

Sources naturelles du médicaments
– UE VI: Pharmacognosie –

<i>Semaine</i> : n°12 (du 23/11/15 au 27/11/15) <i>Date</i> : 27/11/2015	<i>Heure</i> : de 09h00 à 10h00	<i>Professeur</i> : Pr. Sahpaz
<i>Binôme</i> : n°17		<i>Correcteur</i> : n°16
<i>Remarques du professeur</i> /		

PLAN DU COURS

I) Extraction des drogues végétales (suite...)

- A) Extraction des substances à caractère neutre
- B) Extraction des substances à caractère acide ou basique :

II) Groupes de substances naturelles dans le médicament

- A) Les métabolites primaires et secondaires.
- B) Les Glucides
 - 1) Les OSES simples
 - 2) LES OSIDES

I) Extraction des drogues végétales (suite...)

B) Extraction des substances à caractère acide ou basique :

Dans une drogue végétale, on peut trouver des substances acides ou basiques ayant une activité pharmacologique qui doivent être extraites de manière différente aux substances neutres.

La plupart du temps, ces substances vont former des **sels** entre elles (forme combinée acide-base). Dans ce cas, on peut **directement** utiliser un **solvant polaire** (type alcool, eau-alcool), et extraire les substances sous leur **forme saline**. Mais dans ce cas on extrait la forme combinée (acide et basique).

Pour extraire indépendamment les substances

Basique : on **alcalinise** en mettant un agent alcalins (notamment l'ammoniac) sur la drogue végétale pour effectuer une petite purification dès le début, car on va couper les liaisons salines. On extrait ensuite les substances basiques avec un solvant **apolaire** de type cyclohexane, chloroforme ...

ex : alcaloïde

Acide : on **acidifie** en mettant de l'acide sulfurique dilué, pour former des acides libres apolaires que l'on extrait avec des solvants **apolaires**.

Ex : acide alginique

II) Groupes de substances naturelles dans le médicament

A) Les métabolites primaires et secondaires.

Biosynthèse des métabolites secondaires :

La plante est **usine chimique** dont les matières premières sont la lumière solaire, gaz carbonique, l'eau et les éléments minéraux de la terre pour biosynthétiser des **métabolites I^R** qu'on trouve chez **tous les végétaux**. Puis la plante va continuer à bio-synthétiser jusqu'aux **métabolites II^R** qui sont **différents** d'un végétal à l'autre.

Si on compare les métabolites primaires et secondaires :

- **Primaire** = rôle **vital**, de **source d'énergie**, qui permet la survie de la plante et **commun** à toutes les espèces.
Sucre, glucides, lipides, AA et protéines. Il y a en a un **petit nombre** utilisé en thérapeutique par l'Homme.

- **Secondaire** = rôle de **défense, d'adaptation** à l'environnement, donc **spécifique** à chaque espèce et son habitat. Il vont aussi permettre la **communication** entre eux, **attirer** les **pollinisateurs** et se **défendre** contre les attaques microbiennes.

Quantité varie entre **0,01 – 10%** par plante (exceptionnellement 20-30% dans certains cas ; ex : polyphénol)

Ils sont **beaucoup utilisés** par l'Homme en thérapeutique, mais aussi dans d'autres industries (agro-alimentaire, pharmaceutique...).

Ex : terpènes, stéroïdes, polyphénols et alcaloïdes

Quand ces métabolites sont bio-synthétisés à partir de végétaux ils sont des groupes **phytochimiques**. Ces molécules sont utilisées à **20-30% pour les PA** et pour les **excipients** on est à **40-50%**. Donc, de **20 à 40%** de la totalité des **médicaments**.

B) Les Glucides

On les trouve dans les fruits, légumes, algues, miel ...

Ce sont des substances de **réserve**, de **stockage de l'énergie** solaire et qui ont le rôle de précurseurs pour biosynthèse des métabolites II^R. Dans leur structures on a des fonctions **aldéhydes (aldoses)** [les plus répandus dans le règne végétal] comme pour le **D-Glucose**. Mais on trouve aussi des fonctions **cétones (cétoses)** comme le **D-Fructose**.

Caractères physico-chimique :

- composé **polaire**, car poly-hydroxylé, soluble dans l'eau
- **oxydable** et **réductible**, grâce à leur fonction -OH I^R.

Structure de base : C_n(H₂O)_m

Classification des sucres, oses, saccharides (Hydrate de Carbone en anglais).

On peut donc séparer les sucres en 2 catégories : les **oses simples** (4-9 C) dont notamment les hexoses (glc, fru, glucosamine, mannitol, sorbitol, ac. ascorbique) et les **osides**.

1) Les OSES simples

LES OSES :

➤ **Glucose (= dextrose)**

On en trouve partout dans le vivant, il a une **répartition universelle**, sous forme **libre** (cyclique : glucopyranose) ou **d'hétéroside** (combinaison du sucre à un non-ose). Souvent sous forme Béta glucopyranose dans les solutions. Médicament utilisé en **intraveineuse** comme soluté **isotonique** (5-10%) → prévenir les **déshydratation** et en tant que **diurétique osmotique** ou comme soluté **hypertonique** (15-20-30%) → pour traiter l'**hypoglycémie**, **nutrition parentérale**, apport **calorique**.

Il est inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé.

➤ **Fructose (=lévulose)**

On en trouve dans les **fruits** et surtout dans le **miel** (jusque 70% de Fructose). Il est aussi utilisé en perfusion **IV** pour prévenir la **déshydratation**, ou chez les **diabétiques** quand il y a une **cétose** (en prophylaxie ou en traitement).

Il peut servir d'édulcorant alimentaire pour le régime ou le diabète car il a un **pouvoir sucrant 1,7 fois celui du saccharose**. Et il se résorbe lentement dans les intestins et a donc un **index glycémique faible** (pas de poussée de glycémie) et **ne déclenche pas** de sécrétion **d'insuline**.

Il est aussi calorique que le saccharose. En solution on le trouve sous la forme β D fructofuranose.

➤ **Glucosamine (=chitosamine)**

Sucre aminé extrait de **crustacé** (carapace : constituant de la **chitine**). Il est peu courant chez les végétaux, et on le trouve aussi chez les champignons.

C'est un **Glucose aminé** : il n'y a plus de groupe -OH en 2 → **2-amino-2-désoxy-D-Glucose**. Pour personne souffrant **d'arthralgie** du genou liée à l'arthrose, mais ils ont une action **lente** et **contestée (non prouvé scientifiquement)** [ex : FLEXEA[®], VORTAFLEX[®]...] mais attention aux allergies aux crustacés et aux personnes diabétiques car cette molécule augmenterait la résistance à l'insuline.

LES POLYOLS (=ITOLS) :

➤ D-Mannitol

Molécule issue de la réduction du **Mannose**. Ils sont **acycliques** dans leur état naturel. Il a été obtenu pour la première fois du frêne (dans l'exsudat obtenu par excision du tronc), on le trouve aussi dans **thalle d'algues brunes**.

Il peut être utilisé comme le **Glucose en perfusion IV** en **hypertonique**, **diurétique osmotique** et pour **traiter l'œdème cérébrale** ; en **poudre** pour **inhalation** pour les malades adultes souffrant de mucoviscidose car il possède un effet **mucolytique** ; en **laxatif doux** par voie **orale** pour traitement symptomatique de la constipation ; et en **édulcorant** pour les **diabétiques**. Il est aussi utilisé comme **excipient** dans l'industrie et en additif alimentaire **E421**. Il est inscrit sur la liste médicaments essentiels de l'OMS.

➤ Xylitol

Peut être obtenu dans les **thalles des algues brune**, la betterave et autres. Pouvoir sucrant presque identique à celui du saccharose mais **2 fois moins calorique** (index glycémique faible) et souvent utilisé dans les bonbons, chewing-gum comme un **édulcorant rafraîchissant** car il a une chaleur de dissolution négative. Et en plus il est non-cariogène.

➤ D-Sorbitol (D-glucitol)

Molécule issue de la réduction du **Glucose**.

Il a été obtenu pour la première fois des baies du sorbier (sorbier des oiseaux), mais on le trouve dans d'autres fruits et dans les **thalles des algues brunes**.

Il peut être utilisé comme le **Glucose en IV** ; par voie **orale** comme **laxatif doux** ; comme **cholagogue** (favorise la sécrétion de la bile et aide sa migration vers le foie) ; comme **régulateur de troubles digestifs** ; aussi utilisé comme édulcorant moins calorifique que le glucose, très peu cariogène.

Il est aussi utilisé comme **excipient** dans l'industrie et en additif alimentaire **E420**.

➤ Acide-L-ascorbique

Il est considéré comme un **dérivé des itols**, il présente une ressemblance au Glucose. Il est présent dans les agrumes riche en **vit C**, le **camu-camu** est le fruit le plus riche en vit C : **1,5g** de vit C pour **100g** de fruit, **l'acérola 1g pour 100g**, **l'arbousier 750mg dans 100g**, **l'églantier 700mg pour 100g** (citron 90mg pour 100 g). (*pour ceeeeent grammes pas pour cinq grammes !!! quand même.... Bisous keur keur ♥☺*)

Il peut être utilisé pour le **déficit** de la **vit C**, comme dans le **scorbut** ; aussi contre la **fatigue** (anti-asthénique), les états **grippaux** mais ces utilisations-ci n'ont **pas été scientifiquement prouvées**. Il est aussi utilisé comme **excipient** dans l'industrie et en additif alimentaire **E300 (antioxydant puissant)**.

Apport recommandé = 93mg de vit C

Apport maximal tolérable = 2g/jour pour les adultes. (l'excès ne peut pas être éliminé et sinon troubles digestifs)

On le retrouve en **cosmétologie** (antioxydant, anti-radicalaire et dépigmentant). Il est inscrit sur la liste médicaments essentiels de l'OMS.

2) LES OSIDES

Oses qui se condense entre eux (holosides : polymère d'oses) ou avec d'autres molécules non osidiques (= hétérosides : oses + génine) :

LES HOLOSIDES

L'hydrolyse de ces composé ne donnera donc que des **molécules d'oses**. La condensation de 2 à 10 molécules d'oses donnent les **Oligosides** ou **Oligosaccharides**, avec le **saccharose** (diholoside hétérogène) :

Ce **saccharose** est présent chez de nombreux végétaux obtenu à partir de la tige de **canne à sucre** (*Saccharum officinarum*), **betterave sucrière** mais l'industrie ne l'extrait pas de ces plantes, il l'obtiennent par **condensation** de **Glucose** et de **Fructose** en 1-2. Son hydrolyse donne un mélange de Glucose et de Fructose

(appelé le **sucre inverti**) qui dévie la lumière polarisée d'une manière opposé par rapport au saccharose (quand les 2 sucres sont liés) inverti = capacité à dévier la lumière polarisée.

On en trouve dans les sirops, c'est le sucre de cuisine.

Obtention industrielle des Oses :

Glucose : L'**Amidon** qui est un polysaccharide formé de Glucose obtenu à partir des végétaux facilement, on va *hydrolyser* l'amidon en **Glucose**, qu'on peut *hydrogéner* en **Sorbitol**, que l'on peut *oxyder/cycliser* en **Ac. Ascorbique**.

Fructose : L'**Inuline**, un fructane, qui est polysaccharide formé de Fructose obtenu facilement à partir de végétaux, on peut *hydrolyser* en **D-Fructose** puis on peut *hydrogéner* en **D-Mannitol**. Le **sucre inverti** permet d'obtenir **Fructose** par *séparation*.

LES POLYSACCHARIDES SONT DES POLYOSIDES > 10 OSES.

➤ Polysaccharide Homogène :

- **Amidon** (Vu en TP de 3^{ème} année)

Métabolites I^R universel des végétaux, que l'on trouve plutôt dans les **organes de réserve** (racine, graine, tubercule...).

Il est composé de **D-Glucose** entièrement avec 2 structures différentes : l'**amylose**, polymère linéaire de D - Glucose et l'**amylopectine**, polymère complexe ramifié de D-Glucose. Source : Maïs → *Zea mays*, Blé → *triticum sp.*, pomme de terre → *solanum tuberosum*, riz → *oryza*. Usage : **Excipient** très souvent utilisé dans la formulation des **comprimés**.

- **Cellulose**

Élément majeur de la **paroi cellulaire**, constitué de **Glucose**, de **300 à 15000 unités de D-Glucose**, **insoluble** dans l'eau (malgré sa polyhydroxylation) et les solvants organiques. Source : Cotonnier → *Gossypum sp.*, Lin → *Linum usitatissimum*, chanvre (à fibre) → *cannabis sativa*.

Usage : coton **hémostatique**. Aussi en pharmacotechnie, c'est un **excipient** comme l'amidon, et il a aussi un rôle de **stabilisant** lors de fabrication de suspension.

➤ Polysaccharide Hétérogène :

Ils sont composés de 3 groupes principaux : origine des **algues** (ac. alginiques, agar, carragénanes), issue des **végétaux** (gommes, mucilages), et issue des **bactéries**.

Ce sont des polymères formés par **condensation** d'un grand **nombre d'oses** => **oses simples + dérivés d'oses** (notamment l'**ac. Uroniques**).

Masse Moléculaire très importante : **10³ à 10⁹**. Ils sont **linéaires** ou **ramifiés** (plus la molécule est grosse et plus elle est ramifiées). Ils sont responsables de la **rigidité** des parois cellulaires, et elles vont **protéger** les tissus végétaux contre la **déshydratation**.

Propriétés physico-chimiques :

caractère **neutre** ou **acide**

Acide faible → **acide uronique**

Acide fort → **ester sulfurique**

Très polaire (polyhydroxylé) et soluble dans l'eau (très hydrophile)

Extraction des acides par de l'**eau additionnée de base minérale**, ou par **précipitation** par **variation du pH** ou recul de solubilité avec l'alcool qui est un peu moins polaire que l'eau.

Capacité de **gélification** en présence d'eau très importante → formation d'un réseau macromoléculaire tridimensionnel qui emprisonne l'eau dans cette structure et qui gonfle, c'est cette capacité qui est la plus mise à profit en thérapeutique.

De ce fait la **viscosité** est aussi une capacité importante, pour les contrôler en pharmacie, on mesure justement leur capacité de gélification et leur viscosité.