EXERCICE 1 – DE L'ASPIRINE POUR FAVORISER L'ÉCOULEMENT SANGUIN (9 points)

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est fréquemment employée dans le cas d'un traitement préventif de certaines maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) pour sa capacité à fluidifier le sang. Toutefois, elle produit des effets irritants sur l'estomac.

L'aspirine existe sous la forme de comprimés ayant un enrobage gastro-résistant pour les traitements de longue durée.

Lorsque survient un accident ischémique* transitoire (ou AIT), l'aspirine sans enrobage peut être donnée par une prise urgente d'une dose de charge comprise entre 160 et 300 mg.

** Ischémie : diminution de l'apport sanguin.*

Données :

- Masse molaire de l'aspirine : $M = 180\ \text{g·mol}^{-1}$.
- Formule brute de l'aspirine : $C_9H_8O_4$.
- pK_A du couple $C_9H_8O_4/C_9H_7O_4^-$: $pK_A = 3{,}5$ à 25 °C.

Les différentes parties de cet exercice peuvent être traitées indépendamment les unes des autres.

Partie A – À propos de l'aspirine

La formule topologique de l'aspirine est donnée ci-contre.

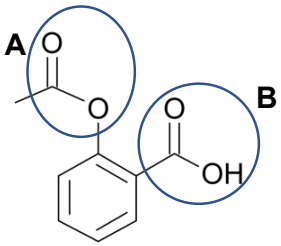


Figure 1 – Formule topologique de l'aspirine

1. Nommer les groupes caractéristiques **A** et **B** entourés sur la **figure 1**.

2. Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation acide-base de l'aspirine avec l'eau.

3. À l'aide d'un diagramme de prédominance associé à ce couple, déterminer la forme prédominante dans l'estomac, dont le pH est compris entre 1 et 3.

4. Expliquer pourquoi un comprimé avec enrobage est préférable à un comprimé sans enrobage pour un traitement de longue durée.

Partie B – Titrage d'un comprimé

On dispose d'un comprimé d'Aspirine du Rhône©. Il s'agit d'une formulation sans enrobage. On désire savoir si ce comprimé pourrait convenir à une dose de charge dans le cas d'un AIT.

Pour cela, on met en œuvre le protocole expérimental suivant :

- dans un mortier et à l'aide d'un pilon, broyer le comprimé d'Aspirine du Rhône ;
- préparer un volume $V = 500{,}0$ mL de solution, notée S, en dissolvant la poudre d'aspirine ainsi obtenue dans de l'eau distillée ;
- prélever un volume $V_A = 20{,}0$ mL de la solution S ;
- titrer avec une solution d'hydroxyde de sodium ($Na^+(aq) + HO^-(aq)$), de concentration en quantité de matière $C_B = 1{,}0 \times 10^{-2}\ \text{mol·L}^{-1}$, en réalisant un suivi pH-métrique.

Les courbes de la **figure 2** ci-après représentent l'évolution du pH et la dérivée du pH en fonction du volume V_B d'hydroxyde de sodium ($Na^+(aq) + HO^-(aq)$) versé au cours du titrage.

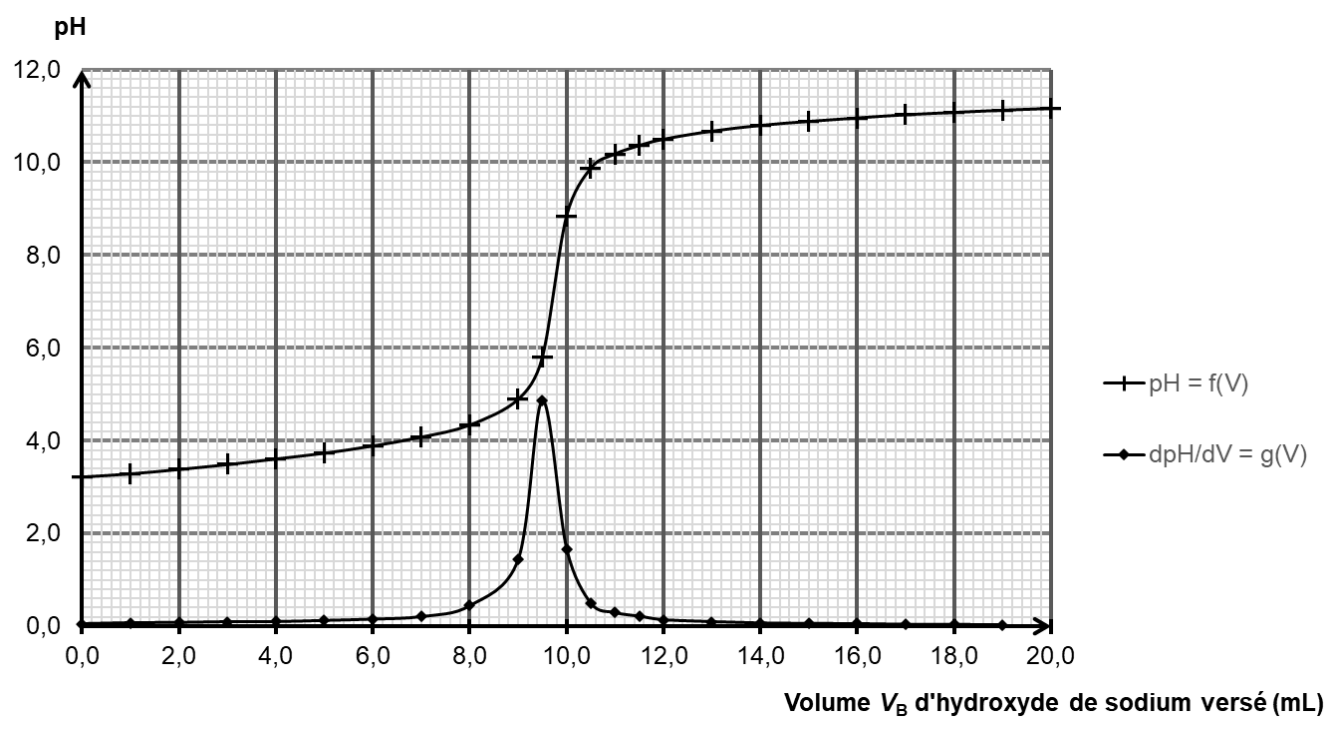


Figure 2 – Évolution du pH et de sa dérivée en fonction du volume V_B d'hydroxyde de sodium ($Na^+(aq) + HO^-(aq)$) versé au cours du titrage

L'équation de la réaction acide-base support de ce titrage s'écrit :

$$C_9H_8O_4(aq) + HO^-(aq) \rightarrow C_9H_7O_4^-(aq) + H_2O(\ell)$$

5. Exploiter la courbe de titrage de la **figure 2** pour déterminer la masse m_A d'aspirine contenue dans le comprimé testé.

Le candidat est invité à prendre des initiatives et à présenter la démarche suivie même si elle n'a pas abouti : la démarche est évaluée et nécessite d'être correctement présentée.

6. Indiquer si la quantité d'aspirine contenue dans ce comprimé est adaptée, sous-dosée ou surdosée, pour une prise urgente, dans le cas d'un AIT. Justifier.

Partie C – Étude de la cinétique de l'hydrolyse de l'aspirine

La stabilité d'un médicament dans différents milieux et conditions expérimentales est étudiée en pharmacologie.

On se propose d'étudier la cinétique de la transformation entre l'aspirine et l'eau, à température ambiante. Cette transformation lente forme de l'acide salicylique $C_7H_6O_3$ et de l'acide éthanoïque $C_2H_4O_2$.

La réaction entre l'aspirine et l'eau est appelée hydrolyse de l'aspirine et a pour équation de réaction :

$$C_9H_8O_4(aq) + H_2O(\ell) \rightleftharpoons C_7H_6O_3(aq) + C_2H_4O_2(aq)$$

L'hydrolyse de l'aspirine est suivie par spectrophotométrie en présence d'un excès de chlorure de fer III, $FeCl_3(aq)$. En effet, ce dernier réagit avec l'acide salicylique pour former une espèce chimique violette.

On considère que :

- l'absorbance du mélange à la longueur d'onde choisie ne dépend que de la concentration en acide salicylique ;
- l'eau étant en excès, la réaction d'hydrolyse de l'aspirine est totale.

On mesure l'absorbance du mélange au cours du temps, à température constante, et on en déduit l'évolution temporelle de la concentration en quantité de matière C de l'aspirine représentée sur la **figure 3** de l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**.

7. Définir la vitesse volumique de disparition de l'aspirine.

8. Déterminer la vitesse volumique de disparition de l'aspirine à la date t = 0 h en faisant apparaître la construction employée sur la **figure 3** de l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**.

9. Justifier sans calcul, à l'aide de la **figure 3** de l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**, comment évolue la vitesse volumique de disparition de l'aspirine au cours du temps.

On donne ci-dessous, **figure 4**, un extrait du code Python permettant de tracer la courbe de la **figure 5** représentant les valeurs de vitesse volumique de disparition de l'aspirine, notée v, en fonction de la concentration C de l'aspirine.

Le temps t est exprimé en heures (h), la concentration C de l'aspirine en mol·L^{-1} et les valeurs de vitesse volumique v de disparition de l'aspirine en mol·L^{-1}·h^{-1}.

```
1  import matplotlib.pyplot as plt
2
3  # Pour des raisons de clarté, l'ensemble des valeurs des listes suivantes
4  # qui correspondent à la figure 3 ne sont pas intégralement explicitées
5  t = [0.0, 0.167, 0.333, 0.5, 0.667, 0.833, 1.0, …]
6  C = [0.00562, 0.00553, 0.00543, 0.00534, 0.00525, 0.00515, 0.00506, …]
7
8  v = [] # Création d'une liste vide pour les valeurs de vitesse
9
10 # Remplissage de la liste donnant la vitesse v
11 for i in range(len(t) - 1):    # len(t) - 1 car la vitesse ne peut pas être
12                                # calculée pour la dernière valeur de t
13     v.append(……)               # Calcul de la vitesse à la date t[i] sachant
14                                # que la fonction append permet d'ajouter une
15                                # valeur en fin de liste
```

Figure 4 – Extrait du code Python utilisé (avec des passages non explicités)

On assimile la vitesse volumique de disparition de l'aspirine v, à une date t, à sa vitesse moyenne de disparition entre deux dates t successives t_i et t_{i+1}.

10. Recopier et compléter la ligne 13 du code Python (**figure 4**) visant à calculer chaque valeur de v et à l'ajouter en fin de liste `v`.

Grâce au code Python, on sélectionne quelques valeurs de la vitesse volumique de disparition v de l'aspirine et on les représente en fonction de la concentration C en aspirine sur la **figure 5** suivante.

11. Justifier, à l'aide de la **figure 5** suivante, que l'hydrolyse de l'aspirine ne suit pas une loi de vitesse d'ordre 1 par rapport à l'aspirine dans les conditions de l'expérience.

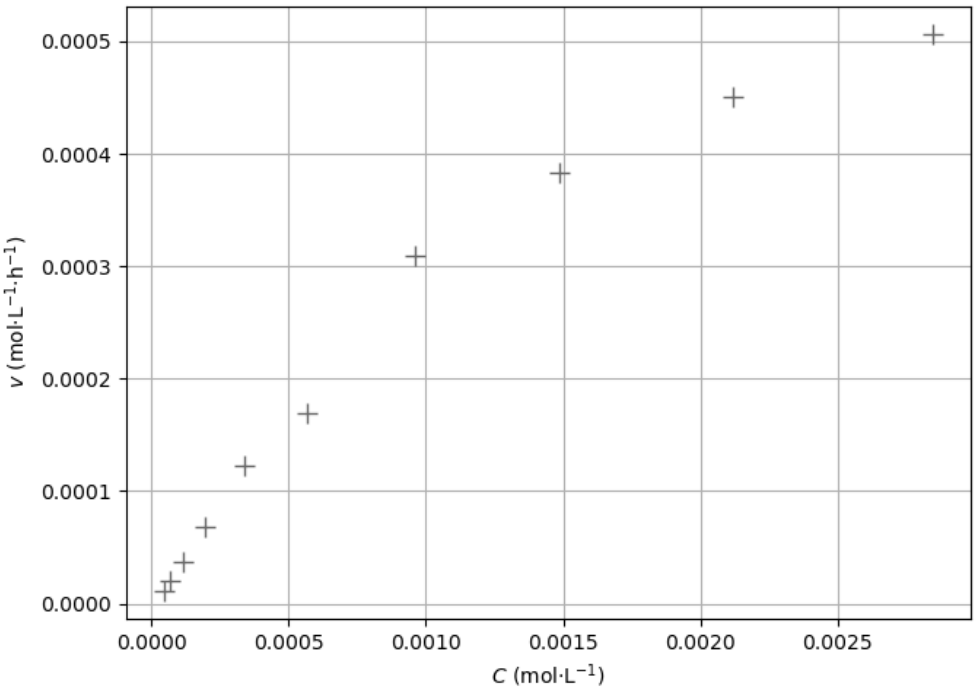


Figure 5 – Des valeurs de v en fonction de C

Le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse de l'aspirine comporte plusieurs étapes. Sur la **figure 6** suivante, reproduite dans l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**, on donne la première étape simplifiée de ce mécanisme réactionnel :

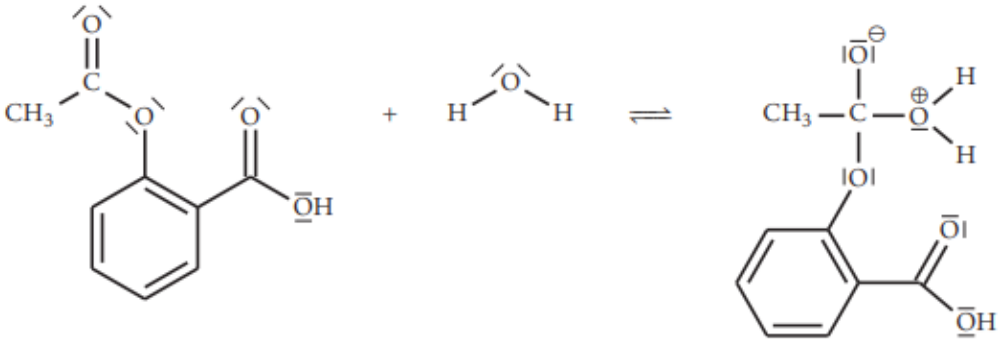


Figure 6 – Première étape simplifiée du mécanisme réactionnel de l'hydrolyse de l'aspirine

12. Entourer et nommer, sur la **figure 6** de l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**, le site donneur et le site accepteur de doublet d'électrons des réactifs qui interagissent lors de cette première étape.

13. Représenter, sur la **figure 6** de l'**ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE page 11/11**, les flèches courbes modélisant les déplacements d'électrons permettant la formation de l'intermédiaire réactionnel.

14. Identifier, parmi les catégories suivantes, celle à laquelle appartient cette transformation : oxydoréduction, acide-base, addition, élimination, substitution.

L'hydrolyse de l'aspirine est une transformation lente.

15. Proposer une modification des conditions expérimentales permettant de diminuer la durée de cette transformation.

ANNEXE À RENDRE AVEC LA COPIE

EXERCICE 1 – DE L'ASPIRINE POUR FAVORISER L'ÉCOULEMENT SANGUIN

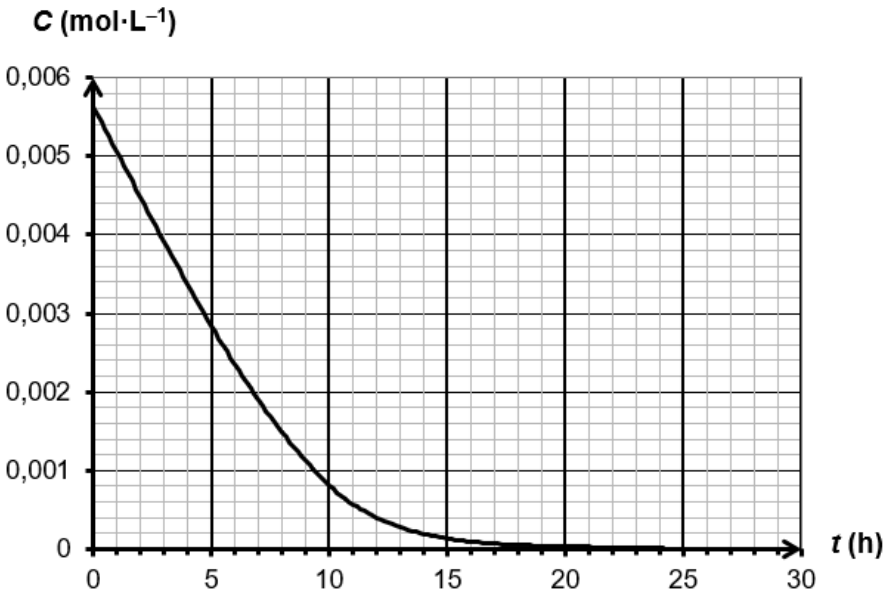


Figure 3 – Évolution de la concentration en quantité de matière de l'aspirine en fonction du temps

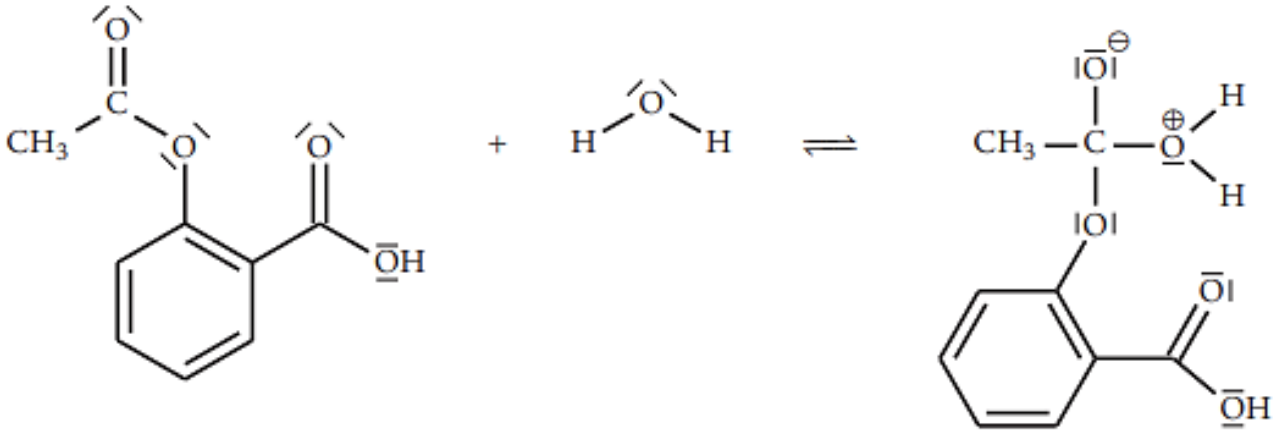


Figure 6 – Première étape du mécanisme réactionnel simplifié de l'hydrolyse de l'aspirine