

PROF-ELABORER UN PRODUIT 3 : TP FORMULATIONS DE L'ASPIRINE

Matériel :

- 1 mortier + pilon
- Entonnoir + filtre
- 3 béchers de 100 mL
- 1 tube à essai
- 1 tube à dégagement
- 1 pipette plastique
- Agitateur magnétique
- Papier pH
- pH-mètre

Produits :

- Eau distillée
- Ethanol (10 mL par groupe d'élève)
- 28 comprimés d'Aspirine du Rhône 500
- 14 comprimés d'Aspirine tamponnée UPSA
- 21 comprimés d'aspirine pH8
- Eau iodée (Iugol)
- 500 mL de solution d'acide chlorhydrique à 0.1 mol/L
- 500 mL de solution d'hydroxyde de sodium à 0.1 mol/L

Documents :

Etiquettes de médicaments :

ASPIRINE DU RHONE 500

Composition

Acide acétylsalicylique 500 mg

Excipient : amidon, gel de silice.

Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire.

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.

Contre indication

Ne doit pas être utilisé en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, de maladies hémorragiques.

ASPIRINE UPSA

tamponnée effervescente VITAMINEE C

Composition

Acide acétylsalicylique : 0,330 g

Acide ascorbique : 0,200 g

Excipient : glycine, acide citrique, bicarbonate de sodium, benzoate de sodium. q.s.p. un comprimé effervescent sécable de 3,501 g

Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire.

Mode d'administration

Boire immédiatement après dissolution complète du comprimé effervescent dans un verre d'eau sucrée ou non, lait, ou jus de fruit.

Précautions d'emploi : celles de l'aspirine.

ASPIRINE pH8™

Composition

Acide acétylsalicylique : 500 mg

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

Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire.

Mode d'administration

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

Précautions d'emploi : celles de l'aspirine.

ASPEGIC 1000 mg

Composition

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

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

Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire.

Mode d'administration

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

Précautions d'emploi : celles de l'aspirine.

Les effets de l'aspirine :

Dès son lancement il y a plus d'un siècle, l'aspirine (l'acide acétylsalicylique) connu très rapidement un succès exceptionnel. Assurément le médicament le plus connu et l'un des plus consommés au monde, l'aspirine soulage, pour un coût fort modeste et sans risque d'accoutumance, la fièvre et la douleur associées à de très nombreuses pathologies; elle combat efficacement les réactions inflammatoires aiguës. Ses trois propriétés majeures, dites antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire, ont été à l'origine de son succès thérapeutique, alors même que son mécanisme d'action est demeuré une énigme pendant longtemps et reste aujourd'hui partiellement résolu. Plus de cent ans après sa découverte, l'aspirine continue de susciter un intérêt considérable et reste un outil de recherche d'une étonnante fécondité.



c. Identifier quelques types d'**excipients** et préciser leur rôle.

Utilisation de l'amidon comme excipient afin de faciliter la solubilité globale du médicament

Utilisation de NaHCO_3 pour avoir une aspirine tamponnée mieux tolérée par l'estomac, et effervescent ce qui permet une dissolution du comprimé plus rapide

Différents aromes pour modifier le goût : acide citrique, arôme mandarine

d. Les médicaments proposés appartiennent-ils à la même **classe thérapeutique** ?

Pratiquement oui.

e. Quels sont les dangers liés à l'absorption d'aspirine à forte dose ?

Lésions stomacales, effets gastro-intestinaux indésirables

Ce que veut dire qsp :

Quantité suffisante pour..... abréviation par laquelle on indique, en ml ou en grammes, à la fin d'une formule, le volume ou le poids de l'excipient nécessaire pour obtenir le volume ou le poids de l'ensemble du médicament.

II Mise en évidence d'un composant de l'excipient :

- Broyer soigneusement un comprimé d'**Aspirine du Rhône 500** dans un mortier puis dissoudre la poudre dans 10 mL d'éthanol.
- Filtrer. Rincer le mortier à l'éthanol au dessus du filtre.
- Verser quelques gouttes d'eau iodée sur le solide recueilli dans le filtre ainsi que dans le filtrat.

Quelle est la substance identifiée dans l'excipient ?

L'amidon

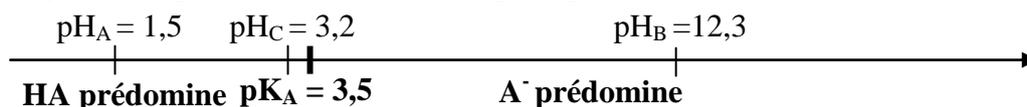
III Solubilité de l'aspirine dans l'organisme :

1) Expérience :

- Préparer trois béchers de 100 mL (étiquetés A, B, C) contenant respectivement 50 mL de solution d'acide chlorhydrique à $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, 50 mL de solution d'hydroxyde de sodium à $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, et 50 mL d'eau distillée.
- Verser dans chaque bécher la poudre correspondant à un comprimé d'**Aspirine du Rhône 500** broyé soigneusement dans un mortier. Agiter les solutions à l'aide d'un agitateur magnétique.
- Noter les observations.
- Mesurer le pH de la solution aqueuse d'aspirine du becher (C).

2) Questions :

- La dissolution de l'aspirine dépend-elle du pH du milieu ?
Oui
- En vous aidant du diagramme des domaines de prédominance des espèces AH et A^- de l'aspirine, indiquer sous quelle forme se trouve le principe actif dans les solutions A, B et C.



- Sachant que la forme acide est peu soluble dans l'eau, interpréter les observations relatives à l'aspect des solutions.

Moins de solide dans la B car A⁻ est soluble. Il y a dans les trois l'amidon.

3) Conséquences physiologiques.

- Sous quelle forme se retrouve le principe actif dans le milieu gastrique ? Dans le milieu intestinal ?
Milieu gastrique : pH 2 : aspirine sous forme HA
Milieu intestinal : pH 8 : aspirine sous forme A⁻



- b. Justifier le mode d'administration et les contre-indications de l'Aspirine du Rhône.

Comme la forme HA est peu soluble et qu'elle prédomine dans le milieu gastrique, on n'utilisera pas l'aspirine du Rhône pour les personnes ayant des problèmes gastriques (HA irrite la paroi gastrique). Ces effets indésirables seront réduits avec l'absorption d'aliments, puisqu'ils aideront le passage de l'aspirine dans l'intestin

IV Différentes formulations de l'aspirine :

1) L'aspirine « retard » :

Expérience :

- Préparer deux béchers contenant respectivement 50 mL de solution d'acide chlorhydrique à 0,1 mol.L⁻¹ et 50 mL de solution d'hydroxyde de sodium à 0,1 mol.L⁻¹.
- Ajouter dans chaque bécher un comprimé d'**Aspirine pH8**. Agiter.
- Noter les observations après quelques minutes.

Questions :

- Pourquoi dit-on de ce comprimé qu'il est gastro-résistant ?
Car il passera le milieu de l'estomac sans être attaqué.
- Pour quelle raison doit-on avaler le comprimé sans le croquer ?
Car sinon on altère l'enrobage gastro-résistant.
- Où le principe actif est-il libéré et sous quelle forme majoritaire se retrouve-t-il ?
Dans l'intestin, il se trouvera sous forme A⁻.
- Justifier l'appellation d'aspirine "retard" pour ce type de formulation.
Il est absorbé dans l'intestin, donc « plus loin » dans le circuit digestif, l'effet arrive plus tard.
- Quels sont les avantages de cette formulation ?
Elle évite le contact avec l'estomac et peut permettre un effet sur une longue durée en la conjuguant avec de l'aspirine qui agirait quasi instantanément.

2) Aspirine effervescente :

Expérience :

- Dans un tube à essais contenant un peu d'eau, introduire un fragment de comprimé d'aspirine effervescent.
- Munir le tube à essais d'un tube à dégagement plongeant dans l'eau de chaux. Noter vos observations.
- Evaluer le pH final de la solution. (pH = 6.2)

Questions :

- Quel est le gaz qui se dégage ?
CO₂
- Ecrire la réaction entre les ions hydrogénocarbonate et l'acide acétylsalicylique noté AH.
HCO₃⁻ + HA = H₂O + CO₂ + A⁻
- L'intervention des ions HCO₃⁻ est-elle en accord avec la composition figurant sur la notice ?
Oui il s'agit du bicarbonate de sodium.
- Le dégagement gazeux favorise la désagrégation du comprimé et sa dissolution dans l'eau accélère la vidange de l'estomac après ingestion du médicament. Dans l'estomac, l'aspirine va retrouver sous forme de petites particules rapidement évacuées et absorbées au niveau l'intestin. Quel intérêt présente cette formulation par rapport à la formulation simple ?
Le pH est supérieur à 6 donc l'aspirine se trouve sous forme basique. Lors du passage dans l'estomac, la forme acide prédomine à nouveau, mais les molécules ne sont plus en agglomérats ; elles sont plus facilement assimilées et moins nocives.

3) L'aspirine tamponnée :

Expérience :

- Dissoudre un comprimé d'aspirine UPSA® effervescente et tamponnée dans environ 60 mL d'eau.
- Mesurer le pH (noté pH_A) de la solution A obtenue. (pH_A = 6.2)



- c. Répartir les solutions dans 3 béchers notés B, C et D. Ajouter :
Bécher B : 80 mL d'eau distillée et mesurer le pH.
Bécher C : 1 mL d'acide chlorhydrique de concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$
Bécher D : 1 mL de soude concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$
- d. Homogénéiser chaque solution et mesurer son pH. ($pHB = 6.2$) ($pHC = 6.2$) ($pHD = 6.2$)

Questions :

- a. Que peut-on dire de la variation de pH de la solution A lors des trois ajouts ?
Pas de variation de pH.
- b. A est un exemple de solution tampon : on dit qu'elle possède un effet tampon ; proposer une définition de l'effet tampon.
Solution dont le pH est insensible à la dilution, à l'ajout modéré d'un acide ou d'une base.
- c. Etant donné le pH mesuré, justifier que cet effet tampon soit principalement dû couple $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-$.
On se situe pratiquement à $pH = pK_A (\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-) = 6,4$
- d. L'aspirine tamponnée est bien tolérée au niveau gastrique pourquoi ?
Car il reste sous sa forme basique dans l'estomac.

4) L'aspirine dite "soluble" :

Expérience :

- a. Verser un sachet d'Aspégic dans un becher contenant 50 mL d'eau distillée. Agiter.
- b. Noter les observations.
- c. Mesurer le pH de la solution obtenue.
- d. Justifier la solubilité importante de cette formulation. Sous quelle forme majoritaire se trouve le principe actif dans la solution ?
Cette formulation est très soluble puisque composé d'une poudre qui offre une surface importante à l'eau qui solubilisera cette poudre.

Questions :

- a. Après absorption d'une solution d'Aspégic, que devient le principe actif dans le milieu gastrique ?
L'acétylsalicylate est transformé en acide acétylsalicylique dans le milieu acide de l'estomac.
- b. Quels sont les avantages de cette formulation ?
Ce médicament est indiqué dans le cas d'un régime hyposodé (régime sans "sel"), car il n'apporte pas d'ions sodium, à la différence de l'aspirine tamponnée effervescente (Na^+ , HCO_3^-).
Il sera bien toléré au niveau gastrique, étant sous forme de fines particules.
L'effet sera rapide.