L'Act. Chim. (H) 1996,1, 27-39

Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie

Chapitre 6 : Médicaments (A - Questionnaire)

1 - Maladies et médicaments

1 - Définir

1.1 - Allopathie.

R : Médecine classique utilisant des médicaments produisant des effets contraires à ceux de la maladie.

1.2 - Chimiothérapie.

R : Traitement des maladies par des substances chimiques, notamment antibiotiques et anticancéreuses.

1.3 - Homéopathie.

R : Méthode thérapeutique qui consiste à traiter les maladies par des doses infinitésimales de produits capables (à plus fortes doses) de déterminer des symptômes identiques aux troubles que l'on veut supprimer (par opposition à l'allopathie).

1.4 - Phytothérapie.

R : Traitement de certaines affections par les plantes.

1.5 - Antipyrétique.

R : Qui combat la fièvre (fébrifuge, antithermique).

1.6 - Analgésique.

R : Qui diminue ou supprime la douleur.

Bordeaux, 1990

2 - Quel type de médicaments désigne-t-on sous le nom de médicaments étiologiques ?

R : Médicaments agissant sur la cause de la maladie par opposition aux médicaments symptomatiques qui empêchent ou atténuent seulement certaines de ses manifestations.

3 - Toute une sélection de médicaments essentiels nous est proposée à l'heure actuelle, avec des propriétés plus ou moins spécifiques. Associez le médicament et sa fonction.

A	**analgésique**	**1**	**éther**
B	**anti-infectieux**	**2**	**paracétamol**
C	**anticoagulant**	**3**	**pénicilline**
D	**diabète**	**4**	**héparine**
E	**antiscorbut**	**5**	**acide ascorbique**
F	**anesthésiant**	**6**	**insuline**

R : A 2 ; B 3 ; C 4 ; D 6 ; E 5 ; F 1.

4 - Associez le médicament et sa fonction thérapeutique :

A	**hypnotique**	**1**	**cortisone**
B	**analgésique**	**2**	**cyclosporine**
C	**anti-inflammatoire**	**3**	**streptomycine**
D	**antibiotique**	**4**	**benzodiazépine**
E	**prévention des rejets en cas de greffe**	**5**	**acide acétylsalicylique**

R : A 4 ; B 5 ; C 1 ; D 3 ; E 2.

5 - L'absorption ou le manque de certains corps peut provoquer de graves maladies ; que peuvent provoquer ou guérir des corps tels que :

A	**mercure**	**1**	**anthracnose**
B	**argent**	**2**	**saturnisme**
C	**vitamine C**	**3**	**argyrisme**
D	**charbon**	**4**	**scorbut**
E	**fer**	**5**	**diabète**
F	**insuline**	**6**	**silicose**
G	**iode**	**7**	**hydrargyrisme**
H	**plomb**	**8**	**sidérose**
I	**quartz**	**9**	**dysfonctionnement de la thyroïde**
J	**vitamine A**	**10**	**cécité**

R : A 7 ; B 3 ; C 4 ; D 1 ; E 8 ; F 5 ; G 9 ; H 2 ; I 6 ; J 10

(remarque : C, F, G et J sont employés dans la prévention ou le traitement de la maladie).

Toulouse, 1990 ;
Limoges, Pau, Aix-Marseille, Versailles,
Concours National, 1991

2 - Fabrication et contrôle des médicaments

1 - Fabrication de nouveaux médicaments

1.1 – Qu'appelle-t-on le screening ?

R : Il s'agit de la série d'essais pharmacologiques préliminaires pour tester l'action thérapeutique de nouveaux médicaments potentiels.

1.2 – Les médicaments utilisés actuellement se classent de la manière suivante (*figure 1*) :

Que signifie :

– Chiralité ?

R : Une molécule chirale est optiquement active, c'est-à-dire qu'elle fait dévier le plan de polarisation de la lumière ; elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.

– Énantiomère ?

* Extrait du 2e Recueil d'épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie (5e, 6e et 7e Olympiades). Début de la publication dans le n° 6 d'octobre-novembre 1995 de *L'Actualité Chimique*, p. 41-49.

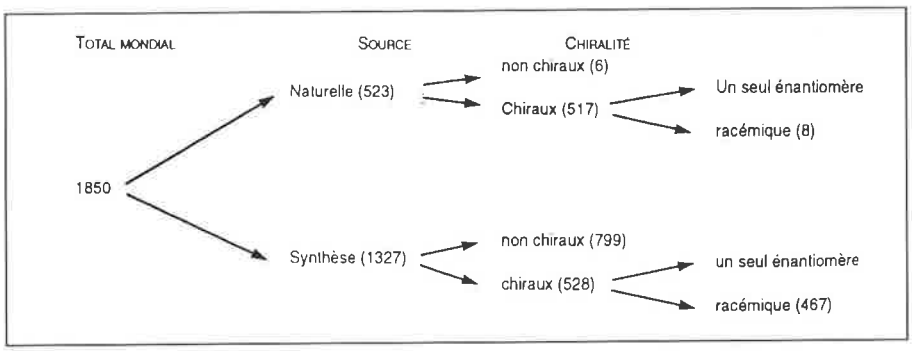


Figure 1 - **Classement des médicaments. Les nombres indiqués sont les nombres de principes actifs (*Informations Chimie*, juin 1990).**

R : 2 molécules sont énantiomères si elles sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables ; leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont opposés.

– Racémique ?

R : C'est un mélange équimolaire de 2 énantiomères ; il est optiquement inactif par compensation.

1.3 – En 1989, 20 nouvelles molécules actives sont apparues sur le marché (après l'année record de 1988 avec 47 molécules nouvelles). Parmi ces 20 médicaments, on trouve :

1.3.1 – Une hormone de croissance humaine, chaîne polypeptidique de 191 acides α aminés. Donner la formule générale d'un acide α aminé.

R : R—CHNH$_2$—COOH

1.3.2 – Un agent de contraste. Dans quel domaine de la médecine utilise-t-on un tel produit ?

R : En radiologie.

1.3.3 – Une céphalosporine. Cette molécule est-elle un :

– antifongique ?

– antidépresseur ?

– antihypertenseur ?

– antibiotique ?

R : Un antibiotique.

Clermont-Ferrand, 1990 ;
Rouen, Nancy, 1991

2 - La galénique

2.1 – Qu'est-ce que la galénique ?

R : C'est la mise en forme pharmaceutique d'un médicament comportant généralement l'addition aux principes actifs d'un excipient inerte qui donne aux médicaments le conditionnement recherché. Il existe des formes multiples (pilules, comprimés, gélules, pommades, etc.). La forme influence la pénétration du médicament.

2.2 – Trois boîtes de médicaments portent les noms commerciaux suivants : Aferadol ; Doliprane ; Efferalgan.

En examinant leur composition, on constate que l'on retrouve le même nom chimique : le paracétamol qui est pour le médicament :

A : métabolite B : principe actif

C : excipient D : solvant

E : enrobage.

R : B

2.3 – Que signifie le sigle QSP ?

R : Quantité suffisante pour.

Clermont-Ferrand, 1990 ;
Orléans-Tours, 1991

3 - Identification d'un médicament

Un médicament peut être identifié par tout un éventail de procédés, entre autres :

3.1 – L'examen des spectres d'absorption UV et IR.

A quelles longueurs d'ondes correspondent :

• les radiations UV ?

R : Domaine usuel des spectrophotomètres UV ; $200 < \lambda < 400$ nm

• les radiations IR ?

R : Domaine usuel des spectrophotomètres IR ; $2\,500 < \lambda < 16\,000$ nm ; $600 < 1/\lambda < 4\,000$ cm^{-1}

Quelle est l'expression générale de l'énergie d'un photon ?

R : $E = h\nu = hc/\lambda$

h : constante de Planck, c : célérité de la lumière dans le vide, ν : fréquence et λ : longueur d'onde.

3.2 – Son étude par chromatographie :

3.2.1 – Quels types de chromatographie connaissez-vous ?

R : Chromatographie d'adsorption sur couche mince ou sur colonne, chromatographie en phase gazeuse, chromatographie d'échange d'ions, chromatographie de perméation.

3.2.2 – En prenant l'exemple de la chromatographie sur couche mince, définir convenablement les termes : phase stationnaire, phase mobile, éluant, détection.

R : La chromatographie est une méthode permettant de contrôler la pureté d'une substance et de séparer les constituants d'un mélange : le mélange est fixé sur un support appelé phase stationnaire (par exemple un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque de matière plastique) puis est entraîné par un solvant approprié appelé phase mobile ou éluant (l'éluant est entraîné par capillarité). Les constituants se séparent par migration différentielle : chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé sur la phase stationnaire. Après migration les taches doivent être révélées (détection) : on pulvérise sur la plaque un réactif caractéristique ou on observe la plaque en lumière UV si la silice comporte un indicateur de fluorescence.

3.2.3 – Lors d'une analyse chromatographique sur couche mince, on a obtenu le chromatogramme suivant (*figure 2*) :

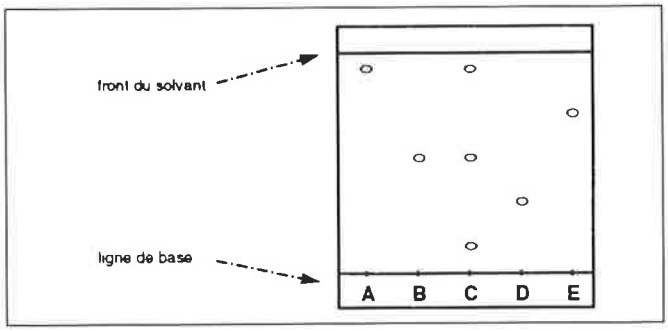


Figure 2 - **Chromatogramme d'une analyse chromatographique sur couche mince. Produits : A : aspirine, B : acétaminophène, C : médicament à analyser, D : caféine, E, phénacétine.**

Quelle est votre interprétation de ce chromatogramme ? Au moyen de quel paramètre peut-on caractériser dans ces conditions analytiques un produit donné comme l'aspirine ? Calculer approximativement sa valeur.

R : Le médicament contient de l'aspirine, de l'acétaminophène et un produit non identifié (il ne contient pas de caféïne et pas de phénacétine). On caractérise un produit donné par la valeur du paramètre :

R_f = (distance origine-produit)/(distance origine-front du solvant) (appelé rapport frontal) ; pour l'aspirine : $R_f = 0{,}95$.

Lyon, 1990 ;
Lille, Rouen, 1991

4 - Contrôle des médicaments

4.1 – Combien de temps s'écoule-t-il en moyenne entre la mise en évidence de l'effet thérapeutique d'une molécule et sa commercialisation sous forme de médicament : 3, 10 ou 20 ans ?

R : 10 ans en moyenne.

4.2 – L'essai clinique d'un nouveau médicament est réalisé par rapport à un placebo ; qu'est-ce qu'un placebo ?

R : Le terme placebo qualifie une substance inactive donnée à la place d'un médicament et dont le caractère non médicamenteux n'est pas connu du patient.

4.3 – La thalidomide est un médicament retiré du marché. Ce produit existe sous 2 formes énantiomères, l'un des énantiomères est non toxique, l'autre est tératogène. Que signifie le mot tératogène ?

R : Un effet tératogène est un effet qui provoque le développement d'organes ou d'organismes anormaux (provient du grec teratos : monstre).

4.4 – Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

R : C'est le suivi du médicament en cours de commercialisation pour étudier ses effets inattendus ou toxiques.

4.5 – Que signifient les sigles : OMS

R : Organisation Mondiale de la Santé.

AMM

R : Autorisation de mise sur le marché.

4.6 – Quel est le petit livre rouge des pharmaciens ?

R : Le Vidal.

Dijon, 1990-1991 ;
Orléans-Tours, Lille, 1991

3 - Les vitamines

1 - Questions générales relatives aux vitamines

1.1 – Qu'appelle-t-on vitamine ?

R : Substance organique indispensable en petite quantité au métabolisme de l'organisme qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse et qu'il doit donc trouver dans son alimentation.

1.2 – Quelle est l'origine de l'appellation vitamine ?

R : Le nom de vitamine a été donné par C. Funk en 1914 lorsqu'il étudia le composé des polissures de riz guérissant le béribéri (vitamine B_1), ce composé posséde une fonction amine d'où le nom vitamine : du latin vita (vie) et amine.

1.3 – Du point de vue chimique, en quoi les vitamines se distinguent-elles des oligo-éléments tels que le fer, l'iode, le manganèse, le zinc, également indispensables à l'organisme ?

R : Ce sont des composés organiques.

1.4.1 – Le manque de vitamines s'appelle :

R : Carence ou avitaminose.

1.4.2 – Le scorbut résulte-t-il d'une carence en vitamine : K, D, C ou B ?

R : C

1.4.3 – Le béribéri résulte-t-il d'une carence en vitamine : PP, C, B1 ou A ?

R : B1

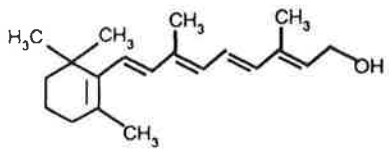
1.4.4 – Citez trois vitamines, les maladies provoquées par leur carence, ainsi que les aliments dans lesquels on peut les trouver ?

R : Vitamine C : scorbut - fruits (agrumes), légumes frais ;
Vitamine D : rachitisme - lait, œufs, beurre, foie ;
Vitamine A : troubles de la croissance et de la vue - huiles de foie de poisson, foie, épinard, fruits jaunes, produits laitiers ;
Vitamine B_6 : troubles neurologiques - levure, germes de céréales, jaune d'œuf, foie ;
Vitamine B_1 : béribéri - levure, lentilles, pain complet.

Bordeaux, Lille, 1990 ; Limoges, 1990-1991 ;
Lyon, Paris, Rouen, 1990 ; Concours national, 1991

2 - Formules de quelques vitamines

2.1 – La vitamine A a la formule développée :



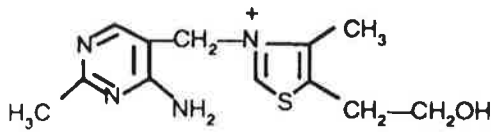
Quelle est sa formule brute ?

R : $C_{20}H_{30}O$

Rouen, Bordeaux, 1990.

2.2 – Étude de la vitamine B_1.

2.2.1 – Quels groupes fonctionnels reconnaissez-vous dans la vitamine B_1 ? Quel est le nom de chacun des cycles ?



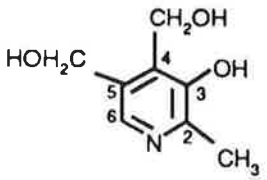
R : Alcool primaire, amine primaire, pyrimidine, thiazolium.

2.2.2 – Est-elle liposoluble ou hydrosoluble ? Pourquoi ?

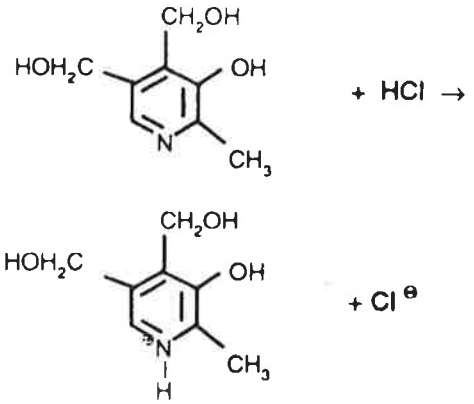
R : La molécule est hydrosoluble en raison de son caractère ionique.

Paris, 1990 ; Besançon, 1991

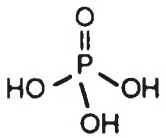
2.3 – La vitamine B_6 qui est avec le calcium et le phosphore un des conutriments du magnésium s'appelle la pyridoxine et a pour formule :



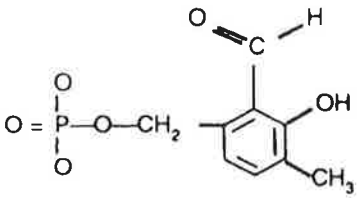
2.3.1 – Écrire l'équation bilan de l'action de ce composé sur l'acide chlorhydrique.



2.3.2 – Quels sont les fonctions et les groupes importants de la chimie organique présents dans la vitamine B_6 ?
R : Alcool primaire, phénol, pyridine.
2.3.3 – Le phosphate du 5-pyridoxal est un agent, A, important dans la transformation des aminoacides. On l'obtient à partir de la pyridoxine par :
– oxydation de la fonction alcool (4) en aldéhyde,
– estérification de la fonction alcool (5) par l'acide phosphorique H_3PO_4,



et ionisation des 2 autres fonctions acides. On l'utilise sous forme de sel de calcium.
Écrire la formule de A



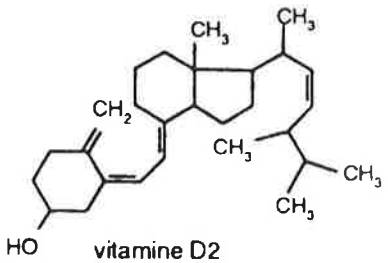
Cette molécule réagit-elle sur la 2, 4-DNPH ?
R : oui
Cette molécule réagit-elle sur la liqueur de Fehling ?
R : oui

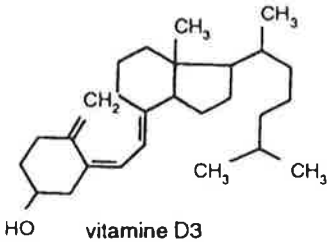
Lyon, 1990-1991 ; Paris, Toulouse, 1991.

2.4 – La vitamine B_{12} indispensable pour la formation des globules rouges est un complexe organométallique qui renferme un élément métallique. Son autre nom est cyanocobalamine. Quel élément métallique contient-elle ?
R : Le cobalt.

Caen, 1991

2.5 – La vitamine D
Deux variétés de vitamine D ont pour formules développées :

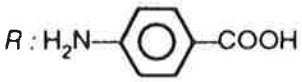




Sachant que la formule brute de la vitamine D_2 est $C_{28}H_{44}O$, quelle est celle de la vitamine D_3 ?
R : $C_{27}H_{44}O$

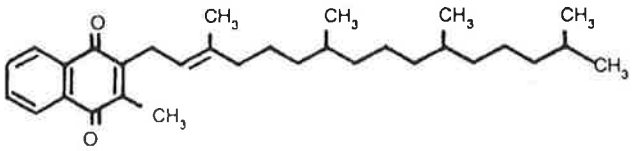
Concours national, 1991

2.6 – La vitamine H' est l'acide *para*-aminobenzoïque. Elle permet la formation d'acide folique.
Les sulfamides (médicaments utilisés pour combattre les infections) entrent en compétition avec cette vitamine et bloquent ainsi la formation d'acide folique qui est nécessaire au métabolisme de la bactérie : ils empêchent ainsi leur multiplication.
Écrire la formule de la vitamine H'.
R :

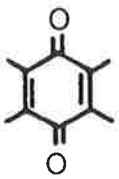


Rouen, 1990 ; Bordeaux, 1990

2.7 – La vitamine K_1 (vitamine de coagulation, antihémorragique) a pour formule développée :



2.7.1 – Quelle est sa formule brute ?
R : $C_{31}H_{46}O_2$
2.7.2 – Comment appelle-t-on la fonction chimique caractérisée par les 2 atomes d'oxygène en position 1,4 du cycle C_6 représenté ci-dessous :



R : Fonction quinone.

Concours national, Caen, 1991

NB : Pour tout ce qui concerne la vitamine C, voir le premier recueil.

4 - Les analgésiques

1 – Présentation générale

Les analgésiques sont des médicaments susceptibles de calmer, voire de supprimer la douleur.

Certains ont un effet modéré comme l'aspirine et sont dits mineurs, d'autres sont très puissants comme la morphine.

Ces produits agissent sur le SNC. Que signifie ce sigle ?

R : Système nerveux central.

2 – Formules de quelques analgésiques à effet modéré

Compléter le *tableau I* (voir page suivante) donnant la structure et le nom de quelques analgésiques ; attribuer leur nom commercial sachant qu'il s'agit de l'aspirine, de l'antifébrine, du paracétamol et de la phénacétine.
R : les réponses sont indiquées entre parenthèses.

Lille, 1990-1991 ; Rouen, 1990

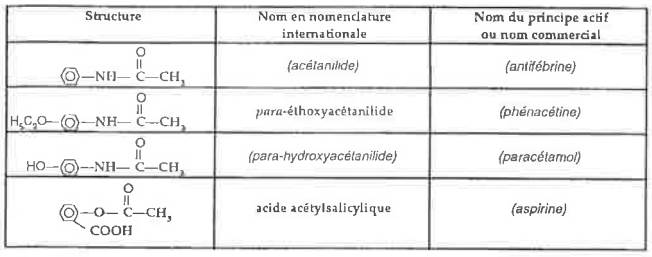
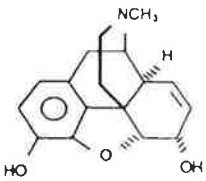
Structure	Nom en nomenclature internationale	Nom du principe actif ou nom commercial
	(acétanilide)	(antifébrine)
	para-éthoxyacétanilide	(phénacétine)
	(para-hydroxyacétanilide)	(paracétamol)
	acide acétylsalicylique	(aspirine)

Tableau I - Tableau à compléter. Les réponses sont indiquées entre parenthèses.

3 – Les alcaloïdes

Les plantes contenant des alcaloïdes (composés hétérocycliques azotés) constituent une source de produits pharmaceutiques efficaces contre la douleur et la fièvre.
La théobromine et la caféïne font partie de la famille des alcaloïdes.
3.1 – Quelle est l'origine de ce nom ?
R : Les alcaloïdes sont des composés organiques basiques (alcali : soude).
3.2 – Entourer dans la liste des substances qui suivent celle qui n'est pas un alcaloïde : cocaïne - papavérine - caféïne - tropane - quinine - *méthionine* - strychnine - sérotonine - morphine.
R : La méthionine est un acide aminé.
3.3 – Entourer les alcaloïdes dans la liste suivante : aspirine - *atropine* - carotène - celluloïd - chlorophylle - *morphine* - *nicotine* - *strychnine* - vanilline.
3.4 – L'opium fut utilisé comme drogue depuis le 3e siècle avant J.C. L'opium est le suc desséché des capsules de pavots et contient 30 % en masse d'un mélange d'alcaloïdes, parmi ceux-ci le plus important (10 % en masse) est la morphine. La structure de la morphine est :

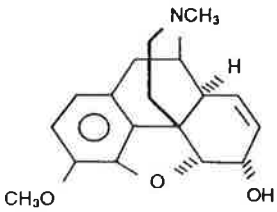


Indiquer les fonctions présentes dans cette molécule :

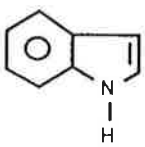
acide	**amine**	**phénol**	**cétone**
alcool	**ester**	**éther**	**aldéhyde**

R. : Alcool, amine, phénol, éther.
La codéine (éther méthylique de la morphine formé à partir de la fonction phénol) est utilisée en médecine humaine comme analgésique et antitussif. Donner sa structure.

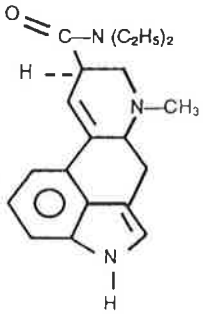
R :



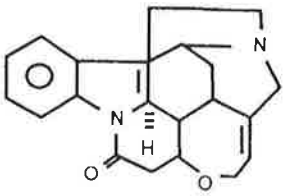
3.5 – Soit les 3 molécules suivantes :
Indole



Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD)

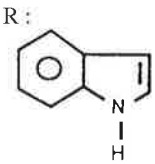


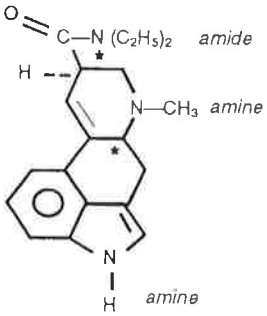
Strychnine

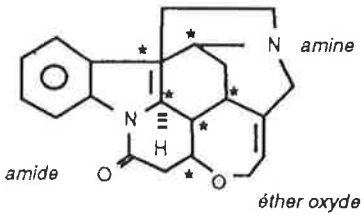


3.5.1– Parmi les quelques milliers d'alcaloïdes isolés de plantes diverses, 500 environ peuvent être classés comme alcaloïdes indoliques, parmi lesquels l'acide lysergique, dont dérivent le LSD et la strychnine. Commenter cette phrase.
R : On retrouve le squelette de l'indole dans le LSD et la strychnine.
3.5.2 – Indiquer les noms des groupes fonctionnels des molécules représentées.

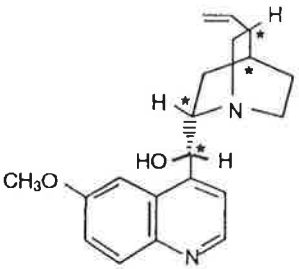
R :



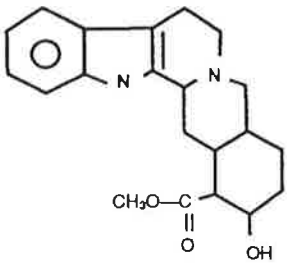




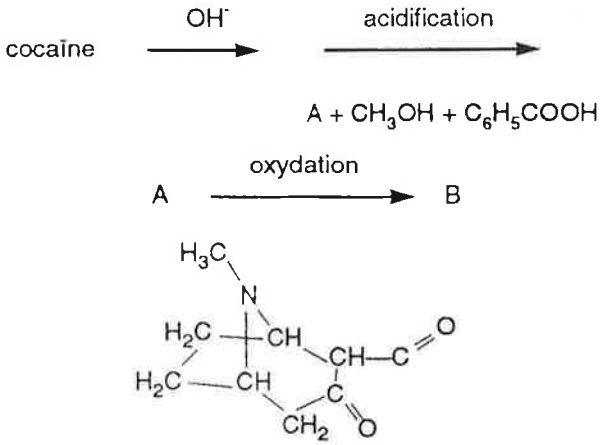
3.5.3 – Certaines de ces molécules contiennent un (ou des) atome(s) de carbone asymétrique(s). Les indiquer sur les formules par une étoile *
Remarque : en outre, les 2 atomes d'azote de la strychnine sont asymétriques.
3.6 – La quinine est utilisée comme fébrifuge dans le traitement de la malaria (ou paludisme). C'est une molécule optiquement active qui contient plusieurs carbones asymétriques.
3.6.1 – Sur la formule ci-contre, indiquez la position de trois d'entre eux.



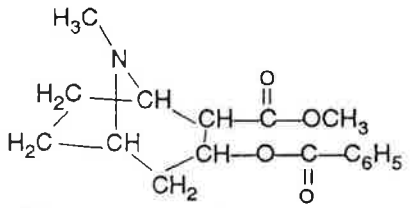
3.6.2 – Quelles fonctions chimiques reconnaissez-vous dans la quinine ?
R : Éther, alcool, amine.
3.7 – La yohimbine est un alcaloïde dont la structure est donnée ci-après.
Quelles fonctions reconnaissez-vous ?



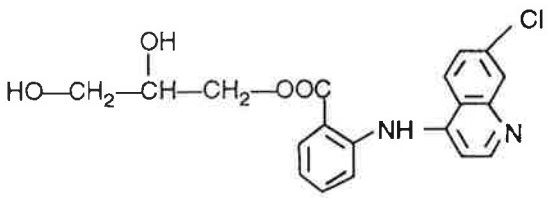
R : Amine, ester, alcool.
3.8 – La cocaïne.
On rappelle que le traitement d'un ester RCOOR' par une base suivie d'une acidification du milieu donne un acide RCOOH et un alcool R'OH.
L'oxydation d'un alcool R— CHR'-OH
donne une cétone R—CO-R'
Le traitement par une base de la cocaïne suivi d'une acidification donne un produit A, du méthanol et de l'acide benzoïque. L'oxydation de A donne B dont la formule est indiquée ci-dessous :



3.8.1 – Que peut-on déduire de la présence d'un autre alcool (le méthanol) à côté de A et de l'acide benzoïque ?
R : La cocaïne présente 2 fonctions ester.
3.8.2 – Écrire la formule de la cocaïne.
R :

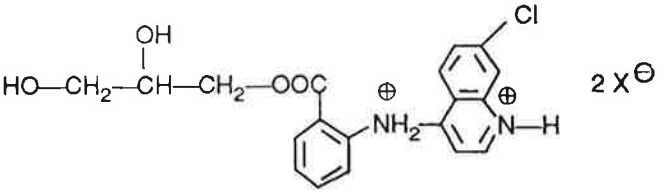


3.9 – Le Glifanan est un médicament « anti-douleur » non morphinique. Son principe actif est la glafénine.
3.9.1 – Au vu de la formule de celle-ci, s'agit-il d'un diacide, d'un monoacide, d'une dibase, d'une monobase ?



R : Il s'agit d'une dibase.

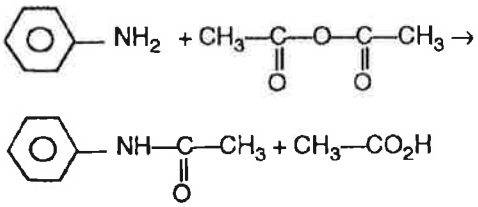
3.9.2 – En fonction du caractère acidobasique de cette substance, quelle est sa forme soluble dans l'eau ?



Concours national, 1990 ; Besançon, 1990-1991 ; Clermont-Ferrand, Nancy, Nice-Toulon, Pau, 1990 ; Rouen, 1989-1990 ; Reims, Strasbourg, 1990 ; Paris, 1991

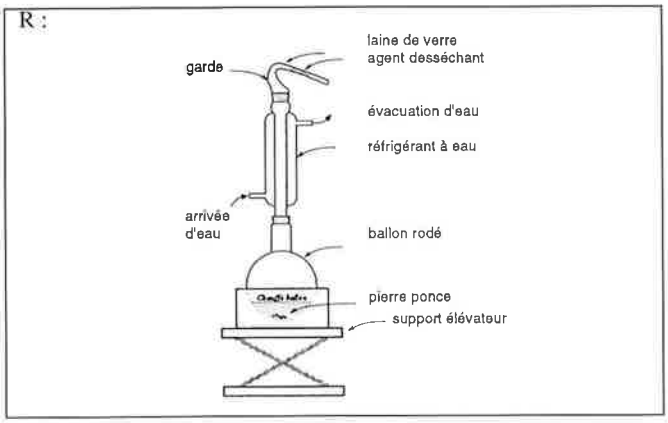
4 – Synthèse d'analgésiques dérivés de l'acétanilide

4.1 – Préparation de l'acétanilide (fébrifuge)
L'équation bilan de la réaction de synthèse est la suivante :

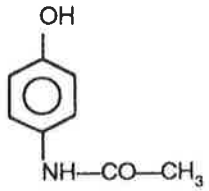


4.1.1 – Quelle est la fonction chimique principale de l'acétanilide ?
R : Fonction amide.
Mode opératoire :
Dans un ballon, mettre 10,2 g d'aniline et 20 cm³ d'acide éthanoïque (solvant). Ajouter 0,2 g de poudre de zinc (qui réduit les impuretés colorées de l'aniline). Ajouter lentement 15 cm³ d'anhydride éthanoïque. Chauffer doucement à reflux pendant 30 min.
4.1.2 – Dessiner le montage du chauffage à reflux.

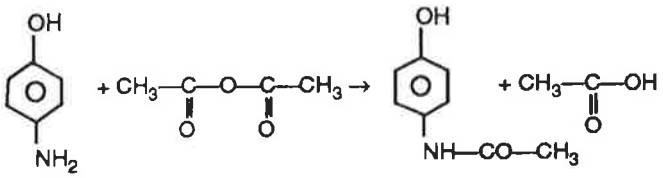
R :



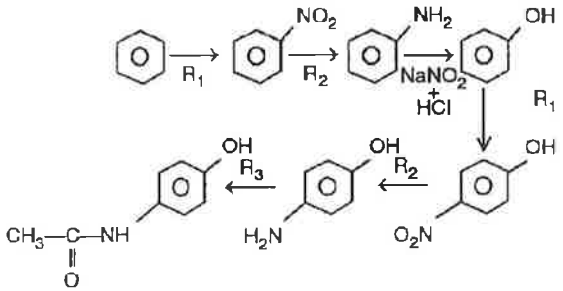
Refroidir à température ambiante avant de démonter le réfrigérant. Filtrer rapidement sur papier filtre pour éliminer la poudre de zinc. Ajouter 100 cm³ d'eau glacée. Refroidir dans un bain de glace. L'acétanilide précipite. Filtrer sous pression réduite. Laver à l'eau froide. Sécher, peser. On a obtenu 8,1 g d'acétanilide.
Données :
masse volumique de l'acide éthanoïque : 1,05 g. cm^{-3}
de l'anhydride éthanoïque : 1,08 g. cm^{-3}
masses molaires moléculaires :
aniline : 93 g mol^{-1} ; anhydride éthanoïque : 102 g. mol^{-1}
acétanilide : 135 g. mol^{-1}
4.1.3 – Calculer le rendement de la réaction
R : 54,5 %
4.2 – Le paracétamol est un produit d'actualité. Sa formule développée est la suivante :



4.2.1 – Quelle est l'utilisation de cette molécule ?
- analgésique - explosif - additif pour l'essence sans plomb.
R : Analgésique.
4.2.2 – Quelles sont les fonctions présentes dans cette molécule ?
R : Phénol et amide.
4.2.3 – Qu'est-ce qu'un antipyrétique ?
- un antigel - un fluide réfrigérant - un médicament contre la fièvre.
R : Un médicament contre la fièvre.
4.2.4 – Le paracétamol peut être préparé par action de l'anhydride éthanoïque sur du *para*-aminophénol, selon l'équation-bilan suivante :



Cette réaction se fait avec un rendement de 90 %. Sachant que l'on fait réagir 2,18 g de para-aminophénol avec un excès d'anhydride éthanoïque, quelle masse maximale de paracétamol obtient-on compte tenu de ce rendement ?
Masses molaires en g. mol^{-1} : C : 12 ; H : 1 ; N : 14 ; O : 16.
R : 3,02 x 0,9 = 2,72 g
4.3 – Préparation d'un médicament : le Doliprane contenant comme principe actif le paracétamol, appelé aussi para-hydroxyacétanilide qui peut se préparer suivant le schéma réactionnel ci-après :

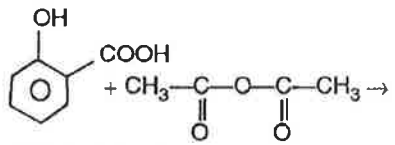


Quels sont les réactifs R_1, R_2 et R_3 (noms et formules chimiques) ?
R : R_1 : Acide nitrique HNO_3 (dilué, et à 20 °C dans la deuxième utilisation),
R_2 : Étain et acide chlorhydrique Sn, HCl (ou autre agent d'hydrogénation),
R_3 : Anhydride éthanoïque CH_3-CO-O-CO-CH_3

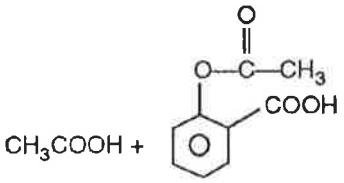
Besançon, Reims, 1990 ;
Lille, Orléans-Tours, Toulouse, 1991

5 – Synthèse industrielle de l'aspirine

L'aspirine est préparée à partir d'acide salicylique par :

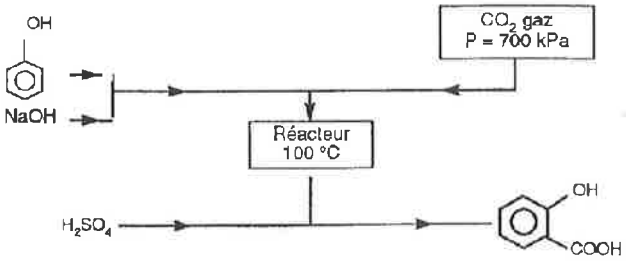


acide salicylique

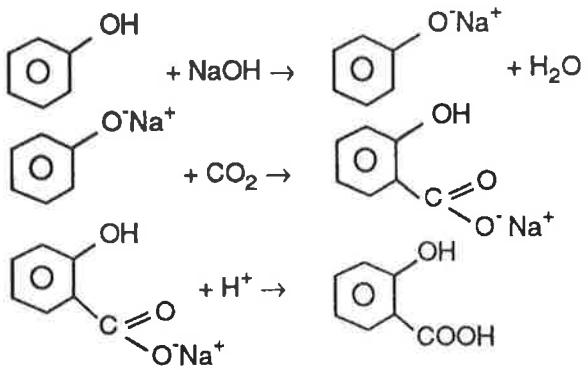


aspirine

5.1 – Compléter les noms des corps cités :
R : CH_3COOH : acide éthanoïque
CH_3-CO-O-CO-CH_3 : anhydride éthanoïque.
Le schéma de fabrication de l'acide salicylique est le suivant :



5.2 – Écrire la suite d'équations-bilans



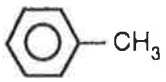
Pour obtenir 1 tonne d'acide salicylique, on utilise 800 kg de phénol, 500 kg de dioxyde de carbone, de la soude et de l'acide sulfurique.
5.3 – Quel réactif est en excès ? Quel est le rendement de la réaction ?
R : CO_2 est en excès ; rendement : 85 % (par rapport au phénol).

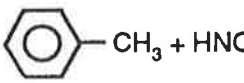
Reims, 1991

NB : Pour une étude des propriétés et des méthodes de dosage de l'aspirine, voir le premier recueil.

6 – Synthèse d'un anesthésique local : la benzocaïne (para-aminobenzoate d'éthyle ou 4-aminobenzoate d'éthyle)

Matière première : toluène



1) 

A (la nitration en *para* -position 4 - est prédominante)

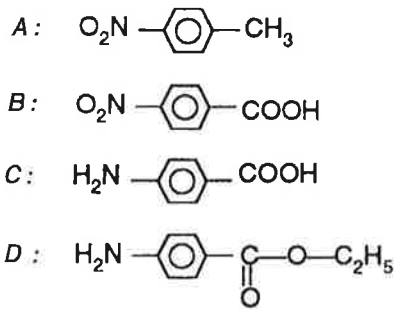
(2) A + oxydant énergique → B (acide 4-nitrobenzoïque)

(3) $B + H_2 \xrightarrow{\text{Ni Raney}} C$

(4) C + éthanol ↔ D (benzocaïne) + H_2O

6.1 – Écrivez les formules :

R :



6.2 – Quel est le nom de la réaction (4) ?

R : Estérification.

6.3 – Comment peut-on déplacer l'équilibre dans le sens d'une augmentation du rendement en benzocaïne ?

R : En éliminant l'eau ou en mettant un excès d'éthanol.

Strasbourg, 1990

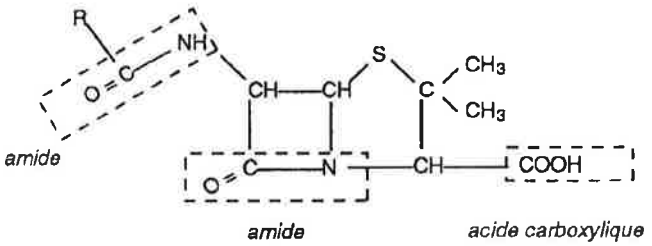
5 - Les antibiotiques et les antibactériens

1 - Ils constituent un groupe varié de composés produits par des micro-organismes et qui sont toxiques pour les autres. Selon son type et sa posologie, un antibiotique est bactéricide (tuant les bactéries) ou bactériostatique (arrêtant leur multiplication). L'antibiotique le plus connu est la pénicilline. En quelle année fut-il disponible : 1918, 1925, 1938, 1945, 1955 ou 1962 ?

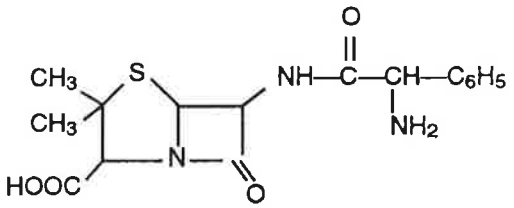
R : 1945.

2 - Les pénicillines

2.1 – La formule générale des pénicillines est :



Indiquer le nom des fonctions encadrées.



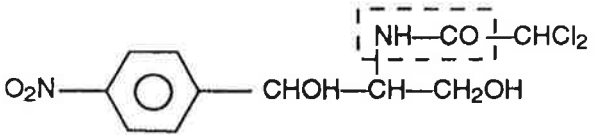
2.2 – L'ampicilline :
est un médicament de la famille des pénicillines.
En ne considérant que les fonctions acide et amine de la molécule, écrire les équations bilan des réactions des corps suivants sur cette molécule :

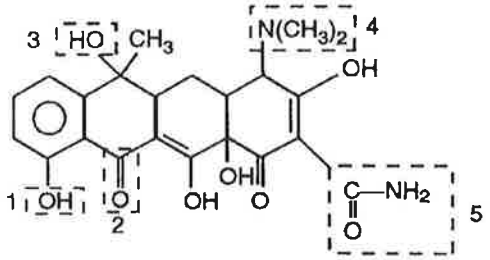
2.2.1 – Action d'une solution aqueuse d'acide éthanoïque

R : $R\text{-}NH_2 + CH_3COOH \rightarrow R\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_3 + H_2O$

2.2.2 – Action d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium

R : $R'\text{-}COOH + OH^{\ominus} \rightarrow R'\text{-}COO^{\ominus} + H_2O$





3 – La formule du chloramphénicol est donnée ci-dessous ; entourer la fonction amide.

Lyon, Caen, Rouen, 1990 ; Créteil, 1991

4 – La formule de la tétracycline est la suivante :
Nommer les groupes fonctionnels qui sont encadrés sur la molécule.

R : 1 phénol, 2 cétone, 3 alcool, 4 amine, 5 amide.

Reims, 1991

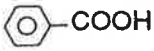
5 - Les sulfamides

Les sulfamides sont des produits organiques de synthèse qui ont un rôle dans la lutte antimicrobienne et comme produits antidiabétiques.

5.1 – Agissent-ils :
– en tuant les bactéries,
– en s'opposant à la synthèse des protéines microbiennes ?

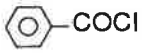
R : Ils s'opposent à la synthèse des protéines microbiennes et ont donc une action bactériostatique ; contrairement aux pénicillines, ce ne sont pas des bactéricides.

5.2
–



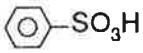
Quel est le groupe fonctionnel caractéristique que l'on rencontre dans les sulfamides ?

R :

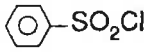


Groupe sulfonamide - $SO_2\text{-}N<$

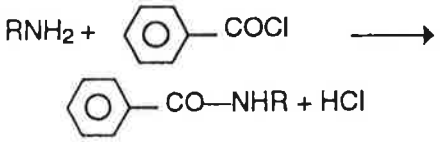
5.3
–



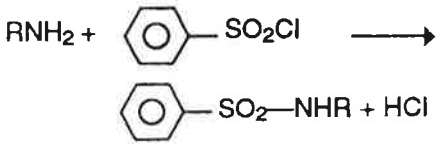
5.3.4 – du chlorure de benzènesulfonyle
R :



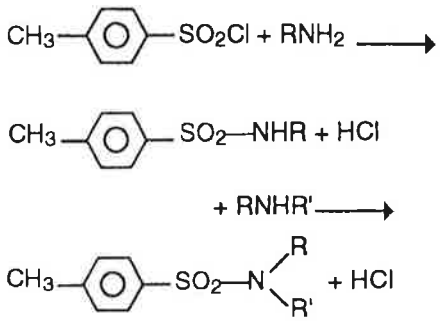
5.3.5 – qu'obtient-on par action d'une amine RNH_2 :
– sur le chlorure de benzoyle :
R :



– sur le chlorure de benzènesulfonyle :
R :

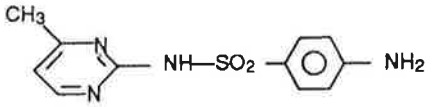


5.3.6 – Action du chlorure de *para*-toluènesulfonyle sur une amine : on fait réagir le chlorure de l'acide *para*-toluène sulfonique (ou chlorure de *para*-méthylbenzènesulfonyle)
- sur une amine primaire - sur une amine secondaire.
Qu'obtient-on dans chaque cas ? Écrire les équations bilan des réactions correspondantes.
R :

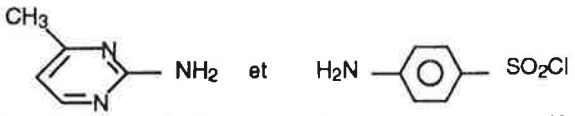


Pourquoi effectue-t-on, généralement, ces réactions en présence d'une amine tertiaire ou d'une solution diluée de soude ?
R : Pour neutraliser HCl ; sinon deux équivalents d'amine primaire ou secondaire seraient nécessaires.

5.4 – La sulfamérazine a pour formule :



En déduire les 2 composés à partir desquels elle a été synthétisée.
R :



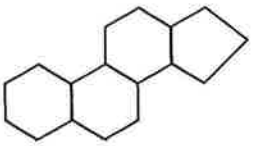
5.5 – Dans la liste du tableau suivant, cocher le nom des sulfamides :
(Remarque : la carbutamide est une sulfonylurée)

sulfadiazine $H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-C_4H_3N_2$	X	sulfaguanidine $H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-C(=NH)-NH_2$	X
carbutamide $H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-(CH_2)_2-CH_3$		tyrosine $HO-C_6H_4-CH_2-CH(NH_2)-COOH$	
cystine $HOOC-CH(NH_2)-CH_2-S-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH$		protonsil $H_2N-C_6H_4-N=N-C_6H_3(NH_2)-SO_2-NH_2$	

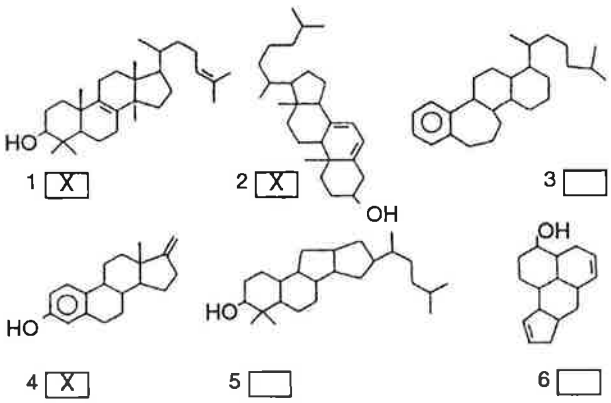
Lille, 1990-1991,
Limoges, Pau, Concours national, 1990

6 - Les stéroïdes

1 – Les stéroïdes sont présents chez tous les êtres vivants animaux et végétaux, mais les plus importants sont d'origine animale et certains jouent un rôle biologique essentiel. Les stéroïdes ont en commun la présence d'un squelette tétracyclique cyclopentaphénanthrénique plus ou moins hydrogéné :



Parmi les molécules suivantes (voir ci-contre), quelles sont celles qui appartiennent au groupe des stéroïdes ?
2 – On parle beaucoup dans le monde sportif des anabolisants et plus particulièrement des stéroïdes.
2.1 – Définir la notion d'anabolisant en complétant le schéma de la *figure 3* (page suivante) relatif au métabolisme.
2.2 – Aux jeux Olympiques de Séoul, le canadien Ben Jonhson a été disqualifié après la finale du 100 m homme :
Quels tests ont montré la présence de stéroïde interdit : analyses d'urines ? prises de sang ?
R : Analyses d'urine.
Quel stéroïde a-t-on détecté ?
R : Stanozolol (stéroïde anabolisant).



Est-ce un stéroïde de synthèse ? un stéroïde naturel ?
R : Un stéroïde de synthèse.
3 - La cortisone est une ?
R : Hormone
qui a deux actions essentielles : lesquelles ?
R : Anti-inflammatoire et anti-allergique.
A quelle famille de composés appartient-elle ?
R : Stéroïdes (c'est un corticostéroïde naturel produit par les capsules des glandes surrénales). Le médicament est un médicament

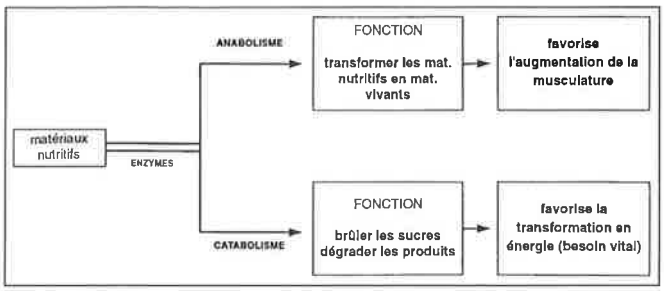
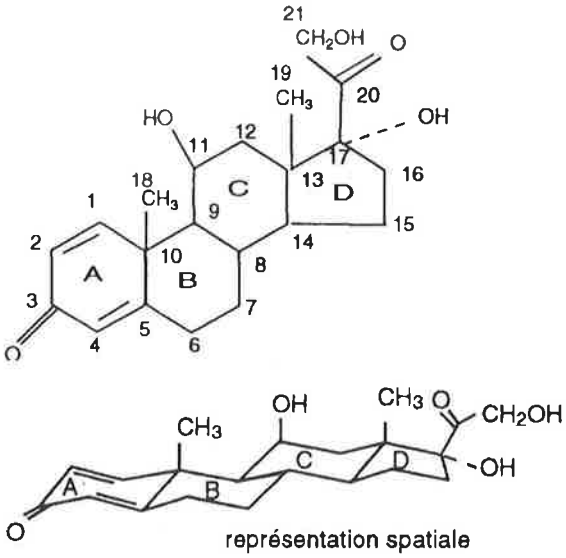


Figure 3 - Schéma du métabolisme dans un organisme vivant.

de synthèse produit à partir des acides biliaires des stérols.

4 – La prednisolone est un corticostéroïde artificiel :



Les 21 carbones de la molécule sont numérotés de 1 à 21 et les 4 cyles sont appelés conventionnellement A, B, C, D.

4.1 – Quels sont les carbones asymétriques présents dans cette molécule (on donnera leurs numéros) ?

R : 10, 8, 9, 11, 13, 14, 17.

4.2 – Parmi les carbones qui constituent les 4 cycles A, B, C, D, citez ceux qui sont coplanaires :

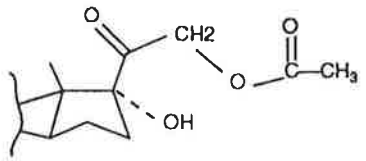
R : Les carbones du cycle A.

4.3 – Les groupes méthyle, hydroxyle, ainsi que la chaîne carbonée, portés respectivement par les carbones 10, 13, 11 et 17 sont en position β, c'est-à-dire au-dessus du plan moyen de la molécule. Sachant d'autre part que le groupe méthyle est relativement volumineux, sur quel carbone va se faire de façon préférentielle l'estérification ?

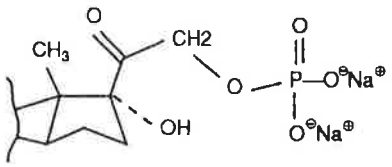
R : Sur le carbone 21

4.4 – En chimie thérapeutique, l'Hydrocortancyl est l'ester acétique de la prednisolone. Écrire sa formule en ne reprenant que le cycle (A, B, C ou D) voisin du carbone sur lequel a lieu l'estérification.

R :



4.5 – Le soluté nasal appelé Deturgylone renferme un dérivé de la prednisolone ; de quel acide ce sel de sodium dérive-t-il ?



R : H_3PO_4

Pau, 1990 ; Rouen, 1991

7 - Sels minéraux et oligo-éléments

1 – Que signifie le terme oligo-élément ?

R : Élément qui est présent en faible quantité dans l'organisme à la vie duquel il est indispensable.

2 – Un des rôles principaux des oligo-éléments est la biocatalyse dans les systèmes enzymatiques ou hormonaux. Expliquez la réaction et le rôle du fer dans l'organisme.

R : Le fer joue un rôle important dans la formation des globules rouges sanguins ; c'est un constituant de l'hémoglobine, pigment transporteur de l'oxygène et de la myoglobine, pigment qui stocke dans les muscles l'oxygène qui sera utilisée lors d'un exercice physique. Il est également un composant essentiel de plusieurs enzymes. Il concourt à la fixation de l'oxygène par les cellules et à la transformation de sucre en énergie.

Pau, 1990

3 – Étude d'un médicament : Magne B_6

La vitamine B_6 intervient dans le métabolisme des acides aminés et des protéines. Elle est avec le calcium et le phosphore un des conutriments (nutriment dont l'action se combine avec celle du nutriment en question et la facilite) du magnésium.

Magne B_6 :

Indications : proposé dans les carences magnésiques avérées, isolées ou associées, utilisé dans le traitement des manifestations fonctionnelles des crises d'anxiété avec hyperventilation (spasmophilie).

Formule : I

lactate de magnésium :	**0,500 g**
chlorhydrate de pyridoxine :	**0,125 g**
Excipient (dont colorant E 171) :	**qsp 1 comprimé dragéifié AMM 312 500.9**

Remarque : *la formule du chlorhydrate de pyridoxine est donnée dans le chapitre sur les vitamines.*

3.1 – L'élément magnésium

Le numéro atomique du magnésium est Z = 12.

3.1.1 – Quelle est la structure électronique de l'atome de magnésium ? Indiquer la position du magnésium dans la classification périodique des éléments chimiques. Expliquer la formation des ions Ca^{2+} et Mg^{2+}

R : $1s^2 2s_2 2p^6 3s^2$

Mg est un alcalino-terreux, Ca^{2+} et Mg^{2+} ont la structure électronique stable d'un gaz rare (couche externe saturée).

3.1.2 – Le magnésium a 3 isotopes naturels de nombre de masse (ou nombre de nucléons) A : 24, 25, 26.

Les abondances isotopiques (en masse) sont :

$^{24}_{12}Mg$: 78,6 % $^{25}_{12}Mg$: 10,1 % $^{26}_{12}Mg$: 11,3%

Calculer une valeur approchée de la masse molaire atomique du magnésium.
R : $M = (78,6x24 + 10,1x25 + 11,3x26)/100$
$= 24,3$ g. mol^{-1}

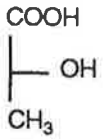
3.2 – L'acide lactique

L'acide lactique est un acide organique de formule développée :
CH_3—CHOH—COOH

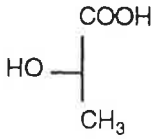
3.2.1 – Donner son nom en nomenclature officielle.
R : Acide 2-hydroxypropanoïque.

3.2.2 – L'acide lactique peut être nommé D ou L acide lactique. Pourquoi ?
R : Il existe sous deux configurations différentes que l'on nomme D ou L suivant la position du groupe hydroxyle porté par l'atome de carbone asymétrique en projection de Fischer (par référence au glycéraldéhyde).

acide D lactique



acide L lactique



3.2.3 – La molécule d'acide lactique est une molécule optiquement active. Comment peut-on illustrer cette propriété par une expérience simple ?
R : Une solution de D ou de L acide lactique fait tourner le plan de polarisation de la lumière.

3.2.4 – Donner la formule du lactate de magnésium.
R : $(CH_3$—CHOH—$COO)_2$ Mg

3.3 – La dose quotidienne de magnésium à absorber par jour est de 300 mg pour un adulte. Combien de comprimés de Magné B6 faut-il prendre par jour pour obtenir cette masse ?
Mg : 24,3 g mol^{-1} ; O : 16 g mol^{-1} ; C : 12 g mol^{-1} ; H : 1 g mol^{-1}
R : 5 comprimés.

Lyon, 1990 ; Reims, 1991

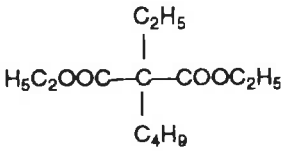
8 - Divers médicaments

1 – Les tranquillisants

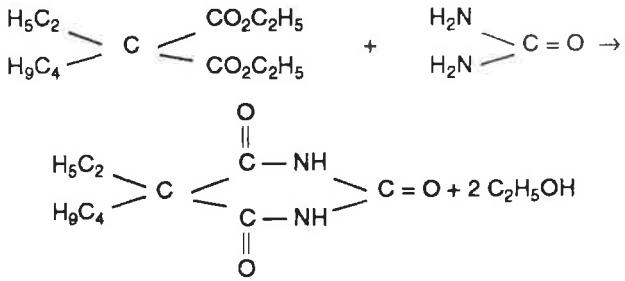
1.1 – Les barbituriques

1.1.1 – Préparation

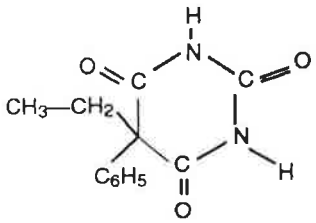
Ils sont préparés par une réaction de cyclisation de l'urée $CO(NH_2)_2$ sur un diester dérivé de l'acide malonique.
Écrire l'équation bilan de la synthèse d'un barbiturique sachant que le diester de départ a pour formule :



R :

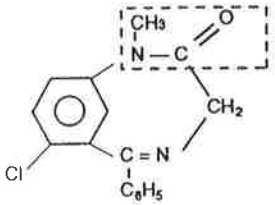


1.1.2 – Le gardénal ou phénobarbital, le plus connu des barbituriques, a pour formule :



D'où vient le préfixe phéno ?
R : De la présence du groupe phényle : C_6H_5

1.2 – Le Valium est un médicament tranquillisant bien connu. Sa formule développée est la suivante :



Quelle est la nature de la fonction encadrée ?
R : Fonction amide.

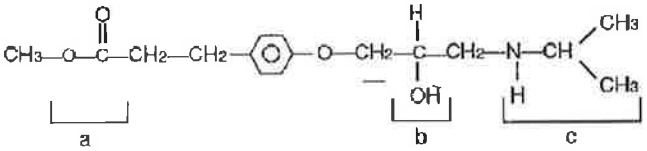
1.3 – Pour soigner «un petit anxieux », à la veille des Olympiades de chimie, un médecin a prescrit du méprobamate (nom commercial : Équanil), tranquillisant majeur. Sachant que ce composé contient 4 atomes d'oxygène par molécule et que sa composition centésimale est :
C : 49,54 % ; H : 8,25 % ; N : 12,84 %
Donner sa formule brute.
R : $C_9H_{18}N_2O_4$

Lyon, Nancy, 1990 ;
Bordeaux, 1991 ;
Caen, 1990-1991

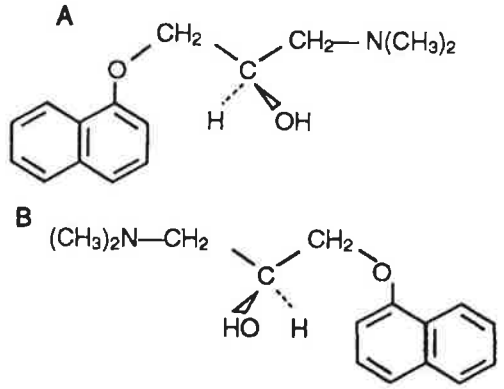
2 – Les béta-bloquants

2.1 – L'Esmolol

La société Du Pont de Nemours vient de mettre au point un composé béta-bloquant, l'Esmolol dont la formule du principe actif est la suivante :



2.1.1 – Nommer les 3 fonctions repérées par les lettres a, b, c
R : a : ester ; b : alcool ; c : amine.
2.1.2 – Combien cette molécule présente-t-elle de stéréo-isomères, d'énantiomères ?
R : 2 stéréo-isomères qui sont énantiomères.
2.1.3 – Que signifie béta-bloquant ?
R : Qui inhibe certains récepteurs du système nerveux sympathique, provoque en particulier la diminution du rythme cardiaque, une dilatation des coronaires et une diminution du calibre des bronches.
2.1.4 – En réalité, le produit commercial est un dérivé obtenu par action de l'acide chlorhydrique. Des 3 fonctions a, b, c quelle est celle qui est modifiée par action de l'acide chlorhydrique ? Quel est l'intérêt de cette réaction ?
R : Il s'agit de la fonction c ; le chlorure d'ammonium formé, ionique, est plus soluble dans l'eau.
2.2 – Le propranolol est un médicament existant sous deux configurations dont les indications thérapeutiques sont très différentes :



A est un béta-bloquant et B est un contraceptif.
2.2.1 – Quelle relation structurale existe entre A et B ?
R : A et B sont 2 énantiomères.
2.2.2 – Par quelle propriété physique peut-on les distinguer ?
R : Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont opposés.

Versailles, Orléans-Tours, Concours national, 1991

3 – Médicaments traitant les affections cutanées

3.1 – Les antiseptiques ou désinfectants sont des substances susceptibles de détruire les microbes, souvent par oxydation.
3.1.1 – Compléter le tableau ci-dessous relatif à une liste d'antiseptiques usuels.

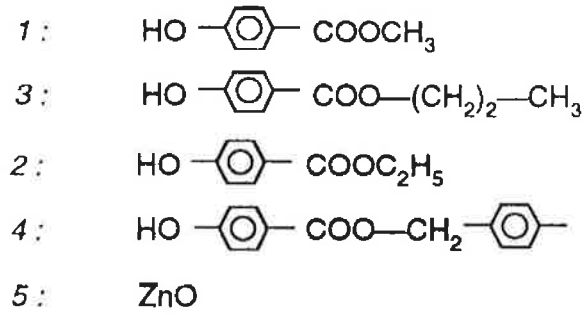
Substance	Formule chimique	Oxydant ? Oui ou Non
Alcool absolu (éthanol)	$CH_3—CH_2OH$	*Non*
Eau phéniquée (phénol)	⌬– OH	*Non*
Eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène)	H_2O_2	*Oui*
Ozone	O_3	*Oui*
Eau de Javel (hypochlorite de sodium)	$Na^+ ClO^-$	*Oui*
Permanganate de potassium	$K^+ MnO_4^-$	*Oui*

3.1.2 - Le liquide de Dakin est un antiseptique d'usage courant qui renferme deux des produits de la liste ci-dessus ; lesquels ?
R : Eau de Javel et permanganate de potassium.

3.1.3 - La solution de Lugol est une solution antiseptique. Elle contient pour 100 mL : 1 g de diiode I_2 et 2 g d'iodure de potassium KI. Seul le diiode a des propriétés antiseptiques. Quel est le rôle de l'iodure de potassium KI ?
R : Augmenter la solubilité dans l'eau du diiode, par formation du complexe I^-_3.
3.2 - Une poudre, Nisapulvol, utilisée notamment pour traiter les boutons de varicelle, a la composition suivante :

1 - *para*-hydroxybenzoate de méthyle	2 g
2 - *para*-hydroxybenzoate d'éthyle	2,50 g
3 - *para*-hydroxybenzoate de propyle	2,50 g
4 - *para*-hydroxybenzoate de benzyle	2 g
5 - oxyde de zinc	15 g
6 - excipients qsp	100 g

3.2.1 - Écrire la formule chimique des 5 premiers composés.
R :



3.2.2 - A quelles classes fonctionnelles appartiennent les 4 premiers ?
R : Phénol, ester de l'acide *para*-hydroxybenzoïque.
3.3 - La notice d'une poudre, utilisée en solution aqueuse contre des états inflammatoires de la peau indique qu'elle contient principalement :
carbonate monosodique : 7,560 g
carbonate disodique anhydre : 0,126 g
3.3.1 - Donner le nom chimique correct et la formule de ces composés.
R : $NaHCO_3$ hydrogénocarbonate de sodium
Na_2CO_3 carbonate de sodium
3.3.2 - Le premier composé cité comporte une espèce : acide ? basique ? amphotère ? réductrice ?
R : Acide, basique, amphotère.
3.3.3 - Le second composé cité comporte une espèce : acide ? basique ? amphotère ? réductrice ?
R : basique.

Nancy, Limoges, Nantes, 1990

4 - Antiacide

Le liquide stomacal est très acide, son pH est voisin de 1 ; cette acidité est due à la présence de l'acide chlorhydrique sécrété par l'organisme. En cas d'acidité excessive, il est conseillé de prendre des médicaments neutralisants tels que le Anti-H qui sont essentiellement constitués d'hydrogénocarbonate de sodium $NaHCO_3$ ($Na^+ + HCO_3^-$).
4.1 - Écrire l'équation de la réaction qui se produit lors de l'absorption de ce médicament.
R : $H^+ + HCO^-_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$
4.2 - Sachant que pour $CO_2,H_2O/HCO^-_3$: $pK_1 = 6,38$ et HCO^-_3/CO^{2-}_3 : $pK_2 = 10,32$, quel est le pH d'une solution 0,1 mol.L^{-1} de $NaHCO_3$?
R : pH = 8,35

Bordeaux, Nancy, Aix-Marseille, 1990

5 - Synthèse d'un antispasmodique

Pour réaliser la synthèse du benzoate de benzyle $C_6H_5COOCH_2C_6H_5$ un antispasmodique utilisé dans le traitement de l'asthme et de la coqueluche, on dispose uniquement de phénylméthanol $C_6H_5CH_2OH$ et d'une solution de dichromate de potassium acidifiée.

5.1 - Écrire l'équation bilan de la réaction qui conduit à la préparation de l'acide benzoïque.

R: $3\ C_6H_5CH_2OH + 2\ Cr_2O^{2-}{}_7 + 16\ H^+ \rightarrow 3\ C_6H_5CO_2H + 4\ Cr^{3+} + 11\ H_2O$

5.2 - Par quelle réaction peut-on ensuite préparer ce médicament ? Écrire son équation bilan.

R : Par une réaction d'estérification

$C_6H_5CO_2H + C_6H_5CH_2OH \leftrightarrow C_6H_5\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5 + H_2O$

5.3 - Quelle masse de benzoate de benzyle maximale peut-on obtenir si on dispose initialement de 540 g de phénylméthanol ?

R : 530 g

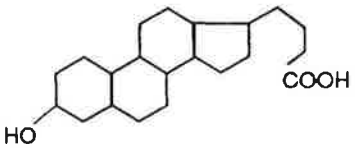
5.4 - Quelles conditions expérimentales faut-il prendre pour effectuer la deuxième réaction ?

R : Il faut éliminer l'eau, pour déplacer l'équilibre (aspect thermodynamique), ajouter un acide qui catalyse la réaction et chauffer à reflux (aspect cinétique).

Nice-Toulon, 1991

6 - Mode d'action du Questran

Les acides biliaires dont le motif de base est :



favorisent l'absorption des lipides dans l'intestin. Ils ont la propriété de maintenir en phase aqueuse des substances hydrophobes, de stabiliser les émulsions lipidiques grâce à leur double polarité :

- hydrophobe par le squelette stéroïdique carboné,

- hydrophile par les groupes OH, COOH.

Lorsque les acides biliaires sont rendus indisponibles pour cette absorption, il y a stimulation de la dégradation du cholestérol (molécule source d'accidents cardio-vasculaires) dans le sang.

6.1 - Proposer un mécanisme simple d'action du Questran qui est un polymère à fonction aminée et qui inactive partiellement l'action des acides biliaires.

R : La fonction amine basique du Questran réagit avec la fonction acide (-COOH) des acides biliaires.

6.2 - Pourquoi administre-t-on du Questran à un patient souffrant d'un excès de cholestérol dans le sang ?

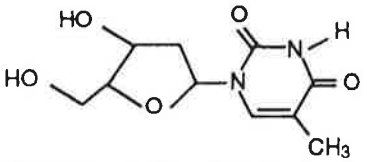
R : Les acides biliaires étant partiellement indisponibles, le taux de cholestérol dans le sang s'abaisse.

Clermont-Ferrand, 1990

7 - Médicament du sida

Un dérivé de la thymidine connu sous le sigle AZT a une action sur le virus HIV-1 associé au sida.

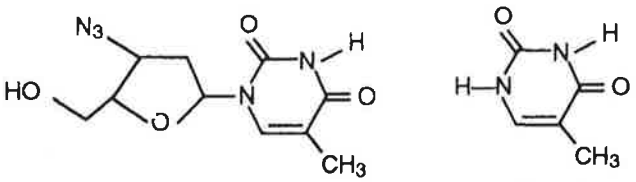
La thymidine est un β-D-2 désoxyribonucléoside constitué par une molécule de thymine (base pyrimidique) et une molécule de β-D-2 désoxyribofurannose. Sa formule développée est donnée ci-après :



La molécule d'AZT (ou azidothymidine) est obtenue en remplaçant la fonction alcool secondaire de la thymidine par le groupement N3

7.1 - Donner les formules développées de la thymine et de l'AZT.

R :



AZT Thymine

7.2 - Donner la formule brute de l'AZT et déterminer sa composition centésimale.

R : $C_{10}O_4N_5H_{13}$

C : 45 % ; O : 24 % ; N : 26 % ; H : 5 %

Nice-Toulon, 1990

8 - Les substituts artificiels du sang à base de fluorocarbures

8.1 - Quelles propriétés des fluorocarbures les rendent particulièrement adaptés à la préparation de substituts temporaires du sang ?

R : Ils sont capables de dissoudre l'oxygène.

8.2 - Quels seraient les avantages résultant de l'utilisation d'un tel substitut par rapport au sang ?

R :

– Transfusion sanguine en état d'urgence : aucune analyse n'est nécessaire et on peut l'utiliser sur des patients de groupe sanguin rare.

– Conservation d'organes destinés à la transplantation chirurgicale.

– Dans le traitement de certaines anémies par des médicaments qui autrement réagiraient avec le sang normal.

8.3 - Pourquoi doit-on les utiliser en émulsion ? Quel est le rôle joué par la phase aqueuse de l'émulsion ?

R : Parce qu'ils ne sont pas miscibles à l'eau. La phase aqueuse joue le rôle du plasma sanguin.

8.4 - Expliquer de quoi se compose une émulsion. Quel type de composés peut-on utiliser pour faciliter sa formation et augmenter sa stabilité ?

R : Une émulsion est une dispersion colloïdale composée de fines gouttelettes de liquide en suspension dans un autre liquide. On ajoute des agents tensioactifs (substances qui s'accumulent à l'interface entre deux liquides et modifient la tension interfaciale : ce sont des substances analogues aux savons et aux détergents) pour stabiliser l'émulsion.

8.5 - Qu'appelle-t-on hématocrite ?

R : Pourcentage des volumes globulaires par rapport au volume sanguin total.

Nice-Toulon, 1991