



Référentiel de Compétences en Chimie Thérapeutique pertinentes pour l'exercice de la Pharmacie

Line BOUREL

Présidente de l'Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (www.afect.fr)

Académie Nationale de Pharmacie – Séance plénière

Mercredi 9 Février 2022



Qu'est ce que l'AFECT ?

- Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique
- >80 membres, EC en Chimie Thérapeutique issus des 24 Facultés de Pharmacie de France
- **Objet** : promouvoir l'enseignement de la Chimie Thérapeutique
- **Buts** : favoriser les échanges et les réflexions autour de la discipline, proposer un appui et une référence nationale aux EC
- **Gouvernances antérieures** : discipline unie et visible



La place de la chimie thérapeutique

- Quasi-exclusivité pharmaceutique
- **Objet** : Découverte, synthèse, optimisation, production et contrôle physico-chimique des substances actives
- **Particularités** : Relations Structure/Activité (RSA)
Relations Structure/Propriétés (RSP) physico-chimiques
- **Prend appui** sur de nombreuses **disciplines fondamentales**
Chimie générale, chimie organique, chimie bioinorganique, chimie analytique, biologie moléculaire, biochimie...
- **Est connectée** à d'autres **disciplines pharmaceutiques**
Pharmacognosie, pharmacodynamie, pharmacocinétique, toxicologie, galénique, biopharmacie, pharmacie clinique...
- Parmi tous les professionnels de santé, le **pharmacien** est celui qui reçoit le plus de **cours de chimie** au cours de sa formation initiale

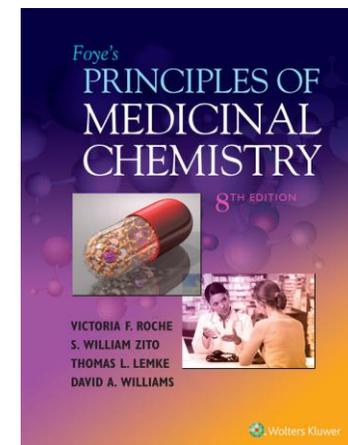
- Contexte de réformes des études de pharmacie
 - Ressenti : **Menaces** sur la chimie >> **Opportunités**
- MENACES**
- Diminution des volumes horaires dédiés à la chimie, absence de bases/prérequis chez les étudiants
 - Perte de confiance chez les EC en Chimie Pharmaceutique
- OPPORTUNITES**
- Professionnalisation des études
 - Programmes définis suivant l'approche par compétences
 - Référentiel = répertoire de compétences



Genèse du Référentiel

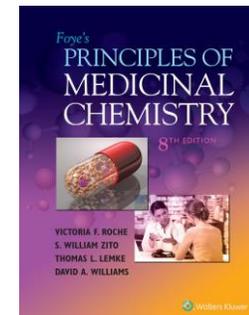
Matériels et Méthodes

- Caroline Decombat (Clermont-Ferrand), Olivier Duval (Angers), Thierry Besson (Rouen), Line Bourel* (Strasbourg) et Marc Pudlo* (Besançon)
- **> 15 Visioconférences – 2 ans**
 - Entre le 20/06/2019 et le 21/06/2021
- **Amorce du travail :**
 - Partage d'expériences
 - Mise en commun de référentiels locaux
 - Contact Marc Pudlo / Victoria Roche
(*Foye's Principles of Med. Chem. 8th Ed*)



- **Fin Août 19 : Version 1**

- ~ 30 **compétences** liées à la chimie thérapeutique
- Sources d'inspiration :
 - Bonnes Pratiques de Dispensation du CHU de Besançon
 - Référentiels locaux (ex : Référentiel CSP de Strasbourg)
 - Etudes de cas (type *Foye's*)
 - SBTE concept (Structurally-Based Therapeutic Evaluation)



Am. J. Pharm. Educ. **1997**, 61, 55-60

Structurally Based Therapeutic Evaluation: A Therapeutic and Practical Approach to Teaching Medicinal Chemistry

January 1997 · [American Journal of Pharmaceutical Education](#) 61(1)

Authors:



Naser Z Alsharif
Creighton University



Karen A Theesen



Victoria F Roche

Am. J. Pharm. Educ. **2001**, 65, 314-323



Creighton UNIVERSITY

Home Profiles Research Units Projects **Research output**

The Structurally-Based Therapeutic Evaluation (SBTE) concept: An opportunity for curriculum integration and interdisciplinary teaching

Naser Z. Alsharif, Mohd A. Shara, Victoria F. Roche
Department of Pharmacy Sciences
Research output: Contribution to journal · Article · peer-review

Une compétence doit commencer par un verbe d'action (autre que connaître ou savoir)

EXEMPLES

- **Pouvoir relier la structure chimique d'une SA à ses propriétés physico-chimiques**
- **Pouvoir relier une structure chimique à une voie d'administration**

- Rentrée 2019 : **Version 2** :
 - Organisation en **tableaux**, ajout des compétences liées à la **recherche**
 - **Illustration** de chaque **compétence** dans l'esprit de la compilation *Les questions auxquelles seule la Chimie Thérapeutique peut répondre* (Patrick Dallemagne – AFECT)

LES QUESTIONS AUXQUELLES SEULE LA CHIMIE THÉRAPEUTIQUE PEUT RÉPONDRE...



Che(è)r(e)s Collègues et Ami(e)s,

Je viens ici, suite à la dernière AG de notre association qui s'est tenue à Caen en juillet dernier, vous proposer à nouveau de participer à un projet de rédaction de petit ouvrage destiné à valoriser notre discipline auprès des professionnels de la pharmacie (et des collègues des autres disciplines pharmaceutiques).

Cet ouvrage se propose de réunir des réponses à un certain nombre de questions que peuvent se poser notamment des pharmaciens dans leur exercice professionnel et auxquelles la chimie thérapeutique m'apparaît particulièrement capable d'apporter une réponse.

L'idée est de formuler les questions de façon à démontrer le caractère incontournable de notre discipline dans la formation des futurs pharmaciens quelle que soit leur forme d'exercice professionnel futur.

Il ne s'agit pas selon moi de réduire évidemment notre enseignement aux seules questions ayant un lien direct avec l'exercice professionnel mais encore une fois d'une démonstration d'utilité qui nous permettrait peut-être de mieux faire reconnaître la place de la chimie thérapeutique dans la connaissance du médicament.

Vous trouverez quelques exemples ci-joints de ces questions avec leur réponse. Si chacun d'entre nous, nous en rédigeons une ou deux, je pense que nous pourrions publier sous l'égide de l'AFECT un petit recueil.

Bien amicalement

Patrick DALLEMAGNE

Détails

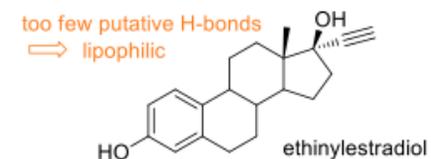
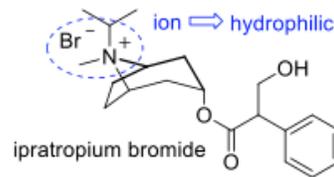
Écrit par Patrick DALLEMAGNE

Mis à jour : 3 janvier 2022

Affichages : 399

- Rentrée 2019 : **Version 2** :
 - Organisation en **tableaux**, ajout des compétences liées à la **recherche**
 - **Illustration** de chaque **compétence** dans l'esprit de la compilation *Les questions auxquelles seule la Chimie Thérapeutique peut répondre* (Patrick Dallemagne – AFECT)

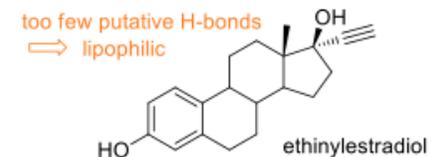
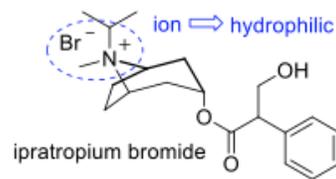
- Pouvoir relier la structure chimique d'une SA à ses propriétés physico-chimiques



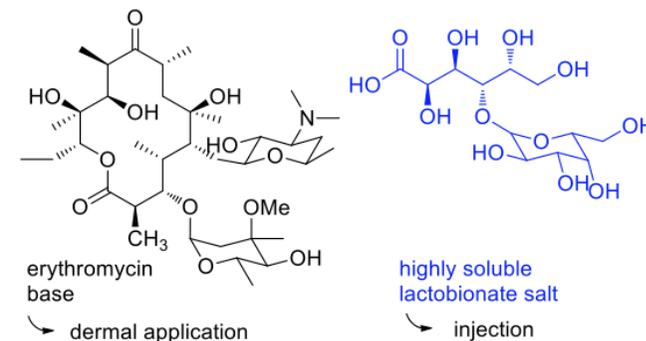
• Rentrée 2019 : **Version 2** :

- Organisation en **tableaux**, ajout des compétences liées à la **recherche**
- **Illustration** de chaque **compétence** dans l'esprit de la compilation *Les questions auxquelles seule la Chimie Thérapeutique peut répondre* (Patrick Dallemagne – AFECT)

- Pouvoir relier la structure chimique d'une SA à ses propriétés physico-chimiques



- Pouvoir relier une structure chimique à une voie d'administration





- **Automne 2019 : Version 3 :** Suppression temporaire des exemples
Désignation du public : étudiants en Pharmacie et leurs enseignants
- **Structuration**

PRÉPARATION DU MÉDICAMENT 8 - 10 ANS

AUTORISATIONS ET MISE EN PRODUCTION 1 - 3 ANS

VIE DU MÉDICAMENT

1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale ;



4 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

5 PRIX ET REMBOURSEMENT

Le dossier d'AMM passe devant la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) et celle-ci donne son avis sur :

- le SMR (Service Médical Rendu) ;
- AMR (Amélioration du Service Médical Rendu).

fixation du prix par le CEPS
taux de remboursement par l'UNCMI.

PRINCEPS PUIS GÉNÉRIQUE

Après expiration du brevet, la vie du médicament breveté continue sous sa marque et sous le nom de son générique.

Métiers du Pharmacien en amont

Sélection des molécules à tester sur l'homme :

- création de molécules, de cellules ;
- constitution d'une base de données statistiques ;
- faisabilité technique ;
- test sur des modèles animaux.



3 ESSAIS CLINIQUES

Ils sont strictement encadrés par la loi. Trois phases :

- évaluation de la tolérance au médicament sur un nombre limité de volontaires sains ;
- évaluation de l'efficacité du médicament sur les patients ;
- évaluation du rapport efficacité/tolérance sur une plus large population.



Métiers du Pharmacien en aval

Des essais cliniques se déroule une phase de développement industriel. Le résultat des essais cliniques et du développement pharmaceutique et industriel constitue le dossier de demande d'AMM.

Le médicament est sous contrôle pendant toute sa vie et fait l'objet de rapports auprès de l'ANSM par le biais :

- de la prise en compte des effets sur les malades ;
- d'un réseau de pharmacovigilance ;
- d'études post-AMM réalisées par les entreprises du médicament.

- **Automne 2019 : Version 3 : Suppression temporaire des exemples**
Désignation du public : étudiants en Pharmacie et leurs enseignants
- **Structuration en 2 grandes parties :**
 - **Métiers du Pharmacien en amont :** compétences mobilisées en R&D, production, analyse, contrôle, gestion de la qualité, réglementation...
= industrie, recherche
 - **Métiers du Pharmacien en aval :** compétences utiles en pharmacie clinique, dispensation, conseils, vigilance...
= officine, hôpital

- Automne 2019 : **Version 3** : Suppression temporaire des exemples
Désignation du public : étudiants en Pharmacie et leurs enseignants

- **Structuration en 2 grandes parties** :
 - **Métiers du Pharmacien en amont** : compétences mobilisées en R&D, production, analyse, contrôle, gestion de la qualité, réglementation...
 = industrie, recherche

 - **Métiers du Pharmacien en aval** : compétences utiles en pharmacie clinique, dispensation, vigilance...
 = officine, hôpital

- **Classement et division des macrocompétences en microcompétences**
- Attribution d'un **niveau LMD**

Niveau 1 (L) = DFGSP ; Niveau 2 (M) = DFASP ou M1, M2 en MedChem ; Niveau 3 (D) = D en MedChem

Ex : Tableau 4 : Bases chimiques pour la biopharmacie et la pharmacocinétique

Macrocompétence : Relations structure/propriétés pharmacocinétiques

Niveau 1 (L) : Pouvoir relier une structure chimique à une voie d'administration

- **Décembre 2019 : Version 4**

Objectif 1 : Communication

Objectif 2 : Enrichissement collectif – saturation des données

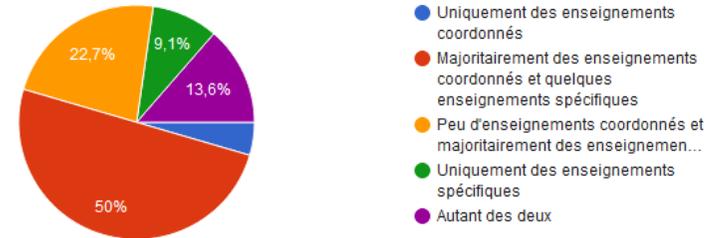
Quelle UFR représentez-vous?

22 réponses

Grenoble
Santé de Caen
Faculté de Santé Département Pharmacie Angers
Amiens
Faculté de Médecine Pharmacie de Poitiers
Strasbourg
Lille
UFR Santé ROUEN - Départ. de Pharma
Nantes
Besançon
Descartes
Faculté de Pharmacie de Nancy
CLERMONT-FERRAND
UFR Sciences Pharmaceutiques de Toulouse
Marseille
pharmacie Rennes
Reims
Paris Sud
Bordeaux
Tours
ISPB - Faculté de Pharmacie de LYON
Montpellier

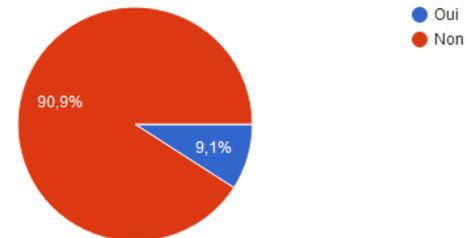
Question 1 : Aujourd'hui, vos enseignements sont répartis de la façon suivante :

22 réponses



Question 5b : Evaluez-vous les prérequis de vos étudiants avant vos cours?

22 réponses



→ Enrichissement et perfectionnement du référentiel suite au retour des collègues

- Etablissement d'une liste de matières connexes

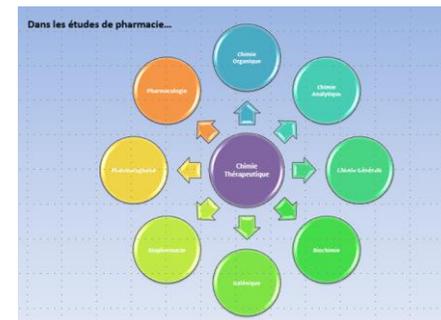
Chimie Générale, Chimie Organique, Chimie Analytique, Pharmacie Galénique/Biopharmacie, Pharmacognosie, Biochimie, Pharmacologie, Pharmacocinétique, Toxicologie, Pharmacie clinique

- Proposition d'EC experts

Chercheurs qui valorisent, pharmaciens du secteur hospitalier, élus, proches de l'Officine...

- Sollicitation des experts sous couvert des 2 vice-présidents de l'AFECT

- Réception de 15 avis



Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique

Cher(e) collègue,

L'Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique, l'AFECT, a pour vocation de promouvoir les échanges et la réflexion autour de cette discipline.

Ainsi, l'AFECT a établi un référentiel des compétences attendues du champ disciplinaire de la chimie du médicament. Ce dernier résulte de la compilation d'études de cas¹, de la pratique actuelle et a été incrimé par un large panel d'enseignants de chimie thérapeutique². Nous avons travaillé sur une vision moderne de la chimie thérapeutique, sans limitation et dans une approche d'intégration à l'ensemble des sciences du médicament. C'est dans cette démarche que nous sollicitons aujourd'hui votre expertise.

En pratique, vous trouverez ci-joint le fruit de ces travaux. A la lumière de votre discipline, nous vous invitons à nous retourner un commentaire de quelques lignes sur ce référentiel et les interactions entre nos spécialités. Toute remarque ou suggestion, sur par exemple ce qui serait un prérequis ou apporterait un éclairage à votre enseignement et/ou à votre pratique professionnelle, est également bienvenue.

Nous sommes à votre entière disposition pour toute information complémentaire (contact : caroline.decombat@uca.fr). Nous vous remercions par avance de l'accueil que vous ferez à ce projet et vous présentons nos salutations confraternelles.

Les vices présidents de l'AFECT,

Vincent Lisowski,

Caroline Ducros,




Le groupe de travail référentiel : Thierry Besson, Line Bourel, Caroline Decombat, Olivier Duval, Marc Pudlo

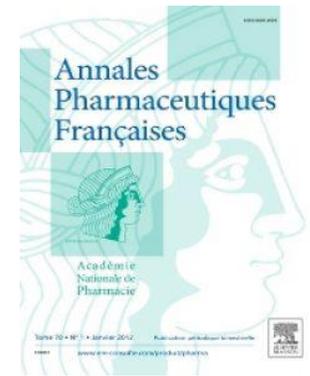
¹ recensées dans les journaux consacrés – Am J Pharm Educ, Cur Pharm teach and learn – et Ouvrage Foye's principles of medicinal chemistry 7^e ed

² Les 24 UFR de Pharmacie sont représentées au sein de l'AFECT. Deux questionnaires ont été adressés aux membres de l'association, le premier interrogeait sur les pratiques courantes et le second consistait à enrichir un référentiel préétabli.

- **Mi 2020** : Ajustement du référentiel après l'avis des experts **Version 5**
 - Ex : la macrocompétence « Analyse de données » devient « **Aspects physico-chimiques de l'analyse d'une substance active** »

- **Perfectionnement, rédaction et soumission**
Annales Pharmaceutiques Françaises Elsevier
 - 1^{ère} soumission : 19 Février 2021
 - Retour des « reviewers » : Mai 2021

- **Corrections, modifications**
 - Exemples **visuels** en « *supporting information* »
 - Resoumission le 21 Juin 2021 (lettre à l'éditeur de 18 pages)
 - Manuscrit accepté le 19 Juillet 2021





Référentiel

Résultats

ScienceDirect Journals & Books Register Sign in

View PDF Search ScienceDirect

Outline Highlights Summary Résumé Graphical abstract Keywords Mots clés Introduction Material and Methods Results Discussion Conclusion Contribution of authors Disclosure of interest Acknowledgements Online supplement, Supplementary data References Show full outline

Figures (2)

Tables (9)

Annales Pharmaceutiques Françaises Available online 24 July 2021 In Press, Corrected Proof

Original article

A skills framework integrating professionally relevant medicinal chemistry proficiencies to strengthen the contemporary practice of pharmacy

Référentiel des compétences de chimie thérapeutique pertinentes pour l'exercice contemporain de la pharmacie

Dedicated to the memory of Professor Alain-Gustifer. C. Decombat ^{A, *}, O. Duval ^{A, *†}, T. Besson ^{A, †}, L. Bourel ^{A, †}, M. Pudlo ^{A, †}, A. B.

Highlights

- An exhaustive framework of Medicinal Chemistry skills.
- 40 skills explained and illustrated in terms of pharmaceutical practice.
- Complementarity of Medicinal Chemistry and other pharmaceutical disciplines.
- Replicability of this pilot study in other disciplinary fields.

Recommended articles

Citing articles (0)

Article Metrics

Captures

Readers: 2

PLUMX View details

https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.07.001 Get rights and content

← Résultats

Supporting information →

Table 1: Physicochemical aspects for the analysis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).

Finding	grade 1	Finding out and interpreting bibliographic information on physicochemical properties related or specific to medicinal chemistry from literature, pharmacopeia, and drug master files.
Information and linking to structure	<p>CAS registry number</p> <p>Structural formula</p> <p>Molecular weight</p> <p>Solid form</p>	<p>E.g. 1 Finding out basic information on physicochemical properties of paracetamol.</p> <p>DEFINITION: N-(4-Hydroxyphényl)acétamide. Masse molaire: 151,16 g/mol. Point de fusion: 135-136 °C. Solubilité: soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans le chloroforme de méthyle.</p> <p>CARACTÈRES: Aspect: poudre cristalline. Masse au conditionnement: Manche soluble/insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans le chloroforme de méthyle.</p> <p>ANALYSE: Propriété identifiante: A, E, F. Masse molaire: 151,16 g/mol. Point de fusion: 135-136 °C. Masse de fusion: 200-210 °C. 100 °C à 131 °C. b. Caractéristique: 1 g de paracétamol dans du méthanol R et 10 ml de solution, opalesce à 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique R à 100 g/l en suspension à 100 °C, avec du méthanol R. Préserve la solution d'une lumière vive et examine immédiatement l'absorbance (2,2-2,3) au maximum à 239 nm. L'absorbance optique à ce maximum est de 0,05 à 0,06.</p> <p>c. Spectrophotométrie d'absorption dans l'éthanol (2,2-2,6). Préparation: pastilles. Comparaison: paracétamol RCE.</p>
Linking the chemical structure of an API to its physicochemical properties	<p>ion \rightleftharpoons hydrophilic</p> <p>too few putative H-bonds \Rightarrow lipophilic</p> <p>long aliphatic chain \Rightarrow lipophilic</p> <p>several putative H-bonds \Rightarrow hydrophilic</p>	<p>E.gs. Hydrophilicity because of the presence of an ammonium salt or several hydroxyl groups; lipophilicity conveyed by an aliphatic chain or a lot of carbon atoms and too few hydroxyl groups.</p>

- Partie 1 : Métiers du Pharmacien « en amont »

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Partie 2 : Métiers du Pharmacien « en aval »

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

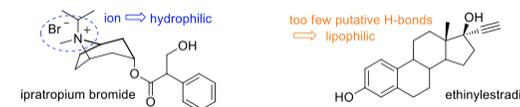
• Tableau 1 : Données physico-chimiques pour l'analyse des SA

• Macrocompétence : Informations chimiques et liens avec la structure

- Niveau 1 (L) : être capable de trouver et interpréter des informations bibliographiques sur les propriétés physico-chimiques depuis la littérature, les pharmacopées, les *Drug Master Files* et RCP

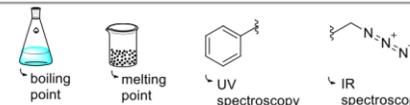


- Niveau 1 (L) : pouvoir relier la structure chimique d'une SA à ses propriétés physico-chimiques

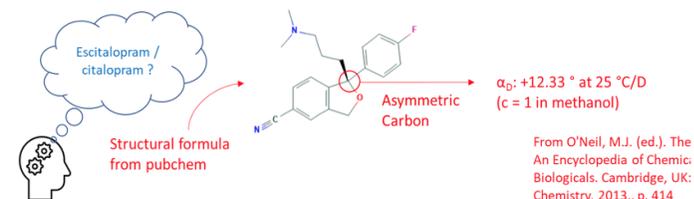


• Macrocompétence : Mise en œuvre d'analyses

- Niveau 1 (L) : Identifier et justifier le choix d'un essai physico-chimique



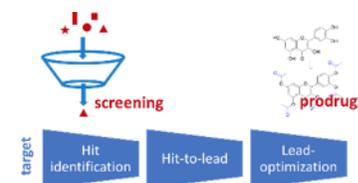
- Niveau 2 (M) : Suggérer, choisir et mettre en œuvre des méthodes d'identification, d'essai et de dosage à partir d'une structure de SA ; être en mesure d'interpréter les résultats d'un contrôle qualité



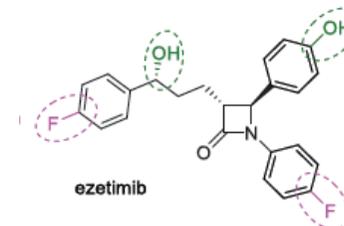
• Tableau 3 : Recherche et Développement

• Macrocompétence : Etudes de cas en Chimie Thérapeutique

- Niveau 1 (L) : Maîtriser et contextualiser les étapes de la découverte de médicaments : criblage, conception rationnelle, découverte fortuite, CAO, « Hit to Lead », « Lead optimisation », conception de pro-drugs...

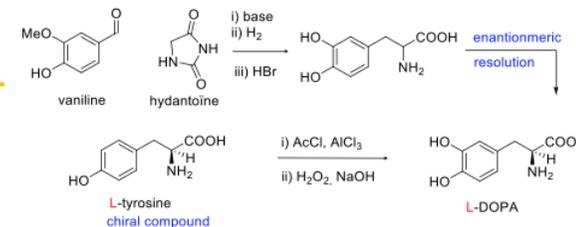


- Niveau 2 (M) : suggérer, analyser ou justifier des étapes de pharmacomodulation basées sur des RSA ou des RSP ; être capable de prédire des paramètres ADMETox ; proposer des solutions pour améliorer l'activité/l'hydrosolubilité d'une substance



• Macrocompétence : Apprentissage et pratique basés sur des projets de chimie thérapeutique

- Niveau 3 (D) : suggérer et discuter une voie de synthèse tout en maîtrisant les contraintes du secteur pharmaceutique (échelle, résidus, chimie verte...)



- Partie 1 : Métiers du Pharmacien « en amont »

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Partie 2 : Métiers du Pharmacien « en aval »

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

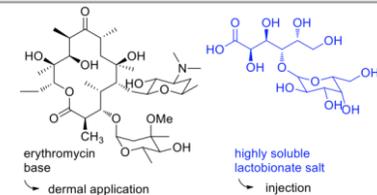
- Tableau

- Macrocompétences
 - Microcompétences

• Tableau 4 : Bases chimiques pour la biopharmacie et la pharmacocinétique

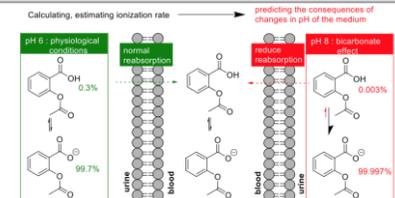
• Macrocompétence : Relations structure/propriétés pharmacocinétiques

- Niveau 1 (L) : pouvoir relier une structure chimique à une voie d'administration

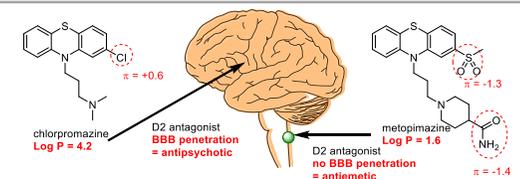


• Macrocompétence : Calculs et prédictions, charges et conséquences en pharmacocinétique

- Niveau 1 (L) : être capable d'estimer le taux d'ionisation d'une SA en fonction du pH local et de son pKa ; savoir interpréter un LogP et, avec cette valeur, pouvoir justifier des paramètres ADME



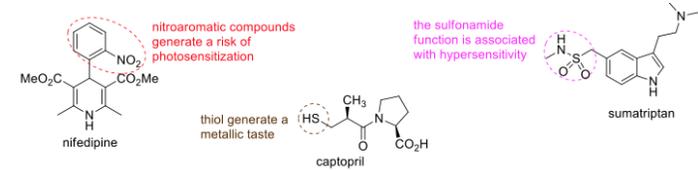
- Niveau 1 (L) : Prédire et commenter la solubilité et, par là, pouvoir justifier le mode d'utilisation d'une SA ou ses paramètres ADME



• Tableau 8 : Relier la structure à l'iatrogenèse des SA

• Macrocompétence : relier une structure à des effets indésirables

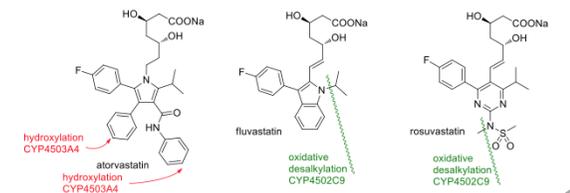
- Niveau 1 (L) : Identifier des fonctions ou cycles pouvant engendrer de la toxicité (ROS, photosensibilité, alkylation, hypersensibilité...)



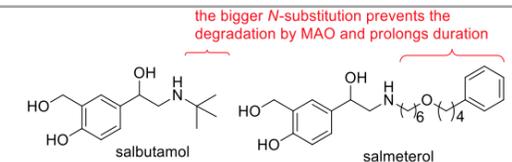
• Tableau 9 : Utiliser des données de RSA ou RSP en situation clinique

• Macrocompétence : développer un argumentaire sur des bases structurales

- Niveau 1 (L) : Lier une décision clinique à une donnée structurale, une forme galénique, des propriétés physico-chimiques et/ou des paramètres ADME liés à la structure



- Niveau 1 (L) : utiliser des RSA et RSP pour une décision clinique (choix d'une indication, d'une voie d'administration, d'une dose, d'une posologie...)





Un Référentiel de Chimie Thérapeutique

Conclusion

Partie 1 : Métiers du Pharmacien « en amont »

- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences
- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences
- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences

Partie 2 : Métiers du Pharmacien « en aval »

- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences
- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences
- Tableau
 - Macrocompétences
 - Microcompétences

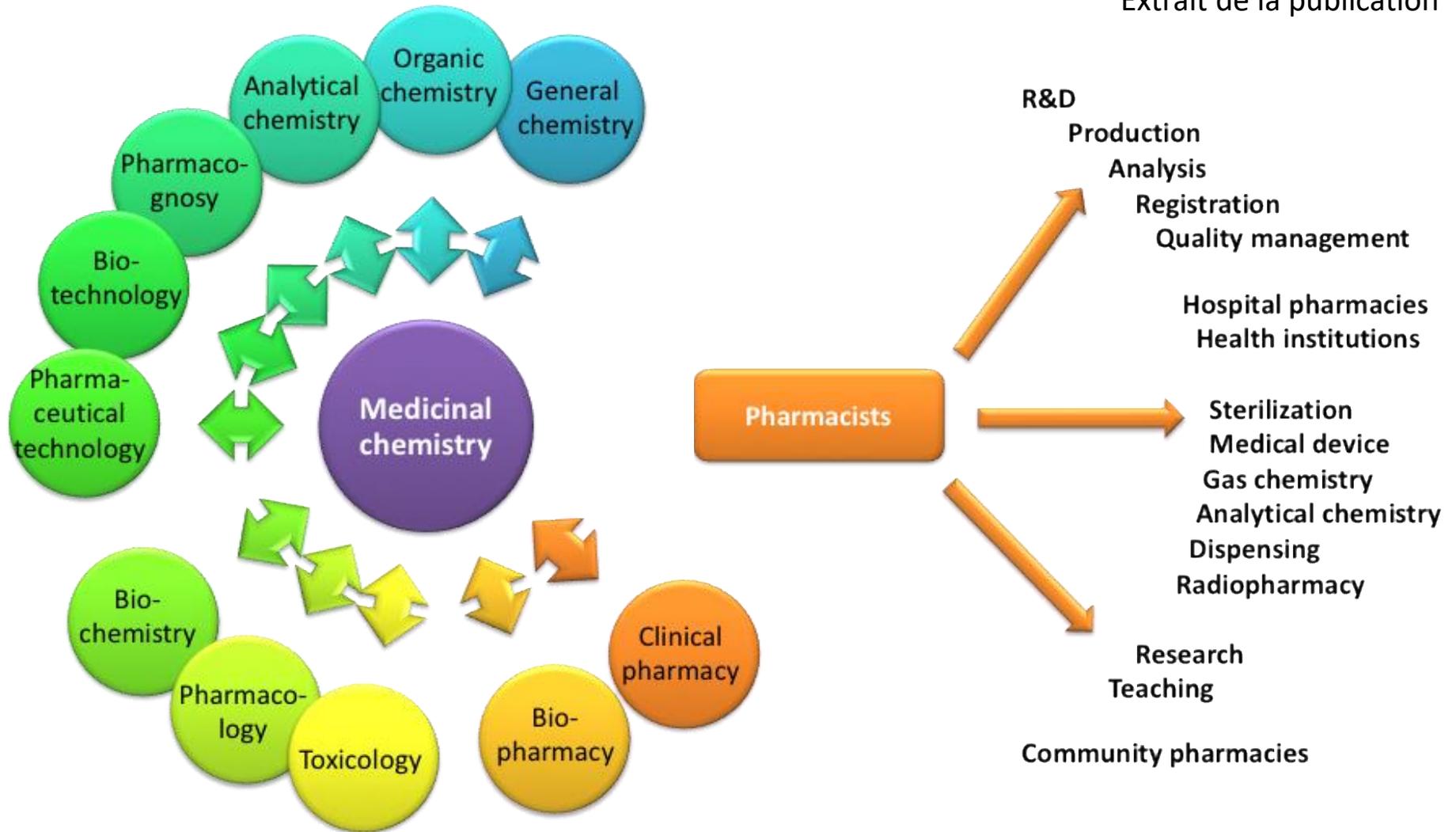
- 3 Tableaux
 - 6 Macrocompétences
 - 15 Microcompétences



- 6 Tableaux
 - 14 Macrocompétences
 - 26 Microcompétences

- 9 Tableaux
 - 20 Macrocompétences
 - 41 Microcompétences

Extrait de la publication



Interaction entre disciplines

Et bien plus encore...

Travail collaboratif

- 2 ans
- Issu d'une association d'enseignants, enrichi par des experts
- Approche par compétences
- Amélioration continue de la qualité
- En cours de traduction en Français
- Pionnier
- Dédié à la mémoire d'Alain Gueiffier (1962-2019)



ARTICLE IN PRESS

Annales Pharmaceutiques Françaises xxx (xxxx) xxx–xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com



Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

A skills framework integrating professionally relevant medicinal chemistry proficiencies to strengthen the contemporary practice of pharmacy

Référentiel des compétences de chimie thérapeutique pertinentes pour l'exercice contemporain de la pharmacie

C. Decombat^{a,b}, O. Duval^{a,b,c}, T. Besson^{a,d},
L. Bourel^{a,e,*}, M. Pudlo^{a,f,*}

^a AFECT Association française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (French Association of Medicinal Chemistry Teachers), Paris, France
^b Université Clermont-Auvergne, INRA, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France
^c MINT - UMR INSERM U1066/UMR CNRS 6021, IBS-CHU ANGERS, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France
^d Normandie Univ, UNIROUEN, INSA Rouen, CNRS, COBRA UMR 6014, 76000 Rouen, France
^e UMR 7199 CNRS/Unistra, 3Bio team/ITI InnoVec, Faculté de Pharmacie, 74, route du Rhin, 67400 Illkirch, France
^f PEPITE EA4267, University Bourgogne Franche-Comté, 19, rue Ambroise Paré, 25000 Besançon, France

Received 19 February 2021; accepted 19 July 2021

Dedicated to the memory of Professor Alain-Gueiffier.

HIGHLIGHTS

- An exhaustive framework of Medicinal Chemistry skills.
- 40 skills explained and illustrated in terms of pharmaceutical practice.
- Complementarity of Medicinal Chemistry and other pharmaceutical disciplines.
- Replicability of this pilot study in other disciplinary fields.

* Corresponding authors at: PEPITE EA4267, University Bourgogne Franche-Comté, 19, rue Ambroise Paré, 25000 Besançon, France.
E-mail addresses: line.bourel@unistra.fr (L. Bourel), marc.pudlo@univ-fcomte.fr (M. Pudlo).

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.07.001>
0003-4509/© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article as: C. Decombat, O. Duval, T. Besson et al., A skills framework integrating professionally relevant medicinal chemistry proficiencies to strengthen the contemporary practice of pharmacy, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.07.001>

Destiné à être diffusé :

- Au sein de l'AFECT
- Au sein des équipes pédagogiques locales
- Aux étudiants en Pharmacie
- Aux instances



Outil de communication et de promotion de la chimie thérapeutique au sein des sciences pharmaceutiques

- Partie 1 :
Métiers du
Pharmacien
« en amont »

Table 1 Physicochemical aspects for the analysis of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs).
Aspects physicochimiques de l'analyse d'une substance active.

Finding information and linking to structure	Grade 1	Finding out and interpreting bibliographic information on physicochemical properties related or specific to medicinal chemistry from literature, pharmacopeia, and drug master files
	Grade 1	Linking the chemical structure of an API to its physicochemical properties
Developing an analysis	Grade 2	Identifying and justifying the choice of a physicochemical assay
	Grade 2	Suggesting, selecting, and executing methods of identification, analysis, and dosage from an API chemical structure; adapting to a quality assurance system; interpreting results from quality control. This skill also belongs to analytical chemistry skills

Table 2 Recommendations and monographs.
Recommandations et monographies.

Applying	Grade 2	Finding, interpreting, and applying current recommendations, guidelines, and monographs
	Grade 2	Establishing the compliance of an API to monograph specifications, including the European Pharmacopoeia
Developing and writing	Grade 3	Developing a strategy of analysis of a New Chemical Entity (NCE)
	Grade 3	This skill also belongs to analytical chemistry skills Anticipating residual compounds or degradation impurities from a synthesis pathway, with the specific aim of composing monographs

Table 3 Research and development (R&D).
Recherche et développement (R&D).

Introduction to R&D by cases studies	Grade 1	Placing a medicinal chemistry issue in the R&D stages (hit to lead, lead optimisation . . .). E.g. screening and prodrug conception in hit identification and lead optimisation, respectively
	Grade 1	Linking a lead API to its conception (serendipity, screening, rational design, optimisation, analogy . . .)
	Grade 1	Suggesting, analysing, and justifying pharmacomodulation based on structure activity relationships (SAR) and structure property relationships (SPR) to finely tune physicochemical properties, predict ADMET features, and/or try to improve drug/target affinity . . .
Project-based learning and practicing	Grade 1	Suggesting a prodrug, or a soft drug, by addressing a pharmacokinetics problem
	Grade 3	Suggesting and discussing an approach to a medicinal chemistry problem
	Grade 3	Suggesting and discussing a synthesis pathway, overcoming constraints specific to the pharmaceutical sector (such as reproducibility, large scale, green chemistry). This skill also belongs to Organic Chemistry skills
	Grade 3	Elucidating a New Chemical Entity from NMR, MS, IR and UV analyses. This skill also belongs to Analytical Chemistry skills

Table 4 Chemical basis of Biopharmacy and Pharmacokinetics.
Bases chimiques de la biopharmacie et pharmacocinétique.

Linking structure to Pharmacokinetic properties	Grade 1	Identifying organic functions and (hetero)cycles of an API, interpreting physicochemical properties and linking them to ADMET properties
	Grade 1	Linking a chemical structure to administration route (IV, IM, per os...)
	Grade 1	Commenting benefit and activation mechanism of a prodrug; linking formulation based on physicochemical properties of an API
Calculation and prediction of properties and consequence of change	Grade 1	Calculating [based on Henderson Hasselbach equations], estimating and interpreting ionization rate and solubility in biological media, Log P of an API, deducing the primary site of absorption, predicting the consequences of changes in pH of the medium
	Grade 1	Predicting and commenting solubility [Lemke rules, [21]], absorption [particularly Lipinski rule of five, [22]], distribution, metabolism and elimination of an API by addressing a molecular argument
Deeply exploitation of chemical structures	Grade 1	Drawing main metabolites from the indications in the Summary of Product Characteristics; predicting putative toxic metabolites based on chemical structures; identifying APIs that need dose adjustments because of kidney or hepatic failure
	Grade 1	Anticipating physicochemical interactions and identifying organic functions that interact with drugs (API and excipients), food supplements, natural products, and food

Table 7 Integration of Medicinal Chemistry and Pharmacologic properties.
Intégration de la chimie thérapeutique et des propriétés pharmacologiques.

Linking structure to incompatibility	Grade 1	Anticipating putative physicochemical incompatibility within a solute or by combining API for example during perfusion
Argue based on chemical structure	Grade 1	Discussing physicochemical features involved in drug interactions based on Pharmacokinetics and/or Pharmacodynamics
Practice of med chem	Grade 3	Predicting a change or a variation in the pharmacological effect resulting from a change in structure

Table 8 Linking Medicinal Chemistry and medicine related iatrogenesis.
Relier la chimie thérapeutique et l'iatrogénie médicamenteuse.

Linking chemical structure to side effects	Grade 1	Linking side effects with the similarity of a pharmacophore, an organic function, a class effect, or a toxic metabolite
	Grade 1	Identifying organic function and heterocycles that may generate toxicity: ROS, photo-sensibility, alkylation, inhibition of CYP450 or carbonic anhydrase

Table 9 Applying SAR and SPR to a specific clinical situation.
Appliquer les RSA et RSP à une situation clinique spécifique.

Argue based on chemical structure	Grade 1	Linking clinical decisions to chemical structures, galenic form and/or physicochemical parameters
	Grade 1	Using RSA or RSP to suggest and discuss clinical applications (indication, doses, administration routes)

• Partie 2 : Métiers du Pharmacien « en aval »

Table 5 Pharmacophore* (*in this table, pharmacophores are related both to the common structural features conveying the pharmacological activity and features that ensure drug/target affinity).
Pharmacophore (*dans ce tableau, pharmacophore s'entend au sens de la partie commune nécessaire à l'activité pharmacologique et les paramètres permettant l'affinité substance active/cible thérapeutique).*

Linking pharmacophore, INN, and clinical information	Grade 1	Identifying a pharmacophore; linking the pharmacophore with the specific mode of action and possibly to a segment core of the International Nonproprietary Name (INN)
	Grade 1	Linking the core segment of an INN to a pharmaceutical class
	Grade 1	Deducing clinically relevant information from pharmacophore and INN
Deep exploitation of the chemical structures	Grade 1	Identifying key chemical functions that interact with the drug target
	Grade 1	Identifying asymmetric centres involved in a pharmacophore, distinguish eutomer (active enantiomer) from distomer (inactive enantiomer), calculating eudismic ratio (activity of eutomer/activity of distomer)
Practice	Grade 3	Superimposing a series of API and suggesting a pharmacophore

Table 6 Integration of Medicinal Chemistry and Pharmacodynamic.
Intégration de la chimie thérapeutique et de la pharmacodynamie.

Linking chemical structure to molecular mechanism	Grade 1	Linking a mechanism of action at the molecular level with a therapeutic target and linking configuration (and possibly conformation) with activity
	Grade 1	Establishing the mechanism of an enzyme inhibitor (reversible, irreversible, transition state analogs...) and relating to the duration of action
Deep exploitation of chemical structure	Grade 1	Gleaning parameters (solubility, log P...) and chemical information (stability, compatibility...) for clinical use (choice of an API in a specific clinical situation – such as a hepatic failure – adaptation of the administration route)
	Grade 1	Comparing APIs of the same pharmaceutical class and identifying relevant functions and parameters for choosing the best API in a specific clinical situation (and for hospital market)
Practice of Med Chem	Grade 1	Predicting a pharmacodynamic property from a chemical structure
	Grade 3	Predicting the mode of inhibition (competitive, non-competitive, mixed), site of action (allosteric versus isosteric) and strength (complete or partial) and propose an assay aiming at demonstrating and studying affinity, activity, and molecular mechanism of action