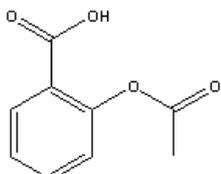


FORMULATIONS DE L'ASPIRINE**BUT**

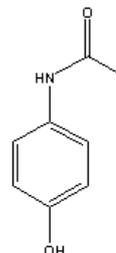
Un médicament comprend généralement un principe actif mis en présence d'excipients ou de différentes espèces chimiques qui répondent à des objectifs divers : l'ensemble de ces composés constitue la « formulation » d'un médicament.

A partir de la lecture de l'étiquette de médicaments comprenant de l'aspirine ou du paracétamol, de quelques manipulations simples, on se propose de chercher comprendre l'intérêt de telle ou telle formulation d'un médicament.



L'aspirine est le nom courant de l'acide acétylsalicylique:
C'est le médicament le plus utilisé dans le monde.
On le trouve sous de très nombreuses formulations.

($M = 180 \text{ g.mol}^{-1}$ et $\text{pK}_a = 3,5$)



Le paracétamol (ou para-acétylaminophénol) se rapproche de l'aspirine par ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. En revanche, il est dépourvu d'action anti-inflammatoire et ne présente pas les contre-indications de l'aspirine. On trouve cette substance organique dans le Doliprane ou l'Efferalgan.

MANIPULATION**1) Mise en évidence d'un excipient**

- Broyer soigneusement un comprimé d'Aspirine du Rhône 500 dans un mortier.
- Dissoudre la poudre dans 10 mL d'éthanol.
- Filtrer et rincer le mortier à l'éthanol au dessus du filtre.
- Verser quelques gouttes d'eau iodée sur le solide recueilli et dans le filtrat.

Noter les observations

QUESTION

D'après les indications de l'étiquette, quelle est l'espèce chimique susceptible de réagir avec l'eau iodée ? Interpréter les observations sur le solide et sur le filtrat.

2) Étude de la solubilité

- Dans trois béchers (notés B1, B2 et B3) placer respectivement :
 - 50 mL d'acide chlorhydrique ($\approx 1 \text{ mol.L}^{-1}$)
 - 50 mL de soude ($\approx 1 \text{ mol.L}^{-1}$)
 - 50 mL d'eau distillée
- Verser dans chaque bécher la poudre d'un comprimé d'Aspirine du Rhône 500 préalablement broyé dans un mortier.
- Agiter les solutions.

Noter les observations

QUESTIONS

- a) La solubilité de l'aspirine dans l'eau dépend-elle du pH du milieu ? Dans quel milieu est-elle plus facilement soluble ?
- b) Tracer le diagramme de prédominance de l'aspirine et préciser sous quelle forme il se trouve dans B1, B2 et B3.
- c) Sous quelle forme se trouve l'aspirine dans le milieu gastrique ? dans le milieu intestinal ? (*Voir les documents*)
- d) Justifier le mode d'administration et les contre-indications de l'Aspirine du Rhône 500.

3) De l'intérêt des différentes formulations

α) Aspirine dite « retard »

- Dans deux béchers (notés B'1 et B'2) placer respectivement :
 - 50 mL d'acide chlorhydrique ($\approx 1 \text{ mol.L}^{-1}$)
 - 50 mL de soude ($\approx 1 \text{ mol.L}^{-1}$)
- Verser dans chaque bécher un comprimé d'Aspirine pH8.
- Agiter les solutions.

Noter les observations

QUESTIONS

- a) Expliquer pourquoi ce comprimé est dit « gastro-résistant ».
- b) Il est recommandé de ne pas croquer ce comprimé : justifier cette précaution.

c) Quel est le principe actif de ce médicament et sous quelle forme est-il libéré ?

d) Sous quelle forme est-il absorbé dans la paroi intestinale ?

e) Justifier l'appellation « aspirine retard ».

f) Quels sont les avantages de cette formulation ?

β1) Aspirine dite « soluble » : UPSA

- Mettre un comprimé d'aspirine UPSA tamponnée effervescente dans un bécher contenant 50 mL d'eau distillée.
- Mesurer le pH de la solution.
- Ajouter de nouveau 50 mL d'eau distillée.
- Et mesurer de nouveau le pH.
- Mettre un peu de la solution dans un tube à essai et verser goutte à goutte la solution d'eau iodée.

Noter les observations

QUESTIONS

a) A quoi est due l'effervescence ? Quel est le gaz qui se dégage ?

b) Ecrire l'équation de la transformation chimique correspondante (on écrira HA, l'acide acétylsalicylique).

c) Quel est le principe actif de ce médicament et sous quelle forme est-il libéré ?

d) Interpréter les deux mesures de pH et le test à l'eau iodée.

FORMULATIONS DE L'ASPIRINE ET DU PARACÉTAMOL

Annexe Documents

Document 1 : quelques étiquettes.

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 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.

DOLIPRANE 500 mg

Composition

Paracétamol : 500 mg
Excipient : lactose, amidon pré-gélatinisé, amidon de blé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium pour un comprimé.
Antalgique, antipyrétique.

Mode d'administration

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

Contre indications : allergie au paracétamol
maladie grave du foie, intolérance au gluten.

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 : 1800 mg
(quantité correspondante en acide acétylsalicylique: 1000 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.

DAFALGAN 500 mg

Composition

Paracétamol : 500 mg
Excipient : stéarate de magnésium, gélatine, azorubine (E122), dioxyde de titane (E171), q.s.p. une gélule.
Antalgique, antipyrétique.

Mode d'administration

Gélules à avaler sans les ouvrir avec une boisson (eau, lait ou jus de fruit).

Contre indications : allergie au paracétamol, maladie grave du foie.

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 gastro-intestinaux 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. A 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 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 ($3,4 \text{ g.L}^{-1}$ à 25°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^-) 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.

- pK_a du couple acide acétylsalicylique/ion acétylsalicylate : 3,5
- pK_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