

- 1) Formulation, principe actif et excipient
- 2) Assimilation du principe actif du médicament
- 3) Les différentes formulations de l'aspirine.

Ex n° 14 p 41.

Doc. 1 : Un médicament est un ... de nombreuses espèces chimiques. Il contient un ou plusieurs ... et des ...

Un principe actif possède un effet Un excipient est une espèce chimique qui permet de rendre le principe actif plus Il est souvent dépourvu d'activité thérapeutique.

La ... est l'une des étapes essentielles de la conception d'un médicament qui consiste à déterminer la ... et les ... des différents ingrédients qui le composent.

La formulation permet entre autres :

- de présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée (... , ...) ;
- de modifier le goût ou l'odeur du médicament ;
- de moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme ;
- d'améliorer la conservation du médicament ...

C'est le rôle des ...

Lors de l'élaboration d'une formulation, on recherche le meilleur compromis possible entre performance, facilité d'utilisation, sécurité et coût.

Un même principe actif peut donc être associé à différents ...

C'est également le cas pour les médicaments génériques : c'est un médicament contenant le même ... que celui d'une marque (appelé médicament ...). Il se différencie par sa ... (...).

Doc. 2 : Pour être actif (efficace), le principe actif doit arriver dans le ... pour être distribué dans tout l'organisme.

Plus le passage dans le ... est rapide, plus le principe actif ...

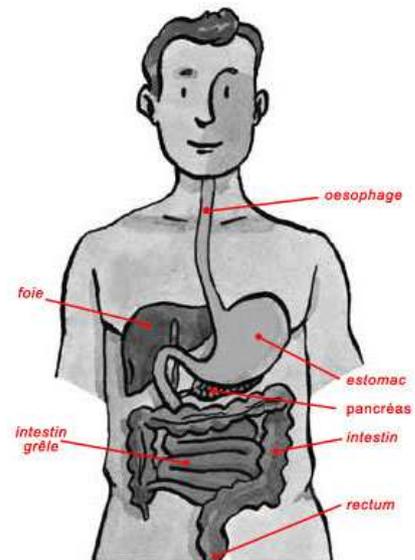
Ce passage se fait à travers les parois lipoprotéiques (lipidique et protéine) des cellules de l'estomac (petite surface ; $pH_{\text{estomac}} \approx 2$) ou les parois de l'intestin (plus grande surface ; $pH_{\text{intestin}} \approx 8$) à l'unique condition que la molécule soit ...

3. Les différentes formulations de l'aspirine.

L'aspirine se trouve sous deux formes A et B selon la valeur du pH du milieu dans lequel elle se trouve :

- Quand le milieu à un $pH < 3,5$, elle se trouve sous forme d'acide acétylsalicylique (forme A) ;
- Quand le milieu à un $pH > 3,5$, elle se trouve sous forme d'ion acétylsalicylate (forme B).

Ce que l'on peut retrouver sur cette échelle des pH suivante :

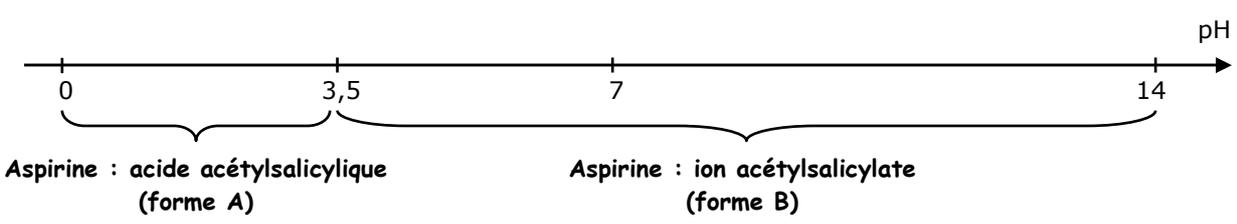


Deux formulations, un seul principe actif.

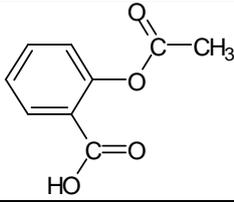
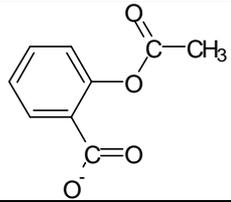


DOLIPRANE
Paracétamol : 500 mg/cp
 Forme : comprimé à délitement rapide
 Excipient : lactose, amidon prégélatinisé, talc, carboxyméthyl-amidon, stéarate de magnésium, amidon de blé (gluten).

EFFERALGAN
Paracétamol : 500 mg/cp
 Forme : comprimé effervescent
 Excipient : acide citrique, carbonate de sodium anhydre, saccharine sodique, docusate sodique, povidone, benzoate de sodium.



Quelques propriétés physico-chimiques de ces deux formes sont données dans le tableau ci-dessous :

Données	acide acétylsalicylique (forme A)	ion acétylsalicylate (forme B)
Formule		
Solubilité dans l'eau à 20°C	3,3 g.L ⁻¹ (faible)	Elevée (hydrosoluble)
Solubilité dans l'eau à 37°C	10 g.L ⁻¹ (reste faible)	Elevée
Solubilité dans les lipides (graisses)	Elevée (liposoluble)	Faible
Effets secondaires non-désirés	Irritant vis-à-vis de l'estomac. Peut provoquer des saignements.	Pas d'effets notables

On retrouve ces deux formes A et B dans les médicaments suivants :

<u>ASPIRINE DU RHONE 500</u>	<u>ASPEGIC 500 mg</u>	<u>ASPIRINE pH 8</u>
		
<p>Composition Acide acétylsalicylique 500 mg Excipient : amidon, gel de silice.</p> <p>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</p>	<p>Composition Acétylsalicylate de DL lysine : 900 mg (quantité correspondante en acide acétylsalicylique : 500 mg) Excipient : glycine, arôme mandarine, glycyrrhizinate d'ammonium pour un sachet.</p> <p>Mode d'administration Boire immédiatement après dissolution complète dans un grand verre d'eau, lait, soda ou jus de fruit.</p>	<p>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.</p> <p>Mode d'administration Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (eau, lait ou jus de fruit).</p>

Pourquoi trouve-t-on l'aspirine sous différentes formes ? Quel est le rôle de l'excipient ?

1) Comparaison entre l'aspirine du Rhône et l'Aspegic 500.

a. Expériences.

Préparer 4 béchers tel que l'indique le tableau suivant puis laisser reposer :

Bécher n°	20 mL d'eau distillée		20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique	
	1	2	3	4
soluté	Un demi-comprimé d'aspirine du Rhône	Un demi-sachet d'Aspegic	Un demi-comprimé d'aspirine du Rhône	Un demi-sachet d'Aspegic
Soluble ?				
pH : avant → après				

b. A l'aide des résultats obtenus, justifier :

- Pour l'aspirine du Rhône : « son principal inconvénient réside dans le fait que ce composé moléculaire est peu soluble dans l'eau et possède des propriétés acides : les grains d'aspirine séjournent longtemps au niveau de la paroi de l'estomac avant d'être dissous et absorbés. Le risque de détérioration de la muqueuse stomacale est important chez certaines personnes ou en cas d'utilisation intense (ulcères) »

- Pour l'Aspegic : « le médicament est soluble dans l'eau et l'ingestion est facilitée. Dans l'estomac, dont le pH est très acide, les ions acétylsalicylate réagissent avec les ions H₃O⁺ pour redonner de l'aspirine moléculaire qui précipite mais ce précipité est obtenu sous forme de grains microscopiques plus rapidement assimilables ».

2) L'aspirine pH 8

a. Expérience

- Casser grossièrement un comprimé à l'aide d'un mortier.
- Introduire un peu de comprimé et un morceau de l'enrobage dans 3 tubes à essai contenant, respectivement : 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1), 5 mL d'eau (2), 5 mL d'une solution hydroxyde de sodium (pH > 7) (3) puis laisser reposer

b. Observation et interprétation

- Que se passe-t-il pour ce comprimé dans l'estomac dont le pH est proche de la solution d'acide chlorhydrique ?
- Que se passe-t-il pour ce comprimé dans l'intestin dont le pH est proche de la solution d'hydroxyde de sodium ?
- Expliquer pourquoi ce médicament est appelé gastro-résistant. Pourquoi doit-on avaler le comprimé sans le croquer ?