

LP Titre : Molécules de la santé

Présentée par :

Correcteur :

date : 05/06/2020

Compte rendu leçon élève

Bibliographie de la leçon :			
Titre	Auteurs	Editeur (année)	ISBN

Plan détaillé

Bibliographie de la leçon :

Titre	Auteurs	Editeur (année)	ISBN
Physique Chimie 1re STI2D, 1re STL., 2011	J.-L. Azan.	Nathan	
physique chimie 2e, 2010.	X. Bataille.	Belin	
Levothyrox, 2018.	D. A. de Saint-Circq.		
. Physique Chimie Ts Enseignement spéci_que, 2012.	T. Dulaurans and A. Durupthy	Hachette	
GuidePharmaSanté. Les chiffres-clés du marché du médicament, 2017.			
100 manipulations de chimie, 2002.	J. Mesplède and C. Saluzzo.	Bréal	
Physique Chimie 2de. edition, 2017	V. Prévost.	Nathan	

Plan détaillé

Niveau :

Lycée

Prérequis :

- Synthèse organique
- Méthodes de caractérisation
- Réaction d'oxydoréduction
- Dosages
- Spectroscopie RMN

Objectif de la leçon : Le but de cette leçon est de voir quelles sont les molécules de la santé, de comprendre comment elles agissent et enfin de découvrir quelques méthodes d'obtention de principes actifs.

1.1 Introduction

Les progrès de la médecine ont permis de rallonger considérablement notre espérance de vie. Jusqu'au XVIII^{ème} siècle, on se contentait essentiellement de ce que la nature pouvait apporter, mais à partir du XIX^{ème} siècle, les connaissances en chimie ont permis d'améliorer les substances utilisées. La chimie est ainsi réellement au cœur de ces développements comme nous allons le voir dans cette leçon. Actuellement l'industrie pharmaceutique est le sixième marché économique mondial derrière le pétrole, la nourriture, et les trafics de stupéfiant, d'arme et d'être humain.

L'objectif sera de voir quelles sont les molécules de la santé et quels sont les procédés d'obtention de ces composés. Nous verrons aussi le mode d'actions de certains de ces composés pour comprendre quels peuvent être leurs effets.

Quelques chiffres clés pour la France [5] :

- la France est au cinquième rang des marchés pharmaceutiques ;
- 8500 embauches par an ;
- 54,1 milliards d'euros de chiffre d'affaire ;
- 510 € pour la consommation moyenne par habitant.

[3] bis https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/09/07/pourquoi-le-medicament-levothyrox-fait-il-polemique_5182477_4355770.html

[6] C'est le MESPLEDE de chimie organique et analytique

Autre prerequis : recristallisation, spectroscopie IR, enlever RMN.

Les références 7, 6, 2 et 4 sont primordiales

Plan :

I) La chimie au service de la santé

I.1) Les médicaments

I.2) Les antiseptiques et les désinfectants

II) L'obtention du principe actif

I.1) Extraction des principes actifs

I.2) Synthèse organique d'un médicament, le paracétamol

III) Fondamental, le contrôle qualité

III.1) Identification, vérification, pureté

III.2) Un exemple de contrôle, dosage de la Bétadine

ON COMMENCE PAR DÉMARRER LA SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL

NE PAS OUBLIER GANTS ET LUNETTES

Synthèse du paracétamol. [6], p145. Lancer le goutte à goutte d'anhydride acétique au début de la leçon et mettre dans la glace au début de la deuxième partie. On présente la phase d'essorage sur buchner. Les contrôles seront effectués plus tard.

[2 :00]

1.2 La chimie au service de la santé

1.2.1 Action thérapeutique : les médicaments

Le paracétamol. Introduire les différentes définitions avec l'extrait de la notice.

Toutes ces définitions sont tirées de [7], p35.

La définition du mot médicament est fixée par une loi du 26/02/07 : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales [...] »

Un médicament contient au moins une substance active, appelée principe actif, connue pour prévenir ou guérir une maladie.

Les autres constituants d'un médicament sont appelés excipients. Ils servent à donner sa forme, son aspect, son goût mais aussi souvent à faciliter l'assimilation du principe actif.

Commencer par définir le médicament.

Montrer [slide](#) avec notice du doliprane pour montrer ce qu'il contient, essentiellement le principe

actif (paracétamol) et des excipients (d'autres molécules). Les définitions viennent de [7] p. 35.

Contextualisons un peu, comment un médicament est mis sur le marché ? (slide)

Souligner l'importance du brevet qui arrive très tôt, bien avant les essais cliniques, on peut mettre en avant que le brevet est le nerf de la guerre pour une entreprise et sa rédaction nécessite les connaissances du chimiste. On ne peut pas modifier un brevet une fois publié (~1 an après dépôt).

Développement d'un médicament. Le brevet donne à celui qui le dépose une exclusivité de 20 ans sur l'exploitation du principe actif. Il faut entre 10 et 15 ans pour que le médicament arrive sur le marché ce qui donne entre 5 et 10 ans d'exclusivité au dépositaire du brevet pour la commercialisation du princeps avant que les génériques ne soit accessibles. On compte en général entre 8 et 10 ans de recherches et entre 1 et 3 ans pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour un même principe actif, il existe souvent différentes formes d'assimilation appelées formes galéniques. La formulation du médicament est choisie en vue d'une meilleure assimilation du principe actif. Elle dépend principalement des excipients.

pH du système digestif.

Solubilité de différentes formulations d'aspirine à différents pH. [2], p117.

En général il est rare de trouver des nouveaux principes actifs, par contre on peut avoir une combinaison d'excipients qui améliore/détérioré l'assimilation du principe actif. Ceci aussi donne plus ou moins d'effets indésirables.

Slide effets indésirables de l'aspirine.

Faire expérience de l'aspirine (**ATTENTION on n'est pas sûr que ça marche correctement tester en préparation**). (normalement une des aspirines se dilue en pH acide l'autre résiste, utile pour les ulcères d'estomac).

NE PAS OUBLIER GANTS ET LUNETTES

Slide pH du système digestif.

Donc, il est important de lire la notice des médicaments.

L'exemple de l'aspirine est assez banal mais il existe des cas où des changements de formulation ont eu des conséquences importantes. C'est le cas du Levothyrox [3] dont un changement de la composition des excipients a entraîné une augmentation de la fréquence d'effets secondaires insupportables selon les patients. Ce médicament contient une hormone thyroïdienne et est prescrit dans le cas d'une déficience en thyroxine naturelle.

Le principe d'action du paracétamol n'est pas parfaitement connu mais, comme l'aspirine, il agirait en inhibant au niveau du système nerveux central la production de prostaglandines. Ce sont des métabolites impliqués dans les processus de la douleur et de la fièvre. L'aspirine agit sur l'hypothalamus, thermostat de la température corporelle.

L'apport de la chimie à la santé ne se limite pas seulement au développement de médicaments. On utilise souvent des substances destinées à l'assainissement.

Référence du levothyrox est [3] bis. On a changé les excipients (lactose avant) par un édulcorant (mannitol, utilisé pour sucrer) répandu et l'acide citrique (acide des citrons). Résultat, scandale sanitaire avec des milliers de patients touchés et des actions en justice qui continuent à ce jour.

La boîte rouge est pour nous, ne pas la dire en leçon.

Transition en jaune.

Arrêter la réaction et baisser chauffe ballon du paracétamol

[8 :53]

1.2.2 Hygiène : antiseptiques et désinfectants

Définitions tirées de [1], p128.

Il s'agit de composés chimiques qui éliminent certains micro-organismes (virus, bactéries, champignons, spores), ou du moins qui ralentissent leur prolifération. Ils agissent par oxydation.

On distingue les antiseptiques, qui empêchent la prolifération de ces germes dans les tissus vivants ou à leur surface, des désinfectants qui eux, tuent les germes présents en dehors de l'organisme :

- antiseptique : liquide de Dakin (ClO^- , MnO_4^-), Bétadine (I_2), eau oxygénée (H_2O_2) ;
- désinfectant : eau de Javel (ClO^-).

Le diiode est obtenu par réduction par le dioxyde de soufre des ions iodate IO_3^- contenus dans le minéral de caliche, sous forme d'iodate de calcium. Il peut être obtenu par oxydation de ions iodure issus des saumures extraites lors de l'exploitation de puits de pétrole.

Les ions hypochlorite sont obtenus à partir de la dismutation du dichlore dans la soude, lui même issu du procédé chlore soude (cf LC04).

Le peroxyde d'hydrogène est obtenu avec le procédé Riedl-Pfeiderer (1936) par barbotage d'air comprimé dans un dérivé d'anthraquinone.

Propriétés oxydantes du diiode. [4], p468. Montrer la décoloration d'une solution de diiode (Bétadine) par une solution de thiosulfate de sodium ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$).



Comme la leçon ne contient pas beaucoup de réaction, c'est peut-être le bon moment pour écrire proprement l'équation d'oxydoréduction. Les produits de la réaction sont les ions iodure et les ions tétrathionate.

Commencer par la définition. Donner des exemples :

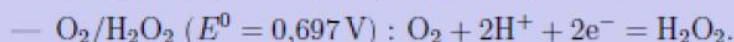
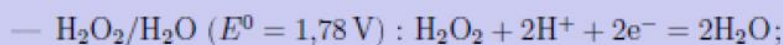
- eau oxygénée, diiode, ClO^- – ion hypochlorate, MnO_4^- – ion permanganate.

Parler du diiode et écrire les couples redox diiode/ ion iodure et dire qu'elle est présente dans la Bétadine.

Ne faire que l'expérience du Fer, par contre écrire les 3 couples mis en jeu (voir partie expériences) proprement et expliquer la double action nettoyante (oxydation + dégagement gazeux). Nottament expliquer d'où vient le dégagement gazeux !

Rq. pH du sang $\sim 7,4$.

Catalyse de la dismutation du peroxyde d'hydrogène par les ions Fe(II) . H_2O_2 appartient à deux couples redox :



La réaction de dismutation est thermodynamiquement favorable mais cinétiquement lente. Elle est catalysée par les ions Fe^{2+} . En plus de son action oxydante, le dégagement gazeux rapide en présence d'un catalyseur (Fe(II) contenu dans l'hémoglobine, enzymes), l'eau oxygénée a une action mécanique pour le nettoyage des plaies.

Les désinfectants agissent souvent par dénaturation des protéines. L'éthanol dénature les protéines cytoplasmiques et membranaires, et inhibe la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Les oxydants produisent des radicaux libres qui interagissent avec les lipides, les protéines et l'ADN.

Il existe de nombreuses façons d'obtenir le principe actif d'un médicament.

Pareil, rouge c'est pour nous et transition en jaune.

[13 :30]

Mettre le Balon dans de la glace

II.

1.3 Obtention du principe actif

1.3.1 Extraction de principes actifs

C'est la façon la plus simple d'obtenir un principe actif, parce qu'elle exploite directement les composés présents dans la nature. C'est donc la première méthode employée par l'homme : l'acide salicylique est ainsi employé depuis l'antiquité en l'extrayant de l'écorce de saule blanc. La seule difficulté est d'isoler le produit.

De multiples méthodes d'extraction. On peut citer :

- expression, macération, infusion, décoction ;
- l'hydrodistillation pour l'obtention d'huiles essentielles, avec l'exemple de la lavande ;
- extraction par solvant [7] : elle est réalisée en solubilisant l'espèce chimique à extraire dans un solvant.

Extraction de l'eugénol. [7].

Extraction de l'eugénol dans l'éther. En préparation, on aura réalisé une décoction ou une hydrodistillation de clous de girofle. Pendant la leçon on présente la phase d'extraction liquide-liquide de l'eugénol dans l'éther.

L'extraction de principes actifs disponibles dans la nature présente plusieurs limitations :

- on est limité aux composés produits par la nature ;
- il peut être difficile de s'approvisionner en matière première.

Pour améliorer l'efficacité des principes actifs il est souvent nécessaire de transformer des molécules pour en synthétiser de nouvelles.

Assez rapidement mettre le paracétamol sous glace

On peut obtenir les espèces chimiques de 2 façons, soit on les synthétise au laboratoire, soit on les récupère de la nature.

Exemple de l'aspirine, voir [7] p. 46 pour quantités et historique.

Pour la manip voir nouvelle efférence [8] <http://www.chimix.com/an10/bac10/inde03.html>. Elle est simple et on ne présente que la séparation dans l'ampoule à décanter.

On peut parler des différentes techniques d'extraction [7] p. 22. Peut être ne pas parler de l'extraction par solvant.

Pour la lavande dire que elle est traditionnellement utilisée pour anxiété et troubles du sommeil, mais il n'y a pas d'études cliniques concluantes à ce sujet.

Pour le clou de girofle, l'eugénol a des propriétés anesthésiantes et antiseptiques et est utilisé dans des désinfectants, notamment dans des bains de bouches entre autres (<https://www.vidal.fr/Substance/eugenol-1445.htm>).

Pb c.f. [7] p. 46, il nous faut 200 arbres par heure pour la demande en aspirine mondiale. Donc synthèse !

[20 :50]

1.3.2 Synthèse du paracétamol

Le paracétamol est obtenu par addition nucléophile à partir du 4-aminophénol (ou paraaminophénol ou 4-hydroxyaniline) et de l'anhydride acétique. La réaction produit aussi de l'acide acétique, utilisé comme solvant dans cette synthèse.

Synthèse du paracétamol – Équation de réaction.

Le paraaminophénol est obtenu par nitration du phénol. Le phénol est obtenu grâce au procédé au cumène (Hock 1944), à partir de benzène, de propylène et du dioxygène de l'air. Les réactifs alors dérivés de la pétrochimie (le cumène peut être lui même obtenu de la pétrochimie) et le procédé forme aussi de l'acétone.

Synthèse du paracétamol. [6], p145. Lancer le goutte à goutte d'anhydride acétique au début de la leçon et mettre dans la glace au début de la deuxième partie. On présente la phase d'essorage sur buchner. Les contrôles seront effectués plus tard.

Synthèse du paracétamol – Montage.

On souhaite vérifier que le produit synthétisé est le bon et qu'il est pur. Dans cette synthèse par exemple le paraaminophénol est toxique et cancérigène. Pour éviter des problèmes sanitaires, il est importants d'effectuer des contrôles qualité.

Expliquer la synthèse du paracétamol (la faire quand même en préparation et le sécher pour l'utiliser en fin de leçon). Faire la filtration sous vide et l'essorage sur Buchner (ne pas oublier de casser le vide et écraser). L'essorage peut se faire en dehors de la hôte. **Porter quand même des gants en nitrile et des lunettes.**

Préciser que quand on développe un nouveau médicament, dans un premier temps on essaye d'avoir la molécule d'intérêt. En se souciant dans un deuxième temps du rendement et des étapes de synthèse (importance d'avoir le brevet rapidement). Une fois que la première étape de synthèse est faite la préoccupation du rendement et des étapes de synthèse devient centrale.

TRES IMPORTANT, que ce soit au premier stade ou au deuxième stade, il faut systématiquement vérifier la pureté du produit. C'est particulièrement important quand on synthétise des molécules de la santé.

Typiquement paraaminophénol est toxique et CMR.

[28 :00]

1.4 Contrôle qualité

1.4.1 Identification, vérification de la pureté

En préparation, on a mesuré la température de fusion du produit obtenu après synthèse et séchage. La température obtenue est plus faible que la température tabulée ce qui indique la présence d'impuretés. Une recristallisation a été réalisée pour purifier le produit.

Contrôle du paracétamol synthétisé. Montrer une plaque CCM réalisée en préparation avec produit synthétisé, paracétamol commercial, paraaminophénol et codépôt. Mesure de la température de fusion du produit recristallisé (impossible d'utiliser le produit récupéré à la phase précédente car il nécessite un séchage). On peut aussi acquérir le spectre IR du produit et le comparer aux spectres tabulés ou du produit commercial.

La pureté n'est pas le seul critère qui importe. Le dosage est aussi fondamental pour éviter des erreurs de posologie.

Ne pas faire la plaque CCM (pas le temps), parler utiliser dans un premier temps le banc Koffler pour mesurer la température de fusion.

Tfus tab: 171 degrés.

Parler aussi de caractérisation par CCM pour vérifier la pureté (complémentaire).

En espérant trouver une température plus basse on doit alors passer par des processus de purification déjà vus, dans ce cas la recristallisation.

Parler ensuite de la spectroscopie, typiquement IR (déjà vu pour placer la leçon en 1^{ère}) pour caractériser le produit. La caractérisation n'a de sens que si le produit est pur.

[31 :40]

1.4.2 Dosage

On souhaite vérifier l'information donnée par le fabricant sur la concentration en diiode dans une solution commerciale de diiode.

Dosage du diiode contenu dans la Bétadine par les ions thiosulfate. [4], p468. Faire le dosage complet à partir des solutions réalisées en préparation. Le suivi de l'avancement se fait par colorimétrie.

Dosage du diiode de la Bétadine.

Il y a le tableau d'avancement sur slide. Faire la manip. Voici un lien à un protocole plus complet : http://www.fmarchand67.com/documents/TS/TSP2/TSP2SP1/TSP2SP1Ch18/TSP2SP1Ch18T9-TP9_correction_titrages_colorimetriques.pdf

La réaction est une réaction redox. Lire sur le flacon de betadine la concentration massique en diiode.

$$M(I_2) = 253,8089$$

$$M(\text{thiosulfate}) = 112,1282 \text{ g/mol}$$

$$M(\text{polyvidone iodée}) = 2362,8 \text{ g.mol}^{-1}$$

On doit trouver quelque chose autour de 10g dans 100 ml de diiode, vérifier néanmoins avec questions 9 et 10 de la fiche car diiode peut être complexé ce qui change sa masse molaire et donc les calculs.

(prendre 10 ml de bétadine le diluer 10 fois et ensuite faire le dosage.)

Conclusion :

- le chimiste participe activement dans la synthèse de molécules du vivant, que ce soit en amont pour synthétiser des nouvelles molécules/optimiser des procédés ou pour faire des contrôles de qualité.
- Les contrôles de pureté à tous les niveaux sont primordiaux pour le chimiste afin d'éviter des accidents qui peuvent être graves, surtout dans les médicaments et les produits d'hygiène.

Questions posées

Commentaires
<u>Voir questions dans le PDF annexe.</u>



Expérience 1 - Titre : Synthèse du paracétamol

Référence complète : J. Mesplède and C. Saluzzo. 100 manipulations de chimie. Bréal edition, 2002. p145

Équation chimique et but de la manip :

Synthèse du paracétamol.

Phase présentée au jury : On fait la synthèse pendant la leçon. Une recristalisation à été faite en préparation pour pouvoir faire une mesure de température de fusion pendant la leçon.

Durée de la manip : 30 min

Expérience 2 - Titre : Dosage du diiode de la bétadine

Référence complète : T. Dulaurans and A. Durupthy. Physique Chimie Ts Enseignement spéci_que. Hachette edition, 2012. P468

Équation chimique et but de la manip :

Dosage du diode

Phase présentée au jury : Le dosage est fait par colorimétrie devant le jury

Durée de la manip : 3 min

Expérience 3 - Titre : Solubilité de différentes formulation de l'aspirine

Référence complète : X. Bataille. physique chimie 2e. Belin edition, 2010. p117

Équation chimique et but de la manip :

Etude de la dissolution de deux comprimés d'aspirine dans des solutions acides (estomac) et basique (intestin)

Commentaire éventuel : ça ne marche pas super bien

Phase présentée au jury : Tout

Durée de la manip : 20 min

Expérience 4- Titre : Catalyse de la dismutation de H_2O_2 .

Référence complète : pas de référence

Équation chimique et but de la manip :

On étudie la dismutation de l'eau oxygénée dans des ions Fe^{2+} .

L'eau oxygénée réagit avec le fer et dégage du gaz ce qui permet d'éliminer les petites saletés.

On met aussi en avant les propriétés oxydantes de l'eau oxygénée. Elle réagit avec l'eau.

Le H_2O_2 réagit et forme de l'eau et du O_2 .

Elle réagit aussi avec le fer :



On a d'abord formation d'ion Fe^{3+} car la réaction change de couleur. Ensuite, les ions Fe^{3+} sont réduits par l'eau ce qui donne un dégagement gazeux.

Commentaire éventuel :

Durée de la manip : 3 min

Expérience 5 - Titre : Extraction de l'eugénol.

Référence complète : pas de référence

Équation chimique et but de la manip :

On a extrait l'eugénol des clous de girofle par distillation dans de l'eau. On sépare ensuite l'eugénol de l'eau avec de l'éther.

Commentaire éventuel : Ça marche, mais on a pas beaucoup de produit. C'est sans doute mieux de le faire avec de la lavande.

Phase présentée au jury : décantation et séparation de la phase aqueuse et organique.

Durée de la manip : 5 min

Important, couples H_2O_2/H_2O $E = 1,78$

Couple O_2/H_2O $E = 1,23$

Couple Fe^{3+}/Fe^{2+} $E = 0,77$

Extraction de l'eugénol :

Suivre <http://www.chimix.com/an10/bac10/inde03.html>

Faire l'hydro distillation (pas besoin que ce soit dans la hôte mais le faire quand même si il y a de la place (au cas où ça exploserait, très peu probable))

Rajouter du sel dans le distillat obtenu

Mettre le produit dans un bécher, devant le jury on ajoute ce produit dans l'ampoule à décanter (Ne pas oublier de mettre un bécher sous la porte ampoule) et on ajoute 30 ml de Ether (solvant pour notre huile essentielle), faire la décantation avec en dessus l'huile qui nous intéresse.

Durée de la manip :

Compétence « Autour des valeurs de la République et des thématiques relevant de la laïcité et de la citoyenneté »

Question posée :

Réponse proposée :

Commentaires du correcteur :