

Compétences exigibles

• Analyser la formulation d'un médicament.

• Comprendre le rôle de la chimie de synthèse.

Chapitre 5 – Principe actif, formulation, identification

(corresponds au chapitre 2 du livre)

**1 Correction des exercices (donnés en séance 3 du chapitre 2)**

**2.5** N° 5 p. 96 – Alcool à 70°

Formule donnée dans le cours pour la masse  $m(E)$  d'un soluté E dans une solution de volume  $V$  et de concentration massique  $t(E)$  :

$$m(E) = t(E) \times V$$

On adapte les notations à l'énoncé : concentration massique  $c_m$ , masse  $m$  et volume  $V$  :

$$m = c_m \times V$$

Application numérique :

$$m = 5,5 \times 10^2 \times 0,250 = 1,375 \times 10^2 \text{ g}$$

On arrondi pour tenir compte des chiffres significatifs : deux chiffres significatifs pour la concentration  $c_m = 5,5 \times 10^2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , donc :

$$m = 1,4 \times 10^2 \text{ g}$$

**2.6** N° 7 p. 96 – Des ions dans le sang

Même formule que l'exercice précédent. On recommence l'application numérique :

$$m = 5,0 \times 10^{-3} \times 3,0 = 1,5 \times 10^{-2} \text{ g}$$

**2.7** N° 10 p. 96 – Dilution d'une solution

On cherche le volume de solution mère à prélever. La formule du cours donnant le volume de solution mère est :

$$t_m \times V_m = t_f \times V_f \quad \Leftrightarrow \quad V_m = \frac{t_f \times V_f}{t_m}$$

Adaptons cette formule à l'énoncé :  $c_{m,0}$  et  $V_0$  pour la concentration massique et le volume de solution mère,  $c_m$  et  $V$  pour le volume de solution fille :

$$\text{mère} \left\{ \begin{array}{l} c_{m,0} \\ V_0 \end{array} \right. \longrightarrow \text{fille} \left\{ \begin{array}{l} c_m \\ V \end{array} \right.$$

La formule littérale à utiliser est donc :

$$V_0 = \frac{c_m \times V}{c_{m,0}}$$

Convertissons la donnée qui n'est pas en litre : le volume de solution fille que l'on veut obtenir est  $V = 50,0 \text{ mL} = 0,0500 \text{ L}$ .

Application numérique :

$$v_0 = \frac{5,00 \times 10^{-1} \times 0,0500}{2,50} = 0,0100 \text{ L}$$

Ainsi, le volume de solution mère à prélever est  $V_0 = 0,0100 \text{ L} = 10,0 \text{ mL}$ .

**2.8** N° 11 p. 96 – Mode opératoire

Mode opératoire :

1. Enfiler blouse, lunettes et gants (la solution de vinaigre est corrosive) ;
2. Verser la solution mère (le vinaigre) dans un bécher (ne pas prélever directement dans le flacon) ;
3. À l'aide d'une pipette jaugée de volume  $V_0 = 5,0 \text{ mL}$ , munie d'un pipetteur, prélever ce volume ;
4. Verser ce prélèvement dans une fiole jaugée de volume  $V = 250,0 \text{ mL}$  ;
5. Ajouter de l'eau distillée jusqu'au trois-quart, boucher, agiter ;
6. Continuer l'ajout d'eau distillée, goutte-à-goutte si nécessaire, jusqu'à atteindre le trait de jauge ;
7. Boucher la fiole, agiter : la solution fille est prête.

**2.9** N° 12 p. 96 – Sirop de sucre

On cherche la concentration de solution fille obtenue. La formule du cours donnant la concentration de la solution fille est :

$$t_m \times V_m = t_f \times V_f \quad \Leftrightarrow \quad t_f = \frac{t_m \times V_m}{V_f}$$

Adaptons la formule du cours : la concentration massique de la solution mère est notée  $c_m$  au lieu de  $t_m$  :

$$c_f = \frac{c_m \times V_m}{V_f}$$

$$\text{mère} \left\{ \begin{array}{l} c_m \\ V_m \end{array} \right. \longrightarrow \text{fille} \left\{ \begin{array}{l} c_f \\ V_f \end{array} \right.$$

Convertissons le volume de solution mère des millilitres au litre :  $V_m = 200 \text{ mL} = 0,200 \text{ L}$ .

Application numérique :

$$c_f = \frac{17,1 \times 0,200}{1,0} = 3,42 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$$

## 2 Formulation d'un médicament

Qu'est-ce que la formulation d'un médicament ? Quelle est son utilité ?

### Doc. 1 – Définitions

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs **principe(s) actif(s)** possédant des effets thérapeutiques. Il contient aussi des **excipients**, espèces chimiques généralement sans effet physiologique.

Par exemple, le lactose est un excipient souvent utilisé, car il permet d'obtenir un volume de poudre suffisant pour fabriquer un comprimé de taille convenable. Il est dit à effet notoire, car il n'est pas sans effet : certaines personnes ne peuvent pas le digérer.

### Doc. 2 – Formulation d'un médicament

« L'une des étapes essentielles dans la conception d'un médicament est sa préparation ou "**formulation**". Celle-ci est destinée à accompagner le principe actif d'un excipient pour le rendre stable et le délivrer là où il est censé agir. Les chimistes cherchent ainsi à découvrir quelle est la meilleure forme de préparation et d'administration du médicament. »

« Une nouvelle stratégie pour concevoir des médicaments », Journal du CNRS du 4 décembre 2007.

a. Quel est le principe actif des médicaments du doc. 3 ?

Compétence S'approprier : Mobiliser ses connaissances ; extraire l'information utile.

.....

b. Quel est le mode d'administration de chacun de ces médicaments ?

Compétence Analyser : Exploiter des informations.

.....

.....

.....

.....

### Doc. 3 – Quelques médicaments antidiarrhéiques

Voici quatre extraits de notices.

L'Imodium, médicament mis au point le premier et protégé par brevet, est appelé médicaments *princeps*. Il existe sous deux formes. Les autres médicaments sont des **génériques** fabriqués à l'expiration du brevet : ils n'ont pas nécessité les mêmes études de développement et sont souvent moins chers.

IMODIUM	Par gélule
Lopéramide chlorhydrate	2 mg
Lactose	+

**Excipients** : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune, bleu patenté V.

LOPÉRAMIDE BIOGARAN	Par gélule
Lopéramide chlorhydrate	2 mg
Lactose	159 mg

**Excipients** : amidon de riz, gélatine, lactose monohydrate, magnésium stéarate, talc, titane dioxyde.

IMODIUM	Solution buvable
Lopéramide chlorhydrate	0,2 mg par mL

**Excipients** : glycérol, saccharine sodique, rouge cochenille A (E 124), acide citrique monohydraté, eau purifiée. Conservateurs : parahydroxybenzoates de méthyle (E 218) et de propyle (E 216). Arômes artificiels.

LOPÉRAMIDE ZYDUS	Par gélule
Lopéramide chlorhydrate	2 mg
Lactose	+

**Excipients** : lactose monohydrate, titane dioxyde.

c. La forme buvable est destinée aux enfants. Quel est son intérêt ?

Compétence Valider : Faire preuve d'esprit critique.

.....

d. Quel est le rôle du lactose dans ces médicaments ? Pourquoi est-il mis en évidence dans leur notice (doc. 1 et 3) ?

Compétence Valider : Faire preuve d'esprit critique.

e. Commenter le nom des médicaments génériques.

Compétence Communiquer : Rédiger une réponse.

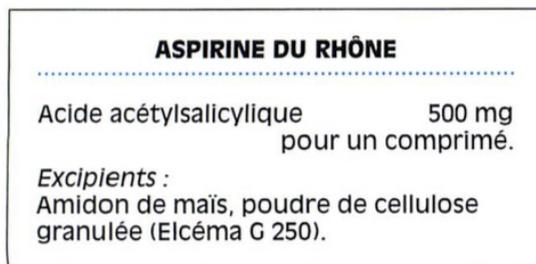
f. En quoi diffèrent un médicament *princeps* et un médicament *générique* ?

Compétence Valider : Faire preuve d'esprit critique.

## 2.1 Bilan : qu'est-ce que la formulation d'un médicament ?

La ..... d'un médicament correspond au choix de sa forme d'administration, dite forme **galénique** (gélule, solution buvable, etc.), et à l'élaboration de sa composition.

Par exemple, dans l'aspirine, le principe actif est l'acide acétylsalicylique ; sa notice détaille sa formulation.



Un médicament est composé de plusieurs espèces chimiques :

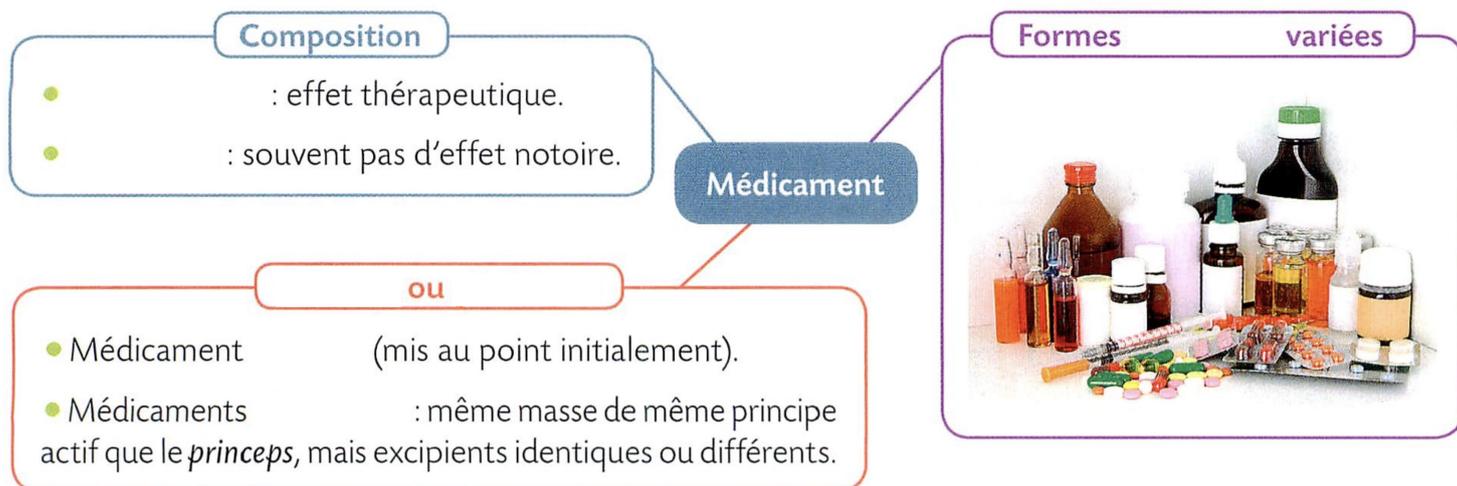
- un (ou des) ..... possédant des **effets thérapeutiques** ;
- des ..... , le plus souvent dépourvus d'effets. Ils permettent d'améliorer l'assimilation du médicament, sa tolérance, son goût, sa conservation, mais aussi d'en faciliter la préparation et la présentation.

Un médicament ..... est le médicament mis au point à l'origine et dont la composition est protégée par brevet pour 20 ans.

Lorsque le brevet passe dans le domaine public, d'autres laboratoires peuvent fabriquer des médicaments, dits .....

1

## 2.2 Résumé : formulation d'un médicament



## 3 Intérêt de la chimie de synthèse

Un médicament contient de nombreuses espèces chimiques. Comment sont-elles obtenues ?

### Doc. 1 – Naturel ou synthétique ?

- Une espèce chimique qui existe dans la nature est dite naturelle.
- Une espèce chimique fabriquée par l'homme est dite synthétique. Elle est dite artificielle lorsqu'elle n'existe pas dans la nature.

g. Quelles sont les utilisations du menthol (doc. 2) ?

Compétence S'appropriier : Extraire et exploiter des informations.

h. Le menthol est-il une molécule naturelle ou synthétique ? Est-ce une espèce artificielle ? Justifier (doc. 1 et 2).

Compétence S'appropriier : Extraire et exploiter des informations.

### Doc. 2 – Le menthol



Le menthol peut être extrait de la menthe ou obtenu par synthèse à partir du myrcène par exemple. Il est utilisé comme anesthésique local, désinfectant ou décongestionnant des voies respiratoires.

Comme beaucoup d'espèces naturelles employées couramment, la demande en menthol excède considérablement l'approvisionnement à partir des ressources naturelles. Ainsi, 400 tonnes de menthol sont synthétisées chaque année.

i. Pourquoi l'industrie chimique synthétise-t-elle le menthol (doc. 2) ?

## Doc. 3 – Recherche scientifique et mise au point d'anticoagulants



1937	1985	2003	2009
<p><b>Héparine</b></p> <p>Extraite des intestins de porcs ou des poumons de bœufs.</p> <p><i>Antidote*</i> : protamine.</p>	<p><b>Énoxaparine</b></p> <p>Synthétisé à partir de l'héparine. Plus facilement administrable que l'héparine.</p> <p><i>Pas d'antidote*</i>.</p>	<p><b>Fondaparinux / Idraparinux**</b></p> <p>Synthétiques. Moins allergisants que l'énoxaparine.</p> <p><i>Pas d'antidote*</i>.</p>	<p><b>Idrabiotaparinux**</b></p> <p>Synthétique. Aussi performant que l'idraparinoux.</p> <p><i>Antidote*</i> : avitidine.</p>

\* permet de stopper une éventuelle hémorragie due à l'anticoagulant ;  
 \*\* essais cliniques.

**j .** Qu'est-ce qu'un anticoagulant ? Pourquoi est-il important de disposer d'un antidote pour ce type de médicament (doc. 3) ?

Compétence S'approprier : Extraire et exploiter des informations.

.....

.....

**k .** Les espèces chimiques citées dans le doc. 3 sont-elles naturelles ou synthétiques ? Justifier. Lorsqu'elles sont synthétiques, préciser si elles sont artificielles ou non.

Compétence S'approprier : Organiser ses connaissances.

.....

.....

.....

.....

**l .** Le médicament Arixtra® contient du fondaparinux. Comment est appelé le fondaparinux dans ce médicament ?

Compétence S'approprier : Mobiliser ses connaissances.

.....

**m .** Rédiger une courte réponse argumentée présentant l'intérêt de la chimie de synthèse pour l'industrie pharmaceutique.

Compétence Communiquer : Rédiger une réponse argumentée.

.....

.....

.....

.....

### 3.1 Bilan : comment définir le caractère naturel ou synthétique d'une espèce chimique ?



La caféine est un stimulant psychotrope. Lorsqu'elle est extraite du café, elle est qualifiée d'espèce naturelle.

La **chimie de synthèse** permet de fabriquer, souvent à moindre coût, des espèces chimiques d'origine naturelle sans épuiser les ressources naturelles. Elle permet aussi de synthétiser de nouvelles espèces très performantes.

2 .....

.....

.....

.....

.....

### 3.2 Résumé : espèces chimiques naturelles ou de synthèse

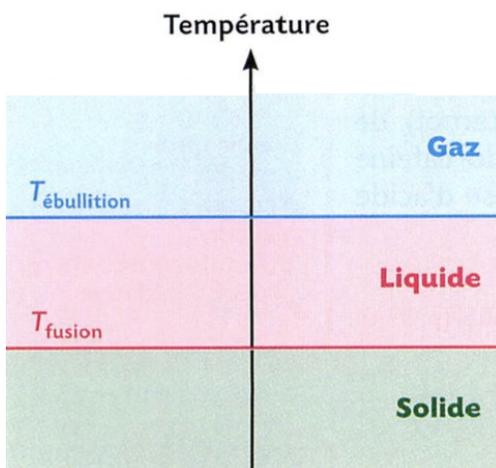


## 4 Comment caractériser une espèce chimique ?

Toute espèce chimique possède des caractéristiques physiques particulières permettant de l'identifier : densité ou masse volumique, température de fusion, couleur, etc.

### 4.1 Température de changement d'état

Voici les noms des différents états d'un corps pur. Les températures de changement d'état sont indiquées sur un axe vertical.



3 .....

.....

.....

.....

## 4.2 Masse volumique d'une espèce chimique

4 .....  
 .....  
 .....  
 .....

La masse volumique dépend de la température.

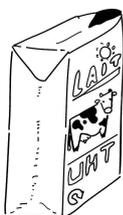
Dans le système international, la masse s'exprime en kg et le volume s'exprime en  $m^3$ . La masse volumique s'exprime donc en  $kgm^{-3}$ .

**n.** L'acétone est une espèce chimique utilisée pour fabriquer certains médicaments. Un volume égal à 2,00 L d'acétone pure a une masse de  $1,58 \times 10^3$  g. Calculer la masse volumique de l'acétone.

.....  
 .....

Cas particulier : la masse volumique de l'eau :

**Dimensions**      **Volume**      **Objet**



## 4.3 Densité d'une espèce chimique

Généralement, les étiquettes des flacons des produits chimiques solides ou liquides indiquent leur densité. Voici les densités de quelques espèces chimiques liquides ( $\ell$ ) ou solides (s) à 20 °C :

Espèce chimique	Densité $d$
Acétone ( $\ell$ )	0,78
Éthanol ( $\ell$ )	0,79
Dichlorométhane ( $\ell$ )	1,33
Aluminium (s)	2,70
Cuivre (s)	8,96
Platine (s)	21,45

5 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

**o.** À 20 °C, la masse volumique du corps pur cyclohexane est égale à  $779 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ . Calculer sa densité.

.....  
 .....