

TP N°3 : Formulation de l'aspirine**Objectifs du TP**

- Raisonner, argumenter, pratiquer une démarche expérimentale et la présenter dans un compte-rendu.
- Pratiquer une démarche expérimentale pour montrer qu'une *espèce active interagit avec le milieu* dans lequel elle se trouve (nature du solvant, pH).
- Mettre en œuvre un protocole de *dissolution*
- Savoir qu'une solution peut contenir des *molécules ou des ions*.

Introduction

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.

Problématique : *Quelle aspirine choisir ?*

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 deux boîtes d'aspirine différentes :

-) **Aspirine du Rhône®**
-) **Aspégic®**

Monsieur G. Malalatet ne connaît pas les différences entre ces deux médicaments. **Il se demande quelle aspirine® choisir.**

I. Réflexion préalable

- Pour aider Monsieur G. Malalatet dans son choix, lire le texte ci-dessous :

Des effets gastro-intestinaux 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. 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.

- ➔ **Q1/** 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, lequel contient de l'eau en grande quantité.)
- ➔ **Q2/** Lors de leur passage dans l'estomac, les molécules d'aspirine® se dissolvent dans la graisse des parois stomacales. On cherche à confirmer le fait que les molécules se dissolvent préférentiellement dans cette matière plutôt que dans le sang, assimilé à de l'eau. Quelle(s) expérience(s) mener pour confirmer cette hypothèse ?

Cocher la bonne réponse :

1. Il faut dissoudre un cachet d'aspirine® dans un liquide gras.
2. Il faut dissoudre un cachet d'aspirine® dans de l'eau.
3. Il faut dissoudre un cachet d'aspirine® dans un liquide gras d'une part et dans de l'eau d'autre part.

→ **Q3/** Quelle est 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. *Justifier votre réponse à l'aide de la fin du texte*

II. Description des deux médicaments

Les deux médicaments Aspirine du Rhône® et Aspégic® ne se présentent pas sous la même forme.

→ **Q4/** Reproduire sur votre compte-rendu le tableau ci-dessous et le compléter.

	Aspirine du Rhône®	Aspégic®
Description de l'aspect		
Dessin représentatif		

III. Dissolution des médicaments dans l'eau

➤ **Protocole expérimental**

- Partager en deux parties égales dans des coupelles le comprimé d'Aspirine du Rhône à disposition ainsi que le sachet d'Aspegic.

Dissolution dans l'eau :

- Dans un bécher, nommé bécher A, dissoudre la moitié d'un comprimé de 500 mg d'Aspirine du Rhône® dans 25 mL d'eau distillée prélevée à l'éprouvette graduée.
- Dans un bécher, nommé bécher B, dissoudre la moitié d'un sachet de 500 mg d'Aspégic® dans 25 mL d'eau distillée prélevée à l'éprouvette graduée.

Utiliser un agitateur en verre si besoin

Dissolution dans la graisse

- Dans un bécher, nommé bécher C, dissoudre l'autre moitié restante du comprimé de 500 mg d'Aspirine du Rhône® dans 25 mL d'huile prélevée à l'éprouvette graduée.

→ **Q5/** Reproduire sur votre compte-rendu le tableau ci-dessous et le compléter.

Dissolution	Aspirine du Rhône® dans de l'eau (becher A)	Aspégic® dans de l'eau (becher B)	Aspirine du Rhône® dans de l'huile (becher C)
Observation			

→ **Q6/** L'hypothèse de la question 2 est –elle vérifiée ? Justifier.

→ **Q7/** Si Monsieur G. Malalatet veut prendre de l'aspirine® en ayant le moins possible d'aigreurs d'estomac, quelle forme lui conseiller et pourquoi ?

IV. Etude des principes actifs de ces deux médicaments

On cherche à comprendre la différence de comportement des deux médicaments lors de leur dissolution dans l'eau. Pour cela, on consulte les notices de ces deux médicaments :

Aspirine du Rhône 500

Composition

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

ASPEGIC 500mg

Composition

Acétylsalicylate de DL lysine : 900 mg
(quantité correspondante en **acide acétylsalicylique: 500 mg**)
Excipient : glycine, arôme mandarine, glycyrrhizinate d'ammonium

Les formules des espèces agissantes présentes dans ces médicaments sont :



→ Q7/ Reproduire le tableau et cocher les bonnes réponses.

Nature de l'espèce agissante	Aspirine du Rhône®	Aspégic®
Molécule		
Ion		

➤ **Mise en évidence d'un excipient.**

- Déposer un peu d'amidon dans une coupelle. Ajouter une goutte d'eau iodée

→ Q8/ Que met en évidence ce test à l'eau iodée ? (Déjà vu lors du TP N°1)

- Broyer un comprimé d'Aspirine du Rhône 500 dans un mortier. Déposer un peu de poudre dans une coupelle, Ajouter une goutte d'eau iodée.
- Faire de même avec l'Aspégic®. Déposer un peu de poudre d'Aspégic® dans une coupelle propre et ajouter une goutte d'eau iodée.

→ Q9/ Schématiser les deux expériences, observer et conclure. Les résultats sont-ils en accord avec l'étiquette des deux médicaments ?

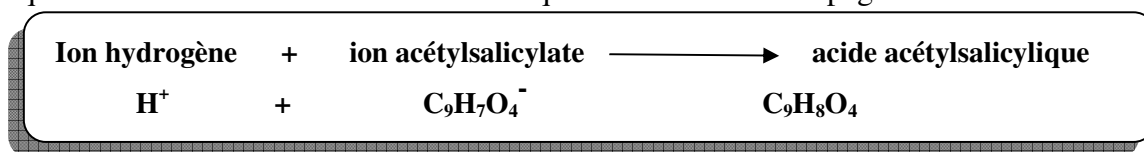
Pour étudier ce qui se passe lorsque le médicament arrive dans l'estomac, on souhaite reproduire au laboratoire dans un bécher D les conditions chimiques régnant dans le milieu stomacal qui est un milieu acide.

➤ **Protocole expérimental**

- Dans le bécher D contenant 25mL d'eau, ajouter 1 ou 2 gouttes d'acide chlorhydrique.
- A l'aide de papier pH, vérifier que la solution a un pH d'environ 1 ou 2 . Sinon, rajouter une goutte d'acide chlorhydrique.
- Dissoudre un sachet d'Aspégic® dans la solution acidifiée qui modélise l'estomac.

→ Q10/ Schématiser l'expérience, noter les observations

Voici l'équation bilan de la transformation chimique observée avec l'Aspégic® dans le bécher D :



→ Q11/ A quelle espèce chimique attribue-t-on l'acidité d'une solution aqueuse ?

→ Q12/ Choisir la bonne réponse :

1. Dans l'Aspégic®, l'aspirine® est sous forme ionique et le précipité obtenu est sous forme moléculaire.
2. Dans l'Aspégic®, l'aspirine® est sous forme moléculaire et le précipité obtenu est sous forme ionique.
3. Dans l'Aspégic®, l'aspirine® est sous forme ionique et le précipité obtenu est sous forme ionique.
4. Dans l'Aspégic®, l'aspirine® est sous forme moléculaire et le précipité obtenu est sous forme moléculaire.

→ Q13/_Observer la texture du précipité obtenu dans le bécher D, la comparer à celle du précipité obtenu dans le bécher A et expliquer pourquoi l'Aspégic® est une bonne alternative à l'aspirine du Rhône® pour les estomacs fragiles ?

Rappel : Plus l'aspirine se retrouve sous formes de gros cristaux plus elle risque de créer des lésions sur les parois de l'estomac car elle mettra d'autant plus de temps à être absorbée par les parois.

→ Q14/ Si Monsieur G. Malalaget veut prendre de l'aspirine® en ayant le moins possible d'aigreur d'estomac, quelle forme lui conseiller et pourquoi ?

Liste du matériel**Par poste : (8 ou 9)**

- 2 sachets d'aspégic 500 mg + 2 comprimés d'aspirine du Rhône 500 mg
- 4 coupelles en plastique
- 4 béchers de 100 mL
- pissette d'eau distillée
- feutre écrivant sur le verre
- 2 éprouvettes graduées de 50 mL
- agitateur en verre
- Spatule
- Eau iodée
- Papier pH
- 1 couteau

Paillasse du professeur

- Amidon
- Solution d'acide chlorhydrique 1 M
- Huile

Après la séance, ramasser les compte-rendus

Faire la correction du TP

Présenter aux élèves (*si le temps le permet*) : « L'aspirine retard ».