Exercice 2 - Le paracétamol (5 points)



Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois par Harmon Northrop Morse en 1878.
D'après une étude de l'Assurance Maladie, entre juin 2023 et juin 2024, les deux médicaments les plus consommés en France ont pour principe actif le paracétamol. Utilisé pour diminuer les douleurs d'intensité légère à modérée (antalgique) ou faire chuter la fièvre (antipyrétique), le paracétamol peut être conditionné sous diverses formes : comprimés, poudre en sachets, etc.

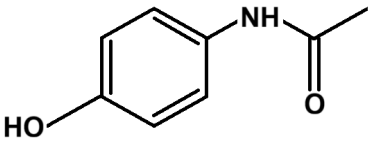
Le but de cet exercice est de contrôler la teneur de ce principe actif dans un sachet, puis d'étudier la cinétique de sa disparition dans l'organisme.

Données

- masse molaire du paracétamol : $M(\mathrm{C_8H_9NO_2}) = 151\ \mathrm{g{\cdot}mol^{-1}}$;
- conductivités ioniques molaires λ de quelques ions à $25°\ \mathrm{C}$:

Ion	$\mathrm{Na^+}$	$\mathrm{OH^-}$	$\mathrm{C_8H_8NO_2{}^-}$
$\lambda\ (\mathrm{S{\cdot}m^2{\cdot}mol^{-1}})$	$5{,}01\times10^{-3}$	$19{,}8\times10^{-3}$	$1{,}7\times10^{-3}$

- formule topologique du paracétamol :



1. Contrôle de la teneur en principe actif

Q1. Écrire la formule semi-développée du paracétamol, puis entourer et nommer les groupes caractéristiques présents dans cette molécule.

On souhaite contrôler la teneur en paracétamol dans un sachet dont la notice indique qu'il contient $500\ \mathrm{mg}$ de paracétamol. On réalise pour cela un titrage avec suivi conductimétrique :

- on dissout le contenu d'un sachet de paracétamol, de formule chimique brute $\mathrm{C_8H_9NO_2}$, dans un grand volume d'eau distillée ;
- on titre la solution obtenue par une solution titrante d'hydroxyde de sodium $(\mathrm{Na^+(aq)+OH^-(aq)})$ dont la concentration en quantité de matière apportée, notée C, a pour valeur $C = 0{,}250\ \mathrm{mol{\cdot}L^{-1}}$.

La transformation chimique mise en jeu lors du titrage peut être modélisée par la réaction d'équation :

$$\mathrm{C_8H_9NO_2(aq) + OH^-(aq) \rightarrow C_8H_8NO_2{}^-(aq) + H_2O(\ell)}$$

L'évolution de la conductivité σ de la solution en fonction du volume V de solution d'hydroxyde de sodium versé est donnée dans l'**ANNEXE 1 À RENDRE AVEC LA COPIE**.

Q2. À l'aide des données sur les conductivités ioniques molaires et en négligeant l'effet de la dilution lors de l'ajout de la solution titrante, justifier qualitativement l'évolution de la pente de la courbe au cours du titrage, avant et après l'équivalence.

Q3. En faisant figurer la construction graphique sur la courbe de l'**ANNEXE 1 À RENDRE AVEC LA COPIE**, vérifier que la quantité de matière n_{p} de paracétamol contenu dans le sachet vaut $n_{\mathrm{p}} = 3{,}43\times10^{-3}\ \mathrm{mol}$.

L'incertitude-type $u(m)$ associée à la valeur de la masse m de paracétamol est donnée par la relation :

$$u(m) = m\cdot\sqrt{\left(\frac{u(C)}{C}\right)^2 + \left(\frac{u(V_{\mathrm{E}})}{V_{\mathrm{E}}}\right)^2}$$

- $u(C)$ est l'incertitude-type de la concentration C en quantité de matière d'hydroxyde de sodium apportée ; $u(C) = 0{,}010\ \mathrm{mol\cdot L^{-1}}$;
- $u(V_{\mathrm{E}})$ est l'incertitude-type du volume de solution titrante versée pour atteindre l'équivalence ; $u(V_{\mathrm{E}}) = 0{,}29\ \mathrm{mL}$.

Q4. Déterminer la valeur de la masse de paracétamol, notée m_{mes}, contenue dans le sachet et son incertitude-type associée, notée $u(m_{\mathrm{mes}})$. Écrire le résultat de la mesure avec un nombre adapté de chiffres significatifs. On exprimera le résultat en milligramme.

Le quotient $z = \frac{|m_{\mathrm{mes}} - m_{\mathrm{ref}}|}{u(m_{\mathrm{mes}})}$ permet de comparer la valeur mesurée expérimentalement, notée m_{mes}, à la valeur de référence, notée m_{ref}. Si le quotient z est supérieur à 2, on considère que la valeur mesurée n'est pas compatible avec la valeur de référence.

Q5. Discuter de la compatibilité entre la valeur de la masse de paracétamol mesurée, notée m_{mes}, et la valeur de référence, notée m_{ref}, indiquée sur la notice du médicament.

2. Étude cinétique

L'efficacité du paracétamol dépend de sa concentration dans le sang qui diminue progressivement au cours du temps car le paracétamol est transformé en différents produits. L'un d'eux est toxique et ne doit pas être présent de façon excessive dans l'organisme. Il est donc recommandé de ne pas dépasser un gramme de paracétamol par prise, en respectant un intervalle d'au moins six heures entre deux prises.

On se propose de vérifier si l'on peut expliquer ces recommandations à partir de l'évolution de la concentration de paracétamol dans le sang à la suite de la prise d'un comprimé en contenant $1\ \mathrm{g}$. On considère que :

- la valeur maximale de la concentration du paracétamol dans le sang est égale à $132\ \mathrm{\mu mol\cdot L^{-1}}$;
- l'évolution de la concentration en paracétamol dans le sang suit ensuite une loi de vitesse d'ordre 1.

Q6. Écrire l'expression de la vitesse volumique de disparition v_{P} du paracétamol en fonction de sa concentration $[\mathrm{C_8H_9NO_2}]$.

Q7. En utilisant la réponse précédente et sachant que l'évolution de la concentration en paracétamol dans le sang suit une loi de vitesse d'ordre 1, montrer que :

$$\frac{\mathrm{d}[\mathrm{C_8H_9NO_2}]}{\mathrm{d}t} = -k\cdot[\mathrm{C_8H_9NO_2}]$$

k représente la constante de vitesse.

La solution de l'équation différentielle précédente est de la forme :

$$[\mathrm{C_8H_9NO_2}]\,(t) = [\mathrm{C_8H_9NO_2}]_0 \cdot \mathrm{e}^{-k\cdot t}$$

avec $[\mathrm{C_8H_9NO_2}]_0$ la concentration de paracétamol à $t = 0\ \mathrm{s}$ et $k = 0{,}28\ \mathrm{h^{-1}}$.

L'évolution temporelle de la concentration en quantité de matière de paracétamol $[\mathrm{C_8H_9NO_2}]\,(t)$ dans le sang, en $\mu\mathrm{mol\cdot L^{-1}}$, est représentée par la courbe de la figure 1.

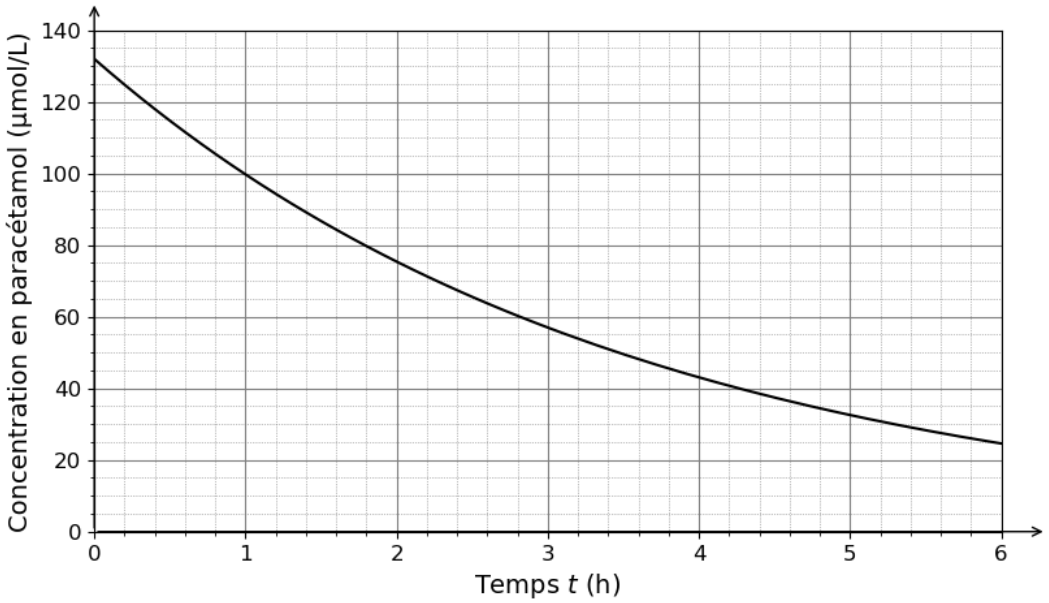


Figure 1. Évolution de la concentration en quantité de matière de paracétamol en fonction du temps

Q8. En utilisant la courbe de la figure 1, montrer sans calcul que la vitesse de disparition du paracétamol diminue au cours du temps.

La date $t = 0\ \mathrm{h}$ correspond au pic de concentration en quantité de matière de paracétamol dans le sang. On considère que ce pic est atteint 30 minutes après la prise unique de $1\ \mathrm{g}$ de paracétamol et que l'effet antalgique du paracétamol sur un individu s'atténue fortement lorsque sa concentration en masse dans le sang devient inférieure à $c_{\mathrm{lim}} = 8\ \mathrm{mg\cdot L^{-1}}$.

Q9. Déterminer la valeur de la durée nécessaire pour que la valeur limite c_{lim} soit atteinte depuis la prise du médicament. Expliquer l'écart avec les recommandations indiquées sur la notice.

Le candidat est invité à prendre des initiatives et à présenter correctement sa démarche, même non aboutie, car elle sera évaluée.

ANNEXES À RENDRE AVEC LA COPIE

Annexe 1 (Exercice 2 - Le paracétamol – Question Q3)

