



**Université des Sciences et de la  
Technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf**  
**Faculté de Chimie**  
**Département de Génie Chimique**



## **POLYCOPIÉ DE TRAVAUX PRATIQUES**



### **PRODUCTION DES MEDICAMENTS FORMES SECHES**

**Présenté par les enseignants :**

- **Mr. HADJ YUCEF Mohammed** (Professeur)
- **Mme BOUKRERIS Sadia** (MCB)
- **Mme REFFAS Hasnia** (MCA)

**Année Universitaire: 2021-2022**

## AVANT-PROPOS

Les Travaux pratiques (TP), *Production des médicaments formes sèches*, présentés dans ce manuel sont conformes aux programmes du parcours Master de la spécialité Génie pharmaceutique de la filière Génie des procédés. Les sept TP proposés sont en relation avec les notions et les concepts donnés dans les modules « *Pharmacognosie* », « *Production des médicaments* » et « *Chimie pharmaceutique* ».

Tous les TP sont construits sur le même plan :

- **L'Introduction** expose de façon brève le produit médicamenteux (indications thérapeutiques, réactifs utilisés,...).
- Le **But** de la manipulation à réaliser.
- Le **Mode opératoire** décrivant en détail les différentes étapes de l'élaboration du médicament, sa purification et son identification avec diverses techniques d'analyse : Chromatographie sur couche mince (CCM), Ultra-violet (UV) et Infra-rouge (IR).
- Les **Questions**, nombreux et variés, permettent une évaluation des connaissances et capacités et entre autre de tester la compréhension du TP et la solidité des connaissances acquises.

En rédigeant ces TP, nous avons souhaité réaliser un manuel agréable, clair et attrayant, qui, nous l'espérons, permettra aux nombreux étudiants en Master-Génie pharmaceutique, d'apprécier la synthèse de produits pharmaceutiques, dite forme sèche (solide), de savoir purifier et identifier ces molécules thérapeutiques avec succès. Nous serions très heureux d'avoir atteint ces objectifs.

Nous acceptons bien volontiers les suggestions, remarques et critiques de nos collègues et de leurs étudiants; par avance nous les en remercions.

**Les auteurs**

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>I-INFORMATIONS GENERALES</b> .....	<b>3</b>
I-1- La sécurité au laboratoire .....	3
I-1-1-Règles générales de sécurité dans un laboratoire.....	3
I-2- Le laboratoire .....	3
I-2-1- les produits : .....	3
I-2-2- La verrerie : .....	5
<b>II-LES TECHNIQUES UTILISEES AU NIVEAU DU LABORATOIRE</b> :.....	<b>6</b>
II-1- Chauffage à reflux : .....	6
II-2- Filtration.....	6
II-3- Les techniques de purification et d'identification des produits: .....	7
II-3-1- Recristallisation : .....	7
II-3-2- Point de fusion : .....	8
II-3-3- La chromatographie sur couche mince (CCM) : .....	8
<b>TP N°1 : PREPARATION DU PARACETAMOL</b> .....	<b>9</b>
<b>TP N°2 : SYNTHÈSE &amp; IDENTIFICATION DE L'ASPIRINE</b> .....	<b>11</b>
<b>TP N°3 : ELABORATION D'UN ANESTHÉSIQUE</b> .....	<b>13</b>
<b>TP N°4: FORMULATIONS DE L'ASPIRINE</b> .....	<b>16</b>
<b>TP N°5 : SYNTHÈSE DE LA PHENYTOINE</b> .....	<b>18</b>
<b>TP N°6: PREPARATION D'UNE POUDRE</b> .....	<b>19</b>
<b>TP N°7: PREPARATION D'UNE PÂTE LIPOPHILE</b> .....	<b>20</b>

## INTRODUCTION

**La pharmacie galénique** est à la fois la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments, autrement la **production d'un médicament**. Ceci aura pour but de trouver pour chaque substance active, la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.

Le Médicament est un produit complexe dont la partie active ou principe actif sera aménagée à l'aide d'excipients ou substances auxiliaires pour lui permettre une efficacité optimale.

L'excipient, bien que souvent défini comme inerte, va parfois avoir un rôle prépondérant : c'est tout l'art de la galénique.

Un médicament est défini par sa formule galénique qui énumère en qualité et quantité les différents éléments qui entrent dans sa composition. On distingue :

- le principe actif (PA), seul ou en association, qui est le support de l'activité thérapeutique,
- les excipients ou adjuvants ou véhicules ou substances auxiliaires, dépourvus d'activité thérapeutique, qui sont destinés à faciliter la fabrication, l'administration ou la conservation du médicament.

**Avant d'aborder une formulation, il faut circonscrire certaines propriétés du principe actif à savoir :**

- **Les propriétés physico-chimiques :**
  - Caractères organoleptiques
  - Propriétés physiques : Solubilité
  - Propriétés chimiques : Stabilité (Température ; Humidité ; Oxygène ; Lumière ...)
- **Le devenir dans l'organisme :**
  - Pharmacocinétique : *Répartition*  
*Biotransformations*  
*Élimination*
  - Activité thérapeutique : *Lieu*  
*Mécanisme*  
*Effets secondaires*
  - Biodisponibilités : *Profil optimal*

## I-INFORMATIONS GENERALES

### I-1- La sécurité au laboratoire

La sécurité en laboratoire renvoie à de multiples aspects (prévention technique, respect d'un minimum de consignes). Lors de son travail, l'étudiant s'expose à des dangers chimiques, qui peuvent être évités ou limités, si les règles *élémentaires* de sécurité sont respectées. Dans un laboratoire, il faut avoir une attitude réfléchie pour ne pas mettre sa vie en danger ni celle d'autrui.

#### I-1-1-Règles générales de sécurité dans un laboratoire

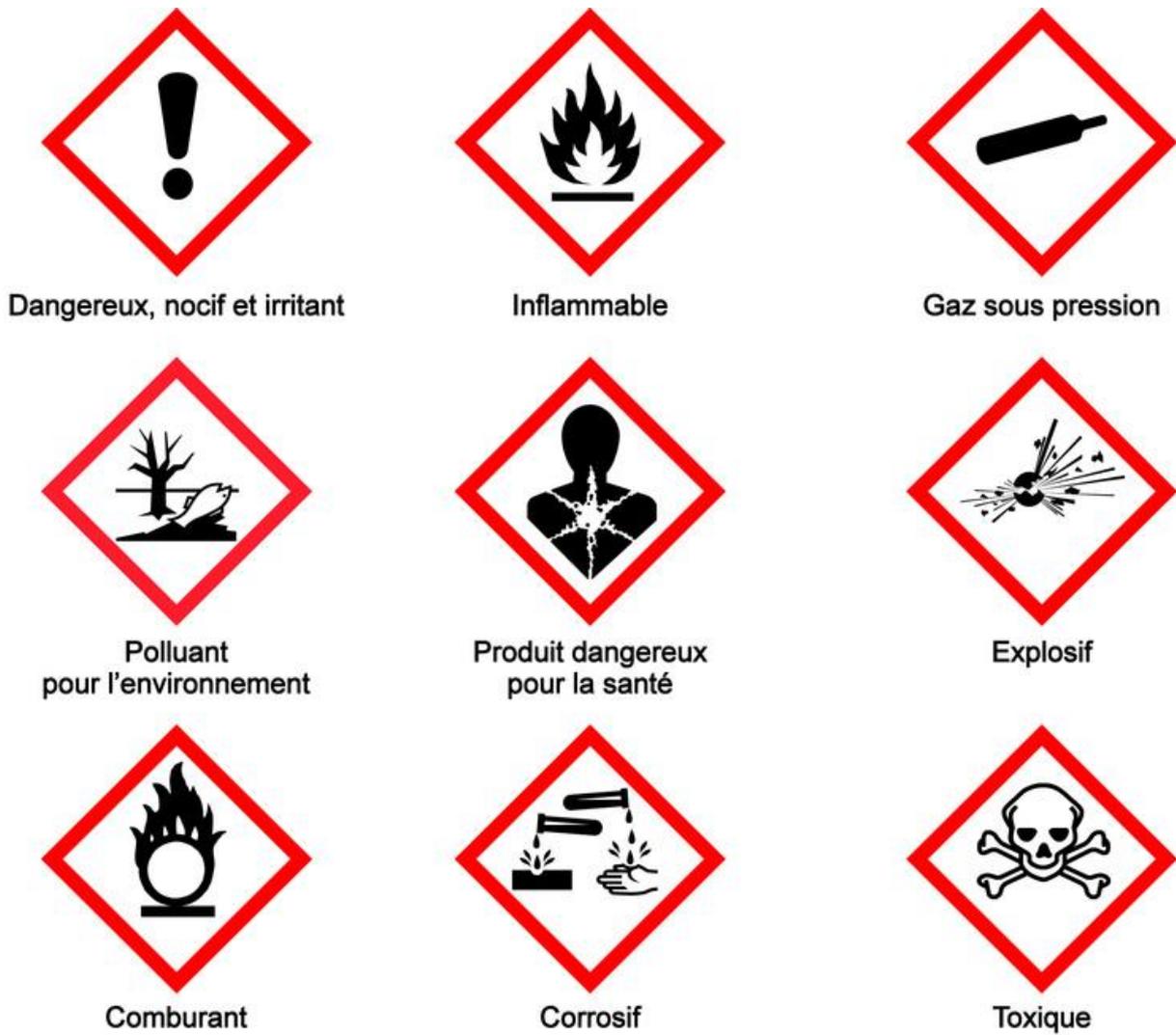
- Se laver soigneusement les mains en entrant/sortant du laboratoire.
- Repérer les emplacements des matériels de sécurité.
- Retirer tous ses bijoux, ne pas porter de maquillage, attacher les cheveux.
- Porter une blouse en coton et non en polyester.
- Se protéger pendant les manipulations (porter lunettes de protection, gants, etc.)
- Ne rien laisser traîner au sol ou sur les paillasse.
- Ne pas stocker des contenants dangereux (flacons en verre...) près d'un bord de paillasse, ou sur un bord d'étagère.
- Éviter les accumulations de grandes quantités (solvants, emballages, déchets, etc.) au laboratoire.
- Vérifier le matériel en verre avant utilisation (éliminer tout verre fêlé, étoilé...).
- Mettre les poisons, les matières dangereuses, les acides, les bases, les liquides inflammables, les produits périmés, dans des endroits protégés tels les armoires de sécurité dédiées et clairement identifiées.
- Vérifier régulièrement les moyens de sécurité (extincteurs)

### I-2- Le laboratoire

#### I-2-1- les produits :

Tout produit chimique est potentiellement toxique; on évitera donc de goûter, de sentir ou de toucher. Méfiez-vous des produits en poudre fine qui peuvent être inhalés. Les risques liés à une mauvaise utilisation de toutes les substances chimiques que vous serez amené à manipuler sont nombreux et variés. On doit toujours se montrer vigilant. Tous les flacons commerciaux comportent une étiquette symbolisant les risques principaux pour la

manipulation de leur contenu: Consultez-les. C'est une source d'informations qui vous renseigne (**Figure 1**).



*Figure 1 : Les 9 pictogrammes de danger.*

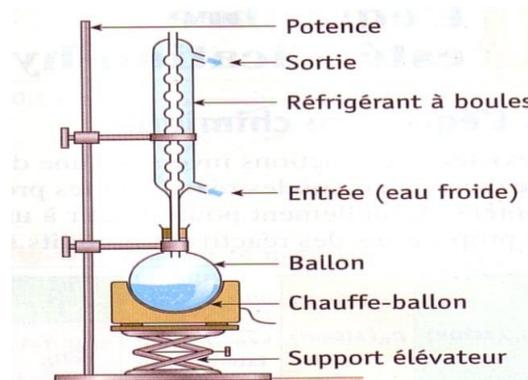
I-2-2- La verrerie :



## II-Les techniques utilisées au niveau du laboratoire :

### II-1- Chauffage à reflux :

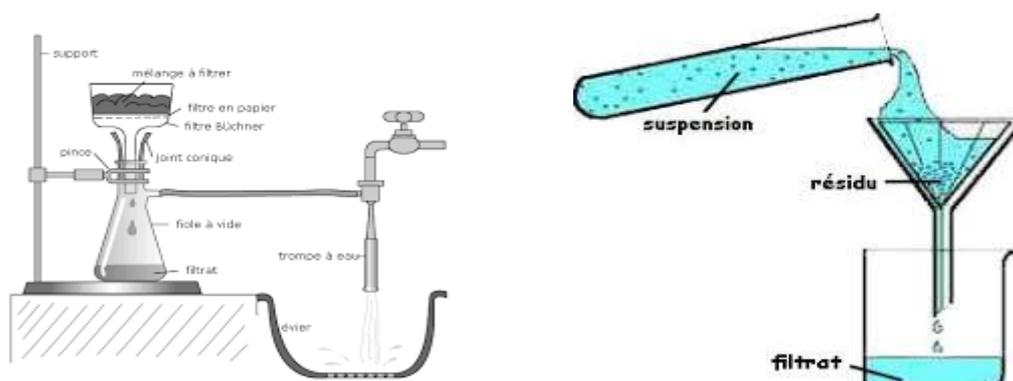
Il est utilisé pour accélérer une réaction chimique en évitant les pertes de réactifs ou de produits. Les vapeurs montent dans le réfrigérant puis se condensent et retombent dans le ballon. Le rendement de la synthèse est alors amélioré (**Figure 2**).



*Figure 2: Montage chauffage à reflux.*

### II-2- Filtration

La filtration est une opération qui a énormément évolué dans les dernières décennies du fait des progrès techniques et des découvertes de très nombreux matériaux filtrants. Le but de cette opération est de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide à travers un milieu poreux. Cette technique est beaucoup plus rapide que la sédimentation: elle est donc plus utilisée (**Figure 3**).



*Figure 3 : Montage d'une filtration sous vide et une filtration simple.*

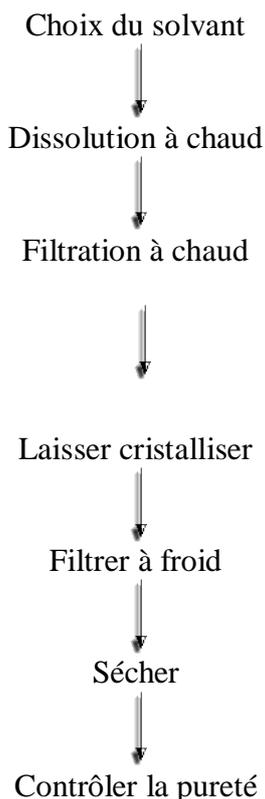
## II-3- Les techniques de purification et d'identification des produits:

### II-3-1- Recristallisation :

Les solides formés lors des étapes de synthèse ne sont jamais purs, ils renferment toujours une plus ou moins grande quantité d'impuretés. Pour se débarrasser de ces impuretés, on utilise une méthode de purification « la recristallisation ».

La recristallisation est une technique de purification d'un solide. Son principe repose sur la différence de solubilité, à chaud et à froid, du solide et de ses impuretés dans un ou plusieurs solvants. La solubilité d'un solide augmente généralement avec la température. Ainsi, lorsqu'il est solubilisé dans un solvant chaud, sa recristallisation peut être provoquée par le refroidissement de la solution.

Les différentes étapes de la recristallisation sont les suivantes :



### II-3-2- Point de fusion :

C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée  $T_f$  est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté; la présence d'impuretés dans le composé entraînent une diminution de la température de fusion (**Figure 4**).



Appareil de point de fusion numérique

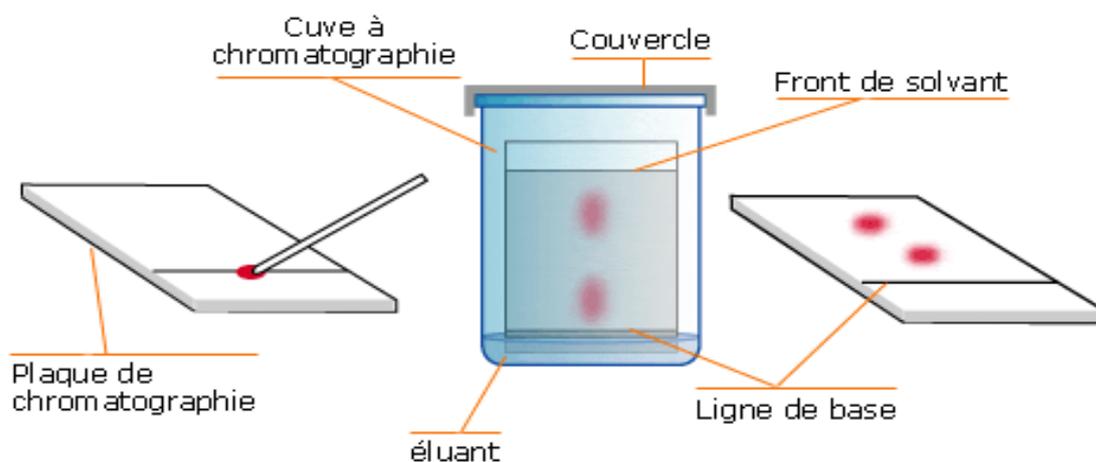


Banc Kofler

*Figure 4: Appareillage de mesure de point de fusion*

### II-3-3- La chromatographie sur couche mince (CCM) :

C'est une technique qui permet de séparer les espèces chimiques présentes dans un mélange homogène, et donc de contrôler la pureté d'un échantillon (**Figure 5**). Elle permet également d'identifier ces mêmes espèces contenues dans l'échantillon. Pour ce faire, les échantillons à tester ainsi que les espèces **témoins**, sont disposés sur une plaque de chromatographie (**phase fixe**) plongée dans un éluant (**phase mobile**).



*Figure 5 : Chromatographie sur couche mince*

**TP N°1 : PREPARATION DU PARACETAMOL****I-INTRODUCTION**

L'utilisation clinique du *paracétamol* date de 1893. Il est actuellement le principe actif présent dans de nombreux médicaments tels, le *Dafalgan*<sup>®</sup>, le *Doliprane*<sup>®</sup>, le *Efferalgan*<sup>®</sup>....

Le paracétamol se rapproche de l'*aspirine* par ses propriétés analgésiques et antithermiques. Il est dépourvu d'actions anti-inflammatoires, mais ne présente pas les effets indésirables de l'*aspirine*. La réaction en milieu aqueux entre le *4-aminophénol* et l'*anhydride éthanoïque* constitue la dernière étape de la synthèse du *paracétamol*.

**II-BUT**

- Réaliser au laboratoire la synthèse du paracétamol.
- Identifier le produit de synthèse par mesure de son point de fusion.

**III-MODE OPERATOIRE****A) Synthèse**

Dans un ballon tricol de **250 mL**, muni d'un réfrigérant à reflux introduire **0.3g** de 4-aminophénol et ajouter quelques grains de pierre ponce. Sous vive agitation, introduire **10mL** d'eau, puis, lentement, **3mL** d'anhydride éthanoïque. Porter l'ensemble à reflux pendant environ **20 min**.

**B) Séparation**

- Refroidir puis Transvaser dans un bécher.
- Refroidir alors dans un bain de glace : Le paracétamol se cristallise.
- Filtrer et laver avec un minimum d'eau glacée.
- Essorer à fond et sécher sur papier filtre.
- Sécher à masse constante (étuve à **100°C**) le produit brut humide obtenu.
- Peser le produit brut sec.

**C) Purification (Recristallisation)**

- Transvaser les cristaux bruts dans un erlenmeyer de **100 mL** et les dissoudre dans environ **15 mL** d'eau.
- Porter au bain-marie vers **100°C** jusqu'à dissolution complète des cristaux (si la dissolution n'est pas totale, rajouter un peu d'eau).
- Refroidir l'erlenmeyer, puis le placer dans un bain d'eau glacée jusqu'à recristallisation du paracétamol.
- Filtrer les cristaux, rincer avec un peu d'eau glacée.

- Sécher à masse constante (étuve à 100°C) le produit purifié obtenu.
- Peser le produit pur sec.

#### D) Identification

- Mesurer le point de fusion du produit brut et recristallisé.

#### IV-Questions

1. Ecrire l'équation de la réaction de synthèse. Expliciter son mécanisme.
2. Déterminer les quantités de matière des réactifs utilisés. Quel est le réactif limitant ?
3. Quelle masse  $m_{max}$  de paracétamol peut-on obtenir au maximum ?
4. Indiquer la masse  $m_1$  de paracétamol obtenue et calculer le rendement  $R$  de la réaction de synthèse.
5. Indiquer la masse  $m_2$  de paracétamol purifié et calculer le  $R'$  après recristallisation. Comparer  $R$  et  $R'$ . Commenter.
6. Donner les températures de fusion des produits brut et recristallisé. Les comparer avec celle du paracétamol pur. Conclure.

**TP N°2 : SYNTHÈSE & IDENTIFICATION DE L'ASPIRINE****I-INTRODUCTION**

L'*Aspirine* est un médicament utilisé comme analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Il a été mis sur le marché en 1899 par la société allemande Bayer, suite aux travaux du chimiste *Felix Hoffmann*, qui mit au point un procédé de synthèse industrielle de l'acide acétylsalicylique. Ce dernier est un dérivé de l'acide salicylique et est la substance active de l'*Aspirine* et de nombreux médicaments. Le terme salicylique vient du nom latin du saule (*Salix*), dont on utilisait l'écorce pour ses propriétés curatives.

**II-BUT**

- Réaliser la synthèse du principe actif de l'aspirine, dit l'acide acétylsalicylique.
- Identifier par chromatographie et par mesure du point de fusion le produit obtenu par synthèse.

**III-MODE OPERATOIRE****A) Synthèse**

Dans un ballon rôdé (**bien sec**) de **250 mL** :

- Introduire **3,5 g** d'acide salicylique.
- Ajouter **6 mL** d'anhydride éthanoïque.
- Ajouter **3** ou **4 gouttes** d'acide sulfurique concentré.
- Chauffer à reflux pendant **10 min**. *La température ne doit pas dépasser les 70°C.*

**B) Séparation**

- Refroidir le ballon, verser son contenu dans un bécher, et le refroidir dans un bain de glace (mélange eau + glace pilée).
- Ajouter progressivement, par petites quantités, **70 mL** d'eau distillée froide (pour disposer d'eau distillée froide, on stockera une pissette dans un bain de glace).
- Attendre la cristallisation totale de l'aspirine.
- Filtrer et laver avec deux fois **10mL** d'eau froide.
- Placer le produit à l'étuve pendant **10** minutes.
- Après séchage, peser le produit obtenu (soit la masse  $m_1$ ).

### C) Purification

- Transférer les cristaux d'aspirine dans un erlenmeyer et mouiller avec le minimum d'éthanol à **95°** (les cristaux doivent être juste recouverts).
- Chauffer doucement le mélange jusqu'à ébullition et redissolution complète des cristaux. Si la redissolution n'est pas complète, ajouter le minimum (**max 3mL**).
- Arrêter le chauffage. Ajouter **10 mL** d'eau distillée chaude puis filtrer à chaud.
- Observer la cristallisation de l'acide acétylsalicylique. On peut éventuellement placer le bécher dans un bain d'eau glacée.
- Placer le produit à l'étuve pendant **10 minutes**.
- Après séchage, peser le produit obtenu (soit la masse  $m_2$ ).

## IV-IDENTIFICATION DU PRODUIT

### A) Par chromatographie sur couche mince

Afin de vérifier la pureté du produit obtenu, on réalise une chromatographie sur couche mince. On dépose les produits suivants :

- Acide salicylique (A)
- Comprimé d'aspirine commercial (B)
- Acide acétylsalicylique synthétisé (C)

Les échantillons à déposer ont été réalisés en dissolvant une pointe de spatule de chaque produit dans environ 1mL d'éthanol.

L'éluant est constitué d'un mélange : acétate de butyle **6mL**/acide méthanoïque **1 mL**/cyclohexane **4mL**. La révélation est faite à l'aide d'une lampe *UV* à **254 nm**.

### B) Par mesure de la température de fusion

- Mettre une quantité du produit purifié dans un tube capillaire.
- Mesurer sa température de fusion à l'aide d'un banc Kofler ou de Buchi.

## V-QUESTIONS

1. Donner la réaction globale de cette synthèse puis le mécanisme d'obtention de l'aspirine.
2. Quel est le rôle de l'acide sulfurique ?
3. Calculer les quantités de réactifs mis en jeu. Quel est le réactif en excès ?
4. Calculer la masse théorique d'aspirine. En déduire le rendement de la synthèse avant et après la recristallisation.
5. L'eau ou l'éthanol sont-ils de bons solvants pour la recristallisation de l'aspirine ? Commenter alors le choix du mélange eau-éthanol pour cette recristallisation.
6. Interpréter le chromatogramme obtenu. On prendra soin de calculer le rapport frontal de chaque tâche. Conclure : le produit semble-t-il pur ? Si oui, comment s'en assurer ? Si non, que faudrait-il faire ?
7. Une analyse par spectroscopie infrarouge de l'un des produits de départ, à savoir l'acide salicylique et du produit obtenu (aspirine) a été effectuée. Les spectres infrarouges enregistrés sont représentées sur les figures ci-dessous dans la page suivante. Associer à chaque molécule ci-dessous son spectre **IR** en justifiant.

**TP N°3 : ELABORATION D'UN ANESTHÉSIQUE****I-INTRODUCTION**

La Benzocaïne fait partie du groupe des allergènes substitués par une amine primaire en position para. C'est une molécule dérivée de l'acide para aminobenzoïque utilisée comme anesthésique local dans plus de 600 préparations « grand public » : antihémorroïdaires, pastilles pour la gorge, sirop de dentition, crèmes pour soulager les coups de soleil. La réaction d'estérification de l'acide para aminobenzoïque avec l'éthanol fournit la benzocaïne. La manipulation proposée correspond à la réalisation de la dernière étape de cette synthèse.

**II-BUT**

- Réaliser la synthèse du para-aminobenzoate d'éthyle, dit benzocaïne.
- Identifier par chromatographie le produit obtenu par synthèse.

**III-MODE OPERATOIRE****1<sup>ère</sup> étape** : Estérification

- Dans un ballon de **100 mL**, introduire une masse d'acide 4-aminobenzoïque égale à **1,30 g** et un volume de **17,5 mL** d'éthanol. Agiter doucement dans un bain de glace et ajouter peu à peu **2 mL** d'une solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique.
- Chauffer à reflux pendant une heure, puis laisser revenir le mélange à température ambiante.

**2<sup>ème</sup> étape** : Séparation de la benzocaïne

- Verser le mélange très acide contenu dans le ballon dans un bécher et y ajouter peu à peu une solution saturée de carbonate de sodium en mélangeant le tout jusqu'à obtenir une solution ayant un pH voisin de **9**. On observe un dégagement gazeux et la formation d'un précipité.
- Filtrer le mélange pour éliminer le précipité ;
- Placer le filtrat dans une ampoule à décanter, rincer le bécher avec **15 mL** d'éther que l'on ajoute au contenu de l'ampoule, agiter l'ampoule et laisser décanter ;
- Récupérer la phase organique dans un erlenmeyer, rincer de nouveau la phase aqueuse avec **15 mL** d'éther, laisser décanter et joindre la phase organique à celle déjà présente dans l'erlenmeyer ;
- Ajouter un peu de sulfate de magnésium anhydre au contenu de l'erlenmeyer, laisser au contact quelques minutes puis filtrer ;

- Evaporer le solvant de la phase organique sous hotte ; une huile apparaît qui se solidifie dans un bain de glace ;
- Filtrer sur büchner ; laver le solide obtenu à l'eau, le sécher ;
- peser le solide obtenu.

#### IV-Vérification de la pureté du produit par CCM

Afin de vérifier la pureté du produit préparé, on effectue une chromatographie sur couche mince. Tous les échantillons à étudier sont d'abord dissous dans l'éthanol.

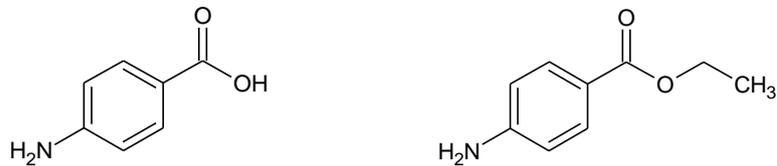
- réaliser les dépôts de gauche à droite dans l'ordre suivant : le **dépôt 1** correspond à l'acide, le **dépôt 2** à la benzocaïne pure, le **dépôt 3** au solide obtenu à la fin de la deuxième étape ;
- placer la plaque dans une cuve de chromatographie contenant l'éluant : cyclohexane-éthanoate d'éthyle- acide éthanoïque (4/4/1). ;
- après élution, sortir la plaque, repérer le front de solvant, sécher, révéler sous *UV* pour repérer les différentes taches.

#### V-QUESTIONS

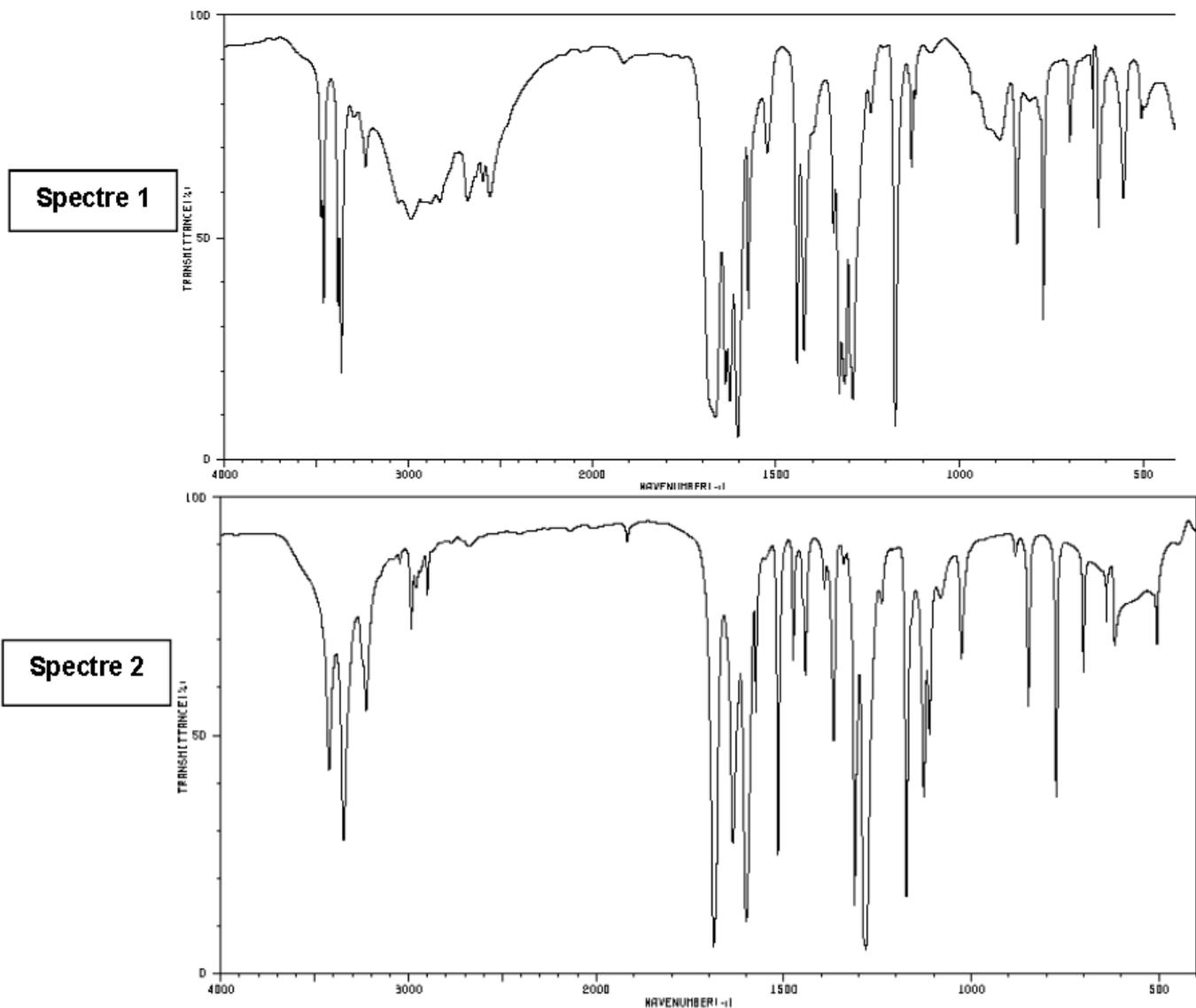
1. La benzocaïne a été obtenue par estérification. Citer les caractéristiques de cette réaction.
2. Donner la réaction globale de cette synthèse puis le mécanisme d'obtention de la benzocaïne.
3. Calculer le rendement de la synthèse.
4. Quel est le rôle des ions hydronium apportés par l'acide sulfurique ?
5. Pourquoi faut-il chauffer ? Et pourquoi à reflux ?
6. L'éthanol est le réactif en excès. Quel est l'intérêt d'un tel excès dans ce type de transformation chimique ?
7. Pourquoi ajouter la solution de carbonate de sodium ?
8. Quelle est l'espèce prédominante du couple  $HA(aq) / A^-(aq)$  de l'acide 4-aminobenzoïque présente dans le bécher après ajout de la solution de carbonate de sodium ? Dans quelle phase se trouve cette espèce dans l'ampoule à décanter ? Justifier la réponse.
9. Quel est le rôle du sulfate de magnésium ?
10. Le solide synthétisé est-il pur ? Justifier.

### 11. ANALYSE DU PRODUIT OBTENU PAR SPECTROSCOPIE IR

Une analyse par spectroscopie infrarouge de l'un des produits de départ, à savoir l'acide 4-aminobenzoïque et du produit obtenu a été effectuée. Les spectres infrarouges enregistrés sont représentés sur les figures ci-dessous dans la page suivante. Associer à chaque molécule ci-dessous son spectre **IR** en justifiant.



#### Spectres infrarouge de l'acide 4-aminobenzoïque et du produit obtenu



**TP N°4: FORMULATIONS DE L'ASPIRINE****I-INTRODUCTION**

Un médicament comprend généralement un principe actif mis en présence d'excipients ou de différentes espèces chimiques qui répondent à des objectifs divers : l'ensemble de ces composés constitue la « formulation » d'un médicament.

L'acide acétylsalicylique est le principe actif de l'aspirine. C'est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti inflammatoires. C'est le médicament le plus consommé au monde. En France par exemple, 237 médicaments commercialisés contiennent de l'aspirine.

**II-BUT**

Le but de ce TP est de comprendre la formulation d'un médicament en générale et d'autre part d'analyser et de comparer les différentes formulations de l'aspirine.

**III-MODES OPERATOIRES****1) ANALYSE DE LA FORMULATION DE L'ASPIRINE SOUS FORME COMPRIMEE****Expérience N°1 : Mise en évidence de l'excipient**

- Broyer soigneusement un comprimé d'Aspirine *Aspec* dans un mortier.
- Dissoudre la poudre dans **10 mL** d'éthanol.
- Filtrer et rincer le mortier à l'éthanol au dessus du filtre.
- Verser quelques gouttes d'eau iodée sur le solide recueilli et dans le filtrat.

*Noter les observations et Interpréter les.*

**Expérience N°2 : Étude de la solubilité**

- Dans trois béchers (notés **B1**, **B2** et **B3**) placer respectivement :
  - **50 mL** de HCL (1 M)
  - **50 mL** de NaOH (1 M)
  - **50 mL** d'eau distillée
- Verser dans chaque bécher la poudre d'un comprimé d'Aspirine *Aspec* préalablement broyé dans un mortier.
- Agiter les solutions.
- Mesurer le pH des solutions aqueuses d'aspirine.

*Noter les observations et répondre aux questions suivantes :*

- 1- La solubilité de l'aspirine dans l'eau dépend-elle du pH du milieu ? Dans quel milieu est-elle plus facilement soluble ?
- 2- Tracer le diagramme de prédominance de l'aspirine et préciser sous quelle forme il se trouve dans les solutions **B1**, **B2** et **B3**.
- 3- Sous quelle forme se trouve l'aspirine dans le milieu gastrique ? Dans le milieu intestinal ?
- 4- Justifier le mode d'administration et les contre-indications de l'Aspirine *Aspec*

## 2) ANALYSE D'AUTRES FORMULATIONS DE L'ASPIRINE

### Expérience N°1 : Aspirine effervescente *UPSA*

- Mettre un comprimé d'aspirine *UPSA* tamponnée effervescente dans un bécher contenant **50 mL** d'eau distillée.
- Mesurer le pH de la solution.
- Ajouter de nouveau **50 mL** d'eau distillée et mesurer de nouveau le pH.
- Mettre un peu de la solution dans un tube à essai et verser goutte à goutte la solution d'eau iodée.

*Noter les observations et répondre aux questions suivantes :*

- 1- A quoi est due l'effervescence ? Quel est le gaz qui se dégage ?
- 2- Ecrire l'équation de la transformation chimique correspondante (on écrira *HA*, l'acide acétylsalicylique).
- 3- Quel est le principe actif de ce médicament et sous quelle forme est-il libéré ?
- 4- Interpréter les deux mesures de pH et le test à l'eau iodée.

### Expérience N°2 : Aspirine soluble *Aspegic*

- Mesurer le pH de la solution.
- Ajouter de nouveau **50 mL** d'eau distillée et mesurer de nouveau le pH.

*Noter les observations et répondre aux questions suivantes :*

1. Justifier la solubilité importante de l'*Aspegic*.
2. Quel est le principe actif de ce médicament et sous quelle forme est-il libéré ?
3. Après absorption d'une solution d'Aspirine *UPSA* et *Aspegic*, que devient le principe actif dans le milieu gastrique ? Quels sont les avantages de ces deux formulations ?
4. Dans certains cas, les médecins prescrivent du paracétamol à la place d'aspirine : quels sont les avantages du *paracétamol* comparé à ces analogues?

**TP N°5 : SYNTHÈSE DE LA PHÉNYTOÏNE****I-INTRODUCTION**

La phénytoïne, découverte par le chimiste allemand Justus Liebig en 1838, est l'un des médicaments, avec le phénobarbital, les plus utilisés pour le traitement de l'épilepsie. Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

**I-PRINCIPE**

Synthèse de la phénytoïne à partir de la benzoïne en deux étapes.

**II-MODE OPERATOIRE****1<sup>ère</sup> étape : Synthèse du benzyle**

- Dans un ballon de **100 mL** muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit **2g** de benzoïne et **3,8 g** d'acétate de cuivre monohydraté, **15 mL** d'acide acétique glacial et **5 mL** d'eau. Chauffer la solution pendant **45 minutes**.
- Verser la solution sur **20ml** d'eau froide dans un bécher. Le précipité jaune formé est filtré et lavé sur le papier filtre par **5ml** d'eau.

**2<sup>ème</sup> étape : synthèse de la phénytoïne à partir du benzyle.**

- Dans un ballon de **250 mL**, dissoudre **2 g** de benzyle et **0,96 g** d'urée dans **50 mL** d'éthanol. Ajouter **5 mL** d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à **10 mol /L**. Chauffer à reflux pendant **2 h**.
- Après refroidissement à température ambiante, ajouter **150 mL** d'eau glacée en agitant. Filtrer pour enlever le solide beige pâle qui est un sous-produit. Transvaser le filtrat dans un bécher de **500 mL**. Ajouter au filtrat, goutte à goutte et en agitant, de l'acide chlorhydrique à **6 mol/L** jusqu'à ce que la précipitation de la phénytoïne soit complète.
- Filtrer et laver le produit à l'eau glacée.
- Déterminer le point de fusion du produit obtenu.

**III-Questions :**

1. Écrire l'équation bilan de la réaction
2. Suggérer un mécanisme en détaillant les étapes pour la formation du benzyle.
3. Calculer le rendement.

**TP N° 06: PREPARATION D'UNE POUDRE****I-INTRODUCTION**

Le charbon végétal est un actif naturel au super pouvoir absorbant ! Il est notamment utilisé pour résoudre les petits problèmes de ventre gonflé, ballonnements, gaz, maux de ventre bénins. On le retrouve également de plus en plus utilisé en cosmétique dans les soins purifiants pour la peau.

**II-BUT**

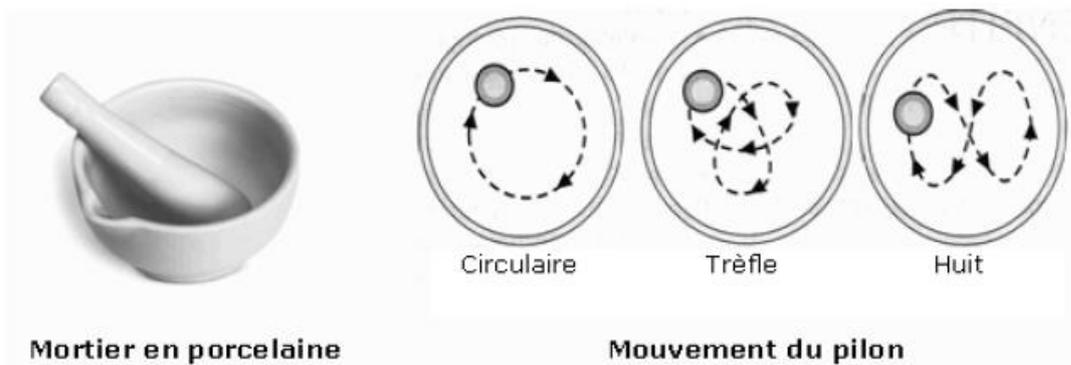
Réalisation d'un mélange homogène de poudre.

**III-MODE OPERATOIRE**

Préparation d'une poudre de *Formule* :

<b>NaHCO<sub>3</sub></b> .....	<b>30g</b>
<b>Charbon végétal</b> .....	<b>5g</b>

Placer dans le mortier la poudre qui occupe le plus petit volume, puis ajouter progressivement par petites fractions l'autre poudre, mélanger à l'aide du pilon à chaque étape en imprimant des mouvements circulaires, alterner avec des mouvements en forme de « 8 » et en forme de trèfle jusqu'à l'obtention d'une poudre composée aussi homogène que possible, apprécier l'homogénéité visuellement.



**TP N° 07: PREPARATION D'UNE PATE LIPOPHILE****I-INTRODUCTION**

A l'officine, les pommades sont préparées dans un mortier. Quelquefois, l'excipient est ramolli par chauffage ou même fondu pour un malaxage plus facile ou pour pouvoir dissoudre plus facilement des principes actifs solubles.

Les pâtes officinales sont des pommades contenant une forte proportion de poudre finement pulvérisée avant d'être dispersée dans l'excipient. Il existe :

- des pates lipophiles.
- Les pates hydrophiles sont appelées pates à l'eau.

**II-BUT**

Préparation d'une pâte à l'oxyde de zinc **30%**.

**III-MODE OPERATORE**

Composition :

Huile d'olive	<b>20 g</b>
Oxyde de zinc	<b>30 g</b>
Vaseline blanche	<b>50 g</b>

Pesez dans le bécher l'huile d'olive et ajoutez l'oxyde de zinc. Agiter le mélange avec un agitateur mécanique puis ajoutez la vaseline blanche, continuer l'agitation jusqu'à l'obtention d'une pate homogène.

**IV- Tests de contrôle :**

- **Essai Homogénéité** : Etalez **0,2 g** environ de pâte à l'oxyde de zinc entre deux lames de verre ; aucun agrégat blanc n'est visible à l'œil nu.
- **Dureté (contrôle de la consistance)** : Il s'agit de mesurer l'enfoncement d'un mobile en général conique dans le produit semi-solide (cône de Mahler appareil qui permet de mesurer la dureté des préparations semi solides).  
Le cône est déposé à la surface de la pâte et pénètre plus ou moins selon la texture de la pommade (durée 3min). Le diamètre laissé par le cône est mesuré.



**Pénétrromètre**

- **Détermination du pH :**
- Vérifier si la pommade est susceptible de céder des acides ou des bases aux tissus de la peau avec lesquels elle sera en contact.
- Triturer la pommade avec de l'eau distillée neutre dont on mesure ensuite le pH.

**Résultat : pH voisin de celui de la peau (pH = 5.5).**

**V- Question :**

1. Expliquer le terme préparation officinale.
2. Citer la classe thérapeutique de cette préparation.
3. Quels sont les autres tests effectués sur cette forme galénique.
4. Interpréter les résultats obtenus.