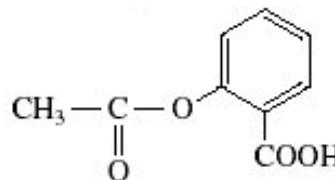


T.P-cours de Chimie n°12

FORMULATION DE L'ASPIRINE

Objectifs :

- Savoir lire l'étiquette d'un médicament ;
- Analyser différentes formulations de l'aspirine avec support expérimental.



Félix HOFFMANN,
Chimiste allemand qui
a découvert l'aspirine

Données :

- On notera AH et A⁻ les formes acide et basique de l'aspirine.
-
- pK_A de quelques couples à 25 °C : pK_A (H₂O/HO⁻) = 14 ; pK_A (CH₃COOH/CH₃COO⁻) = 4,8 ; pK_A (CO₂,H₂O/HCO₃⁻) = 6,4 ; pK_A (AH/A⁻) = 3,5.

La formulation est un ensemble d'opérations qui permet de donner à une substance (aliment, boisson, médicaments, produit phytosanitaire, ...) des propriétés qui en facilitent l'emploi ou la consommation (goût, odeur, conservation, amélioration de la solubilité, viscosité, volatilité, suppression d'effets pharmacologiques indésirables...). En ce qui concerne les médicaments, on distingue le principe actif et l'excipient.

L'aspirine [...] irrite la muqueuse gastrique. C'est d'ailleurs pour éviter tout contact prolongé entre l'acide salicylique et la muqueuse que les laboratoires ont travaillé à diverses présentations de l'aspirine. Sont ainsi apparus des comprimés tamponnés de faible acidité (leur pH, élevé atteint 8), des comprimés enrobés résistant aux sucs gastriques, absorbés après leur passage dans l'estomac, des poudres solubles et des comprimés effervescents à action très rapide... [...]

Aujourd'hui l'aspirine et ses sels entrent dans une quarantaine de préparations pharmaceutiques.

D'après « La Super-Aspirine » par M.L. Moinet, Science et Vie n°971, août 1998.

A. l'aspirine du Rhone

A.1 Mise en évidence d'un excipient

- Broyer soigneusement un demi comprimé d'**Aspirine du Rhône 500** dans un mortier.
- Verser quelques gouttes d'eau iodée sur le solide recueilli dans le filtre ainsi que dans le filtrat.
- *Quelle est la substance identifiée dans l'excipient ?*

A.2 Solubilité

- Dans trois béchers A, B et C, introduire un demi comprimé d'aspirine simple (aspirine du Rhône).
- Ajoute 50 mL d'eau dans le bécher A, 50 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration 10⁻¹ mol.L⁻¹ dans le bécher B, 50 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10⁻¹ mol.L⁻¹ dans le bécher C. Agiter et observer.
- Pour chaque solution obtenue, mesurer le pH.

A.3 Questions

- Quel est le rôle de l'amidon qui est l'excipient utilisé ici ?
- Le pK_A du couple de l'acide salicylique AH/A⁻ est 3,5. Déduire des mesures de pH effectuées le rapport des concentrations $\frac{[A^-]_{eq}}{[AH]_{eq}}$ dans chaque bécher.
- Sachant que la forme acide est peu soluble dans l'eau, interpréter les observations relatives à l'aspect des solutions.
- L'aspirine simple AH peut-elle se dissoudre facilement dans la solution gastrique (contenue dans l'estomac), dont le pH est voisin de 2 ? On utilisant le texte, préciser pourquoi l'utilisation de l'aspirine simple peut présenter des inconvénients.

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.

B. Aspirine effervescente**B.1. Expérience**

- Dans un tube à essais contenant un peu d'eau, introduire un fragment de comprimé d'aspirine effervescent.
- Munir le tube à essais d'un tube à dégagement plongeant dans l'eau de chaux. Noter vos observations.
- Evaluer le pH final de la solution avec le papier pH.

B.2. Questions

- Quel est le gaz qui se dégage ?
- Ecrire la réaction entre les ions hydrogénocarbonate HCO_3^- et l'acide acétylsalicylique AH.
- L'intervention des ions HCO_3^- est-elle en accord avec la composition figurant sur la notice ?
- Le dégagement gazeux favorise la désagrégation du comprimé et sa dissolution dans l'eau. Il accélère la vidange de l'estomac après ingestion du médicament. Dans l'estomac, l'aspirine va se retrouver sous forme de petites particules rapidement évacuées et absorbées au niveau de l'intestin. Quel intérêt présente cette formulation par rapport à la formulation simple ?

ASPIRINE UPSAtamponnée 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.

C. Aspirine tamponnée**C.1 Expérience**

- Dissoudre un comprimé d'aspirine UPSA® effervescente et tamponnée dans environ 60 mL d'eau ;
- Mesurer le pH (noté pH_A) de la solution A obtenue.
- Répartir les solutions dans 3 béchers notés B, C et D. Ajouter :
- Bécher B : 80 mL d'eau distillée et mesurer le pH.
- Bécher C : 1 mL d'acide chlorhydrique de concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$;
- Bécher D : 1 mL de soude concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$.
- Homogénéiser chaque solution et mesurer son pH.

C.2. Questions :

- Que peut-on dire de la variation de pH de la solution A lors des trois ajouts ?
- A est un exemple de solution tampon. : on dit qu'elle possède un effet tampon ; proposer une définition de l'effet tampon.
- Etant donné le pH mesuré, justifier que cet effet tampon soit principalement dû couple CO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-$.
- L'aspirine tamponnée est bien tolérée au niveau gastrique pourquoi ?

Éléments de correction**A. Solubilité de l'aspirine**

B.2 Expérience

- Dans trois béchers A, B et C, introduire un demi comprimé d'aspirine simple (aspirine du Rhône).
- Ajoute 50 mL d'eau dans le bécher A, 50 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium de concentration $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ dans le bécher B, 50 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à $10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$ dans le bécher C. Agiter et observer.
- Pour chaque solution obtenue, mesurer le pH. **A : pH = 3.2 B : pH=12.3 C : pH = 1.5**

B.3 Questions

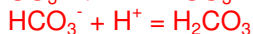
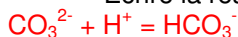
- Quel est le rôle de l'amidon qui est l'excipient utilisé ici ? **Excipient**
- Le pK_A du couple de l'acide salicylique AH/A^- est 3,5. Déduire des mesures de pH effectuées le rapport des concentrations $\frac{[A^-]_{eq}}{[AH]_{eq}}$ dans chaque bécher.
- Sachant que la forme acide est peu soluble dans l'eau, interpréter les observations relatives à l'aspect des solutions. **Moins de solide dans la B car A^- est soluble. Il y a dans les trois l'amidon**
- L'aspirine simple AH peut-elle se dissoudre facilement dans la solution gastrique (contenue dans l'estomac), dont le pH est voisin de 2 ? On utilisant le texte, préciser pourquoi l'utilisation de l'aspirine simple peut présenter des inconvénients.

D. Aspirine effervescente**B.3.** Expérience

- Dans un tube à essais contenant un peu d'eau, introduire un fragment de comprimé d'aspirine effervescent.
- Munir le tube à essais d'un tube à dégagement plongeant dans l'eau de chaux. Noter vos observations.
- Evaluer le pH final de la solution. **pH =6.2**

B.4. Questions

- Quel est le gaz qui se dégage ? **CO_2**
- Ecrire la réaction entre les ions hydrogénocarbonate HCO_3^- et l'acide acétylsalicylique AH.



- L'intervention des ions HCO_3^- est-elle en accord avec la composition figurant sur la notice ?

Bicarbonate de sodium

- Le dégagement gazeux favorise la désagrégation du comprimé et sa dissolution dans l'eau. Il accélère la vidange de l'estomac après ingestion du médicament. Dans l'estomac, l'aspirine va se retrouver sous forme de petites particules rapidement évacuées et absorbées au niveau de l'intestin. Quel intérêt présente cette formulation par rapport à la formulation simple ?

Le pH est supérieur à 6 donc l'aspirine se trouve sous forme basique. Lors du passage dans l'estomac, la forme acide prédomine à nouveau, mais les molécules ne sont plus en agglomérats ; elles sont plus facilement assimilées et moins nocives.

E. Aspirine tamponnée**C.1** Expérience

- Dissoudre un comprimé d'aspirine UPSA® effervescente et tamponnée dans environ 60 mL d'eau ;
- Mesurer le pH (noté pH_A) de la solution A obtenue. **6.2**
- Répartir les solutions dans 3 béchers notés B, C et D. Ajouter :
- Bécher B : 80 mL d'eau distillée et mesurer le pH. **6.2**
- Bécher C : 1 mL d'acide chlorhydrique de concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$;
- Bécher D : 1 mL de soude concentration $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. **6.2**
- Homogénéiser chaque solution et mesurer son pH. **6.2**

C.2. Questions :

- Que peut-on dire de la variation de pH de la solution A lors des trois ajouts ? **il n'y en a pas**
- A est un exemple de solution tampon. : on dit qu'elle possède un effet tampon ; proposer une définition de l'effet tampon. **Insensible à la dilution , à l'ajout modéré d'une base ou d'un acide**

- Etant donné le pH mesuré, justifier que cet effet tampon soit principalement dû couple $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-$. $\text{pH} = \text{pK}_A (\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}/\text{HCO}_3^-) = 6,4$
- L'aspirine tamponnée est bien tolérée au niveau gastrique pourquoi ? **oui car il reste sous forme basique dans l'estomac**

Lycée l'Oiselet