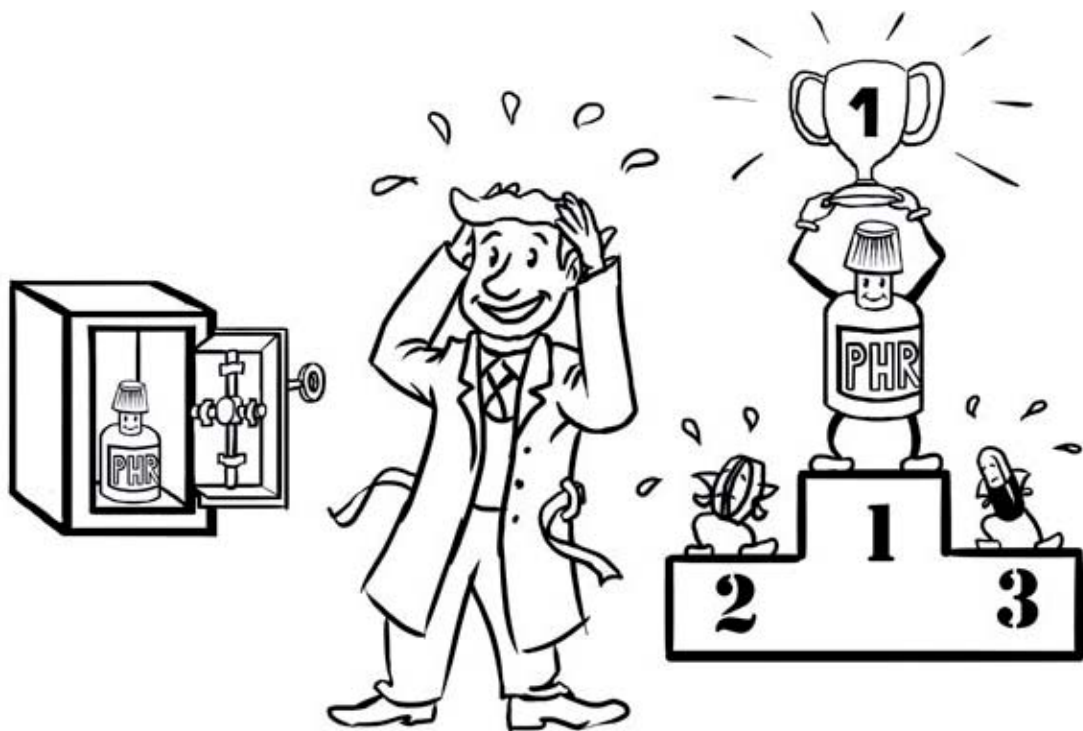


Comment les médicaments sont-ils mis au point ?

Participez à la recherche sur un médicament



Atelier d'expérimentation
Guide de l'élève

➔ Introduction



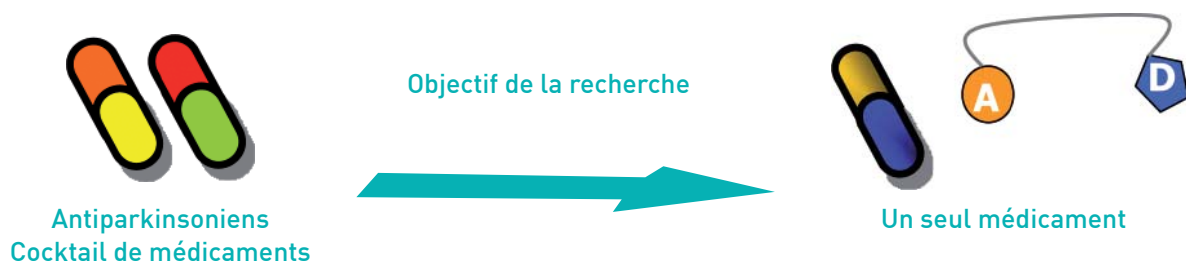
La découverte et la mise au point de médicaments passent par de nombreuses étapes. L'une des plus importantes est de trouver la molécule qui agit comme médicament et qui produit les moindres effets secondaires.

Des scientifiques de la plateforme de chimie combinatoire du Parc scientifique de Barcelone travaillent sur un nouveau médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson.

À l'heure actuelle, le traitement de la maladie de Parkinson consiste à fournir un cocktail de médicaments aux malades. Mais, outre l'inconfort de devoir prendre plusieurs médicaments, ce système d'administration produit de nombreux effets secondaires.

L'objectif de ce groupe de recherche est d'unir deux médicaments à l'aide d'une chaîne de molécules afin de former une seule molécule plus complexe permettant d'administrer un seul médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Pour mener à bien cette recherche, il faut d'abord disposer des médicaments ou molécules à unir. À cette fin, les scientifiques de la plateforme ont mis au point une série de réactions chimiques qui leur a permis d'obtenir le produit souhaité en laboratoire.

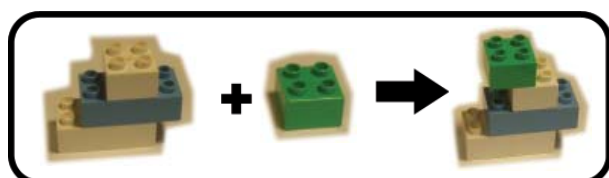


➔ Objectifs de l'atelier

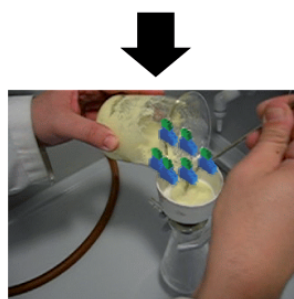
L'objectif de cet atelier d'expérimentation est de se familiariser avec la recherche réalisée dans un laboratoire de chimie consacré à la recherche sur de nouveaux médicaments. Vous participerez notamment à la synthèse de l'une de ces molécules utilisées dans la recherche sur un nouveau médicament contre la maladie de Parkinson.

➔ Organisation de l'atelier

L'atelier s'articule autour de trois étapes. Tout d'abord, on réalisera une réaction chimique (1), qui consiste à faire réagir la pyrimidone avec le nitrite de sodium. Ensuite, on isolera le produit (2) par filtration sous vide. Enfin, on caractérisera le produit obtenu (3) par chromatographie sur couche mince à l'aide d'une lampe à lumière ultraviolette afin de vérifier si le produit souhaité a bien été obtenu.



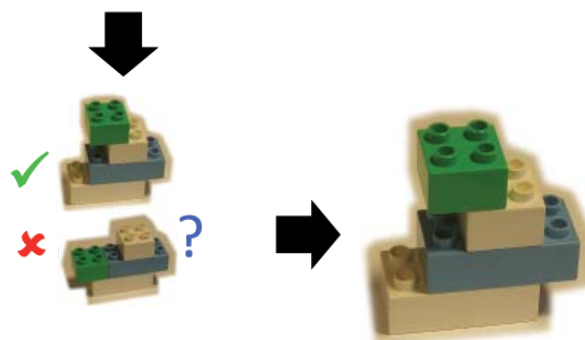
1. Réaction chimique



2. Isolement du produit par filtration



3. Caractérisation du produit par chromatographie

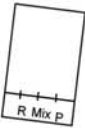


Cette réaction chimique ne constitue qu'une petite partie de l'ensemble du processus, mais elle est essentielle pour obtenir le produit souhaité.

Notes de laboratoire :

Dans un cahier de laboratoire, décrivez chaque étape que vous réalisez, ainsi que les changements que vous observez. Annotez également les résultats et les conclusions finales, comme le font les scientifiques dans leurs laboratoires.

➔ Équipement et matériel nécessaires

			
support	pinces et noix	ballon de réaction	fiole à vide
			
éprouvette	entonnoir	entonnoir Büchner	joint en caoutchouc
			
spatule	plateaux de pesage	ciseaux et pinces	capillaire en verre
			
noyau magnétique	bouchon	Papier-filtre	tubes Eppendorf (à l'usage exclusif du moniteur)
			
bécher	couche de silice	flacon en verre	flacon laveur
			
balance	agitateur	pompe à vide	lampe à lumière ultraviolette
Réactifs :			
			
Pyrimidone (toxique) *	Nitrite de sodium (toxique) *	Dissolution d'acide acétique à 42 % (corrosif) *	Solvants pour la chromatographie (toxique) *

* Voir les consignes de sécurité pour ces produits chimiques.

Autre matériel nécessaire: crayons, feutres, blouses de laboratoire, gants, lunettes de protection et conteneur de résidus

➔ Consignes de sécurité

Informez-vous

Repérez les éléments de sécurité du laboratoire ou de l'espace consacré à l'expérimentation (extincteurs, douches ou bain, sorties, etc.). Lisez attentivement les instructions avant de réaliser toute expérience. N'oubliez pas de lire les étiquettes de sécurité des réactifs et des appareils.

Utilisez une tenue adéquate

Gants, blouse et lunettes de protection.

Normes générales

Il est interdit de fumer, de manger ou de boire dans le laboratoire ou l'espace consacré à l'expérimentation. Lavez-vous les mains avant de quitter le laboratoire. Travaillez de façon ordonnée, proprement et sans hâte. Si vous renversez un produit, nettoyez-le immédiatement. Faites en sorte que le matériel soit toujours propre et rangé. N'utilisez jamais un équipement ou un appareil sans en connaître parfaitement le fonctionnement.

Manipulation du verre

Protégez vos mains lors de la manipulation du matériel en verre et faites attention à sa température ; le verre chaud ne se distingue pas du verre froid. N'utilisez pas de matériel en verre fissuré.

Produits chimiques

N'utilisez aucun flacon de réactif dont l'étiquette est manquante. Les produits chimiques ne doivent pas être sentis, inhalés, goûtés ou touchés. Ne pipettez jamais avec la bouche. Mettez des gants et lavez-vous souvent les mains si vous utilisez des produits toxiques ou corrosifs. N'approchez aucun flacon de réactif de la flamme. Ne chauffez aucun liquide inflammable. Transportez les bouteilles en les tenant par le culot, et jamais par le goulot.

Élimination des résidus

Déposez dans des conteneurs spéciaux et dûment identifiés : le verre cassé, les réactifs toxiques, nocifs ou nuisibles pour l'environnement, ainsi que les résidus biologiques. Ne jetez en aucun cas des résidus solides dans l'évier.

En cas d'accident, prévenez immédiatement le moniteur. - Rappelez-vous : si vous avez le moindre doute, consultez le moniteur.



Consignes spécifiques pour cet atelier

Lors de ces travaux pratiques, vous manipulerez des réactifs chimiques et des solvants organiques qui présentent les risques suivants :



Pyrimidone : toxique par ingestion et contact avec la peau.



Nitrite de sodium : risque d'incendie en contact avec des substances combustibles. Toxique par ingestion et contact avec la peau.



Acide acétique 42 % : l'acide acétique étant corrosif, évitez tout contact avec la peau et ne respirez pas les vapeurs.



Solvant A (ethyl acetate) : Facilement inflammable. Toxique par inhalation, ingestion et contact avec la peau. Irritation eyes.



Solvant B (méthanol) : toxique par inhalation, ingestion et contact avec la peau. Facilement inflammable.

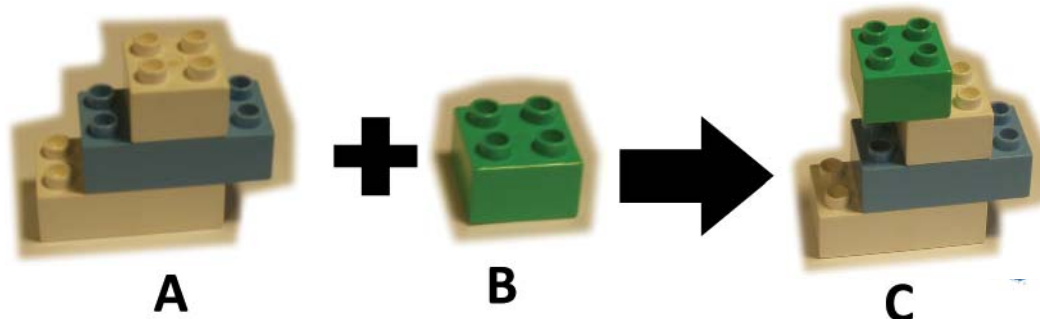
➔ Modes opératoires

1. La réaction chimique

La synthèse d'un médicament comprend plusieurs étapes. Chaque étape correspond à une réaction chimique qui est un processus au cours duquel une ou plusieurs substances (réactifs) subissent une transformation ou une combinaison pour former des substances différentes (produits).

Les réactions chimiques sont représentées par des équations chimiques, qui sont la représentation graphique du processus qui a lieu.

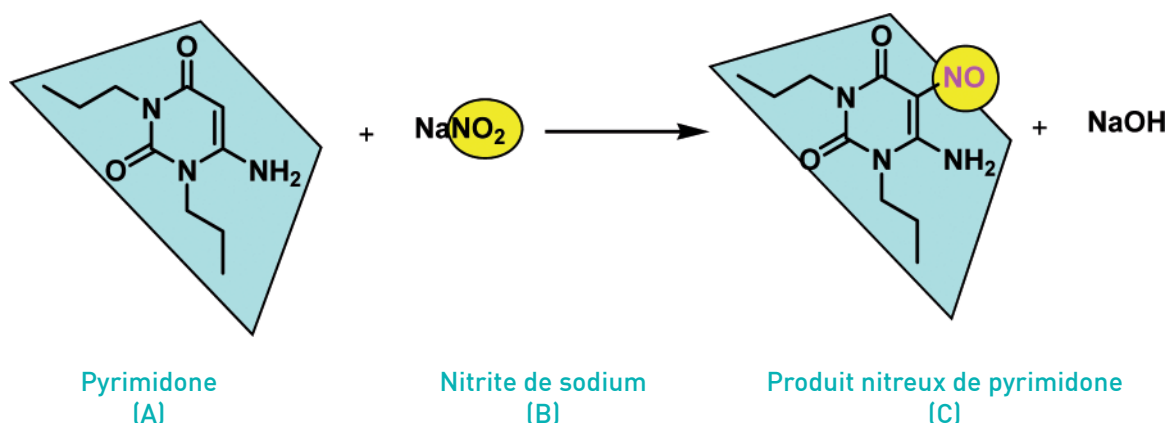
ÉQUATION CHIMIQUE : $A + B \rightarrow C$



Exemple : Anhydride acétique + acide salicylique ->

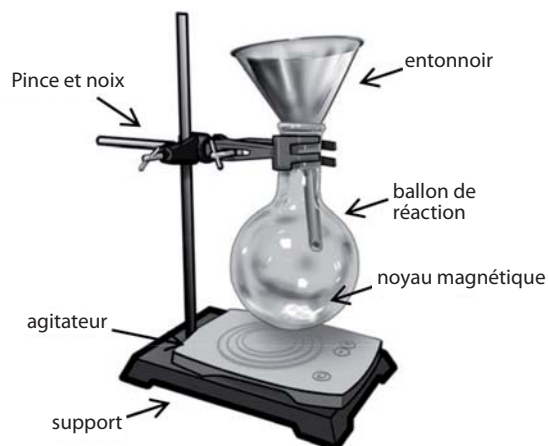


Dans la réaction chimique que vous réaliserez, la pyrimidone (A) réagira avec le nitrite de sodium (B) pour former le produit nitreux de pyrimidone (C).



Protocole pour la réaction chimique

- 1** Préparez le montage pour la réaction.

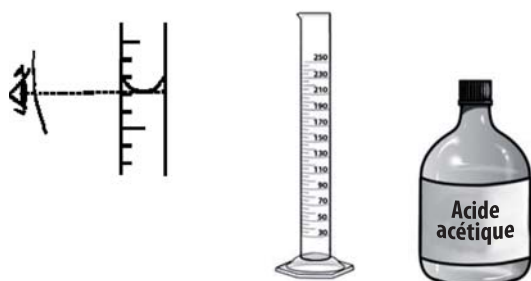


- 2** Pesez 1 g de pyrimidone de départ sur un plateau de pesage et ajoutez-le au ballon de réaction à l'aide de l'entonnoir.



- 3** Mesurez 50 ml de la dissolution aqueuse d'acide acétique à 42 %, en complétant comme illustré sur la figure.

ATTENTION ! NE RESPIREZ PAS LES VAPEURS !



- 4** Peu à peu, ajoutez la dissolution d'acide acétique de l'éprouvette au ballon contenant la pyrimidone à l'aide de l'entonnoir, puis mettez en marche l'agitateur.



- 5** Sur un autre plateau de pesage, pesez 0,49 g de nitrite de sodium (NaNO_2) et ajoutez-le peu à peu au ballon de réaction. Vous observerez immédiatement l'apparition d'un solide.



- 6** Laissez la réaction se produire à température ambiante avec l'agitation pendant 10 à 15 minutes, en couvrant le ballon de réaction.

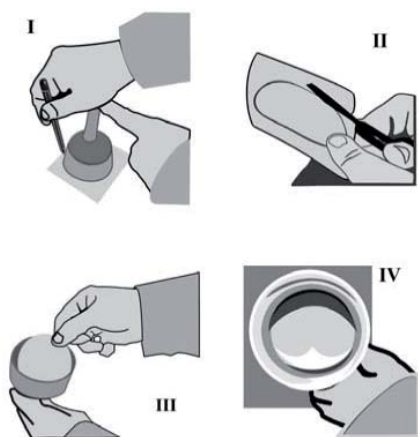


2. Isolement du produit par filtration

La filtration sous vide est une technique de séparation de mélanges solide-liquide. Le mélange est introduit dans un entonnoir plat avec un papier-filtre posé au fond. À l'aide d'une pompe à vide appliquée au fond de l'entonnoir, le mélange est aspiré, la partie solide restant attrapée entre les pores du filtre. Le reste du mélange traverse le filtre et se dépose au fond du récipient. Cette technique est plus rapide que la filtration habituelle par gravité et est indiquée lorsque cette dernière est très lente.

Protocole pour l'isolement du produit par filtration

- 1** Dessinez et découpez le filtre. Placez-le sur l'entonnoir Büchner, de façon qu'il ne touche pas les parois.



- 2** Fixez fermement la fiole à vide avec les pinces, puis mettez le joint en caoutchouc et l'entonnoir Büchner avec le filtre. Reliez la fiole à vide à la pompe à vide et mouillez le filtre avec un peu d'eau.



- 3** Versez délicatement le contenu du ballon dans l'entonnoir Büchner. Lavez bien le solide avec de l'eau distillée, puis laissez sécher à l'air libre (2 min)*.



- 4** Pesez le solide obtenu dans le flacon et annotez le poids.



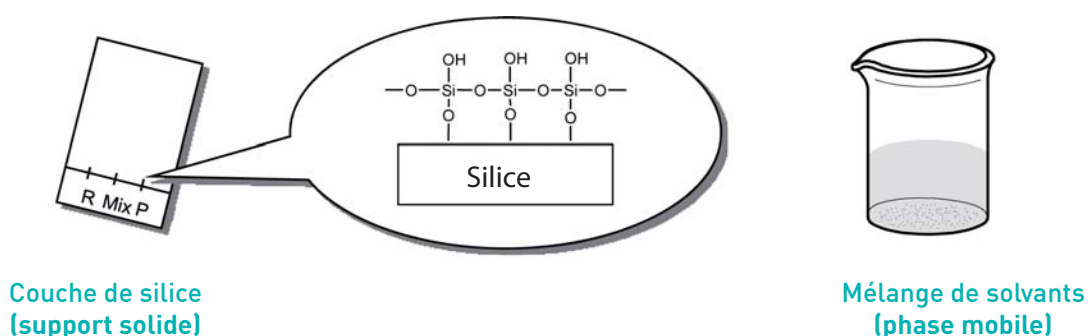
* REMARQUE : si le solide reste très humide, demandez au moniteur de le laver avec quelques gouttes d'acétone et laissez-le sécher un peu plus à l'air libre.

3. Caractérisation du produit par chromatographie sur couche mince

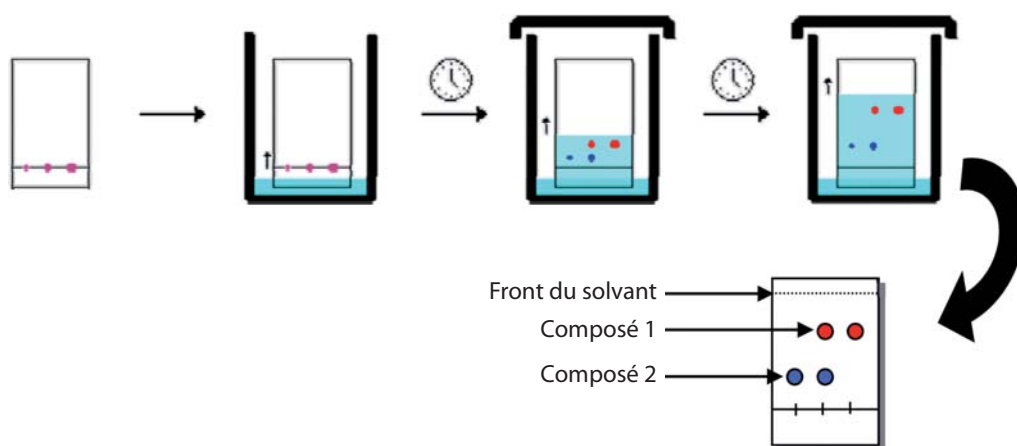
La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique de séparation très utilisée dans les laboratoires de chimie organique, car elle permet de :

- comparer des échantillons,
- faire le suivi d'une réaction,
- déterminer le degré de pureté d'un composé.

Cette technique utilise un support solide (la couche de silice) et une phase mobile (formée par un solvant ou un mélange de solvants).



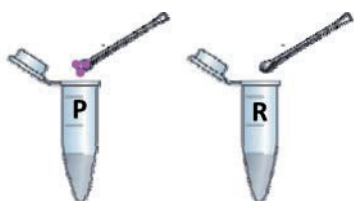
L'échantillon à examiner est déposé sur la couche de silice, dans laquelle il est absorbé, puis est introduit dans la phase mobile. La phase mobile monte par capillarité à travers le support solide qui contient les composants de l'échantillon. En raison de leur composition chimique différente, chaque composé a une affinité différente tant pour le support solide que pour le solvant, raison pour laquelle ils se déplacent à des vitesses différentes à travers la couche de silice. Par conséquent, chaque tache dans la couche de silice correspondra à un composé différent.



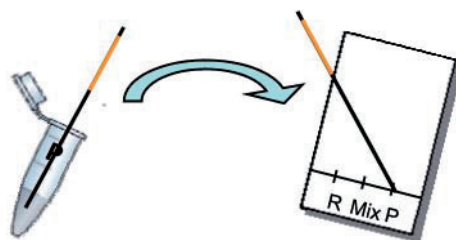
Cette technique permet de savoir si la réaction était terminée lorsqu'elle a été arrêtée et donne, en outre, une idée quantitative du degré de pureté du produit obtenu.

Protocole pour la caractérisation du produit par chromatographie sur couche mince

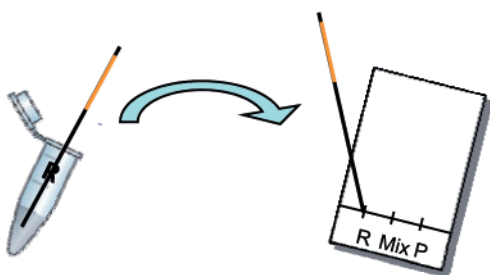
- 1** Dissolvez une petite quantité du produit obtenu (une pointe de spatule) avec de l'acétone dans un tube Eppendorf. Répétez l'opération avec la pyrimidone de départ.



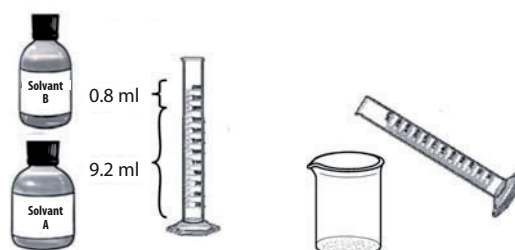
- 2** Introduisez le capillaire en verre dans la solution du produit. Ensuite, déposez le capillaire sur la marque de la couche mince (P) et au milieu (Mix), en faisant en sorte que la tache soit la plus petite possible.



- 3** Répétez l'opération avec la pyrimidone de départ (R et Mix).



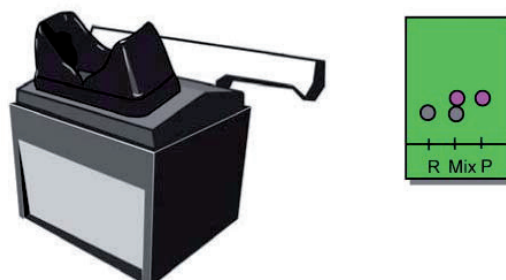
- 4** Préparez la phase mobile : dans une éprouvette de 10 ml, mesurez 9,2 ml du solvant A (ethyl acetate) et 0,8 ml du solvant B (méthanol). Versez le contenu dans le bécher, couvrez-le, puis agitez-le.



- 5** Introduisez délicatement la couche mince dans le bécher, mettez le couvercle et laissez le liquide monter par capillarité. Lorsque le front du solvant est à 0,5 cm de la partie supérieure de la plaque, sortez-la.



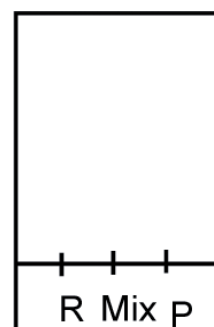
- 6** Observez le résultat de la couche mince avec la lumière ultraviolette. À l'aide d'un crayon, marquez les taches que vous identifiez.



➔ Résultats et discussion

Décrivez chaque étape que vous réalisez, ainsi que les changements que vous observez. Annotez également les résultats et les conclusions finales.

Qu'observez-vous avec la chromatographie ? Marquez sur le dessin ce que vous observez avec la lampe à UV.



Pensez-vous que votre produit est pur ? Pourquoi ?

Pensez-vous que la réaction était terminée lorsqu'elle a été arrêtée ? Pourquoi ?

➔ Informations supplémentaires

Pages Internet sur la maladie de Parkinson

Édition spéciale de Nature : Outlook Parkinson Disease

<http://www.nature.com/nature/outlook/parkinsons/index.html>

Fondation de l'acteur Michael J. Fox

<http://www.michaeljfox.org/index.cfm>

Films vidéos et didacticiels de la National Library of Medicine des États-Unis

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000755.htm>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/parkinsonsdisease/htm/index.htm>

Pages Internet sur les techniques utilisées dans cet atelier

Animation sur la chromatographie sur couche mince

<http://www3.wooster.edu/chemistry/analytical/gc/default.html>

Autres animations sur la chromatographie

http://en.wikipedia.org/wiki/Thin_layer_chromatography

http://www.shsu.edu/~chm_tgc/sounds/flashfiles/GC.swf

http://en.wikipedia.org/wiki/Gas_chromatography

Animations sur le potentiel de membrane, les synapses et les neurotransmetteurs

<http://outreach.mcb.harvard.edu/animations/actionpotential.swf>

http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072437316/student_view0/chapter45/animations.html#

<http://www.celanphy.science.ru.nl/Bruce%20web/Flash%20Movies.htm>

Financé :



Associés du projet :



UM&Asociados
Consultoría de Innovación y Desarrollo Empresarial

Coordonnateur