

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

Binôme 07 :

Frédéric Arnardi

Vincent Faragout

Correcteur :

Jean-Pierre Placial

Table des matières

Introduction	3
1 Composition 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 La réaction étudiée.	9
3.2 Synthèse et séparation.....	10
3.2.1 Synthèse.....	10
3.2.2 Séparation.....	11
3.3 Purification.....	11
3.4 Caractérisation.....	11
4 Questions et Remarques.....	13
4.1 Questions.....	13
4.2 Remarques.....	13
Références.....	13

Introduction

Niveau : Lycée

Prérequis : Groupes caractéristiques en chimie organique.

1 Composition d'un médicament. [2, 3]

1.1 Définition.

- Le code de la santé publique définit le médicament de la manière suivante (loi du 26/02/2007) : 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. On peut faire cela par CCM dont le principe repose sur la différence d'affinité des espèces chimiques entre la phase fixe et la phase mobile (l'éluant). On révèle ensuite la CCM à la lumière visible ou

à la lampe UV.

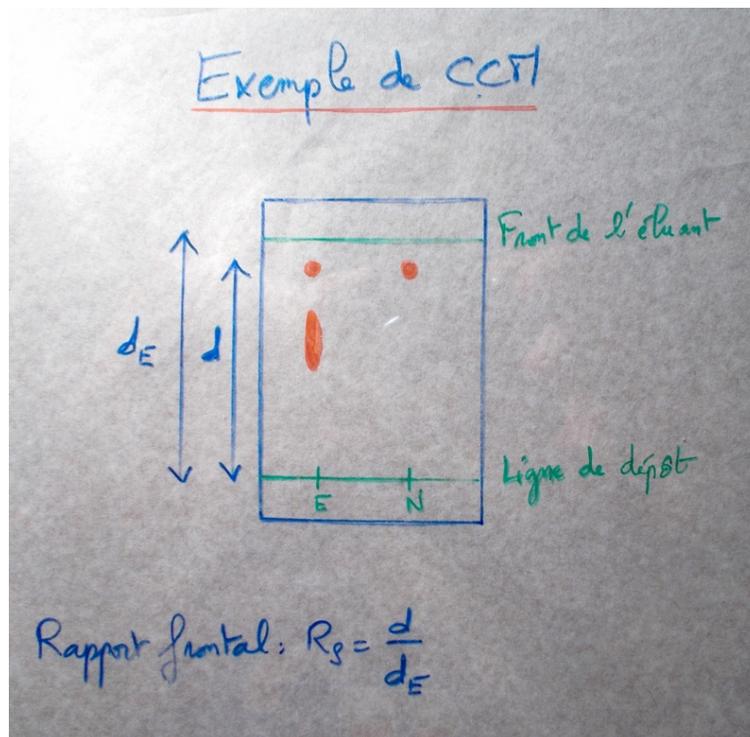


FIGURE 1: Exemple de la CCM

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 certains 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.

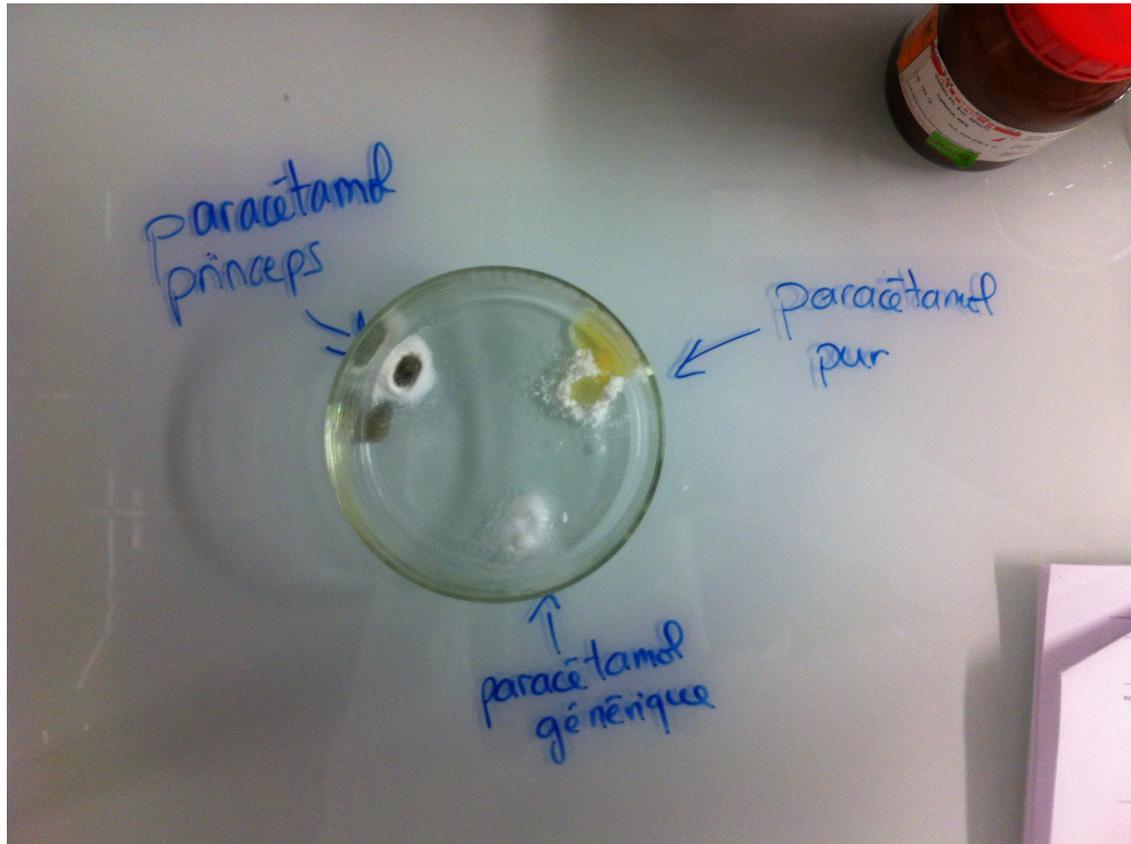


FIGURE 2: Expérience réalisée

- 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 3: Transparent

3 Synthèse de paracétamol. [5]

3.1 La réaction étudiée.

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

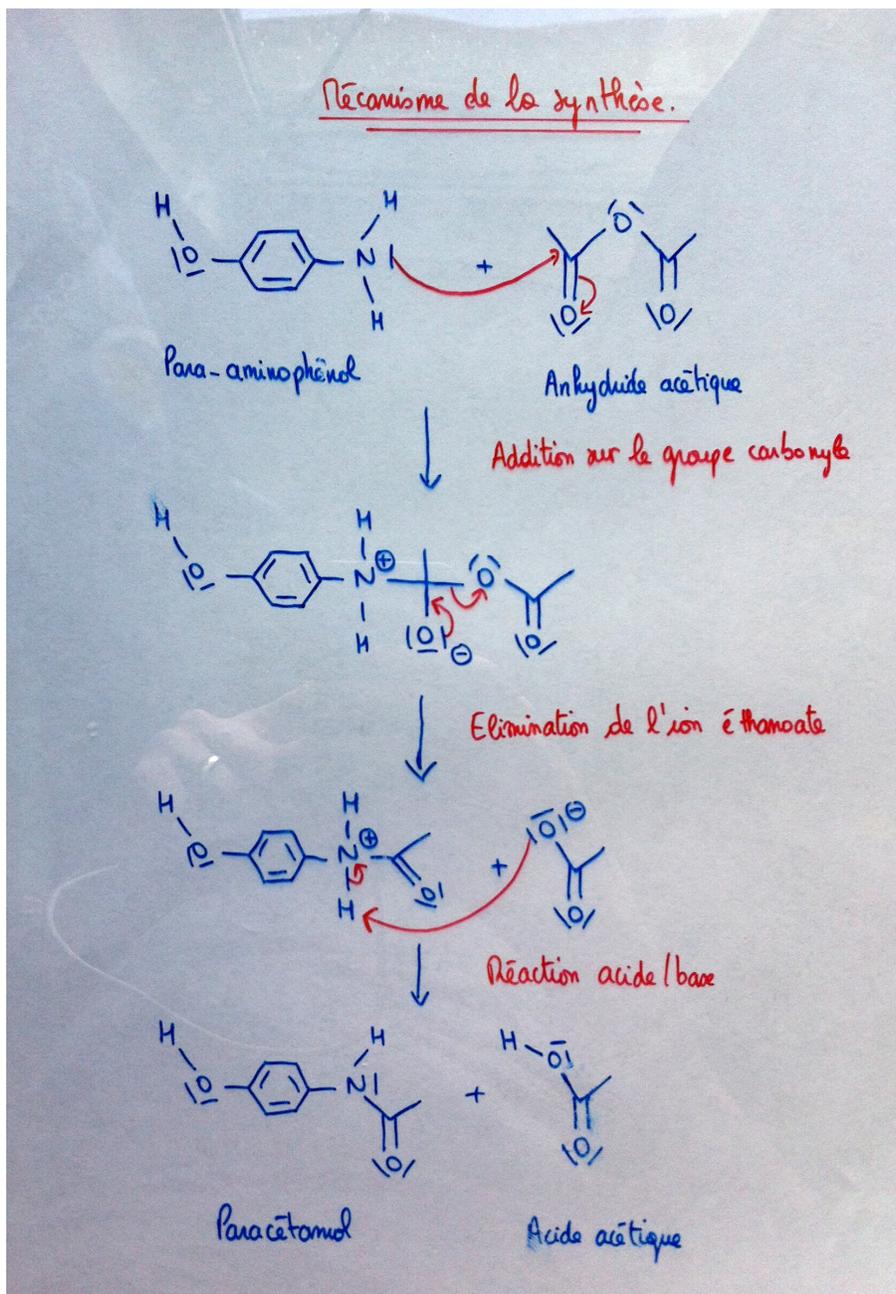


FIGURE 4: Transparent (non présenté mais utile pour les questions)

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 nucléo-

philes 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.

Rq : l'anhydride acétique est réalisé à partir d'acide acétique.

3.2 Synthèse et séparation.

3.2.1 Synthèse.

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

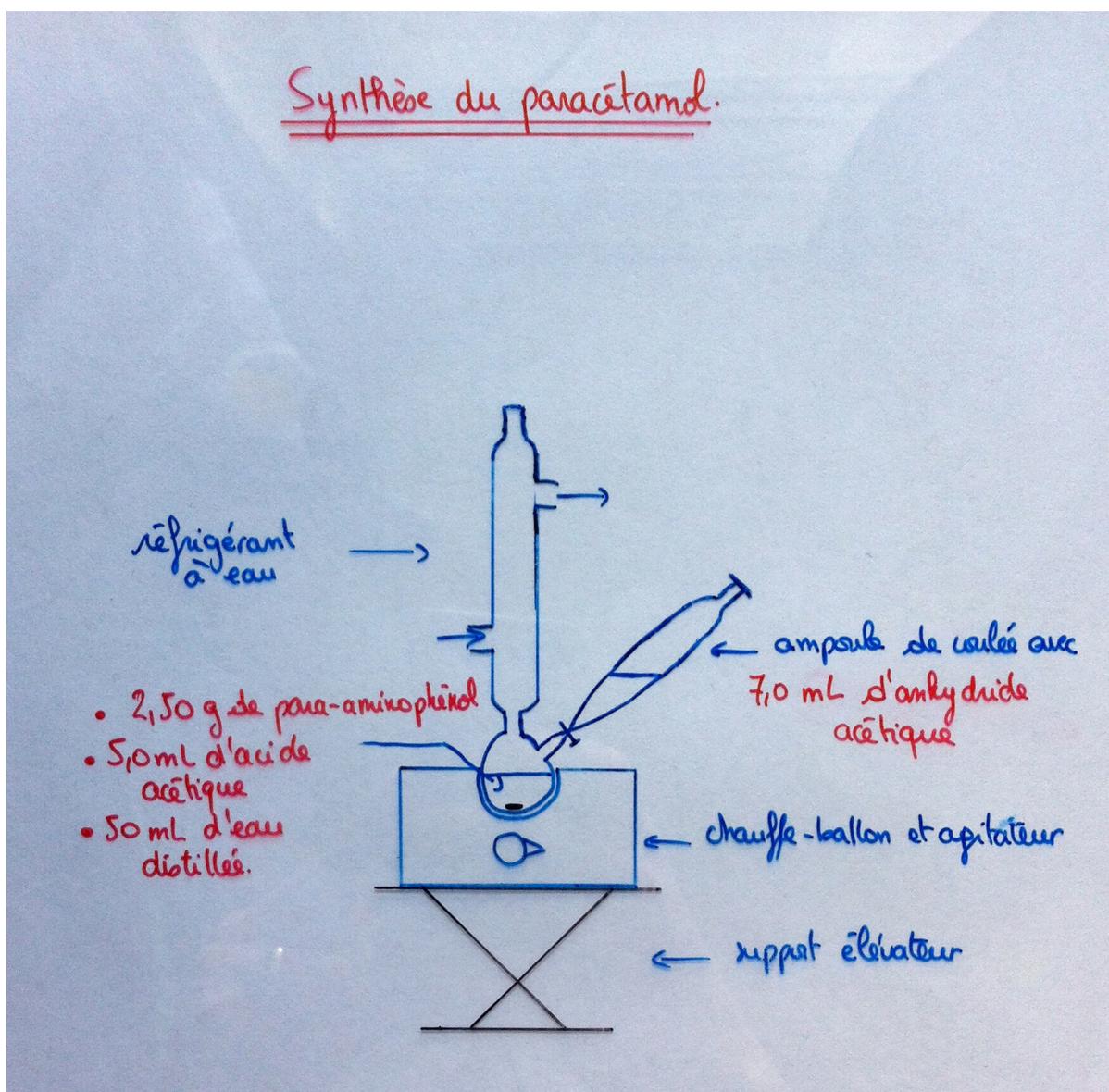


FIGURE 5: Transparent

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.

3.3 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.

3.4 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 obtient une température de fusion égale à la température de fusion tabulée.

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

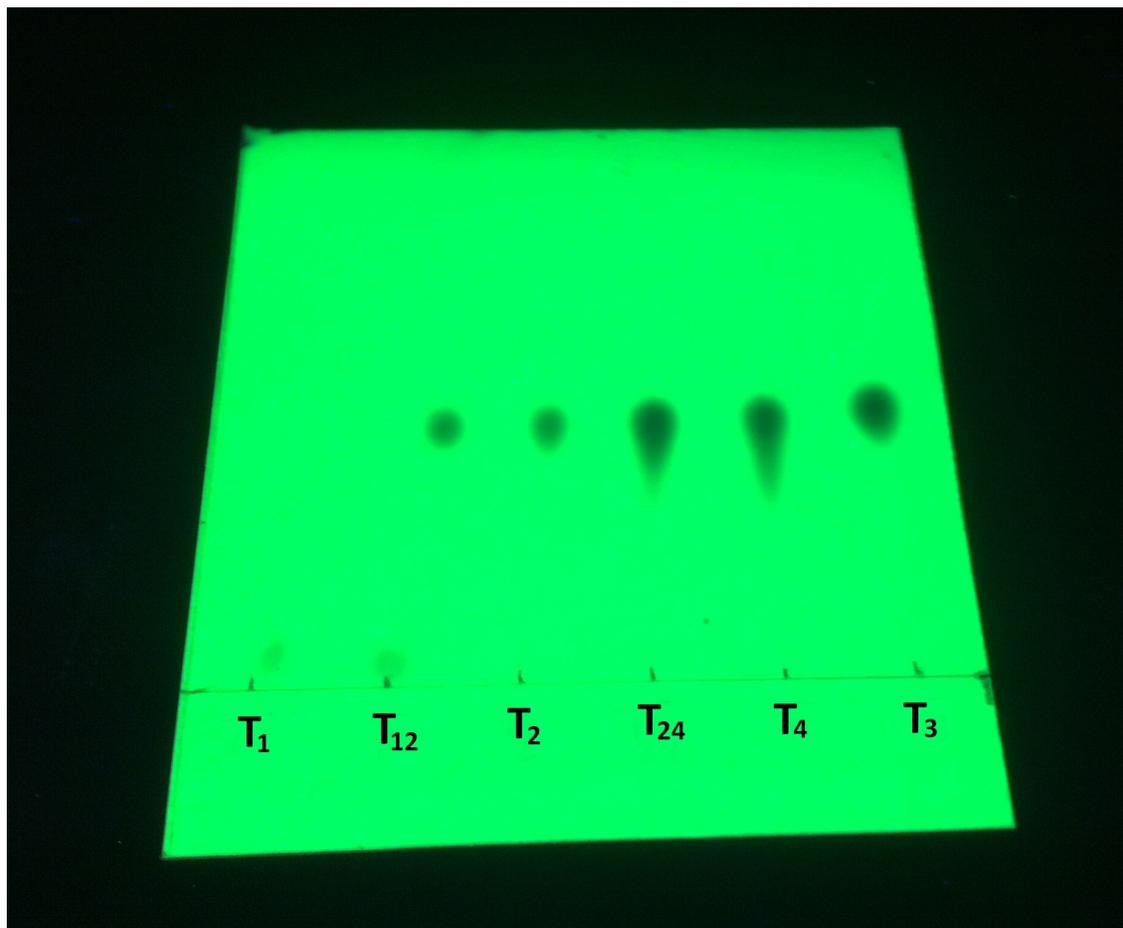


FIGURE 6: CCM non faite pendant la leçon mais faite en préparation et photo montrée pendant la leçon.

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 Questions et Remarques.

4.1 Questions.

- A-t-on des fonctions alcool dans la paracétamol ? Non c'est un énol.
- Pourquoi on dissout le composé étudié dans un solvant volatil pour faire la CCM ? pour qu'il s'évapore et qu'il ne fasse pas une tâche sur la CCM.
- De quoi dépend le rapport frontal ? caractéristiques de l'espèce chimique considérée, de la capacité de l'éluant à entraîner les composés (polarité).
- La CCM correspond à quel type de chromatographie ? Chromatographie d'absorption
- Quelles sont les interactions entre l'espèce considérée et la phase fixe ?
- Façons de révéler la CCM ? à la lampe UV pour les produits absorbant dans l'UV et à la lumière visible pour les substances colorées.
- Est-ce qu'en regardant la tête des molécules on peut voir si elles absorbent ou non dans l'UV ? Dépend des cycles, de la conjugaison ...
- Pourquoi l'anhydride acétique réagit en 1er sur l'amine plutôt que sur l'énol ? NH_2 est un nucléophile plus fort que OH.
- Est-ce que les doublets non liants sont conjugués avec le cycle aromatique sur le para-aminophénol ? Oui c'est possible mais défavorisé car ça fait apparaître des charges formelles.
- Il faut chauffer à quelle température pour chauffer à reflux ? A la température d'ébullition du milieu.
- Que faire pour laisser le moins possible de solide dans la fiole au moment de la filtration sur Büchner ? On peut faire une double filtration.
- Que faire pour améliorer le rendement ? Faire une meilleure cristallisation en laissant refroidir très très lentement, faire une double filtration...
- Comment savoir si on a un cristal ? Avec des rayons X

4.2 Remarques.

- Bon plan, bon fil conducteur.
- On pourrait peut être faire une CCM plus tôt dans la leçon pour ne pas faire des manip que dans la dernière partie de la leçon.

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.