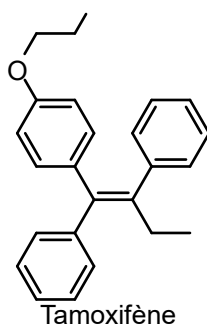


Devoir surveillé n°4

Chimie

Premier problème : Le Tamoxifène dans le traitement du cancer du sein (d'après concours Centrale PC 2025)

Le Tamoxifène est un médicament efficace dans le traitement des cancers féminins, en particulier le cancer du sein car il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en se liant sélectivement aux récepteurs à œstrogène.



Partie A – Formulation et amélioration de l'efficacité du principe actif

I – Formulation du Tamoxifène

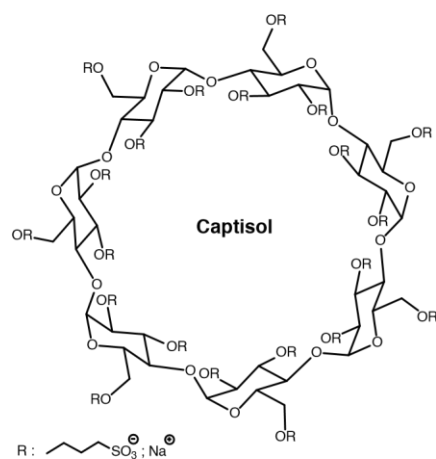
Un médicament est formulé de sorte à observer une assimilation optimale de la substance active par l'organisme pour une action thérapeutique efficace. Or le tamoxifène est très peu soluble dans le milieu aqueux biologique. Une méthode permettant d'accroître sa solubilité consiste à l'encapsuler dans une autre molécule soluble dans le milieu aqueux biologique.

Solubilisation du Tamoxifène en milieu biologique par encapsulation dans le captisol.

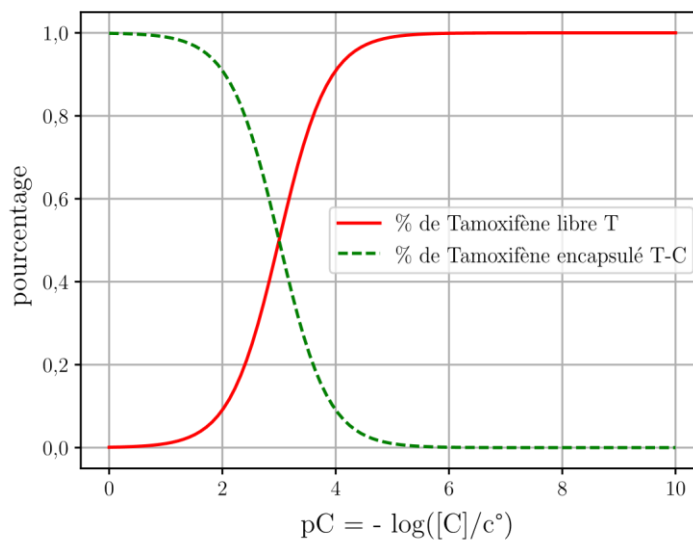
Le captisol (C) est très efficace pour encapsuler le Tamoxifène en milieu aqueux.

Le captisol (C) est un oligomère cyclique de sept sous-unités dérivées du glucose. Cette macromolécule forme un cylindre creux (figure 1 (i)). Sur les bords se trouvent des groupes hydrophiles. L'intérieur de la cavité est quant à lui « tapissé » d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène dans laquelle s'encapsule le Tamoxifène.

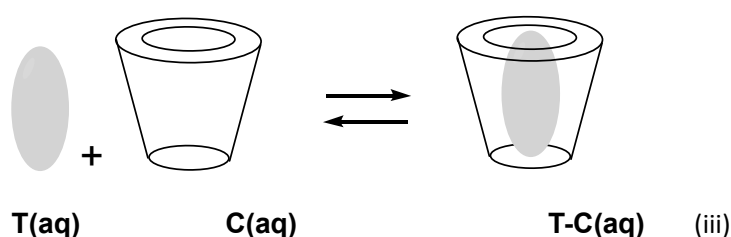
L'encapsulation peut être modélisée comme une réaction de complexation entre le Tamoxifène libre (T) et le ligand captisol (C) formant le complexe Tamoxifène encapsulé (T—C) (figure 1 (iii)) qui est alors le principe actif assimilable par l'organisme.



(i)



(ii)



(iii)

Figure 1 – (i) Représentation du captisol; (ii) Diagramme de distribution du Tamoxifène à 298 K en fonction de $pC = -\log[C]$ avec $[C]$ concentration en quantité de matière de captisol; (iii) Représentation schématique de l'équilibre d'encapsulation du Tamoxifène par le captisol.

1. En utilisant le diagramme de distribution des espèces de la figure 1 (ii), estimer une valeur de la constante thermodynamique de stabilité β_1 du complexe du tamoxifène avec le captisol (c'est-à-dire la constante d'équilibre associée à la réaction d'encapsulation à 298 K.)

On définit, pour la réaction d'encapsulation, la proportion de tamoxifène et de captisol introduits dans le mélange initial en solution aqueuse par le rapport $r = \frac{\text{concentration initiale } C_{C_0} \text{ de captisol}}{\text{concentration initiale } C_{T_0} \text{ de tamoxifène}}$.

On note x l'avancement volumique de la réaction à l'équilibre, en mol.L^{-1} .

2. Ecrire le bilan de matière de la réaction d'encapsulation et montrer que le rapport r se met sous la forme :

$$r = \frac{x}{C_{T_0}} \left(1 + \frac{1}{\beta_1 (C_{T_0} - x)} \right)$$

3. Calculer la valeur de r qui permettrait de préparer une solution de concentration en quantité de matière totale en Tamoxifène $C_{T_0} = 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ et contenant 99 % de principe actif assimilable.

Le diagramme de distribution donné sur la figure 1 a été tracé à partir du script rédigé en langage Python sur la figure 2.

```

01| #COURBES DE DISTRIBUTION
02|
03| #import des bibliothèques
04| import numpy as np
05| import matplotlib.pyplot as plt
06|
07| #Entrée de la valeur de la constante de stabilité :
08| logB1= 3
09|
10| #définition de la fonction permettant le calcul des pourcentages
11| def pourcentage_T(pC,logB1):# C est la concentration en captisol dans la solution
12|     return 100/(1+10**(logB1-pC))
13|
14| pC = np.linspace(0,10,100)
15|
16| #tracé du graphique
17| plt.plot(pC,pourcentage_T(pC,logB1),'k', label ='poucentage de Tamoxifène libre')
18| plt.plot(pC,100-pourcentage_T(pC,logB1),'k--', label ='poucentage de Tamoxifène complexé')
19| plt.grid()
20| plt.xlabel('pC=-log[C]')
21| plt.ylabel('proportions en %')
22| plt.legend()
23| plt.show()

```

Figure 2 – Script associé au tracé du diagramme de distribution de la figure 3 (ii)

4. Donner la signification de la ligne 12 du script et établir son expression. Interpréter la ligne 18 du script.

Mesure expérimentale d'une constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation par la méthode de Benesi-Hildebrand

L'équipe de J. Hernandez-Benito propose un exemple de mesure de constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation par spectrophotométrie UV-visible. L'étude porte sur l'encapsulation de l'acide 3-méthyl-5-(4-sulfophénylazo)salicylique (S) dans une α -cyclodextrine (ACD) en solution aqueuse.

L'équilibre est modélisé par la réaction d'équation $S + ACD = S-ACD$ de constante thermodynamique d'équilibre β_2 , à la température de l'expérience.

Les notations utilisées sont les suivantes :

- $[S]_0$ concentration molaire volumique initiale de S ;
- $[ACD]_0$ concentration molaire volumique initiale de ACD ;
- C° concentration de référence égale à $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;
- A absorbance du mélange à l'état d'équilibre ;
- A_0 absorbance du mélange à l'état initial ;
- $\Delta A = A - A_0$;
- ε_S , ε_{ACD} et ε_{S-ACD} les coefficients d'absorption molaires respectifs de S, ACD et S—ACD ;

L'absorbance de sept mélanges à l'équilibre est mesurée à 298 K dans une cuve de longueur l à $\lambda = 363 \text{ nm}$, longueur d'onde à laquelle S, ACD et S—ACD absorbent. Pour toutes les expériences, seules les espèces S et ACD sont introduites initialement et la concentration initiale $[ACD]_0$ est suffisamment importante devant $[S]_0$ pour que la concentration $[ACD]$ en α cyclodextrine ACD soit considérée comme constante durant l'encapsulation. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

$[ACD]_0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0,2919	0,4176	0,5836	1,167	1,670	2,334	3,341
$\frac{[ACD]_0}{\Delta A} \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	-16,5	-19,4	-20,2	-31,6	-49,1	-61,3	-85,4

Tableau 1 – Résultats obtenus à 298 K à 363 nm pour différents mélanges à l'équilibre avec $[S]_0 = 3,338 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

5. Dans l'hypothèse où les absorbances vérifient la loi de Beer Lambert écrire les expressions des absorbances, A_0 à l'état initial et A à l'état d'équilibre. Montrer que ΔA peut se mettre sous la forme : $\Delta A = \Delta \varepsilon \cdot l \cdot [S-ACD]$ où $[S-ACD]$ est la concentration en quantité de matière de $S-ACD$ à l'équilibre. Expliciter $\Delta \varepsilon$.

6. En utilisant le bilan de matière de la réaction d'encapsulation montrer qu'à l'équilibre : $[S - ACD] = \frac{\beta_2 \cdot [ACD]_0 \cdot [S]_0}{C^\circ + \beta_2 \cdot [ACD]_0}$

7. Montrer que le tracé de $\frac{[ACD]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[ACD]_0$ permet d'accéder à une valeur numérique de la constante thermodynamique d'équilibre d'encapsulation β_2 à 298 K.

Un programme rédigé en langage Python renvoie les graphiques présentés en figure 3.

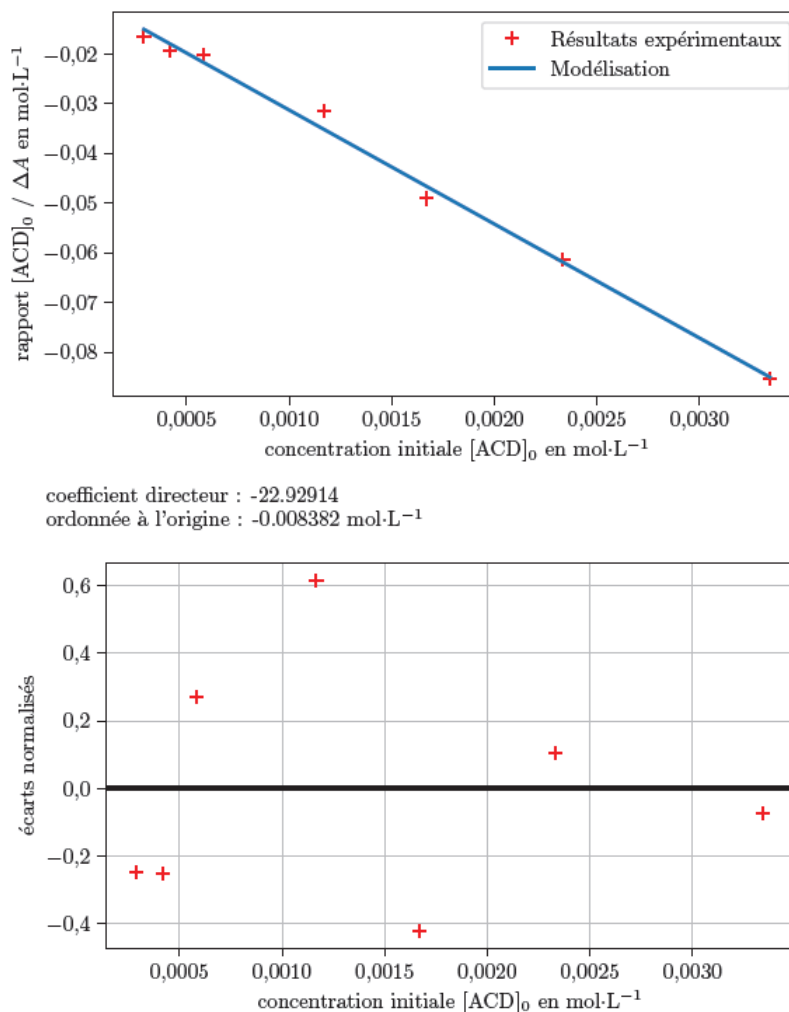


Figure 3 – Tracé et modélisation affine de $\frac{[ACD]_0}{\Delta A}$ en fonction de $[ACD]_0$, représentation des écarts normalisés (z-score).

8. A partir des deux graphiques de la figure 3, discuter de la validité du modèle utilisé. Déterminer une valeur de la constante thermodynamique d'équilibre β_2 à 298 K.

Partie B – Titrage d'un acide aminé contenu dans un complément alimentaire

Durant le traitement par le tamoxifène, les patientes peuvent ressentir des fatigues intenses ou des épisodes de stress. La glycine ou acide 2-aminoéthanoïque est un acide aminé connu pour activer le glutathion, un puissant antioxydant qui permet une meilleure adaptation au stress. La glycine à température ambiante est un solide de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ et est très soluble dans l'eau.

9. Tracer le diagramme de prédominance de la glycine en fonction du pH en écrivant une formule semi-développée de la forme prédominante de la glycine pour chaque domaine.

Par la suite, on notera GH la forme de la glycine prédominante à pH = 7.

Afin de déterminer la teneur en glycine d'un complément alimentaire commercial affichant «glycine pure à 98 %», un comprimé de 500 mg est dissout dans une fiole jaugée de 100 mL complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée. La solution obtenue est appelée S_0 . Un volume $V_0 = 20,0$ mL de la solution S_0 est prélevé, auquel est ajouté un excès de volume 20 mL d'une solution de nitrate de cuivre (II) ($\text{Cu}^{2+} + 2\text{NO}_3^-$) à $0,10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Cette solution, notée S, est titrée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ($\text{Na}^+ + \text{HO}^-$) à la concentration $C_T = 1,0030 \times 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (incertitude-type associée $u(C) = 0,0010 \times 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Le titrage est suivi par pH-métrie. La courbe donnant l'évolution du pH présente un saut de pH très visible. Les expériences sont menées à 298 K.

10. Déterminer une valeur du pH de la solution S_0 à 298 K en détaillant la démarche.

11. Expliquer la non-pertinence d'un titrage direct de la glycine GH contenue dans la solution S_0 par la solution d'hydroxyde de sodium. Justifier par un calcul de constante d'équilibre approprié.

Lors de l'ajout de la solution de nitrate de cuivre (II), les ions Cu^{2+} forment avec la glycine GH un complexe de formule $\text{Cu}(\text{G})_2$.

12. Donner l'équation bilan de la réaction modélisant la formation du complexe $\text{Cu}(\text{G})_2$ en solution aqueuse. Calculer sa constante thermodynamique d'équilibre. Pourquoi les ions Cu^{2+} sont-ils introduits en excès ?

13. Écrire alors l'équation bilan de la réaction acido-basique support du titrage suivi par pH-métrie, qui a lieu lors de l'ajout de soude à la solution précédente.

14. Justifier l'intérêt de l'ajout de nitrate de cuivre (II) pour une meilleure détection de l'équivalence comparativement au titrage direct de la glycine.

La manipulation a été réalisée plusieurs fois dans des conditions de répétabilité. L'exploitation des résultats a permis de déterminer l'incertitude-type associée à la lecture du volume équivalent : $V_e = 12,988 \text{ mL}$ et $u(V_e) = 0,054 \text{ mL}$.

15. Montrer que la concentration en glycine dans la solution S_0 dosée vaut $C_G = C_T \cdot \frac{V_e}{V_0}$.

16. Exprimer la masse de glycine dans un comprimé et la calculer. Etablir l'expression de son incertitude-type et la calculer. On négligera les incertitudes liées à l'utilisation de la verrerie de précision lors des mesures de volume.

Les informations extraites de la notice du complément alimentaire permettent de conclure qu'un comprimé de 500 mg contient 98 % en masse de glycine avec une incertitude-type estimée à 3 mg.

17. Vérifier la compatibilité de la mesure de la masse de glycine dans un comprimé avec ce qui est indiqué sur la notice du complément alimentaire.

Données

Masses molaires moléculaires :

Glycine GH $M_{\text{GH}} = 75 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Constantes thermodynamiques d'équilibre à 298 K

Constantes d'acidité :

- Glycine	$\text{GH}_2^+(\text{aq})/\text{GH}(\text{aq})$	$\text{p}K_{a1} = 2,2$
	$\text{GH}(\text{aq})/\text{G}^-(\text{aq})$	$\text{p}K_{a2} = 9,6$

Constante de stabilité de CuG_2 $\log \beta = 15,2$

Formulaire sur les calculs d'incertitudes.

- Formules de propagation des incertitudes.

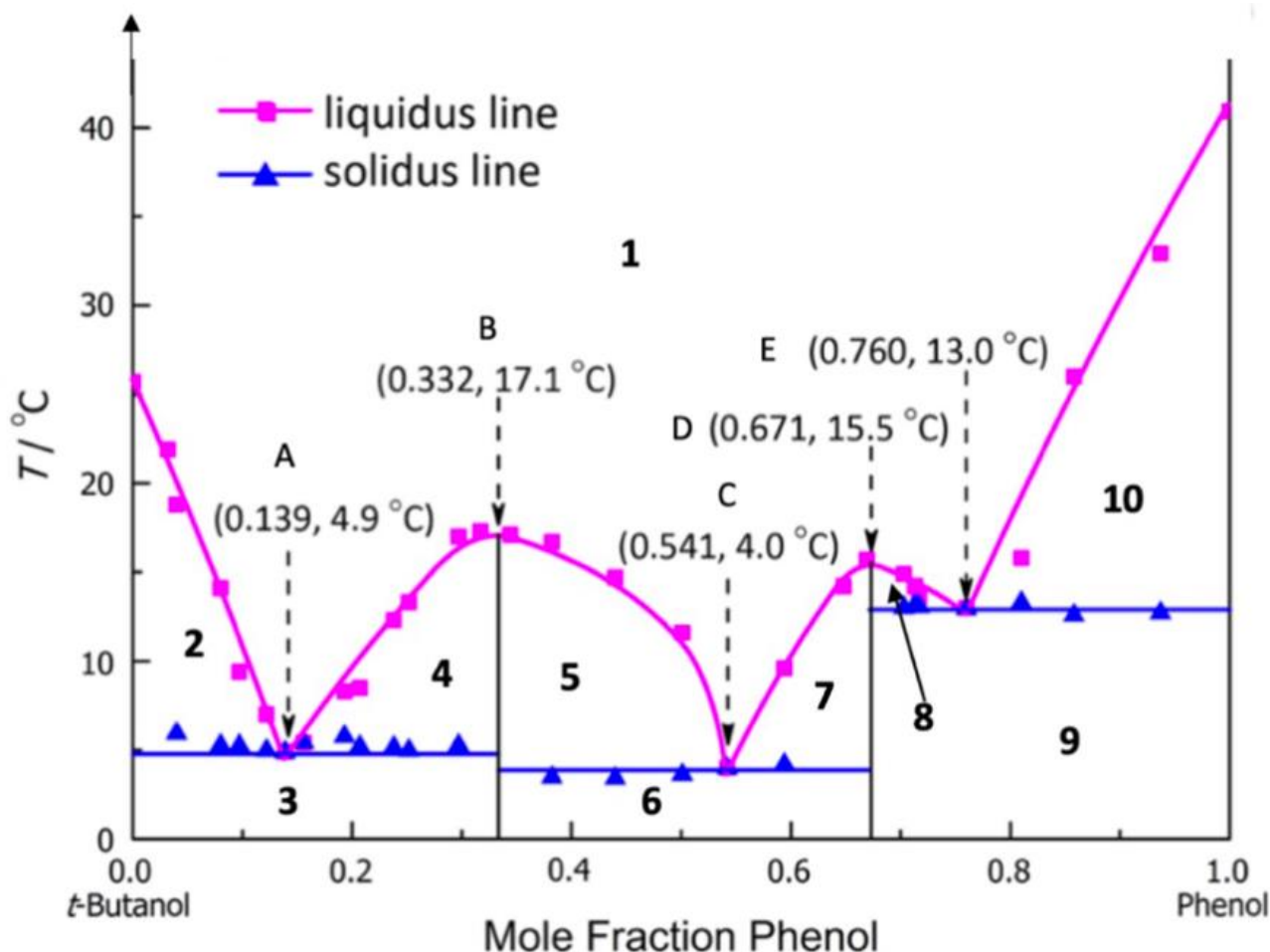
$Y = X_1 + X_2 \text{ ou } Y = X_1 - X_2$	$u(Y) = \sqrt{u^2(X_1) + u^2(X_2)}$
$Y = X_1 \times X_2 \text{ ou } Y = \frac{X_1}{X_2}$	$\frac{u(Y)}{Y} = \sqrt{\left(\frac{u(X_1)}{X_1}\right)^2 + \left(\frac{u(X_2)}{X_2}\right)^2}$

-Ecart normalisé (z-score) dans le cas de deux estimations x_1 et x_2 d'une grandeur avec incertitudes respectives $u(x_1)$ et $u(x_2)$.

$$z = \frac{|x_1 - x_2|}{\sqrt{u(x_1)^2 + u(x_2)^2}}$$

Deuxième problème : Étude d'un diagramme binaire (d'après concours G2E BCPST 2025)

Afin de savoir s'il est possible de séparer le phénol du *tert*-butanol dans 100 g d'un mélange des deux composés contenant 64 g de *tert*-butanol, on consulte le diagramme de phase solide-liquide à la pression atmosphérique ci-après. Il est reporté en abscisse la fraction molaire en phénol et en ordonnées la température en °C. « liquidus line » représente le liquidus et « solidus line » le solidus (source : Xu et al. J.Chem. Educ 2014,91, 929-933).



Données**Masses molaires :**Phénol : $M = 94,1 \text{ g.mol}^{-1}$ tert-butanol : $M = 74,1 \text{ g.mol}^{-1}$

1. Donner le nom des points A, C et E.
2. Identifier les composés B et D en proposant une formule $(\text{phénol})_n(\text{tert-butanol})_m$ avec n et m entiers les plus petits.

Par la suite, ces composés sont appelés B et D en référence aux points du diagramme.

3. Identifier la nature des phases 1, 5, 6 et 7. Utiliser éventuellement les abréviations B et D.
4. Calculer la fraction molaire en phénol dans le mélange étudié.
5. Donner la température à partir de laquelle le mélange, initialement à 25°C , commence à se solidifier. Indiquer le composé solide qui se forme.
6. Calculer les nombres de mole de phénol et de tert-butanol dans chacune des phases du mélange refroidi à 10°C .
7. Représenter l'allure de la courbe de refroidissement de ce mélange de 25°C à 0°C . Les températures caractéristiques apparaîtront sur la courbe.
8. Indiquer s'il est possible de séparer le tert-butanol et le phénol de ce mélange par cristallisation fractionnée. Justifier.