

Activité 4 :**Formulation d'un médicament : l'aspirine**

L'**aspirine** ou plus scientifiquement l'**acide acétylsalicylique** se présente, à température ordinaire, 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 comestible et digeste ! Cette étude se fait par des pharmaciens spécialistes de la **galénique*** qui s'appuie sur les propriétés de la molécule et du milieu dans lequel elle va se trouver. 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. Il existe huit principales **formes galéniques** (ou pharmaceutique), mises au point par des chimistes et des pharmaciens, pour répondre à des besoins thérapeutiques spécifiques et /ou de confort pour le malade.. Le médecin peut être amené à prescrire une formulation plutôt qu'une autre en fonction notamment de l'absorption sélective du **principe actif** au niveau de la paroi gastrique ou de la paroi intestinale. Nous allons en étudier quelques unes.

I) ETUDE DE DOCUMENTS : les effets de l'aspirine

A l'aide des documents ci-après, répondre aux questions suivantes :

- 1) Quelles sont les deux catégories d'espèces chimiques présentes dans un comprimé d'aspirine ?
 - 2) Identifier le **principe actif** et indiquer la **classe thérapeutique** des 4 médicaments proposés.
 - 3) Identifier quelques types d'**excipients** et préciser leur rôle.
 - 4) Qu'entend-on par formes galéniques de l'aspirine ?
 - 5) Quels sont les dangers liés à l'absorption d'aspirine à forte dose ?
 - 6) @ Rechercher sur internet des médicaments prescrits pour soigner la fièvre et les douleurs mais qui n'ont pas les effets néfastes de l'aspirine sur l'estomac. Préciser leur **principe actif**.
- @ rechercher sur internet ce qui distingue un **médicament princeps** d'un **médicament générique**.

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 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.

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

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 : antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire,

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

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.

Les lésions induites par l'aspirine ne sont pas rares. L'acide acétylsalicylique 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. A dose élevée, l'aspirine favorise les hémorragies digestives. 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 (ou galéniques).

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.

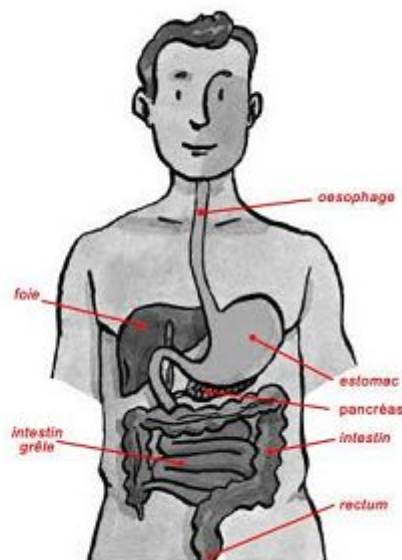
- ❖ Les formes solubles, dans lesquelles l'aspirine est associée à des substances telles que l'hydrogénocarbonate (ou bicarbonate) de sodium. Cette aspirine dite tamponnée est effectivement plus rapidement absorbée par la paroi gastrique et ces formes solubles sont bien adaptées lorsque l'on recherche 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.
- ❖ Les formes dites entériques (intestinales) afin 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'aspirine se présente sous deux formes : l'acide acétylsalicylique $C_9H_8O_4$ (liposoluble) qui est peu soluble dans l'eau et lentement soluble dans les graisses et l'ion acétylsalicylate $C_9H_7O_4^-$ (hydrosoluble) qui est très soluble dans l'eau.
- Le pH mesure l'acidité ou la basicité d'une solution. Ainsi, dans un milieu aqueux à 25 °C une solution avec un pH inférieur à 7 est acide ; supérieur à 7 est basique ; égal à 7 est neutre.

Il se mesure avec du papier pH : c'est un papier spécial qui, trempé dans une solution, prend instantanément la couleur correspondant au pH du milieu (pH de la solution stomacale : 2 ; pH du milieu intestinal : 8)

- L'eau iodée prend une coloration noire-violette en présence d'amidon.
- Le bicarbonate de sodium réagit sur les acides suivant une réaction chimique produisant du dioxyde de carbone.
- Le dioxyde de carbone est un gaz qui trouble l'eau de chaux
- Les membranes cellulaires de la muqueuse gastrique sont constituées entre autres de lipides.
- Le sang est constitué à 55% de plasma qui contient de l'eau en grande quantité. Chimiquement, le sang peut être simulé par de l'eau.

DOCUMENT 4 :**Schéma simplifié d'un tube digestif.****II) TRAVAIL EXPERIMENTAL :**

Matériel disponible : boîtes d'aspirines (dont les étiquettes sont données au **document 1**), des informations scientifiques données au **document 3**, balance, mortier-pilon, capsule de pesée, spatule, baguette de verre, pipette simple, solution aqueuse d'acide chlorhydrique à $\text{pH} \approx 2$, solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (soude) à $\text{pH} \approx 12$, pissette d'eau distillée, éprouvette graduée de 50 mL, 3 béchers de 100 mL, papier indicateur de pH ; 2 tubes à essai et un tube à dégagement ; eau de chaux ; 1 coupelle en verre ; eau iodée en flacon.

Vous devrez rédiger un compte-rendu expliquant la démarche suivie (schémas annotés...) et exposer vos conclusions.

1) Mise en évidence d'une substance contenue dans un excipient :

Pour cette expérience, vous manipulerez avec un autre binôme. Chaque groupe ne mettra en évidence qu'un seul excipient.

Elaborer un protocole permettant de mettre en évidence l'amidon contenu dans un comprimé d'aspirine **du Rhône 500** ou le bicarbonate de sodium contenu dans un comprimé **d'Aspirine UPSA tamponnée**.

Le réaliser après validation par le professeur.

2) Solubilité de l'aspirine dans l'organisme :

Pour cette expérience, vous manipulerez avec un autre binôme. Chaque groupe ne travaillera qu'avec une seule formulation de l'aspirine.

Elaborer un protocole permettant de comparer la solubilité¹ de l'**Aspirine du Rhône 500** dans le sang, dans l'estomac et dans l'intestin. *Le réaliser après validation par le professeur.*

Elaborer un protocole permettant de comparer la solubilité de l'**Aspégic** dans le sang, dans l'estomac et dans l'intestin. *Le réaliser après validation par le professeur.*

Comparer les résultats obtenus avec l'autre groupe.

¹ La solubilité caractérise la capacité d'une espèce chimique à se dissoudre dans un solvant.

Conséquences physiologiques :

- a) Indiquer quelle est la formulation la plus soluble dans le sang. Expliquer cette différence de solubilité.
- b) Indiquer sous quelle forme se retrouve le principe actif dans le milieu gastrique et dans le milieu intestinal.
- c) Justifier le mode d'administration et les contre-indications de chacun de ces comprimés.
- d) Quels sont les avantages de l'Aspégic par rapport à l'Aspirine du Rhône ? (on expliquera notamment pourquoi l'Aspégic® est une bonne alternative à l'aspirine du Rhône® pour les estomacs fragiles).

3) L'aspirine dite "retard" :

Pour cette expérience, vous manipulerez avec un autre binôme. Chaque groupe ne préparera qu'un seul milieu (estomac ou intestin)

Elaborer un protocole permettant de mettre en évidence le caractère gastro-résistant de l'**Aspirine pH8**.
Le réaliser après validation par le professeur.

Conséquences physiologiques :

- a) Pourquoi dit-on de ce comprimé qu'il est gastro-résistant ?
- b) Pour quelle raison doit-on avaler le comprimé sans le croquer ?
- c) Où le principe actif est-il libéré et sous quelle forme majoritaire se retrouve-t-il ?
- d) Justifier l'appellation d'aspirine "retard" pour ce type de formulation.
- e) Quels sont les avantages de cette formulation ?

4) Conclusion :

Résumer dans le tableau suivant les **avantages** et les **inconvénients** de chaque **formulation** de l'aspirine :

Formulation	Avantages	Inconvénients
Aspirine du Rhône		
Aspirine UPSA tamponnée effervescente		
Aspirine PH8		
Aspirine Aspégic		

III) ETUDE DE DOCUMENTS : Espèces chimiques naturelles ou synthétiques ...

L'histoire de l'aspirine, ou acide acétylsalicylique, illustre la lente évolution qui a conduit l'Homme de l'utilisation empirique des plantes médicinales à l'identification des principes actifs correspondants puis à la conception et à la synthèse industrielle de médicaments.

Document 5 : La petite histoire de l'aspirine ...

L'histoire de l'aspirine débute, il y a quatre millénaires, avec l'utilisation médicinale des feuilles de saule comme antidouleur par les Sumériens. On retrouve les traces de l'utilisation de décoction de feuilles de saule blanc dans un papyrus égyptien datant de 1550 av.J.C. Vers l'an 400 avant JC, Hippocrate (-460,-377) préconisait une préparation à partir de l'écorce de saule blanc pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre. L'utilisation empirique des feuilles et de l'écorce de saule pour soigner fièvres et douleurs se poursuit jusqu'au XIX^e siècle.



En 1835, le suisse K. Lowig cristallisa un composé nommé « Spisäure » à partir d'un extrait de la reine des prés ou spirée. En 1839, le chimiste français J.-B. Dumas démontra que le « Spisäure » n'était autre que l'acide salicylique.



En 1874, l'allemand H. Kolbe synthétisa l'acide salicylique et son sel de sodium ; ces deux produits s'avérèrent efficaces pour combattre fièvres et douleurs, mais le premier provoquait des brûlures d'estomac, inconvénient que ne présentait pas le second.

Le 1^{er} février 1899, la compagnie Bayer lança sur le marché un nouveau produit, l'acide acétylsalicylique, appelé **Aspirin**, qui possédait des propriétés comparable à l'acide salicylique sans présenter la même agressivité à l'égard des muqueuses stomacales.

C'est seulement en 1971, que J. Vane (prix Nobel de Médecine, 1982) élucide, en partie le mode d'action de l'aspirine. De nouvelles indications thérapeutiques sont alors proposées et testées avec succès : prévention et traitement de l'infarctus, des accidents cardio-et cérébro- vasculaires...

L'aspirine demeure aujourd'hui encore l'un des médicaments le plus consommé au monde, environ 40 000 tonnes par an dont 2000 tonnes en France !



A l'aide du document 5 ci-dessus, répondre aux questions suivantes :

- 1) @Rechercher la signification du terme « **décoction** ». Comment la réalise-t-on ?
- 2) Que signifie « l'utilisation empirique des plantes médicinales » ?
- 3) Dans quel but **thérapeutique** utilisait-on les décoctions de feuilles ou d'écorce de saule, comment qualifie-t-on aujourd'hui un médicament possédant ces propriétés ?
- 4) Y-a-t-il eu du point de vue scientifique un réel progrès entre le travail de Lowig en 1835 et celui de Kolbe en 1874 ? Justifier.
- 5) Sachant que dans le nom *A/spir/in* la terminaison *in* n'a pas de signification particulière, proposer une justification du nom donné à ce médicament.
- 6) Qu'est ce qui distingue une **espèce chimique naturelle** d'une **espèce chimique synthétique** ?