

37 Formulation de l'aspirine

Ce dossier comporte :

- la reproduction d'étiquettes de divers médicaments ;
- un texte portant sur les effets recherchés et les effets indésirables de l'aspirine ;
- des données physicochimiques.

▣ Rédiger une synthèse de ces documents en 30 lignes, de manière à expliquer en quoi les propriétés acido-basiques sont responsables de certains effets indésirables de l'aspirine. Choisir l'une des formulations et expliquer ses avantages et/ou ses inconvénients.

Le texte rédigé devra être clair et structuré.

Ce dossier est issu d'un document produit par l'académie de Toulouse, disponible sur le site Internet :

http://www.ac-nice.fr/physique/doc/newprog/2nd2010/sante/sante_3_doc_medicaments.pdf

DOCUMENT 1. Étiquettes de différents médicaments

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.

37 Formulation de l'aspirine

ASPEGIC 1000 mg

Composition

Acétylsalicylate de DL lysine : 1 800 mg
(quantité correspondante en acide acétylsalicylique : 1 000 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

Dès son lancement il y a plus d'un siècle, l'aspirine (l'acide acétylsalicylique) connut très rapidement un succès exceptionnel. Assurément le médicament le plus connu et l'un des plus consommés au monde, 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, dites antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire, ont été à l'origine de son succès thérapeutique, alors même que son mécanisme d'action est demeuré une énigme pendant longtemps et reste aujourd'hui partiellement résolu. Plus de cent ans après sa découverte, l'aspirine continue de susciter un intérêt considérable et reste un outil de recherche d'une étonnante fécondité.

Elle est utilisée également pour la prévention des thromboses (formation de caillot sanguin dans un vaisseau), de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral. Elle pourrait également être efficace dans la prévention du cancer du côlon et du rectum. On pense également qu'elle ralentit l'apparition de la cataracte.

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

Les lésions induites par l'aspirine ne sont pas rares. Une étude réalisée par Nicholas Moore et al. entre septembre 1997 et mars 1998 sur 8677 personnes rapporte que des effets gastrointestinaux indésirables sont survenus pour 17,6 % des patients traités à l'aspirine. L'acide acétylsalicylique se dissout dans les graisses présentes dans la muqueuse de l'estomac. À dose élevée, l'aspirine favorise les hémorragies digestives (risque augmenté de 2,61 fois). 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

37 Formulation de l'aspirine

tolérance de ce médicament. Elles ont abouti à la mise au point de différentes formes pharmaceutiques.

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.

1. Les formes solubles, dans lesquelles l'aspirine est associée à des substances telles que l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 . 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.

2. Les formes dites entériques : l'idée développée dans les années soixante est 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'acide acétylsalicylique $\text{CH}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO}_2\text{H}$ (noté AH) est un acide faible.
- Sa solubilité dans l'eau est faible ($3,4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à $25 \text{ }^\circ\text{C}$).
- Sa solubilité dans l'alcool est très bonne.
- Sa base conjuguée, l'ion acétylsalicylate $\text{CH}_3 - \text{CO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO}_2^-$ (noté A⁻) est très soluble dans l'eau : elle est hydrosoluble.
- L'acide acétylsalicylique, molécule non polaire, est lentement soluble dans les graisses : il est liposoluble. L'ion acétylsalicylate ne l'est pas.
- $\text{p}K_a$ du couple acide acétylsalicylique/ion acétylsalicylate : 3,5
- $\text{p}K_a$ du couple $\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O} / \text{HCO}_3^-$: 6,4
- pH de la solution stomacale : 2

37 Formulation de l'aspirine

- pH du milieu intestinal : 8