**TP Identification d’un cachet (aspirine)**



**Sur la scène de crime, nous avons retrouvé des cachets blancs, supposés être de l’aspirine, pouvant appartenir à la victime ou bien à son agresseur potentiel. On se propose ici de vérifier la nature de ces cachets.**

**Que contiennent réellement ces cachets ? Présentent-ils un rapport avec le décès de Mr Boidest ?**

**Quelques données préalables sur les médicaments**

Elles peuvent être amenées par une discussion avec les élèves :

Un médicament est constitué d’un **principe actif** qui présente une activité thérapeutique et d’un **excipient** inactif d’un point de vue thérapeutique.

L’excipient facilite l’absorption du principe actif et permet la mise en forme du médicament. La quantité d’excipient est liée à celle du principe actif.

*Remarque : On appelle forme galénique la préparation prête à l’emploi sous laquelle se présente un médicament : gélule, comprimé, sirop, etc.*

Et/ou en s’appuyant sur la recherche documentaire suivante :

A l’aide des documents en annexe ou de recherches sur Internet, répondre aux questions suivantes :

*Identifier le* ***principe actif*** *sur les étiquettes de médicaments proposées.*

*Identifier quelques types d'****excipients*** *et préciser leur rôle.*

*Les médicaments proposés appartiennent-ils à la même* ***classe thérapeutique*** *?*

***Quels sont les dangers liés à l'absorption d'aspirine à forte dose ?***

**Principe de la manipulation** (Il est établi après discussion avec les élèves)

**Pour vérifier la nature des cachets, on identifiera le principe actif ainsi que l’excipient qu’ils contiennent. Le principe actif sera également dosé.**

*La fiche concernant la 4ème étape ne doit être distribuée que lorsque les élèves ont terminé la troisième partie.*

**1ére étape : Identification du principe actif par chromatographie**

**1. Quelques données concernant la chromatographie sur couche mince (CCM)**

**La chromatographie permet de séparer et d’identifier les espèces chimiques présentes dans un mélange. Cette méthode est basée sur la différence de solubilité d'une substance dans deux solvants différents. L'un des solvants lié au support est appelé phase fixe (ex : silice (SiO2) déposée en gel sur une plaque d'aluminium). L'autre, appelé phase mobile, est constitué d'un éluant (mélange de solvants liquides) qui monte par capillarité le long du support fixe en entraînant les composés du mélange déposés sur la plaque à des vitesses différentes. On obtient ainsi leur séparation. Pour les espèces incolores on doit procéder à une révélation (UV ; permanganate ; …)**

**Le rapport frontal est le quotient de la distance parcourue par le composé (h) par la distance parcourue par l'éluant soit : Rf = h / H**

**avec toujours : Rf 1**

**Le rapport frontal dépend du composé, de l'éluant et de la nature de la phase fixe. Mais il reste le même que le composé soit pur, dilué ou qu'il soit dans un mélange. Le rapport frontal étant difficilement reproductible, il faut donc disposer d'un échantillon témoin que l'on met aussi sur la plaque.**

**2. Matériel**

- **Plaque à chromatographie sensible aux UV**

- **Tubes capillaires**

- **Cuves à chromatographie**

- **Eluant (un mélange de 6 mL d’acétate de butyle, 4 mL de cyclohexane et 1 mL d’acide formique)**

- **Cachet trouvé sur la scène de crime broyé**

- **Aspirine pur : acide acétylsalicylique**

- **Paracétamol pur**

- **Lampe UV**

- **Solution décimolaire de permanganate de potassium**

- **Bocal contenant des vapeurs de diiode.**

**3. Protocole**

Il est établi après discussion avec les élèves : en effet, ce sont eux qui doivent déterminer les dépôts à effectuer. Le protocole fourni a pour seul but de donner des éléments techniques indispensables à la bonne réalisation de la chromatographie, mais la démarche est au départ suggérée par les élèves.

**On procède à une chromatographie sur couche mince (C.C.M) :**

**Préparer la cuve à chromatographie en utilisant l’éluant mis à votre disposition puis la fermer pour que le mélange de solvants sature la cuve.**

**Préparer les solutions suivantes :**

**Dans une coupelle verser 1 mL d’acétate de butyle et y ajouter une pointe de spatule du comprimé réduit en poudre.**

**Préparer de la même façon une solution d’aspirine de référence ;**

**Préparer aussi une solution de paracétamol ;**

**Préparer une plaque à chromatographie et y déposer une goutte de chacune de ces solutions ; Placer la plaque dans la cuve à chromatographie.**

**Après quelques minutes retirer la plaque, repérer le front du solvant et sécher la plaque.**

**Révéler le chromatogramme à l’aide d’une lampe UV ou en le plongeant dans une solution décimolaire de permanganate de potassium ou dans un bocal contenant des vapeurs de diiode.**

***Analyser les résultats obtenus et conclure quant à la nature chimique du principe actif présent dans le cachet.***

**Résultat**

La chromatographie montre que les cachets trouvés sur la scène de crime contiennent de l’acide acétylsalicylique.

**2ème étape : Mesure du pH d’un cachet**

1. **Matériel**

- **Mortier et pilon**

- **Montage pour filtration : entonnoir avec support et papier filtre**

- **Bécher**

- **Papier pH**

- **pHmètre préalablement étalonné**

- **Cachet à étudier + aspirines de référence**

2. **Protocole**

**Pour mesurer le pH d’un cachet :**

- **Broyer soigneusement un comprimé dans un mortier puis dissoudre la poudre dans 250 mL d’eau**

- **Agiter la solution à l'aide d'un agitateur magnétique durant quelques minutes puis effectuer une filtration**

- **Mesurer le pH du filtrat obtenu à l’aide de papier pH.**

- **Puis refaire une mesure plus précise à l’aide d’un pH-mètre.**

***A l’aide du matériel à votre disposition, réaliser les manipulations nécessaires pour « avancer »***

***dans l’identification du cachet retrouvé sur la victime.***

**Résultat**

La solution obtenue a un pH voisin de 3, elle est donc acide. Ceci permet d’éliminer l’aspégic qui a un pH plus élevé.

**3ème étape : Mise en évidence d’un excipient**

Au préalable de la manipulation, il est possible de faire repérer aux élèves, dans la notice des médicaments étudiés, un excipient facile à mettre en évidence : le choix se portera alors sur l’amidon. Cette étape permettra donc d’éliminer de notre liste de médicaments de référence celui ou ceux qui n’en contiennent pas.

**1. Matériel**

- **Comprimé trouvé sur la scène de crime**

- **Ethanol à 95°**

- **Mortier et pilon**

- **Montage pour filtration : entonnoir avec support et papier filtre**

- **Eau iodée : réactif permettant de mettre en évidence l’amidon**

**2. Protocole**

- **Broyer soigneusement un comprimé dans un mortier puis dissoudre la poudre dans 10 mL d’éthanol ;**

- **Filtrer ;**

- **Rincer le mortier à l’éthanol au-dessus du filtre ;**

- **Verser quelques gouttes d’eau iodée sur le solide recueilli dans le filtre ainsi que dans le filtrat.**

***Quelle information nous apporte ce test ?***

**Résultat**

L’excipient présent dans le cachet contient bien de l’amidon.

**Conclusion des trois premières étapes :**

La chromatographie montre que les cachets contiennent bien de l’aspirine, on peut éliminer l’aspégic grâce à la mesure du pH et la troisième étape montre que l’excipient contient de

l’amidon. On peut donc supposer que les cachets trouvés sont des cachets d’aspirine du

Rhône ou d’aspirine pH8.

**4ème étape : Dosage de l’aspirine par la soude**

**1. Matériel**

- **Deux comprimés trouvés sur la scène de crime**

- **Mortier et pilon**

- **Eau distillée préalablement chauffée**

- **Fiole jaugée de 1000 mL**

- **Agitateur magnétique et turbulent**

- **Pipette jaugée de 20,0 mL**

- **Burette graduée de 25,0 mL**

- **Phénolphtaléine**

**-2 -1**

- **Solution de soude (ou hydroxyde de sodium) de concentration connue : Cb = 1,0.10**

**mol.L .**



**2. Protocole**

**L'aspirine ou acide acétylsalicylique a pour formule développée :**

O

C

OH

O

O C

CH

3 ou CH3CO2-C6H4-CO2H

**a. Préparation de la solution à doser**

**La solution d'aspirine est préparée en écrasant deux comprimés trouvés sur la scène de crime dans un mortier contenant quelques mL d'eau distillée préalablement chauffée.**

**On verse ensuite cette suspension dans une fiole de 1000 mL en rinçant plusieurs fois le mortier et le pilon puis en ajoutant l'eau de rinçage dans la fiole pour bien récupérer toute l'aspirine.**

**Puis on complète la fiole jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.**

**Le comprimé étant peu soluble dans l'eau, on place la fiole sous agitation magnétique pendant environ**

**15 min.**

**b. Dosage**

**Remplir la burette de solution de soude diluée**

**de concentration connue : C = 1,0.10-2**

**b**

**mol.L**

**-1.**

**Pour cela, rincer d'abord la burette avec de l'eau distillée puis avec la solution de soude. Remplir ensuite la burette avec la solution de soude et ajuster le zéro.**

**Prélever avec une pipette jaugée 20,0 mL de solution aqueuse d'aspirine puis les verser dans un erlenmeyer.**

**Ajouter quelques gouttes de phénolphtaléine. Doser avec la solution de soude titrée : noter le volume de soude versée VbE à l’équivalence, celui-ci est obtenu lors du virage de l’indicateur coloré, de l’incolore au rose.**

**c. Exploitation**

**En déduire la masse d'aspirine en gramme contenue dans un comprimé mAspirine = VbE \*45 avec VbE**

**exprimé en litre**

*Détail du calcul :*

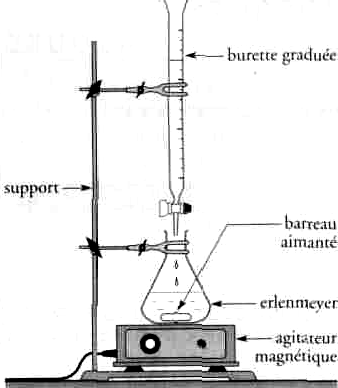
*Calculer la quantité de matière d'aspirine contenue dans les 20,0 mL de solution, d’après la formule suivante :*

*-2*

*nA = 1,0.10*

*\* VbE VbE étant exprimé en litre*

*Calculer la quantité de matière d'aspirine contenue dans un comprimé nAspirine = nA\* 25*



*En déduire la masse d'aspirine en gramme contenue dans un comprimé mAspirine = nAspirine \* 180*

**Résultat**

Le dosage du principe actif montre que la quantité d’acide acétylsalicylique présente dans un cachet est d’environ

500 mg.

***A l’issue de tous les tests réalisés, indiquer la nature des cachets retrouvés sur la victime et préciser leur impact potentiel sur le décès de cette dernière.***

**Résultat du TP :**

L’ensemble des analyses montre que les cachets contiennent bien de l’aspirine et à un dosage normal (500 mg par cachet), ils ne présentent aucune anomalie et ne sont donc pas en rapport direct avec le décès de Mr Boidest.

Annexe : Différentes formulations de l’aspirine et du paracétamol

**Document 1 : quelques étiquettes.**

**Aspirine du Rhône 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 désagréger 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.

**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.

**ASPIRINE pH8TM**

**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.

Analgésique, 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.

**ASPEGIC 1000 mg**

**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.

**DOLIPRANE 500 mg**



Composition

Paracétamol : 500 mg

Excipient : lactose, amidon prégélatinisé, amidon de blé, talc, carboxyméthylamidon, stéréate 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.

**DAFALGAN 500 mg**

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.

**Document 2 : les effets de l’aspirine.**



Dès son lancement il y a plus d’un siècle, l’aspirine (l’acide acétylsalicylique) connut très rapidement un succès exceptionnel. Assurément le médicament le plus connu et l’un des plus consommés au monde, l’aspirine soulage, pour un coût fort modeste et sans risque d’accoutumance, la fièvre et la douleur associées à de très nombreuses pathologies; elle combat efficacement les réactions inflammatoires aiguës. Ses trois propriétés majeures, dites antipyrétique, antalgique et anti- inflammatoire, ont été à l’origine de son succès thérapeutique, alors même que son mécanisme d’action est demeuré une énigme pendant longtemps et reste aujourd’hui partiellement résolu. Plus de cent ans après sa découverte, l’aspirine continue de susciter un intérêt considérable et reste un outil de recherche d’une étonnante fécondité.

Elle est utilisée également pour la prévention des thromboses (formation de caillot sanguin dans un vaisseau), de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral. Elle pourrait également être efficace dans la prévention du cancer du côlon et du rectum. On pense également qu’elle ralentit l'apparition de la cataracte.

***Un effet indésirable de l’aspirine : les lésions stomacales et intestinales.***

Les lésions induites par l’aspirine ne sont pas rares. Une étude réalisée par Nicholas Moore et al. entre septembre 1997 et mars 1998 sur 8677 personnes rapporte que des effets gastro-intestinaux indésirables sont survenus pour 17,6 % des patients traités à l’aspirine. L’acide acétylsalicylique se dissout dans les graisses présentes dans la muqueuse de l’estomac. A dose élevée, l’aspirine favorise les hémorragies digestives (risque augmenté de 2,61 fois). L’action irritante de l’aspirine sur l’estomac serait due à son action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines qui protègent normalement la muqueuse contre l’acidité gastrique. De nombreuses recherches pharmaceutiques ont été entreprises afin d’améliorer la tolérance de ce médicament. Elles ont abouti à la mise au point de différentes formes pharmaceutiques.

***Vers une meilleure tolérance de l’aspirine.***

Historiquement, c’est à la toxicité pour l’estomac que les pharmacologues se sont attaqués en premier. L’inconvénient majeur de l’aspirine est qu’il a une action corrosive vis à vis de la muqueuse gastrique. En 1941, l’Allemand Harold Scruton utilisa de l’amidon comme excipient afin de faciliter la solubilité globale du médicament dans l’eau et ainsi favoriser son absorption dans le corps humain. Cependant, les particules d’aspirine, insolubles dans l’eau, étaient encore trop grosses, et la

gastrotoxicité du médicament n’a pas été diminuée.

De nouvelles formes pharmaceutiques ont été mises au point afin de réduire le temps de contact entre les particules d’aspirine et la muqueuse gastrique, voire de modifier le lieu d’absorption du médicament.

1. Les formes solubles, dans lesquelles l’aspirine est associée à des substances telles que l’hydrogénocarbonate de sodium NaHCO3. Cette aspirine dite tamponnée est effectivement plus rapidement absorbée par la paroi gastrique et ces formes solubles sont bien adaptées lorsque l’on recherche un effet rapide sur la douleur ou la fièvre. Cependant, si l’efficacité thérapeutique précoce de ces formes n’est pas mise en doute, une polémique existe encore à propos du lien existant entre la réduction du temps de contact avec la muqueuse gastrique et une éventuelle amélioration de la tolérance du médicament.

2. Les formes dites entériques : l’idée développée dans les années soixante est d’éviter le contact entre l’aspirine et la paroi de l’estomac. En 1970, une formulation de l’aspirine dans laquelle les comprimés sont enrobés dans une pellicule qui résiste à l’acidité gastrique est mise au point. L’aspirine n’est absorbée qu’au niveau de l’intestin. La contrepartie est une libération retardée du principe actif : ces formes à effet retard sont alors particulièrement bien adaptées à une action anti- inflammatoire dans le traitement longue durée des douleurs rhumatismales.

**Document 3 : données physicochimiques.**

L'acide acétylsalicylique CH3 – CO2 – C6H4 – CO2H est un acide faible.

Sa solubilité dans l’eau est faible (3,4 g.L-1 à 25 °C). Sa solubilité dans l’alcool est très bon ne.

Sa base conjuguée, l’ion acétylsalicylate CH – CO – C H – CO -

3 2 6 4 2

(noté A-) est hydrosoluble.



L’acide acétylsalicylique, molécule non polaire, est liposoluble. L’ion acétylsalicylate ne l’est pas.

pH de la solution stomacale : 2 pH du milieu intestinal : 8