Spécialité : étude de médicaments à base d'aspirine

Bac S 2007 Nouvelle-Calédonie (ancien programme) · Exercice 3 **4 points** **Durée conseillée 52 min**

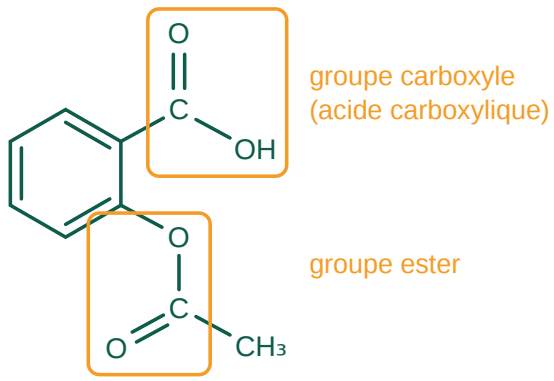
1.1 Recopier la formule de l'aspirine, encadrer les groupes caractéristiques qu'elle contient et les nommer.

La molécule porte deux groupes caractéristiques, encadrés sur la formule ci-dessous :

- le groupe **carboxyle** $-\mathrm{COOH}$ (fonction acide carboxylique) ;
- le groupe **ester** $-\mathrm{O}-\mathrm{CO}^-$, lié au cycle par son atome d'oxygène.

Aspirine : un groupe carboxyle et un groupe ester.

PIÈGE
Le groupe ester s'arrête au carbone : on encadre $\mathrm{O}-\mathrm{C}=\mathrm{O}$, sans le $\mathrm{CH_3}$. Ne pas y voir une cétone ou un second acide : ici l'oxygène relie le carbone au cycle.



1.1 · Formule de l'aspirine, groupes caractéristiques encadrés

1.2 Tracer le diagramme de prédominance du couple AH/A^-. Sous quelle forme l'organisme assimile-t-il l'aspirine dans l'estomac et dans l'intestin ?

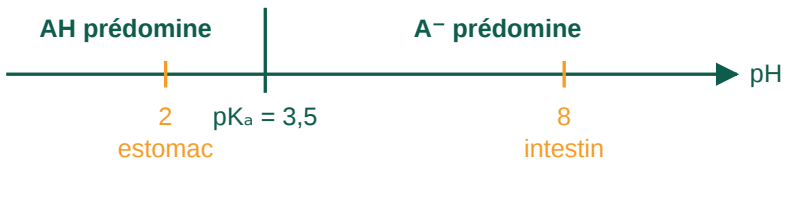
Données utiles $\mathrm{p}K_a(\mathrm{AH}/\mathrm{A}^-) = 3{,}5$; $\mathrm{pH}_{\text{estomac}} = 2$; $\mathrm{pH}_{\text{intestin}} = 8$

Pour $\mathrm{pH} < \mathrm{p}K_a$, l'acide AH prédomine ; pour $\mathrm{pH} > \mathrm{p}K_a$, c'est la base A^- (diagramme ci-dessous).

- Estomac : $\mathrm{pH} = 2 < 3{,}5$, donc AH prédomine.
- Intestin : $\mathrm{pH} = 8 > 3{,}5$, donc A^- prédomine.

L'aspirine est assimilée sous la forme AH dans l'estomac et sous la forme A^- dans l'intestin.

COMPRENDRE
À $\mathrm{pH} = \mathrm{p}K_a$, les deux formes ont la même concentration. Dans l'intestin, $\mathrm{pH} - \mathrm{p}K_a = 4{,}5$: la forme AH y est environ $30\,000$ fois moins concentrée que A^-.



1.2 · Diagramme de prédominance du couple AH / A⁻

2.1 Pourquoi l'aspirine simple est-elle absorbée par la muqueuse gastrique ?

Dans l'estomac ($\mathrm{pH} = 2$), l'aspirine est sous la forme AH (question 1.2). Cette forme est liposoluble, et les tissus de la muqueuse gastrique contiennent des lipides : AH s'y dissout et traverse la paroi.

L'aspirine simple est absorbée dans l'estomac car la forme AH, qui y prédomine, est soluble dans les lipides de la muqueuse.

MÉTHODE
Une justification complète enchaîne trois maillons : le pH du milieu, la forme qui prédomine à ce pH, la propriété de cette forme donnée dans l'énoncé.

2.2 Justifier le mode d'administration de l'aspirine simple indiqué dans la notice.

La notice demande de disperser complètement le comprimé dans un grand verre d'eau : l'aspirine arrive alors dans l'estomac en fines particules diluées, et non en un bloc qui resterait au contact d'une même zone de la muqueuse.

La prise pendant le repas va dans le même sens : mêlée aux aliments, l'aspirine touche moins directement la paroi.

Dispersion dans l'eau et prise au repas réduisent la concentration locale de AH sur la muqueuse, donc le risque de lésion (ulcère, saignement).

COMPRENDRE
Le comprimé se disperse sans vraiment se dissoudre : la forme AH, liposoluble, est peu soluble dans l'eau. D'où le mot « dispersion » de la notice.

2.3.1 Calculer la quantité de matière $n_i(\mathrm{HO^-})$ d'ions hydroxyde introduits dans le ballon.

Données utiles $V_B = 10{,}0$ mL de soude ; $c_B = 1{,}0\ \mathrm{mol \cdot L^{-1}}$

$$n_i(\mathrm{HO^-}) = c_B \times V_B$$
$$n_i(\mathrm{HO^-}) = 1{,}0 \times 10{,}0 \times 10^{-3}$$
$$\boxed{n_i(\mathrm{HO^-}) = 1{,}0 \times 10^{-2}\ \mathrm{mol}}$$

PIÈGE
Laisser le volume en millilitres : $10{,}0\ \mathrm{mL} = 10{,}0 \times 10^{-3}\ \mathrm{L}$.

COMPRENDRE
Deux chiffres significatifs, comme c_B, la donnée la moins précise. Les 10 mL d'eau distillée ajoutés dans le ballon ne changent pas la quantité d'ions hydroxyde introduite.

2.3.2 Déduire du volume équivalent la quantité n d'ions hydroxyde en excès dans le prélèvement de 10,0 mL, puis la quantité n' en excès dans les 100,0 mL de solution.

Données utiles $c_A = 5{,}0 \times 10^{-2}\ \mathrm{mol \cdot L^{-1}}$; $V_{AE} = 8{,}4$ mL ; équation (2) : $\mathrm{H_3O^+ + HO^- \longrightarrow 2\,H_2O}$

À l'équivalence, les réactifs de l'équation (2) ont été introduits dans les proportions stœchiométriques (1 pour 1) :

$$n = n(\mathrm{H_3O^+})_{\text{versé}} = c_A \times V_{AE}$$
$$n = 5{,}0 \times 10^{-2} \times 8{,}4 \times 10^{-3} = 4{,}2 \times 10^{-4}\ \mathrm{mol}$$

Le prélèvement (10,0 mL) représente un dixième de la fiole (100,0 mL) :

$$n' = \frac{100{,}0}{10{,}0} \times n = 10 \times n$$
$$\boxed{n = 4{,}2 \times 10^{-4}\ \mathrm{mol} \text{ et } n' = 4{,}2 \times 10^{-3}\ \mathrm{mol}}$$

PIÈGE
Oublier le facteur 10 entre le prélèvement et la fiole : la masse finale serait alors très éloignée de 500 mg.

MÉTHODE
Sans calculatrice, séparer nombres et puissances : $5{,}0 \times 8{,}4 = 42$ et $10^{-2} \times 10^{-3} = 10^{-5}$, soit $42 \times 10^{-5} = 4{,}2 \times 10^{-4}$.

2.3.3 À l'aide de l'équation (1), déterminer la quantité d'ions hydroxyde consommée lors de la transformation et en déduire la quantité d'aspirine présente dans le ballon.

Données utiles $n_i(\mathrm{HO^-}) = 1{,}0 \times 10^{-2}$ mol (2.3.1) ; $n' = 4{,}2 \times 10^{-3}$ mol (2.3.2)

Les ions hydroxyde consommés sont ceux qui ont été introduits et qui ne sont plus présents à la fin :

$$n(\mathrm{HO^-}) = n_i(\mathrm{HO^-}) - n' = 10 \times 10^{-3} - 4{,}2 \times 10^{-3} = 5{,}8 \times 10^{-3}\ \mathrm{mol}$$

Tableau d'avancement de la réaction (1), la soude étant en excès :

Équation (1)	AH	$2\,\mathrm{HO^-}$
État initial	$n(\mathrm{AH})$	$n_i(\mathrm{HO^-})$
État final	$n(\mathrm{AH}) - x_{max} = 0$	$n_i(\mathrm{HO^-}) - 2\,x_{max} = n'$

Donc $n(\mathrm{AH}) = x_{max} = \dfrac{n(\mathrm{HO^-})}{2} = \dfrac{5{,}8 \times 10^{-3}}{2}$

$n(\mathrm{HO^-}) = 5{,}8 \times 10^{-3}$ mol consommée ; $n(\mathrm{AH}) = 2{,}9 \times 10^{-3}$ mol

COMPRENDRE
Une molécule d'aspirine consomme deux ions hydroxyde : l'un réagit avec le groupe carboxyle (réaction acide-base), l'autre avec le groupe ester (saponification). C'est le coefficient 2 de l'équation (1).

MÉTHODE
Titrage indirect (en retour) : on introduit un excès connu de réactif, on titre ce qui reste, et la différence donne la quantité qui a réagi avec l'espèce étudiée.

2.3.4 En déduire la masse m d'aspirine contenue dans le comprimé, calculer l'écart relatif avec la notice et conclure sur l'indication « 500 mg ».

Données utiles $n(\mathrm{AH}) = 2{,}9 \times 10^{-3}$ mol (2.3.3) ; $M = 180\ \mathrm{g \cdot mol^{-1}}$; $m_{\text{notice}} = 500$ mg ; aides : $2{,}9 \times 180 = 522$ et $\dfrac{22}{500} = 0{,}044$

$m = n(\mathrm{AH}) \times M = 2{,}9 \times 10^{-3} \times 180 = 522 \times 10^{-3}$ g, soit $m \approx 0{,}52$ g (522 mg avant arrondi).

Écart relatif :

$$\frac{\Delta m}{m} = \frac{m - m_{\text{notice}}}{m_{\text{notice}}} = \frac{522 - 500}{500} = \frac{22}{500} = 0{,}044$$

L'écart est faible (moins de 5 %) : il est compatible avec la précision du dosage.

$m \approx 5{,}2 \times 10^2$ mg ; écart relatif de $4{,}4\ \%$: le dosage confirme l'indication « 500 mg ».

PIÈGE
Diviser par la masse mesurée au lieu de la masse de la notice : la valeur de référence est celle du fabricant, placée au dénominateur.

COMPRENDRE
Les données ont deux chiffres significatifs : $m = 0{,}52$ g. Le calcul de l'écart garde 522 mg, comme le suggère l'aide au calcul ; avec 520 mg on trouverait 4 %, ce qui ne change pas la conclusion.

3.1 Interpréter l'expérience A et justifier l'indication « comprimé gastro-résistant ».

Dans l'expérience A, le comprimé d'aspirine pH8 reste intact dans la solution d'acide chlorhydrique et se dissout dans la solution de soude : son enrobage résiste à un milieu acide et se dissout en milieu basique.

Or le contenu de l'estomac est acide ($\mathrm{pH} = 2$) : le comprimé le traverse sans se désagréger.

Le comprimé ne se dissout pas en milieu acide, donc pas dans l'estomac : il est « gastro-résistant ».

COMPRENDRE
Les excipients diffèrent de ceux de l'aspirine simple : l'acétophtalate de cellulose et le phtalate d'éthyle forment la pellicule protectrice, insoluble en milieu acide.

3.2 Pourquoi qualifie-t-on l'aspirine pH8 d'aspirine « retard » ?

Le comprimé franchit l'estomac sans libérer l'aspirine. Il ne se dissout qu'une fois arrivé dans l'intestin, milieu basique ($\mathrm{pH} = 8$), où l'aspirine passe alors dans l'organisme sous la forme $\mathrm{A^-}$.

Le principe actif n'est libéré qu'après le passage de l'estomac : son action est retardée par rapport à celle de l'aspirine simple.

3.3 Interpréter l'expérience B pour expliquer pourquoi les comprimés doivent être avalés « tels quels », sans les croquer.

Comprimé entier : le bleu de bromothymol reste bleu, la solution n'est pas acide. L'enrobage isole donc l'acide acétylsalicylique de l'eau.

Comprimé écrasé : l'indicateur vire au jaune, la solution est devenue acide. L'enrobage détruit, l'acide AH est passé en solution.

Croquer le comprimé revient à l'écraser : AH serait libéré dès l'estomac, au contact de la muqueuse.

Sans son enrobage intact, le comprimé n'est plus gastro-résistant : il faut l'avaler entier.

PIÈGE
Ne pas conclure que le comprimé « est basique » parce que l'indicateur est bleu : la couleur indique seulement que l'acide enfermé dans l'enrobage n'a pas atteint la solution.

3.4 Dans quel(s) but(s) cette formulation a-t-elle été créée ?

L'aspirine pH8 évite le contact de l'acide AH avec la muqueuse gastrique : elle limite les risques d'ulcère et de saignement de l'estomac signalés dans l'introduction.

Elle convient donc aux usages mentionnés sur sa notice, absents de celle de l'aspirine simple : prises à dose élevée (anti-inflammatoire) et traitement régulier (antiagrégant plaquettaire), pour lesquels une action immédiate n'est pas nécessaire.

Protéger l'estomac, en particulier lors de prises à forte dose ou répétées, au prix d'une action plus tardive.