

## SYNTHÈSE ARGUMENTÉE pour vous entraîner...

Ce dossier comporte :

- La reproduction d'étiquettes de divers médicaments,
- Un texte portant sur les effets recherchés et les effets indésirables de l'aspirine,
- Des données physicochimiques.

Rédiger une synthèse de ces documents d'une vingtaine de lignes, de manière à expliquer en quoi les propriétés physicochimiques peuvent aider à la formulation d'un médicament et à la compréhension de ses effets indésirables. Expliquer la formulation ainsi que les avantages et/ou les inconvénients d'une des formes tamponnées de l'aspirine (ASPIRINE pH8™ ou ASPIRINE UPSA). Vous vous appuyerez sur vos connaissances du cours (solubilité, domaines de prédominance, etc.).

Le texte devra être clair et structuré.

### Document 1. : Étiquettes de différents 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.

#### **ASPEGIC 1000 mg**

##### **Composition**

Acétylsalicylate de DL lysine : 1 800 mg  
(quantité correspondante en acide  
acétylsalicylique : 1 000 mg)

Excipient : glycine, arôme mandarine,  
glycyrrhizinate 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.

#### **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.

## **Document 2. : Les effets de l'aspirine**

Dès son lancement il y a plus d'un siècle, l'aspirine (l'acide acétylsalicylique) connut 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.

Elle est utilisée également pour la prévention des thromboses (formation de caillot sanguin dans un vaisseau), de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral. Elle pourrait également être efficace dans la prévention du cancer du côlon et du rectum. On pense également qu'elle ralentit l'apparition de la cataracte.

### **Un effet indésirable de l'aspirine : les lésions stomacales et intestinales**

Les lésions induites par l'aspirine ne sont pas rares. Une étude réalisée par Nicholas Moore et al. entre septembre 1997 et mars 1998 sur 8677 personnes rapporte que des effets gastrointestinaux indésirables sont survenus pour 17,6 % des patients traités à l'aspirine. L'acide acétylsalicylique se dissout dans les graisses présentes dans la muqueuse de l'estomac. À dose élevée, l'aspirine favorise les hémorragies digestives (risque augmenté de 2,61 fois). 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 pharmaceutiques ont été entreprises afin d'améliorer la tolérance de ce médicament. Elles ont abouti à la mise au point de différentes formes pharmaceutiques.

### **Vers une meilleure tolérance de l'aspirine**

Historiquement, c'est à la toxicité pour l'estomac que les pharmacologues se sont attaqués en premier. L'inconvénient majeur de l'aspirine est qu'il a une action corrosive vis à vis de la muqueuse gastrique. 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, insolubles 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.

1. Les formes solubles, dans lesquelles l'aspirine est associée à des substances telles que l'hydrogénocarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$ . Cette aspirine dite tamponnée est effectivement plus rapidement absorbée par la paroi gastrique et ces formes solubles sont bien adaptées lorsque l'on recherche un effet rapide sur la douleur ou la fièvre. Cependant, si l'efficacité thérapeutique précoce de ces formes n'est pas mise en doute, une polémique existe encore à propos du lien existant entre la réduction du temps de contact avec la muqueuse gastrique et une éventuelle amélioration de la tolérance du médicament.

2. Les formes dites entériques : l'idée développée dans les années soixante est d'éviter le contact entre l'aspirine et la paroi de l'estomac. En 1970, une formulation de l'aspirine dans laquelle les comprimés sont enrobés dans une pellicule qui résiste à l'acidité gastrique est mise au point.

L'aspirine n'est absorbée qu'au niveau de l'intestin. La contrepartie est une libération retardée du principe actif : ces formes à effet retard sont alors particulièrement bien adaptées à une action anti-inflammatoire dans le traitement longue durée des douleurs rhumatismales.

### **Document 3. : Données physicochimiques**

- L'acide acétylsalicylique  $\text{CH}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO}_2\text{H}$  (noté AH) est un acide faible.
- Sa solubilité dans l'eau est faible ( $3,4 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  à  $25^\circ\text{C}$ ).
- Sa solubilité dans l'alcool est très bonne.
- Sa base conjuguée, l'ion acétylsalicylate  $\text{CH}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO}_2^-$  (noté A<sup>-</sup>) est très soluble dans l'eau : elle est hydrosoluble.
- L'acide acétylsalicylique, molécule non polaire, est lentement soluble dans les graisses : il est liposoluble. L'ion acétylsalicylate ne l'est pas.
- $\text{p}K_a$  du couple acide acétylsalicylique/ion acétylsalicylate : 3,5
- $\text{p}K_a$  du couple  $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O} / \text{HCO}_3^-$  : 6,4
- pH de la solution stomacale : 2
- pH du milieu intestinal : 8
- Le bicarbonate de sodium est le nom courant de l'hydrogénocarbonate de sodium.

## CORRECTION

L'acide est liposoluble et faiblement soluble dans l'eau, la base est hydrosoluble et faiblement soluble dans les lipides.

L'aspirine ingérée par voie orale peut être absorbée dans le sang au niveau de l'estomac ou au niveau de l'intestin. L'absorption est plus rapide quand elle a lieu au niveau de l'estomac, l'effet est retardé quand elle a lieu dans l'intestin.

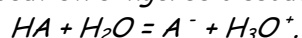
L'effet secondaire principal de l'aspirine est une toxicité gastrique : en présence d'aspirine, les parois stomacales sont moins protégées contre l'acidité de l'estomac.

Le milieu stomacal est très acide (pH égal à 2). La muqueuse gastrique est protégée de cette acidité par les prostaglandines. Or, l'aspirine inhibe la synthèse de ces prostaglandines en se dissolvant dans les graisses de la muqueuse gastrique. La toxicité de l'aspirine est donc liée à sa possible dissolution dans les parois stomacales.

*Dans le milieu stomacal de pH égal à 2, et donc inférieur au pKa du couple HA/A<sup>-</sup> c'est la forme acide HA, toxique pour les muqueuses gastriques, qui est majoritaire.*

Les formulations proposées exploitent les propriétés acido-basiques de l'aspirine :

- *L'aspirine peut être ingérée dissoute dans un verre d'eau. La forme ingérée est alors basique car :*



C'est le cas de l'ASPEGIC® qui contient l'ion acétylsalicylate.

La solubilisation dans l'eau peut être obtenue par réaction acido-basique, c'est le cas de la formulation effervescente qui contient l'acide acétylsalicylique HA et la base hydrogénocarbonate. La solubilisation de l'aspirine repose alors sur la formation de l'ion acétylsalicylate selon la réaction d'équation :



*Le dioxyde de carbone formé n'est pas suffisamment soluble dans l'eau : du dioxyde de carbone gazeux se forme, d'où l'aspect « effervescent ».*

Cette formulation permet une bonne dissolution de l'aspirine, ce qui favorise son absorption plus rapide au niveau de l'estomac. L'effet est rapide mais il présente l'inconvénient de présenter la toxicité gastrique évoquée précédemment.

- L'aspirine peut être avalée en comprimés gastro-résistants (ASPIRINE pH8TM®). Le principe actif est dissimulé sous un enrobage qui résiste à l'acidité de l'estomac et traverse l'estomac sans être dissous.
- *Le comprimé se dissout au niveau de l'intestin, à un pH de 8 supérieur au pKa du couple HA/A<sup>-</sup> ; la forme majoritaire est alors l'ion salicylate A<sup>-</sup>. Cette formulation évite la toxicité gastrique de l'aspirine mais l'effet thérapeutique est retardé. Les documents ne permettent pas de savoir si la forme basique est bien soluble dans les parois de l'intestin, mais on peut supposer que ces parois sont lipidiques et que l'absorption est alors difficile puisque la forme majoritaire n'est pas liposoluble.*