Molécules de la santé

**Niveau :** Lycée

**Prérequis** : Synthèse organique, méthodes de caractérisation, réaction d’oxydoréduction, dosages, spectroscopie RMN

**[1]** J-L Azan, Physique chimie 1ère STI2D, 1ère STL, Nathan, 2011

**[2]** X,Bataille , Physique chimie seconde, Belin, 2010

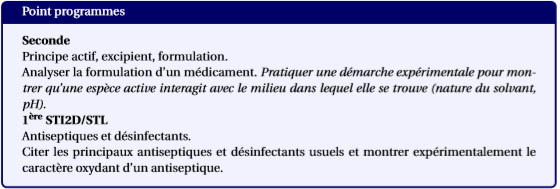
**[3]** D. A. de Saint-Circq. Levothyrox, 2018

**[4]** T. Dulaurans and A. Durupthy, Physique Chimie Ts Enseignement spécique ,Hachette, 2012

**[5]** GuidePharmaSanté. Les chiffres-clés du marché du médicament, 2017

**[6]** J. Mesplède and C. Saluzzo, 100 manipulations de chimie, Bréal, 2002

**[7]** V. Prévost, Physique Chimie 2nd , Nathan, 2017



1. La chimie au service de la santé
2. Obtention du principe actif
3. Contrôle qualité

**Objectif de la leçon :**  Voir quelles sont les molécules de la santé, de comprendre comment elles agissent et enfin de découvrir quelques méthodes d’obtention de principe actifs.

Intro :

Les progrès de la médecine ont permis de rallonger considérablement notre espérance de vie. Jusqu’au XVIIIème siècle, on se contentait essentiellement de ce que la nature pouvait apporter, mais à partir du XIXème 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 6ème marché économique mondial derrière le pétrole, la nourriture ; et le trafic 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’action de certains de ces composés pour comprendre quels peuvent être leurs effets.

Quelques chiffres clés pour le France :

**[5]**

* France : 5ème rang des marchés pharmaceutiques ;
* 8500 embauches par ans ;
* 54,1 milliards d’euro de chiffre d’affaire ;
* 510€ de consommation moyenne par habitant

**[6]p145**

Expérience 5 : Synthèse du paracétamol

* Lancer le goutte à goutte d’anhydride acétique au début de la leçon

1. La chimie au service de la santé
2. Action thérapeutique : les médicaments

Diapo : Le paracétamol. Introduire les définitions avec l’extrait de la notice

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 […] »**

**[7]p35**

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.**

Diapo : 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 à 10 ans de recherches et entre 1 à 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 génériques.**  La formulation du médicament est choisie en vue d’une meilleure assimilation du principe actif. Elle dépend principalement des **excipients**.

Nous allons voir deux formes génériques pour l’aspirine :

**[2]p117**

Expérience 1 : dissolution de l’aspirine en fonction du pH : efficacité dans l’estomac ou l’intestin

* 2 béchers de chaque : pH = 2 (estomac) et pH = 8 (voire 10 à 12 si ça ne fonctionne pas) (modèle de l’intestin à pH 8)
* dissoudre dans chaque un cachet d’aspirine normal et un gastro-résistant

Diapo : montrer le pH des différentes zones du système digestif :

L’aspirine qui se dissout à faible pH agit dans l’estomac tandis que celle qui se dissout à pH élevé agit dans l’intestin. On peut cibler plus directement les sites d’actions grâce aux différentes formes génériques.

L’exemple de l’aspirine est assez banal mail 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 composition des excipients a entrainé 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.

Dans tout les cas, l’utilisation d’un médicament dois est prise au sérieux car il existe toujours des effets indésirables

Diapo : effets indésirables de l’aspirine

Rq : 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.

Transition : 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.

1. Hygiène : antiseptiques et désinfectants

**Il sagit de composés chimiques qui éliminent certains micro-organisme (virus, bactéries, champignons, spores), ou du moins qui ralentissent leurs proliférations. Ils agissent par oxydation.**

**[1]p128**

On distingue :

* **Antiseptiques : empêche la prolifération de ces germes dans les tissus vivants ou à leurs surface (*liquide de Dakin {ClO-, MnO4-}, Bétadine {I2}, eau oxygénée {H2O2})***
* **Désinfectants : tuent les germes présents en dehors de l’organisme ( *eau de Javel {ClO-})***

Rq : Le diiode est obtenu par réduction par le dioxyde de soufre des ions IO3- contenus dans le minerai de caliche, sous forme d’iodate de calcium. Il peut être obtenu par oxydation des ions iodure issus des saumures extraites lors de l’exploitation de puits de pétrole.

Les ions hypochlorite sont obtenu à partir de la dismutation du dichlore dans la soude, lui-même issu du procédé chlore soude (cf LC 04).

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

Expérience 2 : propriétés oxydantes du diiode

**[4]p468**

* Montrer la décoloration d’une solution de diiode (Bétadine) par une solution de thiosulfate de sodium (S2O32-)
* La leçon ne contient pas bcp de réaction, c’est le moment d’écrire proprement l’équation d’oxydoréduction.

Le thiosulfate est le réducteur du couple (S4O62-/ S2O32-), il réagit avec le diiode selon la réaction :

**2 S2O32-(aq) + I2(aq) = S4O62-(aq) + 2I-(aq)**

D’où la décoloration de la solution. Le diiode a bien des propriétés oxydantes, comme on peut également le montrer pour l’eau oxygénée.

Rq : la coloration de la solution de diiode vient du complexe I3-, mais ne pas en parler

Expérience 3 : Catalyse de la dismutation du peroxyde d’hydrogène par les ions Fe(II).

* Montrer une solution de H2O2 DILUEE : il ne se passe rien

**[6]p266**

Le peroxyde d’hydrogène appartient à deux couples redox :

* H2O2/H2O ( E° = 1,78 V) : H2O2 (aq)+ 2H+ (aq)+ 2e- = 2H2O(l)
* O2/ H2O2 (E° = 0,697 V) : H2O2 = O2(g) + 2H+(aq) + 2e-

La réaction de dismutation de H2O2 est thermodynamiquement favorable mais cinétiquement lente. On la catalyse avec Fe2+(aq) qui est contenu dans l’hémoglobine.

* Ajouter une solution de Fe2+ (aq) et visualiser le gaz dégagé

**[6]p266**

En plus de son action oxydante, le dégagement gazeux rapide en présence d’un catalyseur (FE(II) contenu dans l’hémoglobine, enzyme), l’eau oxygénée a une action mécanique pour le nettoyage des plaies.

Rq : Les désinfectant agissent souvent par dénaturation des protéines. L’éthanol dénature les protéines cytoplasmiques et membranaires, et inhibe la synthèse des acides nucléique et des protéines. Les oxydants produisent des radicaux libres qui interagissent avec les lipides, les protéines de l’ADN.

Transition : Il existe de nombreuses façons d’obtenir le principe actif d’un médicament.

1. Obtention du principe actif

Expérience 5 : Synthèse du paracétamol

**[6]p145**

* Mettre dans la glace

1. Extraction de principe 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’écores de saule blanc.

La seule difficulté est d’isoler le produit.

Rq : L’acide salicylique est le précurseur de l’aspirine

Diapo : De multiples méthodes d’extraction

* Expression, macération, infusion, décoction ;
* L’hydrodistillation, pour l’obtention d’huile essentielles, avec l’exemple de la lavande ;

**[7]p20**

* Extraction par solvant : elle est réalisée en solubilisant l’espèce chimique à extraire dans un solvant.

Expression : Opération qui consiste à extraire les huiles grasses de certains produits naturels en les soumettant à une forte pression

Transition : 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.

1. 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 de la synthèse.

Diapo : Synthèse du paracétamol

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.

Diapo : Montage et Büchner

Expérience 5 : Synthèse du paracétamol

**[6]p145**

* Devant le jury : Essorage sur Büchner

Transition : 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 important d’effectuer des contrôles qualité.

1. Contrôle qualité
2. 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 (= 171°C) ce qui indique la présence d’impuretés. Une recristallisation a été réalisée pour purifier le produit.

Expérience 5 : Synthèse du paracétamol

**[6]p145**

* En préparation avoir fait une synthèse en entière, séché le produit à l’étuve et mesuré la température de fusion.
* En préparation : Recristallisation, CCM (produit de synthèse, produit commercial, paraaminophénol et codépot) et si possible spectre IR
* Devant le Jury : mesure de la température de fusion
* Devant le jury : Montrer la plaque CCM et comparer le spectre IR expérimental et commercial si possible (Cf LC14)

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

Posologie : Étude du dosage et des modalités d'administration des médicaments.

1. Dosage

On souhaite vérifier l’information données par le fabriquant sur la concentration en diiode d’une solution commerciale de diiode.

Expérience 6 : Dosage du diiode dans la Bétadine par les ions thiosulfate

**[4]p468**

Solution S0 de Bétadine à 10% (10g de polyvidone iodée pour 100mL) Mpoly = 2362,8 g/mol

* En préparation : faire une solution titrante de thiosulfate de sodium à C2= 5,0.10-2 mol/L
* En préparation : titrer rapidement pour estimer le Veq (on s’attend à 17mL) si c’est 1,7mL, diluer 10 fois la solution titrante.
* Devant le jury : titrer un volume V1 = 10,0mL de la solution diluée de Bétadine (ajouter de l’empois d’amidon lorsque la solution devient jaune clair)

Conclusion :

Diapo : Chimie au service de la santé

On peut ouvrir sur l’importance de la configuration spatiale des molécules avec l’exemple de la thalidomide commercialisée dans les années 1950 :

* La forme (R) protège contre les nausées, les tumeurs et les syndromes inflammatoires ;
* La forme (S) est tératogène (source de malformation fœtales ).