

Compte-rendu de la leçon de chimie n°12 : Molécules de la santé.

Binôme 07 :

Tijani Id Barkach

Vincent Faragout

Correcteur :

Jean-Pierre Placial

Table des matières

Introduction	3
1 Principe actif d'un médicament. [2, 3]	4
1.1 Définition.	4
1.2 Médicaments princeps et génériques.....	4
1.3 Identification de principes actifs. [1]	4
2 Formulation des médicaments. [2, 3]	6
2.1 Formulation et nécessité des excipients.....	6
2.2 Mise en évidence des excipients. [4].....	6
3 Synthèse de paracétamol. [5]	9
3.1 Sélectivité de la réaction (partie un peu hors programme).....	9
3.2 Synthèse, séparation et purification.	11
3.2.1 Synthèse.....	11
3.2.2 Séparation.....	12
3.2.3 Purification.....	12
3.3 Caractérisation.....	12
4 Conclusion.....	14
5 Questions et Remarques.....	14
5.1 Questions.....	14
5.2 Remarques.....	15
Références.....	15

Introduction

Niveau : Lycée

Prérequis : CCM / Groupes caractéristiques.

Au cours de cette leçon on va s'intéresser aux molécules qui entretiennent notre santé. En d'autres termes on va s'intéresser aux médicaments composé d'un mélange d'espèces chimiques qu'on appelle principe actif et excipients. Donc on va chercher à décrire leur composition et à comprendre leur utilité. Puis on finira par en synthétiser un : le paracétamol, de manière à bien cerner les étapes de la synthèse d'un principe actif de médicament.

1 Principe actif d'un médicament. [2, 3]

1.1 Définition.

- Le code de la santé publique définit le médicament de la manière suivante : Un médicament correspond à toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curative à l'égard des maladies humaines et animales.
- Un médicament est un mélange de nombreuses espèces chimiques. Il contient un ou plusieurs principes actifs et des excipients dont nous verrons la signification et l'utilité plus tard.
- Le principe actif est comme son nom l'indique la substance active du médicament. C'est lui qui possède l'effet thérapeutique.
- Voici quelques exemples de principes actifs :
 - Le paracétamol : il sert à traiter la fièvre et des douleurs d'intensité faible. Il est présent dans le doliprane, le daflagan ou l'effergal par exemple.
 - L'acide acétylsalicylique qu'on connaît sous le nom d'aspirine qui soulage les douleurs et la fièvre aussi.
 - La lidocaïne qui est utilisée comme anesthésiant local.
- On peut regarder la formule développée de ces molécules et identifier les groupes caractéristiques.
- Une remarque à propos de ces principes actifs : ils peuvent avoir des effets indésirables (effets secondaires sur la notice) c'est pourquoi il est nécessaire de consulter un médecin avant de prendre un médicament. Par exemple, le paracétamol qui est très toxique pour le foie en cas de surdosage. D'où la nécessité d'espacer de plusieurs heures les doses et donc de lire la notice.

1.2 Médicaments princeps et génériques.

Lorsqu'un laboratoire met au point une nouvelle molécule à but thérapeutique, il dépose un brevet qui lui garantit l'exclusivité d'exploitation et de commercialisation. Les médicaments qui en dérivent sont appelés princeps. Après 20 ans, le brevet du principe actif passe dans le domaine public et tout laboratoire peut en réaliser la synthèse et la commercialisation. Ce sont ces médicaments qu'on appelle médicaments génériques. Ils possèdent le même principe actif mais pas la même formulation. En général, les médicaments génériques sont moins chers. Toutefois, même si leur composition diffère, leur effet thérapeutique est le même.

1.3 Identification de principes actifs. [1]

Maintenant que l'on sait ce qu'est un principe actif on va essayer de les identifier. Le principe actif que l'on veut mettre en évidence ici est le paracétamol.

EXPÉRIENCE : On a à notre disposition un comprimé de Doliprane (princeps), un comprimé de Claradol, de la caféine et du paracétamol pur. La question qui se pose est : y a-t-il du paracétamol dans ces médicaments ? La manière de le vérifier est une technique que l'on a déjà vu qui est la chromatographie sur couche mince (CCM). Voir la bibliographie pour réaliser cette CCM (tout est détaillé).

On voit donc que l'on a des taches à la même hauteur pour le claradol, le doliprane et le paracétamol pur donc il y a bien du paracétamol dans les deux médicaments. On fait un dépôt avec de la caféine car il existe du claradol caféiné.

2 Formulation des médicaments. [2, 3]

2.1 Formulation et nécessité des excipients.

Comme on l'a vu précédemment, un médicament est un mélange de principes actifs et d'excipients. Le principe actif possède l'effet thérapeutique. L'excipient est l'espèce chimique qui permet de rendre le principe actif plus efficace. Il est souvent dépourvu d'activités thérapeutiques. La formulation est l'une des étapes essentielles de la conception d'un médicament qui consiste à déterminer la nature et les proportions des différents ingrédients qui le compose.

La formulation permet entre autre :

- de présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée. Exemple : sous forme de comprimé, de sirop ou suppositoire. C'est ce qu'on appelle la forme galénique.
- modifier le goût ou l'odeur du médicament.
- moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme.
- améliorer la conservation du médicament.

C'est le rôle des excipients.

Lorsqu'on élabore une formulation, ce qu'on cherche c'est le meilleur compromis entre facilité d'utilisation, sécurité et coût. Mais aussi assurer une bonne efficacité du principe actif et sa diffusion optimale.

2.2 Mise en évidence des excipients. [4]

- Si on lit attentivement la notice on voit qu'il n'y a pas que le principe actif dans le médicament. Par exemple dans le doliprane il y a aussi de l'amidon par exemple.
- Ou bien tout simplement si on pèse le médicament, le médicament est plus lourd que la masse de substance active inscrite sur le médicament.
- On peut aussi faire des tests pour mettre en évidence la présence de certain excipients. Par exemple le test à l'eau iodée.
- On sait que l'eau iodée prend une coloration noire-violette en présence d'amidon.
EXPÉRIENCE : (voir transparent et bibliographie pour faire cette expérience) On prend du paracétamol pur, un comprimé de doliprane et un comprimé de paracétamol générique. On dépose de l'eau iodée dessus et on voit que seulement avec le doliprane on observe une coloration noire-violette. Il y a donc de l'amidon dans le doliprane.

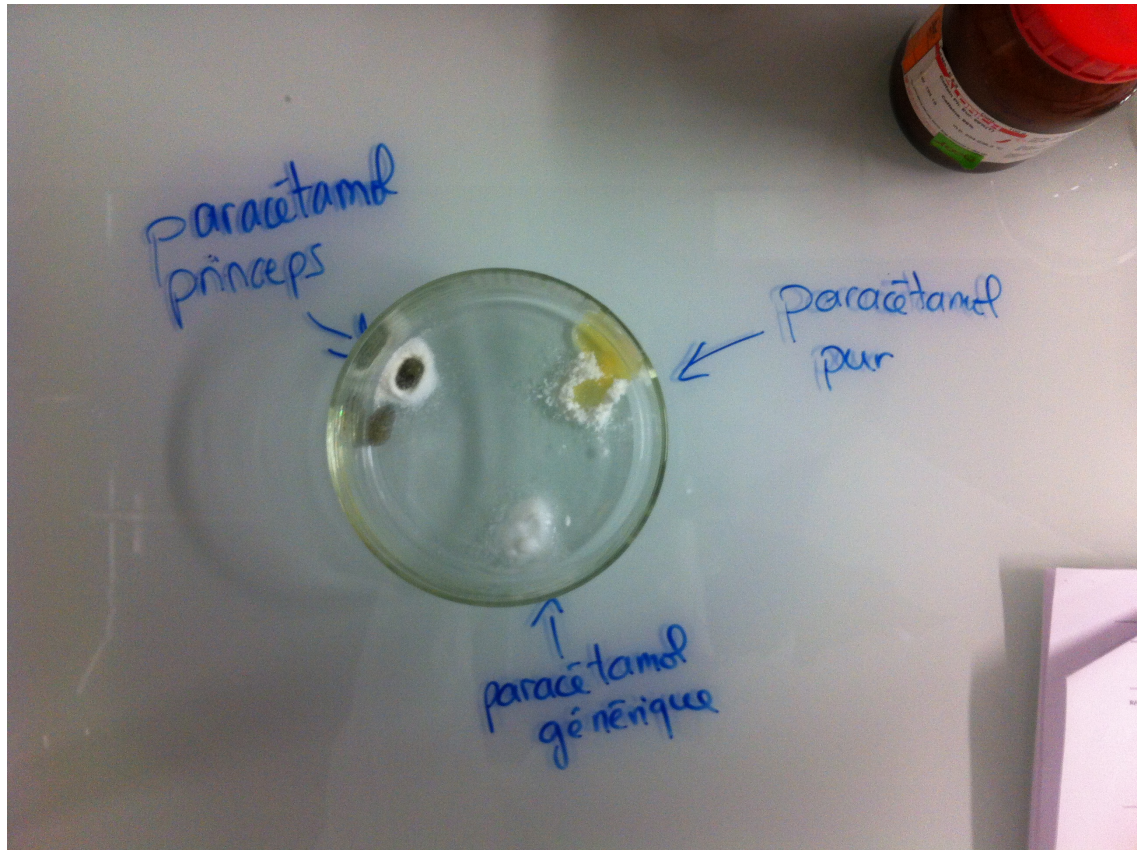


FIGURE 1: Expérience réalisée

- Exemples d'excipients :
 - L'amidon : permet au comprimé de se désagréger aisément dans l'estomac, rendant l'assimilation du principe actif plus rapide.
 - L'eau et l'éthanol : les 2 principaux solvants utilisés pour formuler les médicaments liquides.
 - Des sucres : pour adoucir le goût de certains médicaments. Ils sont souvent remplacés par des édulcorants tels que la saccharine ou l'aspartame.
- Voir tableau récapitulatif sur le transparent.

Identification des excipients:

Test à l'eau iodée.

paracétamol
princeps



← paracétamol
pur



↑ paracétamol générique

<u>Espèce</u>	<u>Réactif de test</u>	<u>Résultat si positif</u>	<u>Résultat si négatif</u>
Eau	Sulfate de cuivre anhydre	Bleuit en présence d'eau	Reste blanc
Glucose	Liquueur de Fehling	Forme un précipité rouge brique (après chauffage)	Conserve une teinte bleue
Amidon	Eau iodée	Prend une coloration violacé/noire	Reste orangé.

FIGURE 2: Transparent

3 Synthèse de paracétamol. [5]

3.1 Sélectivité de la réaction (partie un peu hors programme).

Le paracétamol est obtenu à partir de la réaction entre le para-aminophénol et l'anhydride acétique.

Mécanisme de la synthèse.

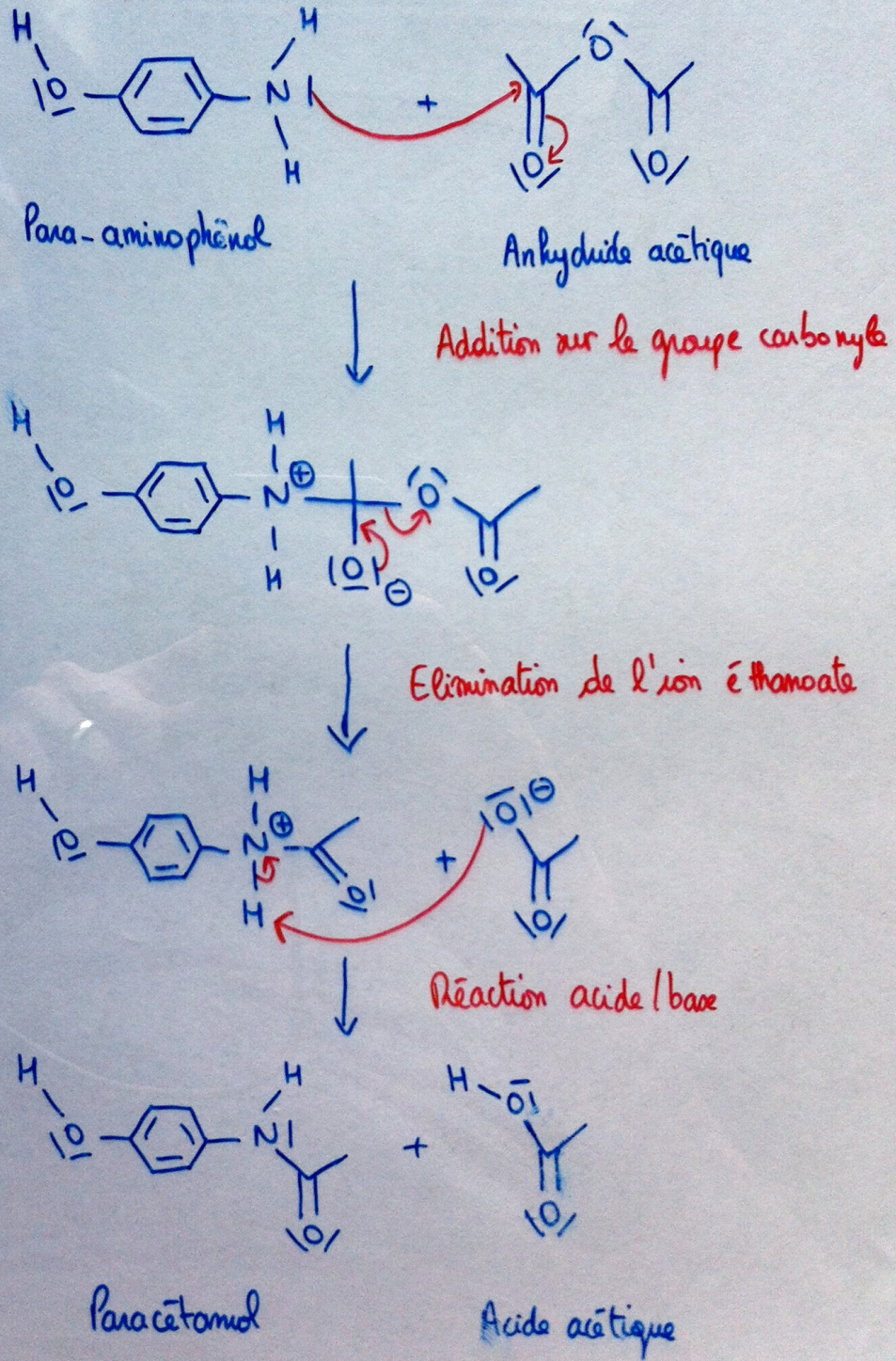


FIGURE 3: Transparent (non présenté mais utile pour les questions)

Le para-aminophénol est un composé polyfonctionnel c'est à dire qu'il possède plusieurs groupes caractéristiques : le groupe amine NH_2 et le groupe hydroxyle OH . Les deux groupes sont nucléophiles donc donneurs d'électrons via l'azote et l'oxygène qui sont électronégatif et qui possèdent des doublets non liants. Ils peuvent agir sur le carbone de l'anhydride acétique qui est électrophile et donc accepteur d'électrons. Mais dans cette réaction, le groupe amine réagit très majoritairement sur l'anhydride acétique : la réaction est dite sélective et l'anhydride acétique est un réactif chimiosélectif.

3.2 Synthèse, séparation et purification.

3.2.1 Synthèse.

On réalise donc la synthèse du paracétamol. Voir transparent suivant :

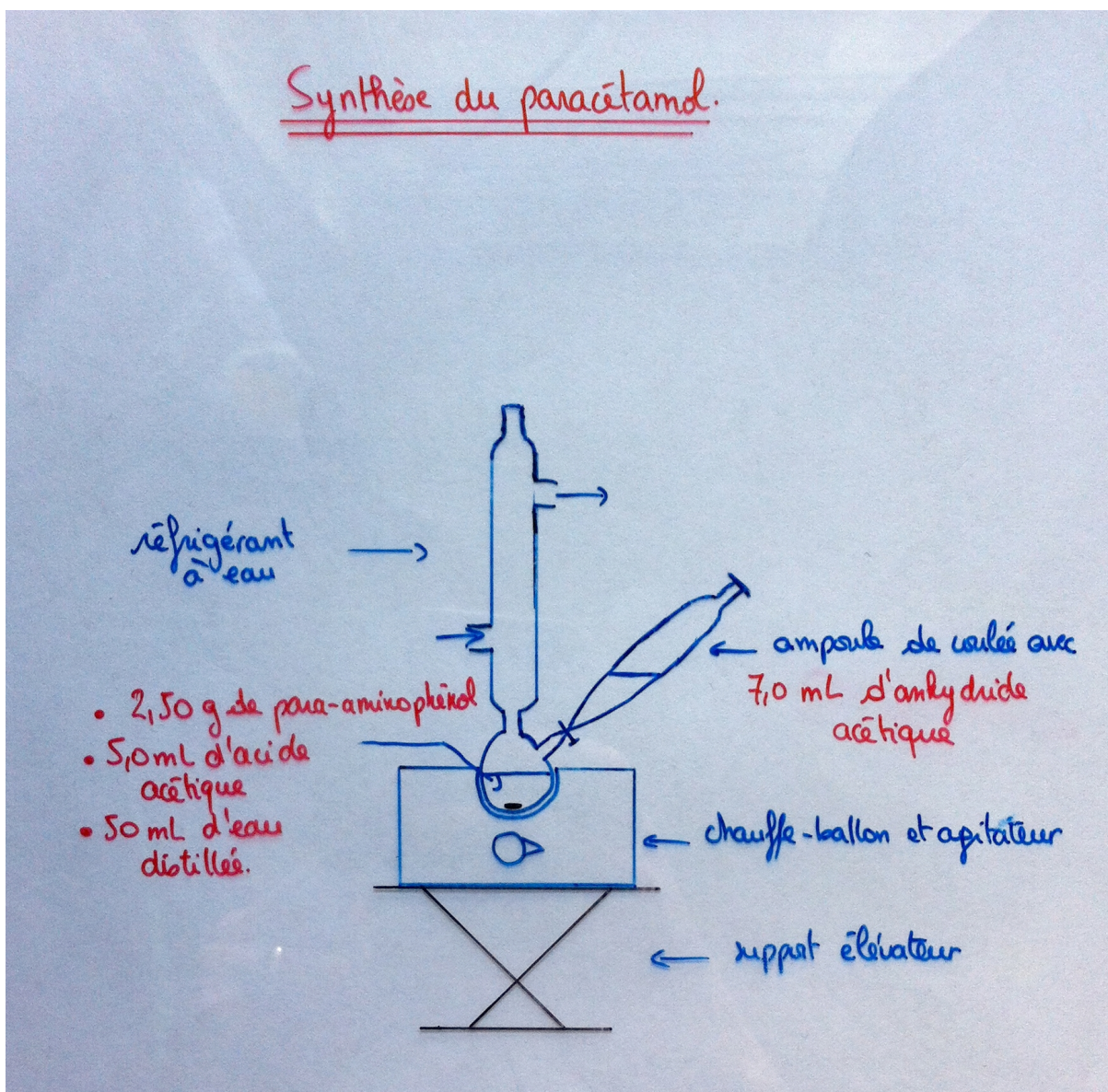


FIGURE 4: Transparent

On ajoute de l'acide acétique et on chauffe car la para-aminophénol est peu soluble dans l'eau et il est plus soluble à chaud.

On ajoute progressivement l'anhydride acétique grâce à l'ampoule de coulée car la réaction est exothermique donc on veut éviter un emballement de la réaction.

Une fois que la réaction est terminée (on laisse environ 5-10 minutes), on laisse cristalliser le mélange en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Le paracétamol étant moins soluble à température plus faible.

Une fois que la cristallisation est faite on va pouvoir séparer la phase solide de la phase liquide.

3.2.2 Séparation.

On réalise donc une filtration sur Büchner qui est plus efficace qu'une simple filtration. Et on lave ensuite avec de l'eau glacée pour enlever les traces d'impuretés restantes. On lave avec de l'eau glacée car on sait que le paracétamol est moins soluble dans l'eau glacée que dans l'eau à température ambiante.

On peut ensuite récupérer le produit brut qu'on peut purifier en faisant une recristallisation qu'on ne va pas faire par manque de temps mais je vais expliquer rapidement le principe.

3.2.3 Purification.

La purification nous permet d'éliminer les restes d'impuretés présentes dans le cristal. On fait donc une recristallisation. Cette technique repose sur la différence de solubilité du paracétamol à chaud et à froid.

On ajoute donc de l'eau petit à petit tout en chauffant pour avoir le moins de pertes de solide jusqu'à ce que tout le solide se soit solubiliser dans le minimum d'eau et on laisse se recristalliser dans de l'eau glacée.

On peut ensuite refaire la même étape que tout à l'heure en filtrant sur Büchner pour obtenir le produit purifié. C'est ce qu'on a fait en préparation et donc on va utiliser le produit purifié qu'on a obtenu pour le caractériser.

3.3 Caractérisation.

Afin de contrôler la pureté du produit synthétisé et de le caractériser ou l'identifier on peut faire plusieurs choses. On peut regarder la température de fusion du produit brut, du produit purifié et de comparer ces valeurs à la valeur tabulée qui est de : $T_f = 168^\circ\text{C}$.

On utilise donc le banc Kofler. On devrait avoir : $T_{fus.brut} < T_{fus.purifié}$ car la présence d'impuretés abaisse toujours la température de fusion si les produits sont bien secs.

On peut aussi réaliser une CCM pour comparer notre produit à d'autres espèces.

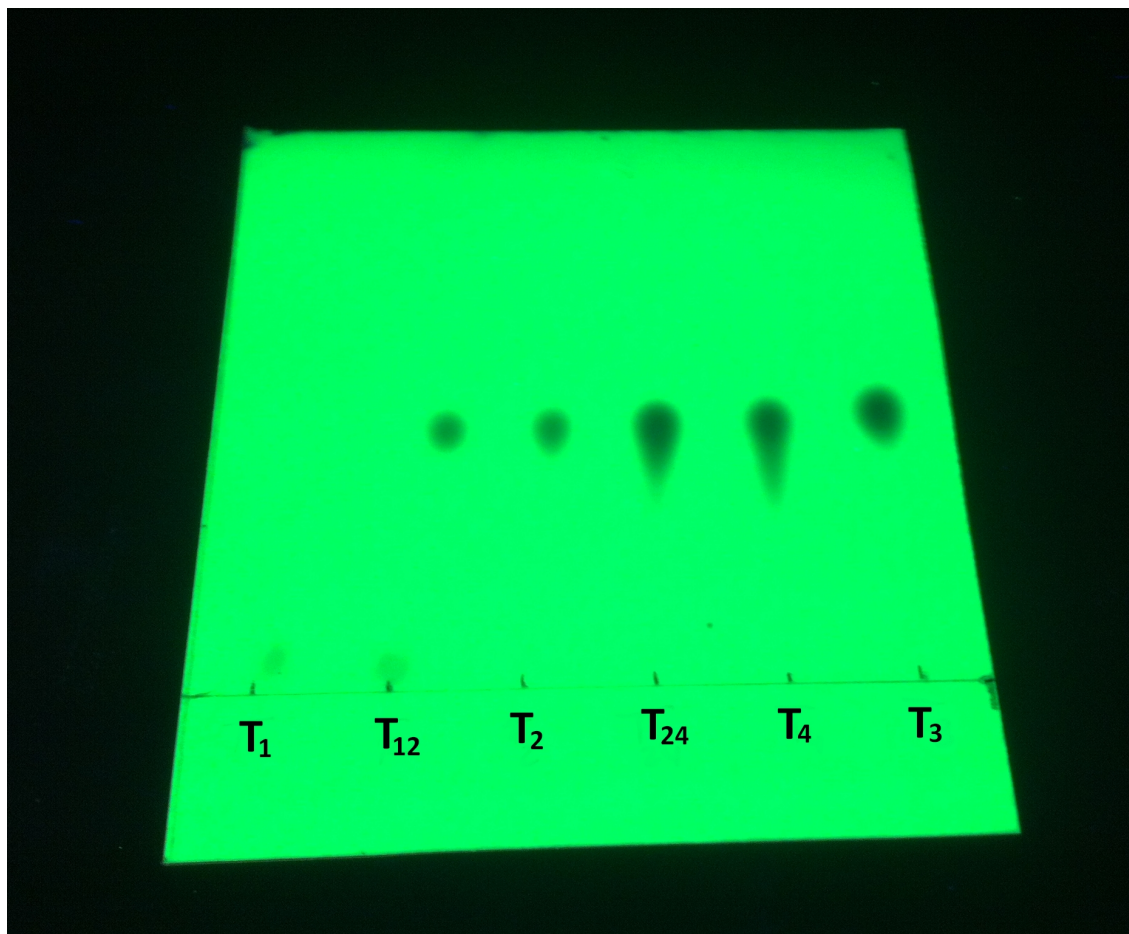


FIGURE 5: CCM non faite pendant la leçon mais faite en préparation et photo montrée pendant la leçon.

On réalise 6 dépôts :

- T1 : Para-aminophénol.
- T2 : Produit purifié.
- T3 : Paracétamol commercial.
- T4 : Paracétamol pur.
- T12 : Codépôt de T1 et de T2.
- T24 : Codépôt de T2 et de T4.

On peut donc voir plusieurs choses sur cette chromatographie :

- le produit synthétisé est pur car on a une seule tache pour le dépôt T2.
- la réaction a été totale car avec le dépôt T12 on voit bien 2 taches, une au niveau de la tache du réactif seul (le para-aminophénol : T1) et l'autre tache au niveau de la tache du produit seul (le paracétamol : T4)
- on a bien synthétisé du paracétamol pur car on a le même rapport frontal pour les taches T2, T24 et T4.
- on voit aussi que le paracétamol commercial a le même rapport frontal que notre produit synthétisé et que le paracétamol pur.

4 Conclusion.

Au cours de cette leçon on a pu voir que les médicaments et notamment leurs synthèses prenaient une place importante dans la chimie. En effet, il faut savoir identifier le principe actif d'une molécule qui va être l'élément central du médicament. A côté duquel on va ajouter des excipients qui ont diverses propriétés et diverses fonctions dans le médicament.

5 Questions et Remarques.

5.1 Questions.

- Peut-on avoir des températures supérieures aux températures tabulées? Oui si il reste du réactif.
- Que se passe-t-il si il reste de l'eau encore et que le produit n'est pas totalement sec? Quand le produit sera sur le banc Kofler, l'eau va s'évaporer mais va aussi refroidir légèrement le banc et donc ça peut augmenter la température de fusion d' 1°C environ.
- Exemple de produit qui a la solubilité qui diminue quand la température augmente? Le calcaire.
- Est ce que le fait que le paracétamol ait un groupement hydroxyle fait que c'est un alcool? Non. Un alcool c'est quand on a un groupe $-\text{OH}$ lié à un carbone tétraédrique. Il faut les différencier des énols. Avec lesquels il y a des équilibre tautomérique possible (équilibre céto-énolique).
- Différence entre princeps et générique? Seulement les excipients vont être différents.
- Pour la CCM réalisée en direct : Ordre de grandeur des rapports frontaux? Environ égal à 1 ici car l'éluant n'a pas eu le temps de suffisamment migrer et les taches sont sur le front de l'éluant.
- Comment diminuer ce rapport frontal? Prendre un éluant différent avec lequel le paracétamol migre moins donc un éluant moins polaire.
- Pas compris la mise en évidence des excipients avec la masse? En fait on peut se rendre compte que le médicament ne comporte pas seulement le principe actif car sur la boîte il est inscrit la masse du principe actif dans le comprimé mais le comprimé a une masse différente qui témoigne de l'ajout d'autres substances qui sont les excipients. On ne peut toutefois pas savoir avec cette technique quels sont les excipients présents.
- Mécanisme de la synthèse du paracétamol? Voir le transparent que j'avais préparé et que j'ai mis dans la leçon ici.

- Quelles sont les étapes qui sont équilibrées et celles qui ne le sont pas? L'élimination et l'addition sont équilibrées alors que la réaction acide-base non car le pKa d'une amine est d'environ 9 alors que le pKa d'un acide carboxylique est d'environ 4-5.
- Aurait-t-on pu inverser les contenus de l'ampoule de coulée et du ballon au départ? Oui on aurait pu mais au départ on a du solide dans le ballon donc on ne peut pas le mettre dans l'ampoule de coulée.
- Pourquoi doit-on faire la révélation de la CCM sous la lampe UV? Il y a un agent fluorescent sur la plaque derrière la silice. On voit les produits qui absorbent dans l'UV. L'eau et l'éthanol n'absorbent pas dans l'UV donc on ne peut pas prouver qu'il n'y en a plus.

5.2 Remarques.

- Bonnes illustrations.
- Marquer le front de l'éluant dès qu'on sort la plaque de chromatographie du bocal pour pouvoir faire les rapports frontaux.
- Ne pas serrer la pince qui tient le réfrigérateur. Elle doit juste servir de support pour que le tout soit vertical. Seulement la pince au niveau du ballon doit être serrée.
- Ne pas utiliser l'eau glacée du bain de glace pour faire le lavage lors de la filtration pour éviter de rajouter des impuretés. Mettre une pissette d'eau distillée dans un bain de glace pour refroidir de l'eau distillée et utiliser cette eau pour faire les lavages.
- Très bon plan, bonnes choses à l'intérieur, bon fil conducteur.
- Pour la CCM réalisée au cours de la leçon : essayer de la lancer beaucoup plus tôt pour pouvoir l'analyser quand on en est arrivé à ce paragraphe au cours de la leçon et aussi pour que l'éluant est suffisamment le temps de migrer. Et essayer d'avoir du claradol caféiné pour aussi montrer la caféine.

Références

- [1] Physique Chimie Seconde, édition Bordas 2010, p64.
- [2] Physique Chimie 2nde, nouveau programme, hachette éducation, édition de 2010, p133 et 277.
- [3] Physique Chimie 2nde, collection Sirius Nathan, programme 2010, p34->37.
- [4] Chimie Seconde, édition Belin 2010, p115.
- [5] Physique Chimie Ts, enseignement spécifique, nouveau programme, hachette éducation, édition de 2012, p492-493.