

1 Quelles sont les espèces chimiques contenues dans un médicament et comment les identifier ?

Doc. 1 – Différentes formes galéniques

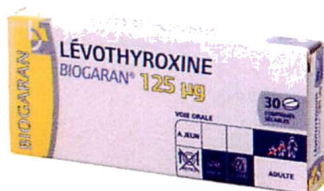


Lévothyrox 125 p cp
Lévothyroxine sodique 125 µg
Excipient(s) : lactose monohydrate, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose, sel de Na, magnésium stéarate.

L thyroxine Serb solution injectable p ampoule
Lévothyroxine sodique (DCI) 200 µg
Excipient(s) : hydroxyde de sodium qsp pH 10,5, eau ppi.



6 ampoules
L-THYROXINE SERB
0,2 mg / 1 mL
Solution injectable I.V. ou I.M.
Solution for I.V. or I.M. injection
Ampoule 1ml



Lévothyroxine Biogaran p cp
Lévothyroxine sodique 125 µg
Excipient(s) : cellulose microcristalline, hypromellose, magnésium stéarate, mannitol.

L thyroxine Serb solution buvable p goutte
Lévothyroxine sodique (DCI) 5 µg (150 µg/mL)
Excipient(s) : alcool éthylique à 95 % v/v, éther polyéthylène glycolique de l'huile de ricin, propylèneglycol.



Flacon compte-gouttes de 15 ml
Dropper bottle of 15 ml
L-THYROXINE SERB
150 µg/ml
Levothyroxine
Solution buvable en gouttes
Solution for oral drops

Doc. 2 – Une marge thérapeutique étroite

« La lévothyroxine est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation peut perturber l'équilibre thérapeutique. »

Extrait de la *Lettre aux professionnels de santé*, AFSSAPS, 20 mai 2010.

Questions

1. Quelles sont les différentes formes galéniques présentées ?

2. Quelle unité est utilisée pour indiquer la masse du principe actif ?

.....

3. a. Quel est le principe actif de ces médicaments (**doc. 1**) ? Est-il naturel ou synthétique ?

.....

b. Proposer une méthode permettant d'identifier ce principe actif.

.....

4. a. Quel est le médicament *princeps* ? Quels sont les médicaments génériques (**doc. 1**) ?

.....

b. En quoi diffèrent ces médicaments ?

.....

5. Quel nombre de gouttes de solution buvable apporte la même masse de principe actif qu'un comprimé de Lévothyrox 125[®] ?

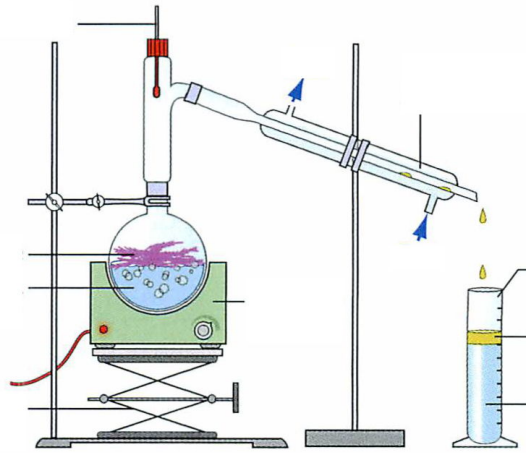
.....

6. En août 2013, une pénurie de Lévothyrox[®] a eu lieu. Pourquoi n'a-t-on pas pu le remplacer par les génériques correspondants (**doc. 1 et 2**) ? Proposer une explication.

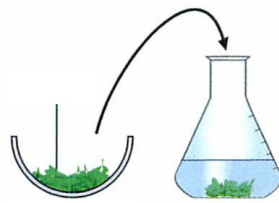
2 Bilan sur les extractions (chapitre 6)

Quelques techniques d'extraction et de séparation

Les espèces volatiles, très peu solubles dans l'eau à l'état liquide, sont extraites à la vapeur d'eau.



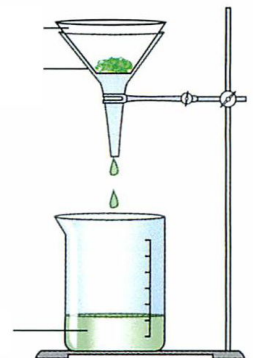
L'espèce chimique est extraite par un solvant dans lequel elle est très soluble.



Exemples :

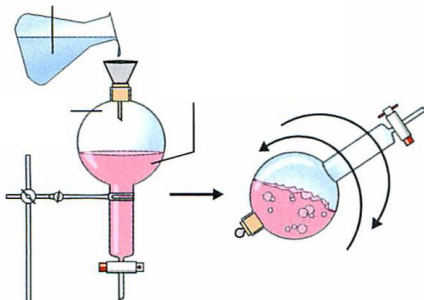
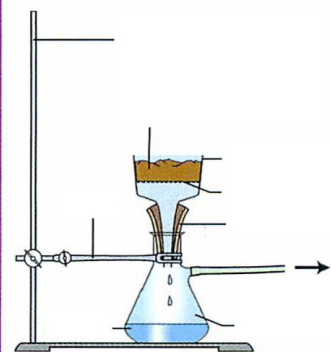
- (dans un solvant froid)
- (dans un solvant chaud)
- (plante dans solvant porté à ébullition)

● Filtration simple



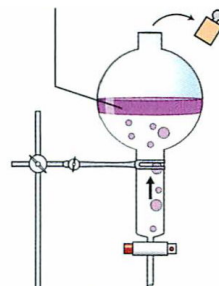
● Filtration sous pression réduite

(plus rapide et plus efficace que la filtration simple)



Ajout du solvant d'extraction

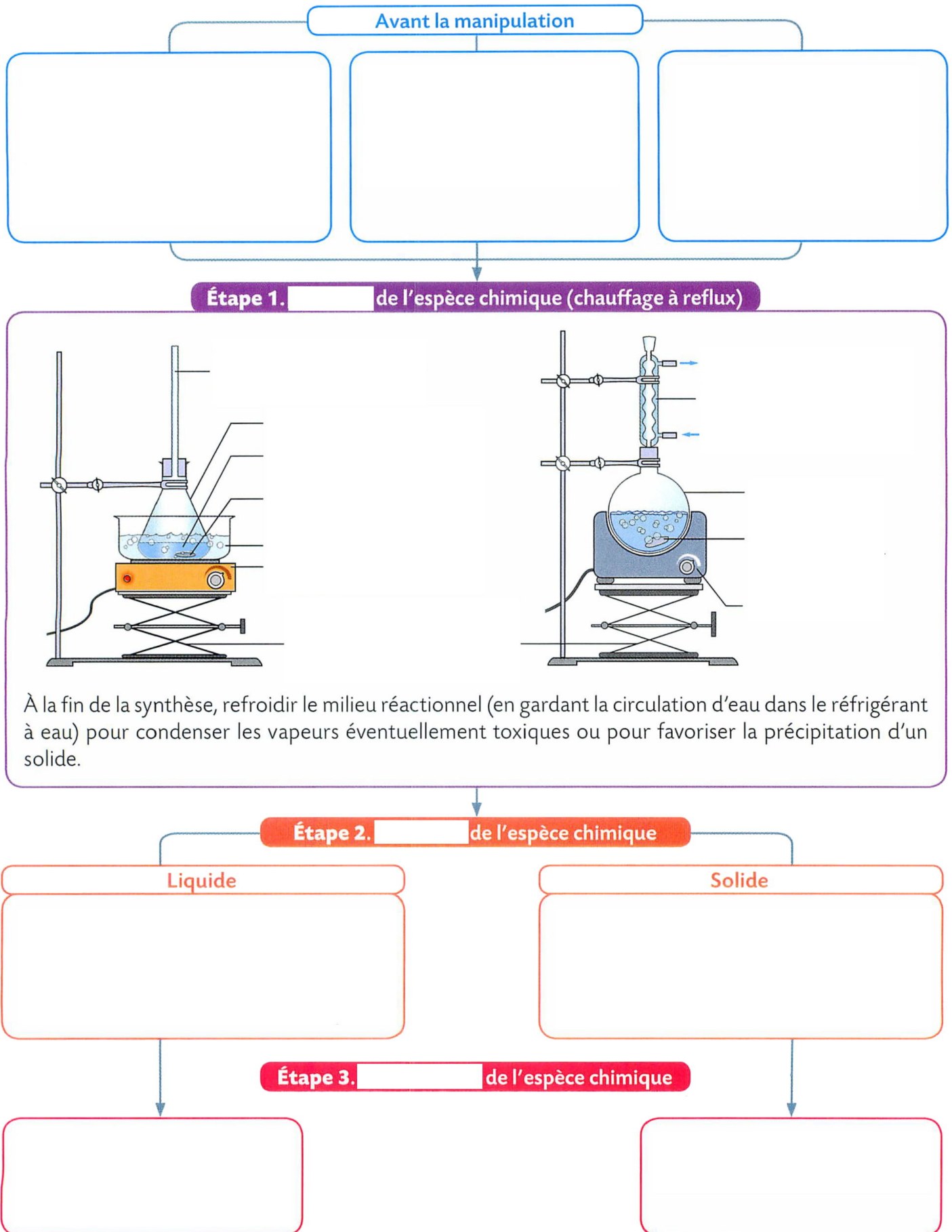
Agitation et dégazage



Décantation

3 Bilan sur les synthèses (chapitre 7)

La **synthèse** est la préparation d'une espèce chimique à partir de réactifs. Elle se déroule en trois étapes.



4 Correction des exercices du chapitre 7

7.1 N° 3 p. 52 – Définir une synthèse

- Une synthèse consiste à réaliser une réaction chimique entre des réactifs afin d'obtenir un ou des produits recherchés.
- Oui.

7.2 N° 5 p. 52 – Naturel ou synthétique ?

- Aspirine : synthétique, artificiel ;
- Extrait naturel de vanille : naturel ;
- Malachite (un minéral) : naturel ;
- Aspartame : synthétique, artificiel ;
- Nylon : synthétique ;
- Acétate de linalyle : naturel.

7.3 N° 11 p. 53 – Proportionnalité

Données : consommation de 4560 kg chaque heure ;

Extraction de 23 kg d'écorce d'un seul saule abattu ;

50 g d'écorce conduit à 5 g d'aspirine, donc 23 kg d'écorce conduit à 2,3 kg d'aspirine ;

Chaque heure, il faudrait donc abattre :

$$\frac{4560}{2,3} = 1983 \text{ saules}$$

La synthèse industrielle à partir du pétrole permet de s'affranchir de son extraction à partir du saule, et donc permet d'obtenir l'acide salicylique en plus grande quantité, à moindre coût.

7.4 N° 15 p. 55 – Aspartame contre saccharose

L'aspartame n'a aucune influence sur la glycémie (quatrième colonne du tableau), cet édulcorant est donc tout-à-fait adapté aux diabètes. De plus, à apport calorique identique, son pouvoir sucrant est bien supérieur.

7.5 N° 10 p. 53 – Montage

Pour un chauffage à reflux, il faut prévoir un réfrigérant, par exemple ici un réfrigérant à eau : montages (a), (b) ou (d).

Le réfrigérant à eau doit être correctement alimenté en eau, avec une entrée d'eau en bas et une sortie d'eau en haut : montages (a) ou (b).

De plus, un support élévateur permet si besoin d'arrêter le chauffage et de placer en lieu du chauffe-ballon un bain de glace, par exemple pour stopper une réaction qui s'emballerait : montage (a).

7.6 N° 17 p. 55 – Paracétamol

- La première étape de la synthèse est la transformation chimique proprement dite, lorsque les réactifs sont mis en présence, et chauffés à reflux jusqu'à obtention du produit recherché.

La deuxième étape de cette synthèse est la cristallisation du paracétamol lorsque l'on refroidit brutalement (avec un bain de glace) le mélange réactionnel dans lequel il s'est formé.

- Avant d'être versé dans le ballon, le paraaminophénol est un solide. En effet, le tableau des données physico-chimiques indique que sa température de fusion est de 187 °C, donc il est bien solide à l'ambiante 20 °C. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le protocole indique que ce réactif doit être pesé à la balance.

- Le paracétamol formé lors de cette synthèse est dissous dans l'eau (l'eau est le solvant de la synthèse, 30 mL d'eau ayant été ajouté au début avec les réactifs). En effet, le tableau des données physico-chimiques indique que la solubilité du paracétamol dans l'eau est de 25 g à 100 °C. Lorsque l'on a chauffé à reflux, on a chauffé jusqu'à ébullition de l'eau, liquide le plus volatil dans cette expérience. à la fin de la transformation chimique, en refroidissant brutalement le mélange obtenu, le paracétamol va précipiter car sa solubilité est bien plus faible dans l'eau froide (1 g à 0 °C) que dans l'eau chaude (25 g à 100 °C).

- Formule littérale donnant le rendement η d'une synthèse :

$$\eta = \frac{m_{\text{expérimentalement obtenue}}}{m_{\text{possible d'obtenir en théorie}}}$$

Ici on a obtenu 13,2 g de paracétamol, et le protocole indique une masse de 13,8 g dans un cas théorique parfait. Application numérique :

$$\eta = \frac{13,2}{13,8} = 0,96 = 96\%$$

7.7 N° 19 p. 56 – Phéromone

Liste du matériel nécessaire : support élévateur, chauffe-ballon, ballon de 100 mL, réfrigérant à eau, pince et pinces, éprouvette de 25 mL, éprouvette de 10 mL, balance, spatule, sabot ou coupelle de pesée, ampoule à décanter sur son anneau (son support), entonnoir, bécher de 100 mL, erlenmeyer de 100 mL avec bouchon.

Liste des solutions et solides nécessaires : acide éthanoïque, 3-méthylbutan-1-ol, acide sulfurique, grains de pierre ponce, éther diéthylique.

Protocole :

— Transformation chimique : dans un ballon, introduire 22 g de 3-méthylbutan-1-ol. Y ajouter 14 mL d'acide éthanoïque et 1 mL d'acide sulfurique puis quelques grains de pierre ponce. Munir le ballon d'un réfrigérant à eau. Le placer dans un chauffe-ballon posé sur un support élévateur. Sécuriser le montage au reflux à l'aide de pinces. Porter le

mélange réactionnel à ébullition.

- Traitement : arrêter le chauffage et laisser refroidir le contenu du ballon à température ambiante. Le transvaser dans une ampoule à décanter. Procéder à l'extraction de l'espèce synthétisée grâce à de l'éther diéthylique. Séparer les deux phases et garder la phase organique dans l'ampoule à décanter.
- Identification : par son aspect (couleur, odeur), par la mesure de sa densité.

5 Exercices du chapitre 5

5.1 N° 4 p. 38 – Générique ou principes

5.2 N° 10 p. 39 – Identification

5.3 N° 11 p. 39 – Lire une notice

5.4 N° 14 p. 41 – Le Fervex

6 Révisions pour le devoir surveillé n° 3

Date	Intitulé du polycopié	Exercices donnés
Jeudi 28 septembre	Séance 5 Formulation 1	N° 4, 10, 11 et 14 p. 38 à 41
Lundi 6 novembre	Séance 6 Extraction et séparation de principes actifs 1	
Jeudi 9 novembre	Séance 6 Extraction et séparation de principes actifs 2	N° 1, 7, 8, 13 et 14 p. 22 à 23
Lundi 13 novembre	Séance 6 Extraction et séparation de principes actifs 3	N° 20, 21 et 22 p. 25
Jeudi 16 novembre	Séance 7 Synthèse d'espèces chimiques 1	N° 3, 5, 11 et 15 p. 52 à 55
Lundi 20 novembre	Séance 7 Synthèse d'espèces chimiques 2	N° 10, 17 et 19 p. 53 à 56
Jeudi 23 novembre	Séance 7 Synthèse d'espèces chimiques 3	