

LA CHIMIE DE LA FORMULATION DE L'ASPIRINE

L'**acide acétylsalicylique**, plus connu sous le nom d'**aspirine**, est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. C'est le médicament le plus consommé au monde. En France par exemple, 237 médicaments commercialisés contiennent de l'aspirine.

CONTEXTE DU SUJET :

Monsieur G. Malalatet lit tranquillement chez lui lorsqu'il ressent une désagréable sensation de fièvre. Bien décidé à terminer de lire le chapitre de son livre au suspense insoutenable, il se dirige vers sa salle de bain pour prendre une aspirine®. Dans son placard à pharmacie se trouvent trois boîtes d'aspirine différentes :

- Aspirine du Rhône®
- Aspégic®
- Aspirine pH8®

Monsieur G. Malalatet ne connaît pas les différences entre ces trois médicaments. Il se demande quelle aspirine® choisir... Vous allez devoir l'aider.

Document 1 : historique

Les feuilles de saule sont utilisées depuis plusieurs millénaires pour soigner fièvres et douleurs.

En 1829, un pharmacien français, Pierre Joseph Leroux fait bouillir de la poudre d'écorce de saule et de l'eau et concentre sa préparation. Il obtient des cristaux blancs (constitués d'**acide salicylique**) qui ont des propriétés antipyrétique (diminue la fièvre) et analgésique (prévient ou diminue la douleur). Toutefois l'acide salicylique provoque des brûlures d'estomac et l'irritation de la bouche.

En février 1899, le laboratoire Bayer trouve le moyen d'obtenir de l'**acide acétylsalicylique** pur et dépose un brevet pour cette molécule sous la marque **Aspirin™**. L'acide acétylsalicylique a les mêmes propriétés thérapeutiques que l'acide salicylique mais s'avère être beaucoup mieux toléré.

C'est en 1900 que les premiers comprimés sont fabriqués. Le brevet est déposé en 1900 aux USA et Bayer fait fortune. L'aspirine est commercialisée en France en 1908 par la société chimique des usines du Rhône.



Document 2 : naturel ou synthétique

Il existe différents types d'espèces chimiques : les **espèces chimiques naturelles** qui proviennent de la nature et les **espèces chimiques synthétiques** qui sont fabriquées en laboratoire (elles peuvent être identiques à des molécules naturelles mais sont synthétisées pour des raisons économiques et écologiques).

Document 3 : les médicaments

Un **médicament** n'est pas un produit anodin. Il répond à une définition précise, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs **principes actifs** ainsi que d'**excipients**.

Le principe actif (ou substance active) est l'espèce chimique qui possède les propriétés thérapeutiques recherchées.

Les excipients sont les espèces non actives médicalement. Ils assurent la consistance, la forme, la couleur, la stabilité du médicament, et facilitent son absorption par l'organisme.

Un médicament générique et un médicament princeps (original) contiennent un même principe actif mais se différencient par leur formulation.

1. Étude de la formulation

1. Quelle est la signification des termes *antipyrétique* et *analgésique* ?

2. L'aspirine est-elle une espèce chimique naturelle ou synthétique ? Quel est le nom scientifique de cette molécule ?

3. Pourquoi n'utilise-t-on pas l'acide salicylique contre les douleurs et fièvres ?

Document 4 : quelques étiquettes

L'acide acétylsalicylique, à température ordinaire, se présente sous forme d'une poudre blanche, pas du tout agréable à absorber, même avec beaucoup de sucre ! Cette poudre a subi, depuis sa création, toute sorte de transformation, pour la rendre plus digeste et plus efficace. Il en résulte de nombreuses formulations qui ont toutes en commun le principe actif acide acétylsalicylique ou de son dérivé, l'ion acétylsalicylate ; les différences sont dues à la variété des excipients utilisés.

ASPIRINE DU RHÔNE 500®

Composition : Acide acétylsalicylique 500 mg

Excipient : amidon, gel de silice.

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

ASPIRINE pH8™

Composition : Acide acétylsalicylique : 500 mg

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

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

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.

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

4. Peser un comprimé d'Aspirine du Rhône 500®. Comparer la masse obtenue avec celle indiquée sur la notice, donner une explication.

5. Identifier le principe actif sur les étiquettes des médicaments proposées. Est-il le même pour tous les médicaments proposés ?

6. Les médicaments ont-ils la même formulation ? Justifier.

Document 5 : mise en évidence de la présence d'amidon

En présence d'eau iodée, un échantillon contenant de l'amidon se colore en noir.

2. Mise en évidence d'un excipient

- Rédiger un protocole expérimental illustré de schémas permettant de tester la présence d'amidon dans un comprimé d'Aspirine du Rhône®.

Attention à l'impact économique et écologique de votre manipulation.

- Mettre en œuvre ce protocole. Noter vos observations.

3. Étude de la dissolution

Il est préférable, pour éviter des problèmes d'irritation gastrique, d'absorber l'aspirine sous sa forme ionique plutôt que sous forme moléculaire.

Pour étudier ce qui se passe lorsque le médicament arrive dans l'estomac, on souhaite reproduire au laboratoire les conditions chimiques régnant dans le milieu stomacal qui est un milieu très acide : la solution d'acide chlorhydrique permet de simuler le milieu stomacal (ou gastrique).

- Réalisez une expérience qui permet de simuler l'arrivée de l'Aspirine du Rhône® et de l'Aspégic® dans l'estomac. **Attention à l'impact économique et écologique de votre manipulation.**

Schémas d'expériences :

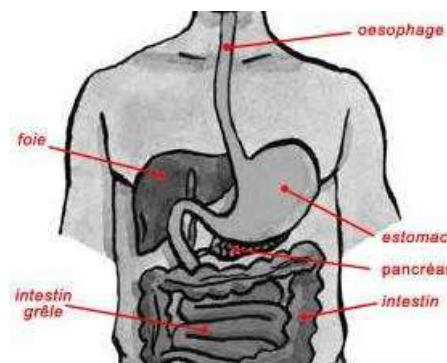
Interprétations :

Document 6 : effets indésirables

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.

De toutes petites particules d'aspirine® permettraient un meilleur transfert à travers la paroi stomacale : la zone de contact aspirine/estomac serait petite ainsi que la durée du contact, les lésions ne seraient donc pas importantes voire inexistantes.



- En vous appuyant sur vos expériences et sur le document 6, rédiger une conclusion expliquant pourquoi l'Aspégic® est une bonne alternative à l'aspirine du Rhône® pour les estomacs fragiles.

4. Étude de l'aspirine pH8

L'aspirine pH8® est qualifiée d'aspirine retard ; nous allons expliquer ce que signifie retard dans le cas d'un médicament.

- Un comprimé d'Aspirine pH8® est-il soluble dans l'eau ? Justifier.

- Dans une coupelle, écraser délicatement le comprimé d'Aspirine pH8® (séché) de façon à séparer l'enrobage du cachet.

L'intestin est un milieu basique ($pH > 7$) : la solution d'hydroxyde de sodium permet de simuler le milieu intestinal. L'estomac est un milieu très acide ($pH < 7$) : la solution d'acide chlorhydrique permet de simuler le milieu gastrique.

- Réalisez une expérience permettant de simuler le comportement de l'enrobage du comprimé dans l'estomac puis une deuxième expérience pour le comportement dans l'intestin.

Étude de l'enrobage dans l'estomac

Étude de l'enrobage dans l'intestin

- En vous appuyant sur vos expériences et sur les documents, rédiger une conclusion expliquant :
 - ✓ pourquoi les comprimés d'Aspirine pH 8® sont gastrorésistants ?
 - ✓ pourquoi sont-ils qualifiés d'aspirine « retard » ?
 - ✓ pourquoi doit-on les avaler sans les croquer ?
 - ✓ quels sont les avantages d'une telle formulation ?