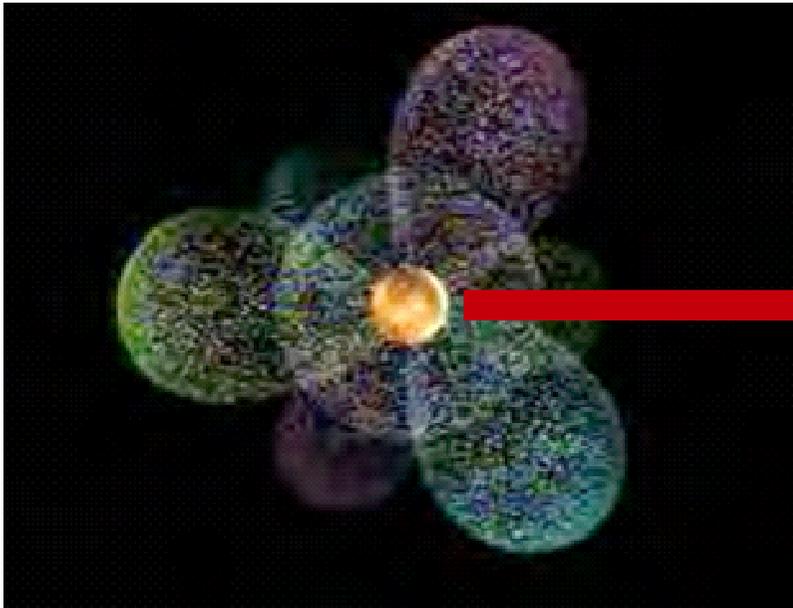
- Un noyau très dense et chargé positivement
- Le noyau est constitué par 2 types de particules les protons (p) et les neutrons (N) appelés nucléons
- Un cortège électrons chargé négativement, situé sur des orbites ou couches électroniques

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome:

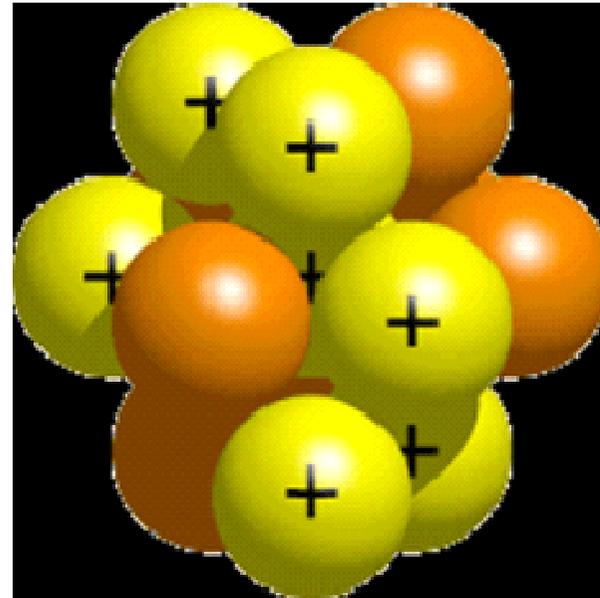
L'atome

Electrons + Nucléons = Atome



Le noyau atomique

Protons + Neutrons = Nucléons



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome:

Particules élémentaires de la matière:

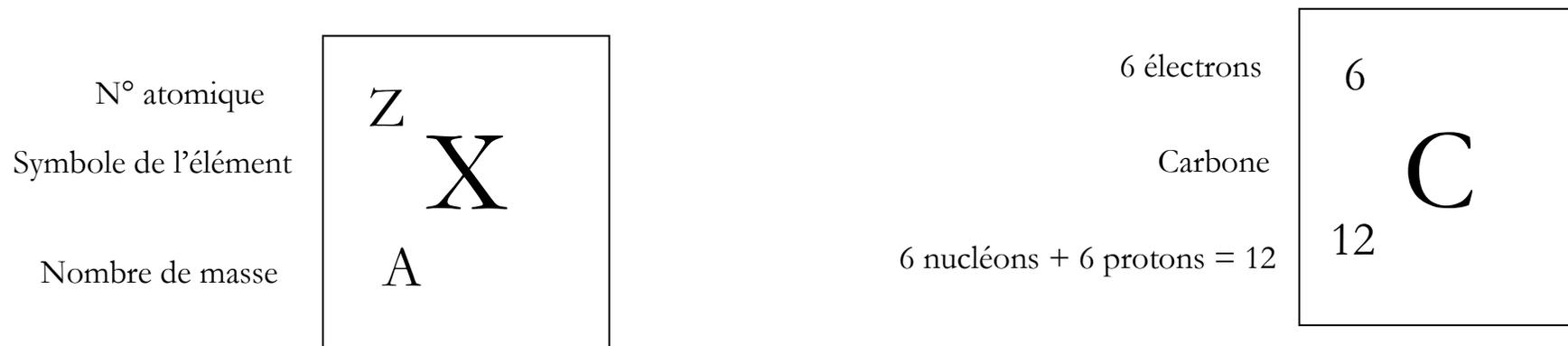
Particule	Symbole	Charge ⚡	Masse (g)
électron	e	-1	9.109×10^{-28}
proton	p	+ 1	1.672×10^{-24}
neutron	n	0	1.675×10^{-24}

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome:

Toutes les entités possédant le même numéro atomique, **noté Z, définissent un élément chimique.**

- Chaque élément chimique est représenté par un symbole qui permet de l'identifier.
- Pour un élément donné, Z représente son nombre d'électrons mais aussi son nombre de protons, ces deux valeurs étant toujours égales du fait de la neutralité de l'atome.
- Nombre de masse = Masse des nucléons = masse (protons + neutrons)



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome: Classification périodique de Mendeleïev.

PRODUCED BY THE FOUNDATION FOR PROMOTING SCIENCE AND TECHNOLOGY AND NATIONAL-ISTEWS.COM

PERIODIC TABLE of the ELEMENTS

DMITRI MENDELEEV (1834 - 1907)

The Russian chemist, Dmitri Mendeleev, was the first to observe that elements were listed in order of atomic mass, they showed regular (periodic) repeating properties, the significance of discovery in a periodic table of elements, was regarded as the backbone of modern chemistry.

The growing achievement of Mendeleev's periodic table in the progress of this continuous research, in 1869, the year he published his periodic classification, the elements lithium, potassium and caesium were additional. Mendeleev left spaces for them in his table and even predicted their atomic masses and other chemical properties, the extra lithium, potassium were discovered and his predictions were found to be accurate. Other discovered followed and their chemical behaviour matched that predicted by Mendeleev.

This remarkable man, the youngest in a family of 17 children, was tall the scientific community with a classification system so powerful that it became the cornerstone in chemistry teaching and the prediction of non-discovered new ones. In 1905, almost 37 years named after him, was Mendeleev.

Scandium 21 44.96
 Vanadium 23 50.94
 Manganese 25 54.94
 Iron 26 55.85
 Cobalt 27 58.93
 Nickel 28 58.69
 Copper 29 63.55
 Zinc 30 65.38
 Gallium 31 69.72
 Germanium 32 72.64
 Arsenic 33 74.92
 Selenium 34 78.96
 Bromine 35 79.90
 Krypton 36 83.80
 Rubidium 37 85.47
 Strontium 38 87.62
 Yttrium 39 88.91
 Zirconium 40 91.22
 Niobium 41 92.91
 Molybdenum 42 95.94
 Technetium 43 98
 Ruthenium 44 101.07
 Rhodium 45 102.91
 Palladium 46 106.36
 Silver 47 107.87
 Cadmium 48 112.41
 Indium 49 114.82
 Tin 50 118.71
 Antimony 51 121.76
 Tellurium 52 127.60
 Iodine 53 126.91
 Xenon 54 131.29
 Barium 56 137.33
 Lanthanide Series
 Tantalum 73 180.95
 Hafnium 74 178.49
 Rhenium 75 186.21
 Osmium 76 190.23
 Iridium 77 192.22
 Platinum 78 195.08
 Gold 79 196.97
 Mercury 80 200.59
 Thallium 81 204.38
 Lead 82 207.2
 Bismuth 83 208.98
 Polonium 84 209
 Astatine 85 210
 Radium 88 226
 Actinide Series
 Rf 104
 Db 105
 Sg 106
 Bh 107
 Hs 108
 Mt 109
 La 57
 Ce 58
 Pr 59
 Nd 60
 Pm 61
 Sm 62
 Eu 63
 Gd 64
 Tb 65
 Dy 66
 Ho 67
 Er 68
 Tm 69
 Yb 70
 Lu 71
 Ac 89
 Th 90
 Pa 91
 U 92
 Np 93
 Pu 94
 Am 95
 Cm 96
 Bk 97
 Cf 98
 Es 99
 Fm 100
 Md 101
 No 102
 Lr 103

DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

Shuttleworth Foundation

FEST

PLAN

A. MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome

2. Molécule

3. Liaisons chimiques

4. Molécules organiques

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

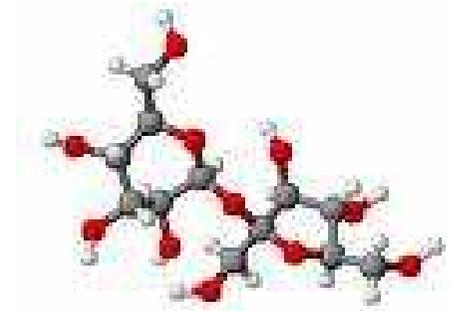
D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

2. Molécule:

Molécule = Assemblage d'atomes

- liaisons
- électrons de valence
- nature de la liaison
- stabilité de la liaison



PLAN

A. MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome

2. Molécule

3. Liaisons chimiques

4. Molécules organiques

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

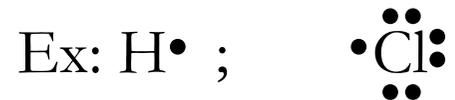
D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

➤ Schéma de Lewis d'un atome:

Chaque atome est entouré d'un nombre de point correspondant au nombre d'électrons de valence



➤ Schéma de Lewis d'une molécule:

Assemblage des atome par mise en commun d'un ou plusieurs électrons de valence



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

➤ La règle de l'octet:

Les gaz rares

➔ configuration stable $8e^-$ sur la couche de valence (sauf He $2e^-$)

➔ OCTET

➔ Chaque atome engagé dans une liaison va chercher à acquérir la configuration électronique du gaz rare qui le suit dans la classification périodique.

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

- Métaux
- Semi-conducteurs
- Non-métaux
- Gaz nobles
- Lanthanides et actinides

Li : Solide à 25°C, sous 1 bar
 He : Gaz à 25°C, sous 1 bar
 Br : Liquide à 25°C, sous 1 bar
 Tc : Obtenu par synthèse

I												VIII						
1	H											He						
II												III	IV	V	VI	VII		
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Lw	Unq	Unp	Unh	Uns	Unh	Une									

Série des Lanthanides														
57	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb
Série des Actinides														
89	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

- Métaux
- Semi-conducteurs
- Non-métaux
- Gaz nobles
- Lanthanides et actinides

Li : Solide à 25°C, sous 1 bar

He : Gaz à 25°C, sous 1 bar

Br : Liquide à 25°C, sous 1 bar

Tc : Obtenu par synthèse

I												III										VIII
1	H																					He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne				
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar				
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
6	Cs	Ba	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn				
7	Fr	Ra	Lw	Unq	Unp	Unh	Uns	Unh	Une													

Série des Lanthanides	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb
Série des Actinides	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No

- États de valence analogue pour les atomes situés dans la même colonne

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

Différents types de liaisons chimiques :

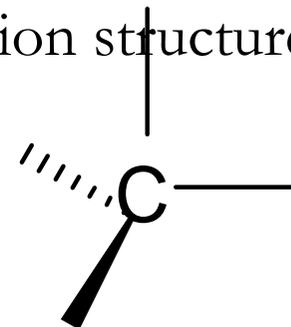
- a. covalentes simples
- b. covalentes multiples
- c. covalentes datives
- d. ioniques
- e. hydrogène

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

a. Liaisons covalentes simples

- Mise en commun d'un ou plusieurs électrons de la couche externe afin de former un ou plusieurs doublets d'électrons liant les atomes entre eux.
- La paire d'électrons mise en commun est délocalisée entre les 2 atomes.
- Le partage de 2 ou 3 électrons s'appelle liaison double ou liaison triple.
- Les molécules liées par liaisons covalentes adoptent des formes caractéristiques avec des angles de liaisons spécifiques
 - ⇒ géométrie dans l'espace particulière (relation structure-activité).

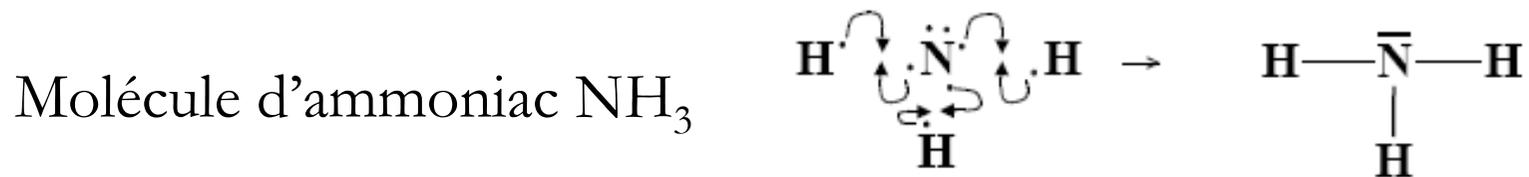
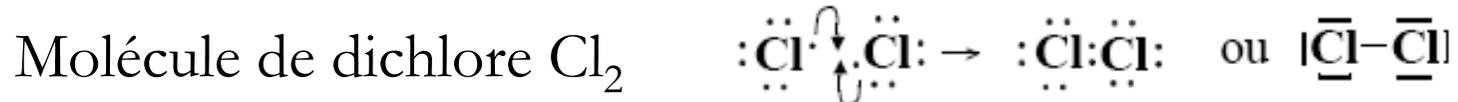


B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

a. Liaisons covalentes simples

Exemples :



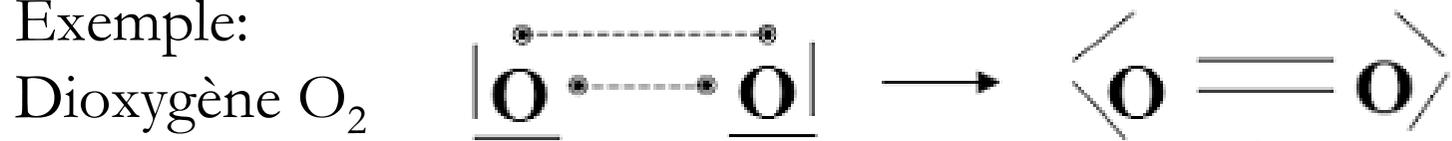
B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

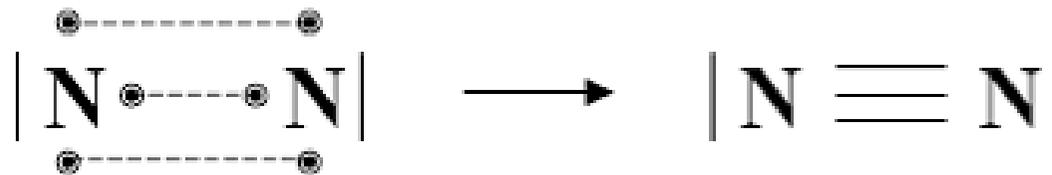
b. Liaisons covalentes multiples

Exemple:

Dioxygène O_2



Azote N_2



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

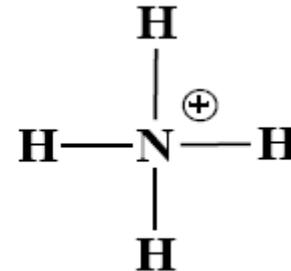
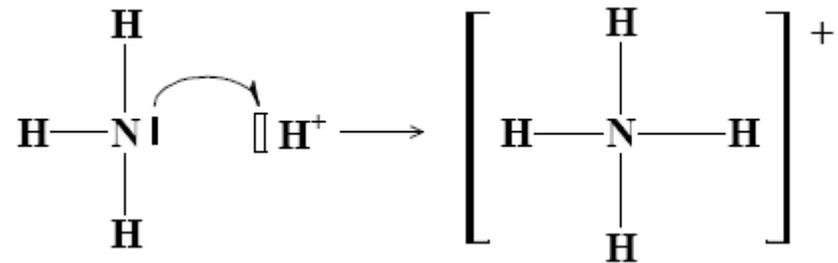
c. Liaisons covalentes datives

Mise en commun d'électrons entre:

- un atome B possédant un doublet non liant;
- un atome A possédant une lacune électronique.



Exemple: ammoniacque NH_4^+



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

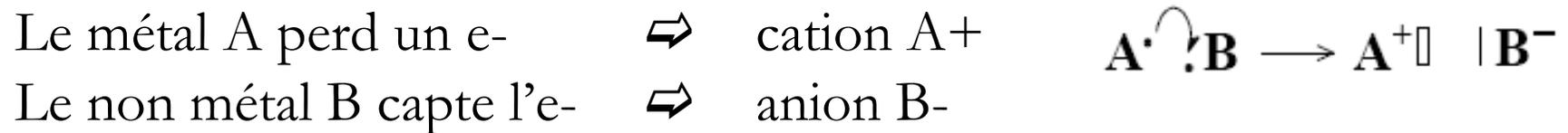
3. Liaisons chimiques:

d. Liaisons ioniques

Liaison entre un métal et un non métal :

Transfert d'un ou plusieurs électrons entre 2 atomes :

➔ formation de 2 ions



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

e. Liaisons hydrogènes:

- Liaison physique non covalente.
- Relie des molécules impliquant un atome d'hydrogène.
- Nécessité d'un donneur de liaison hydrogène et d'un accepteur.
- Le donneur= composé à H acide: c'est un hétéroatome (atome d'une molécule organique différent de C ou H et non métallique: N, O, F, S, P, halogènes) porteur d'un H.
- L'accepteur= hétéroatome (uniquement N, O, F) porteur d'un doublet libre.

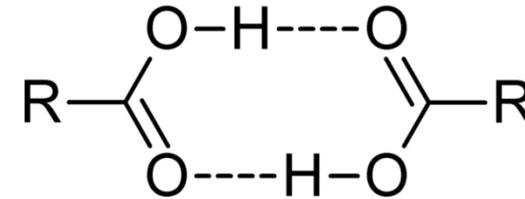
B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

3. Liaisons chimiques:

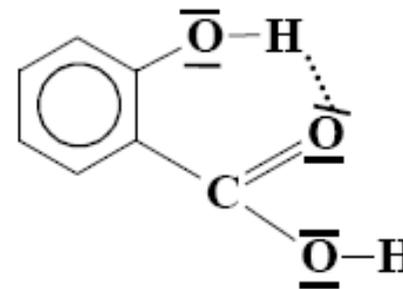
e. Liaisons hydrogènes:

- Liaisons hydrogène intermoléculaires:

Ex: liaison entre 2 acides carboxyliques



- Liaison hydrogène intramoléculaire:



acide orthohydroxybenzoïque

Conséquence: dans les milieux biologiques , les molécules organiques pourront établir des liaisons hydrogène avec les molécules environnantes (☞résorption et distribution).

PLAN

A. MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

1. Atome

2. Molécule

3. Liaisons chimiques

4. Molécules organiques

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Principaux constituants des molécules organiques

- Hydrogène H possède 1 électron périphérique sa valence est de 1
➔ il engagera 1 liaison
- Carbone C: tétravalent (valence de 4)
- Oxygène O: valence de 2 reste 2 doublets non liants qui pourront être engagés dans liaisons hydrogènes
- Azote N: valence de 3 reste un doublet non liant qui pourra être engagé dans liaisons datives
- Soufre S: même valence que O
- Halogénés: valence de 1 et 3 doublets non liants

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Organisation des molécules organiques

- Le squelette carboné
 - ✓ Ajout de fonctions chimiques
 - ✓ Organisation spatiale particulière (chiralité)

- Principes d'obtention de ces molécules organiques

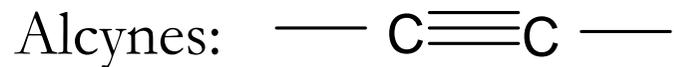
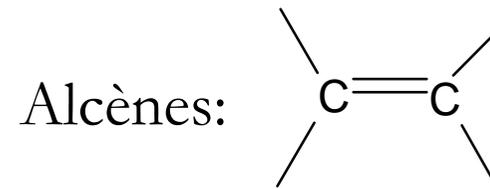
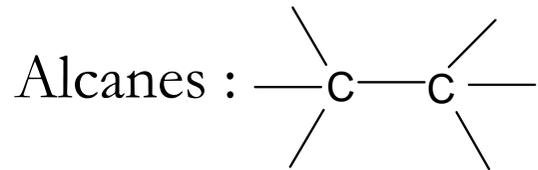
B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Organisation des molécules organiques:

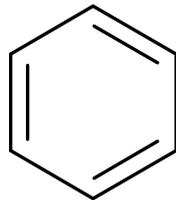
squelette carboné

➤ Chaînes carbonées:



➤ Composés aromatiques

Benzène:



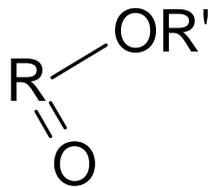
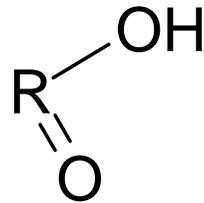
B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Organisation des molécules organiques:

Groupements fonctionnels

- Fonction alcool = R-OH (OH groupement hydroxyl)
- Fonction thiol = R-SH (SH groupement sulfhydryle)
- Fonction amine = R-NH₂
- Fonction acide carboxylique
- Fonction ester



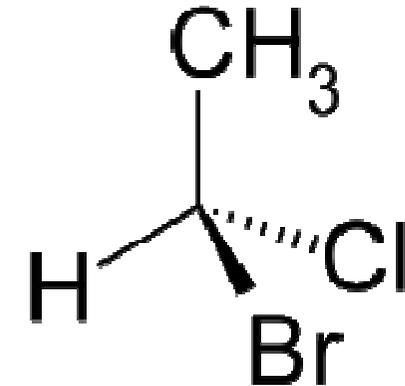
B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Notion de chiralité

Molécule chirale:

- ⇒ molécule possédant un atome de carbone asymétrique (atome de carbone tétraédrique possédant 4 substituants de nature différente)



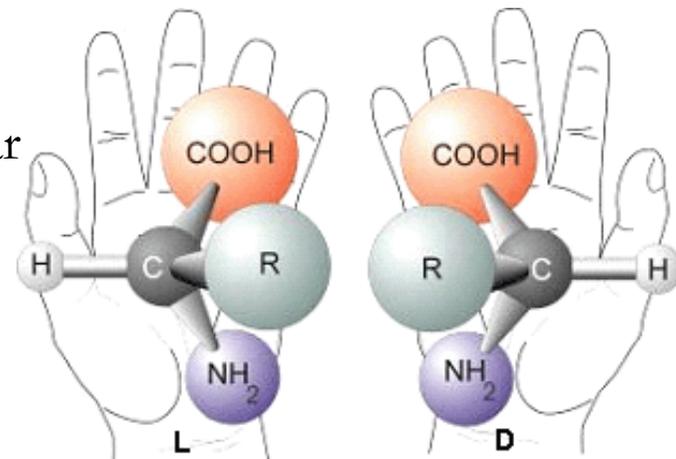
bromochloroéthane

Un atome de carbone asymétrique confère à la molécule un pouvoir rotatoire

- ⇒ Une molécule possédant un carbone asymétrique est dite chirale, ses 2 configurations sont appelées des énantiomères (Lévogyre, Dextrogyre)

Les 2 molécules ne peuvent pas être superposées, car géométrie dans l'espace différente :

- ⇒ reconnaissance structurale



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

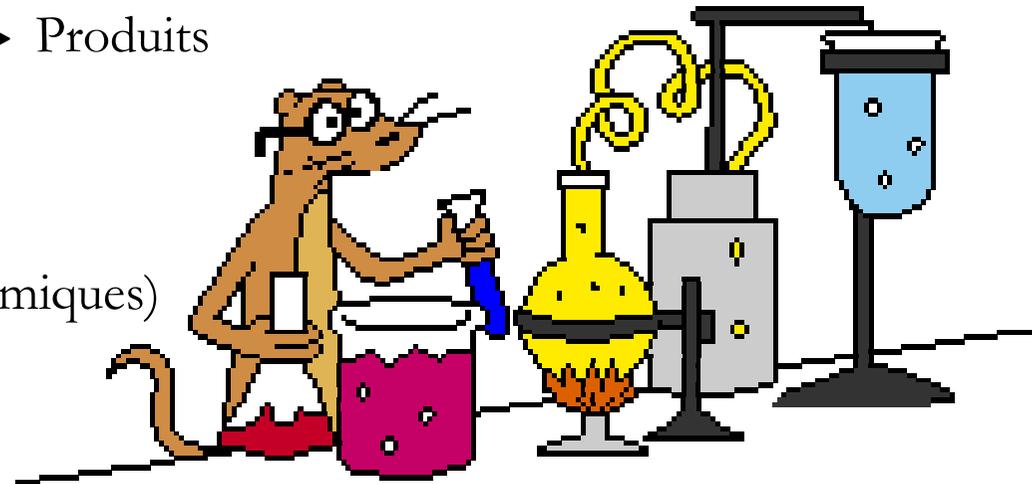
4. Molécules organiques:

Principes de chimie organique:

- Création de molécules organiques par réactions chimiques:

Substrats **réactifs** → Produits

- Différentes réactions possibles
- Notions d'énergie
(réactions exothermiques et endothermiques)
- Notions de vitesse de réaction
(catalyseurs accélèrent la réaction)
- Purification
- Galénique
(mise sous forme appropriée de la molécule synthétisée)



B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Principes de chimie organique:

Différentes réactions possibles (addition, élimination, substitution)

➤ Addition: $A + B \rightarrow A-B$

Ex: Alcène + eau + acide \rightarrow Alcool + acide

➤ Élimination (élimination d'halogènes, déprotonation)

$A-X \rightarrow A-H + X-H$

➤ Substitutions (électrophiles, nucléophiles):

$A + B-C \rightarrow A-C + B$

Ex: synthèse de composés aromatiques, synthèse d'alcools à partir d'halogénés

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

4. Molécules organiques:

Principes de chimie organique:

➤ La purification = isolement de la molécule synthétisée par rapport aux autres produits présents (réactifs, espèces chimiques secondaires formées, substrat initial).

➤ Méthodes:

✓ Extraction (liquide-liquide, sur colonne)

✓ Centrifugation

✓ Méthodes chromatographiques.

PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

1. Eau et solutions aqueuses

2. Acidité et basicité des solutions ioniques

3. Hydropholie et lipophilie

4. Stéréoisomérisation

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

1. Eau et solutions aqueuses:

Le corps humain est composé en majorité d'eau ~ 65 %:

- ☞ 22% pour les os jusqu'à 76 % pour le cerveau
- ☞ soit environ 45 litres d'eau pour une personne de 70 kg

L'eau est un **solvant** :

- ☞ Ionisant capable de dissocier les ions,
- ☞ circule dans tout le corps et assure le transport de diverses molécules: nutriments, déchets métaboliques gaz respiratoires,
- ☞ milieu de réactions chimiques dont l'hydrolyse.

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

1. Eau et solutions aqueuses:

Définition:

- Une solution est un mélange liquide homogène dans lequel un des constituants (le solvant) est en gros excès par rapport aux autres constituants du mélange (les solutés).
- Si le solvant est de l'eau, on obtient une solution aqueuse
- La concentration exprime la quantité de soluté présent dans la solution.

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

1. Eau et solutions aqueuses:

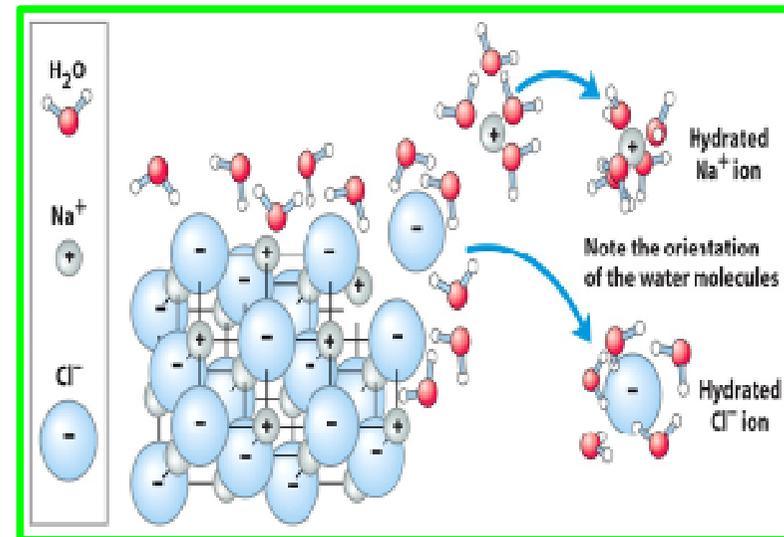
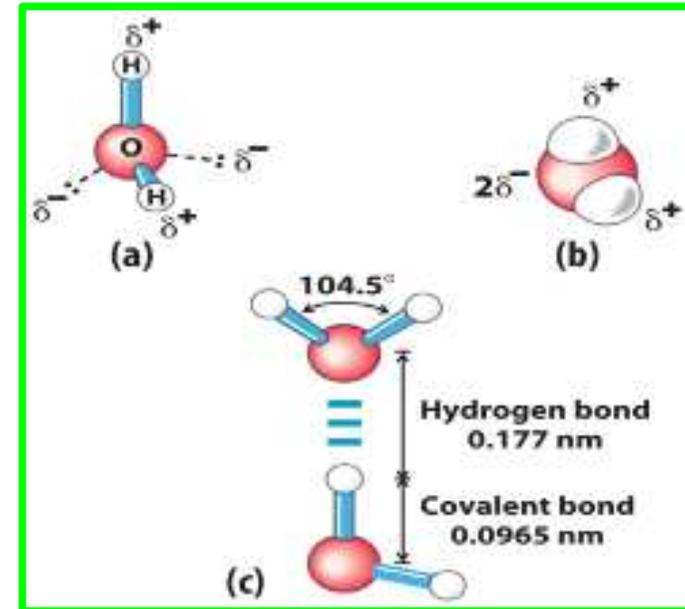
Les molécules d'eau sont:

- très polaires pouvant dissoudre des molécules polaires et des ions
- très cohésives

La solvation:

Les molécules d'eau vont s'insérer, séparer les molécules ou les ions du solide puis stabiliser le soluté .

Chaque particule en solution est en équilibre dynamique avec le soluté non dissout.



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

1. Eau et solutions aqueuses:

➤ Solubilité :

C'est la quantité de matière maximale d'une espèce chimique qui peut être dissoute dans un litre de solution, c'est à dire la quantité de composé nécessaire à la fabrication d'un litre de solution saturée. Elle s'exprime en mol.L⁻¹.

➤ La quantité de soluté en solution est calculée:

1) concentration massique: en gramme / litre:

$$C = \frac{m \text{ (en gramme)}}{V \text{ (en litre)}} = \text{en g.L}^{-1}$$

2) concentration molaire ou molarité:

$$C = \frac{n \text{ (en môle)}}{V \text{ (en litre)}} = \text{en môle.L}^{-1}$$

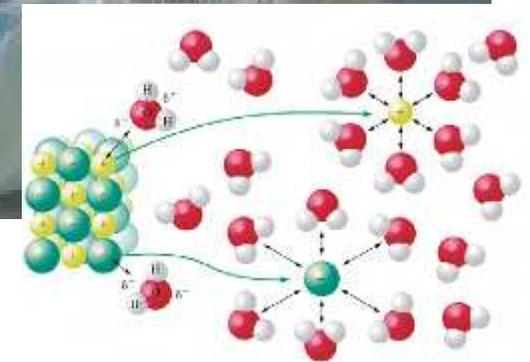
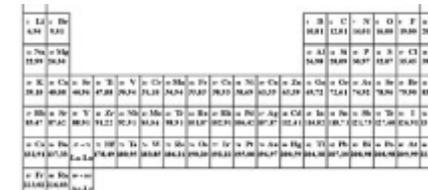


C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

1. Eau et solutions aqueuses:

- Exemple de calcul: solution de Chlorure de Sodium à 0,9%:

- Formule brute: NaCl
- Na (23); Cl (35) donc $\text{NaCl} = 23+35$
- Soit une masse molaire = 58
- 0,9% signifie 0,9g de NaCl pour 100 ml ce qui correspond à la dissolution de 9g de NaCl dans 1000ml soit 1litre d'eau.
- $9/58=0,155$ soit 155 mmol/l
- On parle de solution d'électrolytes car il se forme des cations et des anions



PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

1. Eau et solutions aqueuses

2. Acidité et basicité des solutions ioniques

3. Hydropholie et lipophilie

4. Stéréoisomérisation

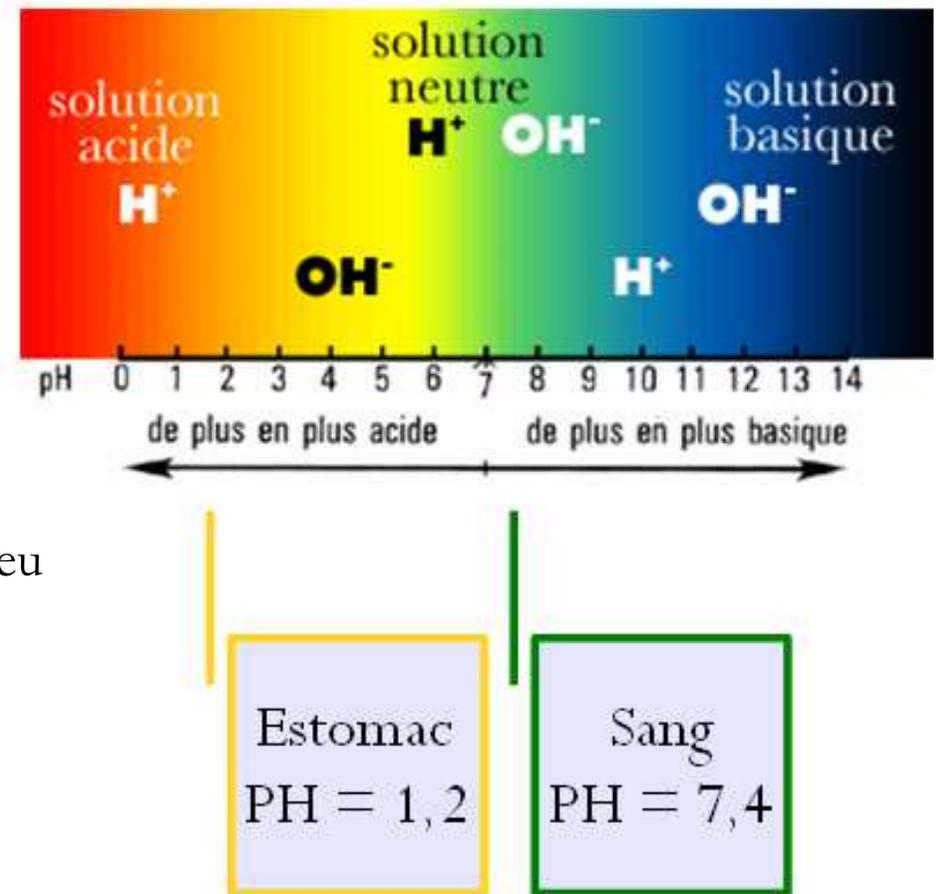
D. PRINCIPES DE DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques

pH :

- Abréviation du terme potentiel Hydrogène
- Paramètre qui définit un milieu acide ou basique
- pH eau pure à 25°C = 7
=> c'est la valeur de référence d'un milieu neutre.



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ La mesure du pH ou pH-métrie consiste à mesurer le pH ou potentiel hydrogène d'une solution à l'aide de:

⇒ papiers indicateurs de pH (couleur varie en fonction pH)

⇒ pH-mètre qui détermine avec précision le pH avec une électrode en verre.

➤ Le pH est exprimé par la concentration en ions H⁺ dans la solution:

$$\text{pH} = -\log_{10} ([\text{H}^+])$$

Exemple : si $[\text{H}^+] = 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ alors $\text{pH} = -\log_{10} (10^{-3}) = -(-3) = 3$

Dans l'eau, le H⁺ est toujours lié à une molécule d'H₂O => H₃O⁺

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

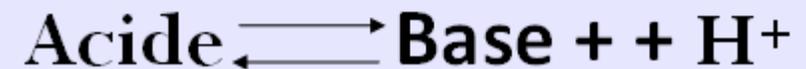
2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ Définition de Bronsted et Lowry:

- Acide = entité chimique capable de perdre un proton H^+ pour donner une base
- Base = entité chimique capable de capter un proton H^+ pour donner un acide
- Un couple acide/base est généralement noté AH/A^- ou AH/A^+ suivant le couple concerné.

On dit que A^- est la base conjuguée de l'acide AH .

Chaque acide possédant une base conjuguée, ces deux entités forment un couple acide/base.



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

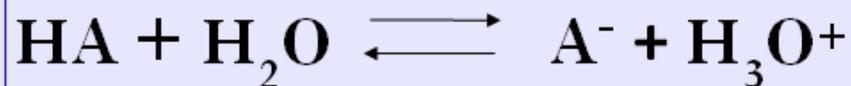
2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ En milieu aqueux:

- L'eau est un solvant ampholyte, c'est-à-dire avec un comportement à la fois acide et basique.
- C'est l'**AUTOPROTOLYSE** de l'eau :



En présence d'un acide AH ou d'une base B, on a :



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

Cas d'un ACIDE FORT:

Ex: acide chlorhydrique



Cas d'une BASE FORTE:

Ex: hydroxyde de sodium (soude)



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

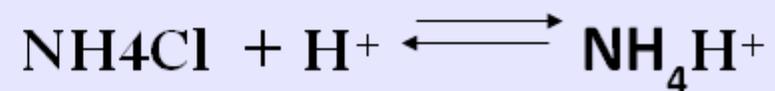
Cas d'un ACIDE FAIBLE:

Ex: acide acétique



Cas d'une BASE FAIBLE:

Ex: chlorure d'ammonium



C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

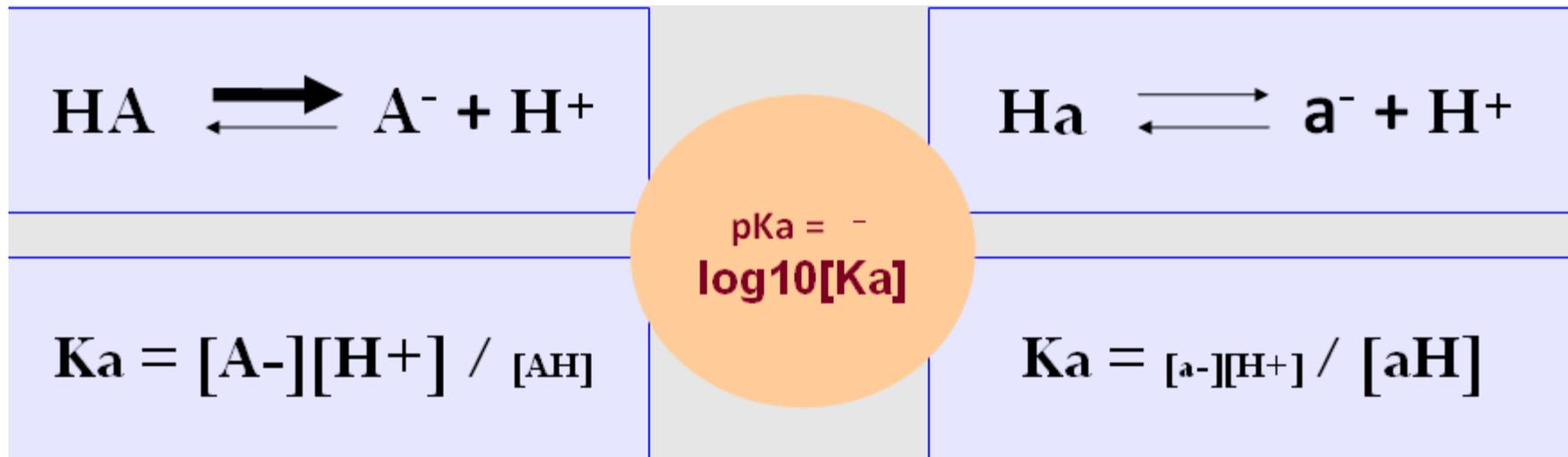
2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ Notion de force de l'acidité => constante d'acidité K_a :

Les ACIDES FORTS sont des espèces ioniques qui sont **TOTALEMENT** ionisées en solution.

Les ACIDES FAIBLES sont des composés qui sont **PARTIELLEMENT** ionisés et existe sous forme moléculaire en solution.

La force de l'acidité est définie par le **pKa qui est la capacité d'ionisation d'une espèce chimique** en solution.

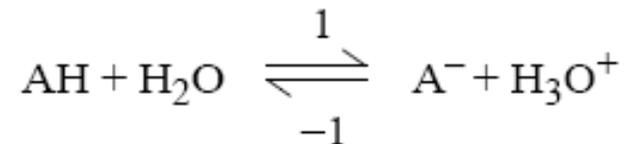


C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ Notion de force de l'acidité :

un acide est d'autant plus fort qu'il cède facilement un proton H^+



Plus un acide est fort plus l'équilibre est déplacé dans le sens 1

☞ Plus K_a est grand et **plus pKa petit**

À l'inverse, une base est d'autant plus faible qu'elle capte facilement un H^+

Plus une base est forte plus l'équilibre est déplacé dans le sens -1

☞ Plus K_a est petit et **plus pKa grand**

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ Notion de force de l'acidité: en résumé

	Acide FORT AH	Acide faible aH	Base faible bOH	Base FORTE BOH
pH				
pKa	<0	3-11	11-14	>14
pKb	>14			<0

$$pK_a + pK_b = 14$$

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

➤ pH (potentiel d'hydrogène):

L'acidité d'une solution dépend de la concentration en ions H_3O^+

$$\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$$

➤ Domaine de prédominance:

Rappels:
$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{Base}]}{[\text{Acide}]} \Rightarrow [\text{H}_3\text{O}^+] = \frac{K_a \cdot [\text{Acide}]}{[\text{Base}]}$$

On en déduit la relation d'Henderson Hasselbach

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{Acide}]}$$

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

2. Acidité et basicité des solutions ioniques:

Les solutions tampons:

- Une solution " tampon " présente une très faible variation du pH quand on lui ajoute une faible quantité d'acide fort ou de base forte ou quand on la dilue modérément.
- Ces solutions sont très importantes du point de vue pratique dans des applications en chimie et biologie où l'on désire maintenir le pH à une valeur constante au cours d'une réaction.
- Chez l'homme, le pH sanguin est compris entre 7,35 et 7,45 grâce au tampon physiologique formée par le couple $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$.

PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

1. Eau et solutions aqueuses

2. Acidité et basicité des solutions ioniques

3. Hydropholie et lipophilie

4. Stéréoisomérisation

D. PRINCIPES DE DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

3. Hydrophilie et lipophilie:

Un composé hydrophile est un composé qui a de l'affinité pour l'eau

Il peut être soluble dans l'eau (hydrosoluble) ou les solvants polaires.

Un composé hydrophile est typiquement **polaire**.

Un composé hydrophile est capable de **créer des liaisons hydrogène** avec l'eau ou un solvant polaire.

Il renferme au moins un groupe fonctionnel tel une amine, un alcool ou une cétone.

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

3. Hydrophilie et lipophilie:

Un composé lipophile est un composé qui montre une forte répulsion pour l'eau mais qui aime les lipides.

Un composé lipophile est typiquement apolaire.

Un composé lipophile est incapable de créer des liaisons hydrogène avec l'eau ou un solvant polaire.

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

3. Hydrophilie et lipophilie:

Un composé Amphiphile est un composé qui montre des propriétés hydrophile et lipophile

En solution aqueuse un composé amphiphile s'organise en micelles



Dans l'eau

→

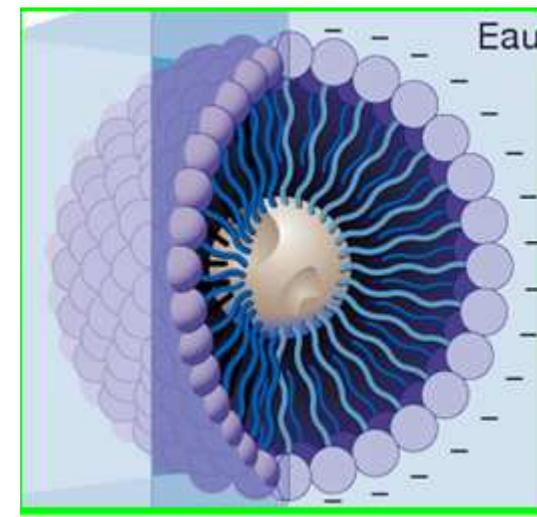


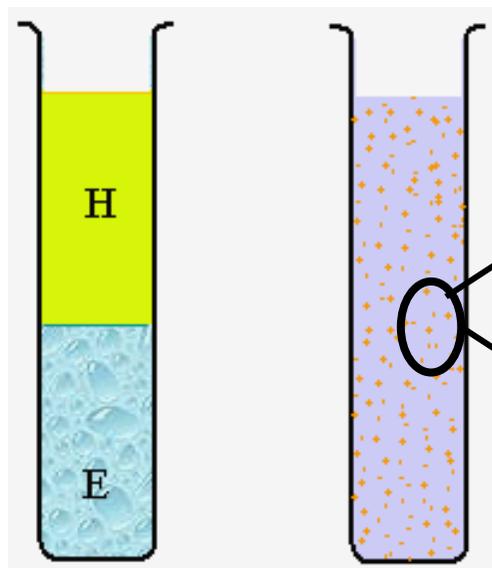
Figure 1 : Représentation du caractère amphiphile



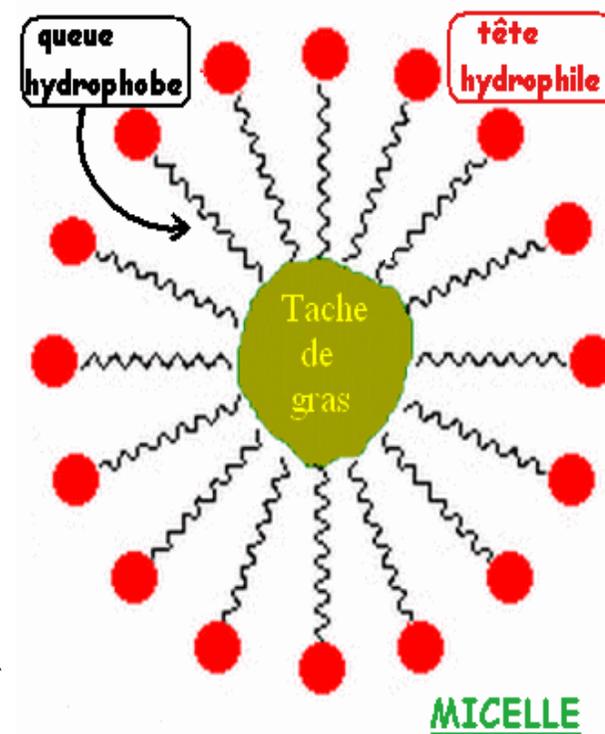
C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

3. Hydrophilie et lipophilie:

- Les **tensioactifs** permettent la **dispersion** de constituants non miscibles:



Dispersion de la phase huileuse dans la phase aqueuse



PLAN

A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

1. Eau et solutions aqueuses

2. Acidité et basicité des solutions ioniques

3. Hydropholie et lipophilie

4. Stéréoisomérisation

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

4. Stéréoisomérisie:

➤ Stéréoisomérisie (isomérisie stérique):

Se rapporte aux molécules dont la structure en 2 dimensions est identique mais dont la structure dans l'espace est différente

➤ Enantiomères et chiralité

Une molécule qui ne possède pas de plan de symétrie est appelée molécule chirale.

Elles se présentent sous plusieurs formes => énantiomères.

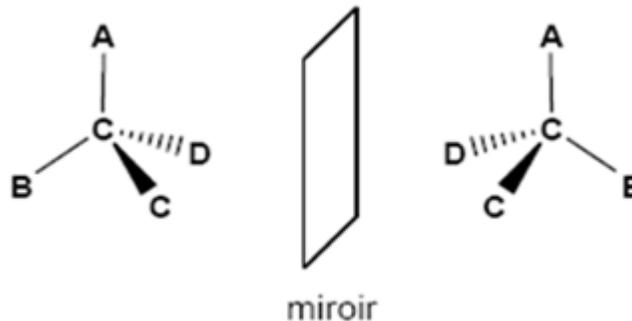
C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE:

4. Stéréoisomérisie:

Les énantiomères sont identiques en tout point:

Leurs propriétés physico-chimiques sont identiques

Excepté lorsqu'ils sont en présence d'interactions aussi chirales.



➤ Exemples d'interactions chirales:

- ✓ **Physique** : interaction avec la lumière polarisée
- ✓ **Chimie**: réaction avec une autre molécule chirale
- ✓ **Biologique**: reconnaissance enzyme-substrat

PLAN

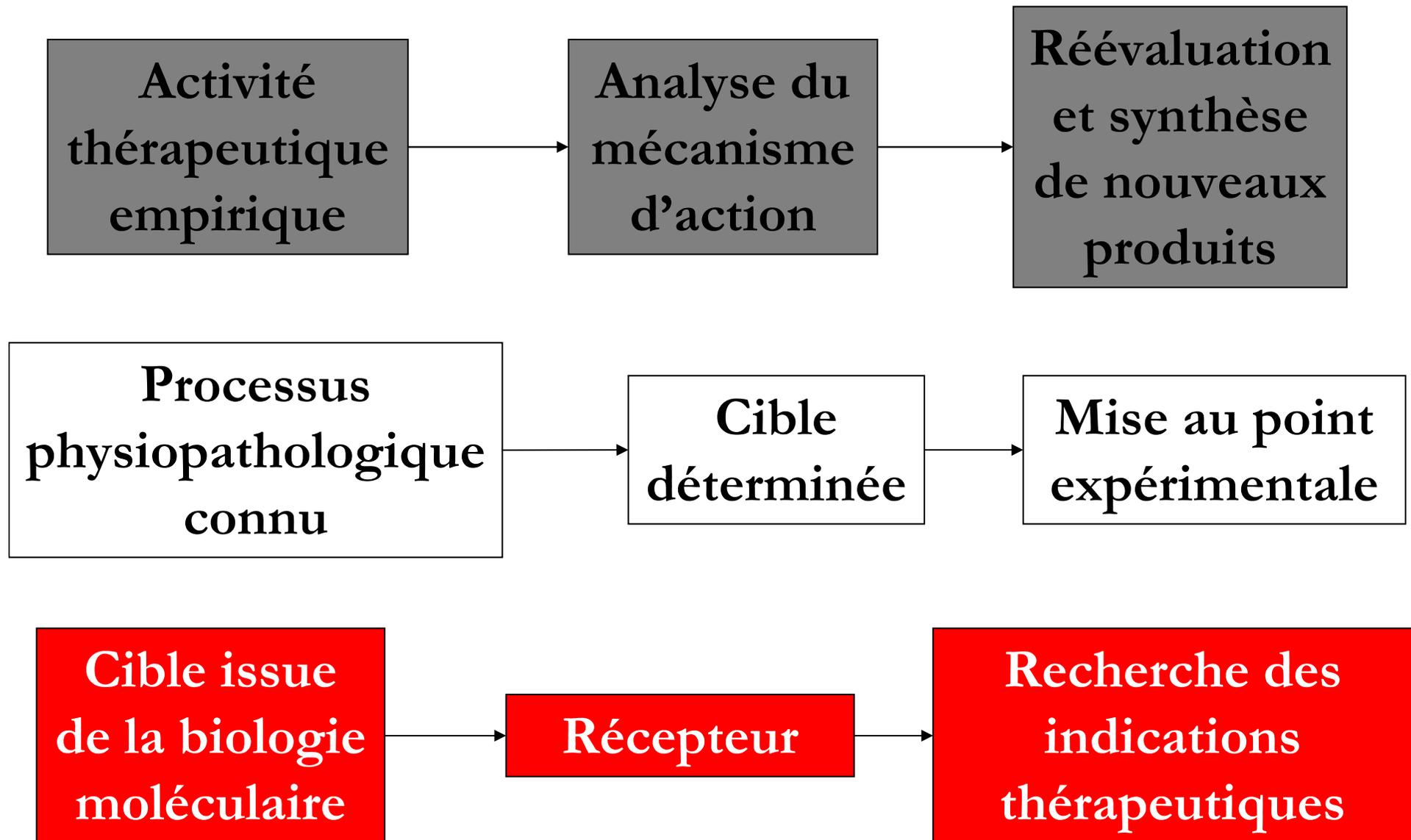
A. MEDICAMENT

B. DE L'ATOME A LA MOLECULE

C. DE LA CHIMIE A LA PHARMACOLOGIE

D. PRINCIPES DEVELOPPEMENT DES
MEDICAMENTS

D. Principes de développement des Médicaments



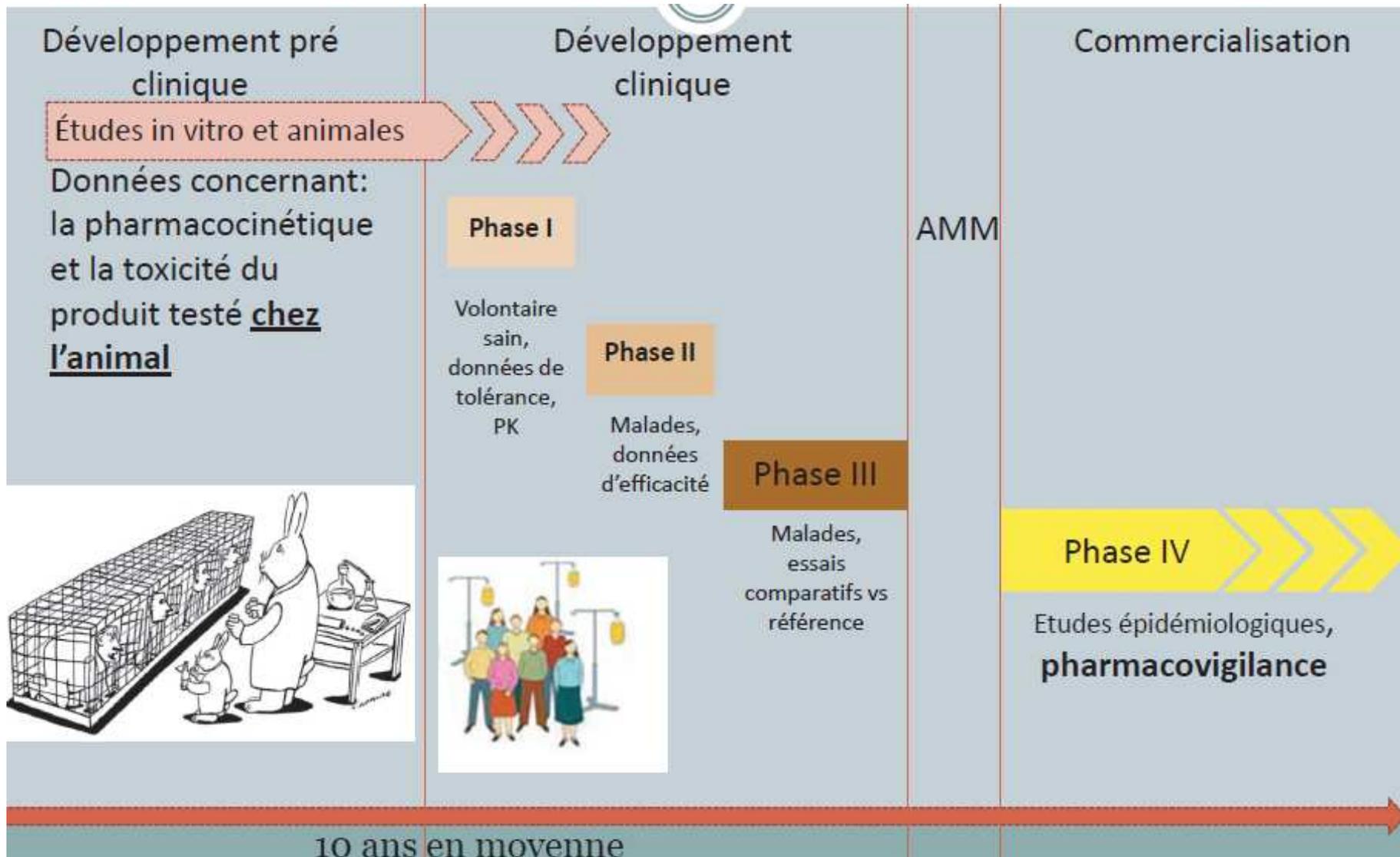
D. Principes de développement des Médicaments

Stratégie de conception des médicaments :

- Synthèse d'analogues de médicaments connus:
même famille thérapeutique, isomères...; exemple: oméprazole, esoméprazole
- Exploitations d'effets observés :
Exemple: hypoglycémies lors de l'utilisation de sulfamides antibactériens: création des sulfamides hypoglycémiantes
- Screening à haut débit de molécules naturelles ou de synthèse
- Approche rationnelle: identification d'une cible thérapeutique et création de molécules spécifiques:
Exemple: anti H2: identification du rôle des récepteurs dans la sécrétion gastrique en 1972 et mise sur la marché d'inhibiteurs spécifiques en 1978

D. Principes de développement des Médicaments

Phases de développement des médicaments :

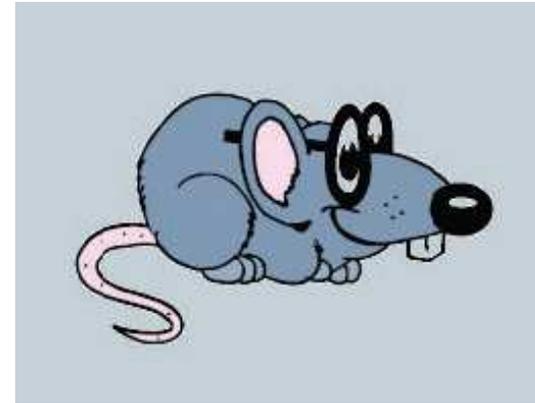


D. Principes de développement des Médicaments

Développement pré-clinique :

Etudes animales visant à évaluer:

- o La toxicité à dose unique et répétée du produit
- o La génotoxicité
- o La carcinogénicité
- o L'immunotoxicité
- o Tolérance locale
- o La reprotoxicité (fertilité, teratogénèse)



Essais très codifiés (nombre et types d'animaux utilisés) visant à éliminer les molécules trop toxiques et à avoir des notions sur le comportement du médicament dans l'organisme afin de définir les doses initiales humaines.

D. Principes de développement des Médicaments

Etudes cliniques :

- o **Phase I:** Etudes chez quelques dizaines de volontaires sains (sauf anticancéreux) visant à définir:
 - o La dose maximale
 - o Les données pharmacocinétiques chez l'Homme
 - o La tolérance à court terme

- o **Phase II:** Etudes chez quelques centaines de malades visant à étudier :
 - o L'efficacité
 - o La posologie
 - o La tolérance

- o **Phase III:** Etudes chez quelques milliers de malades visant à étudier :
 - o L'efficacité (vs placebo ou référence)
 - o La tolérance

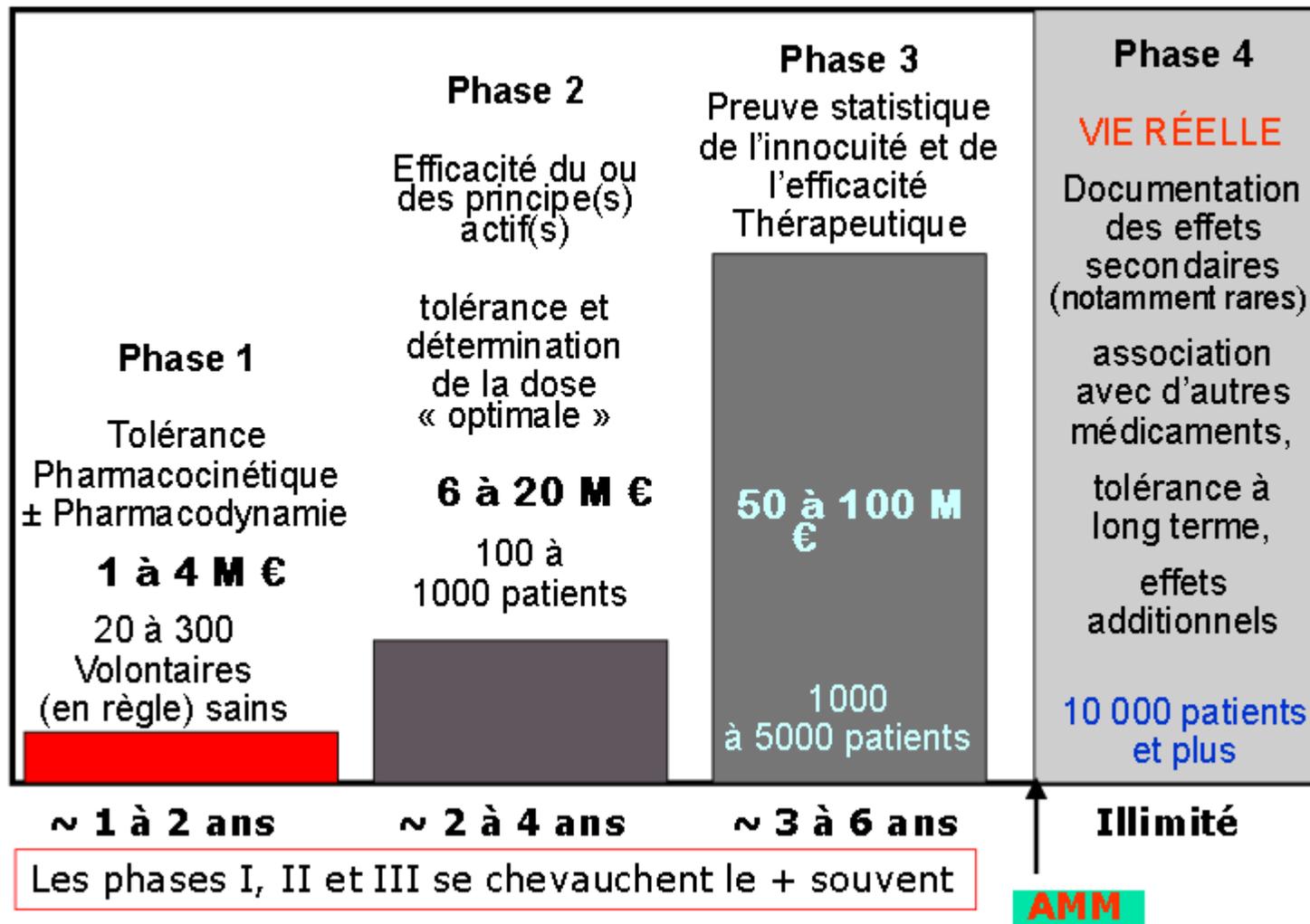
D. Principes de développement des Médicaments

Post-AMM phase IV :

- ✓ Etudes épidémiologiques sur de grandes populations
- ✓ Etudes d'utilisation en vie réelle
- ✓ Etudes de prescriptions
- ✓ Pharmacovigilance

D. Principes de développement des Médicaments

Temps et coût du développement clinique



D. Principes de développement des Médicaments

