

Chapitre II : Les Opérations de Synthèse

II.1. Les sources de principes actifs

Les principes actifs médicamenteux sont d'origines diverses et leur classification peut se faire selon plusieurs critères. La classification adoptée est la suivante:

- P.A. d'origine naturelle : végétale, animale, minérale;
- P.A. d'origine microbiologique et biotechnologique.
- P.A. d'origine chimique : produit de synthèse ;

II.1.1. P.A. d'origine naturelle

Les P.A. naturelles appartiennent aux trois règnes: végétale, animale et minérale :

a) Origine végétale :

Les P.A d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie (l'utilisation des plantes en thérapeutique), la substance peut être obtenue à partir des végétaux (terrestres ou marins) en utilisant soit

- Plantes entières ou parties de plantes : généralement utilisées sous forme de tisanes.
 - ✧ Menthe (feuille) : sédative
 - ✧ Bourdaine (écorce) : laxatif
 - ✧ Eucalyptus (feuille) : antiseptique
 - ✧ Réglisse (racine) : diurétique
- Préparations à bases de plantes : substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par des méthodes d'extraction et purification.
 - ✧ Les huiles essentielles
 - ✧ Alcaloïdes : Substances organiques azotées comme :
 - ✓ La quinine : extraite de l'écorce de quinquina
 - ✓ La morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
 - ✓ La cocaïne : extraite des feuilles de coca

b) Origine minérale :

Divers éléments simples ou leurs sels anciennement utilisés comme utilisés comme principes actifs ou excipients, et actuellement limité ;

- Bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique
- Silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal
- Sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs qui a la propriété de purger, de nettoyer, de faciliter les évacuations intestinales
- Oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques
- Chlorure de zinc : anti-inflammatoire dans le traitement de l'acné (حب الشباب)

c) Origine animale

C'est une thérapie ancienne, appelée opothérapie, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques (Foie pour traiter les anémies, moelle osseuse (نخاع العظم) fraîche pour les asthénies (الوهن)...).

Exemples

- Le sang humain frais est un produit non traité,
- Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification : Insuline (hormone antidiabétique extraite du pancréas) pour les diabétiques de type 1 (insulinodépendants),
- Venins de serpent : action rapide sur le système nerveux et sanguin.
- Héparine: médicament anticoagulant extrait des poumons....
- Trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas

II.1.2. P.A. d'origine microbiologique et biotechnologique.**a) Origine microbiologique**

Vaccins obtenus à partir de

- ✓ Bactéries ou
- ✓ Virus

Exemples

- **Streptomycine (Vaccin BCG)** : traitement de la tuberculose, السل est un antibiotique antibactérien, isolée à partir d'une souche bactérienne Streptomyces griseus,
- **Chloramphénicol** : traitement des infections urinaires, التهابات المسالك البولية est un

antibiotique efficace contre un grand nombre d'agents infectieux *العوامل المعدية*, il est isolé à partir de *Streptomyces venezuelae*

- Vaccin antigrippal.
- Certains *antibiotiques* comme **la pénicilline**, obtenue à partir de la culture de champignon du genre *Pénicillium*.

b) Origine biotechnologique

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

- Reproduction du fragment d'ADN
- Insuline (diabétiques)
- Hormone de croissance (nanisme)
- Interféron, régulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire (traitement des leucémies, cancers, hépatites chronique d'origine virale)

II.1.3. P.A. d'origine chimique : produit de synthèse

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique. Très nombreux et obtenus par hémi-synthèse ou synthèse

a) Semi-synthétique ou semi artificielle : Produit existant inactive peut être modifié au laboratoire et transformée en médicament **pour améliorer ses performances thérapeutiques**, dont l'assemblage et la modification seront assurés par des moyens chimiques, pour :

- ✧ augmentation de l'absorption par l'organisme
- ✧ diminution des effets secondaires néfastes
- ✧ modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire
- ✧ modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène

Exemple :

C'est ainsi qu'une série de pénicillines hémi- synthétiques ont été obtenues à partir de l'acide amino-6-pénicillinique, lui-même retiré des cultures du *pénicillium*.

b) Synthétique ou artificielle : De très nombreux médicaments sont obtenus par synthèse, ils ont le même effet de la molécule naturelle lors de la fixation sur des récepteurs spécifiques, ex: Sulfamides, Chloramphénicol.

II. 2. Les méthodes d'obtention des substances naturelles

II.2.1. Exploitation des composants de plante : Extraction et purification

L'extraction est utilisée pour extraire sélectivement un ou plusieurs composés d'un mélange initial, sur la base de propriétés chimiques ou physiques. Les P.A. d'origine végétale (plantes entières ou parties de plantes) composent ce qu'on appelle la phytothérapie.

II.2.1.1. Méthodes d'extractions

a) Classiques :

- ✧ **La décoction:** Consiste à chauffer la racine ou l'écorce d'une plante avec de l'eau; jusqu'à ce que cette dernière soit bouillante et les constituants se dissolvent.
- ✧ **L'infusion:** Consiste à verser de l'eau bouillante sur des plantes (les feuilles ou les fleurs) finement broyées puis les laisser tremper pour dissoudre leurs principes actifs.
- ✧ **La macération:** Consiste à laisser séjourner à froid un solide dans un liquide pour en extraire les constituants solubles dans ce liquide.
- ✧ **Extraction par hydro-distillation :** La plante se trouve dans un réacteur où elle est en contact direct avec l'eau bouillante. Le chauffage permet l'éclatement et la libération des molécules volatiles contenues dans la matière végétale.
- ✧ **L'extraction par solvant:** C'est un procédé qui permet d'extraire des composés qui ne peuvent pas l'être avec de l'eau (décantation, séchage et filtration).

Le choix du solvant obéit à des critères :

- ✓ La miscibilité du solvant
 - ✓ La solubilité
 - ✓ Facilement séparés
 - ✓ Inertes chimiquement vis-à-vis de la solution à extraire.
 - ✓ Peu toxiques que possible.
-
- ✧ **L'extracteur de Soxhlet :** un appareil utilisé en chimie analytique qui permet de faire à chaud l'extraction par solvant d'un solide avec une grande efficacité.

b. Méthodes Modernes :

- ✧ **Extraction assistée par micro-ondes** : la plante est chauffée par un rayonnement micro-ondes dans une enceinte dont la pression est réduite de façon séquentielle : les molécules volatiles sont entraînées avec la vapeur d'eau propre à la plante traitée. Ce chauffage, en vaporisant l'eau contenue dans les glandes oléifères, crée à l'intérieur de ces dernières une pression qui brise les parois végétales et libère ainsi le contenu en huile.
- ✧ **L'extraction par un fluide supercritique** : un procédé d'extraction d'un soluté d'une substance en utilisant un fluide supercritique comme solvant d'extraction. Le dioxyde de carbone (CO_2) supercritique est le fluide le plus utilisé.

c. Préparations extractives à bases de plantes :

- ✧ **LES TEINTURES VEGETALES** : Liquides obtenus en traitant les plantes séchées par l'alcool (Ethanol).
- ✧ **LES EXTRAITS** : Préparations liquide, semi-solides ou solides résultant généralement de l'évaporation ou de la concentration d'une solution extractive. Selon le degré de concentration, on obtient :
 - Extraits fluides à consistance liquide (à base d'éthanol)
 - Extraits mous ou extraits semi-solides à consistance pâteuse (10 à 20 % d'eau)
 - Extraits secs pulvérulents, renferment environ 8 % d'humidité résiduelle.
- ✧ **LES HUILES ESSENTIELLES (HE)** : Des Liquides de composition complexe, volatils, aromatiques contenus dans les plantes à essence. Ces deniers sont libérés de la plante sous l'action de la vapeur et de la chaleur (Distillation)

Exemples :

- HE d'eucalyptus (antiseptique),
- HE de menthe poivrée (aromatisant et digestive).

II.2.1.1. Les techniques de purification :

La purification est une technique de décontamination repose sur la séparation des substances indésirables (Impuretés). Il existe plusieurs moyens de purification comme la filtration et la centrifugation :

- a) **La filtration** : Filtration gravimétrique ou sous vide, sous pression ou ultrafiltration. Un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide

et une phase solide au travers d'un milieu poreux (filtre) dont les diamètres sont choisis en fonction des particules solides. Elle peut se faire dans le but de :

- séparation de particules de l'ordre de micromètre : Microfiltration.
- Eliminer des microorganismes : filtration stérilisante
- Les applications de la filtration courante résultent de la séparation d'un solide dispersé.

b) Centrifugation : Une technique qui permet la séparation des composés d'un mélange en fonction de leur densité sous l'action d'une force centrifuge. Elle permet de récupérer un précipité (culot) et un surnageant. Le mélange à séparer peut être constitué de deux phases liquides ou de particules solides en suspension dans un liquide. L'ultracentrifugation utilise des vitesses de rotation encore plus grandes et permet la sédimentation de particules ultramicroscopiques.

II.2.2. Exploitation du PA d'origine animale : L'utilisation des tissus animaux en thérapeutique « l'opothérapie »:

- ✧ **Organes, tissus ou glandes desséchés** : Produits ayant subi le minimum de transformation, administrés sous forme de poudre ou de liquide. *Ex* : Poudre de pancréas, Sang et Plasma...
- ✧ **Constituants purifiés** : Obtenus par des étapes d'extraction souvent longues et difficiles. *Ex* : Hormones (*insuline*), Enzymes (*trypsine*).
- ✧ Cependant, nombreux problèmes sont liés à l'utilisation des tissus animaux:
 - **Mauvaise conservation des organes, activité inconstante...**
 - **Caractères organoleptiques désagréables (mauvaise odeur...)**
 - **Intolérance comme les allergies...**

II.2.3. Exploitation du PA d'Origine Microbiologique :

Ce sont des substances extraits des microorganismes (bactérie, virus, ...). *Ex* : Les vaccins. Ou soit secrété par les microorganismes (champignon ou d'autres bactéries), ainsi isolées et purifiées. *Ex* : Antibiotique.

II. 3. Les méthodes synthétiques (PA d'Origine Synthétique)

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

a- Synthèse Naturelle: Les substances actives d'origine biologique ou naturelle sont reproduites par synthèse pour des raisons économique ou bien de sécurité.

b- L'hémi-synthèse : la structure de la molécule active naturel est modifiée chimiquement pour améliorer ou augmenter son activité soit diminuer leurs effets secondaires.

c- La synthèse chimique : Les principes actifs sont créés de manière totalement synthétique (une série de réactions), utilise des entités chimiques vue qu'ils n'existent pas dans la nature.

II.4. Les méthodes Biotechnologiques (PA d'Origine Biotechnologique)

✧ La biotechnologie est une science qui applique les technologies de production sur des organismes vivants (cellules, bactéries.....)

✧ Sont des méthodes **Biogénétique** vu à l'utilisation des méthodes de génie génétiques (domaines de biologie, microbiologie, biochimie.....)

Principe :

Le principe de production se base sur la modification génétique de cellules vivantes (micro-organismes) séparées et sélectionnées de leur milieu puis mises en culture ou fermentation. Les molécules produites présentent tous les caractéristiques de leur modèle humain dont les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme d'ADN reconstitué (technique d'ADN recombinant).

Exemples :

- Hormones, tels que l'insuline
- Les anticorps monoclonaux contre le cancer.
- Les interférons contre l'hépatite C.

Etapas:

Les micro-organismes sont cultivés pour la production de molécules identiques à celles produites par l'homme.

1. Identification du gène humain
2. Reproduction du fragment d'ADN
3. Introduction du fragment d'ADN dans la bactérie
4. Mettre l'ensemble dans des conditions adéquates de croissance (***fermentation et culture***), pour obtenir une grande quantité de gène.
5. Extraction et purification.

- ✧ **Fermentation** à partir d'une souche de levure, microorganisme à la frontière d'une bactérie et d'une cellule animale. Processus d'augmentation d'échelle du tube à essais au réacteur de plusieurs centaines de m³. Les levures sont nourries et expulsent le principe actif
- ✧ **Cultures** de cellules animales et obtention d'anticorps monoclonaux par amplification cellulaire, en maîtrisant les risques de contamination.