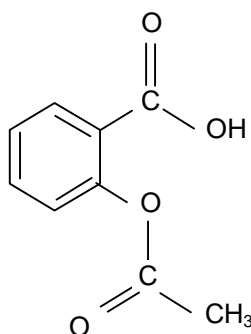


L'acide acétylsalicylique, ou aspirine, est le médicament le plus vendu dans le monde.

Cependant, la prise d'aspirine n'est pas sans danger, elle peut provoquer des ulcères à l'estomac ou être à l'origine de saignements. C'est afin de limiter ces risques que ce médicament se présente sous différentes formulations. On se propose dans cet exercice d'en étudier deux : l'aspirine simple et l'aspirine pH8.

Données:

Formule de l'acide acétylsalicylique :



L'acide acétylsalicylique sera noté AH et l'ion acétylsalicylate  $A^-$ .

La forme AH est liposoluble tandis que la forme  $A^-$  est hydrosoluble.

La muqueuse de l'estomac (muqueuse gastrique) présente des lipides au niveau de ses tissus.

Masse molaire :  $M(\text{acide acétylsalicylique}) = 180 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

$pK_a$  du couple acide acétylsalicylique / ion acétylsalicylate (AH /  $A^-$ ) : 3,5 à la température de l'étude expérimentale.

$pH_{\text{estomac}} = 2$  ;  $pH_{\text{intestin}} = 8$ .

D'après la notice de l'aspirine simple :

**COMPOSITION :**

Acide acétylsalicylique ..... 500 mg

Excipients : Amidon de maïs, poudre de cellulose granulée

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés

**CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE :** Antalgique périphérique, antipyrétique

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION :**

Voie orale. Boire immédiatement après dispersion complète des comprimés dans un grand verre d'eau, de préférence au moment des repas.

D'après la notice de l'aspirine pH8 :

**COMPOSITION QUALITATIVE :**

Acide acétylsalicylique .....500 mg

Excipients : Amidon de riz, acétophtalate cellulose, phtalate d'éthyle

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé gastro-résistant

**CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE :**

Antalgique périphérique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, antiagrégant plaquettaire

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION :**

Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).

## 1. Questions préliminaires

1.1. Recopier la formule de l'aspirine et préciser, après les avoir encadrés, le nom des groupes caractéristiques (ou fonctionnels) qu'elle contient.

1.2. Tracer le diagramme de prédominance des espèces chimiques du couple AH /  $A^-$ .

Sous quelle forme, AH ou A<sup>-</sup>, l'organisme assimile-t-il l'aspirine dans l'estomac et dans l'intestin ?

## 2. L'aspirine simple

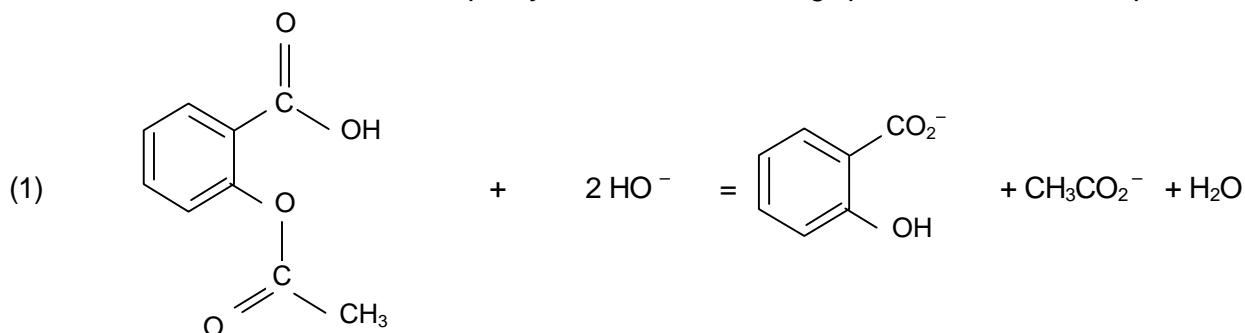
2.1. Pourquoi l'aspirine simple est-elle absorbée par la muqueuse gastrique ?

2.2. Justifier le mode d'administration de cette formulation d'aspirine décrit dans le texte.

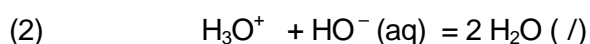
2.3. Afin de vérifier l'indication « 500 mg » de la notice, on saponifie l'aspirine par un excès de soude et on dose cet excès par une solution d'acide chlorhydrique. Le protocole opératoire est le suivant :

Introduire dans un ballon un comprimé d'aspirine simple, 10 mL d'eau distillée, 10,0 mL de solution de soude de concentration molaire  $c_B = 1,0 \text{ mol.L}^{-1}$  et quelques grains de pierre ponce. Chauffer le mélange à reflux pendant une vingtaine de minutes. Verser le contenu refroidi du ballon dans une fiole jaugée de 100,0 mL, récupérer l'eau de rinçage et compléter le niveau au trait de jauge avec de l'eau distillée. Doser alors 10,0 mL de cette solution par une solution d'acide chlorhydrique de concentration molaire  $c_A = 5,0 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  en présence de phénolphtaléine. Expérimentalement, le volume équivalent d'acide versé vaut :  $V_{AE} = 8,4 \text{ mL}$ .

On modélise la transformation chimique ayant lieu avant le dosage par la réaction dont l'équation s'écrit :



L'indicateur coloré choisi permet de ne doser que la base HO<sup>-</sup> présente dans le milieu. L'équation support du dosage s'écrit :



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

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

2.3.3. Utiliser l'équation (1) pour déterminer la quantité d'ions hydroxyde  $n(\text{HO}^-)$  consommée lors de la transformation et en déduire la quantité d'aspirine présente dans le ballon. On pourra s'aider d'un tableau d'avancement.

2.3.4. En déduire la masse  $m$  d'aspirine contenue dans le comprimé.

Calculer l'écart relatif:  $\frac{\Delta m}{m} = \frac{m - m_{\text{notice}}}{m_{\text{notice}}}$

Le résultat confirme-t-il l'indication « 500 mg » de la notice ?

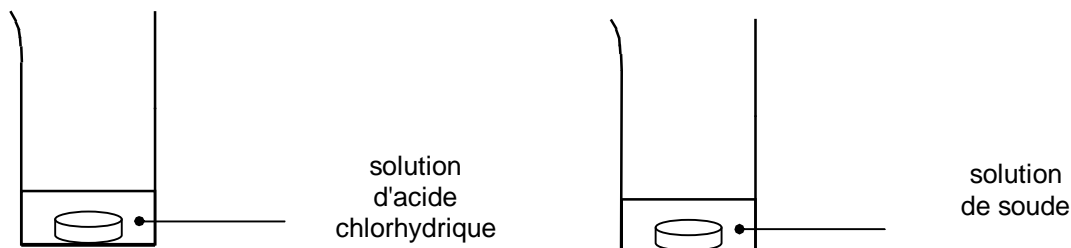
Aide au calcul:  $2,9 \times 180 = 522$  ;  $\frac{2,9}{180} = 1,6 \times 10^{-2}$  ;  $\frac{22}{500} = 0,044$

### 3. L'aspirine pH8

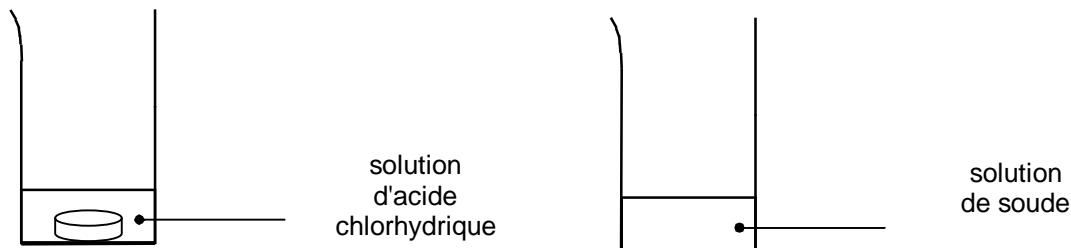
#### Expériences :

A – On dispose de deux béchers contenant respectivement 50 mL de solution d'acide chlorhydrique et 50 mL de solution de soude. Les deux solutions ont la même concentration molaire :  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ .

On ajoute dans chacun d'eux un comprimé d'aspirine pH8 et on agite.



Après quelques minutes, on constate que le comprimé s'est dissous dans le bécher contenant la solution de soude alors que le comprimé ajouté dans la solution d'acide reste intact.



B - Dans un bécher contenant 50 mL d'eau distillée additionnée de quelques gouttes de bleu de bromothymol, on introduit un comprimé d'aspirine pH8. Le bleu de bromothymol apparaît alors bleu (sa couleur en milieu basique). On écrase ensuite le comprimé, détruisant ainsi son enrobage, le bleu de bromothymol vire alors au jaune (sa couleur en milieu acide).

- 3.1. Interpréter l'expérience A et justifier l'indication de la notice « comprimé gastro-résistant ».
- 3.2. On qualifie l'aspirine pH8 d'aspirine « retard », pourquoi ?
- 3.3. Interpréter l'expérience B pour expliquer pourquoi, d'après la notice, les comprimés doivent être avalés « tels quels » (c'est à dire sans les croquer).
- 3.4. Dans quel(s) but(s) cette formulation a-t-elle été créée ?

Des exercices filière pharmacie:

Exercices 1 :

Un comprimé de vitamine C contient 1000 mg d'acide ascorbique  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$  ( $K_a = 8.10^{-5}$ )

Calculer le pH de la solution obtenue lorsqu'on le dissout dans 200 mL d'eau.

(on donne  $MH = 1 \text{ g.mol}^{-1}$  ;  $MC = 12 \text{ g.mol}^{-1}$  ;  $MO = 16 \text{ g.mol}^{-1}$ )

*acide ascorbique et hydroxyde de sodium* **France 03**

L'acide ascorbique, couramment dénommé vitamine C, est un réducteur naturel que l'on qualifie usuellement d'antioxydant. On le trouve dans de nombreux fruits et légumes. Une carence prolongée en vitamine C favorise le scorbut. On a montré que la vitamine C peut prévenir des petits maux quotidiens tels que le rhume ainsi qu'aider dans le traitement de certains cancers.

En pharmacie il est possible de trouver l'acide ascorbique, par exemple sous forme de comprimés "de vitamine C 500".

Pour simplifier, l'acide ascorbique, de formule brute  $C_6H_8O_6$ , sera désigné par HA dans la suite de l'exercice.

Dans cette étude, on envisage la réaction très rapide entre une solution aqueuse d'acide ascorbique de concentration molaire en soluté apporté  $C_A = 1,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de concentration molaire en soluté apporté  $C_B = 2,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ . Le volume initial de la solution aqueuse d'acide ascorbique est  $V_A = 20,0 \text{ mL}$  et on note  $V_B$  le volume de la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium versée.

1. Ecrire l'équation traduisant cette réaction.

- On étudie le mélange, à  $25^\circ\text{C}$ , lorsque l'on a versé  $V_B = 5,0 \text{ mL}$  de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. Le pH du mélange est alors égal à 4,0. En déduire la concentration en ions oxonium  $H_3O^+$  dans ce mélange. Calculer la concentration en ions hydroxyde dans ce mélange. En déduire la quantité  $n_f(OH^-)$  d'ions hydroxyde présents à l'état final dans ce mélange. On donne le produit ionique de l'eau à  $25^\circ\text{C}$  :  $K_e = 1,0 \cdot 10^{-14}$ .

Dans l'annexe à rendre avec la copie, compléter le tableau 1 descriptif de la réaction chimique entre l'acide ascorbique et les ions hydroxyde. En déduire la valeur numérique de l'avancement final  $x_F$ .

- La transformation est-elle totale ? La réaction associée à cette transformation peut-elle servir de support au dosage d'une solution aqueuse d'acide ascorbique par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ?

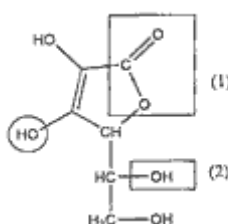
2. Dosage colorimétrique d'un comprimé de vitamine C : On écrase un comprimé de "vitamine C 500" dans un mortier. On dissout la poudre dans un peu d'eau distillée et on introduit l'ensemble dans une fiole jaugée de  $100,0 \text{ mL}$  ; on complète avec l'eau distillée. Après homogénéisation, on obtient la solution S. On prélève un volume  $V_A = 10,0 \text{ mL}$  de la solution S que l'on dose avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium de concentration molaire en soluté apporté  $C_B = 2,00 \cdot 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  en présence d'un indicateur coloré convenablement choisi. L'équivalence est obtenue pour un volume de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium  $V_{BE} = 14,4 \text{ mL}$ .

- Représenter un schéma annoté du dispositif pour réaliser ce tirage.

- Quel indicateur coloré doit-on choisir parmi les trois proposés ci-après ? On pourra s'aider de la courbe donnée sur la figure 2 de l'annexe à rendre avec la copie pour justifier la réponse à cette question. Cette courbe a été obtenue à partir d'un logiciel de simulation, indépendamment des quantités dosées dans l'exercice. On donne la zone de virage de quelques indicateurs colorés :

indicateur coloré	zone de virage
rouge de méthyle	4,2 - 6,2
bleu de bromophénol	3 - 4,6
rouge de crésol	7,2 - 8,8

3. - Définir l'équivalence.  
 - Calculer la quantité d'acide ascorbique dans les 10,0 ml de solution tirée en utilisant les données introductives de la question 2.  
 - En déduire la masse en m, en mg, de l'acide ascorbique contenu dans un comprimé. Expliquer l'indication du fabricant "vitamine C 500".  
 On donne les masses molaires atomiques en g.mol :  $M(C) = 12,0$  ;  $M(H) = 1,0$  ;  $M(O) = 16,0$
4. Etude de la molécule de l'acide ascorbique : La formule semi-développée de l'acide ascorbique est la suivante :



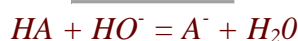
Les propriétés acido-basiques de cette molécule sont dues à l'hydrogène du groupe caractéristique (ou fonctionnel) entouré par un cercle. Cette molécule possède d'autres groupes caractéristiques. A quelle famille de composés correspondent respectivement les groupes caractéristiques (ou fonctionnels) encadrés dans la formule de l'acide ascorbique et notés (1) et (2) ?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*corrigé*

\_\_\_\_\_



Par définition  $pH = -\log([H_3O^+]_f) = 4$  ;  $[H_3O^+]_f = 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ .

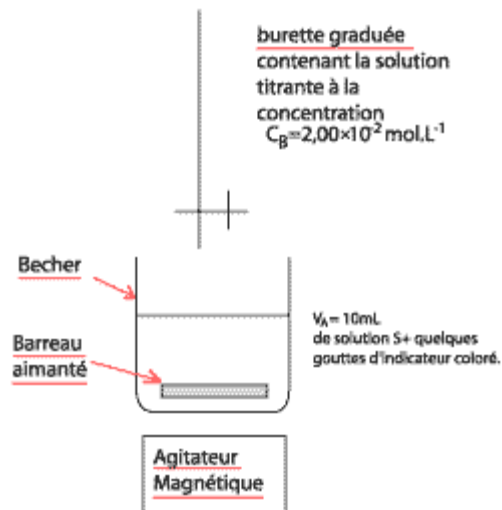
$$K_e = [H_3O^+]_f [HO^-]_f$$

$$\text{donc } [HO^-]_f = 10^{-14} / 10^{-4} = 10^{-10} \text{ mol/L.}$$

$$n(HO^-)_f = [HO^-]_f (V_A + V_B) = 10^{-10} * 25 * 10^{-3} = 2,5 * 10^{-12} \text{ mol pratiquement zéro.}$$

Les ions hydroxydes sont totalement consommés donc la réaction est totale.

Cette réaction convient pour un dosage car elle est très rapide et totale.



### Dosage colorimétrique d'un comprimé de vitamine C :

A l'équivalence la solution contient une base  $A^-$  : le pH est donc supérieur à 7.

Le seul indicateur dont la zone de virage contient la valeur 8 est le rouge de crésol, c'est donc lui qu'il faut choisir.

Avant l'équivalence, dans le bécher l'acide est en excès.

A l'équivalence, il y a changement du réactif limitant (les réactifs ont été introduits dans les proportions stœchiométriques).

après l'équivalence la soude est en excès.

A l'équivalence :  $n_E(HA) = n_E(HO^-)$

$$n_E(HA) = 0,02 * 14,410^{-3} = 2,88 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$$

En tenant compte du prélèvement le comprimé contient 10 fois  $n_E(HA)$  moles d'acide ascorbique.

$$D'où une masse de :  $m = (12 * 6 + 8 + 6 * 16) * 10 * 2,88 \cdot 10^{-4} = \underline{0,507 \text{ g}}$ .$$

Cette masse est proche de 500 mg d'où l'indication portée par le fabricant.

### Etude de la molécule de HA :

(1) est le groupe caractéristique de la famille des esters.

(2) est le groupe caractéristique de la famille des alcools.