

Activité 10 – Principe actif d'un médicament, formulation, excipient

1) Activité

On dispose d'extraits de notices de 6 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 désagréguer 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.

Aspect : comprimé

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.

Aspect : comprimé

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.

Antalgique, 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.

Aspect : comprimé

ASPEGIC 1000

Composition

Acétylsalicylate de DL lysine : 1800 mg (quantité correspondante en acide acétylsalicylique: 1000 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.

Aspect : poudre

DOLIPRANE 500

Composition

Paracétamol : 500 mg

Excipient : lactose, amidon prégélatinisé, amidon de blé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium pour un comprimé.

Antalgique, antipyrétique.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (eau, lait ou jus de fruit).

Contre indications : allergie au paracétamol
maladie grave du foie, intolérance au gluten.

Aspect : comprimé

DAFALGAN 500

Composition

Paracétamol : 500 mg

Excipient : stéarate de magnésium, gélatine, azorubine (E122), dioxyde de titane (E171), q.s.p. une gélule.

Antalgique, antipyrétique.

Mode d'administration

Gélules à avaler sans les ouvrir avec une boisson (eau, lait ou jus de fruit).

Contre indications : allergie au paracétamol, maladie grave du foie.

Aspect : gélule

- 1) Quels sont les points communs entre ces 6 médicaments ?
- 2) Regrouper ces médicaments en 2 catégories en précisant le choix effectué.
- 3) Qu'est-ce qui différencie les médicaments de chaque catégorie ?
- 4) Que signifie l'indication « ASPEGIC 1000 », « DOLIPRANE 500 »,... ?
- 5) Quel est le nom scientifique de l'aspirine ?

Thème Santé

La notion de **médicament** est définie en France par l'article L5111-1 du code de la santé publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. ... ».

Un médicament est un **mélange de nombreuses espèces chimiques**.

Il contient au moins un **principe actif**, connu pour prévenir ou guérir une maladie, présent en faible proportion.

Les autres espèces chimiques sont les **excipients** et sont souvent dépourvus d'activité thérapeutique. Le rôle des excipients est par exemple :

- de présenter le médicament sous une forme adaptée (comprimé, gélule, poudre, sirop, spray...): c'est ce qu'on appelle la **forme galénique**,
- de modifier le goût, l'odeur, la couleur du médicament,
- de moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme,
- d'améliorer la conservation du médicament.

Certains excipients sont à l'origine d'effets secondaires (réactions allergiques ou d'intolérance la plupart du temps).

En pharmacie un même principe actif peut se présenter sous différentes formes (mode d'administration, goût, couleur, ...). La **formulation** d'un médicament est le résultat du mélange du principe actif avec les excipients sous différentes formes galéniques afin d'obtenir des médicaments homogènes, stables et possédant des propriétés spécifiques. Pour un même principe actif, la formulation d'un médicament dépend uniquement de la composition en excipient.

Voici quelques excipients :

- l'eau et l'éthanol utilisés comme solvants dans les médicaments liquides,
- les sucres, les édulcorants, les arômes (banane, fraise, vanille, ...) pour adoucir le goût amer de certains médicaments,
- l'amidon ou la cellulose pour permettre au comprimé de se désagréger facilement dans l'eau.

Après 20 ans, le brevet d'un principe actif passe dans le domaine public, et d'autres laboratoires peuvent réaliser la synthèse de ce principe actif et le commercialiser sous un médicament qualifié de **générique**. Un médicament générique possède le même principe actif que le médicament **princeps** (version originale du médicament) mais pas nécessairement les mêmes excipients. Il est vendu sous sa dénomination commune internationale (nom scientifique de la substance active).

- 6) Définir les mots suivants : principe actif, excipient, forme galénique, princeps, générique.
- 7) Le cas échéant, compléter ou modifier les questions 2, 3 et 4.
- 8) De quoi dépend la formulation d'un médicament ?

2) Application

a) Informations

On dispose de 3 comprimés contenant 500 mg d'aspirine : un comprimé d'ASPIRINE UPSA, un comprimé d'ASPIRINE pH8 et un comprimé d'ASPIRINE DU RHONE.

La prise régulière d'acide acétylsalicylique (aspirine) peut provoquer des ulcères à l'estomac à cause de son acidité. Afin de limiter les effets secondaires, différents excipients sont ajoutés au principe active. Dans le cas de l'aspirine, plusieurs formulations sont possibles :

- L'utilisation de comprimés effervescents est préconisée pour limiter les effets secondaires liés aux ulcères. Les comprimés tamponnés effervescents contiennent de l'hydrogénocarbonate de sodium NaHCO_3 qui permet, en présence d'eau, une meilleure dispersion du principe actif sans une trop grande variation de pH (l'effervescence est due à un dégagement du dioxyde de carbone).
- L'aspirine « pH8 » est gastrorésistante, c'est-à-dire qu'elle est composée d'excipients qui résistent à l'acidité de l'estomac, pour se dégrader seulement dans l'intestin, dans lequel le pH est de 8. L'aspirine est ainsi libérée avec un certain retard. L'utilisation de comprimés d'aspirine « pH8 » est également préconisée pour limiter les effets secondaires liés aux ulcères.
- L'aspirine du Rhône est la formulation la plus simple car les seuls excipients utilisés sont l'amidon, et le gel de silice. Cette formulation est déconseillée dans le cas où le patient est victime d'ulcère.

b) Questionnements



Les comprimés ne contiennent que l'aspirine ?



L'aspirine UPSA et l'aspirine du Rhône génèrent-elles la même acidité ?

L'aspirine pH8 est-elle
gastrorésistante ?



Activité préliminaire du TP « substance active d'un médicament, formulation, excipients »

Eléments de réponses :

- 1) (0,5) Le point commun principal est qu'ils sont utilisés pour lutter contre la douleur (antalgique) et la fièvre (antipyrétique).
- 2) (1) Selon le principe actif ; ceux qui contiennent :
 - de l'acide acétylsalicylique : aspirine du Rhône 500, aspirine UPSA, aspirine pH8, aspégic 1000,
 - du paracétamol : doliprane 500, dafalgan 500.
- 3) (1) Les excipients peuvent être différents pour éviter ou limiter certains effets secondaires, apporter un certain arôme, une certaine couleur au médicament, lui conférer certaines propriétés pour l'ingérer ou l'assimiler,...
- 4) (1) C'est la masse en mg de principe actif ; ex : le doliprane 500 contient 500 mg de paracétamol.
- 5) (0,5) Acide acétylsalicylique.
- 6) (2,5)

Principe actif : espèce chimique présente dans le médicament, souvent en faible proportion, qui guérit ou prévient le mal.

Excipient : espèce chimique présente dans le médicament qui n'a pas de but thérapeutique mais qui joue un rôle précis (forme du médicament, goût, odeur, couleur, conservation,...).

Forme galénique : aspect du médicament (comprimé, gélule, poudre,...).

Princeps : version originale du médicament.

Générique : qui possède la même substance active que le princeps mais pas nécessairement les mêmes excipients.

7) Voir 2, 3 et 4.

8) (0,5) C'est la « globalité » du médicament : le principe actif, les excipients, l'aspect sous lequel il se trouve,...

Par paillasse élèves :

- Une balance électronique
- Deux comprimés d'aspirine « pH8 »
- Un comprimé d'aspirine du Rhône
- Un comprimé d'aspirine UPSA
- Deux béchers de 100 mL
- Deux agitateurs magnétiques avec aimants
- Du papier pH
- Une flacon de solution acide chlorhydrique HCl 0,1 mol/L
- Une flacon de solution soude NaCl 0,1 mol/L

Paillasse professeur:

- Un pH-mètre
- Un agitateur

CONSIGNE : Proposer une méthode en utilisant une balance électronique qui permette de montrer que le comprimé ne contient pas uniquement de l'Aspirine mais d'autres espèces chimiques.

Il faut juste peser et vérifier que $m > 0,5$ g

CONSIGNE : Vous disposez d'un comprimé d'aspirine du Rhône et d'un comprimé effervescent UPSA. Proposer une expérience qui permette de montrer que ces deux comprimés ne génèrent pas la même acidité.

Déliter les deux comprimés dans 50 mL d'eau distillée et mesurer le pH.

CONSIGNE : Vous disposez de deux comprimés d'aspirine « pH8 », d'une solution acide, d'une solution basique, de deux agitateurs magnétiques avec barreaux. Proposer une expérience qui permette de montrer que le comprimé d'aspirine « pH8 » est composé d'excipients qui résistent à l'acidité de l'estomac mais pas à la basicité de l'intestin.

Introduire simultanément un comprimé d'aspirine pH8 dans la solution acide l'autre dans la solution basique, mettre sous agitation pendant 5 minutes : celui qui est dans la solution basique se désagrège au bout de 5 minutes l'autre reste intact (conserver le comprimé intact pour l'autre groupe).

DIFFERENTES FORMULATIONS DE L'ASPIRINE- ASPIRINE TAMPONNEE

Pour rendre le principe actif plus efficace, mieux absorbé, mieux toléré, on lui ajoute d'autres composés, souvent dépourvus d'activité pharmacologiques, appelés excipients. Pour un même principe actif on peut avoir différents excipients, selon l'avantage recherché. La composition détaillée d'un médicament constitue sa formulation.

Après avoir tracé le diagramme de prédominance de l'aspirine, nous envisagerons diverses formulations de ce médicament..

• Domaines de prédominance du couple acide acétylsalicylique / ion acétylsalicylate

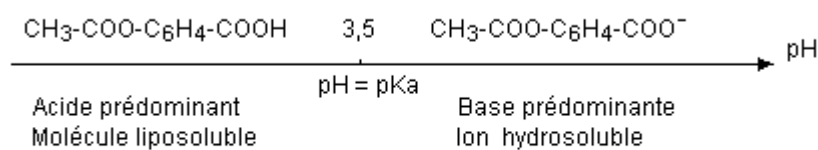


Diagramme de prédominance de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

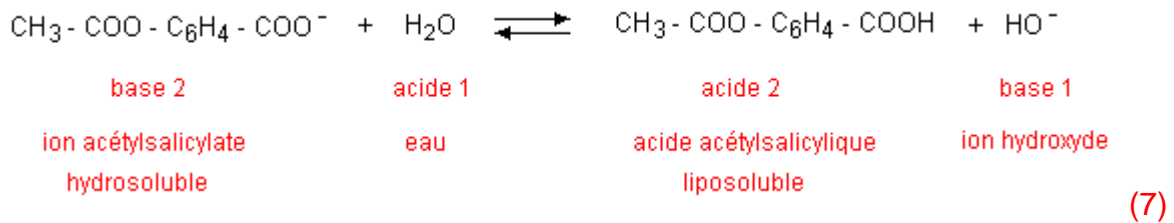
• Aspirine simple :

L'acide acétylsalicylique, moléculaire, est [liposoluble](#). La base conjuguée, l'ion acétylsalicylate, est [hydrosoluble](#).

Le diagramme de prédominance ci-dessus montre que dans l'estomac (milieu très acide de pH voisin de 2) l'aspirine est présente sous forme moléculaire. Au contact de la muqueuse gastrique, cette forme moléculaire, lipophile, peut être absorbée par les graisses présentes dans les tissus. Le comprimé, s'il reste trop longtemps au contact de la paroi de l'estomac, peut y provoquer des lésions (ulcères). Il faut donc en favoriser la dispersion en désagrégeant le comprimé dans un verre d'eau avant de l'absorber, de préférence, au cours d'un repas même léger.

• Aspirine "retard" :

Cette aspirine, dite aspirine pH 8, se présente sous la forme de comprimés possédant un enrobage qui résiste au milieu acide stomacal. En revanche, leur enrobage se dissout dans le milieu basique des intestins (pH = 8) en libérant progressivement l'aspirine sous forme d'ions acétylsalicylates hydrosolubles. Néanmoins, la forme moléculaire réapparaît, quoique de manière initialement ultraminoritaire, car les formes conjuguées acide et base sont en équilibre selon :



La forme acide, liposoluble, diffuse lentement à travers la muqueuse intestinale. Pour compenser cette disparition, l'équilibre évolue progressivement vers la droite. L'action n'est donc pas immédiate mais étalée dans le temps (forme retard)

• **Aspirine soluble :**

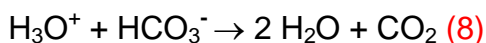
Il en existe plusieurs variétés.

- **La Catalgine** est une poudre formée d'un mélange d'acétylsalicylate de sodium et d'hydrogénocarbonate de sodium.

L'ion acétylsalicylate $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$ est soluble dans un verre d'eau, de même que l'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- .

- Que se passe-t-il dans l'estomac (milieu initialement très acide) ?

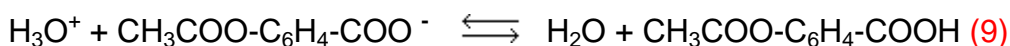
Les ions acide H_3O^+ sont, en grande partie, neutralisés par les ions hydrogénocarbonate HCO_3^- :



$$\text{constante } K = K_{a1} / K_{a2} = 10^{6,4} / 10^0 = 2,5 \times 10^6$$

L'acidité du milieu stomacal diminue donc.

- Les ions acide H_3O^+ réagissent aussi avec les ions acétylsalicylate $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$:



L'aspirine moléculaire réapparaît donc en partie mais dans des proportions qui permettent une bonne tolérance au niveau de l'estomac.

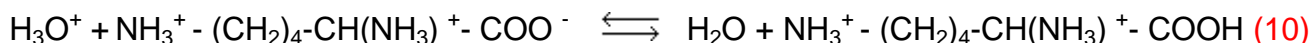
- **L'Aspégic** est une poudre très soluble dans l'eau ce qui lui permettrait, éventuellement, d'être injectable.

Cette poudre est formée d'ions acétylsalicylate $\text{CH}_3\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}^-$ et d'ions "lysiniium" positifs :



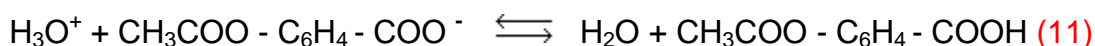
- Que se passe-t-il dans l'estomac (milieu initialement très acide) ?

Les ions acide H_3O^+ sont, en partie, neutralisés par les ions basiques $\text{NH}_3^+ - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}(\text{NH}_3)^+ - \text{COO}^-$



L'acidité du milieu stomacal diminue donc.

- Les ions acide H_3O^+ réagissent aussi avec les ions acétylsalicylate $\text{CH}_3\text{COO}^- - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COO}^-$



L'aspirine moléculaire réapparaît donc mais sous forme de cristaux très fins absorbables par la paroi stomacale assez rapidement.

- **L'Aspirine tamponnée et effervescente** contient l'acide acétylsalicylique mélangé à de l'hydrogénocarbonate de sodium ($\text{HCO}_3^- + \text{Na}^+$). A l'état solide anhydre, ces deux composés n'agissent pas. Par contre, au contact de l'eau, on observe une effervescence et une solubilisation complète du comprimé. Expliquons :

- Le solide hydrogénocarbonate de sodium est soluble dans l'eau. Les ions hydrogénocarbonate HCO_3^- viennent au contact des particules solides d'acide acétylsalicylique avec lesquelles ils réagissent :



Le dioxyde de carbone CO_2 , peu soluble, se dégage (effervescence).

Calculons la constante K associée à cette réaction (12) :

$$K = K_{a1} / K_{a2} = 10^{-3,5} / 10^{-6,4} = 10^{2,9} \quad (13)$$

La réaction (12) est **avancée** car la constante K est voisine de 1000.

- De plus l'hydrogénocarbonate HCO_3^- étant en excès forme avec le peu de CO_2 soluble un équilibre :



Les deux espèces HCO_3^- et $\text{CO}_2(\text{dissous})$ coexistent dans des concentrations du même ordre.

Par conséquent la solution obtenue est une solution tampon dont le pH voisin est voisin du pKa du couple $\text{CO}_2(\text{dissous}) / \text{HCO}_3^-$ soit 6,4.

Cette solution d'aspirine est bien **tamponnée** (pH voisin de 6,4) **et effervescente**.