

La composition des médicaments



Lien vers le site

Près de 70% des médicaments sont d'origine végétal : c'est le cas du Taxol, un médicament anticancéreux, dont le principe actif, le paclitaxel, est une espèce chimique extraite de l'écorce de l'if pacifique.

1) Lire une notice de médicament :

→ activité de découverte : La notice d'un médicament

Les notices des médicaments

Depuis 2009, la loi incite les médecins à prescrire des médicaments génériques, et non plus ceux dits « de référence ». Ces deux types de médicaments sont-ils identiques ?

Analyse de documents

Lorsque le brevet d'un médicament dit « princeps » expire, il devient possible pour tous les laboratoires de produire et de commercialiser une copie de ce médicament contenant le même principe actif : c'est ce qu'on appelle un « médicament générique ». On donne, ci-dessous, des extraits des notices de trois médicaments fréquemment prescrits pour soigner les troubles cardio-vasculaires.

A. Clopix (médicament princeps)

Prix
44,82 €



Composition

Clopidogrel 75 mg sous forme d'hydrogénosulfate de clopidogrel.

Excipients : mannitol (E 421), macrogol 6 000, lactose, E 171, cire de carnauba.

Laboratoire Santix.

B. Clopidogrel Santix (médicament générique)

Prix
25,75 €



Composition

Clopidogrel 75 mg par comprimé sous forme de clopidogrel bésilate.

Excipients : mannitol, macrogol, lactose, titane dioxyde, cire de carnauba.

Laboratoire Santix.

C. Clopidogrel Pharmo (médicament générique)

Prix
32,25 €



Composition

Clopidogrel 75 mg sous forme d'hydrogénosulfate de clopidogrel.

Excipients : amidon prégélatinisé, acide stéarique, E903, lactose monohydrate, titane dioxyde.

Laboratoire Pharmo.

Pistes de réflexion

1 Quelle espèce chimique apparaît sous le même nom dans les trois notices et sur les trois boîtes ? C'est le principe actif de ces trois médicaments.

2 Que sont les excipients dans un médicament ?

3 a. Le Clopix et le Clopidogrel Santix sont fabriqués par le même laboratoire. Y a-t-il une différence entre ces médicaments ?

b. Quel peut être l'intérêt du laboratoire de proposer ces deux médicaments ?

4 a. Y a-t-il des différences entre le Clopix et le Clopidogrel Pharmo ? Si oui, lesquelles ?

b. Pensez-vous que ces différences puissent avoir des conséquences pour les patients ?

5 **B2I** Rechercher, éventuellement sur Internet, la signification de l'acronyme DCI pour les médicaments. Quel peut être l'intérêt de la DCI ?

Pour conclure

6 Quel peut être l'avantage d'acheter un médicament générique plutôt qu'un médicament princeps ? Peut-il y avoir des inconvénients ?

- 1) C'est le clopidogrel
- 2) Les excipients sont sans intérêts thérapeutiques, ils facilitent l'administration, la conservation.
- 3) Ils ne sont sous la même forme, les excipients ne sont pas identiques.
- 4) Ils n'ont pas les mêmes excipients

Observation et Interprétation :

* Composition des médicaments :

Tout médicament se compose de 2 types de substances :

- une ou plusieurs substance(s) dont l'intérêt thérapeutique a été démontré : c'est la substance active (=principe actif). Chaque substance active est connue sous sa dénomination commune internationale (DCI), valable dans un grand nombre de langues ;
- une ou plusieurs substance(s), sans intérêts thérapeutiques, mais incorporer à un médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme : ce sont les excipients.

* Notice et boîte de médicament :

Pour une même substance active, les excipients et la forme galénique d'un médicament, c'est à dire son aspect physique (gélules, comprimés, suppositoires, etc.), peuvent varier

Ces informations, ainsi que la **posologie**, la substance active ou les risques particuliers sont impérativement portés sur la notice et/ou sur la boîte du médicament.

● **Médicaments princeps et générique** > **Activité 1**

Un **médicament princeps** (ou **médicament de référence**) est un médicament mis au point par un laboratoire qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet : d'autres laboratoires ont dès lors le droit de produire des **médicaments génériques** contenant la même substance active.

Un médicament générique et un médicament princeps contiennent un **même principe actif**, mais peuvent différer par leurs excipients et leur forme galénique.

Conclusion :

- Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs et de divers excipients.
- Un médicament générique et un médicament princeps contiennent un même principe actif, mais se différencient par leurs excipients et leurs formes galéniques

Posologie : Dose et rythme auxquels le médicament doit être administré au patient.

2) Caractéristiques et identification d'une espèce chimique :

1) Séparation et identification d'une espèce chimique :

→ voir fiche T.P. : « Identification d'une espèce chimique à l'aide d'une CCM »

La chromatographie sur couche mince (CCM) :

La CCM permet de séparer et d'identifier des espèces chimiques présentes dans les mélanges liquides homogènes.

Pour réaliser une CCM, on utilise un support constitué d'une couche mince de matériau absorbant (plaque de silice par ex) et un éluant qui entraîne les différents constituants du mélange. La plaque obtenue à la fin s'appelle un chromatogramme. (→ voir T.P. CCM)

Pour un éluant et un support identiques, une espèce chimique migre tjrs à la même vitesse : on peut donc l'identifier par comparaison avec la tache donnée par un échantillon témoin ou par le calcul de son rapport frontal.

Pour un chromatogramme donné, le rapport frontal R d'une espèce chimique est :

$$R = h/H$$

Avec h , distance parcourue par l'espèce chimique et H distance parcourue par l'éluant.

Remarque : h et H doivent être dans les même unités et R est sans unité.

Conclusion :

Lors d'une chromatographie sur couche mince (CCM), la hauteur des taches permet d'identifier les espèces chimiques par comparaison avec la hauteur de taches d'échantillons témoins.

Le rapport frontal s'obtient en divisant la hauteur h parcourut par l'espèce chimique par la hauteur H parcourut par le solvant ainsi $R=h/H$. C'est une grandeur sans unité qui dépend du solvant et du support fixe utilisés.

2) Les caractéristiques d'une espèce chimique :

Pour caractériser ou identifier les espèces chimiques, présentes par exemple dans les médicaments, les chimistes disposent de différentes méthodes.

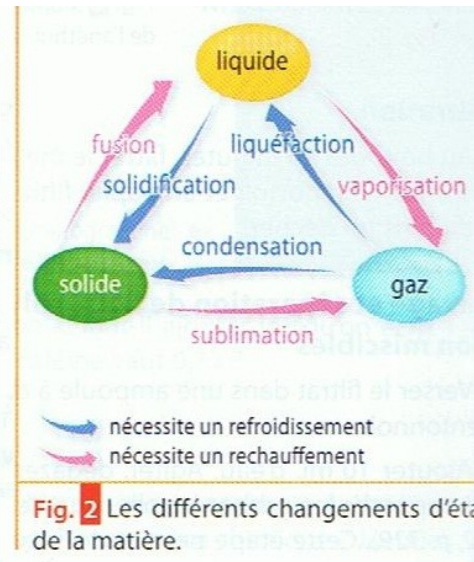
● Température de changement d'état

La matière existe sous différents états : **solide**, **liquide** et **gazeux**. On appelle **changement d'état** la transformation physique qui correspond au passage d'un état à un autre (Fig. 2).

La **température d'ébullition** d'une espèce chimique est la température à laquelle cette espèce passe de l'état liquide à l'état gazeux, lors de la vaporisation.

Sous une pression donnée, l'ébullition d'un **corps pur** se fait à une température constante, caractéristique de ce corps.

De même, la **température de fusion** correspond au passage de l'état solide à l'état liquide. Elle peut être déterminée à l'aide d'un banc Kofler, un instrument constitué d'une plaque en métal chauffée dont la température varie d'un bout à l'autre. Le solide est déplacé progressivement à partir du point le moins chaud. Le point de la plaque où le solide commence à fondre permet de repérer la température de fusion



● Solubilité

On appelle **solvant** une espèce chimique dans laquelle on peut dissoudre d'autres espèces chimiques, appelées **solutés**. L'ensemble ainsi formé s'appelle une **solution**.

La **solubilité** d'une espèce chimique est la masse maximale (en g) de cette espèce que l'on peut dissoudre dans un litre de solution. Elle s'exprime en gramme par litre ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$).

Exemple

La solubilité dans l'eau du chlorure de sodium à 20°C est de $360 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$.

● Masse volumique

La **masse volumique** ρ d'une espèce chimique s'obtient en divisant la masse m d'un échantillon contenant cette espèce par son volume V .

$$\rho = \frac{m}{V}$$

ρ , en kilogramme par mètre cube ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)

m , en kilogramme (kg)

V , en mètre cube (m^3)

Les masses volumiques sont souvent exprimées dans d'autres unités que celles du Système international, comme par exemple le gramme par litre ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) ou le kilogramme par litre ($\text{kg} \cdot \text{L}^{-1}$).

Exemples

La masse volumique de l'eau est de $1,0 \text{ kg} \cdot \text{L}^{-1}$.

Celle du cyclohexane est de $0,78 \text{ kg} \cdot \text{L}^{-1}$ ou $0,78 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Cette valeur peut être déterminée expérimentalement à l'aide d'une éprouvette graduée et d'une balance.

● Densité

La **densité** d d'une espèce chimique solide ou liquide s'obtient en divisant sa masse volumique ρ par celle de l'eau ρ_{eau} .

$$d = \frac{\rho}{\rho_{\text{eau}}}$$

Les deux masses volumiques doivent être exprimées dans la même unité. La densité est une grandeur sans unité.

Exemples

La densité de l'éthanol est de 0,8 ; celle du cyclohexane est de 0,78 et celle du plomb vaut 11.

Conclusion :

- Les caractéristiques physiques d'une espèce chimique constituent sa « carte d'identité » :

Grandeur	Température d'ébullition	Solubilité	Masse volumique ρ	Densité d
Définition	Température à laquelle l'espèce chimique passe de l'état liquide à l'état gazeux	Masse maximale de l'espèce que l'on peut dissoudre par L de solution	$\rho = m/V$ $M =$ masse de l'échantillon $V =$ volume occupé	$d = \rho/\rho_{\text{eau}}$ $\rho =$ masse volumique de l'espèce $\rho_{\text{eau}} =$ masse volumique de l'eau
Unité	°C ou en K	g/L ou kg/m ³	g/L ou kg/m ³	-

3) Séparation et extraction d'espèce chimiques :

1) Extraction par solvant :

→ activité : l'extraction du principe actif d'une plante

A. Un exemple d'extraction à des fins médicamenteuses

Le paludisme est une maladie infectieuse connue depuis l'Antiquité. Afin de lutter contre cette maladie souvent mortelle, les Incas consommaient de la poudre d'écorce d'un arbuste, le quinquina. Cette pratique fut introduite en Europe au milieu du XVII^e siècle. Cependant, l'amertume du quinquina et la variabilité de ses effets thérapeutiques en fonction des récoltes rendaient difficile son usage à grande échelle.

En 1820, les pharmaciens parisiens Pierre Joseph Pelletier et Joseph Caventou parvinrent à isoler la quinine, le principe actif présent dans le quinquina, à partir de l'écorce de l'arbuste. Ils organisèrent rapidement son extraction industrielle (Fig. 1), avec un rendement d'environ 8 %. En 1826, la production annuelle de quinine atteignait 12 tonnes.



Fig. 1 Récolte de quinquina en Amérique du Sud, 1900.

B. Quelques techniques d'extraction à partir de plantes

Il existe plusieurs techniques pour extraire le principe actif d'une plante. En voici quelques-unes.

Pour réaliser une infusion, on fait bouillir le solvant (généralement de l'eau) puis, dès le début de l'ébullition, on retire le récipient de la source de chaleur et l'on ajoute la quantité nécessaire de plante. On laisse ensuite infuser, puis l'on filtre. Cette technique est indiquée lorsqu'on utilise les parties fragiles du végétal, en particulier les fleurs.

Pour réaliser une décoction, on mélange les quantités requises de plante et de solvant, puis l'on chauffe jusqu'à

ébullition, et on laisse bouillir quelques instants. Le mélange est ensuite filtré après refroidissement. Cette technique permet une extraction plus complète que l'infusion, mais ne convient que pour les parties dures des plantes, comme les racines et les écorces.

La macération repose sur le même principe que l'infusion, mais le solvant (alcool, huile ou dichlorométhane, par exemple) est froid. Cette technique convient surtout pour les parties dures des plantes.

1 Pourquoi a-t-on cherché à extraire le principe actif du quinquina ?

2 Quelle masse d'écorce de quinquina était consommée, en 1826, pour une production de 12 tonnes de quinine ?

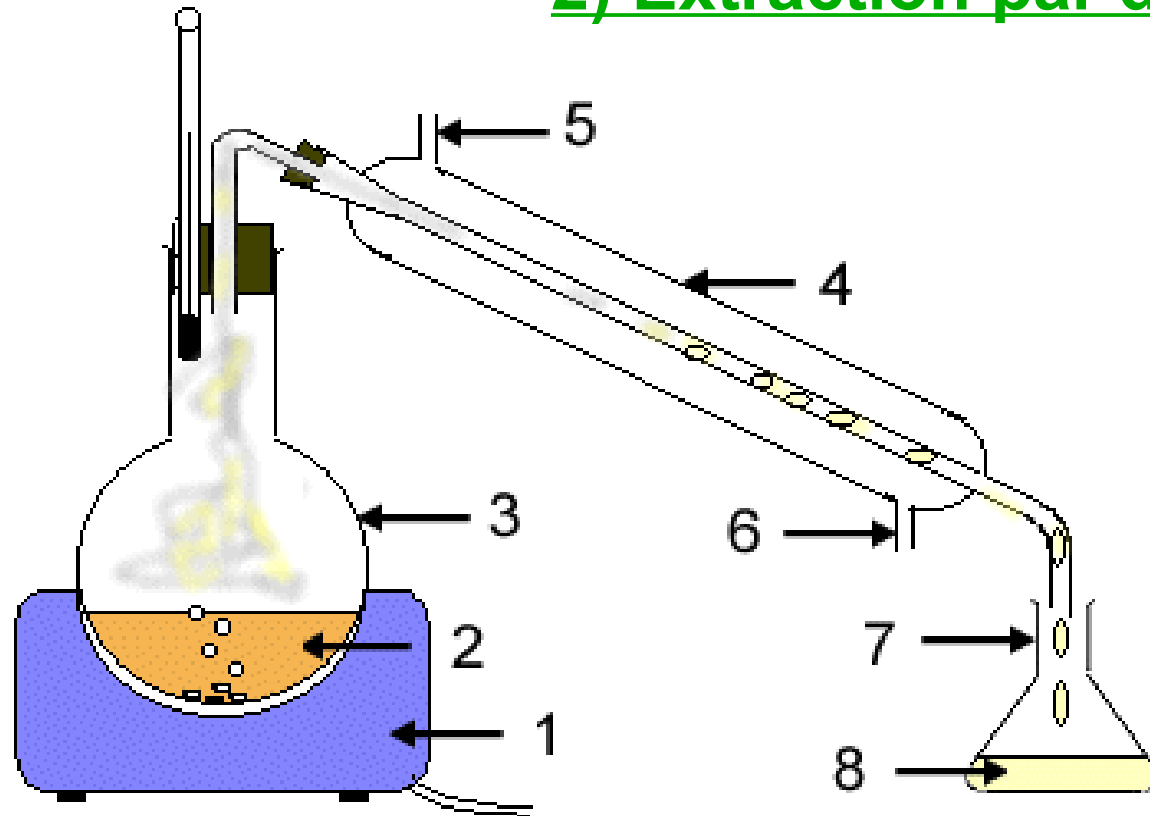
4 Parmi les trois techniques d'extraction citées dans le texte ci-dessus, laquelle (ou lesquelles) Pelletier et Caventou ont-ils pu utiliser pour extraire la quinine ? Justifier la réponse.

- 1) On a cherché à l'extraire car il combat le paludisme, une maladie mortelle
- 3) Ils ont utilisés soit la décoction ou soit la macération car ces 2 techniques conviennent pour les parties durs de la plante.

→ voir fiche T.P. : « extraction d'une huile essentielle »

Pour extraire une espèce chimique d'un mélange, on peut ajouter un solvant dans lequel la solubilité de l'espèce extraire est plus grande que dans le milieu d'origine. Le solvant ajouter et le mélange de départ ne doivent pas être miscibles (leur mélange n'est pas homogène) : on peut ainsi les séparer en utilisant une ampoule à décanter. En choisissant un solvant de faible température d'ébullition (volatile), on peut l'éliminer facilement et ainsi isoler la substance extraite.

2) Extraction par distillation :



1 → chauffe-ballon	2 → liquide à distiller	3 → ballon	4 → réfrigérant
5 → sortie d'eau tiède	6 → arrivée d'eau froide	7 → erlenmeyer	8 → distillat

Par chauffage, les liquides constituant le mélange s'évaporent successivement et sont condensés pour obtenir le distillat.

3) Extraction par filtration :

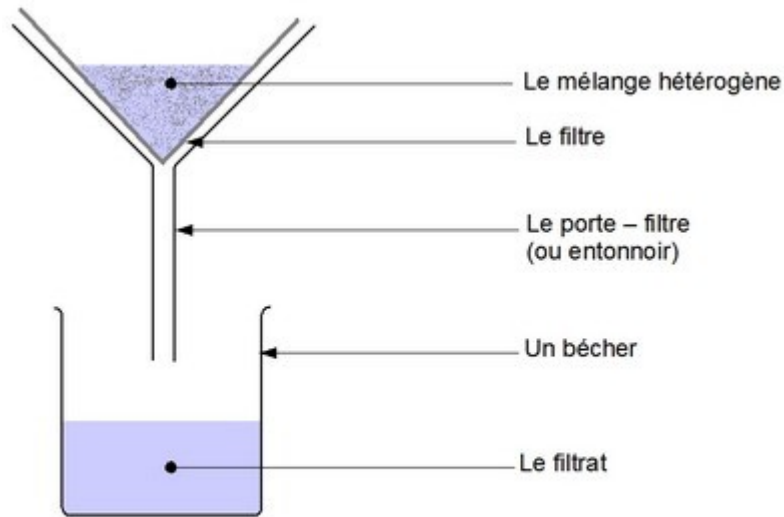
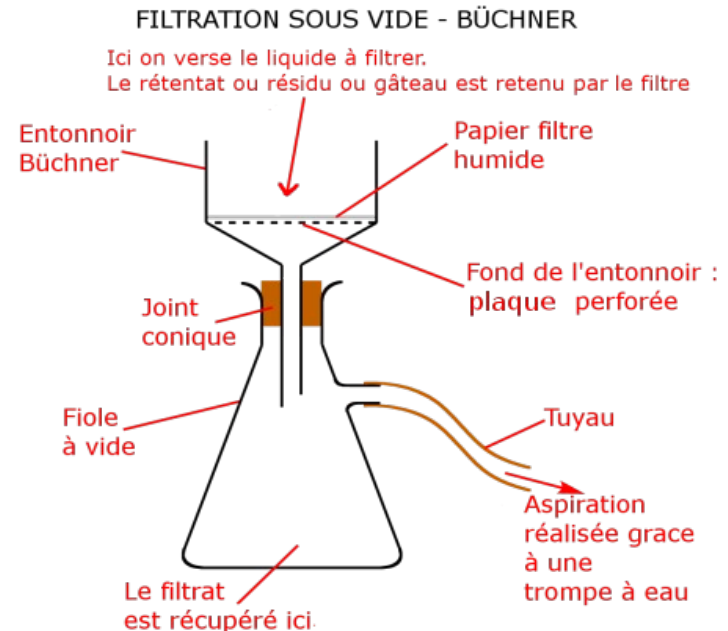


Schéma d'un montage de filtration



- Le liquide filtré est appelé filtrat, et le solide retenu par le filtre s'appelle résidu. Il existe 2 types de filtrations :
 - la filtration par gravité : on laisse filtrer sans rien faire
 - la filtration sous pression réduite : à l'aide d'un tuyau, on retire de la pression dans le l'erlenmeyer. Cette méthode est plus rapide et plus efficace que la précédente.

Conclusion :

Il existe 3 manières pour extraire une espèce chimique d'une autre :

- l'extraction par solvant : elle consiste à dissoudre l'espèce chimique recherché dans un solvant non miscible avec le milieu d'origine et volatil, de façon à pouvoir l'éliminer facilement.
- la distillation : elle consiste à séparer les constituants d'un liquide homogène dont les températures d'ébullitions sont différentes.
- la filtration : elle permet de séparer les constituants d'un mélange solide-liquide par passage à travers un milieu filtrant.

Conclusion du chapitre :

Un médicament est constitué d'un principe actif et de divers excipient. Il peut avoir une forme galénique différente.

Une espèce chimique se différencie d'une autre par : sa température d'ébullition, sa solubilité, sa masse volumique et sa densité.

La CCM est une technique de séparation et d'identification d'une espèce chimique. Chaque espèce chimique a un rapport frontal différent.

L'extraction par solvant, la distillation et la filtration sont des techniques qui permettent de séparer les espèces chimiques présentent dans un même mélange.

