

Séquence n°4 : Différentes formulations de l'aspirine

A l'origine de la synthèse de cette molécule, qui n'existe pas dans la nature, il y a l'acide salicylique, molécule extraite de plantes telles que le saule, la reine-des-prés (spirée) qui agissait comme **antipyrétique** (= pour combattre la fièvre) et **analgésique** (=pour éliminer la douleur). L'acide salicylique est synthétisé industriellement dès 1874, c'est-à-dire avec les débuts de la chimie organique, mais en raison d'effets secondaires, on cherche à le modifier en molécule moins agressive.

C'est le chimiste allemand Felix Hoffmann, qui travaille pour l'entreprise de chimie Bayer, qui met au point la synthèse de l'aspirine ou acide acétylsalicylique ; son collègue pharmacologue Arthur Eichengrün avait quant à lui remarqué en premier les propriétés **antalgiques** (= pour atténuer la douleur) de l'aspirine. Aspirin® est le nom choisi par la firme Bayer et Cie.

L'aspirine®, utilisée depuis plus d'un siècle, est le médicament le plus vendu au monde. Pour un coût fort modeste et sans risque d'accoutumance, l'aspirine® soulage la fièvre et les douleurs associées à de très nombreuses pathologies ; elle combat efficacement les réactions inflammatoires aiguës.

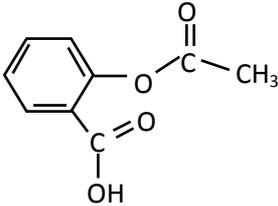
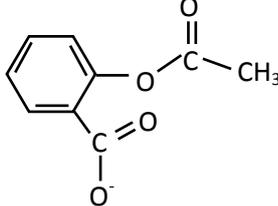
L'aspirine® (ou acide acétylsalicylique) est active après son passage dans le sang du patient, et donc après avoir traversé les parois lipidiques de l'estomac ou de l'intestin. Mais cette traversée n'est pas toujours sans danger pour le patient.

*L'aspirine® se dissout dans les graisses présentes dans la muqueuse de l'estomac qui est un milieu acide ; elle se « fixe » donc sur la paroi stomacale et exerce une action corrosive sur la muqueuse gastrique. L'action irritante de l'aspirine® sur l'estomac serait due à son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines qui protègent normalement la muqueuse contre l'acidité gastrique. De nombreuses recherches ont été entreprises afin d'améliorer la tolérance de ce médicament. Elles ont abouti à la mise au point de différentes formes pharmaceutiques. En 1941, l'allemand Harold Scruton utilisa de l'amidon comme **excipient afin de faciliter la solubilité globale du médicament dans l'eau et ainsi favoriser son absorption dans le corps humain. Cependant, les particules d'aspirine® ainsi obtenues, des « paquets » de molécules, très peu solubles dans l'eau, étaient encore trop grosses et la gastrotoxicité du médicament n'a pas été diminuée. De nouvelles formes pharmaceutiques ont été mises au point afin de réduire le temps de contact entre les particules d'aspirine et la muqueuse gastrique, voire de modifier le lieu d'absorption du médicament.***

Il existe huit principales formes galéniques, mises au point par des chimistes et des pharmaciens, pour répondre à des besoins thérapeutiques spécifiques et /ou de confort pour le malade.

Nous allons en étudier quelques unes. Pour pouvoir répondre plus facilement aux questions posées, voici quelques données caractérisant l'acide acétylsalicylique et son dérivé, l'ion acétylsalicylate.

TABLEAU n°1

Données	Acide acétylsalicylique (Forme MOLECULAIRE)	L'ion acétylsalicylate (Forme IONIQUE)
Formule		
Formule brute	C₉H₈O₄	C₉H₇O₄⁻
Solubilité dans l'eau à 20°C	3,3 g/L	
Solubilité dans l'eau à 37°C	10 g/L	
Solubilité dans les lipides	élevée	faible
Domaine d'existence	pH < 3,5	pH > 3,5
Effets secondaires	Irritant vis-à-vis de l'estomac Peut provoquer des saignements (fluidifie le sang)	Pas d'effets notables
Indications thérapeutiques	Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire	Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire

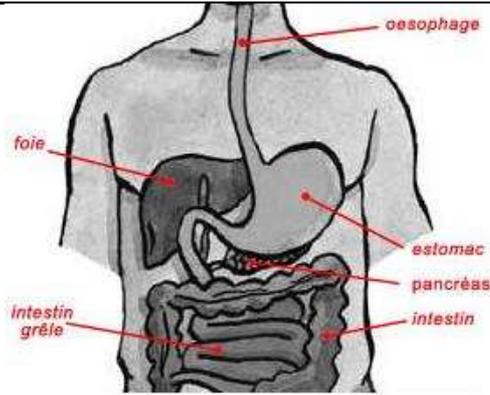
D'après les indications du texte, dans quel liquide du corps humain les molécules d'aspirine® doivent-elles se dissoudre pour être efficaces ?

Ce liquide est constitué à 55% de plasma qui contient de l'eau en grande quantité. Nous ferons donc la simplification suivante pour aborder l'aspect chimique du sang : par la suite, le sang sera simulé par de l'eau Volvic.

Pour être actif (ou efficace) le principe actif doit arriver dans le sang pour être distribué dans tout l'organisme.

Ce passage se fait à travers la paroi stomacale (petite surface de l'estomac) ou à travers la paroi intestinale (très grande surface) à l'unique condition que la molécule active soit dissoute.

Plus le passage dans le sang est rapide, plus le principe actif agit vite.



Le pH de l'estomac vaut environ 1-2, celui de la paroi intestinale vaut environ 7- 8.

Ci-dessous les notices des différentes formulations étudiées :

ASPIRINE DU RHONE 500

Composition

Acide acétylsalicylique 500 mg
Excipient : amidon, gel de silice.

Mode d'administration

Doit être utilisé de préférence avant ou au cours d'un repas même léger. Absorber les comprimés après les avoir fait désagréger dans un verre d'eau

ASPIRINE pH8™

Composition

Acide acétylsalicylique : 500 mg
Excipient : amidon de riz, acétophthalate de cellulose, phtalate d'éthyle q.s.p. 1 comprimé gastro-résistant de 580 mg.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (eau, lait ou jus de fruit).

ASPEGIC 1000 mg

Composition

Acétylsalicylate de DL lysine : 1800 mg (quantité correspondante en acide acétylsalicylique: 1000 mg)

Excipient : glycine, arôme mandarine, glycyrrhizinate d'ammonium pour un sachet.

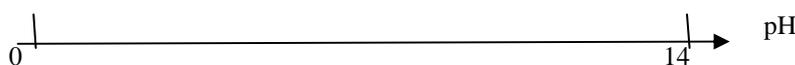
Mode d'administration

Boire immédiatement après dissolution complète dans un grand verre d'eau, lait, soda ou jus de fruit.

TABLEAU n°2 : Deux indicateurs colorés de pH qui prennent des couleurs différentes en fonction du pH de la solution dans laquelle ils se trouvent.

Hélianthine	Rose-Rouge	Orange	Jaune	→ pH
	3,2	4,4		
Bleu de bromothymol	Jaune	Vert	Bleu	→ pH
	6,0	7,6		

1. Complétez l'axe suivant, en précisant le domaine de pH où se trouve l'acide acétylsalicylique $C_9H_8O_4$ et celui où on trouve l'ion acétylsalicylate $C_9H_7O_4^-$. (voir tableau n°1)



/0,5

2. Quel est le pH dans l'estomac ? En déduire sous quelle forme se trouve le principe actif dans l'estomac ?

/1

3. Quel est le pH dans l'intestin ? En déduire sous quelle forme se trouve le principe actif dans l'intestin ?

/1

4. En déduire l'indicateur coloré parmi les deux proposés permettant de déterminer rapidement sous quelle forme se trouve le principe actif en fonction du pH. Expliquez.

/0,5

ETUDE DE DIFFERENTES FORMULATIONS - Que contient un comprimé d'aspirine?

L'aspirine du Rhône 500

1. Peser un comprimé d'aspirine du Rhône 500, et noter la masse obtenue : $m =$
Comparez cette masse avec celle indiquée sur la notice. Donnez une explication.

/0,5

2. Pour vérifier votre explication, réalisez l'expérience suivante : versez environ 50 mL d'eau de Volvic (choisie car son $pH = 7$) dans un bécher (appelé bécher A).
Déposer le comprimé d'aspirine du Rhône et observer quelques instants. Agiter avec un agitateur en verre pour homogénéiser. Versez dans trois tubes à essais ce qui est indiqué dans le tableau ci-dessous. Observez et complétez le tableau.

Tube	Couleur
n°1 : 2 mL de la solution précédente +3-4 gouttes d'eau iodée	
n°2 : 2 mL d'eau Volvic + 3-4 gouttes d'eau iodée	
n°3 : 2 mL d'eau volvic + environ 10 gouttes d'empois d'amidon + 3-4 gouttes d'eau iodée	

/0,5

Cette expérience permet de montrer : (cochez la bonne réponse)

- Qu'il y a de l'eau iodée dans l'aspirine du Rhône 500
- Qu'il y a de l'amidon dans une bouteille d'eau Volvic
- Qu'il y a de l'amidon dans l'aspirine du Rhône 500

/0,5

Est-ce cohérent avec la question n°1 ?

/0,5

Nettoyez les tubes après les avoir montrés à votre professeur.

L'aspirine dite soluble : l'aspégic

Elle se présente sous forme d'une poudre, présentée en sachet.

Versez le contenu d'un sachet dans un bécher (bécher B) avec 50 mL d'eau Volvic ; agiter.

En verser dans un tube à essais.

Pour étudier ce qui se passe lorsque le médicament Aspégic arrive dans l'estomac, on souhaite reproduire au laboratoire dans un tube à essais les conditions chimiques régnant dans le milieu stomacal. Proposer une expérience qui permette de simuler au mieux cette condition. Faites valider cette expérience par le professeur puis la faire.

/1

Notez vos observations :

/0,5

Utilisez l'indicateur coloré déjà choisi pour vérifier que l'objectif est atteint. Montrez au professeur.

/0,5

Comparaison aspirine du Rhône, Aspégic.

On cherche à déterminer la taille des particules d'aspirine qui lui permettrait de mieux passer dans le sang et ainsi éviter l'action corrosive au niveau de l'estomac. A partir du texte, proposer une réponse.

/0,5

Complétez à partir des expériences précédentes :

Dissolution dans de l'eau	Aspirine du Rhône® bécher A	Aspégic® bécher B
Forme du principe actif (cf. tableau 1)		
Observations lors de la dissolution dans l'eau		
Forme du principe actif lors du passage dans l'estomac		

/1,5

Quelle formulation vous semble préférable pour les estomacs fragiles ? Justifiez.

/1

L'aspirine pH8 ou retard

L'aspirine pH8 est qualifiée d'aspirine retard ; mais que signifie retard dans le contexte du médicament ?

Placer dans un bécher (Bécher C) un comprimé d'Aspirine pH 8 ; y ajouter environ 50 mL d'eau Volvic.

1. *Qu'observez-vous ?*

/0,5

2. Récupérez, avec une spatule, le comprimé et essayez-le. Broyez-le délicatement à l'aide d'un pilon dans un mortier. Mettez de côté l'enrobage (dans la coupelle de pesée) et introduisez la poudre obtenue dans le bécher C précédent. *Qu'observez-vous ? Quelle est la nature du principe actif ?*

/0,5

/0,5

3. Placer, dans un tube à essais contenant une solution d'acide chlorhydrique (à 0,1 mol.L⁻¹)(pH acide), un **petit** morceau d'enrobage. Faire de même avec un autre tube à essais contenant une solution de soude (= hydroxyde de sodium, pH basique) (à 0,1 mol.L⁻¹).

a. *Notez vos observations et conclure.*

/0,5

/0,5

a. *Pourquoi dit-on que ce comprimé est gastro-résistant ?*

/1

b. Où le principe actif est-il libéré et sous quelle forme majoritaire se trouve-t-il?

/1

c. Pourquoi doit-on avaler ce comprimé sans le croquer ?

/1

d. Justifier son nom : aspirine retard ou aspirine pH 8.

/1

e. Quels sont les avantages d'une telle formulation ?

/1

Conclusion

1. Quelle est la formulation la mieux adaptée pour calmer une douleur, ou faire chuter une fièvre ? Justifiez.

/1

2. Certaines personnes ont besoin d'avoir le sang particulièrement bien fluidifié pour éviter que leurs artères et autres veines se bouchent. Les médecins leur prescrivent, pour cela, de l'aspirine qu'ils prennent tous les jours. Quelle formulation est la mieux adaptée ?

/1

