



# Séquence n°3

## Autour de l'aspirine : un médicament du quotidien

---

L'aspirine est un médicament, composé d'un principe actif (l'acide acétylsalicylique, composé principal qui permet de lutter contre la douleur) et de différents excipients qui permettent d'assimiler le principe actif plus facilement.

Cette séquence est composée de 5 parties, une rapide étude documentaire présentant l'évolution historique du principe actif, une synthèse de l'acide acétylsalicylique avec purification par recristallisation, suivi d'une analyse par CCM afin de vérifier la pureté et la composition du produit synthétisé, d'un dosage pour le contrôle plus fin de la pureté et pour finir une étude expérimentale sur les différentes formulations de l'aspirine et l'impact des excipients sur l'assimilation.

### Partie 1. Un petit historique de l'aspirine

#### ACTIVITE 1. Etude documentaire « histoire de l'aspirine »

- **Objectifs** : découvrir les grandes étapes autour de la médication anti-douleur à travers l'histoire
- **Ressources disponibles** : document histoire de l'aspirine
- **Explicitation des consignes, des attentes ; tâches possibles** : on demande aux élèves de réaliser une frise chronologique sur l'histoire de l'aspirine

#### Questions :

1. Qu'est-ce qu'un principe actif ?
2. Quel est le principe actif de l'aspirine ?
3. Comment est synthétisé l'aspirine ?
4. D'où vient le nom d'aspirine ?
5. Réaliser une frise chronologique associée à l'histoire de l'aspirine.

#### Document 1 : histoire de l'aspirine

L'histoire de l'aspirine commence plus de deux mille ans avant la découverte de l'acide acétylsalicylique qui est son principe actif. Dans l'Antiquité, les thérapeutes grecs avaient observé que les décoctions de certaines plantes pouvaient atténuer les douleurs. C'est ainsi qu'Hippocrate, aux environs de l'an 400 av JC recommandait une tisane de feuilles de saule pour soulager les douleurs.

En 1825, Francesco Fontana, un pharmacien près de Vérone isola une substance active du saule blanc qu'il appela salicine. Quelques années plus tard, c'est un chimiste napolitain, Raffaele Piria, qui synthétisa l'acide salicylique à partir de la salicine. En 1874 un médecin anglais, Thomas Mac Lagan proposa un remède pour soigner le rhumatisme articulaire aigu à l'aide de la salicine. Il mena des essais cliniques sur des malades et les résultats furent au-dessus de ce qu'il avait espéré. Mac Lagan venait de mettre en évidence les effets antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires de la salicine. Mais l'emploi de ce dernier était limité par son goût et surtout ses effets secondaires non négligeables (gastralgies en particulier).

La solution future aux problèmes de tolérance fut découverte sans le savoir par un jeune chimiste français alsacien, Charles Frédéric Gehardt en 1853, qui observa que l'acétylation de l'acide salicylique produisait un composé



nouveau, l'acide acétylsalicylique, mais le procédé pour l'obtenir était long et complexe et le chercheur décida de remiser ce produit pour des études ultérieures. Sa mort prématurée trois ans plus tard mit fin à ses recherches et sa découverte resta inexploitée.

Quarante ans plus tard un chimiste allemand, Felix Hoffman s'intéressa aux propriétés de l'acide salicylique. Il étudia les expériences de Gehhardt et développa de nouvelles voies de synthèses de l'acide acétylsalicylique. Il montra que le nouveau composé conservait les mêmes propriétés thérapeutiques que l'acide salicylique sans les effets secondaires. Il chercha un nom commercial, voulant rappeler l'extraction de l'acide salicylique à partir de plantes du genre spiroea. Il conserva la syllabe « spir », plaça le préfixe « a » pour rappeler le processus d'acétylation, ajoutant la désinence in, il aboutit à aspirine. C'était en 1899, l'âge de l'aspirine venait de commencer.

La firme Bayer entreprit la fabrication industrielle de l'aspirine et le nom d'aspirine devint alors une marque déposée. La firme Bayer garda le monopole de sa fabrication jusqu'à la fin de la première guerre mondiale. À la suite du traité de Versailles de 1919 la marque aspirine est tombée dans le domaine public en France, en Angleterre et aux Etats-Unis.

D'après MARCON Daniel – Lycée Blaise Cendrars – Sevrans Groupe de réflexion voie technologique – Académie de Créteil – janvier 2014

## Résultats d'expériences et dispositifs expérimentaux

<b>Activité 1</b>	Le terme principe actif désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques. C'est l'acide acétylsalicylique Il est synthétisé à partir acétylation de l'acide salicylique. Acétylation signifie ajout d'un groupe acétyle ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) « Il conserva la syllabe « spir », plaça le préfixe « a » pour rappeler le processus d'acétylation, ajoutant la désinence in, il aboutit à aspirine. » Voir ci-dessous	
	400 avant JC	Tisane de feuilles de saule par Hippocrate
	1825	Fontana : isolation de la salicyline
	Quelques années + tard ?	Pyria : synthèse de l'acide salicylique
	1853	Gerhart : acétylation de l'acide salicylique
	1857	Hoffman : reprise des travaux de Gerhart
	1874	Mc logan : utilisation de la salicyline à des fins thérapeutiques (montre que les découvertes ne circulaient pas facilement à cette époque)
	1897	Synthèse de l'aspirine et commercialisation



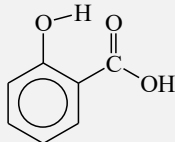
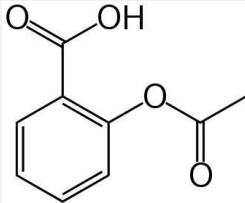
## Partie 2. Synthèse du principe actif de l'aspirine

À l'été 1897, Hoffmann ajoutait le groupe acétyle ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) à toutes sortes de molécules, dans l'espoir d'améliorer la résistance ou de diminuer la toxicité de substances physiologiquement actives. Cette stratégie d'« acétylation » des molécules avait fonctionné avec les premiers médicaments synthétisés par Bayer et a été reconduite avec la future aspirine. Nous allons ici réaliser une acétylation sur le groupement phénol (OH) de l'acide salicylique à l'aide d'anhydride acétique.

- **Objectifs** : réaliser une synthèse dans les règles de sécurité, comprendre les étapes réalisées et leur ordre, purifier le solide synthétisé
- **Matériel** :
  - Montage à reflux avec bain marie (cristalliseur, plaque chauffante avec agitation, ballon bicol de 250 mL, élévateur, ampoule de coulée, réfrigérant à boules, clips de sécurité, graisse à rodage, potence, pinces, noix, olive)
  - Montage à reflux monocol pour recristallisation (chauffe ballon, ballon monocol, élévateur, réfrigérant à boules, clips de sécurité, graisse à rodage, potence, pinces, noix)
  - Thermomètre
  - Valet pour déposer le ballon
  - Acide salicylique (10 g par poste)
  - Acide sulfurique (quelques gouttes car catalyseur)
  - Anhydride acétique (si possible par pompe doseuse)
  - Cristalliseur avec eau glacée
  - Eau distillée froide
  - Barreau en verre
  - Montage de filtration sous pression réduite Buchner (fiole à vide, entonnoir à Buchner, joints d'étanchéité, filtres, tuyau à vide, pompe à vide ou trompe à vide)
  - Papier filtre pour sécher le solide à la main
  - Tapon ou à défaut béccher pour presser le solide entre 2 feuilles
  - Balance de pesée
  - Solvant de recristallisation (éthanol - eau (30% - 70 % vol))
- **Ressources disponibles** : données techniques et protocole de TP (synthèse et recristallisation)
- **Explicitation des consignes, des attentes ; tâches possibles** : on demande aux élèves de réfléchir sur la conduite à tenir quant à la dangerosité des réactifs employés avant de commencer le TP, le montage à reflux peut être déjà monté au préalable ou réalisé par les élèves après explication du professeur.



## Document 1 : données techniques

	Masse molaire g.mol <sup>-1</sup>	densité	toxicité	Informations diverses
acide salicylique 	138,12		irritant	Pureté 99%
anhydride éthanoïque	102,09	1.08	Irritant Très corrosif inflammable	Pureté 95 %
acide sulfurique	98	1.83	Très corrosif	Pureté 98%
Aspirine 	180.17			Très soluble à froid et à chaud dans l'éthanol mais peu soluble à froid et à chaud dans l'eau
éthanol			Inflammable Toxique	

## Document 2 : protocole de synthèse

- Préparer un bain-marie dont la température ne dépassera pas 70 °C.
- Dans un ballon bicol de 250 mL, introduire 10 g d'acide salicylique et 5 gouttes d'acide sulfurique. à l'aide d'une ampoule de coulée, introduire lentement 16 mL d'anhydride éthanoïque. Attention, l'anhydride et l'acide sulfurique sont très corrosifs !
- Adapter un réfrigérant à reflux et un système d'agitation mécanique (olive).
- Chauffer au bain-marie et sous agitation pendant 30 min, vers 60 – 70 °C. Contrôler la température du bain.
- Refroidir, puis verser le contenu du ballon dans un bécher contenant 60 mL d'eau glacée, en agitant vigoureusement : le produit brut précipite alors.
- Filtrer sur Büchner et laver avec un peu d'eau froide. Essorer et peser sur papier.
- **Soit M brut sec =** la masse de produit brut sec obtenue.
- Prélever une pointe de spatule du produit brut pour analyse CCM ultérieure

**Document 3 : protocole de recristallisation**

Nous allons maintenant recristalliser le produit brut à l'aide d'un montage à reflux.

- Ajouter du solvant de recristallisation (mélange éthanol - eau 30% - 70 % vol) dans un ballon monocol au produit brut séché précédemment en prenant pour proportions 1 mL de solvant pour 1g de solvant à recristalliser.
- Chauffer jusqu'à dissolution complète du solide à purifier.
- Dès que le solide est complètement dissout, stopper le chauffage et refroidir dans un premier temps à l'air libre, puis avec un bain d'eau froide additionné de glaçons.
- Filtrer sur Buchner à nouveau et sécher de nouveau sur papier. On **notera la masse obtenue m pur sec** =

**Résultats d'expériences et dispositifs expérimentaux**

3 étapes réalisées, la synthèse qui permet d'obtenir le **pur sec** après séchage, après recristallisation et séchage au Buchner et sur papier filtre, on récupère un **pur encore humide**, et après séchage une semaine, on récupère le **pur sec**.

	Brut sec	Pur humide	Pur sec
Groupe 1	7.2	6.95	5.26
2	11.69	7.37	6.18
3	9.47	5.49	5.49
4	8.45	8.12	5.5

**Partie 3. Chromatographie de l'aspirine synthétisée**

- **Objectifs** : comparer l'aspirine synthétisé avec l'aspirine que l'on peut trouver dans le commerce et montrer que les molécules sont identiques
- **Matériel** : Liste de matériel pour la CCM ou chromatographie sur couche mince
  - Lampe à UV ;
  - Éluant (cyclohexane 60 mL-acétate d'éthyle 40 mL- acide acétique 10mL) ;
  - Plaque de silice ;
  - Substances à déposer ;
  - Acide salicylique de départ (A) ;
  - Aspirine brut (B) ;
  - Aspirine pur synthétisé (C) ;
  - Aspirine commercial (D) ;
  - Plaque à godet ;
  - L'éthanol à 95 % pour dissoudre les substances ;
  - Règle graduée et crayon de bois ;
  - Sèche-cheveux pour sécher la plaque ;
  - 4 capillaires pour les dépôts
- **Ressources disponibles** : protocole de TP de la réalisation de la CCM
- **Explicitation des consignes, des attentes ; taches possibles** : on demande aux élèves de réaliser la chromatographie, de comparer les hauteurs (ou de calculer les rapports frontaux Rf), afin d'observer que les molécules migrent à même hauteur et d'en conclure que l'aspirine synthétisé a la même composition que l'aspirine du commerce.

**Document 1 : protocole de la chromatographie sur couche mince (CCM)**

Nous allons maintenant réaliser la chromatographie de l'aspirine synthétisée (brute et pure) et la comparer à celle du commerce afin de conclure sur sa composition et également comparer par rapport au réactif de départ.

- L'éluant est un mélange de solvants (cyclohexane 60 mL-acétate d'éthyle 40 mL- acide acétique 10mL). La plaque utilisée est une plaque au gel de silice.
- Tracer à 2 cm du bord inférieur un fin trait au crayon de bois et placer 4 croix dessus afin de repérer les futurs dépôts.
- Les 4 dépôts seront les suivants :
  - **Acide salicylique de départ (A)**
  - **Aspirine brut (B)**
  - **Aspirine pur synthétisé (C)**
  - **Aspirine commercial (D)**
- Dans une plaque à godet, dissoudre chaque solide à étudier dans de l'éthanol à 95 % et les déposer sur la plaque de CCM sur les croix tracées précédemment (de A à D).
- Vérifier que chaque dépôt soit correctement réalisé et visible à la lampe à UV.
- Laisser éluer et stopper à 2 cm du bord supérieur de la plaque
- Sécher la plaque à l'aide d'un sèche-cheveux
- Révéler sous U.V et repérer les taches obtenues.

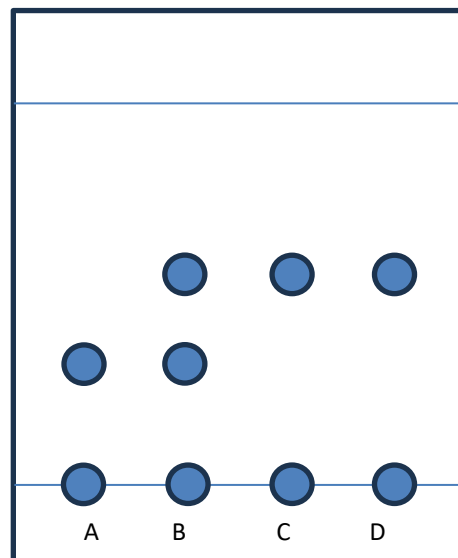
**Questions :**

1. Conclure quant à la pureté des dépôts effectués
2. En comparant les hauteurs des taches observées pour les différents dépôts, en déduire la composition du produit brut.
3. En comparant les hauteurs des taches observées pour les différents dépôts, en déduire la composition du produit pur.
4. A-t-on éliminé une substance lors de la recristallisation que l'on peut visualiser la plaque de CCM?

**Résultats d'expériences et dispositifs expérimentaux**

- **Acide salicylique de départ (A)**
- **Aspirine brut (B)**
- **Aspirine pur synthétisé (C)**
- **Aspirine commercial (D)**

- 1) A, C et D sont purs car une seule tache
- 2) Le B (brut) est composé d'aspirine et de A (acide salicylique)
- 3) Le pur n'est composé que d'aspirine (même hauteur que D)
- 4) Après recristallisation, on élimine le A pour ne récupérer que l'aspirine pure.





## Partie 4. Dosage de l'aspirine synthétisé et commerciale : comparaison

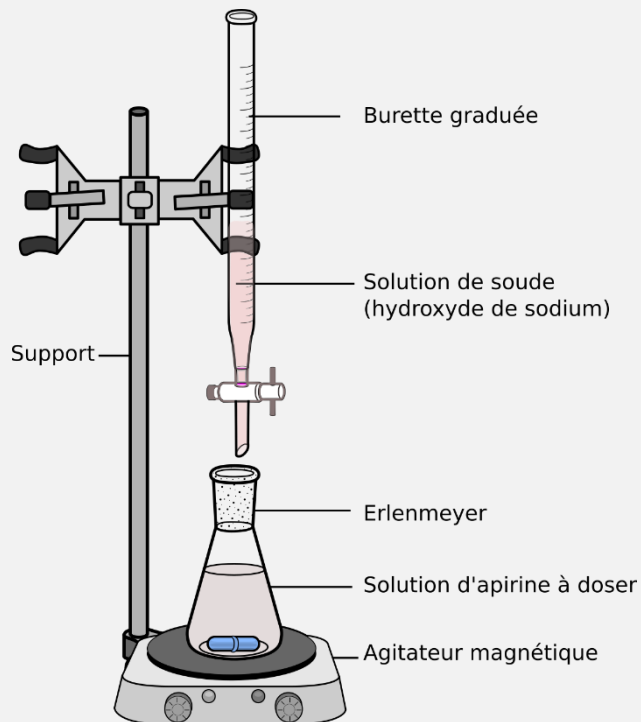
- **Objectifs** : comparer l'aspirine synthétisé avec l'aspirine commerciale en réalisant un dosage de deux solutions réalisées au préalable
- **Matériel** :
  - 1 comprimé d'aspirine 500 mg et aspirine synthétisée
  - 2 Mortiers et pilons
  - Eau distillée
  - Agitateur magnétique et barreau aimanté
  - Burette graduée de 50,0 mL
  - 2 béchers plus agitation magnétique
  - Solution de soude (ou hydroxyde de sodium) de concentration connue :  $C_b = 1,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .
  - Bleu de thymol
- **Ressources disponibles** : protocole de TP
- **Explicitation des consignes, des attentes ; tâches possibles** : on demande aux élèves de réaliser deux solutions d'aspirine, une avec de l'aspirine commerciale et une avec de l'aspirine synthétisé. Ensuite, ils vont doser des deux solutions afin de vérifier la pureté des deux solides dissouts.

### Document 1 : Protocole de dosage des solutions d'aspirine commerciale (notée S1) et synthétisée (notée S2)

- Rincer d'abord la burette avec de l'eau distillée puis avec la solution de soude diluée de concentration connue :  $C_b = 1,0 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .
- Remplir ensuite la burette avec la solution de soude et ajuster le zéro.
- Dans un grand bécher (500 mL), verser l'aspirine préalablement broyée au mortier-pilon (bien rincer pour récupérer la poudre sur le mortier ; possibilité de rajouter quelques mL d'éthanol s'il est difficile de récupérer la poudre) et ajouter 400 mL d'eau distillée et un barreau aimanté et quelques gouttes d'indicateur coloré (bleu de thymol).
- Réaliser un dosage colorimétrique. Pour cela verser de la soude dans la solution d'aspirine S1 et noter le volume correspondant au changement de couleur de la solution (passage du jaune au bleu). Ce changement de couleur se fait à la goutte près. Recommencer le dosage si nécessaire.
- Refaire de même avec la solution S2 d'aspirine commerciale. Le volume équivalent sera noté  $V_{bE2}$



Document 2 : schéma du dosage



Document 3 : à propos du dosage de l'aspirine

A l'équivalence, le nombre de moles d'aspirine ( $n_A$ ) dosé est égal au nombre de moles de soude versé ( $n_B$ ) .

On peut alors montrer la relation suivante :

$$m_{\text{aspirine}} = 1,0 \cdot 10^{-1} \times V_{b_{E1}} \times 180 \text{ avec } V_{b_{E1}} \text{ le volume de soude versé à l'équivalence (en L)}$$

Questions :

1. Calculer la masse d'aspirine dosé dans le comprimé à l'aide de la relation du document 3.
2. Comparer par rapport à la masse annoncée par le fabricant.
3. Reprendre les calculs précédents pour la solution S2 dosée et conclure quant à la masse réelle d'aspirine contenue dans les 500 mg d'aspirine synthétisée.
4. Bilan : 500 mg d'aspirine synthétisé contient-il plus ou moins d'aspirine qu'un comprimé de 500 mg commercial ?





## Résultats d'expériences et dispositifs expérimentaux

**Résultats** : Le volume équivalent est de 26,27 mL

- 1)  $M_{asp} = 0,10 \times 26,27 \cdot 10^{-3} \times 180 = 0,47 \text{ g}$  dans S1

Remarque : par calcul, on trouve un volume équivalent de 27 mL environ pour un comprimé contenant 500 g d'aspirine (avec de la soude à  $0,10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

- 2) On trouve expérimentalement 0,47 g au lieu de 0,50 g pour le fabricant. Cet écart est dû aux différentes sources d'erreurs liées au dosage et en particulier par la difficile dissolution de l'aspirine dans l'eau et les éventuelles traces sur le mortier-pilon.
- 3) On trouve des volumes équivalents supérieurs ( de 2 ou 3 mL selon les groupes) aux 26,27 mL, obtenus pour le comprimé dans S1.
- 4) Cela ne signifie pas pour autant que notre produit synthétisé contient plus d'aspirine que le comprimé, mais sans doute que tout l'acide n'a pas été éliminé précédemment, donc lors du dosage à la soude, notre volume équivalent s'en retrouve impacté en étant supérieur à la valeur du dosage de S1.



## Partie 5. Etude des différentes formulations de l'aspirine

- **Objectifs** : comparer les différentes formulations d'aspirine du commerce
- **Matériel** :
  - Tubes à essais et porte tubes (8) avec bouchons
  - Spatule
  - Bêchers (\*2)
  - Pipette jetable (\*2)
  - Eau distillée
  - Soude et acide chlorhydrique à  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$
  - Eau iodée
  - Aspirine du Rhône®
  - UPSA®
  - Aspégic®
  - Aspirine retard
  - Papier pH
  - Baguette en verre
  - Mortier pilon
- **Ressources disponibles** : les documents sur les formulations diverses de l'aspirine et protocole de TP (que l'on peut ou pas donner aux élèves selon que le TP choisi est directif ou en démarche scientifique)
- **Explicitation des consignes, des attentes ; tâches possibles** : on demande aux élèves de comprendre l'intérêt de chaque formulation à l'aide d'une courte étude documentaire et par la suite, ils doivent réaliser des petites expériences pour vérifier l'information fournie dans le document. Il est possible de leur demander de proposer une expérience permettant de vérifier l'information documentaire (démarche scientifique)

### ACTIVITE 1. : Comparaison de quatre médicaments

#### Document 1 : quelques définitions autour du médicament

Selon sa définition, « une formulation est un ensemble d'opérations chimiques qui permettent de donner à une substance des propriétés facilitant son emploi ou sa consommation ».

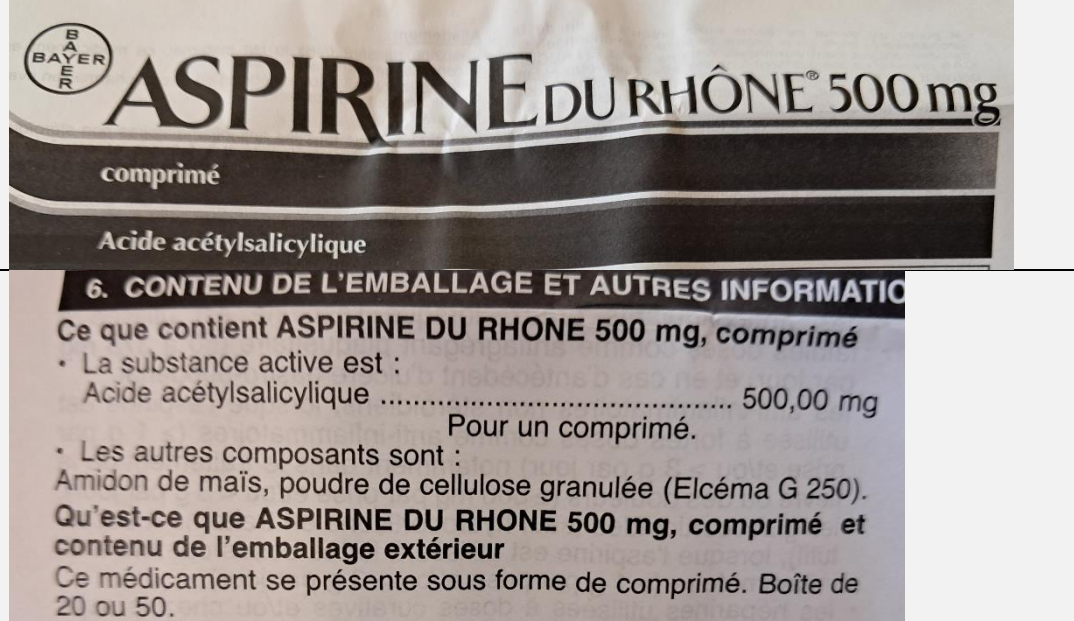
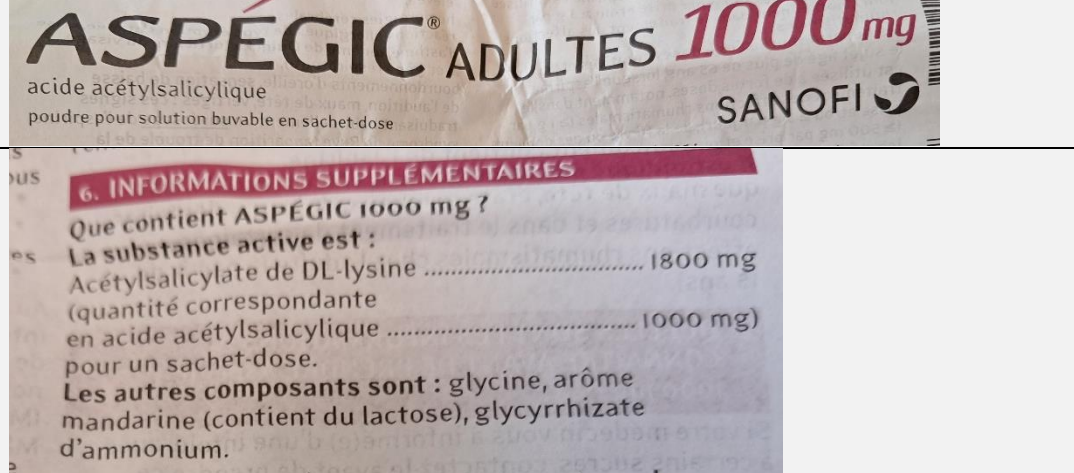
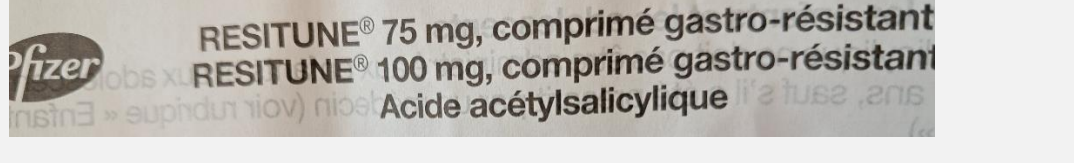
Dans le cas de l'aspirine ces formulations permettent de contrôler le moment de la libération du principe actif soit en l'accéléralant soit en le ralentissant, ainsi que de maîtriser le lieu d'absorption du médicament, et donc de réduire le plus possible les effets néfastes et indésirables.

Ces différentes formulations correspondent aux diverses formes galéniques de l'aspirine. Ces dernières contiennent :

- un **principe actif** c'est-à-dire un agent chimique qui va soigner le patient (l'acide acétylsalicylique)
- un ou plusieurs **excipient(s)** à savoir une substance neutre ajoutée à un médicament pour en faciliter l'absorption et qui joue un rôle essentiel dans le processus de libération des molécules du principe actif.



## Document 2 : Etiquettes de quelques médicaments du commerce

Aspirine du Rhône®	
Aspégic®	
Aspirine retard	

**Ce que contient RESITUNE 75 mg, comprimé gastro-résistant**

- La substance active est :  
Acide acétylsalicylique .....75 mg  
Pour un comprimé gastro-résistant.

- Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, gélatine, oxyde de magnésium lourd (noyau du comprimé) ; copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle de type A, polysorbate 80, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, bicarbonate de sodium, citrate de triéthyle, talc (enrobage du comprimé).

**Qu'est-ce que RESITUNE 75 mg, comprimé gastro-résistant et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de comprimés roses, en forme de cœur, biconvexes non marqués en plaquettes de 28 ou 50 comprimés gastro-résistants ou en flacons de 30, 50, 60, 90 ou 100 comprimés gastro-résistants. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Questions**

1. Vous avez à votre disposition quatre médicaments : aspirine du Rhône®, UPSA®, Aspégic®, aspirine retard. A l'aide des étiquettes fournies, identifier le principe actif dans chacun des médicaments mis à votre disposition.

Compléter la deuxième ligne du tableau suivant :

	Aspirine du Rhône®	UPSA®	Aspégic®	Aspirine retard
Principe actif				
Excipients				

2. Quels sont les autres composants pour chacun des quatre médicaments (on les appelle excipients). Compléter la dernière ligne du tableau.
3. Les principes actifs sont-ils identiques pour ces quatre médicaments ? Même question pour les excipients Identifiez ce qui différencie les différentes formulations.



**ACTIVITE 2. Comparaison de la formulation de deux médicaments : l'aspirine du Rhône® et l'Aspégic®**

**Document 3 : l'aspirine du Rhône® (aspirine « ordinaire »)**

L'aspirine du Rhône® se présente majoritairement sous la forme d'un comprimé ou de poudre qu'il faut désagréger dans de l'eau pour pouvoir l'ingurgiter.

Son excipient est l'amidon de maïs, qui accroît la solubilité du médicament dans l'eau et facilite donc son absorption. Cependant, cette solubilité reste faible et le médicament est toujours aussi gastro-toxique : les grains d'aspirine séjournent trop longtemps au niveau de la paroi stomacale (le pH stomacal est acide) avant d'être dissous et absorbés d'où le risque de détérioration de la muqueuse de l'estomac (ulcères). Lorsqu'il passe dans l'intestin, le principe actif est assimilé plus facilement puisque le pH intestinal est basique.

**Document 4 : protocole expérimental de mise en évidence d'un excipient**

Broyer soigneusement un comprimé d'Aspirine du Rhône 500® dans un mortier. Verser quelques gouttes d'eau iodée sur le solide recueilli.

**Document 5 : matériel disponible pour l'étude de l'influence du pH biologique sur la dissolution**

- Tubes à essais
- Aspirine du Rhône®
- Solution d'acide chlorhydrique à  $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
- Solution d'hydroxyde de sodium à  $0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
- Mortier

**Document 6 : l'aspirine non-effervescente (Aspégic®)**

Son principe actif est l'acétylsalicylate de lysine, un sel d'aspirine. Dans l'estomac, très acide, l'acétylsalicylate de lysine se scinde en lysine et en acide acétylsalicylique (aspirine). L'aspirine est ici libérée sous forme de grains microscopiques rapidement assimilables. En outre, cette forme est bien plus soluble dans l'eau que l'aspirine simple réduisant ainsi les risques d'attaques corrosives de la muqueuse gastrique.

**Document 7 : protocole expérimental de dissolution de l'aspirine non effervescente : (Aspégic®) et comparaison avec l'aspirine « classique »**

Mettre un peu d'Aspégic dans un 1er tube à essai contenant de l'eau distillée et de l'aspirine du Rhône® et de l'eau distillée dans un second tube. Mesurer le pH de chaque tube.



### Questions

1. Réaliser le protocole du document 3.
2. Quelle est l'excipient mis en évidence dans l'aspirine grâce à cette expérience ?
3. Quel est l'intérêt d'ajouter cet excipient à notre principe actif ?
4. On souhaite étudier l'influence du pH biologique sur la dissolution afin de savoir si le principe actif se dissout bien dans le milieu gastrique et dans le milieu intestinal.
5. A l'aide des documents 2 et 4, proposer un protocole expérimental afin de répondre à la problématique.
6. Réaliser le protocole validé par le professeur et répondre à la problématique.
7. Expliquer par quel mécanisme l'Aspégic® est assimilé par l'organisme et déterminer quelles sont les différences avec l'aspirine « classique » du Rhône®.
8. Réaliser le protocole du document 6. Comparer la dissolution des 2 formulations de l'aspirine dans les 2 tubes et conclure quant à l'intérêt de cette formulation.

### ACTIVITE 3. Etude de l'UPSA® : aspirine effervescente

#### Document 8 : l'aspirine tamponnée effervescente (UPSA®)

En présence d'eau, les ions hydrogencarbonate  $\text{HCO}_3^-$  réagissent avec l'acide acétylsalicylique qui se transforme en ion acétylsalicylate solubles en solution. On observe alors une effervescence (dégagement de  $\text{CO}_2$ ). Ces ions acétylsalicylate se dissolvent rapidement et complètement. Ils sont donc plus facilement et rapidement absorbés par la paroi gastrique, ce qui limite les effets indésirables. (Toxicité digestive réduite). L'effet du médicament est alors plus rapide.

Remarque : cette forme contient de l'hydrogencarbonate de sodium, donc elle apporte aussi beaucoup d'ions sodium  $\text{Na}^+$ , ce qui est dangereux pour les personnes souffrant d'hypertension artérielle qui suivent un régime sans sels.

#### Document 9 : protocole expérimental de dissolution de l'aspirine tamponnée effervescente: (UPSA) et comparaison avec l'aspirine « classique »

Mettre un morceau de comprimé d'Aspirine UPSA tamponnée effervescente dans un 1er tube à essai contenant de l'eau distillée et de l'aspirine du Rhône et de l'eau distillée dans un second tube. Mesurer le pH de chaque tube.

### Questions

1. Quelle est l'espèce chimique responsable de l'effervescence observée ? Quel test permettrait de mettre en évidence ce gaz ?
2. Comparer la dissolution des 2 formulations de l'aspirine dans les 2 tubes et conclure quant à l'intérêt de cette formulation.

**ACTIVITE 4. L'aspirine retard****Document 10 : l'aspirine entérique (dite retard)**

Elle possède un enrobage gastro résistant. Ce dernier est résistant aux sucs gastriques de pH=1,5. L'enrobage est alors détruit par les enzymes de l'intestin dans lequel le pH est voisin de 8 donc légèrement basique. Elle empêche donc tout contact entre les grains d'aspirine et la muqueuse gastrique. Certes, le soulagement sera différé, cependant cette forme possède un grand intérêt pour les traitements à longs termes (rhumatismes...).

**Document 11 : effet du pH sur la membrane de l'aspirine entérique (dite retard)**

Préparer deux tubes à essais contenant respectivement 5 mL de solution d'acide chlorhydrique à  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  et 5 mL de solution d'hydroxyde de sodium à  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

Broyer le cachet et récupérer la membrane protectrice. En ajouter un petit morceau dans chaque tube.

**Questions**

1. Pourquoi dit-on de ce comprimé qu'il est gastro-résistant ?
2. Pour quelle raison doit-on avaler le comprimé sans le croquer ?
3. Après avoir avalé le médicament, à quel endroit le principe actif va-t-il être libéré ?
4. Justifier l'appellation d'aspirine "retard" pour ce type de formulation.
5. Quels sont les avantages de cette formulation ?

**Résultats d'expériences et dispositifs expérimentaux**

Activité 1	1. Voir tableau			
	Aspirine du Rhône	UPSA	Aspégic	Aspirine retard
	Acide acétylsalicylique	Acide acétylsalicylique	l'acétylsalicylate de lysine	Acide acétylsalicylique
	2. Oui sauf l'aspégic qui est un sel d'aspirine			
	3. Les excipients sont les suivants			
	Aspirine du Rhône	UPSA	Aspégic	Aspirine retard
	amidon	Hydrogénocarbonate de sodium	lysine	Enrobage gastro résistant
	...			
Activité 2	1. C'est l'amidon (la poudre devient noire en présence d'eau iodée)			
	2. L'amidon accroît la solubilité de l'aspirine dans l'eau			
	3. Les solutions d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium jouent respectivement le rôle du milieu gastrique et du milieu intestinal			
	On prépare deux tubes à essais de ces solutions et on observe la dissolution des comprimés préalablement écrasés à l'aide du mortier			





Tubes témoins (avant dissolution)

Dissolution de l'aspirine du Rhône dans l'acide chlorhydrique (à gauche) et dans la soude à  $1 \text{ mol.L}^{-1}$

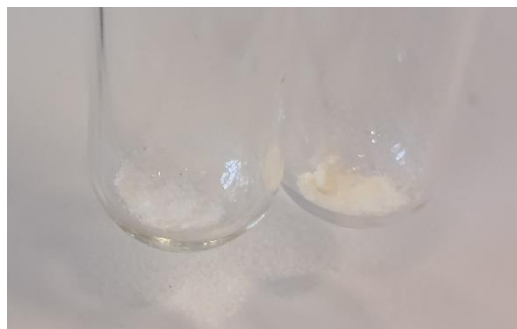
On voit bien que l'aspirine est plus soluble dans le tube de droite (milieu basique donc intestinal) que le milieu acide (gauche donc milieu gastrique)

Tubes témoins avant dissolution (aspirine du Rhône à gauche et Aspégic à droite)

4. La dissolution est faible dans le milieu acide et importante dans le milieu basique.
5. Déconseillé en cas d'ulcère de l'estomac car il peine à se dissoudre en milieu acide



6. L'aspirine est associée à la lysine et se coupe en 2 dans l'estomac et libère des ions salicylates qui vont également réagir avec l'acide de l'estomac pour reformer une aspirine fine assimilable plus facilement.
7. L'Aspégic se dissout plus facilement dans l'eau que l'aspirine classique.







A gauche, l'aspirine du Rhône se dissout difficilement dans l'eau tandis que l'Aspégic à droite se dissout complètement. L'aspirine sous forme ionique (salicylate est plus soluble dans l'eau que sa version acide)

**Activité 3**

1. C'est du dioxyde de carbone qui pourrait être mis en évidence par l'eau de chaux
2. L'UPSA est plus soluble dans l'eau que l'aspirine du Rhône de par la présence des ions hydrogénocarbonate. Les ions salicylates formés réagissent ensuite avec l'acide stomacal pour reformer l'aspirine mais celui-ci est très fin et donc absorbé plus facilement par l'estomac.

**Activité 4**

Comprimé gastro résistant broyé (aspirine + enveloppe gastro résistante)

Dissolution de ce comprimé dans l'acide (à gauche) et dans la soude (à droite)  
L'enveloppe est soluble en milieu basique mais insoluble en milieu acide. De plus, on a vu précédemment que l'aspirine se dissout en milieu basique mais difficilement en milieu acide.

1. Car il possède une enveloppe résistante aux acides de l'estomac.
2. Pour ne pas percer la protection extérieure
3. Dans l'intestin car la protection se dissout en milieu basique
4. L'aspirine n'est assimilée que dans l'intestin et non dans l'estomac, elle agit donc plus tard et donc avec retard.
5. Evite les maux d'estomac





## Ce qu'il faut savoir faire :

Compétences	Capacités associées	Où dans cette partie ?
APP	<b>Rechercher</b> l'information demandée dans le document ou sur internet pour répondre aux questions	Activité n°1 partie 1
	<b>Comprendre</b> les spécificités de chaque formulation	Activité n°1 partie 5
	Comparer les informations données dans les documents et les observations réalisées	Activité n°1 partie 5
REA	<b>Réaliser</b> la frise chronologique	Activité n°1 partie 1
	<b>Mettre en œuvre</b> le protocole expérimental	Activité n°1 partie 2-3-4-5
	<b>Calculer</b> les masses d'aspirine dans les solutions	Activité 1 partie 4
VAL	<b>Vérifier</b> les formulations grâce à ses expériences	Activité n°1 partie 5
	<b>Conclure</b> quant à l'aspirine synthétisée et comparer par rapport à l'aspirine commerciale	Activité n°1 partie 3
COM	<b>Présenter</b> la frise	Activité n°1 partie 1

## Liens avec le programme de physique chimie de seconde

Thème	Notions et contenus	Où dans cette partie ?
Modélisation des transformations de la matière et transfert d'énergie  (Synthèse d'une espèce chimique présente dans la nature)	<i>Mettre en œuvre un montage à reflux pour synthétiser une espèce chimique présente dans la nature.</i>	Activité 1 partie 2
	<i>Mettre en œuvre une chromatographie sur couche mince pour comparer une espèce synthétisée et une espèce extraite de la nature.</i>	Activité 1 partie 3
Constitution de la matière	<i>Distinguer un mélange d'un corps pur à partir de données expérimentales.</i>	Activité 1 partie 3
	<i>Réaliser une chromatographie sur couche mince</i>	Activité 1 partie 3
Les solutions aqueuses, un exemple de mélange.	<i>Déterminer la valeur d'une concentration en masse à partir de résultats expérimentaux (on demande de trouver une masse pour un volume et de trouver par proportionnalité la masse pour l'échantillon complet)</i>	Activité 1 partie 4