

LC17 Molécules de la santé

Marceau Hénot, Jean-Charles Jacob, 2013-2014

Bibliographie :

Exemple de l'acide acétylsalicylique : **Barbe et Le Marechal T.2**

CCM avec Actron : **Hachette 2nd** p198

Excipients : Doliprane et Efferalgan, **Hachette 2nd** p130

Effet retard de l'aspirine : **Belin 2nd** p117

Synthèse du paracétamol : **Nathan 2nd** p55

Caractérisation du paracétamol : **Hachette 2nd** p277

①

LC17 Molécules de la santé

HÉNOT Marceau marceau.herat@ens-cachan.fr.

JACOB Jean-Charles

Prérequis: CCM, acides-bases, fonctions caractéristiques

Info: en chimie plan de produit dangereux pour la santé (CMR, ...) des fois c'est le contraire.
(Cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction)

I - Principe actif d'un médicament

1 - Définition

def du mot médicament: "On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales"
loi du 26/02/2007

Un médicament contient au moins une substance active, c'est le principe actif.

exemple: paracétamol, acide acétylsalicylique, amoxicilline^{antibiotique} ...

En pratique, les molécules servant de principe actif sont découvertes par des laboratoires pharmaceutiques qui déposent un brevet (valable ~ 10 ans).
Après des études cliniques, le médicament est mis sur le marché.

Le laboratoire a l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet.

Après cela le principe actif peut être utilisé par d'autres laboratoires ce sont les médicaments génériques.

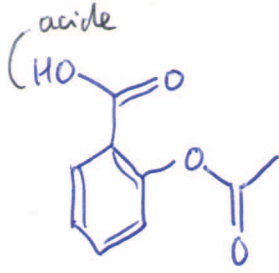
Rq: les substances actives peuvent également avoir des effets indésirables (effets secondaires).

classer les molécules

2

pKa = 3,5

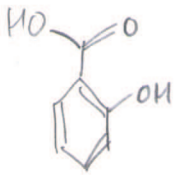
2- exemple de l'acide acetylsalicylique (aspirine)



possède des propriétés
 symptômes / antipyrétiques (baisser la fièvre)
 antalgiques (diminuer la douleur)
 anti inflammatoires

John Vane en 1971 a découvert le mode d'action de l'aspirine (prix Nobel en 1982)

↓ hydrolyse dans le plasma



+ fragment acétyle et inhibe

se fixe sur des molécules qui ont un rôle dans l'inflammation

peut aussi intervenir comme anti-inflammatoire mais non efficace

→ présent dans le saule et utilisé dans le passé mais 20x moins actif que l'aspirine
 pendant l'Antiquité : tisanes de feuilles de saule

en général le mécanisme d'action n'est pas connu

(exemple: paracétamol)
 et donc on peut difficilement prévoir une molécule va avoir des effets:

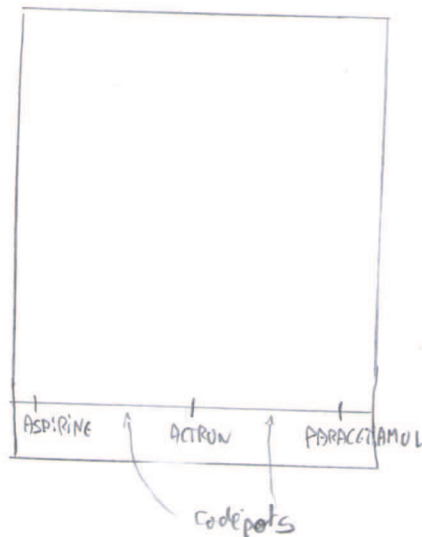
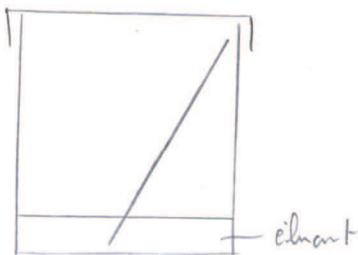
exemple:
 ibuprofène (ADVIL)
 découverte de la 60s après un test systématique sur 600 molécules petites-elles

3- Identification de principes actifs: application à l'ACTRON

ACTRON: médicament qui contient: aspirine, paracétamol, caféine

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Eluant: 1ml acide formique, 4ml cyclohexane, 6ml acétate de butyle



3

II - Formulation d'un médicament

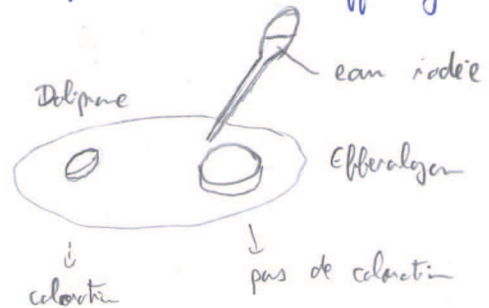
1- Mise en évidence de la présence d'excipients

→ mesure de la masse d'un comprimé

→ lecture de la notice : présence d'excipients.

→ test à l'eau iodée sur du Doliprane et de l'Efferalgan (même principe actif)

test de présence d'amidon (utilisé comme excipient)



2- Nécessité des excipients

MÉDICAMENT = principe actif + excipients

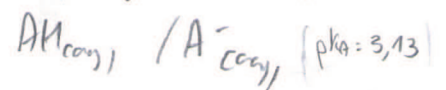
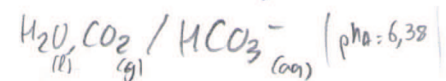
Les excipients permettent l'assimilation par l'organisme du principe actif.

Rq: certains excipients peuvent avoir des effets indésirables sur des patients allergiques : excipients à effet notoire.

Exemples d'excipients

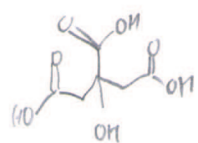
→ Amidon : permet au comprimé de se désagréger en absorbant l'humidité.

→ Hydrogencarbonate de sodium ($\text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$) et acide citrique



fonctions
galdéniques

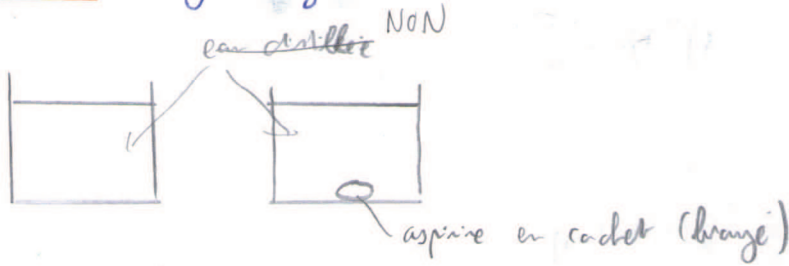
acide citrique :



4

3- Retour sur le cas de l'aspirine

acide acetylsalicylique



mesure du pH avec du papier pH

pH ~ 7

pH ~ 3-4

On ne trouve que l'aspirine est plus facilement assimilable si elle est introduite sous forme d'ions acetylsalicylate (base conjuguée)

Techniques: → on tamponne le milieu à pH ~ 7 pour que l'aspirine soit sous forme d'ions.

C'est ce qui se passe avec l'acide citrique et HCO_3^-

→ ASPEGIC

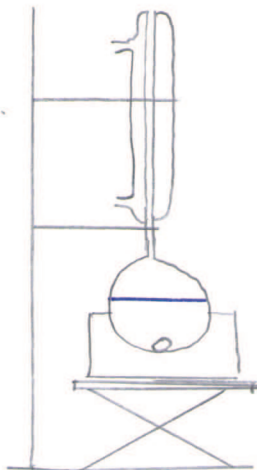
principe actif: Acetylsalicylate de DL-lysine

↑ diminue les ions

↑ assure la solubilité des ions.

III - Synthèse d'un principe actif: le paracétamol

1. Présentation



10,0g de para-amino-phénol

30 mL d'eau

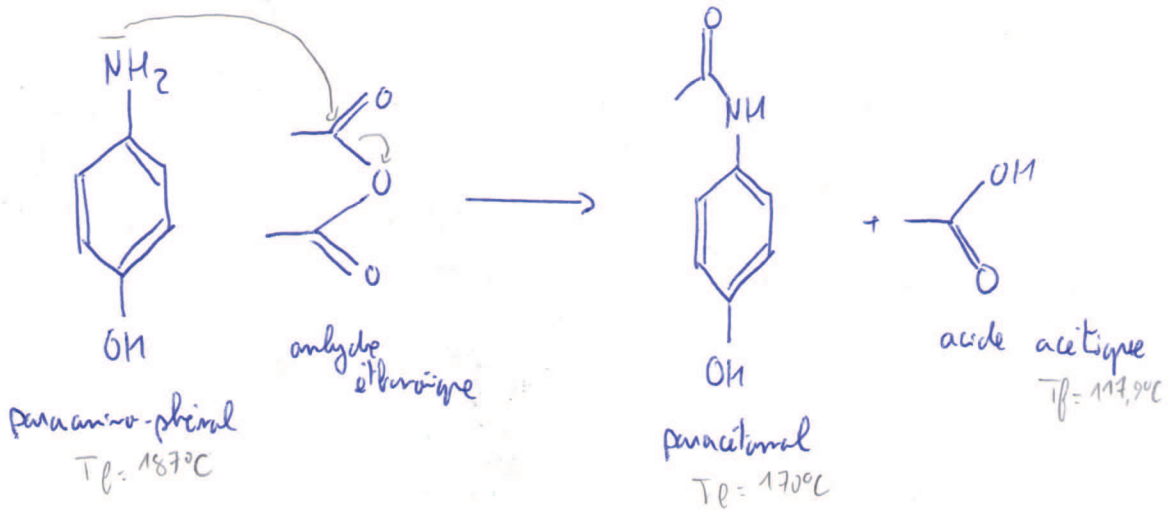
12,0 mL d'anhydride éthanoïque

Le paracétamol: para-acétyl-amino-phénol

antipyrétique, antalgique (pas anti-inflammatoire)

médicament le plus prescrit en France.

(5)



- refroidir, transvaser dans un becher
- refroidir ds un bain de glace → cristallisation
- Filtrer sur bucher et laver à l'eau glacée
- Essorer et sécher sur papier filtre

Solubilité:
1g à 0°C , 25g à 100°C
(para-aminophénol: 4,1g à 0°C
8,5g à 100°C)

⚠ Prévoir de l'eau distillée froide pour le lavage.

6

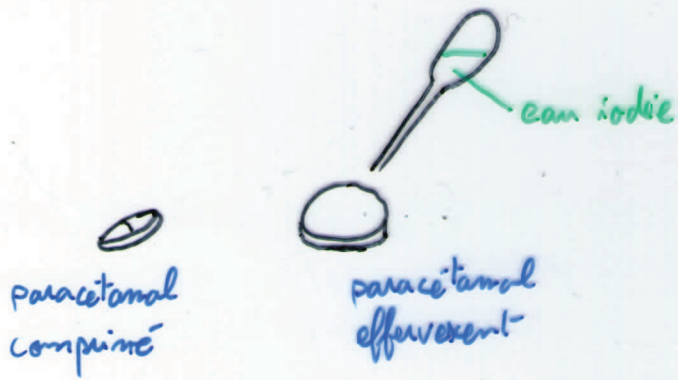
QUESTIONS:

- Justifier le choix de l'éluant, comment ça marche la CCM?
- Donner le mécanisme de la synthèse du paracétamol
- Comment séparer le paracétamol et le paracétylphénol?
- ptia de l'aspirine
- pourquoi l'aspirine n'est-elle pas soluble dans l'eau?
- Entomer et nommer les groupes fonctionnels.

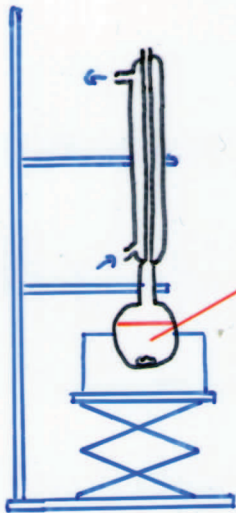
REMARQUES: pas uninet de fil directeur.

- laisser le reflux moins longtemps (pas besoin de former autant de produit)
ça laisse plus de temps pour la cristallisation.
- CCM: on peut tester \neq principes actifs (même n° ils ne sont pas priet dans l'ACTRON: demande d'investigation)
- Au début de la leçon: lire les principes actifs sur la boîte des médicaments, dessiner les molécules et entomer les groupes fonctionnels
- Insister sur le côté "Princeps" / générique
- le I.2 pas forcément utile, on peut juste parler de l'acide octylique (Sauté...)
- I.3: identification de la caféine tant qu'on y est.
- II: plus insister sur la formulation (crèmes, pommades)
les excipients servent aussi à donner la forme
- II.2: écrire les $\frac{1}{2}$ équations acide/base
- II.3: il faut mémoriser le pH de l'aspirine dans une solution tamponnée à pH 2 (pH de l'estomac) sinon c'est bête.
- III: écrire sur l'écran les étapes de purification.

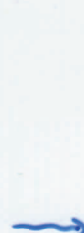
test de présence de l'amidon



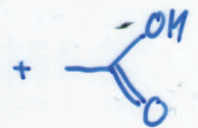
Synthèse du paracétamol



10,0g de paraaminophénol $T_f = 187^\circ\text{C}$
30ml d'eau
12,0ml d'anhydride acétique



paracétamol
 $T_f = 170^\circ\text{C}$



acide acétique

Solubilité:

paraaminophénol : 1g à 0°C , 25g à 100°C

paracétamol : 1,2g à 0°C , 8,5g à 100°C