

**RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.**

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.**

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA-1-**



**FACULTÉ DE MÉDECINE.**

**DÉPARTEMENT DE PHARMACIE.**

## **SYNTHÈSE, IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DU PARACÉTAMOL**

**Thèse d'exercice de fin d'études.**

**Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.**

**Session : Juillet 2017.**

**Présentée par :**

- BENGHAZI Kenza.
- BRAHMI Nesrine.

**Devant le jury :**

- Présidente : Dr. BENAIZ Ouarda, maître-assistante en pharmacie galénique.
- Membres : Dr. IMOUDACHE Hicham, maître-assistant en chimie minérale.  
Dr. BENCHEKROUNE Abdelhamid, maître-assistant en hydro-bromatologie.
- Promotrice : Dr. GUERFI Bahdja, maître-assistante en chimie thérapeutique.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions en premier lieu, DIEU le tout puissant de nous avoir donné la volonté et le courage de réaliser ce modeste travail.

Le travail présenté dans ce mémoire est le fruit de recherche, d'applications pratiques et d'observations personnelles. Sa réalisation a été possible grâce au concours de plusieurs personnes, à qui nous voulons témoigner toute notre reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos sincères et vifs remerciements ainsi que notre profonde reconnaissance à notre promotrice Dr GUERFI, maitre assistante en chimie thérapeutique, pour avoir encadré cette thèse d'exercice de fin d'études.

Nous la remercions pour son souci de formation, sa rigueur scientifique, son exigence, sa disponibilité, son soutien durant toute l'année et ses encouragements.

Nous ne saurions remercier suffisamment la résidente en chimie thérapeutique : Ryma, pour sa gentillesse, son encouragement et pour tous les efforts qu'elle a fourni pour nous.

Nous remercions aussi M<sup>me</sup> BAKHETI, directrice du laboratoire du contrôle physico-chimique, groupe SAIDAL Médéa pour nous avoir accueilli dans son service, afin de pouvoir effectuer les tests d'identification.

Nos remerciements s'adressent aussi aux membres de jury Dr BENAZIZ, Dr IMOUDACHE et Dr BENCHEKROUNE d'avoir accepté d'évaluer et examiner ce modeste travail.

Un grand merci pour toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de notre travail.

Et enfin nous exprimons notre reconnaissance envers les amis et les collègues, qui nous ont apporté le support moral tout au long de notre démarche.

*Kenza*

*Nesrine*

## **Dédicace**

*J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail à :*

*Ceux que j'aime le plus au monde, mes très chers et affectueux parents, pour leur soutien sans faille, et plus particulièrement pour la patience, les conseils et l'écoute de l'un, la gentillesse et la générosité de l'autre, que Dieu les garde et les protège.*

*Mon frère MOUNIR et sa femme LAMIA.*

*Ma sœur bien aimée LYNDA.*

*Mon neveu GAYA.*

*Pour tous les moments partagés, leur aide et leurs encouragements, pour l'humour et les conseils.*

*Mes meilleures amies : Hadjer, Nour Elhouda, Fatima, Manel et Meriem qui ont su me soutenir et m'encourager durant ce mémoire. Que les liens de l'amitié nous gardent toujours proches.*

*Mon binôme Nesrine.*

*A tous mes amis et collègues de promo et tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.*

**Kenza**

## *Dédicace*

*Je dédie le fruit de mes années d'études à mes très chers parents qui m'ont tout donné, de leur amour et leurs sacrifices éternels pour que je puisse suivre mes études dans de bonnes conditions et qui ne cessent pas de m'encourager et de veiller pour mon bien, sans leur soutien ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

- ❖ Ma sœur Nadjette, mes frères Zino et Ahmed.*
- ❖ Mon mari.*
- ❖ Mes tantes, mes oncles et mes cousines.*
- ❖ Ma belle famille.*
- ❖ Mon binôme Kenza.*
- ❖ A toutes mes amies, particulièrement : Meriem Z et Meriem T*
- ❖ A tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à maintenant.*

***NESRINE***

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA DOULEUR ET LA FIÈVRE</b> .....	2
I.1 La douleur.....	2
I.1.1 Définition.....	2
I.1.2 Classification.....	2
I.1.3 Les voies de transmission et de perception de la douleur.....	5
I.2 La fièvre.....	9
I.2.1 Définition.....	9
I.2.2 Notions sur la thermorégulation.....	9
I.2.3 Physiopathologie.....	10
<b>CHAPITRE II : LES ANTALGIQUES</b> .....	12
II.1 Définition.....	12
II.2 Classification.....	12
II.2.1 Selon la sévérité de la douleur.....	12
II.2.2 Selon l'efficacité clinique.....	14
<b>CHAPITRE III : ETUDE DU PARACÉTAMOL</b> .....	15
III.1 Historique.....	15
III.2 Formule et structure.....	18
III.3 Nomenclature et ensemble de dénominations.....	21
III.3.1 Dénomination scientifique.....	21
III.3.2 Dénomination commune internationale.....	21
III.3.3 Numéro d'enregistrement auprès du CAS.....	21
III.3.4 Noms déposés.....	21
III.4 Synthèse chimique.....	23
III.5 Propriétés physicochimiques.....	25
III.6 Relation structure activité.....	27

III.7 Données pharmacologiques.....	28
III.7.1 Pharmacocinétique.....	28
III.7.1.1 Absorption.....	28
III.7.1.2 Distribution.....	29
III.7.1.3 Biotransformation.....	30
III.7.1.4 Elimination.....	32
III.8 Pharmacodynamie.....	34
III.8.1 Mécanisme d'action.....	34
III.8.2 Effets pharmacologiques du paracétamol.....	38
III.9 Indications et usage du paracétamol.....	38
III.9.1 Indications.....	38
III.9.2 Mode d'administration, posologie et tolérance.....	39
III.9.3 Effets indésirables.....	40
III.9.4 Contre-indications.....	41
III.9.5 Grossesse et allaitement.....	41
III.10 Interactions médicamenteuses.....	41
III.11 Toxicité du paracétamol.....	43
<b>CHAPITRE IV : LA SYNTHÈSE ORGANIQUE.....</b>	<b>47</b>
IV.1 Définition.....	47
IV.2 Mise en œuvre d'un protocole expérimental.....	47
IV.3 Les étapes de la synthèse organique.....	48
IV.3.1 Transformation chimique.....	48
IV.3.2 Traitement ou isolement.....	49
IV.3.2.1 Filtration.....	50
IV.3.2.2 Extraction.....	52
IV.3.3 Purification.....	55
IV.3.3.1 Distillation.....	55
IV.3.3.2 Recristallisation.....	57
IV.3.4 Calcul du rendement .....	58
IV.3.5 Identification.....	58

IV.3.5.1 Caractéristiques physiques.....	59
IV.3.5.2 Méthodes spectroscopiques.....	60
IV.3.5.3 Méthodes chromatographiques.....	60

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

### **I. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL.....63**

I.1 Mécanisme réactionnel.....63

I.2 Matériels et méthodes.....65

I.2.1 Matériels.....65

I.2.2 Méthodes.....67

### **II. CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE.....73**

II.1 Caractères organoleptiques et solubilité.....73

II.1.1 Aspect.....73

II.1.2 Solubilité.....73

II.2 Identification.....75

II.2.1 Point de fusion.....75

II.2.2 Identification par des procédés spectroscopiques.....76

II.2.2.1 Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge.....76

II.2.2.2 Spectroscopie d'absorption dans l'UV - Visible.....78

II.2.3 Identification colorimétrique.....79

II.3 Essais.....80

II.3.1 Essai de détection des métaux lourds.....80

II.3.2 Perte à la dessiccation.....82

II.3.3 Les cendres sulfuriques.....84

II.4 Détermination du titre de paracétamol.....86

## **RÉSULTATS ET DISCUSSION**

### **I. RENDEMENT DE LA SYNTHÈSE.....88**

I.1 Bilan de la réaction.....88

I.2 Calcul de la masse moyenne du produit synthétisé.....89

I.3 Calcul du rendement moyen de la synthèse.....89

<b>II .CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE.....</b>	<b>90</b>
II.1 Caractères organoleptiques et solubilité.....	90
II.1.1 Aspect.....	90
II.1.2 Solubilité.....	90
II.2 Identification.....	91
II.2.1 Point de fusion.....	91
II.2.2 Identification par des méthodes spectroscopiques.....	91
II.2.3 Identification colorimétrique.....	95
II.3 Essais.....	96
II.3.1 Essai de détection des métaux lourds.....	96
II.3.2 Perte à la dessiccation.....	97
II.3.3 Les cendres sulfuriques.....	98
II.4 Détermination du titre de paracétamol.....	99
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>100</b>

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

## **RÉSUMÉ**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AA** : Acide arachidonique.

**ACS** : Société chimique américaine.

**ADH** : Hormone antidiurétique.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**CAS** : Service d'abstractions chimiques.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**CGRP** : Peptide relié au gène calcitonine.

**COX** : Cyclo-oxygénase.

**CRH** : Corticolibérine.

**CYP450** : Cytochrome P450.

**DCI** : Dénomination commune internationale.

**EVA** : Échelle visuelle analogique.

**FAAH** : Fatty acid amide hydrolase.

**FDA** : Administration des aliments et des médicaments.

**GSH** : Glutathion réduit.

**IASP** : Association internationale pour l'étude de la douleur.

**IFN** : Interféron.

**IgE** : Immunoglobuline E.

**IL** : Interleukine.

**INR** : Ratio normalisé international.

**IP** : Potentiel d'action.

**IR** : Infrarouge.

**IUPAC** : Union internationale de chimie pure et appliquée.

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité.

**MIP** : Protéine inflammatoire des macrophages.

**NAPQI** : N-acétyl-para-benzoquinone imine.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**OTC** : Par-dessus le comptoir « over the counter ».

**OVLT** : Organe vasculaire de la lame terminale.

**PAP** : Para-aminophénol.

**PGE2** : Prostaglandine E<sub>2</sub>.

**PGES** : Prostaglandine endoperoxyde synthase.

**POX** : Hydroperoxydase.

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire.

**SBA** : Sur base anhydre.

**STQ** : Sur base tel quel.

**SNC** : Système nerveux central.

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale.

**TRPV1** : Transient receptor potential vanilloïd-1.

**USP** : Pharmacopée américaine.

**UV** : Ultra-violet.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

**VIP** : Peptide vasoactif intestinal.

**3D** : Trois dimensions.

**%** : Pourcent.

**°C** : Degré Celsius.

**h** : Heure.

**s** : Seconde.

**min** : Minute.

**Kg** : Kilogramme.

**g** : Gramme.

**mg** : Milligramme.

**m** : Mètre.

**mm** : Millimètre.

**µm** : Micromètre.

**nm** : Nanomètre.

**m<sup>3</sup>** : Mètre cube.

**ml** : Millilitre.

**L** : Litre.

**mol** : Mole.

**ppm** : Partie par million.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma général sur la perception de la douleur.....	8
<b>Figure 2</b> : Schéma général sur les mécanismes produisant une fièvre.....	11
<b>Figure 3</b> : L'échelle de la douleur de l'OMS.....	12
<b>Figure 4</b> : Tylenol Elixir avec emballage publicitaire pour les enfants.....	17
<b>Figure 5</b> : Formule topologique du paracétamol.....	18
<b>Figure 6</b> : Formule développée du paracétamol.....	19
<b>Figure 7</b> : Formule semi-développée du paracétamol.....	19
<b>Figure 8</b> : Modèle éclaté de la molécule du paracétamol.....	19
<b>Figure 9</b> : Représentation 3D de la molécule du Paracétamol.....	20
<b>Figure 10</b> : Structure chimique de l'aniline, la phénacétine, le paracétamol et l'acétanilide..	20
<b>Figure 11</b> : Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.....	27
<b>Figure 12</b> : Biotransformation du paracétamol.....	31
<b>Figure 13</b> : Schéma du métabolisme et d'élimination du paracétamol.....	33
<b>Figure 14</b> : Les différentes isoformes des COX et leurs molécules inhibitrices correspondantes.....	35
<b>Figure 15</b> : Comparaison entre la structure chimique du métabolite du paracétamol AM404 et l'anandamide.....	36
<b>Figure 16</b> : Schéma général sur les mécanismes d'action supposés du paracétamol.....	37
<b>Figure 17</b> : Facteurs de risque d'hépatotoxicité du paracétamol.....	43
<b>Figure 18</b> : Métabolisme du paracétamol.....	44
<b>Figure 19</b> : Nomogramme de Prescott.....	46
<b>Figure 20</b> : Montage du chauffage à reflux.....	49
<b>Figure 21</b> : Montage de la filtration par gravité.....	50
<b>Figure 22</b> : Montage de la filtration sous vide.....	51
<b>Figure 23</b> : Filtration sous pression.....	52
<b>Figure 24</b> : Les différents types d'ampoules à décanter.....	55
<b>Figure 25</b> : Montage de la distillation simple.....	56

<b>Figure 26 :</b> Montage de la distillation fractionnée.....	57
<b>Figure 27 :</b> Expérience de base en chromatographie.....	61
<b>Figure 28 :</b> Mécanisme réactionnel de la synthèse du paracétamol.....	64
<b>Figure 29 :</b> Mélange para-aminophénol, acide acétique et eau distillée.....	67
<b>Figure 30 :</b> Chauffage à reflux du mélange réactionnel.....	67
<b>Figure 31 :</b> Mélange réactionnel après le premier chauffage à reflux.....	68
<b>Figure 32 :</b> Chauffage à reflux du mélange après l'ajout de l'anhydride acétique.....	68
<b>Figure 33 :</b> Refroidissement du mélange réactionnel par un bain d'eau glacée.....	69
<b>Figure 34 :</b> Cristallisation du paracétamol après refroidissement.....	69
<b>Figure 35 :</b> Filtration des cristaux sur filtre Büchner à l'aide d'un dispositif de filtration sous pression réduite.....	70
<b>Figure 36 :</b> Solide récupéré dans un bécher après filtration.....	70
<b>Figure 37 :</b> Chauffage du mélange contenant le solide à purifier.....	71
<b>Figure 38 :</b> Recristallisation du paracétamol dans un bain d'eau glacée.....	71
<b>Figure 39 :</b> Cristaux de paracétamol pur après filtration.....	72
<b>Figure 40 :</b> Paracétamol après séchage (produit final).....	72
<b>Figure 41 :</b> Domaine du spectre infrarouge.....	76
<b>Figure 42 :</b> Verre de montre contenant le paracétamol mis à l'étuve à 105 °C.....	83
<b>Figure 43 :</b> Le creuset de platine après calcination du paracétamol.....	84
<b>Figure 44 :</b> Cristaux du paracétamol synthétisé.....	90
<b>Figure 45 :</b> Solubilité du paracétamol dans les différents solvants.....	90
<b>Figure 46 :</b> Spectre infrarouge du paracétamol produit de synthèse.....	91
<b>Figure 47 :</b> Spectre infrarouge de référence du paracétamol.....	93
<b>Figure 48 :</b> Spectre UV-Visible de référence de paracétamol et celui du produit de synthèse.....	94
<b>Figure 49 :</b> Réaction du paracétamol avec la solution de dichromate de potassium.....	95
<b>Figure 50 :</b> Résultat de l'essai limite de détection des métaux lourds.....	96

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Comparaison entre la douleur aiguë et la douleur chronique.....	3
<b>Tableau 2</b> : Les noms déposés du paracétamol non associé disponible en Algérie.....	22
<b>Tableau 3</b> : Les noms déposés du paracétamol associé à d'autres principes actifs.....	22
<b>Tableau 4</b> : Médicaments interagissant avec le paracétamol.....	42
<b>Tableau 5</b> : Les inducteurs enzymatiques interagissant avec le paracétamol.....	42
<b>Tableau 6</b> : Réactifs de la synthèse et de la purification du paracétamol.....	65
<b>Tableau 7</b> : Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne 8 <sup>ème</sup> édition.....	73
<b>Tableau 8</b> : Masses moyennes et rendements des synthèses effectuées.....	89
<b>Tableau 9</b> : Positions et attributions des bandes obtenues par IR du produit de synthèse.....	92
<b>Tableau 10</b> : Tableau comparatif des bandes IR du produit de synthèse et du spectre de référence.....	93

## INTRODUCTION

Depuis des millénaires, la douleur est au centre des préoccupations de l'être humain, qu'elle soit aigue ou chronique, son traitement a été de tout temps la mission fondamentale de la médecine.

Un fort mouvement en faveur de la prise en charge de la douleur, dans tous les profils d'âges et de situations a donné naissance à plusieurs remèdes entre autres : les antalgiques, qui permettent d'atténuer les sensations douloureuses et qui sont dispensés en fonction du type de la douleur rencontrée.

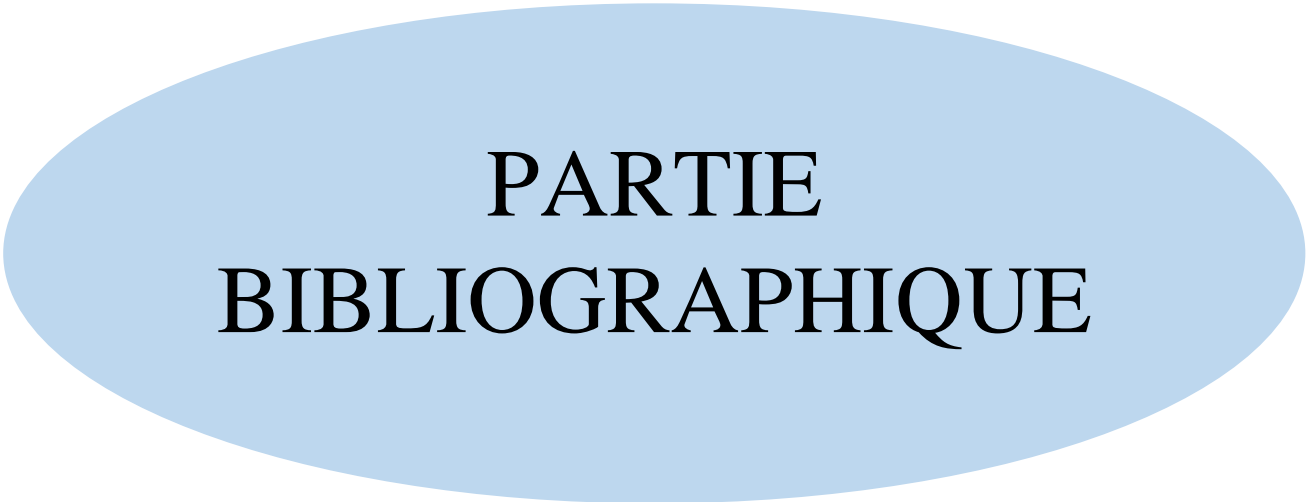
Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes intéressés au paracétamol l'une des molécules les plus usitées, non seulement pour son effet antalgique, mais aussi pour son effet antipyrétique.

Devant la banalisation de l'usage des antalgiques, sa prescription a été multipliée par deux en dix ans ; il est également en tête du classement des médicaments les plus consommés au monde.

Notre travail s'articule sur deux grandes parties :

La première consiste à effectuer une étude bibliographique, dans laquelle nous allons d'abord, évoquer des généralités sur la douleur et la fièvre, puis un aperçu sur les médicaments antalgiques, pour finir avec une étude du paracétamol.

La seconde partie est une étude expérimentale, qui portera sur la synthèse du paracétamol à l'échelle du laboratoire, puis en une identification et caractérisation du produit synthétisé, conformément aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition et la pharmacopée américaine vingt-troisième édition.



**PARTIE  
BIBLIOGRAPHIQUE**



# CHAPITRE I

# CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA DOULEUR ET LA FIÈVRE

## I.1 LA DOULEUR :

### I.1.1 DÉFINITION :

L'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), définit la douleur comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, en réponse à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en terme d'une telle lésion. [2]

La douleur correspond à des processus pathologiques variés, elle est exprimée différemment selon le patient, son âge et sa culture.

C'est une sensation profondément subjective, ce qui signifie que seul le patient peut en apprécier l'intensité ; l'évaluation régulière de cette intensité est indispensable pour prescrire un traitement efficace. [14]

### I.1.2 CLASSIFICATION :

La classification de la douleur repose sur deux critères :

#### ➤ Selon le profil évolutif :

On distingue deux types de douleur selon la durée :

#### • Douleur aiguë :

La douleur aiguë est liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire,...) ; elle peut être provoquée par une brûlure ou une piqure et elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueur et élévation de la pression artérielle) et à une anxiété. [100]

Elle est récente, transitoire, caractérisée par un début très soudain ; une durée limitée dans le temps correspondant à un signal d'alarme, dont la finalité est de faire ressentir au patient une menace de son intégrité corporelle. [39]

#### • Douleur chronique :

La douleur aiguë peut se prolonger et devenir un syndrome, elle perd sa fonction d'alerte ; on parlera alors de douleur chronique ; qui est défini selon la Haute Autorité de Santé comme un syndrome multidimensionnel, exprimé par la personne qui en est atteinte. [14]

Quelles que soient sa topographie et son intensité ; la douleur est considérée chronique lorsqu'elle présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence ; c'est-à-dire que la douleur évolue depuis plus de trois mois et il y a une réponse insuffisante au traitement ;
- Détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient.

Elle est fréquemment associée à des manifestations psychopathologiques, qui participent à son entretien. (Tableau 1) [100]

**Tableau 1** : Comparaison entre la douleur aiguë et la douleur chronique. [19]

CARACTERISTIQUES	DOULEUR AIGUE (SYMPTÔME)	DOULEUR CHRONIQUE (SYNDROME)
FINALITÉS BIOLOGIQUES	Utile – Protectrice – Signal d'alarme	Inutile – Destructrice – Maladie à part entière
DURÉE	Transitoire (< à 3 mois) – Réversible si lésion traitée	Répétitive ou durable (> à 3 mois) – Persistante
MÉCANISME GÉNÉRATEUR	Essentiellement nociceptif	Nociceptif, neuropathique ou psychogène
COMPORTEMENT	Réactionnel	Acquis
COMPOSANTE AFFECTIVE	Anxiété	Dépression
ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE	Curative – Répond à un traitement médical classique	Réadaptative – Approche plurimodale

➤ **Selon le profil physiopathologique :**

Trois types de douleurs sont généralement distingués, en fonction des processus physiopathologiques mis en jeu. Ces processus sont par ailleurs souvent intriqués, et les douleurs mixtes associant plusieurs composantes sont fréquentes :

- **Douleur par excès de nociception :**

La douleur nociceptive ou par excès de nociception ou inflammatoire, est une douleur due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur, appelés les nocicepteurs. [100]

Elle est due soit à une destruction lésionnelle (traumatisme, brûlure,...), soit à une inflammation ou une ischémie. [2]

- **Douleur neuropathique :**

L'Association internationale pour l'étude de la douleur définit la douleur neuropathique, comme étant la conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie, touchant le système somatosensitif. On distingue deux types de douleurs neuropathiques :

- ✓ **Douleur neuropathique périphérique :**

Elle est provoquée par une lésion ou par une atteinte d'un nerf, les causes importantes sont : les radiculopathies lombaires, les névralgies post-zostériennes (douleurs persistantes après un épisode de zona), les neuropathies diabétiques, les neuropathies liées au VIH et les douleurs chroniques post-chirurgicales. [36] [10]

- ✓ **Douleur neuropathique centrale :**

Elle peut apparaître après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une lésion de la moelle épinière, au cours de la sclérose en plaque ou d'autres pathologies neurologiques et métaboliques.

La douleur neuropathique centrale est caractérisée par des symptômes désagréables, tels que : les sensations de brûlures, douleur fulgurante, engourdissement et une altération de la sensibilité au toucher.

Ces douleurs se distinguent non seulement par leur symptomatologie particulière, mais aussi par leur tendance à la chronicité, ainsi que leur caractère réfractaire aux antalgiques conventionnels. [36] [10]

- **Douleur psychogène :**

La douleur psychogène est très subjective, puisqu'elle serait due à un abaissement du seuil de perception douloureuse ou à des troubles de nature psychoactive. Le diagnostic est suspecté sur un caractère atypique de la sémiologie (destruction luxuriante, imaginative, discordante, trajet

douloureux inexplicable et variabilité des projections), l'importance des signes accompagnants (asthénie, insomnie, perte d'appétit et anxiété) et aussi l'existence d'un contexte de conflits.

Le mécanisme physiopathologique de la douleur psychogène est mal connu, on parle alors de douleur idiopathique, donc le diagnostic est psychiatrique et repose sur la confirmation d'un trouble psychopathologique. [39] [19]

### **I.1.3 LES VOIES DE TRANSMISSION ET DE PERCEPTION DE LA DOULEUR :**

#### ➤ **La nociception :**

La nociception ou la perception de la douleur est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux, qui provoque la douleur.

Elle s'agit en fait de l'ensemble des phénomènes, permettant l'intégration au niveau du système nerveux central, d'un stimulus douloureux via l'activation des nocicepteurs cutanés, musculaires et articulaires. [38] [39]

#### ➤ **Les nocicepteurs :**

Le système somatosensitif régit quatre modalités sensibles : le toucher, la proprioception, les sensations thermiques (chaud et froid) et la douleur.

Les neurones qui répondent de façon sélective aux stimuli engendrés par les lésions tissulaires s'appellent : les nocicepteurs ; ils sont constitués **des fibres A** et **C**, représentant les terminaisons libres, qui se trouvent sur toute la surface du corps, mais aussi dans les muscles, les tendons et les viscères. [3] [17]

#### ➤ **Les afférences nociceptives :**

Les nerfs afférents sont constitués de nombreuses fibres de différents calibres :

- **Les fibres A et A** : entourés de myéline, à conduction rapide (60 à 100 m/s pour le type A et 20 à 100 m/s pour le type A ), transmettent la sensation tactile et proprioceptive.
- **Les fibres A** : myélinisés et de petit diamètre, à conduction lente 5 à 30 m/s, transmettent les informations mécaniques et thermiques. Ces fibres sont responsables de la première sensation au cours d'un phénomène douloureux, qui est bien localisé de type pique.

- **Les fibres C** : de très petit diamètre, amyéliniques, à conduction très lente 0.2 à 2.5 m/s, transmettent la douleur de type brûlure ; d'apparition plus tardive, cette sensation est aussi plus diffuse. [3] [17]

➤ **Les types de nocicepteurs :**

On distingue trois types de nocicepteurs :

- **Les nocicepteurs mécaniques** : ils sont activés par des pressions mécaniques intenses sur la peau, de type pincements et piqûres, les parties réceptrices sont les terminaisons libres d'axones myélinisés appelées : **A** .
- **Les nocicepteurs mécano-thermiques** : ils sont activés par des températures extrêmes, ce sont des parties libres d'axones de type **A** .
- **Les polymodaux** : ces récepteurs répondent à des stimuli mécaniques intenses, thermiques et chimiques, de type algogènes (substances libérées par des cellules lésées), ce sont des parties libres d'axones amyéliniques très fines de type **C**. [38]

➤ **L'activation des nocicepteurs :**

Les stimulations thermiques et mécaniques activent directement les nocicepteurs, alors que les lésions traumatiques, inflammatoires ou ischémiques, vont provoquer la libération par les tissus lésés, de substances chimiques qui vont soit activer directement les nocicepteurs ; elles sont dites donc algogènes, soit sensibiliser les nocicepteurs à d'autres stimuli. [81] [2]

Parmi ces substances algogènes on retrouve : les ions  $H^+$  et  $K^+$ , la bradykinine, les prostaglandines et les leucotriènes.

On retrouve aussi des peptides impliqués dans la transmission du message douloureux : la substance P ; qui a une action vasodilatatrice à l'origine de l'inflammation algogène, le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), la neurokine A, la somatostatine, le peptide vaso-actif intestinal (VIP) et l'adénosine qui s'est révélé être un neuromédiateur important, elle active directement les terminaisons libres non myélinisées.

Les nocicepteurs peuvent entraîner la dégranulation mastocytaire, libérant ainsi l'histamine et la sérotonine, qui peuvent à leur tour activer les nocicepteurs. [81] [2]

➤ **Transmission du message douloureux :**

Après stimulation des nocicepteurs, les fibres **A** et **C** vont conduire l'information jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière, on les dénomme : les neurones afférents primaires. [3]

Au niveau de la corne dorsale, ces fibres font relais avec des neurones secondaires (spinothalamiques ou appelés également les neurones à large spectre), qui se projettent ensuite vers le cerveau. (Figure 1)

Entre le message douloureux périphérique et la perception de la douleur, il existe une cascade électrique et chimique qui se divise en quatre étapes distinctes :

- **La transduction** : codage du message sensoriel, pour l'acheminement de l'information nociceptive, vers la corne postérieure de la moelle épinière ; la transduction est réalisée par des récepteurs canaux, qui dépolarisent la terminaison libre des nocicepteurs, activant ainsi des canaux sodiques voltage-dépendant, permettant la génération et la propagation du potentiel d'action. [3]

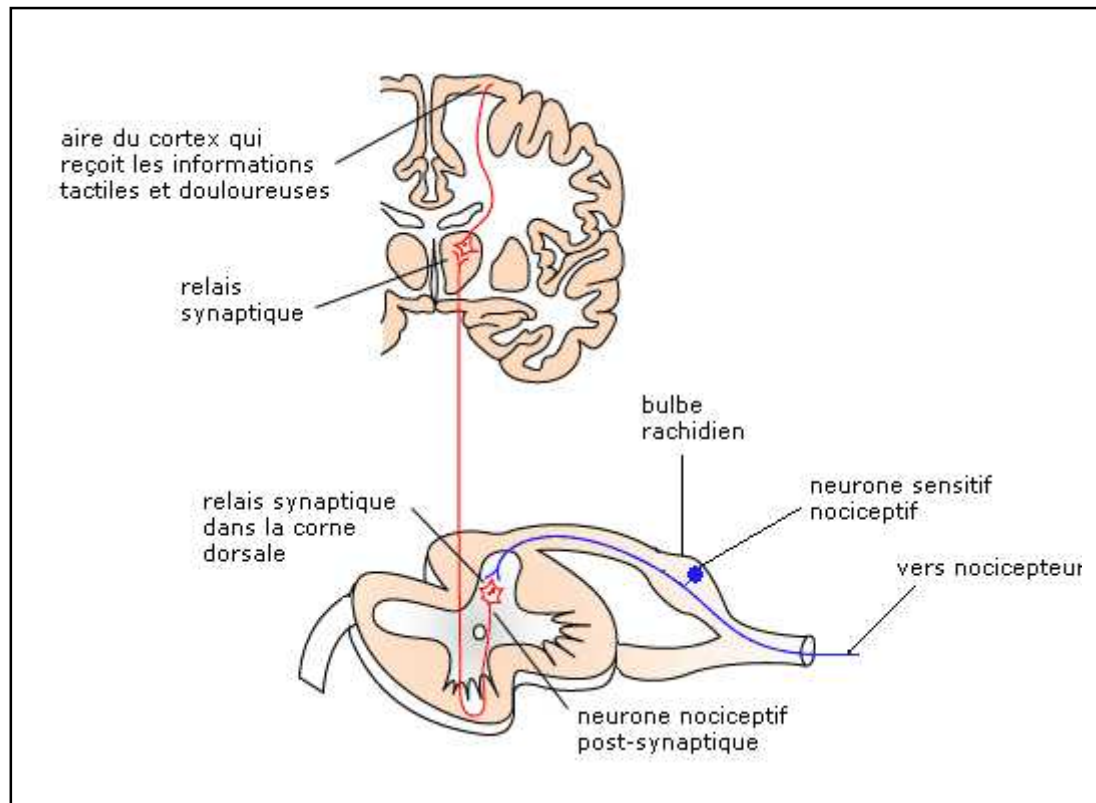
Au niveau de la terminaison centrale du nocicepteur, dans la corne postérieure de la moelle, les potentiels d'action vont provoquer l'entrée de calcium, qui permettra la libération de nombreux neuromodulateurs et molécules de signalisation, dans la fente synaptique, il existe à ce niveau une modulation du signal nociceptif excitateur ou inhibiteur. [3]

- **La transmission** : le potentiel d'action nociceptif, chemine dans le nocicepteur, jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière où il sera transmis à un neurone du second ordre spinothalamique (de la moelle épinière vers le thalamus), ce dernier conduit l'information jusqu'aux différentes régions du thalamus somatosensoriel, où il fera un contact synaptique avec le neurone tertiaire. [3]

- **La modulation** : c'est l'ensemble des mécanismes, par lesquels le message nerveux des nocicepteurs peut être modulé, au niveau spinal mais aussi central. En particulier, il existe des contrôles inhibiteurs descendants, issus du tronc cérébral, qui s'exercent sur la transmission spinale des messages nociceptifs.

Après stimulation nociceptive périphérique, il y a mise en jeu d'un contrôle inhibiteur diffus nociceptif, provenant de nombreuses régions du tronc cérébral et mettant en jeu des voies noradrénergiques et sérotoninergiques, qui permettent la libération d'endorphines (opioïdes endogènes). [3]

- **La perception de la douleur** : le neurone tertiaire ou thalamo-cortical, conduit l'information nociceptive vers les différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques. Les centres supérieurs de la douleur (aires S1 et S2), permettent ainsi de réaliser la complexité de l'équilibre, entre les composantes sensorielles et émotionnelles de la douleur. [3]



**Figure 1** : Schéma général sur la perception de la douleur. [41]



## **I.2 LA FIÈVRE :**

### **I.2.1 DÉFINITION :**

La fièvre consiste en une augmentation réglée par des cytokines, de la température corporelle centrale, (par un changement de la valeur cible de la thermorégulation), au-delà des fluctuations circadiennes normales. [97]

Cette définition reflète les mécanismes physiopathologiques, qui impliquent un système de régulation thermique, mais sur le plan clinique, elle ne reflète pas les données quantitatives, compte tenu de ceci, on définit simplement un état fébrile, par une température rectale supérieure à 38 °C. [97]

La fièvre résulte d'un dérèglement du centre hypothalamique de la thermorégulation, elle se manifeste par une vasoconstriction périphérique, une augmentation du tonus musculaire, des frissons et une augmentation de la thermogénèse (production de chaleur par le corps humain), sans accroissement de la thermolyse (phénomène biologique de dissipation de la chaleur). [6]

### **I.2.2 NOTIONS SUR LA THERMORÉGULATION :**

Le rôle de la thermorégulation est de maintenir constante la température du noyau central, à une valeur de consigne qui est en moyenne de 37°C, en dépit des variations des quantités de chaleur reçues, produites ou perdues. [26]

Dans l'hypothalamus se trouve le centre de la thermorégulation, sous la dépendance d'un thermostat nerveux, sensible aux variations de la température, c'est là que se trouvent les thermorécepteurs, qui enregistrent la température du noyau central ; l'hypothalamus reçoit des informations complémentaires des thermorécepteurs cutanés (terminaisons nerveuses libres, sensibles au chaud ou au froid). [6] [26] [47]

De la périphérie (terminaisons nerveuses de la peau) partent des afférences nerveuses du chaud et du froid, qui vont conditionner le fonctionnement du centre. Du système circulatoire (gros troncs artériels et veineux) partent vers ce centre, des afférences qui indiquent la température centrale. Le centre de la thermorégulation ; en fonction des températures ambiantes et de la température centrale des gros troncs, va commander la réaction nécessaire au maintien de l'homéothermie ; soit par une augmentation de la thermogénèse ou accélération des processus d'oxydation (mis en jeu de la thyroïde, du foie et des surrénales) ou bien par un accroissement de la thermolyse (vasodilatation, transpiration et vaporisation pulmonaire). [6]

Le thermostat hypothalamique est réglé entre 36.5 et 37.5°C ; sous l'influence des substances hyperthermisantes, le taux de réglage s'élève anormalement. Les antipyrétiques ont pour effet d'abaisser le taux de réglage anormalement élevé, il s'ensuit une réaction de l'organisme conduisant à la thermolyse avec diminution de la température centrale. [6]

L'élimination du médicament inhibe cet effet, le centre est à nouveau dérégulé vers les hautes températures, l'organisme réagit par une diminution de la thermolyse (vasoconstriction cutanée et frissons), on observe une alternance d'augmentation et de diminution de la température corporelle, jusqu'à ce que la cause de la fièvre disparaît. [6]

### **I.2.3 PHYSIOPATHOLOGIE :**

La réaction fébrile est souvent une partie des réactions de défense face à des infections.

Les causes non infectieuses de la fièvre sont rares, il existe divers stimuli : infectieux, toxiques, inflammatoires ou immunologiques, qui activent une réaction en chaîne, on les appelle les pyrogènes exogènes. Ils stimulent la libération par les macrophages et certaines lymphocytes des cytokines, qu'on appelle les pyrogènes endogènes ; dont les plus connus sont les interleukines (IL1 et IL6), l'interféron (IFN), le facteur de nécrose tumorale (TNF ) et la protéine inflammatoire des macrophages (MIP), qui induisent une cascade de réactions activant la cyclo-oxygénase (COX) et la production des prostaglandines, à partir de l'acide arachidonique. [97] [106]

Les prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) augmentent la valeur cible du centre de thermorégulation hypothalamique, ceci produit premièrement une rétention de chaleur (vasoconstriction) et parfois des mécanismes de thermogénèse (métabolisme et frissons) ; ces réactions sont maintenues jusqu'à ce que la nouvelle valeur cible de la température corporelle soit atteinte. [97]

Après normalisation de la valeur cible, soit par une évolution spontanée de la maladie ou bien induite par les antipyrétiques, la thermogénèse est réduite et la libération de chaleur par une vasodilatation et transpiration est augmentée. [97]

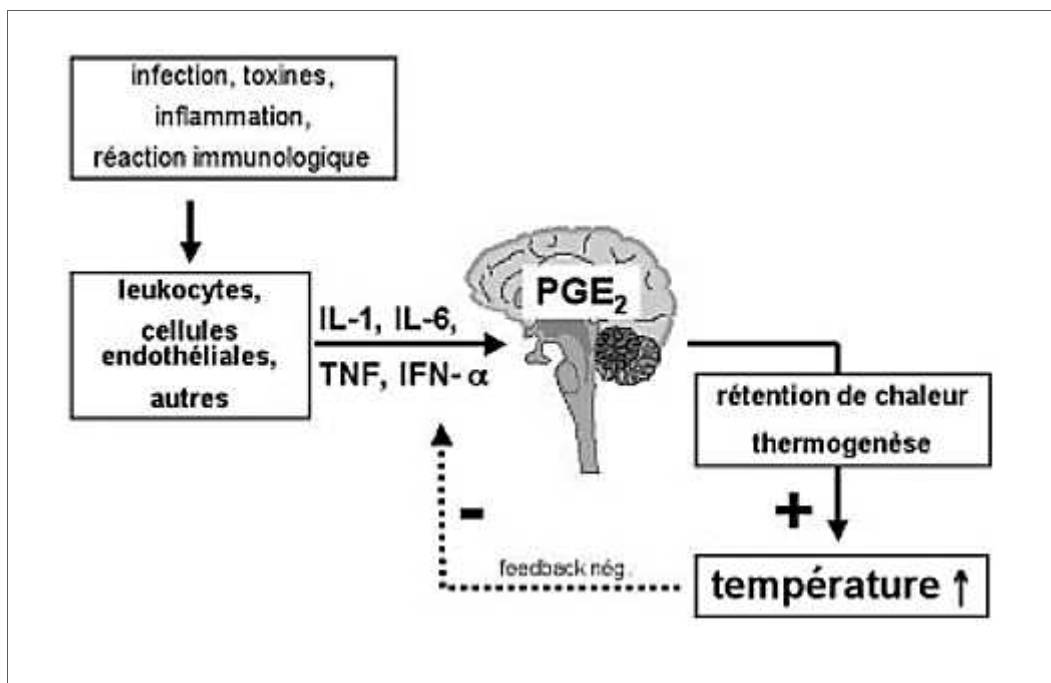
Comme les cytokines citées ci-dessus, apparaissent dans les 30 minutes suivant l'induction de la fièvre par les pyrogènes exogènes, il semble que ces derniers puissent activer l'aire préoptique et l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT), situés dans l'hypothalamus, via des afférences nerveuses provenant de la cavité abdominale. C'est ainsi que les signaux (cytokines et PGE), libérés par les cellules de Kupffer du foie (macrophages), vont activer les faisceaux afférents situés à proximité, qui vont conduire le signal pyrogène jusqu'aux groupes de cellules

noradrénergiques A1 et A2. Ceux-ci vont de leur côté, envoyer une projection jusqu'aux neurones générateurs de la fièvre de l'aire préoptique et de l'OVLTL, via une fibre ventrale noradrénergique. [27]

La noradrénaline libérée, va alors déclencher la formation des  $PGE_2$ , qui vont augmenter la valeur de référence du centre thermorégulateur et on aura donc une fièvre. [27] [15]

Il se produit simultanément, une sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) et de la corticolibérine (CRH), qui vont lutter contre la fièvre (antipyrétiques endogènes) via une boucle de rétrocontrôle négatif. [27]

L'utilité de la fièvre est essentiellement de lutter contre les infections ; l'élévation de la température bloque la prolifération de nombreux agents pathogènes et en tue un certain nombre. On observe également, une diminution des concentrations plasmatiques des métaux, tels que : le fer, le zinc et le cuivre, essentiels à la prolifération des bactéries, donc l'apparition de cellules lésées par les virus, va déclencher des mécanismes de défense, qui vont inhiber la prolifération virale. Pour ces raisons, les antipyrétiques ne doivent être utilisés en général, que lorsque la fièvre provoque des convulsions fébriles (souvent chez les nourrissons et les enfants), ou devient supérieure à  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ , que l'on craint des convulsions. (Figure 2) [27]



**Figure 2** : Schéma général sur les mécanismes produisant une fièvre. [97]

# CHAPITRE II

## CHAPITRE II : LES ANTALGIQUES

### II.1 DÉFINITION :

Les antalgiques sont des médicaments à action symptomatique, capables de diminuer la perception des sensations douloureuses, sans entraîner la perte de conscience ; ce n'est qu'en cas d'abolition de la douleur que l'on peut parler d'analgésiques. [20]

### II.2 CLASSIFICATION :

Cette classification repose sur la sévérité de la douleur et l'efficacité clinique : [3]

#### II.2.1 SELON LA SÉVÉRITÉ DE LA DOULEUR :

Les antalgiques constituent une classe thérapeutique hétérogène, par leur mode d'action ainsi que leur puissance, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini trois niveaux de traitement, la résistance de la douleur à un palier, fait passer au palier suivant. (Figure 3) [92]

Parallèlement, il existe une échelle de la douleur surnommée : échelle visuelle analogique (EVA) subjective allant de 0 à 10 permettant au patient, lorsqu'il le peut d'indiquer lui-même l'intensité de sa douleur. [4]

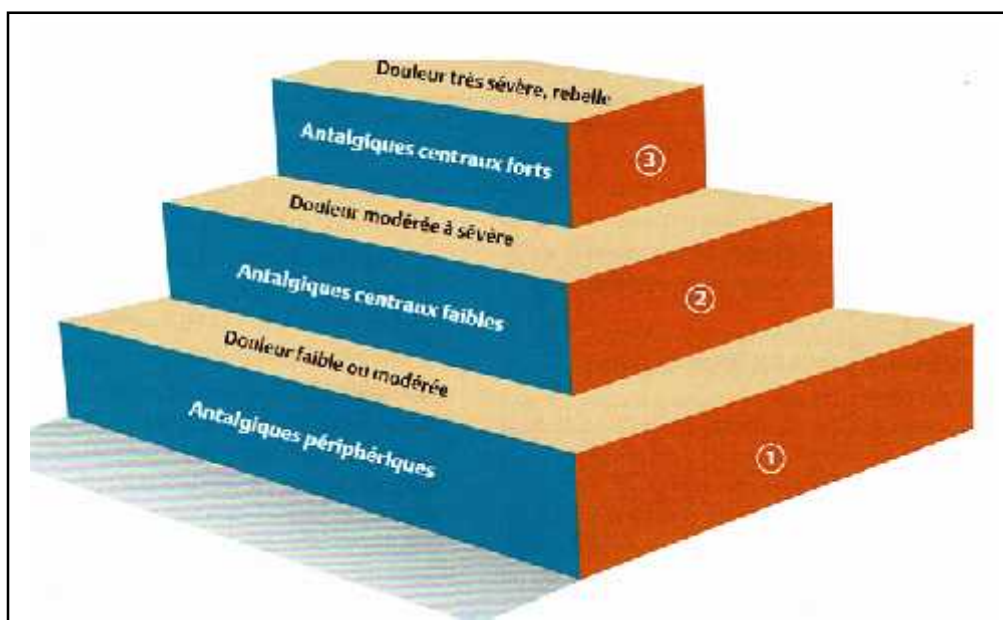


Figure 3 : L'échelle de la douleur de l'OMS. [3]

➤ **Palier I :**

**Les antalgiques périphériques non opioïdes ou non morphiniques :** utilisés pour combattre les douleurs faibles à modérées (EVA : de 0 à 4), agissent au niveau du site de la lésion, essentiellement par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Leur association est inutile car il n'existe pas de potentialisation de l'action, et cela va augmenter le risque de survenue des effets indésirables : [68]

- **Antalgiques purs :** Néfopam, Floctafénine,...
- **Antalgiques antipyrétiques :**
  - ✓ Paracétamol ;
  - ✓ Anti-inflammatoires non-stéroïdiens classiques (AINS) : inhibiteurs COX1 et / ou COX2 comme les salicylés (aspirine), les indolés (indométhacine), l'acide propionique (ibuprofène, kétoprofène),...
- **Autres antalgiques anti-inflammatoires :** Inhibiteurs sélectifs de la COX 2 (célécoxib, étoricoxib). [68]

➤ **Palier II :**

**Les antalgiques centraux faibles ou opioïdes faibles :** recommandés pour le traitement de douleur modérée à sévère (EVA : de 4 à 6), peuvent être associés aux antalgiques périphériques: Codéine, Tramadol, ... [68]

➤ **Palier III :**

**Les antalgiques centraux forts, opioïdes ou morphiniques :** recommandés pour le traitement de douleur très sévère et rebelle (EVA : de 6 à 10), susceptibles d'engendrer une toxicomanie et une dépression respiratoire, ils agissent au niveau du système nerveux central (SNC), par saturation des récepteurs opioïdes et on distingue : [68]

- **Agonistes purs :** Morphine (chef de fil), péthidine, Fentanyl,...
- **Agonistes partiels / Agonistes Antagonistes :**
  - ✓ Buprénorphine : agoniste partiel  $\mu$  / antagoniste  $\kappa$ .
  - ✓ Nalorphine : agoniste  $\kappa$  / antagoniste  $\mu$ .
- **Antagonistes purs :**
  - ✓ Naloxone : utilisé dans les intoxications aiguës aux morphiniques.
  - ✓ Naltrexone : utilisé dans le traitement des toxicomanies aux opiacés. [54]

Avant de passer d'un palier à un autre, il faut s'assurer que la douleur résiste à la dose maximale de ce palier pendant 48 heures, que la personne suit correctement son traitement ( avec des Co-antalgiques) et qu'il n y a pas de douleur neurogène. [68]

### **II.2.2 SELON L'EFFICACITÉ CLINIQUE :**

C'est la classification la plus communément employée et repose sur la division des analgésiques en trois catégories :

- Les opioïdes ;
- Les non-opioïdes ;
- Les adjuvants ou les Co-antalgiques :

Ce sont des médicaments dont l'effet thérapeutique propre est modeste, mais qui associés à un autre analgésique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription des médicaments opioïdes. Ce groupe d'adjuvants inclut également des médicaments actifs sur les douleurs neuropathiques (antidépresseurs, anticonvulsivants, neuroleptiques,...). [3]

# CHAPITRE III



## CHAPITRE III : ÉTUDE DU PARACÉTAMOL

### III.1 HISTORIQUE :

Le paracétamol est une molécule centenaire son utilisation a connu un succès croissant, au fil des années, sa découverte est pourtant née d'un heureux hasard. [78]

*Harmon Northrop Morse* synthétise en 1878 une molécule qu'il nommait l'**acétyl aminophénol**, plus connu aujourd'hui sous le nom de paracétamol. Cependant, il ne testera pas cette molécule avant 1887 sur des patients et ne verra jamais sa commercialisation. [33]

Huit ans plus tard, un professeur de l'université de *Strasbourg*, *Adolf Kussmarl* et ses deux étudiants, *Arnold Cahn* et *Paul Hepp*, décident d'analyser les effets du naphthalène sur les parasitoses intestinales. Leur réserve épuisée en naphthalène, ils décident de se réapprovisionner, auprès d'une pharmacie de la ville. A leur grande surprise, le produit étudié ne révèle aucun effet antiparasitaire, en revanche la courbe de température de leur patient diminue de façon inhabituelle, démontrant un effet antipyrétique très efficace. Une investigation fut alors menée, et ils découvrirent que le pharmacien avait délivré par erreur de l'acétanilide, au lieu du naphthalène demandé. Ils seront les premiers à commercialiser le premier antipyrétique non salicylique sous le nom **d'antifébrine®**. [131]

L'acétanilide est un dérivé de l'aniline, molécule clé à l'époque que l'on retrouvait dans l'industrie des colorants, dont une grande partie des laboratoires pharmaceutiques actuels sont issus. [33]

Cette découverte va susciter l'étude de nouveaux dérivés déjà synthétisés de l'aniline. De plus, l'acétanilide ne tardera pas à manifester ses effets toxiques comme les méthémoglobinémies, encourageant d'autant plus de nouvelles recherches afin de produire des dérivés moins nocifs. [33]

En 1887, la compagnie *Bayer (Friedrich Bayer & Co)* introduit la phénacétine dans la pharmacopée. Les tests démontreront que la phénacétine provoque moins d'effets indésirables et semble être plus puissante que l'antifébrine. Cependant, elle sera interdite en raison des effets néphrotoxiques observés lors de son utilisation chronique. [131]

Un autre dérivé, le N-acétyl-para-aminophénol est synthétisé par *Morse* en 1878 c'est le «paracétamol » ; en 1889, *Karl Morner* découvre que ce dérivé possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

En 1893, un médecin allemand **Joseph Von Mering** publie une étude clinique dans la revue «*Therapeutische Monatschrift*», dans laquelle il conclut de façon erronée que le N-acétyl-para-aminophénol est aussi, voire même plus néphrotoxique que la phénacétine et n'encourage pas son utilisation malgré ses effets thérapeutiques. L'acétanilide continuera à être utilisé comme antalgique, on le retrouvera commercialisé associé à de l'alcool et également avec de la caféine sous le nom de **Saridon®**. [131] [78]

En 1898, un pharmacien de **Francfort, Ritsert E** intervient dans cette découverte en éliminant de nombreuses impuretés générées par le processus de fabrication de l'acétanilide, le rendant ainsi moins toxique. [78]

Ce n'est qu'à la toute fin des années 40, grâce au progrès de la pharmacocinétique et des études métaboliques menées par des chercheurs américains **Brodie** et **Axelrod**, que l'innocuité du paracétamol sera démontrée. En 1947, des études métaboliques ont été réalisées par **Lester** et **Green berg** de l'université de **Yale** et en 1948 par **Flinn** et **Brodie** de l'université de **New York** ; ces études ont montré que le N-acétyl-para-aminophénol est un dérivé déséthylé de la phénacétine, et ils ont obtenu une forme pure que l'on connaît aujourd'hui. [78]

Les chercheurs américains **Bernard Brodie** et **Julius Axelrod** établissent que le paracétamol est un produit de dégradation de la phénacétine, et que lui seul représente la molécule active contre la fièvre et la douleur, contrairement aux autres produits de dégradation, qui induisent des effets toxiques. [78]

C'est ainsi qu'en 1955, après un regain d'intérêt pour le paracétamol, l'administration des aliments et des médicaments (FDA) autorise la vente de ce médicament aux **Etats-Unis**. La compagnie **Mc Neil** commercialisera le paracétamol sous forme de comprimés de 500 mg sous le nom de **Tylenol®**, il en fera un blockbuster sur le marché des analgésiques. [33]

En 1956, les comprimés de 500 mg de paracétamol seraient commercialisés par la compagnie **GlaxoSmithKline**, sous la marque **Panadol®**. Deux années plus tard (1958), des formes pédiatriques du paracétamol seraient commercialisées : **Tylenol Elixir®** et **Panadol Elixir®**, qui renforçait son image de «*safety drug*» et le plaçait comme l'antalgique le plus sûr du marché.

De plus, les emballages ont été étudiés de façon à véhiculer une image rassurante du produit, et promouvoir son utilisation, en représentant des bus scolaires pour les formes pédiatriques. (Figure 4) [33]



**Figure 4** : Tylenol Elixir avec emballage publicitaire pour les enfants. [78]

En *France*, les laboratoires *Bottu* introduisaient le paracétamol en 1957. Ensuite, le laboratoire *Teraplix* reprenait la gamme thérapeutique du laboratoire *Bottu*, plaçant ainsi le paracétamol en tant que leader français sur le marché des antalgiques, sous les noms commerciaux de *Doliprane*<sup>®</sup> et *Codoliprane*<sup>®</sup>.

En 1960, le paracétamol obtenait aux *Etats-Unis*, le statut de médicament OTC signifiant qu'il est peut être délivré sans ordonnance. [119]

Les premiers cas d'intoxication au paracétamol témoignant d'un risque d'hépatotoxicité, étaient publiés en 1966. Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial ne cesse de croître, devenant aujourd'hui un enjeu de santé publique. [119]

Aujourd'hui, le paracétamol est le médicament le plus consommé au monde et dépasse l'aspirine. En effet, l'utilisation de l'aspirine a soulevé plusieurs inquiétudes en causant des ulcères gastro-intestinaux, des hémorragies et un risque de syndrome de Reye, permettant de placer le paracétamol comme traitement de choix par les praticiens. En *France*, il est l'antalgique de référence tant chez les jeunes enfants, que chez les adultes. Ceci s'explique par un bon rapport bénéfice / risque du paracétamol, associé à de moindres effets secondaires. [119]

### III.2 FORMULE ET STRUCTURE :

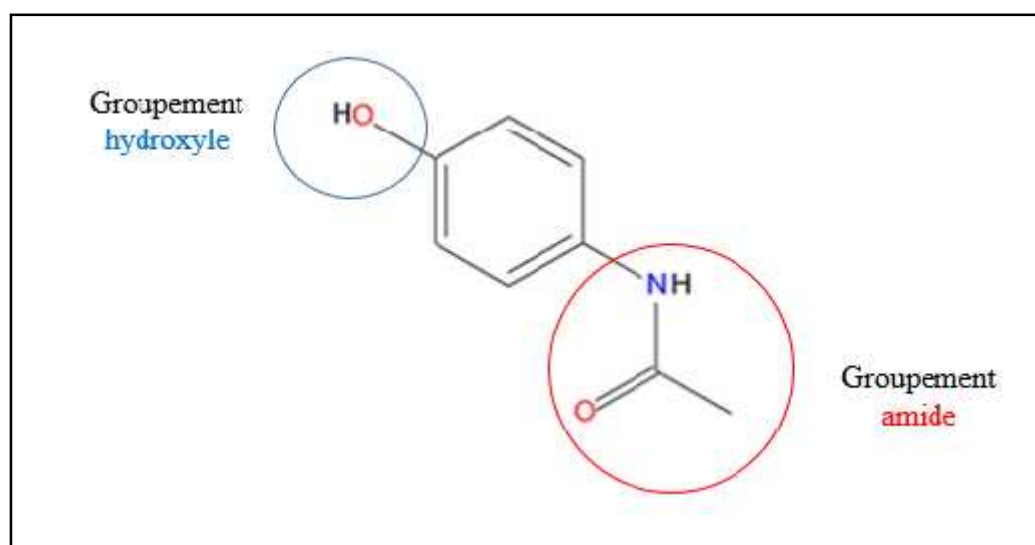
Le paracétamol est un analgésique antipyrétique sans effet inflammatoire, il est devenu le produit de première intention, du fait de son efficacité et de sa plus grande innocuité, du moins lorsque son utilisation correspond à une prescription médicale stricte. [22] [20]

Il est de formule chimique brute  $C_8H_9NO_2$ , son poids moléculaire est de **151.2** g/mol. [21]

Le paracétamol est un aminophénol constitué d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para (Figure 5), il ne comporte pas de carbone asymétrique, et n'a pas de stéréo-isomères, on peut voir en revanche, un système conjugué avec l'un des doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, les doublets du cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote, et la double liaison du carbonyle. [7]

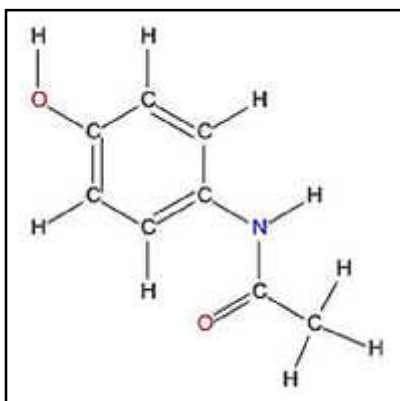
Cette conjugaison va permettre de réduire la basicité des oxygènes et de l'azote et de ce fait, rendre le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols), car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate. [7]

Les deux groupes activants rendent le cycle hautement réactif, et vont ainsi faciliter d'éventuelles substitutions électrophiles aromatiques, en position *ortho* ou *para*. Cependant, dans le cycle, toutes les positions (*ortho*, *méta* et *para*) sont activées de façon équivalente en cas de substitution électrophile, il n'y aura pas de site privilégié. [7]

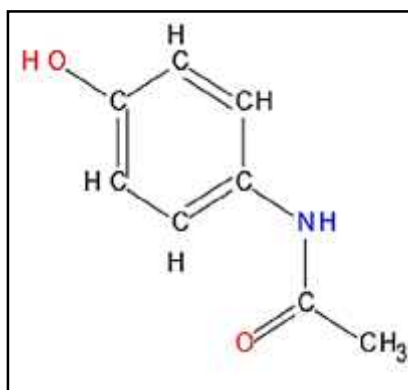


**Figure 5** : Formule topologique du paracétamol. [21]

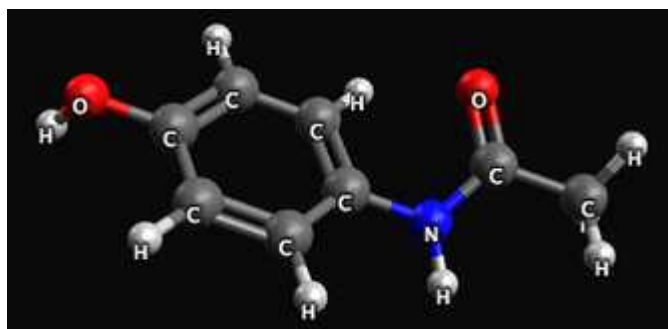
La formule développée, semi-développée, ainsi que les représentations 3D du paracétamol sont présentées dans les figures 6, 7, 8 et 9 ci-dessous :



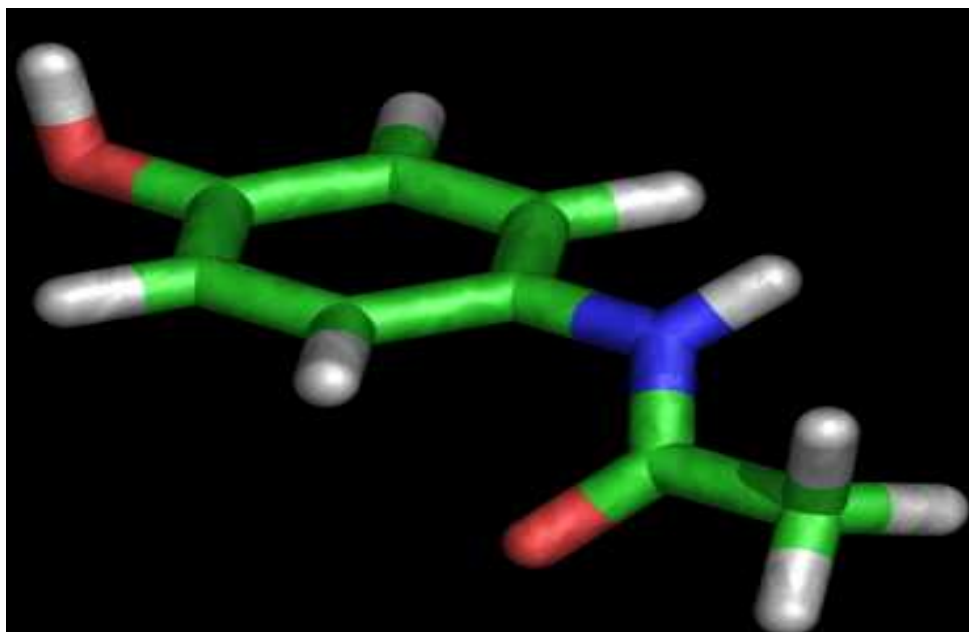
**Figure 6 :** Formule développée du paracétamol. [127]



**Figure 7 :** Formule semi-développée du paracétamol. [127]



**Figure 8 :** Modèle éclaté de la molécule du paracétamol. [127]

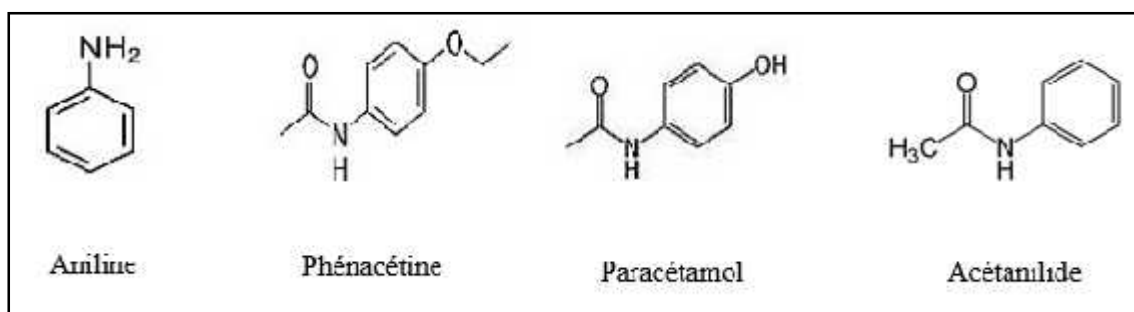


**Figure 9** : Représentation 3D de la molécule du Paracétamol. [127]

Le paracétamol est le métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine, il est produit par la décomposition de ces deux produits dans l'organisme. Ces espèces chimiques sont de la même famille chimique et ont une structure chimique très proche. (Figure 10) [7]

La mise en évidence de l'activité pharmacologique du paracétamol est liée à la portion aminobenzène, dérivé de l'aniline. [7]

L'introduction du groupement hydroxyle en position *para*, substitué d'un groupement alkyle ainsi que l'acétylation du groupement amine, va diminuer les effets toxiques de l'acétanilide et de la phénacétine. [7]



**Figure 10** : Structure chimique de l'aniline, la phénacétine, le paracétamol et l'acétanilide. [110]

### III.3 NOMENCLATURES ET ENSEMBLE DE DÉNOMINATIONS :

#### III.3.1 DÉNOMINATION SCIENTIFIQUE :

Selon les règles de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), le paracétamol possède les dénominations suivantes :

- N-(4-hydroxyphényl) acétamide.
- N-acétyl-para-aminophénol.
- N-acétyl-4-aminophénol
- 4-acétamidophénol.
- Acétaminophène.
- 1-hydroxy 4-acétamidobenzène. [21]

#### III.3.2 DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE :

La dénomination commune internationale (DCI), recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est le **paracétamol**. [90]

#### III.3.3 NUMÉRO D'ENREGISTREMENT AUPRÈS DE «CHIMICAL ABSTRACTS SERVICE » CAS :

« *Chimical Abstracts Service* » (CAS) : est une banque de données et une division de l'*American Chemical Society* (ACS), qui attribue un numéro à chaque substance chimique figurant dans la documentation.

Le numéro d'enregistrement CAS du paracétamol est : **103-90-2**. [21]

#### III.3.4 NOMS DÉPOSÉS :

Le paracétamol non associé figure dans la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, voici quelques exemples cités dans le tableau 2. [50]

**Tableau 2** : Les noms déposés du paracétamol non associé disponible en Algérie. [50]

NOM COMMERCIAL	FORME GALÉNIQUE	DOSAGE
DOLIPRANE	Comprimé sec (boite de 16)	500 mg
TYLENOL	Sirop (Flacon de 125ml)	3% (150mg/5ml)
DOLPRIV	Suppositoire (boite de 10)	300 mg
SAPRAMOL	Poudre en sachet (boite de 12)	500 mg
PEDIAMOL	Solution buvable (flacon de 125ml)	3%
DOLYC	Comprimé (boite de 10)	1g
MIGRAMOL	Comprimé sec (boite de 10)	1 g
ALGIMOL	Suppositoire (boite de 10)	170 mg

Comme on retrouve aussi le paracétamol associé à d'autres molécules, présentés dans le tableau 3. [50]

**Tableau 3** : Les noms déposés du paracétamol associé à d'autres principes actifs. [50]

NOM COMMERCIAL	PRINCIPES ACTIFS	FORME GALÉNIQUE
CODOLIPRANE	Paracétamol / codéine	Comprimé sec
EFFERALGAN VITAMINE C	Paracétamol / acide ascorbique	Comprimé effervescent
DOLI RHUME	Paracétamol / pseudoéphédrine chlorhydrate	Comprimé sec
EXPANDOL PLUS	Paracétamol / caféine	Comprimé
NOFEB	Paracétamol / acide ascorbique / chlorphenamine maleate	Gélule



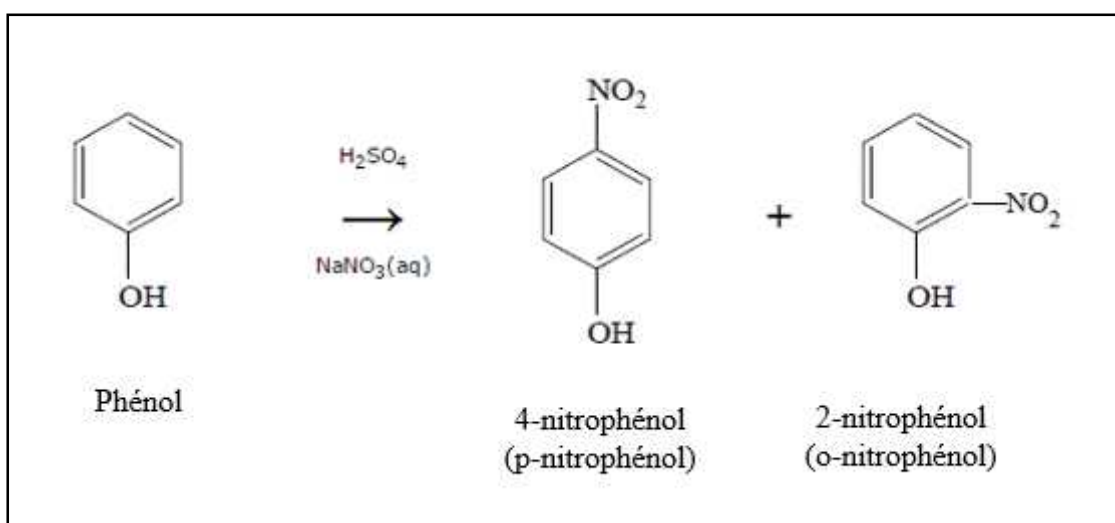
### III.4 SYNTHÈSE CHIMIQUE :

#### ➤ Principe de synthèse :

Le paracétamol est synthétisé en trois étapes à partir du phénol : [12]

- **Etape 01 : Nitration de phénol :**

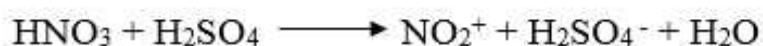
Le phénol réagit avec le nitrate de sodium en présence de l'acide sulfurique, pour donner un mélange d'isomères de nitrophénol. [12]



On ajoute le nitrate de sodium NaNO<sub>3</sub> au concentré d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, selon la réaction suivante :



On rajoute par la suite l'acide sulfurique en excès :



L'ion nitronium attaque le cycle benzène pour produire un mélange d'isomères de nitrophénol.

Le groupe fonctionnel hydroxyle OH est cédé pour activer le cycle benzène dans les positions 2 et 4, qui aboutit à la formation de 2-nitrophénol et du 4-nitrophénol.

Les positions 3 et 5 ne sont pas activées, donc il y'aura pas la production du 3-nitrophénol et du 5-nitrophénol. [129]

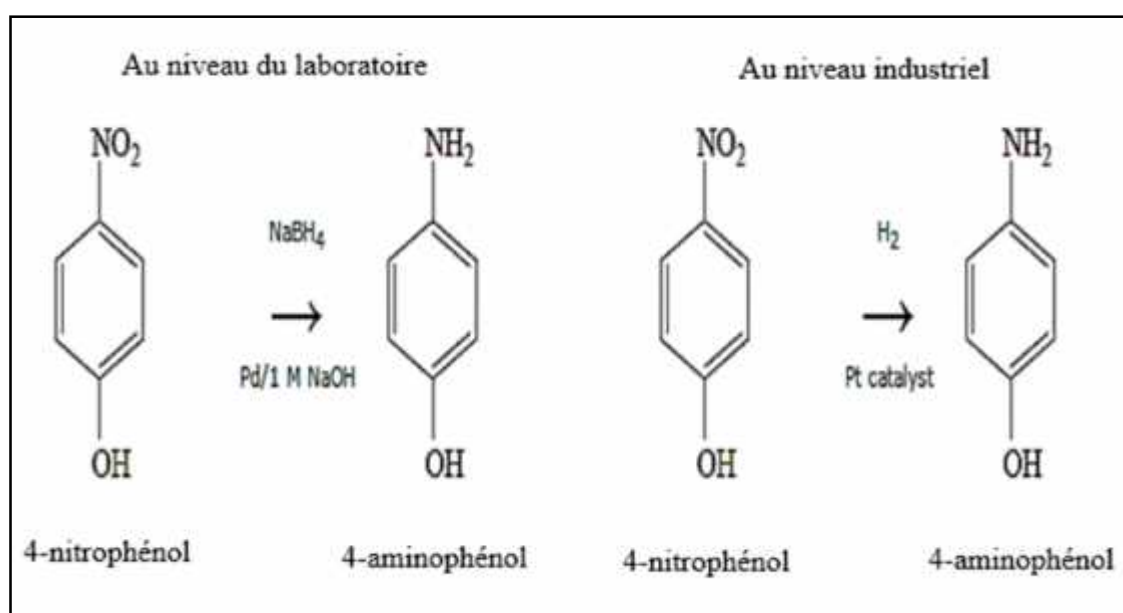
Le 4-nitrophénol peut être séparé du mélange qui contient le 2-nitrophénol, soit par distillation à la vapeur, vu que le 2-nitrophénol forme moins de ponts d'hydrogènes, qui se lient avec l'eau

par rapport au 4-nitrophénol, donc le 2-nitrophénol est plus volatil que le 4-nitrophénol, soit par chromatographie sur colonne, vu que le 2-nitrophénol est moins polaire que le 4-nitrophénol, donc il a moins d'affinité à la silice que le 4-nitrophénol. [129]

- **Etape 02 : Réduction du groupe nitro en groupe amine :**

En chimie de carbone, la réduction se produit si une molécule perd un oxygène ou gagne un hydrogène.

Dans les réactions ci-dessous, l'oxygène est perdu du groupe nitro de 4-nitrophénol et l'hydrogène est ajouté pour former le 4-aminophénol. [12]

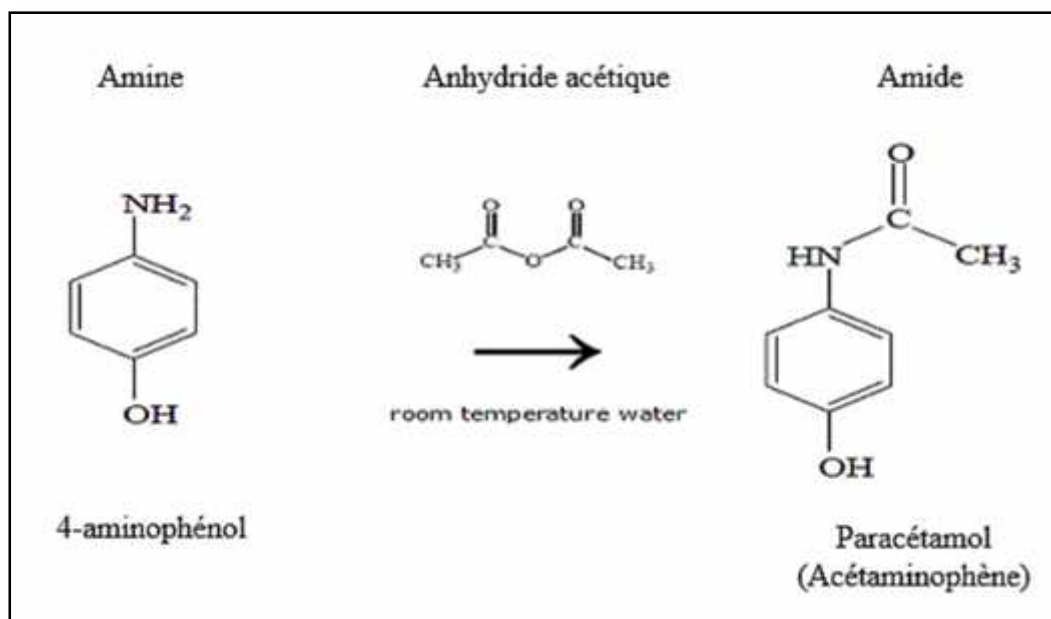


Pour réaliser cette réaction de réduction ; un catalyseur comme le palladium est nécessaire au niveau du laboratoire et le platine dans l'industrie.

Les molécules de 4-nitrophénol sont tenues à la surface du catalyseur avec une faible force d'attraction, qui affaiblit alors les fortes liaisons covalentes dans le groupe nitro les rendant vulnérables pour être attaqué par l'hydrogène. [129]

- **Etape 03 : Formation de l'amide :**

A l'exception des amines tertiaires, les amines subissent des réactions avec l'anhydride pour produire les amides ; le 4-aminophénol est une amine suspendue dans l'eau à température ambiante, réagit avec l'anhydride acétique pour produire un précipité de l'amide de paracétamol selon la réaction suivante : [12]



### III.5 PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES :

Le paracétamol est une poudre cristalline blanche, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éther. Il est stable dans l'eau, mais sa stabilité diminue en milieu acide ou basique, les mélanges de paracétamol sont stables dans des conditions humides ; cependant les comprimés qui contiennent de la codéine ou du stéarate de magnésium se dégradent en diacétyl-p-aminophénol. [21] [122]

Son point de fusion est de 168 à 172 °C et son absorption dans l'ultra-violet (UV) est maximale à 240 nm. [122]

#### ➤ Stabilité et conditions de dégradation :

Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable en solution aqueuse et à l'état sec (sauf en milieu très alcalin), pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage (15°C à 25°C) à l'abri de la lumière. [34] [77]

C'est un acide faible par sa fonction phénol, qui lui confère un pKa de 9,5 à 25°C, il se retrouve sous sa forme ionisée dans l'estomac et l'intestin grêle, ce qui facilitera son absorption à ce niveau. [57]

Le paracétamol placé en milieu humide et surtout lorsqu'il se trouve en solution aqueuse est susceptible de subir une hydrolyse pour former un produit de dégradation primaire, qui est le para-aminophénol (PAP), lui-même susceptible de donner des produits de dégradation secondaires « quinone-imine ». [57]

La vitesse de dégradation du paracétamol, croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. C'est pour cela que sa conservation se fait à l'abri de l'air, afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant. [57]

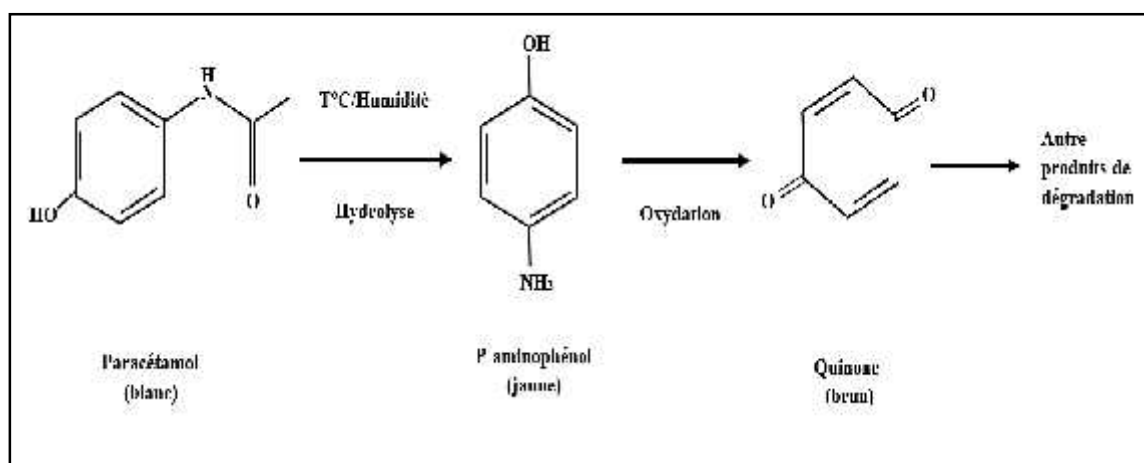
Par ailleurs, l'hydrolyse du paracétamol en solution aqueuse est catalysée à la fois par les acides et les bases ; l'instabilité du paracétamol en solution aqueuse en fonction du pH de la solution a été largement décrite. [76]

La solution aqueuse de paracétamol présente une instabilité qui se traduit par en premier lieu, une hydrolyse. Cette dégradation est minimale à un pH voisin de 6, la demi-vie de dégradation atteignant dans ce cas 21,8 années à 25°C. [61]

L'application de la loi d'Arrhenius à l'aide de la constante de réaction spécifique, conduit à calculer un temps d'environ 19 mois pour observer une baisse de 5 % du titre en paracétamol, d'une solution aqueuse conservée à 25 °C à pH = 6. Indépendamment de l'hydrolyse, la molécule de paracétamol subit un autre type de décomposition par formation d'une quinone-imine, susceptible de se polymériser en donnant naissance à des polymères azotés. [61]

Ces polymères et notamment ceux du N-acétyl-para-benzoquinone-imine, ont été décrits comme étant les métabolites cytotoxiques et hémolytiques du paracétamol. La décomposition de ce métabolite en milieu aqueux est encore plus complexe et donne naissance au para-benzoquinone et à l'hydroquinone. [46]

Des tests de dégradation forcée (dégradation du paracétamol sous forme de comprimés, placés à 40°C et à 75% en humidité relative pendant 12 semaines) ont permis d'établir l'hypothèse suivante concernant la dégradation du paracétamol en comprimés : [73]



### III.6 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ :

Le paracétamol est un acide organique faible, largement utilisé comme antalgique et antipyrétique et semble être très efficace, s'il est utilisé à des doses thérapeutiques normales. [128] [49]

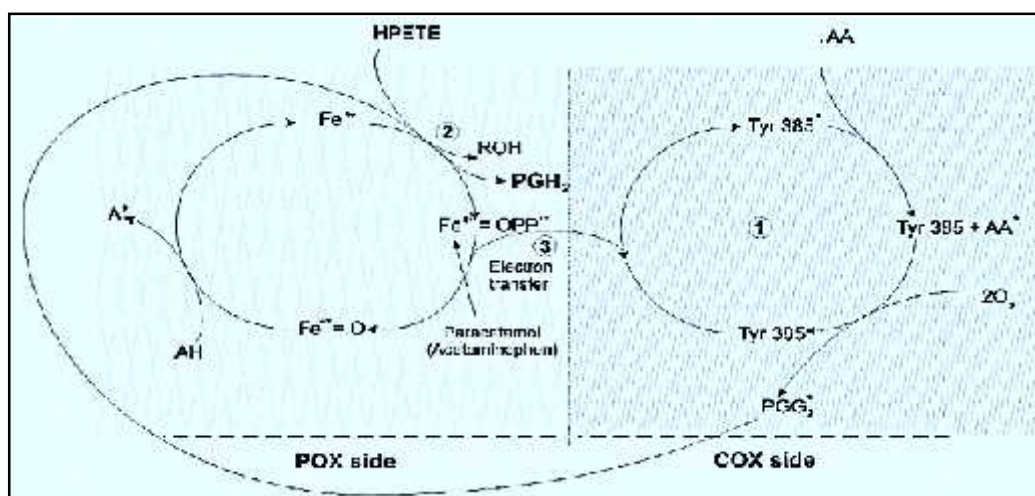
On a suggéré que l'activité antalgique du paracétamol est due à l'inhibition des cyclooxygénases, responsables de la synthèse des prostaglandines.

La prostaglandine endoperoxyde synthase (PGES) est constituée de deux parties : la cyclooxygénase (COX) et l'hydroperoxydase (POX). [128] [49]

C'est une enzyme bifonctionnelle, responsable du métabolisme de l'acide arachidonique (AA) en prostaglandine  $H_2$ , cette réaction se fait en deux étapes :

- **Première étape :** Elle se déroule au niveau de la partie COX où se produit une oxydation de l'acide arachidonique en prostaglandines  $G_2$ , cette réaction dépend de la présence du radical tyrosine 385 qui est généré dans la partie POX de l'enzyme, par un cation ferryl protoporphyrine IX ( $Fe^{+4}$ ).
- **Deuxième étape :** Au niveau de la partie POX, les prostaglandines  $G_2$  formées vont subir une réduction en prostaglandines  $H_2$ . [128] [49]

Le paracétamol réduit le cation de fer  $Fe^{+4}$  en transférant l'hydrogène de l'oxygène phénolique, ce qui contribue à une quantité inférieure de tyrosine 385, qui est nécessaire pour le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines  $G_2$ , dans la partie COX de la prostaglandine endoperoxyde synthase, donc on aura l'absence des prostaglandines génératrices de douleur et fièvre. (Figure 11) [128] [49]



**Figure 11 :** Rôle du paracétamol dans l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. [49]

## III.7 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES :

### III.7.1 PHARMACOCINÉTIQUES :

#### III.7.1.1 ABSORPTION :

##### ➤ Par voie orale :

Le paracétamol porteur d'une fonction phénolique libre se comporte comme un acide organique faible ( $pK_a = 9.5$ ), peu dissocié au pH physiologique et faiblement liposoluble. La résorption digestive s'effectue par diffusion passive dans l'intestin grêle. Cette latence est prolongée lorsque la vidange gastrique est retardée par : [18] [80] [91]

- La prise d'aliments ;
- La prise de médicaments atropiniques ou morphiniques ;
- Le sommeil.

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. [9]

Il est partiellement inactivé lors du premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique est d'environ 80 % et atteint les 90 % pour les formes solubles effervescentes. Elle serait indépendante de la posologie dans l'échelle thérapeutique. Une réduction de cette biodisponibilité par induction enzymatique a été montrée chez des sujets épileptiques traités par le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine. [13]

##### ➤ Par voie rectale :

La résorption par voie rectale est légèrement plus lente, irrégulière, variable d'un enfant à un autre, d'une prise à une autre chez un même enfant, et selon la taille et la nature des excipients et des suppositoires. La biodisponibilité est comparable à celle de la voie orale pour une même posologie. [13]

Elle est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine à celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée. [37]

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration. [37]

➤ **Par voie intraveineuse :**

Le paracétamol peut s'administrer en perfusion intraveineuse de 15 min, soit sous forme d'une pro-drogue : le propacétamol, soit sous forme de paracétamol. Le propacétamol sous l'effet des estérases plasmatiques libère du paracétamol à raison de 500 mg de paracétamol pour 1 g de propacétamol. [13]

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 10 à 15 min après perfusion intraveineuse. [13]

### **III.7.1.2 DISTRIBUTION :**

Le paracétamol se distribue pratiquement dans tous les tissus de l'organisme, les graisses exceptées. [62]

À concentrations thérapeutiques ; il ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatiques, par contre à concentrations toxiques ; une fixation modérée de 15 à 20 % a été rapportée. [62]

La concentration dans les tissus est comparable à celle du plasma ; elle est plus élevée au niveau hépatique et dans la partie médullaire du rein. [62]

Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique. Il traverse ainsi la barrière foeto-placentaire, grâce à sa faible masse moléculaire et passe dans le lait maternel. Toutefois, les quantités excrétées dans le lait sont inférieures à 2 % de la quantité ingérée, c'est pour cela que le paracétamol n'est pas déconseillé au cours de l'allaitement, il est aussi retrouvé dans la salive ; une fraction de 1,21 par rapport aux taux plasmatiques. [88] [43]

Selon les études pharmacocinétiques, la distribution peut être représentée par un modèle ouvert à deux compartiments ; le compartiment central à un volume apparent de 0.5 l / Kg pour une demi-vie de 3 à 19 minutes, l'équilibre avec le compartiment périphérique est donc très rapidement atteint. [13]

Le volume total apparent de distribution est d'environ 0.9 l / Kg. [13]

### III.7.1.3 BIOTRANSFORMATION :

Le paracétamol est presque entièrement métabolisé par le foie et dans une moindre mesure par le rein. [13]

Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme du paracétamol, sous l'influence du système enzymatique microsomial sont : [73] [35]

- **La glycoconjugaion** ; qui représente 50 % du métabolisme ;
- **La sulfoconjugaion** (sulfatation) ; qui représente 20 à 40 % du métabolisme.

Chez l'enfant, la glycoconjugaion est immature, la biotransformation se fait donc essentiellement par sulfoconjugaion. Par contre, chez le sujet âgé la capacité de conjugaion n'est pas modifiée. [13]

Cette conjugaion s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glycuronique ou l'acide sulfurique ; les métabolites ainsi formés sont les dérivés glycoconjugués et sulfoconjugués. En raison de la biodisponibilité en ions sulfate, la formation du dérivé sulfoconjugué est initialement très importante et s'atténue rapidement. La sulfoconjugaion est saturée pour une posologie à peine supérieure à la posologie thérapeutique. En cas de surdosage, la proportion relative du paracétamol sulfoconjugué est réduite au profit du dérivé glycoconjugué. [13]

Une autre forme mineure moins de 5 % (désacétylation et N-hydroxylation) catalysée par le cytochrome P-450 (CYP2E1, CYP1A2 et CYP2D6), conduit à la formation d'un métabolite instable hautement réactif qui est le N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI), dont l'accumulation est responsable de nécrose centrolobulaire hépatique, ce dernier rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines, après conjugaion à la cystéine et à l'acide mercapturique lors de l'utilisation du paracétamol à des doses thérapeutiques. (Figure 12) [66] [75]

Le taux de production de NAPQI dépend fortement du polymorphisme génétique du gène CYP2D6. Ainsi, les individus peuvent être classés comme « rapides », « ultra-rapides » et « pauvres » métaboliseurs (producteurs de NAPQI), en fonction de leur niveau d'expression du gène CYP2D6. [52]

Nous relèverons aussi que deux familles de produits interférents dans le métabolisme du paracétamol : les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques. [18]



Une troisième catégorie interfère par un phénomène de compétition aux conjugaisons ; il s'agit entre autres de l'Oxazépam pour la glycoconjugaison et de l'acide ascorbique à forte dose pour la sulfoconjugaison. [18]

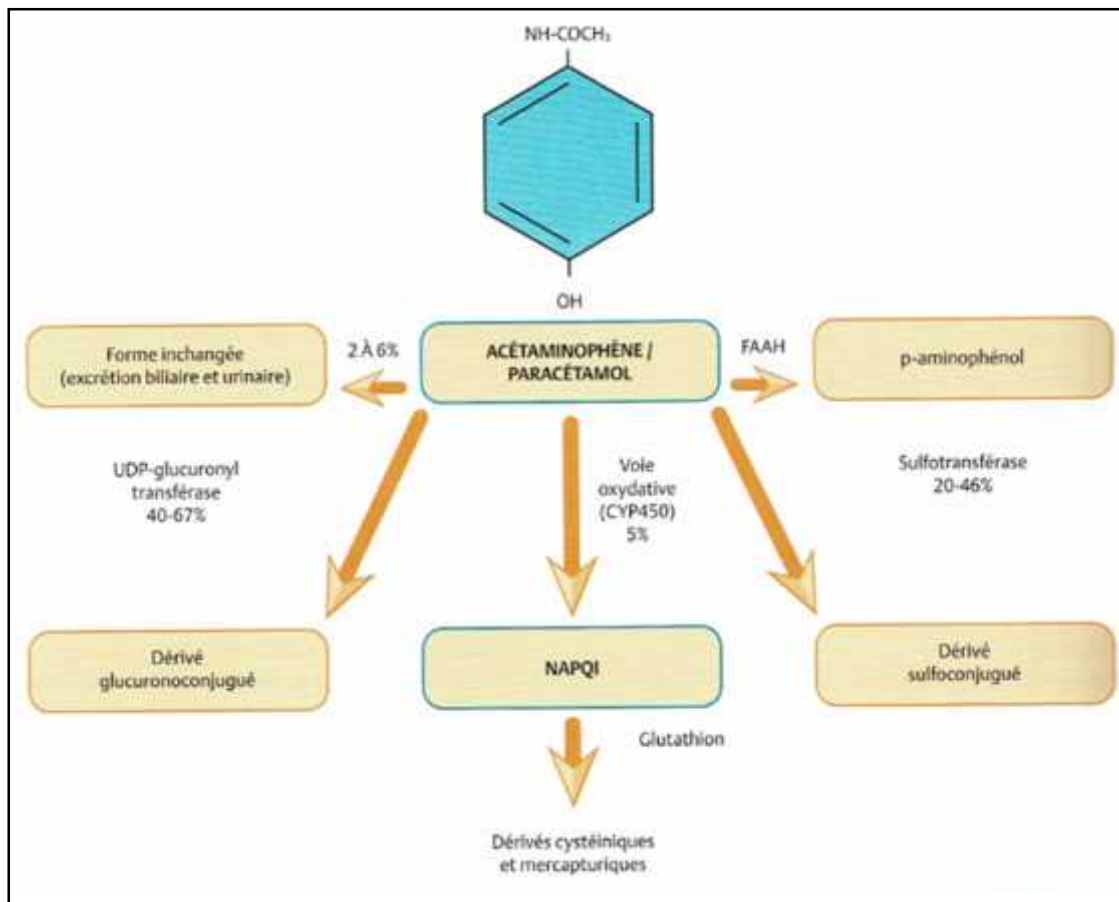


Figure 12 : Biotransformation du paracétamol. [3]

### III.7.1.4 ELIMINATION :

L'élimination des métabolites du paracétamol est essentiellement urinaire à savoir : [13]

- Moins de 5 % du paracétamol sous forme inchangée ;
- 47 % à 62 % sous forme de métabolites glycuronides et 25 % à 36 % sous forme de métabolites sulfates par ultrafiltration et sécrétion active ;
- 5 à 8 % sous formes de cystéine et des métabolites de l'acide mercapturique. (Figure 13)

La demi-vie d'élimination du paracétamol administré par voie rectale est près de deux fois supérieure à celle obtenue par une prise orale qui est de 2 heures. [86]

Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques pour les voies orales et intraveineuses.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux métabolites conjugués est augmentée, tandis que la demi-vie plasmatique du paracétamol reste inchangée. [94]

La clairance rénale moyenne chez des sujets sains recevant 20 mg / kg de paracétamol est de 13 ml / min. Il confirme par ailleurs que cette valeur augmente avec la vitesse du flux urinaire, mais qu'elle ne dépend pas de son pH. [94]

En fait, la clairance moyenne des conjugués diminue avec l'augmentation de leur concentration plasmatique. Dans l'ordre, elle est de 166 et 130 ml / min pour les sulfoconjugués et glycuconjugués, c'est une élimination rapide totalement indépendante du pH et de la vitesse du flux urinaire. [94]

En cas d'insuffisance rénale sévère, la clairance de la créatinine sera inférieure à 10 ml/min, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. [12]

La vitesse d'élimination du paracétamol est une réaction de premier ordre, dont les constantes sont plus faibles que celles de ses métabolites. Cette vitesse atteint un maximum trois heures après l'administration du paracétamol, mais pour le glycuconjugué ce maximum survient jusqu'à 6 heures après, ensuite la courbe devient linéaire. [12]

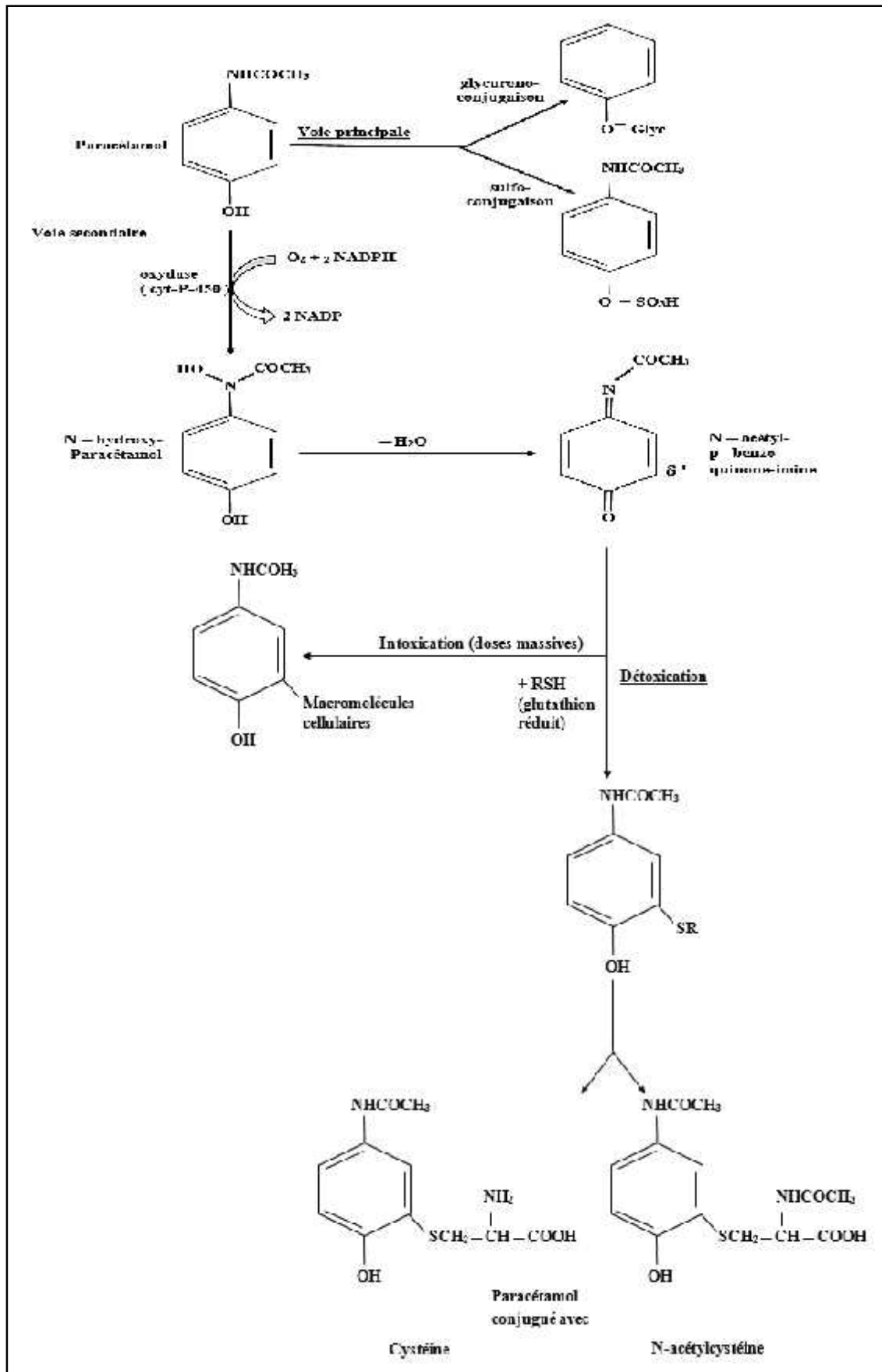


Figure 13 : Schéma du métabolisme et d'élimination du paracétamol. [13]

## III.8 PHARMACODYNAMIE :

### III.8.1 MÉCANISME D'ACTION :

Bien que le paracétamol a été découvert il y a 100 ans et largement utilisé dans la médecine pratique, son mécanisme d'action n'a pas été élucidé jusqu'à présent, mais il implique une inhibition centrale de la synthèse des prostaglandines (effet antalgique), et de l'effet des pyrogènes endogènes au niveau des centres thermorégulateurs hypothalamiques (effet antipyrétique). [71] [123]

Il a des propriétés antalgiques et antipyrétiques mais il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire. Lorsqu'il est appliqué dans doses recommandées, il n'induit pas d'effets secondaires gastro-intestinaux. [99]

Ainsi, au fil des années, plusieurs hypothèses ont été discutées concernant le mécanisme d'action et les cibles pharmacologiques du paracétamol : [11]

#### ➤ **Première hypothèse :**

La famille des enzymes COX sont responsables du métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandine, une molécule instable qui est à son tour convertie en d'autres composés inflammatoires impliqués dans le processus de douleur et de la fièvre. [99]

Certains auteurs pensent que le paracétamol possède une activité inhibitrice des cyclo-oxygénases (COX) hypothalamiques ; étant donné que le SNC est le site principal de son effet antalgique.

L'effet antipyrétique du paracétamol est dû à l'inhibition des COX dans le cerveau, à condition que la concentration ambiante des peroxydes reste faible. [32] [70]

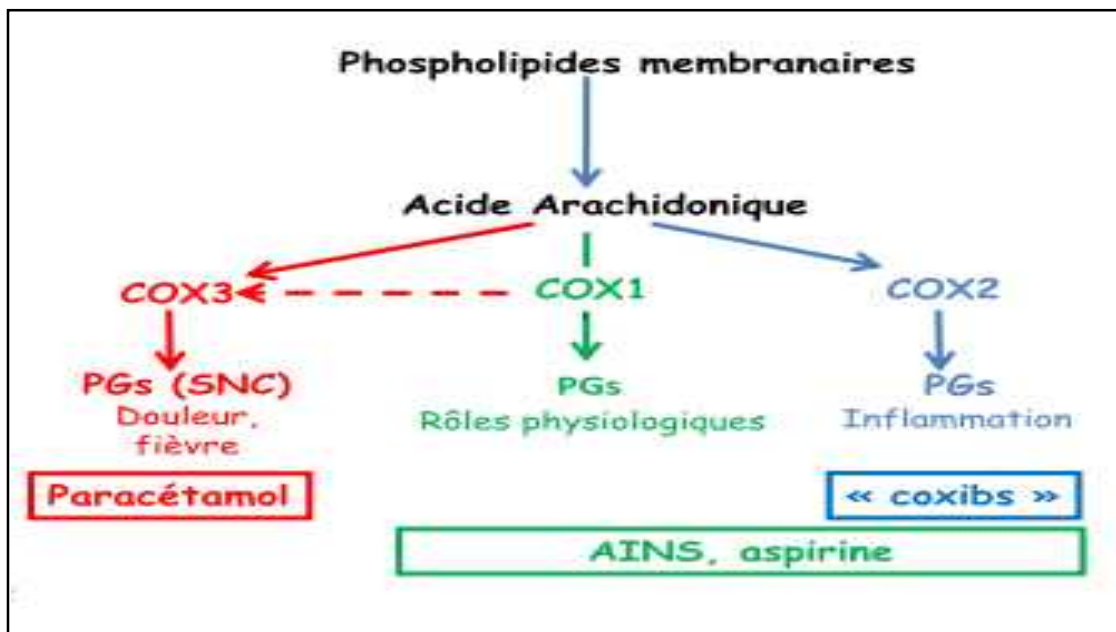
D'autres auteurs pensent que le paracétamol bloque la cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2 où la concentration des peroxydes est diminuée. En effet, une élévation de la concentration des peroxydes augmentera l'oxydation du paracétamol ce qui inhibera son action. Une telle inhibition dépendant du peroxyde de la COX pourrait expliquer pourquoi le paracétamol n'est pas actif sur les sites d'inflammation où la concentration des peroxydes est élevée, tout en étant actif dans le cerveau où la concentration des peroxydes est très basse. [24]

C'est un faible inhibiteur des COX-1 et COX-2, alors il est préféré par rapport aux autres antalgiques non opioïdes pour les patients atteints de troubles sanguins. [83]

➤ **Deuxième hypothèse :**

Des études récentes suggèrent que le paracétamol inhibe une isoforme particulière des COX appelée COX-3 présente au niveau du SNC, réduisant ainsi le niveau de la prostaglandine E2. (Figure 14) [44] [60]

Il faut aussi noter que l'expression de la COX-3 chez l'homme demeure incertaine. [107]



**Figure 14 :** Les différentes isoformes des COX et leurs molécules inhibitrices correspondantes. [74]

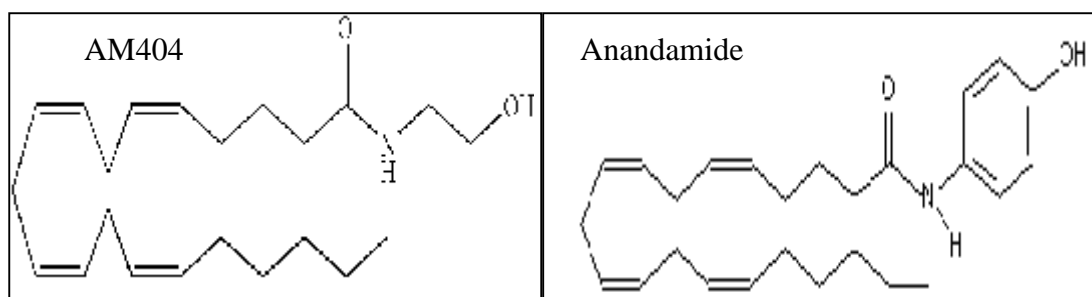
D'autres ont émis l'hypothèse, que le paracétamol n'a aucune affinité pour le site actif des COX, mais bloque plutôt leur activité en réduisant la conversion de la forme oxydée active des enzymes à une forme inactive ; cela expliquerait, pourquoi le paracétamol est plus efficace dans les conditions où la concentration en peroxyde est faible. [79]

➤ **Troisième hypothèse :**

Un mécanisme d'action sérotoninergique central est suspecté depuis quelques temps, pour expliquer l'activité antalgique et antipyrétique du paracétamol. Ce dernier potentialiserait l'effet des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière, exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies de la douleur. [40] [104]

➤ **Quatrième hypothèse :**

Un autre mécanisme d'action proposé plus récemment pour le paracétamol, repose sur la découverte de l'un de ses métabolites hépatiques : le para-aminophénol, qui en se conjuguant à l'acide arachidonique sous l'effet de la Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) au niveau central, donne naissance au composé AM404. Parmi les effets multiples de ce dernier, l'inhibition de l'absorption des endocannabinoïdes centraux tel que l'anandamide, par blocage de leur récepteurs CB1, car l'absorption de ces derniers a pour conséquence l'activation des récepteurs de la douleur. (Figure 15) [11]



**Figure 15 :** Comparaison entre la structure chimique du métabolite du paracétamol AM404 et l'anandamide. [11]

En outre, l'AM404 inhibe les canaux sodiques tout comme la lidocaïne et la procaïne, ainsi certains auteurs pensent que l'action du paracétamol se rapproche des mécanismes d'action de ces composés. [105]

➤ **Cinquième hypothèse :**

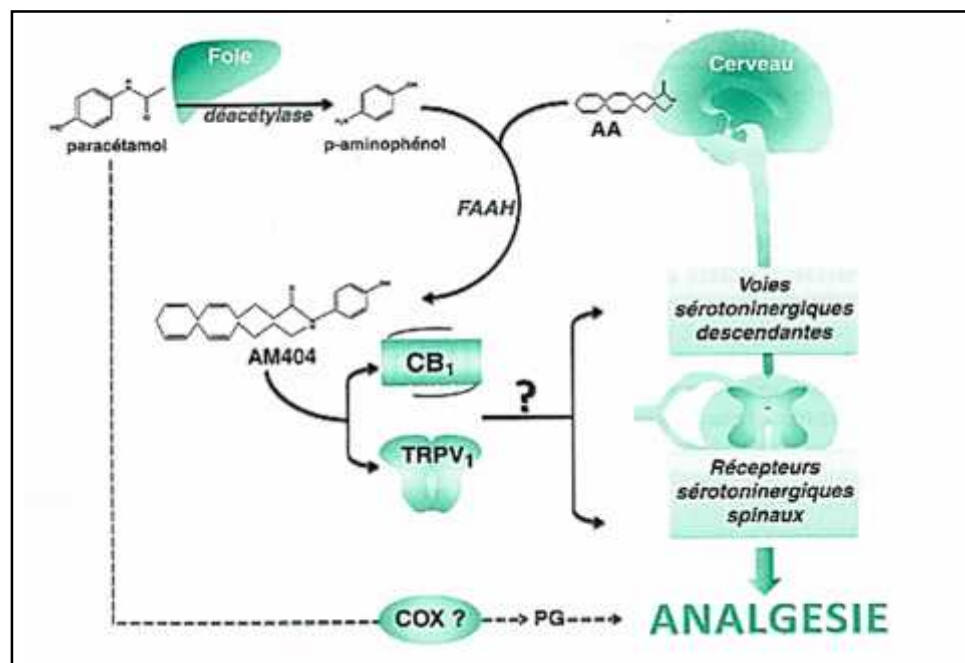
L'AM404 se comporte comme les lipoaminoacides et serait capable d'activer un autre type de récepteurs TRPV-1, présents dans la substance grise et largement impliqués dans la nociception. [105]

➤ **Sixième hypothèse :**

Le paracétamol pourrait agir en limitant la libération de Béta-endorphines. Il possède par ailleurs des propriétés antioxydantes qui pourraient être à l'origine d'une réduction de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), d'une diminution du risque cardiovasculaire et d'un effet préventif sur la cataracte. Les conditions de l'exploitation clinique de ces propriétés restent toutefois à établir. [94] [82]

Le paracétamol agit à tous les niveaux de stimulation de la douleur, par les récepteurs tissulaires, à travers la moelle épinière, jusqu'au thalamus où les sensations de douleur sont exprimées. Le mécanisme d'action antalgique du paracétamol est complexe. Les possibilités évoquées sont toujours prises en considération, affectant à la fois les voies périphériques (inhibition de l'activité COX) et centrales (COX, voies sérotoninergiques et cannabinoïdes) ainsi que les processus anti nociceptifs et le mécanisme redox. (Figure 16) [72]

Toutes ces hypothèses ont été démontrées et vérifiées dans des conditions particulières et peuvent correspondre au véritable mécanisme d'action du paracétamol. Toutefois le mystère de ce mécanisme reste encore à élucider, en termes de site initiateur, de séquence neuronale et d'extrapolation de son effet antipyrétique. [11]



**Figure 16 :** Schéma général sur les mécanismes d'action supposés du paracétamol. [11]

### III.8.2 EFFETS PHARMACOLOGIQUES DU PARACÉTAMOL :

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique sans effets anti inflammatoire avec l'avantage d'une excellente tolérance, en particulier digestive, autorisant son emploi en première intention notamment chez l'enfant, la femme enceinte ou qui allaite et aussi en cas d'ulcère gastroduodéal, ou d'autres lésions du tube digestif. [13]

Il soulage les douleurs de type : céphalées, douleurs d'origine musculaire ou articulaire et névralgies car il est très lipophile, pénètre très rapidement dans le cerveau où il inhibe la synthèse des prostaglandines centrales, en agissant sur les récepteurs 5 HT<sub>3</sub> sur le système sérotoninergique central. [13]

Le paracétamol est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires. [13]

Son action antipyrétique provient d'un accroissement de la thermolyse d'origine hypothalamique. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines centrales paraît être le mécanisme responsable. [13]

### III.9 INDICATIONS ET USAGE DU PARACÉTAMOL :

#### III.9.1 INDICATIONS :

Le paracétamol est le substitut par excellence de l'aspirine, en particulier chez les patients où les effets secondaires gastriques dus à ce dernier peuvent être une préoccupation. [13]

En thérapeutique, le paracétamol est utilisé pour ses deux propriétés antalgiques et antipyrétiques. [12]

#### ➤ **Traitement symptomatique de la douleur :**

Le paracétamol est utilisé principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée ; il s'agit d'un antalgique du palier I selon la classification de l'OMS. [96] [98]

Il peut être utilisé en association avec d'autres antalgiques du palier II (codéine, dextropropoxyphène et tramadol) pour les douleurs modérées à intenses, comme il est aussi associé aux antalgiques du palier III pour les douleurs rebelles. [98]

Le paracétamol est très efficace pour les douleurs mineures dues à un rhume, à des infections virales, bactériennes et à une sinusite. Il est recommandé aussi pour soulager les céphalées, les tendinites, les otalgies, les douleurs dentaires, lombaires, musculaires, postopératoires et les



symptômes prémenstruels ; il est cependant moins efficace sur les douleurs viscérales et inflammatoires. [15]

➤ **Traitement symptomatique de la fièvre :**

La fièvre est un symptôme observé au cours de plusieurs pathologies infectieuses et inflammatoires ; elle peut occasionner des convulsions hyperthermiques, que le paracétamol préviendrait fort bien en particulier chez l'enfant. [96]

Il est utilisé en traitement symptomatique de la fièvre et constitue l'antipyrétique de première intention, mais son efficacité n'est réelle qu'en complément du traitement étiologique de l'hyperthermie. [96]

### III.9.2 MODE D'ADMINISTRATION, POSOLOGIE ET TOLÉRANCE :

Les doses sont adaptées en fonction du poids et l'âge du patient :

➤ **Chez l'enfant :**

La bonne tolérance fait du paracétamol chez cette population l'antalgique non opioïde le plus sûr, par voie orale ou rectale la dose recommandée est de 60 mg / kg / jour à répartir entre 4 à 6 prises, soit 15 mg / kg toutes les 6 heures et 10 mg / kg toutes les 4 heures.

La dose maximale ne doit pas dépasser 80 mg / kg / jour pour un enfant de moins de 37 kg. [96]

➤ **Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans :**

Par voie orale, la dose recommandée par prise est de 500 mg à 1 g renouvelée à raison de 3 g par jour, en respectant un intervalle de 4 heures entre chaque prise ; toutefois la dose maximale peut être de 4 g par jour sous réserve d'un avis médical. [96]

Il est important de souligner que certaines situations nécessitent une surveillance particulière :

- **En cas d'insuffisance rénale sévère** ; il est recommandé d'espacer les prises unitaires de 8 heures au minimum, de ne pas dépasser une posologie quotidienne de 3 g et ce en raison de l'élimination rénale prédominante. [9]
- **En cas d'hépatopathie chronique, sans insuffisance hépatocellulaire sévère** ; on limitera les prises à 2 ou 3 g par jour. [9]
- **En cas d'alcoolisme chronique** et une consommation thérapeutique du paracétamol ; il y'a risque d'atteinte hépatique sévère. [95]

- **En cas de malnutrition chronique ou déshydratation** ; la dose à ne pas dépasser est de 3g par jour. [111]

Le propacétamol ( Pro-Dafalgan<sup>®</sup>) est un précurseur du paracétamol (forme exclusivement injectable), c'est un ester d'acide aminé qui possède une fonction alcool et un groupement N,N-diéthylglycine.

1 g de Pro-Dafalgan<sup>®</sup> contient 572 mg de paracétamol ; l'intérêt de cette estérification est de permettre la solubilisation du paracétamol dans l'eau pour préparation injectable. [13]

Le produit est mis en solution extemporanément et ne doit pas être mélangé au flacon de perfusion, afin d'éviter une hydrolyse précoce et une précipitation. [85] [13]

L'hydrolyse de 1 gramme de propacétamol conduit à la libération d'environ 500 mg de paracétamol. [85]

### III.9.3 EFFETS INDÉSIRABLES :

Le paracétamol entraîne peu d'effets indésirables à dose thérapeutique, quelques cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire et rash cutané ont été rapportés, leur survenue nécessitent l'arrêt définitif de ce médicament. [13]

Malgré l'existence d'anticorps IgE spécifiques au paracétamol, peu de réactions anaphylactoïdes sont rapportées dans le monde entier et elles ne peuvent être considérées comme significatives. [48]

De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés et liés à la présence de parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle, d'éthyle et de propyle), il se produit une urticaire. [9]

Les injections par voie intramusculaire sont très douloureuses, alors il vaut mieux faire une perfusion intraveineuse uniquement. [30]

L'hépatite aiguë cytolytique a été rapportée chez des sujets alcooliques avec un probable déficit en glutathion, entraînant une nécrose hépatique, mais la plupart des cas pourraient être dus à un surdosage. La consommation prolongée du paracétamol peut induire une néphropathie. [95] [65]

### III.9.4 CONTRE-INDICATIONS :

➤ **Les contre-indications absolues sont :**

- L'hypersensibilité au paracétamol qui est rare ;
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère, qui entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination du paracétamol ;
- La porphyrie. [8]

➤ **Les contre-indications relatives sont :**

- La phénylcétonurie due à l'aspartame contenu dans certaines formes commerciales.[51]

### III.9.5 GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Les études effectuées sur l'animal ainsi que les résultats des études épidémiologiques, semblent exclure un effet malformatif, tératogène ou fœtotoxique particulier du paracétamol, donc dans les conditions normales d'utilisation, le paracétamol peut être prescrit pendant toute la grossesse. [9]

Le paracétamol passe dans le lait maternel, mais la quantité excrétée est inférieure à 2 % de la quantité ingérée, alors l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.[9]

### III.10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Le paracétamol potentialise l'effet de la warfarine qui est un anticoagulant oral, s'il est pris à plus de 2 g par jour pendant au moins 4 jours, un contrôle régulier par l'INR devra donc être associé, la posologie des anticoagulants doit être adaptée pendant le traitement par le paracétamol et ainsi qu'à l'arrêt de celui-ci. [1] [42]

Les estroprogestatifs augmentent l'élimination du paracétamol sans conséquences cliniques établies. [23]

L'exénatide et le liraglutide qui sont des hypoglycémisants ralentissent la vidange gastrique, et réduisent la biodisponibilité du paracétamol. [23]

La probénécide qui est un uricosurique diminue l'élimination du paracétamol, provoquant son accumulation et augmentation de ses effets dose-dépendants, notamment ses effets indésirables hépatiques. [23]

Autres interactions médicamenteuses sont présentées dans le tableau 4. [23]

**Tableau 4** : Médicaments interagissant avec le paracétamol. [23]

MÉDIACMENT	EFFET INDUIT
Propranolol (bétabloquant)	Diminution de la clairance du paracétamol
Colestyramine (hypocholestérolémiant)	Diminution de l'effet du paracétamol
Mifépristone (stéroïde synthétique)	Augmentation des douleurs obstétricales
Sulfinpyrazone (uricosurique)	Diminution de l'effet du paracétamol
Zidovudine (antirétroviral)	Neutropénie

Le métabolisme du paracétamol est accéléré par les inducteurs enzymatiques, la quantité de métabolite toxique produite augmente, et des atteintes hépatiques ont été observées avec des doses inférieures au seuil habituellement admis. Les principaux inducteurs enzymatiques sont présentés dans le tableau 5. [28]

**Tableau 5** : Les inducteurs enzymatiques interagissant avec le paracétamol. [28]

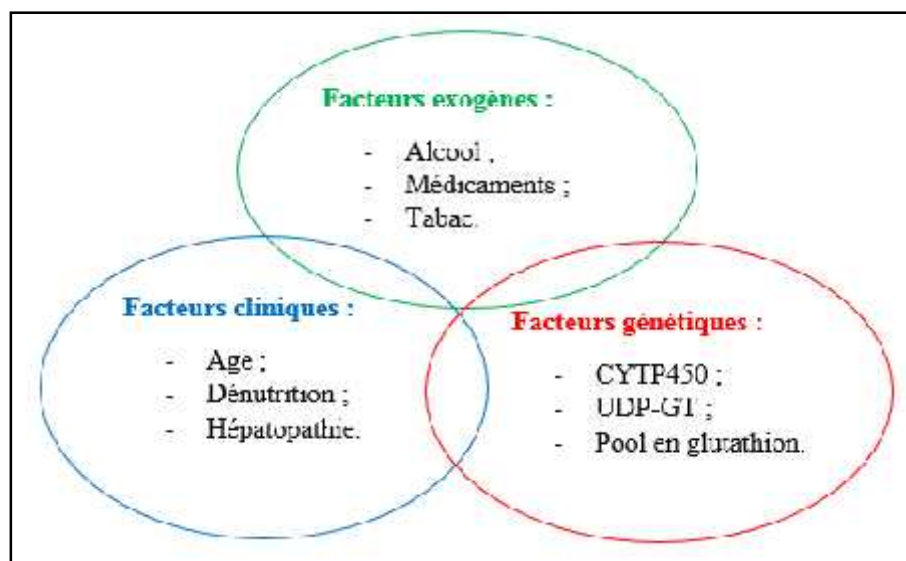
CLASSE THÉRAPEUTIQUE	MÉDICAMENT
Antiépileptique	Carbamazépine, Phénobarbital
Antibactérien	Rifabutine, Rifampicine
Antidépresseur	Millepertuis
Psychostimulant	Modafinil
Anticancéreux	Vémurafinib
Antifongique	Griséofulvine
Antiparasitaire	Pipéraquine
Antiémétique	Aprépitant et son précurseur le fosparépitant

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2E1 du cytochrome P450 diminuent le métabolisme du paracétamol, et cause son accumulation lorsque l'inhibiteur est arrêté ; une grande quantité du métabolite hépatique toxique se forme avec parfois des atteintes hépatiques, et on retrouve dans cette catégorie :

- Un antirétroviral : le ritonavir ;
- Un antituberculeux : l'isoniazide ;
- Un médicament à effet dit antabuse : le disulfirame. [28]

### III.11 TOXICITÉ DU PARACÉTAMOL :

Le paracétamol est l'un des antalgiques et antipyrétiques les plus couramment utilisés. Il présente un profil d'innocuité excellent, lorsqu'il est administré à des doses appropriées, mais une hépatotoxicité peut survenir après un surdosage, et même lorsqu'il est pris à dose thérapeutique dans des états d'alcoolisme chronique, dénutrition et infection par l'hépatite C ou le sida, qui font tous baisser le taux de glutathion. (Figure 17) [109] [3]



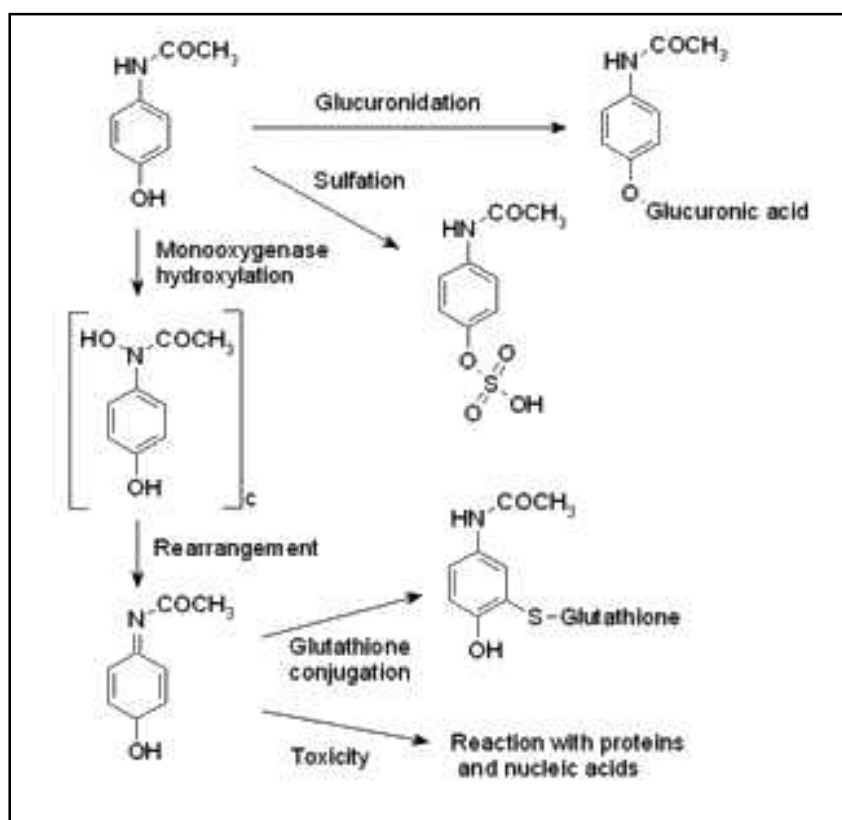
**Figure 17 :** Facteurs de risque d'hépatotoxicité du paracétamol. [3]

Après prise du paracétamol, le médicament est bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, atteignant une concentration plasmatique maximale dans les 30 à 60 minutes. [64]

Le médicament est métabolisé dans le foie, dont 80 % de la dose subit une conjugaison du glycuronide et sulfate, alors que 20 % subit une hydroxylation catalysée par le cytochrome P450 pour former un produit oxydant hautement réactif, le N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI) qui se conjugue avec le glutathion réduit (GSH), pour former l'acide mercapturique éliminé par la suite dans les urines. [64]

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfoconjugaison et glycoconjugaison sont saturés. Ainsi, la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du cytochrome P450, qui aboutit inévitablement à la formation de NAPQI en excès. [64]

Ce composé toxique va épuiser tous les stocks de glutathion de l'organisme. Le procédé de détoxification est dépassé, le NAPQI va s'accumuler et sa toxicité hépatique se manifeste sous forme d'une cytolyse hépatique, par atteinte mitochondriale principalement. (Figure 18) [64]



**Figure 18** : Métabolisme du paracétamol [13]

L'hépatotoxicité s'accroît généralement lorsque les réserves en glutathion réduit tombent à moins de 30 % de la normale, le NAPQI étant un produit actif ; il exerce des effets hépatotoxiques et provoque une nécrose tubulaire rénale, en réagissant avec les aspects nucléophiles des cellules. [109]

Le mécanisme de la lésion cellulaire est l'alkylation des protéines, en particulier mitochondriales et formation d'espèces réactives oxygénées et azotées. [56]

Diverses études sur les modèles humains et animaux ont montré que le surdosage en paracétamol, peut entraîner un dysfonctionnement rénal ; une insuffisance rénale se produit chez environ 1 à 2 % des patients, surtout les enfants. Les dommages rénaux sont habituellement sous forme de nécrose tubulaire aiguë. [9]

Les signes cliniques ne se manifestent que 24 à 48 heures après une ingestion aiguë. Par conséquent, pour identifier un patient qui peut être à risque d'hépatotoxicité, le clinicien doit déterminer le moment d'ingestion et la quantité du paracétamol ingérée, pour qu'il puisse faire une analyse toxicologique, comportant plusieurs examens d'identification et dosage du paracétamol, l'interprétation de la paracétamolémie se fait à l'aide du nomogramme de *Prescott*. (Figure 19) [56]

➤ **Nomogramme de Prescott :**

On effectue deux prélèvements à 4 h d'intervalle, qui vont permettre une évaluation de la cinétique et de la valeur pronostic de l'activité hépatique. [56]

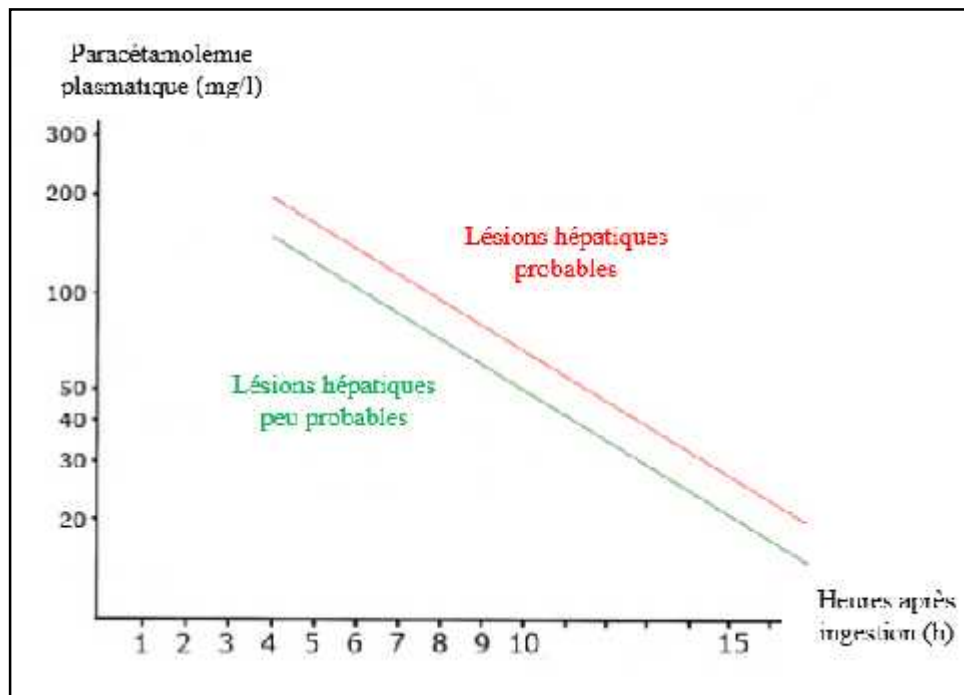
Pour tracer ce nomogramme, il faut que ces conditions soient réunies :

- Pas d'interprétation avant 4 h et après 15 h ;
- Le moment de l'ingestion doit être connu ;
- Une prise unique ;
- Absence des facteurs de risque (l'hépatite, l'alcoolisme et la malnutrition). [56]

➤ **Interprétation :**

- Le risque d'hépatite est très probable, si la concentration sanguine est  $\geq 200$  mg / l à 4 h et  $> 30$  mg / l à 15 h.
- Le risque est incertain, si la concentration sanguine varie entre 150 à 200 mg / l à 4 h et 25 à 30 mg / l à 15 h.
- Le risque de lésions hépatiques est peu probable, si la concentration sanguine est  $\leq 150$  mg / l à 4 h et  $< 25$  mg / l à 15 h. [56]

Si le moment de prise est inconnu, on fait deux prélèvements de 2 heures d'intervalle, et on mesure la demi-vie d'élimination ; l'allongement de la demi-vie au-delà de 4 heures est un signe d'évolution vers une nécrose hépatocellulaire, si la demi-vie est supérieure à 12 heures la survenue d'une encéphalopathie est probable. [56]



**Figure 19** : Nomogramme de *Prescott*. [56]

La dose toxique minimale du paracétamol pour une seule ingestion, présentant un risque significatif d'hépatotoxicité sévère pour un enfant âgé de 1 à 6 ans est de 150 à 200 mg / kg , et pour un adulte elle est de 7 à 10 g. [56]

Les personnes ayant pris une dose importante du paracétamol passent par plusieurs phases symptomatologiques ; durant la première phase, qui dure environ 24 heures aucun symptôme n'apparaît, ensuite, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales surviennent, puis s'estompent en 48 heures. Les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours : ictère, foie palpable et une élévation des transaminases, qui témoigne d'une hépatite cytolytique qui peut évoluer vers une insuffisance hépatique puis le coma. La mort survient dans 2 à 10 % des cas. [84]

L'objectif de la prise en charge de la toxicité du paracétamol est de prévenir l'hépatotoxicité par une ligne de traitement appropriée, en limitant l'absorption du médicament et en diminuant le taux de NAPQI, grâce à la reconstitution de la réserve en glutathion. [35]

La N-acétylcystéine est l'antidote, elle agit en réparant les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite toxique, soit directement, soit en générant du glutathion réduit au niveau mitochondrial et cytoplasmique. Une transplantation du foie est souvent nécessaire, si les dommages sont sévères et irréversibles. [35]



# CHAPITRE IV

## CHAPITRE IV : LA SYNTHÈSE ORGANIQUE

### IV.1 DÉFINITION :

On appelle synthèse organique la préparation d'une espèce chimique à partir d'autres espèces chimiques, en faisant interagir des réactifs qui au contact forment un mélange réactionnel. Parfois, on doit réaliser une succession de réactions chimiques dans des conditions particulières, pour aboutir au résultat souhaité. [115] [114]

Certaines espèces naturelles peuvent être synthétisées par l'homme. En revanche, il y'a des espèces chimiques qui n'existent pas dans la nature et qui ont été créées par synthèse, elles sont dites : artificielles. [114]

### IV.2 MISE EN ŒUVRE D'UN PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL :

La synthèse d'une espèce chimique nécessite tout d'abord, un mode opératoire ou protocole expérimental détaillé, qui doit décrire avec précision la façon de procéder pour réaliser la synthèse. Le mode opératoire doit comporter :

- Les noms des réactifs à utiliser et les quantités à mettre en réaction ;
- Un solvant ;
- Un catalyseur pour accélérer la réaction ;
- Le type de synthèse : une synthèse à température ambiante ou nécessitant un reflux ou bien une synthèse à pression élevée ;
- Le temps de la réaction ;
- Le montage utilisé ;
- Les opérations à effectuer. [115]

Les réactions de synthèse organique peuvent comporter des risques d'accidents majeurs, du fait de la présence des produits très dangereux. Des incendies, des explosions ou des réactions chimiques incontrôlées sont susceptibles d'avoir de graves répercussions, sur le manipulateur et même sur l'environnement. [16]

Les mesures à prendre pour assurer la sécurité peuvent être extrêmement complexes, il faut tenir compte de la dynamique des réactions chimiques, des propriétés des matières très dangereuses, de la conception, du fonctionnement et de la maintenance des installations, de la formation du personnel et de la préparation des plans d'urgence. Toutes ces mesures ainsi que les consignes de sécurité à suivre, doivent figurer dans le protocole expérimental. [16]

### IV.3 LES ÉTAPES DE LA SYNTHÈSE ORGANIQUE :

La synthèse d'une espèce chimique se déroule en quatre étapes :

#### IV.3.1 TRANSFORMATION CHIMIQUE :

Lors de la transformation chimique, les réactifs réagissent ensemble pour donner une ou plusieurs espèces chimiques différentes appelées : produits. [31]

La transformation chimique se déroule en trois temps :

- La préparation du mélange des réactifs s'il y en a plusieurs, dissolution éventuelle dans un solvant et vérification des conditions expérimentales (température, pression, catalyseur...).
- Le déroulement de la transformation pendant lequel les réactifs disparaissent et les produits apparaissent.
- L'arrêt de la transformation qui a lieu dès qu'un des réactifs disparaît, même si les autres réactifs sont encore présents. [130]

Certaines réactions peuvent avoir lieu à froid. [103]

De nombreuses synthèses industrielles sont très lentes à température ambiante, donc une température élevée du milieu réactionnel est nécessaire pour accélérer la réaction, et répondre aux objectifs de rentabilité imposés par le monde de l'industrie, pour cela on effectue une technique qui s'appelle le chauffage à reflux. [113]

#### ➤ Le chauffage à reflux :

- **Principe :**

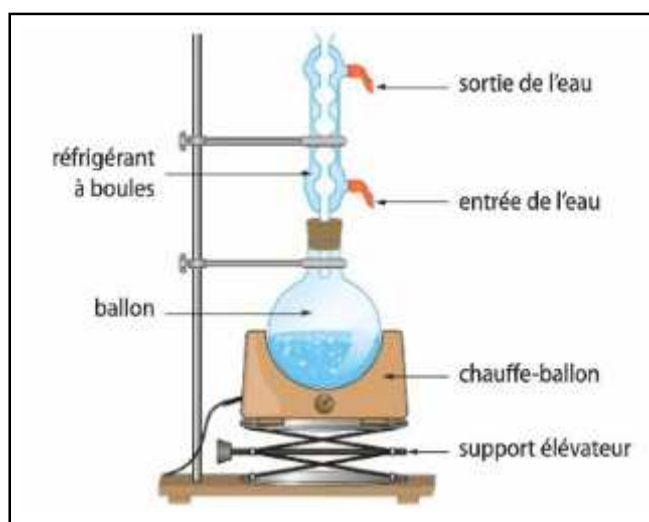
Le chauffage à reflux permet d'accélérer la vitesse des transformations chimiques lors des synthèses, et d'éviter les pertes de matières (réactifs et produits) en condensant les vapeurs formées. [59]

- **Montage :**

Le chauffage à reflux est constitué de (Figure 20) :

- Un réfrigérant à boules qui permet la condensation des vapeurs dégagées. Afin d'augmenter la surface de contact avec les vapeurs, il est préférable d'utiliser un réfrigérant à boules, plutôt qu'un réfrigérant droit. Le haut du réfrigérant ne doit pas être bouché, afin d'éviter une surpression du montage ;

- Un ballon qui contient le mélange réactionnel ;
- Un chauffe-ballon ;
- Un support élévateur qui est un élément de sécurité, il permet de descendre rapidement le chauffe-ballon, afin d'interrompre le chauffage en cas de besoin ;
- Une Pierre ponce mise à l'intérieur du ballon avec le mélange réactionnel, permet de réguler l'ébullition en favorisant la formation de bulles d'air au sein du liquide. [59]



**Figure 20 :** Montage du chauffage à reflux. [59]

Au cours du chauffage, on observe une ébullition du mélange réactionnel, les vapeurs des réactifs, des produits et des solvants se forment et s'élèvent dans le réfrigérant. Les parois du réfrigérant étant maintenues froides à une température très inférieure à celle d'ébullition, permettent de condenser les vapeurs formées, qui vont retomber dans le milieu réactionnel. [58]

### IV.3.2 TRAITEMENT OU ISOLEMENT :

L'isolement consiste à séparer le produit des réactifs n'ayant pas réagi, des éléments secondaires, du catalyseur, du solvant et des sous-produits dus à des réactions parasites. L'isolement conduit au produit brut. [126]

Selon l'état physique du produit à isoler, différentes techniques sont employées :

### IV.3.2.1 FILTRATION :

#### ➤ Principe :

La filtration est une technique de séparation qui permet de séparer un constituant solide, mélangé à un constituant liquide. La filtration n'est donc utile que pour les mélanges hétérogènes liquide-solide. On peut utiliser la filtration dans deux cas :

- Si on veut récupérer le solide et se débarrasser du liquide ;
- Si au contraire, c'est le liquide qu'on veut débarrasser du solide. [120]

#### ➤ Types de filtration :

##### • Filtration par gravité :

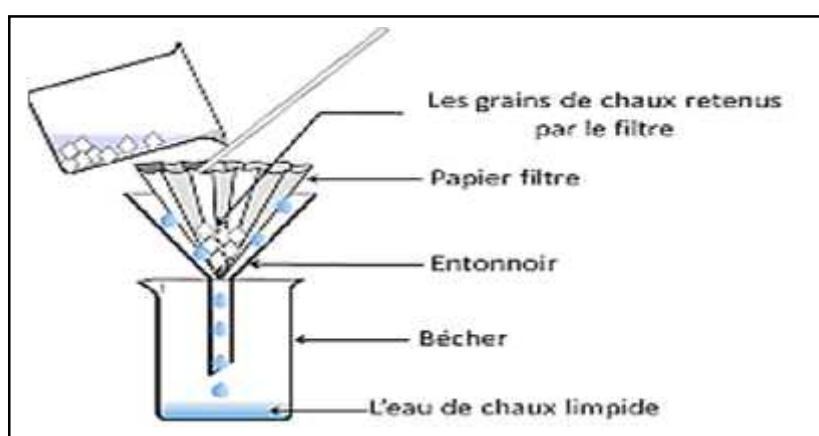
On utilise pour cela des filtres généralement en papier, coniques ou plissés à travers lesquels le liquide s'écoule, sous l'action de son propre poids. [121]

On place le filtre sur un entonnoir maintenu par un anneau métallique. On évite de fixer l'entonnoir avec une pince, la stabilité étant particulièrement subjective. (Figure 21)

Les filtres papier sont classés par porosité ; les filtres dits lents, retiennent les particules très fines, la filtration est alors assez longue, tandis que les filtres dits rapides ont une porosité plus grande. [121]

Il est plus convenable de chauffer l'entonnoir à l'étuve avant la filtration et de maintenir l'ébullition pendant toute la durée de la manipulation. Pour cela, on peut l'entourer d'un fil souple chauffant ou de le mettre dans un bout de bouteille, contenant une solution chaude.

Le mélange hétérogène doit être versé par petites portions dans le fond du filtre, doucement pour éviter que le liquide ne gicle au-dessus du filtre. [121]



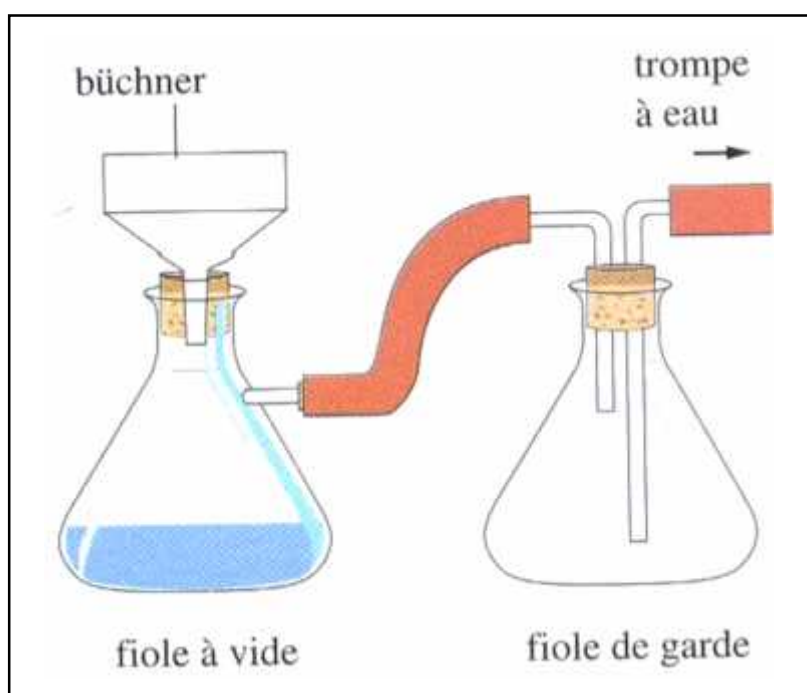
**Figure 21** : Montage de la filtration par gravité. [121]

- **Filtration sous vide :**

On utilise ici la dépression créée par une pompe ou une trompe à eau sous le filtre pour accélérer la filtration. [121]

- ✓ **Montage :**

- Une fiole à vide de volume supérieur à celui du mélange à filtrer, fermement maintenue par une pince ;
- Un joint conique en caoutchouc assurant l'étanchéité entre le filtre et la fiole ;
- Un flacon de garde situé entre la fiole et la trompe à eau, pour empêcher le retour d'eau vers la fiole à vide. (Figure 22) [121]



**Figure 22 :** Montage de la filtration sous vide. [121]

Dans ce genre de filtration, on utilise deux types de filtres :

- **Le filtre de type Büchner :**

En porcelaine, de forme cylindrique avec un tamis à gros trous, on place dessus un filtre circulaire en papier suffisamment grand, pour couvrir la totalité du tamis. [121]

- **Le filtre en verre fritté :**

Il s'agit d'un entonnoir qui contient un disque en verre fritté, de porosité fixe. On utilise ce type de filtre dans des conditions de pH extrêmes où le papier ne résiste pas. Cependant, on ne peut pas utiliser ce type de filtre avec des solutions d'acide fluorhydrique, qui réagit avec la silice du verre. [121]

- **Filtration sous pression :**

La vitesse de filtration est augmentée en exerçant une pression sur le liquide à filtrer, en amont du matériel filtrant, représenté par une membrane filtrante. La filtration sous pression évite le moussage et l'évaporation du solvant ; elle est d'un emploi fréquent dans l'industrie. Ce système de filtration sous pression avec membranes filtrantes, existe également sous forme de cartouches filtrantes (millipores), adaptables sur une seringue pratique pour la filtration des petits volumes de solution. [121]

Au laboratoire, la microfiltration stérilisante à l'aide du dispositif *Swinnex* millipore est une filtration sous pression. Ce dispositif est constitué de deux pièces plastiques, que l'on visse l'une sur l'autre enserrant une membrane filtrante. (Figure 23) [121]



**Figure 23 :** Filtration sous pression. [121]

#### IV.3.2.2 EXTRACTION :

- **Principe :**

L'extraction consiste à isoler une ou plusieurs espèces chimiques de leur milieu d'origine. [53]

- **Extraction par solvant :**

Elle consiste à faire passer par solubilisation, la substance à extraire dans un solvant. Celui-ci peut être de l'eau mais généralement il s'agira d'un solvant organique, comme l'éthanol, le cyclohexane, l'éther de pétrole ou le toluène. Dans l'extraction par solvant, les plantes sont mélangées à un solvant. Les composés à extraire étant emprisonnés dans la cellule par la membrane cellulaire, il faudra donc des solvants capables de la traverser. En plus, il arrive que des traces de solvant soient présentes dans les molécules à extraire ou

bien dans la matière végétale après traitement. L'extraction par un solvant fait intervenir trois étapes :

- **La mise en contact du solvant avec la substance contenant le composé à extraire** : elle peut se faire directement par le solvant d'extraction ou en faisant intervenir d'abord l'eau. On fait alors agir le solvant sur une décoction, une infusion ou une macération ; [53]
- **La décantation** : réalisée à l'aide de l'ampoule à décanter. En fonction de la nature du solvant utilisé et en particulier de sa densité par rapport à celle de l'eau, la phase organique à récupérer se situera au-dessus ou en dessous ;
- **Le séchage et la filtration** : afin d'éliminer le peu d'eau susceptible d'avoir été retenue dans la phase organique, on fait agir un déshydratant. On filtre ensuite pour recueillir que la phase organique exempte d'eau. [53]

Généralement, on évapore le solvant pour récupérer l'extrait seul, il faudra donc que le solvant soit volatil (température d'ébullition faible). Le choix du solvant obéit à certains critères qui sont :

- **L'état physique** : le solvant doit être liquide à la température et à la pression où l'on réalise l'extraction ;
- **La miscibilité** : le solvant doit être non miscible à la phase qui contient initialement le composé à extraire ;
- **La solubilité** : le composé à extraire doit être très soluble dans le solvant ; c'est à dire beaucoup plus soluble dans le solvant que dans le milieu où il se trouve initialement (milieu aqueux en général) ;
- **La densité** : il est nécessaire de connaître ce paramètre, car c'est lui qui détermine si la phase organique contenant le composé à extraire, se trouve au-dessus ou en dessous de la phase aqueuse dans l'ampoule à décanter. [53]

Les solvants d'extraction doivent être aussi :

- Facilement éliminés après extraction et donc avoir un point d'ébullition bas. Ce dernier doit être le plus éloigné possible de celui des produits à extraire ;
- Inertes chimiquement vis-à-vis de la solution à extraire ;
- Peu toxiques que possible. [53]



➤ **Types d'extraction :**

• **Extraction liquide-liquide :**

L'extraction liquide-liquide est l'une des techniques de préparation d'échantillons les plus anciennes. C'est une opération fondamentale de transfert de matière, entre deux phases liquides non miscibles, sans transfert de chaleur. Cette technique permet d'extraire une substance dissoute dans un solvant, à l'aide d'un autre solvant appelé : solvant d'extraction, dans lequel elle est plus soluble. Le solvant initial et le solvant d'extraction ne doivent pas être miscibles. [53]

L'extraction liquide-liquide est réalisée par le contact intime du solvant avec la solution, dans des appareils destinés à mélanger les deux phases (ampoules, colonnes ou mélangeurs). La séparation des phases s'obtient par décantation gravimétrique ou centrifuge. [53]

L'extraction liquide-liquide est la succession de plusieurs étapes :

- **La première étape :** c'est la mise en contact des deux phases. Pour augmenter la surface d'échange, la phase à extraire et la phase d'extraction sont mélangées ;
- **La seconde étape :** consiste à obtenir l'équilibre du système (saturation de la phase d'extraction), qui est régi par les lois de la diffusion et de la solubilité (coefficient de partage) ;
- **La dernière étape :** c'est la séparation des phases (décantation). [53]

L'extraction liquide-liquide est l'une des opérations les plus pratiquées au laboratoire de chimie organique. Elle consiste à transférer un composé d'une phase aqueuse à une phase organique ou inversement, en utilisant pour cela deux solvants (l'un aqueux et l'autre organique), non miscibles mis en contact intime. Il existe deux méthodes :

✓ **Extraction discontinue :**

Elle est réalisée grâce à des ampoules à décanter. Il existe plusieurs modèles d'ampoules à décanter (Figure 24). Celles ayant la tubulure au-dessus du robinet sont les plus utilisées, car elles permettent de mieux visualiser l'interface et donc de mieux séparer les deux phases. [53]



**Figure 24** : Les différents types d'ampoules à décanter. [53]

✓ **Extraction continue :**

Lorsque le produit à isoler est relativement soluble dans la phase à extraire, l'extraction discontinue peut se révéler insuffisante. On peut alors utiliser une méthode d'extraction en continu. Le solvant est recyclé et passe continuellement à travers la solution à extraire. [53]

• **Extraction solide-liquide :**

L'extraction solide-liquide est un phénomène lent, qui permet d'extraire une substance présente dans un solide, pour la faire passer dans un solvant liquide. On peut utiliser successivement des liquides, dont le pouvoir solvant vis-à-vis des constituants de la phase solide est différent (dissolution fractionnée). La macération, l'infusion et la décoction sont les méthodes d'extraction solide-liquide. Pratiquement, il est impossible de dissoudre un seul composé, d'autres constituants de la phase solide ont été entraînés avec lui, quel que soit le solvant utilisé. Au laboratoire de chimie organique, on utilise parfois des appareils plus efficaces les extracteurs de *Soxhlet* et de *Kumagawa* qui fonctionnent en continu. [53]

### IV.3.3 PURIFICATION :

➤ **Principe :**

La purification consiste à éliminer les faibles quantités d'impuretés contenues dans le produit brut, afin d'obtenir le produit purifié. Selon la nature du produit, on utilise la distillation pour les liquides et la recristallisation pour les solides. [126]

#### IV.3.3.1 DISTILLATION :

➤ **Principe :**

La distillation est une technique de séparation et de purification des substances chimiques liquides. Le liquide placé dans un ballon à distiller est porté à ébullition, les vapeurs sont

ensuite condensées à l'aide d'un réfrigérant et forment le distillat. Celui-ci est alors récupéré dans un ballon récepteur. [118]

➤ **Types de distillation :**

• **Distillation simple :**

C'est le cas d'un seul constituant qui est volatil à la température d'ébullition. Cette technique est utilisée pour purifier un liquide, ou séparer un liquide des impuretés non-volatiles. On récupère lors de l'opération trois fractions qui sont :

- Fraction de tête (impuretés volatiles) ;
- Fraction de cœur (produit pur) ;
- Fraction de queue (impuretés non volatiles). [118]

✓ **Montage :**

Le montage de la distillation simple est constitué de (Figure 25) :

- Un ballon à distiller ;
- Un ballon récepteur ;
- Une tête à distiller ;
- Un chauffe-ballon ;
- Un réfrigérant. [118]

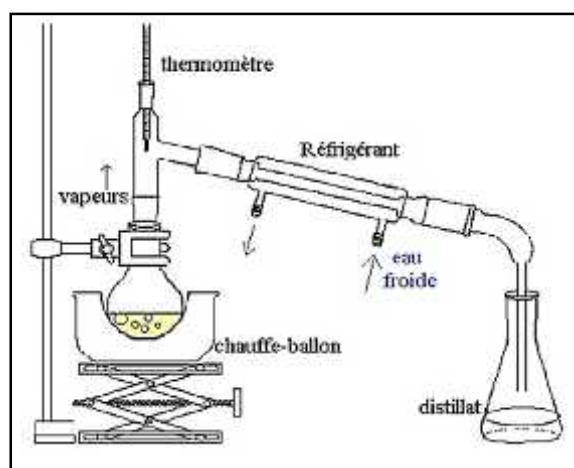


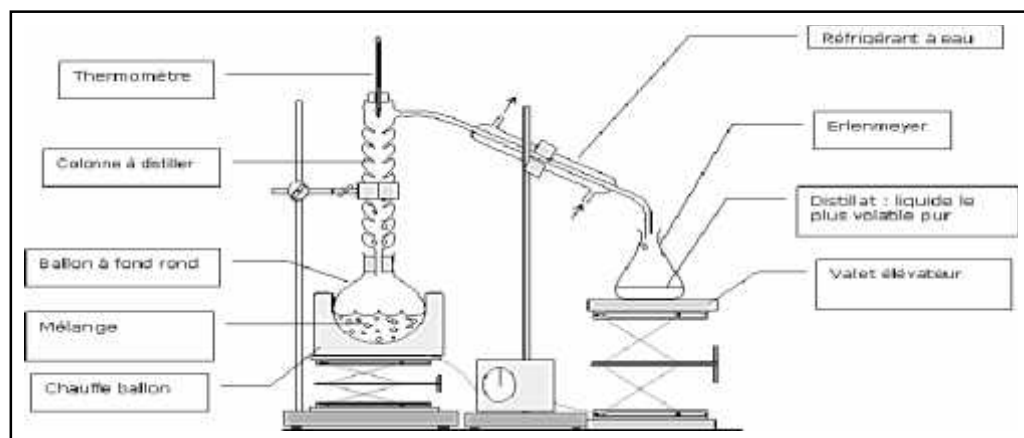
Figure 25 : Montage de la distillation simple. [118]

• **Distillation avec rectification :**

La technique est utilisée pour séparer deux constituants volatils d'un mélange ayant des températures d'ébullition assez différentes, pour que les composés passent les uns après les autres. Une seule distillation permet de les séparer. Par rapport au montage d'une distillation simple, la tête est remplacée par une colonne à distiller. [116]

- **Distillation fractionnée :**

Elle permet de séparer les constituants volatils d'un mélange dont les points d'ébullition sont proches. La séparation s'effectue en plusieurs étapes, d'où son nom fractionnée. Le montage de la distillation fractionnée est présentée dans la Figure 26. [116]



**Figure 26 :** Montage de la distillation fractionnée. [116]

- **Distillation sous pression réduite :**

Lorsqu'un composé à une température d'ébullition élevée, il est courant de procéder à une distillation sous pression réduite. L'abaissement de la pression va diminuer la température d'ébullition et rendre l'opération plus facile à réaliser, il s'effectue soit à l'aide d'une pompe ou avec une trompe à eau. A noter, que l'agitation doit être assurée à l'aide d'un capillaire ou un agitateur magnétique. Les pierres ponce ne conviennent pas. [117]

### IV.3.3.2 RECRISTALLISATION :

➤ **Principe :**

Une recristallisation consiste à purifier un produit brut solide obtenu lors d'une synthèse. Pour cela, il faut trouver un solvant dans lequel ce produit pourra se cristalliser, cette opération commence par une mise à ébullition du solvant (ou du mélange de solvants), choisi avec le produit à purifier et se termine par une filtration à froid ou à chaud. [57]

➤ **Choix du solvant :**

Le choix du solvant est primordial pour réussir la recristallisation. Le composé à purifier doit être insoluble à froid et soluble à chaud dans le solvant. Lorsque la solubilité à chaud est cinq

fois supérieure à celle à froid, le solvant est correct. On peut pour cela, utiliser des couples de solvants miscibles, dont la solubilité du composé est différente dans chacun des solvants.

Comme toute étape de purification, cette opération va engendrer des pertes. Le choix d'un solvant adéquat permettra de limiter au maximum ces pertes. [125]

Le solvant de recristallisation ne doit pas :

- Réagir avec le produit à purifier ;
- Dissoudre les impuretés à chaud et à froid. [125]

Par contre, il doit :

- Avoir un point d'ébullition le plus bas possible ;
- Être le moins toxique. [125]

Les solvants les plus usuellement utilisés sont : le cyclohexane, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'eau, le chloroforme, le dichlorométhane ou un mélange de ceux-ci. [55]

#### IV.3.4 CALCUL DU RENDEMENT :

On appelle rendement de la synthèse organique, le quotient de la quantité du produit **P**, effectivement obtenue  $n_p$  par la quantité maximale attendue  $n_{max}$ . Il est exprimé en pourcentage et sa valeur est comprise entre 0 et 1. [103]

$$= n_p / n_{max}$$

Les synthèses se font rarement en une seule étape, dans ce cas le rendement est égale au produit des rendements de chaque étape, qui doivent être le plus proche possible de 1 (rendement de 100 %).

Le calcul du rendement permet de déterminer l'efficacité d'une synthèse chimique. [103]

#### IV.3.5 IDENTIFICATION :

L'étape d'identification ou l'analyse permet de contrôler la pureté du produit synthétisé et de le caractériser. Il existe plusieurs méthodes :

- **Pour les solides** : mesure de la température de fusion ;
- **Pour les liquides** : mesure de l'indice de réfraction, à l'aide d'un réfractomètre ou mesure de la température d'ébullition ;

- **Pour les liquides et les solides** : spectroscopie infrarouge (IR) et les méthodes chromatographiques. [103]

#### IV.3.5.1 CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES :

Toute espèce chimique possède des caractéristiques physiques dont les valeurs lui sont propres et qui permettent de l'identifier. [112]

➤ **Aspect :**

Certaines espèces chimiques ont un aspect caractéristique visualisé à l'œil nu, cependant cet aspect ne suffit pas pour les identifier. [112]

➤ **Température de changement d'état :**

- **Température de fusion :**

C'est la température à laquelle une espèce chimique passe de l'état solide à l'état liquide, exprimée en degré Celsius (°C) et mesurée à l'aide d'un fusiomètre ou d'un banc *Köfler*. [112]

- **Température d'ébullition :**

C'est la température à laquelle une espèce chimique passe de l'état liquide à l'état gazeux, elle dépend de la pression. [112]

➤ **Indice de réfraction :**

L'indice de réfraction noté **n**, caractérise la capacité d'une substance à dévier le trajet de la lumière, c'est une grandeur physique sans unité supérieure ou égale à 1, mesurée à l'aide d'un réfractomètre. [112]

➤ **Solubilité :**

La solubilité noté **S**, correspond à la masse maximale de l'espèce chimique, que l'on peut dissoudre dans un litre de solvant, dépend de la température, de la pression et du solvant. [112]

➤ **Masse volumique :**

La masse volumique noté  $\rho$ , est le quotient de la masse d'un échantillon de l'espèce chimique par son volume, son unité dans le système international est le  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ . [112]

$$\rho = m / V$$

➤ **Densité :**

La densité noté **d**, est le quotient de la masse volumique de l'espèce chimique, par la masse volumique de l'eau pure, elle est sans unité. [112]

$$d = \frac{x}{\text{eau}}$$

### IV.3.5.2 MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES :

La spectroscopie est une étude des interactions entre une matière et un rayonnement électromagnétique, elle s'agit d'une technique d'analyse d'un échantillon et d'identification d'une espèce chimique organique ou inorganique ; l'analyse des corps se fait par examen visuel de leur spectre d'absorption ou d'émission au moyen d'un spectromètre. [93] [102]

Les méthodes spectroscopiques permettent de :

- Mesurer les cinétiques des réactions ;
- Déterminer les structures des molécules ;
- Effectuer des dosages et des analyses médicales. [108]

Selon le type de radiation utilisé on distingue :

➤ **La spectroscopie d'absorption moléculaire :**

- Spectroscopie micro-onde ;
- Spectroscopie infrarouge (IR) ;
- Spectroscopie ultraviolet-visible. [108]

➤ **Autres méthodes :**

- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ;
- Spectroscopie de masse. [108]

### IV.3.5.3 MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES :

La chromatographie est un procédé physico-chimique et une méthode de séparation des constituants, d'un mélange homogène liquide ou gazeux, elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'un échantillon. [25]

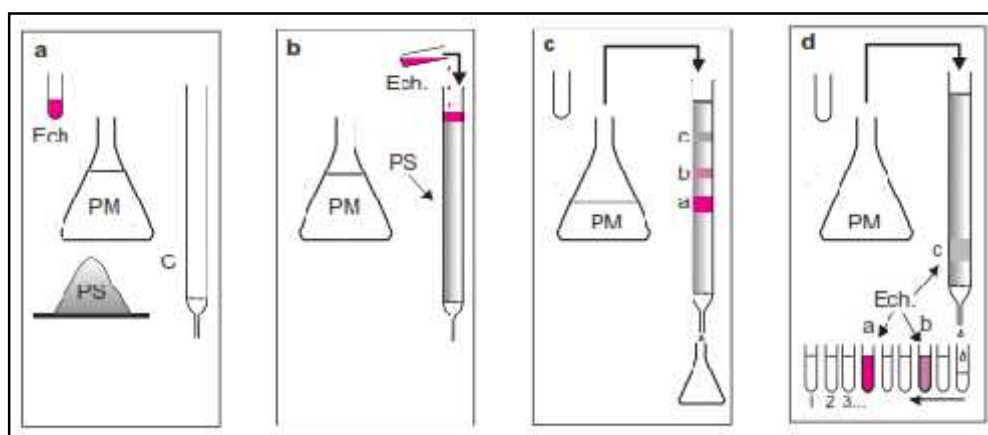
➤ **Principe :**

Le principe de base repose sur l'équilibre des concentrations des composés présents entre deux phases non miscibles : la phase stationnaire, qui est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et la phase mobile, qui est soit gazeuse (chromatographie en phase gazeuse) ou liquide (chromatographie en phase liquide). [25] [93]

La séparation est basée sur l'entraînement différentiel des constituants du mélange, ces derniers parcourent la phase stationnaire avec des temps proportionnels, à leur propriétés intrinsèques (taille, structure,...) ou à leur affinité pour la phase stationnaire. [93]

L'expérience de base en chromatographie peut être décrite comme suit (Figure 27) :

- On immobilise dans une colonne un solide finement divisé, c'est la phase stationnaire ;
- On place au sommet de cette colonne, un petit volume de l'échantillon à séparer ;
- On force cet échantillon à travers la colonne du haut en bas, au moyen de la phase mobile, afin d'entraîner ses divers constituants. Si les composés présents migrent à des vitesses différentes, ils pourront être recueillis séparément, chacun en solution dans la phase mobile. [25]



**Figure 27** : Expérience de base en chromatographie. [25]

Les techniques chromatographiques peuvent être réparties suivant plusieurs critères, selon la nature physique des deux phases, selon le phénomène chromatographique ou selon le procédé utilisé : [25]

➤ **Chromatographie planaire :**

• **Chromatographie sur couche mince (CCM) :**

La séparation des constituants de l'échantillon est réalisée sur une couche fine de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium. La phase mobile est liquide. [25]

• **Chromatographie sur papier :**

La séparation des éléments repose sur les phénomènes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions sur une phase fixe, constituée d'un papier filtre et une phase mobile liquide. [25]



➤ **Chromatographie sur colonne :**

Basée sur le même principe que celui de la CCM, sauf que la silice est placée dans une colonne et non pas sur une plaque, alors que la phase mobile est soit liquide ou gazeuse :

• **Chromatographie en phase liquide :**

La phase mobile est liquide, cette catégorie très répandue peut être subdivisée d'après le phénomène mis en jeu en :

- **Chromatographie liquide-solide (ou d'adsorption) :** la phase stationnaire est un milieu solide et perméable, sur lequel les molécules adhèrent par un phénomène d'adsorption. Le paramètre physico-chimique concerné est le coefficient d'adsorption. [25]
- **Chromatographie ionique :** la phase stationnaire solide comporte en surface des sites ioniques, et la phase mobile est une solution tampon aqueuse. La séparation met en jeu des échanges entre les ions de l'échantillon avec ceux de la phase stationnaire, et repose sur les coefficients de distribution ionique. [25]
- **Chromatographie d'exclusion :** la phase stationnaire est un matériau comportant des pores, dont les dimensions sont choisies en rapport avec la taille des espèces à séparer. Le coefficient de distribution prend le nom du coefficient de diffusion. [25]
- **Chromatographie liquide / phase greffée :** pour immobiliser la phase stationnaire (polymère de type liquide), on fixe de manière définitive les espèces qui la composent par des liaisons covalentes, c'est la technique du greffage. La séparation repose sur le coefficient de partage K du soluté entre les deux phases. [25]

• **Chromatographie en phase gazeuse :**

La phase mobile est un gaz inerte. Selon le phénomène mis en jeu on retrouve :

- **Chromatographie gaz-liquide :** la phase mobile est un gaz et la phase stationnaire est un liquide immobilisé, soit par imprégnation, soit par greffage sur un support inerte, qui peut être la paroi de la colonne. La séparation repose sur le coefficient de partage K. [25]
- **Chromatographie gaz-solide :** la phase stationnaire est un solide poreux (graphite ou gel de silice) et la phase mobile est un gaz. Cette technique est très performante pour les analyses des mélanges de gaz ou de composés à bas point d'ébullition. Le paramètre concerné ici est le coefficient d'adsorption. [25]



**PARTIE  
EXPÉRIMENTALE**

Nous avons synthétisé le paracétamol au sein du laboratoire de chimie thérapeutique du département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida.

Le produit de synthèse a été soumis à une identification et une caractérisation, conformément aux exigences de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée américaine 23<sup>ème</sup> édition.

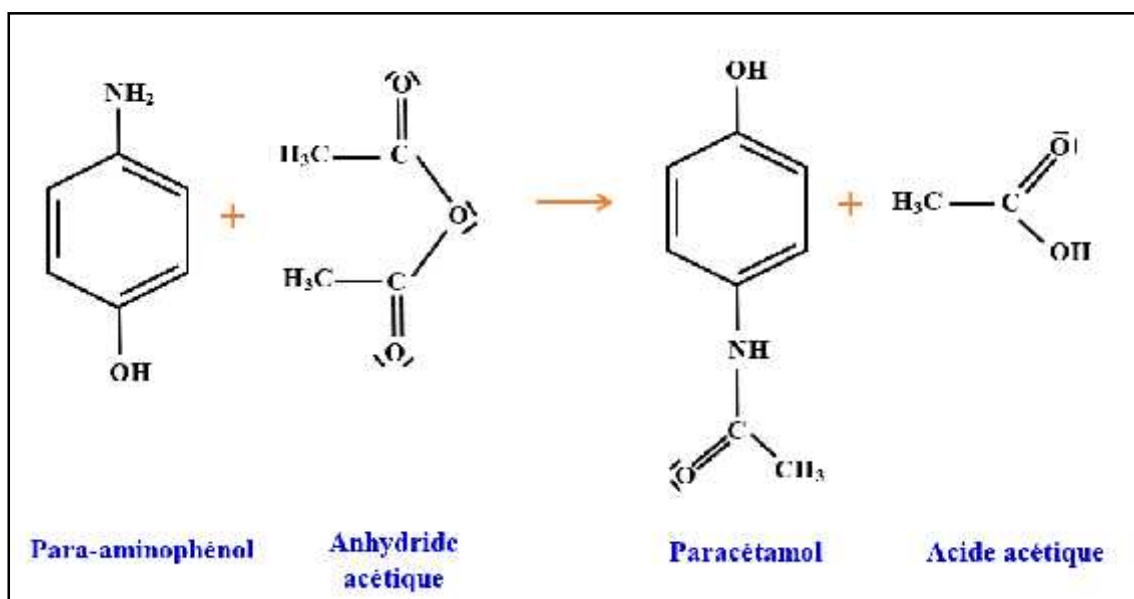
Les contrôles analytiques ont été réalisés au niveau du :

- Laboratoire de chimie thérapeutique, département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida.
- Laboratoire de contrôle physico-chimique du groupe SAIDAL Médéa.

## I. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL :

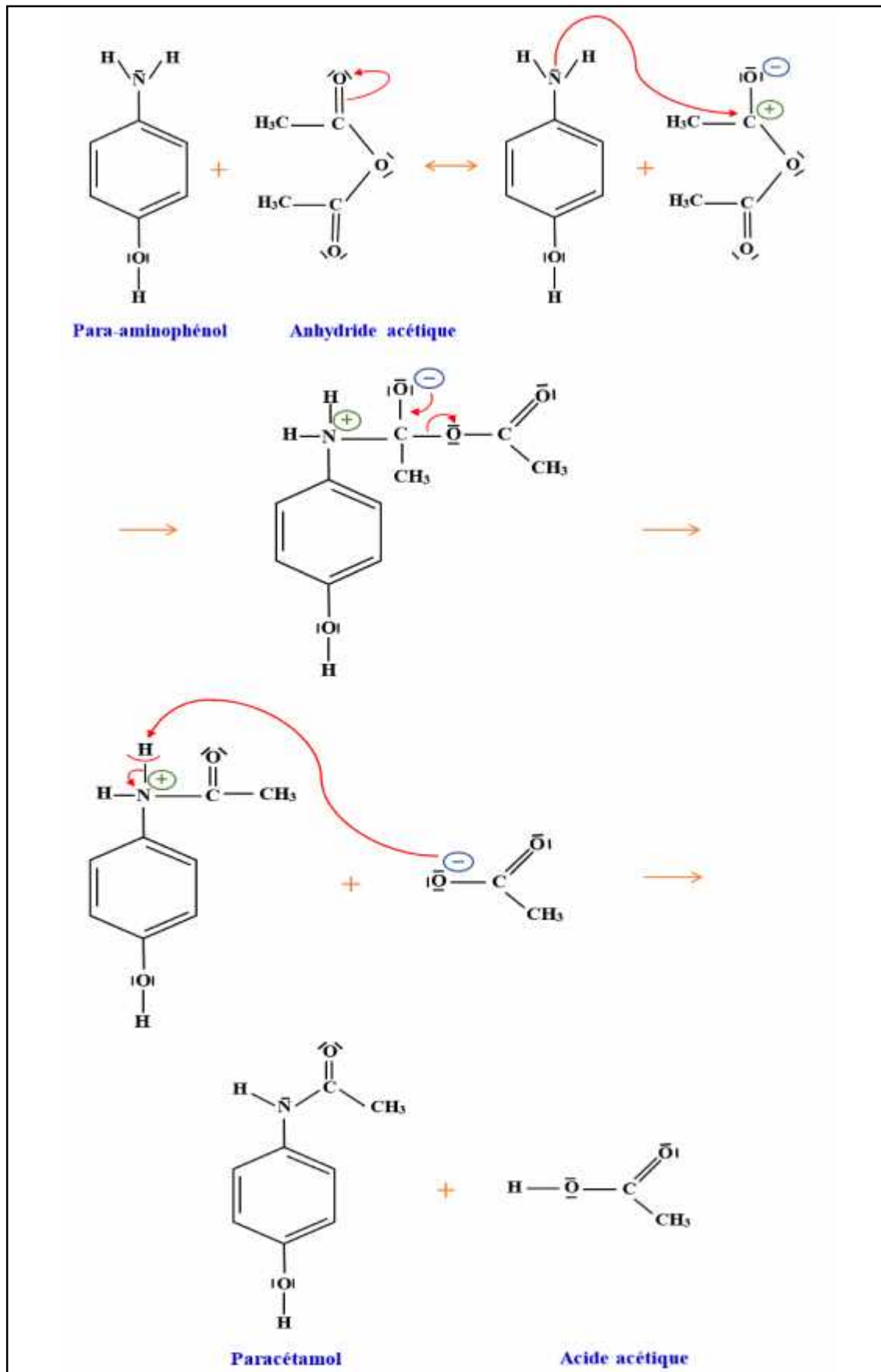
### I.1 MÉCANISME RÉACTIONNEL :

Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir du para-aminophénol et de l'anhydride acétique, en milieu aqueux. L'équation associée à la réaction s'écrit comme suit :



Les amines réagissent avec l'anhydride d'acide, pour conduire à des amides. La transformation associée à cette réaction est rapide et totale. [29]

Il s'agit d'une réaction d'acétylation du para-aminophénol avec l'anhydride acétique, qui va donner le paracétamol et l'acide acétique. Le mécanisme réactionnel associé est présenté dans la figure 28. [45]



**Figure 28** : Mécanisme réactionnel de la synthèse du paracétamol. [45]

Il s'agit d'une réaction de substitution. L'acétylation directe d'une amine par un acide carboxylique est difficile à réaliser, la réaction conduit à la formation du carboxylate d'ammonium, et fait disparaître à la fois le caractère nucléophile de l'amine, ainsi que le caractère déjà faiblement électrophile de l'acide. [29]

L'anhydride acétique agit sur le groupe  $-NH_2$ , étant donné que ce dernier a un caractère nucléophile, plus puissant que celui du groupe  $-OH$  du para-aminophénol. [29]

## I.2 MATÉRIELS ET MÉTHODES :

### I.2.1 MATÉRIELS :

#### ➤ RÉACTIFS :

Les réactifs utilisés pour la synthèse et la purification du paracétamol sont représentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Réactifs de la synthèse et de la purification du paracétamol.

Réactif	Formule chimique	Aspect	Température de fusion °C	Masse molaire g/mol	Densité
Para-aminophénol	$C_6H_7NO$	Solide blanc	187	109	/
Acide acétique	$C_2H_4O_2$	Liquide incolore	16,64	60	1,05
Anhydride acétique	$C_4H_6O_3$	Liquide incolore	-73	102	1,08

#### ➤ VERRERIE :

La verrerie utilisée lors de la synthèse et l'identification du paracétamol est :

- Ballons à fond rond de 250 ml ;
- Becher de 60 ml ;
- Cristalliseur ;
- Entonnoir ;
- Eprouvette de 25 ml ;
- Erlenmeyers de 100 ml et 250 ml ;
- Filtre Büchner ;

- Fioles jaugées à 5 ml, 20 ml, 10 ml, 50 ml, 100 ml et 500 ml ;
- Pipettes graduées à 1 ml et 5 ml ;
- Réfrigérant serpentin ;
- Tubes à essai ;
- Verre de montre ;

➤ **APPAREILLAGE :**

- Bain cryostat. **Advantage-Lab® AL03-10**
- Balance analytique. **KERN® AES**
- Dispositif de filtration à pression réduite. **Welch® Riatschie Thomas**
- Etuve de séchage avec régulateur de température. **Memmert®**
- Hotte chimique ;
- Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température. **Stuart® Heat-stir CB 162.**

➤ **AUTRES :**

- Papier film ;
- Papier filtre ;
- Pissette.
- Poire ;
- Spatule.

## I.2.2 MÉTHODES :

Le paracétamol peut être synthétisé à partir du 4-aminophénol en plusieurs étapes :

➤ **Première étape : la transformation chimique :**

- Dans un ballon à fond rond de 250 ml sont introduits successivement, 5 ml d'acide acétique pur, sous hotte, qui joue le rôle de solvant, 2 g de para-aminophénol et 15 ml d'eau distillée, la solution à une couleur marron. (Figure 29).



**Figure 29 :** Mélange para-aminophénol, acide acétique et eau distillée.

- Nous avons équipé le ballon d'un réfrigérant à eau, placé dans un bain marie réglé à 80 °C, puis nous avons mis en route l'agitateur magnétique. (Figure 30)



**Figure 30 :** Chauffage à reflux du mélange réactionnel.

- Nous avons chauffé le mélange à reflux pendant 10 min, la solution a pris une coloration jaune, puis nous l'avons laissé refroidir à température ambiante. (Figure 31)



**Figure 31 :** Mélange réactionnel après le premier chauffage à reflux.

- Sous la hotte, on a ajouté progressivement 5 ml d'anhydride acétique et nous avons chauffé à nouveau pendant 5 min. (Figure 32)



**Figure 32 :** Chauffage à reflux du mélange après l'ajout de l'anhydride acétique.

- Nous avons retiré le mélange du système de chauffage, qu'on a versé dans un erlenmeyer, mis par la suite dans un bain d'eau glacée. (Figure 33)





**Figure 33** : Refroidissement du mélange réactionnel par un bain d'eau glacée.

- La synthèse s'effectue en milieu aqueux, étant donné que l'anhydride acétique s'y hydrolyse lentement.
- Le chauffage sert à augmenter la solubilité du para-aminophénol, qui augmente avec la température.

➤ **Deuxième étape : La cristallisation du paracétamol :**

- Nous avons refroidi le mélange réactionnel dans un bain d'eau glacée, en maintenant l'agitation jusqu'à la cristallisation complète. (Figure 34)



**Figure 34** : Cristallisation du paracétamol après refroidissement.

- Nous avons filtré les cristaux sur filtre Büchner, à l'aide d'un dispositif de filtration sous pression réduite. (Figure 35)



**Figure 35 :** Filtration des cristaux sur filtre Büchner à l'aide d'un dispositif de filtration sous pression réduite.

- Nous avons rincé le solide avec un minimum d'eau glacée, qu'on a récupéré par la suite dans un bécher. (Figure 36)

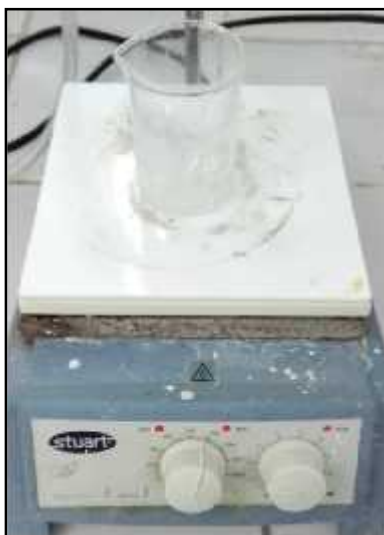


**Figure 36 :** Solide récupéré dans un bécher après filtration.

- La cristallisation d'un solide dans un mélange se fait par diminution de sa solubilité, au sein duquel la température varie, ce qui justifie l'utilisation d'eau glacée dans cette étape.

➤ **Troisième étape : Purification du paracétamol :**

- Dans le bécher contenant le solide à purifier, nous avons introduit 12 ml d'eau distillée préalablement chauffée, et nous avons continué de chauffer le mélange placé sur un agitateur magnétique, jusqu'à dissolution complète du solide. (Figure 37)



**Figure 37 :** Chauffage du mélange contenant le solide à purifier.

- Nous avons procédé par la suite, à la recristallisation lente du paracétamol purifié, en le refroidissant d'abord à température ambiante, avec l'eau froide du robinet puis dans un bain d'eau glacée. (Figure 38)



**Figure 38 :** Recristallisation du paracétamol dans un bain d'eau glacée.

- Nous avons filtré les cristaux obtenus à l'aide du filtre Büchner et le dispositif de filtration sous pression réduite. (Figure 39)



**Figure 39** : Cristaux de paracétamol pur après filtration.

- Nous avons récupéré les cristaux de paracétamol, puis nous les avons mis dans une étuve de séchage à 80 °C.
- A la fin nous avons pesé notre produit final, afin de calculer le rendement de la synthèse. (Figure 40)



**Figure 40** : Paracétamol après séchage (produit final).

## II. CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE :

Le paracétamol est une substance active, inscrite à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Il est identifié par son point de fusion, son spectre d'absorption dans l'infrarouge et son spectre caractéristique d'absorption dans l'UV - Visible, ainsi que d'autres essais d'identification mentionnés à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée américaine 23<sup>ème</sup> édition.

### II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES ET SOLUBILITÉ :

#### II.1.1 ASPECT :

Par une appréciation visuelle, nous avons testé l'aspect et la couleur de notre substance synthétisée « Paracétamol ».

#### II.1.2 SOLUBILITÉ :

La solubilité d'une substance dans les différents solvants concernés est indiquée dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, de façon à couvrir plusieurs classes de solubilité, comme présenté dans le tableau 7.

**Tableau 7 :** Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition. [21]

Classes de solubilité	Volumes approximatifs de solvant en ml/g de substance
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très peu soluble	De 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

Nous avons testé la solubilité de notre paracétamol produit de synthèse dans l'eau distillée, l'alcool et le chlorure de méthylène.

➤ **Réactifs :**

Chlorure de méthylène

**PRS Panreac**®

Ethanol absolu

**BIOCHEM Chemopharma**®

➤ **Mode opératoire :**

• **Solubilité dans l'eau distillée :**

En se référant à la description de la solubilité du paracétamol dans l'eau et au tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé 0.16 g de paracétamol dans un tube à essai, à l'aide d'une balance analytique ;
- Nous avons ajouté 5 ml d'eau distillée, dans le tube à essai en agitant bien, afin d'y dissoudre la substance.

• **Solubilité dans l'éthanol absolu :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé 0.5 g de paracétamol dans un tube à essai, à l'aide d'une balance analytique ;
- Nous avons ajouté 5 ml d'éthanol absolu, dans le tube à essai en agitant bien, afin d'y dissoudre la substance.

• **Solubilité dans le chlorure de méthylène :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé 0.005 g de paracétamol dans un tube à essai, à l'aide d'une balance analytique ;
- Nous avons ajouté 5 ml de chlorure de méthylène, dans le tube à essai en agitant bien, afin d'y dissoudre la substance.

## II.2 IDENTIFICATION :

### II.2.1 POINT DE FUSION :

Chaque substance pure et solide fond et devient liquide à une température précise, qui permet de l'identifier ; cette valeur est caractéristique de la substance et permet d'en vérifier sa pureté, la présence d'impuretés entraîne une diminution de la température de fusion. [124]

#### ➤ Détermination du point de fusion du paracétamol :

Nous avons mesuré le point de fusion du paracétamol à l'aide d'un appareil de type :

#### **Stuart® MELTING POINT SMP10**

C'est un appareil idéal pour les applications de contrôle qualité car la sélection, la mesure et l'affichage de la température sont numériques, ce qui assure une parfaite précision.

Deux échantillons peuvent être examinés simultanément, qui seront visualisés à l'aide d'une lentille grossissante et d'un éclairage intégré. Les pieds arrières extensibles permettent d'incliner l'appareil, pour obtenir un champ de vision optimal et par la suite une mesure parfaite et précise du point de fusion.

#### • **Mode opératoire :**

- Nous avons introduit une petite quantité de paracétamol dans un capillaire sec, d'un diamètre intérieur de 0.9 à 1.1 mm et à paroi d'une épaisseur de 0.10 à 0.15 mm en tapotant à chaque fois sur le comptoir, pour la faire entrer ;
- Nous avons par la suite, placé le capillaire par son extrémité contenant l'échantillon dans le porte échantillon ;
- Nous avons allumé l'appareil puis régler le SETPOINT à 163 °C ;
- L'appareil chauffe progressivement le solide, partant d'une température ambiante qui est de 25 °C ;
- Nous avons observé visuellement la fusion de l'échantillon, jusqu'à apparition d'un liquide transparent ;
- L'appareil nous a affiché la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide, et qui représente le point de fusion du paracétamol.

## II.2.2 IDENTIFICATION PAR DES PROCÉDÉS SPECTROSCOPIQUES :

### II.2.2.1 SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS L'INFRAROUGE :

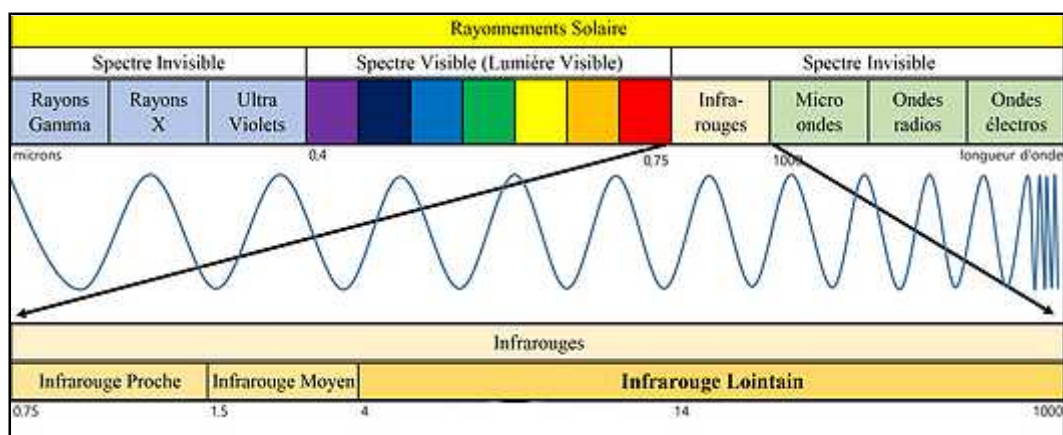
#### ➤ Principe :

La spectroscopie IR est une méthode de caractérisation et d'identification rapide, et sensible de la plupart des molécules existantes, son utilisation est simple et le coût de son instrumentation, en fait un outil accessible à la plupart des laboratoires. [87]

Lorsqu'un échantillon est traversé par un faisceau lumineux IR, une partie de la lumière est absorbée. C'est grâce à cette absorption que nous allons pouvoir déceler la présence de groupements d'atomes caractéristiques, donc cette méthode physique est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. [87]

Le domaine de l'infrarouge correspond à des longueurs d'ondes comprises entre 0.78  $\mu\text{m}$  et 1000  $\mu\text{m}$  (figure 41), divisé en trois régions :

- **L'infrarouge proche** : de 0.78  $\mu\text{m}$  à 2.5  $\mu\text{m}$ .
- **L'infrarouge moyen** : de 2.5  $\mu\text{m}$  à 25  $\mu\text{m}$ .
- **L'infrarouge lointain** : de 25  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ .



**Figure 41** : Domaine du spectre infrarouge. [87]



Les molécules au passage du rayonnement IR, subissent des mouvements de vibration internes :

- **Les vibrations d'élongation** : C'est les mouvements relatifs des atomes suivant leur axe de liaison.
- **Les vibrations de déformation** : C'est les mouvements avec variations des angles de liaison.

Les vibrations sont à l'origine des pics et des bandes d'absorption que nous observons sur le spectre, qui est caractéristique d'une molécule. [87]

➤ **Identification du paracétamol par spectroscopie IR :**

• **Appareillage :**

Spectrophotomètre FT - IR - ATR **PERKIN ELMER**®

• **Mode opératoire :**

- Dans un mortier sont mélangés et broyés 100 mg de KBr et environs 10 mg de paracétamol à l'aide d'un pilon, jusqu'à réduction des cristaux en poudre fine ;
- Une quantité du mélange a été déposée dans un moule, puis soumise à une très forte pression de 10 tonnes pendant 2 à 5 min, dans une presse hydraulique. Le mélange a été extrait du moule, sous la forme d'une pastille ;
- Le porte-échantillon contenant la pastille KBr / paracétamol est placé dans le compartiment de mesure du spectrophotomètre FTIR, sur le trajet du faisceau incident, afin d'effectuer l'identification par un logiciel spécialisé. Les résultats sont comparés avec le spectre de référence du paracétamol.

## II.2.2.2 SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS L'UV - VISIBLE :

### ➤ Principe :

La spectroscopie d'absorption dans l'UV - visible est une méthode très commune dans les laboratoires ; elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses, de longueur d'onde bien déterminée. [67]

Elle permet d'accéder qualitativement à des renseignements, quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon, mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral, en réalisant des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert, qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration. [67]

Non destructive et rapide, cette spectroscopie est largement répandue en travaux pratiques de chimie ainsi qu'en analyse chimique ou biochimique.

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre, qui détermine l'absorption d'une solution, pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes judicieusement choisie. [67]

Le domaine spectral de l'UV – visible s'étend environ de 800 à 10 nm, divisé en trois régions :

- **Le visible** : de 800 nm à 400 nm.
- **Le proche - UV** : de 400 nm à 200 nm.
- **L'UV lointain** : de 200 nm à 10 nm.

### ➤ Identification du paracétamol par spectroscopie UV – Visible :

#### • Appareillage :

Spectrophotomètre UV-Visible **PERKIN ELMER® UV/Visible spectrometer Lambda 25**

#### • Mode opératoire :

#### ✓ Préparation de la solution :

- Nous avons pesé 0.1 g de paracétamol à l'aide d'une balance analytique, que l'on a dissous dans 100 ml de méthanol ;
- Nous avons prélevé 1 ml de la solution, qu'on a mélangé avec 0.5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10.3 g/l préalablement préparée ;
- Nous avons complété à 100 ml avec du méthanol et nous avons protégé la solution de la lumière vive, avec du papier d'aluminium.

✓ **Analyse :**

- Nous avons introduit deux cuves de solution de méthanol (le blanc) dans le spectromètre, pour effectuer un balayage et par la suite nous avons introduit notre substance, afin d'obtenir son spectre d'absorption ;
- Nous avons comparé la longueur d'onde du pic, correspondant au maximum d'absorption de notre substance avec celle du spectre de référence.

### II.2.3 IDENTIFICATION COLORIMÉTRIQUE :

➤ **Réactifs :**

Acide chlorhydrique

Dichromate de potassium

**R.P. NORMAPUR®**

➤ **Mode opératoire :**

• **Préparation de la solution de dichromate de potassium à 4.9 g/l :**

- Nous avons pesé 24 mg de dichromate de potassium à l'aide d'une balance analytique, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 5 ml puis nous avons complété par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

• **Réaction colorimétrique :**

- Nous avons pesé 0.1 g de paracétamol à l'aide d'une balance analytique, que l'on a chauffé à ébullition, avec 1 ml d'acide chlorhydrique pendant 3 min ;
- Nous avons ajouté 1 ml d'eau distillée puis nous avons refroidi le mélange dans un bain d'eau glacée ;
- Après refroidissement, nous avons rajouté au mélange 0.05 ml de la solution de dichromate de potassium à 4.9 g/l ;
- À la fin, nous avons observé la couleur de la solution obtenue ;
- Le paracétamol est conforme à l'essai, s'il y'a une coloration violette, qui ne vire pas au rouge.

## II.3 ESSAIS :

### II.3.1 ESSAI DE DÉTECTION DES MÉTAUX LOURDS :

Un métal lourd est défini comme étant un élément métallique naturel, ayant une densité supérieure à 5 et un numéro atomique élevé, il est issue le plus souvent d'un minerai ou d'un autre métal, présent dans tous les compartiments de l'environnement, mais en quantités très faibles, sous forme de traces. [132]

La toxicité des métaux lourds a conduit les pouvoirs publics à fixer des teneurs limites, car ils présentent un danger pour l'environnement et pour l'homme. [132]

Les métaux lourds peuvent être mêlés au produit via des catalyseurs, des agents de synthèse ou par le procédé de fabrication lui-même.

La pharmacopée européenne propose huit essais différents de A à H et l'essai pour le paracétamol est exigé, selon le procédé B.

#### ➤ Réactifs :

Acétate d'ammonium	Riedel-de Haën®
Acétone	Panreac®
Acide nitrique	SIGMA-ALDRICH®
Glycérol	Fluka chemika®
Nitrate de plomb	BIOCHEM Chemopharma®
Thioacétamide	BIOCHEM Chemopharma®

#### ➤ Préparation des réactifs :

##### • Mélange acétone - eau :

- Nous avons préparé 120 ml du mélange acétone - eau, en mélangeant 18 ml d'eau avec 102 ml d'acétone.

##### • Réactif au thioacétamide :

- Nous avons préparé une solution de thioacétamide à 40 g/l.
- Nous avons rajouté à 0.2 ml de cette solution 1 ml d'un mélange de : 5 ml d'eau distillée et 15 ml d'hydroxyde de sodium NaOH 1M et 20 ml de glycérol 85 %, puis nous avons chauffé au bain Marie pendant 20 secondes.

- **Solution tampon à pH 3.5 :**

- Nous avons dissous 25 g d'acétate d'ammonium dans 25 ml d'eau et nous avons ajouté 38 ml d'acide chlorhydrique dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété par l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

- **Solution de plomb à 1 ppm :**

- Nous avons pesé à l'aide d'une balance analytique 0.1598 g de nitrate de plomb dans une fiole jaugée de 1000 ml, qu'on a dissous dans 5 ml d'acide nitrique ;
- Nous avons complété par le mélange acétone - eau jusqu'au trait de jauge (Solution **S** à 1000 ppm) ;
- Nous avons prélevé 10 ml de la solution mère **S**, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété par le mélange acétone - eau jusqu'au trait de jauge (Solution **S<sub>1</sub>** à 100 ppm) ;
- Nous avons prélevé 10 ml de la solution **S<sub>1</sub>**, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété par le mélange acétone - eau jusqu'au trait de jauge (Solution **S<sub>2</sub>** à 10 ppm) ;
- Nous avons prélevé 10 ml de la solution **S<sub>2</sub>**, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété par le mélange acétone - eau jusqu'au trait de jauge (Solution **S<sub>3</sub>** à 1 ppm) ;

➤ **Préparation des solutions :**

- **Solution à examiner :**

- Nous avons dissous 1 g de paracétamol dans 20 ml du mélange acétone - eau, puis nous avons prélevé 12 ml de cette solution, que l'on a mis dans un tube à essai.

- **Solution standard :**

- Nous avons prélevé 10 ml de la solution de plomb à 1 ppm, que l'on a mis dans un tube à essai, mélangé avec 2 ml de la solution à examiner.

- **Solution à blanc :**

- Nous avons prélevé 10 ml du mélange acétone - eau, que l'on a mis dans un tube à essai, mélangé avec 2 ml de la solution à examiner.

➤ **Réalisation de l'essai :**

- Nous avons ajouté à chaque solution, 2 ml de la solution tampon à pH 3.5 ;
- Nous avons bien agité, puis nous avons ajouté 1.2 ml de réactif au thioacétamide et nous avons agité immédiatement ;
- Après 2 min, nous avons examiné les trois solutions. L'essai n'est valable que si la solution standard présente une légère coloration brune, comparée à la solution à blanc.
- La substance à examiner est conforme à l'essai, si sa coloration brune n'est pas plus intense que celle de la solution standard.

### II.3.2 PERTE À LA DESSICCATION :

La perte à la dessiccation est la perte de masse, exprimée en pourcentage m/m. [21]

Cet essai permet de déterminer la proportion de tous les produits volatils ; l'eau le plus souvent ainsi que les solvants organiques, qui sont susceptibles d'être éliminés dans des conditions spécifiques.

- **Appareillage :**

Étuve de séchage à vide **THERMO SCIENTIFIC HERAEUS® Vacutherm VT 6025**.

- **Mode opératoire :**

- La perte à la dessiccation du paracétamol est déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 heures.
- Nous avons tout d'abord desséché un verre de montre dans les conditions précises de notre substance à examiner, en le plaçant à l'intérieur de l'étuve à 105 °C ;
- Nous avons pesé 1 g de paracétamol, à l'aide d'une balance analytique que l'on a mis dans le verre de montre ;
- Nous avons pesé la masse du verre de montre contenant notre échantillon avant la dessiccation, que l'on a mis par la suite à l'intérieur de l'étuve à 105 °C pendant 3 heures. (Figure 42)



**Figure 42** : Verre de montre contenant le paracétamol mis à l'étuve à 105 °C.

- Après passage de 3 heures, nous avons retiré le verre de montre de l'étuve, que l'on a mis dans un dessiccateur pour refroidissement ;
- À la fin nous avons pesé la masse du verre de montre contenant notre échantillon après dessiccation, et nous avons calculé la perte à la dessiccation selon la formule suivante :

$$PD = [(P \text{ avant} - P \text{ après}) / PE] * 100 (\%)$$

**PD** : Perte à la dessiccation exprimée en %.

**P avant** : La masse du verre de montre + échantillon avant la dessiccation exprimée en g.

**P après** : La masse du verre de montre + échantillon après la dessiccation exprimée en g.

**PE** : La prise d'essai exprimée en g.

### II.3.3 LES CENDRES SULFURIQUES :

Les cendres sulfuriques représentent le résidu inorganique d'un composé, qui résulte de la calcination au contact de l'air après attaque par l'acide sulfurique.

Le taux des cendres sulfuriques traduit le degré de pureté de la substance à examiner. [5]

#### ➤ Détermination du taux des cendres sulfuriques du paracétamol :

##### • Réactifs :

Acide sulfurique

Panreac®

##### • Méthodes :

- Nous avons chauffé au rouge, un creuset de platine pendant 30 min ;
- Nous avons laissé refroidir le creuset de platine dans un dessiccateur, puis nous l'avons pesé vide ;
- Dans le creuset, nous avons introduit 1 g de paracétamol préalablement pesé, et nous avons ajouté 2 ml d'acide sulfurique ;
- Nous avons chauffé au bain - marie, puis prudemment sur une flamme nue, en élevant progressivement la température à 600 °C environ ;
- Nous avons continué l'incinération jusqu'à la disparition des particules noires, puis nous l'avons laissé refroidir dans un dessiccateur ;
- Nous avons ajouté quelques gouttes d'acide sulfurique dans le creuset que l'on a chauffé, incinéré et laissé refroidir encore une fois. (Figure 43)



**Figure 43** : Le creuset de platine après calcination du paracétamol.



- Après refroidissement, nous avons pesé le creuset de platine et calculé le taux des cendres sulfuriques selon la formule suivante :

$$\mathbf{R = [(W - T) / PE * 100 (\%)]}$$

**R** : Taux des cendres sulfuriques exprimé en %.

**W** : Le poids du creuset de platine + les cendres sulfuriques (après calcination) exprimé en g.

**T** : La tare du creuset (creuset vide, avant calcination) exprimée en g.

**PE** : La prise d'essai exprimée en g.

## II.4 DÉTERMINATION DU TITRE DU PARACÉTAMOL :

Nous avons déterminé le titre du paracétamol en effectuant un dosage par spectrophotométrie UV, selon la pharmacopée américaine 23<sup>ème</sup> édition, en préparant une solution à examiner et une solution standard à des concentrations de 12 µg/ml, dont on va mesurer l'absorbance maximale à une longueur d'onde de 244 nm.

### ➤ Réactifs :

Méthanol

**SIGMA – ALDRICH**®

### ➤ Méthodes :

#### • Préparation des solutions :

#### ✓ Solution à examiner :

- Nous avons pesé 120 mg de paracétamol à l'aide d'une balance analytique, que l'on a dissous avec 10 ml de méthanol dans une fiole jaugée de 500 ml ;
- Nous avons complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée, et nous avons bien agité la solution ;
- Nous avons prélevé 5 ml de cette solution, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée, et nous avons bien agité la solution.

#### ✓ Solution standard :

- Nous avons pesé 120 mg de paracétamol standard à l'aide d'une balance analytique, que l'on a dissous avec 10 ml de méthanol dans une fiole jaugée de 500 ml ;
- Nous avons complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée, et nous avons bien agité la solution ;
- Nous avons prélevé 5 ml de cette solution, que l'on a mis dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée, et nous avons bien agité la solution.

- **Réalisation de l'essai :**

- Nous avons déterminé simultanément l'absorbance maximale à une longueur d'onde de 244 nm, de notre solution à examiner ainsi que la solution standard, ayant des concentrations de 12 µg/ml dans des cellules de 1 cm avec un spectrophotomètre UV, en utilisant l'eau comme blanc, puis nous avons calculé le titre du paracétamol selon la formule suivante :

$$T = [ ( DO_{ech} / DO_{std} ) ( C_{std} / C_{ech} ) ] * puis (\%)$$

**T :** Titre du paracétamol exprimé en %.


**DO<sub>ech</sub> :** L'absorbance maximale de la solution à examiner à 244 nm.

**DO<sub>std</sub> :** L'absorbance maximale de la solution standard à 244 nm.

**C<sub>std</sub> :** La concentration de la solution standard exprimée en mg/ml.

**C<sub>ech</sub> :** La concentration de la solution à examiner exprimée en mg/ml.

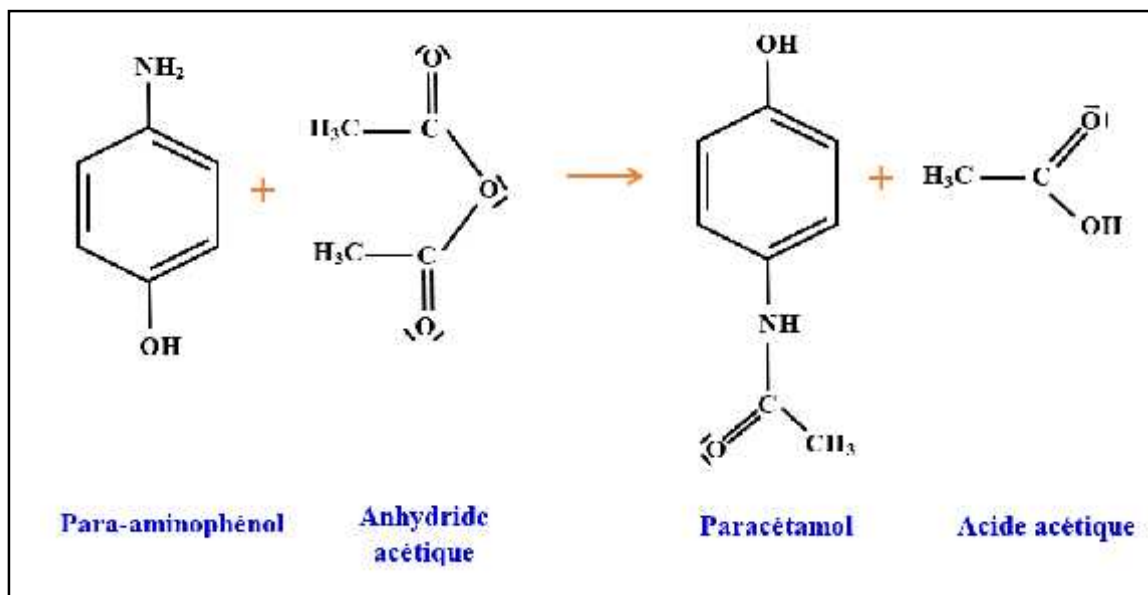
**Puis :** Titre du paracétamol standard exprimé en %.



**RÉSULTATS ET  
DISCUSSION**

## I. RENDEMENT DE LA SYNTHÈSE :

La réaction globale de la synthèse du paracétamol est la suivante :



### I.1 BILAN DE LA RÉACTION :

1e mole de para - aminophénol	→	1e mole de paracétamol
109,126 g	→	151,16 g
PE = 2 g	→	Masse théorique du paracétamol

En examinant le bilan général de la réaction mise en jeu, nous constatons qu'une mole de para-aminophénol donne une mole de paracétamol. La réaction est équimolaire.

Le rendement de la synthèse est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement} = (\text{Masse pratique} / \text{Masse théorique}) * 100 \text{ (\%)}$$

$$M_{\text{théorique paracétamol}} = (\text{PM}_{\text{paracétamol}} * \text{PE}_{\text{PAP}}) / \text{PM}_{\text{PAP}}$$

$$M_{\text{théorique paracétamol}} = (151.16 * 2) / 109.126$$

$$M_{\text{théorique paracétamol}} = 2.77 \text{ g}$$

Nous avons réalisé trois essais pour notre synthèse, en répétant le même protocole cité précédemment, on procède alors au calcul de la masse pratique moyenne et du rendement moyen du paracétamol obtenu.

## I.2 CALCUL DE LA MASSE MOYENNE DU PRODUIT SYNTHÉTISÉ

$M_m$  :

La masse moyenne du produit de synthèse est calculée selon la formule suivante :

$$M_m = m_i / N \text{ (g)}$$

$m_i$  : masse du produit obtenu dans chaque synthèse ;

$N$  : nombre de synthèse réalisée qui est de 3 ;

Donc :  $M_m \text{ (g)} = (m_1 + m_2 + m_3) / 3$

$$M_m \text{ (g)} = (1.32 + 1.73 + 1.54) / 3$$

$$M_m \text{ (g)} = 1.53 \text{ g}$$

## I.3 CALCUL DU RENDEMENT MOYEN DE LA SYNTHÈSE :

Par application de la formule précédente :

$$R\% = (\text{Masse pratique} / \text{Masse théorique}) * 100$$

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 8** : Masses moyennes et rendements des synthèses effectuées.

Masse de PAP	Paracétamol obtenu Masse théorique = 2.77 g	
	Masse obtenue (g)	Rendement (%)
2 g	$m_1 = 1.32 \text{ g}$	$R_1 = 48 \%$
	$m_2 = 1.73 \text{ g}$	$R_2 = 62 \%$
	$m_3 = 1.54 \text{ g}$	$R_3 = 55 \%$
Masse moyenne (g)		Rendement moyen (%)
1.53 g		55 %

Nous avons alors obtenu le paracétamol avec un rendement moyen de 55 %.

Le rendement de notre synthèse a dépassé 40 % ceci reflète que c'est une synthèse effectuée au niveau du laboratoire.

## II. CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE :

### II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES ET SOLUBILITÉ :

#### II.1.1 ASPECT :

Le paracétamol synthétisé se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline. (Figure 44)

Cet aspect est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.



Figure 44 : Cristaux du paracétamol synthétisé.

#### II.1.2 SOLUBILITÉ :

La poudre du paracétamol dont nous avons testé la solubilité est assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et très peu soluble dans le chlorure de méthylène, conformément à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition. (Figure 45)



Figure 45 : Solubilité du paracétamol dans les différents solvants.

## II.2 IDENTIFICATION :

### II.2.1 MESURE DU POINT DE FUSION :

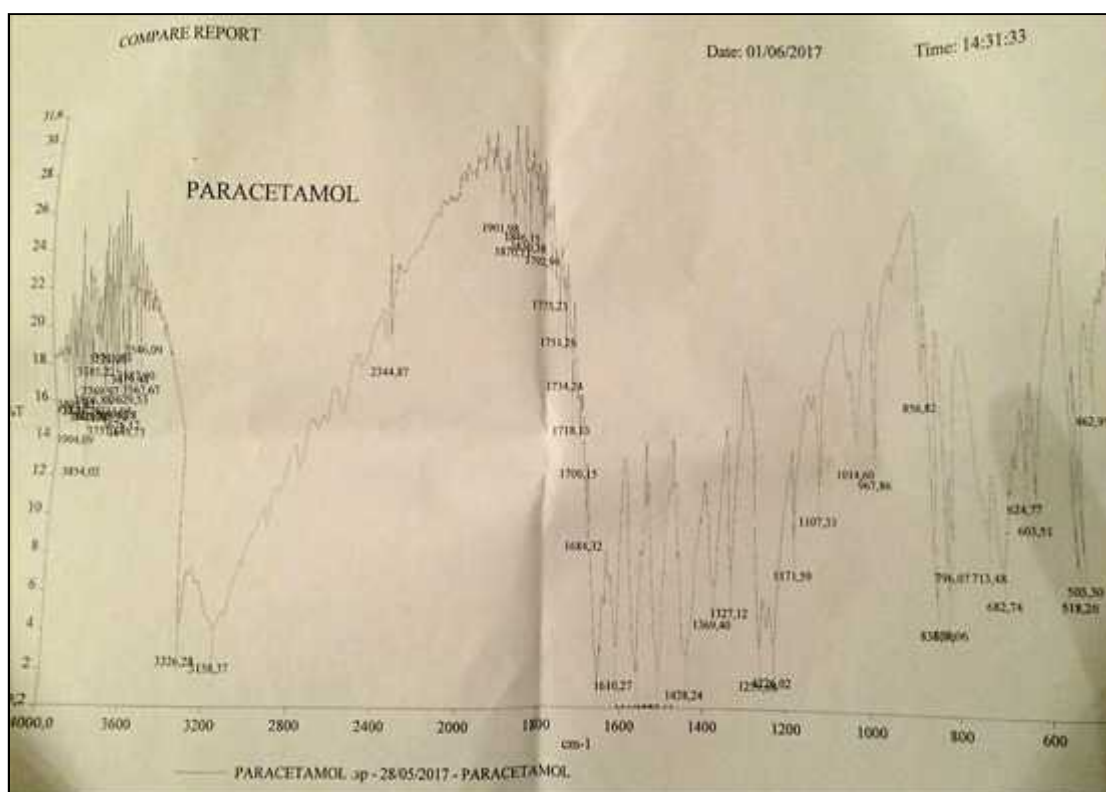
Le point de fusion du paracétamol synthétisé est égal à **170 °C**, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, qui donne un intervalle de 168 °C à 172 °C.

### II.2.2 IDENTIFICATION PAR MÉTHODES SPECTRALES :

#### ➤ Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR) :

Le spectre d'absorption infrarouge du paracétamol produit de synthèse, a été obtenu avec un logiciel à FTIR « Spectrum ».

Les données ont été recueillies entre 4000  $\text{cm}^{-1}$  et 400  $\text{cm}^{-1}$ . (Figure 46)



**Figure 46** : Spectre infrarouge du paracétamol produit de synthèse.



Le spectre infrarouge que nous avons obtenu montre les bandes caractéristiques suivantes :

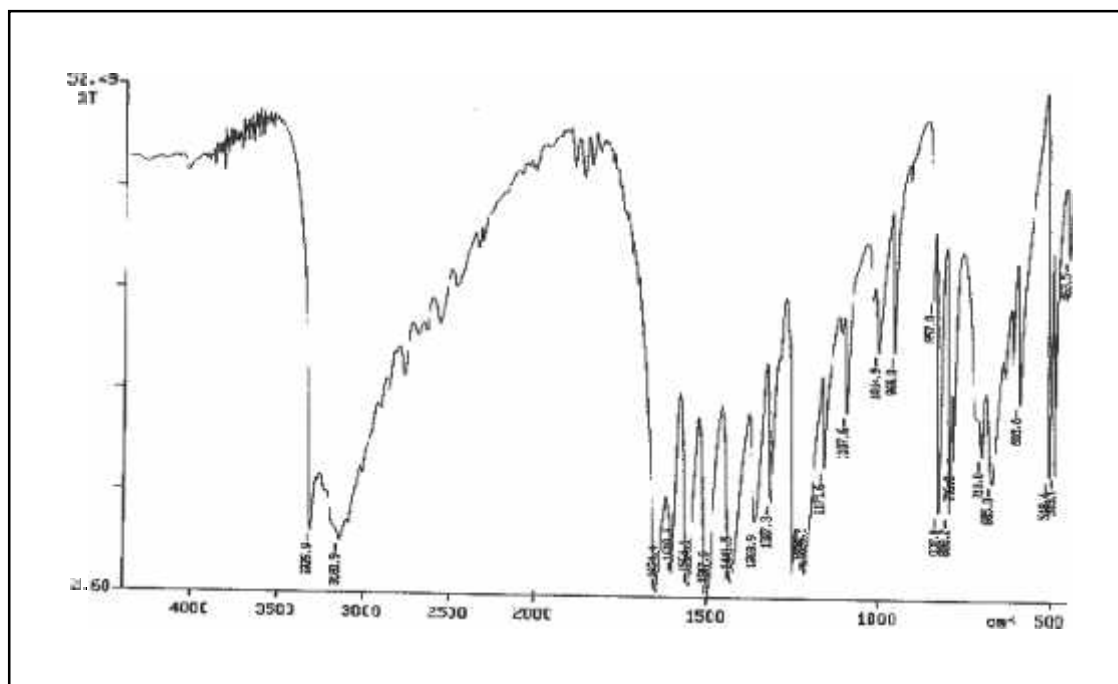
**Tableau 9** : Positions et attributions des bandes obtenues par IR du produit de synthèse. [63]

Position des bandes IR (cm <sup>-1</sup> )	Bande caractéristique	Vibration
3326.28	La liaison O-H du phénol	Elongation
1610.27	La liaison C=O de l'amide	Elongation
1560.83	La liaison N-H de l'amide	Déformation
1507.61	La liaison C-N de l'amine aromatique	Elongation
1259.80 - 1226.02	La liaison C-H	Déformation

On observe :

- Une bande à 3326.28 cm<sup>-1</sup> correspondant à la vibration d'élongation de la liaison **O-H** du phénol.
- Une bande caractéristique à 1610.27 cm<sup>-1</sup> correspondant à la vibration d'élongation de la liaison **C=O** de l'amide, il s'agit d'un amide secondaire.
- Une bande caractéristique à 1560.83 cm<sup>-1</sup> correspondant à la vibration de déformation de la liaison **N-H** du groupement amide.
- Une bande à 1507.61 cm<sup>-1</sup> correspond à la vibration d'élongation de la liaison **C-N** de l'amine aromatique.
- Les bandes à 1226.02 cm<sup>-1</sup> et à 1259.83 cm<sup>-1</sup> correspondent à la déformation des liaisons **C-H**.

La comparaison des bandes d'absorbance avec le spectre de référence du paracétamol montre une grande concordance. (Figure 47)



**Figure 47** : Spectre infrarouge de référence du paracétamol.

Les bandes caractéristiques des deux spectres sont représentées dans le tableau suivant :

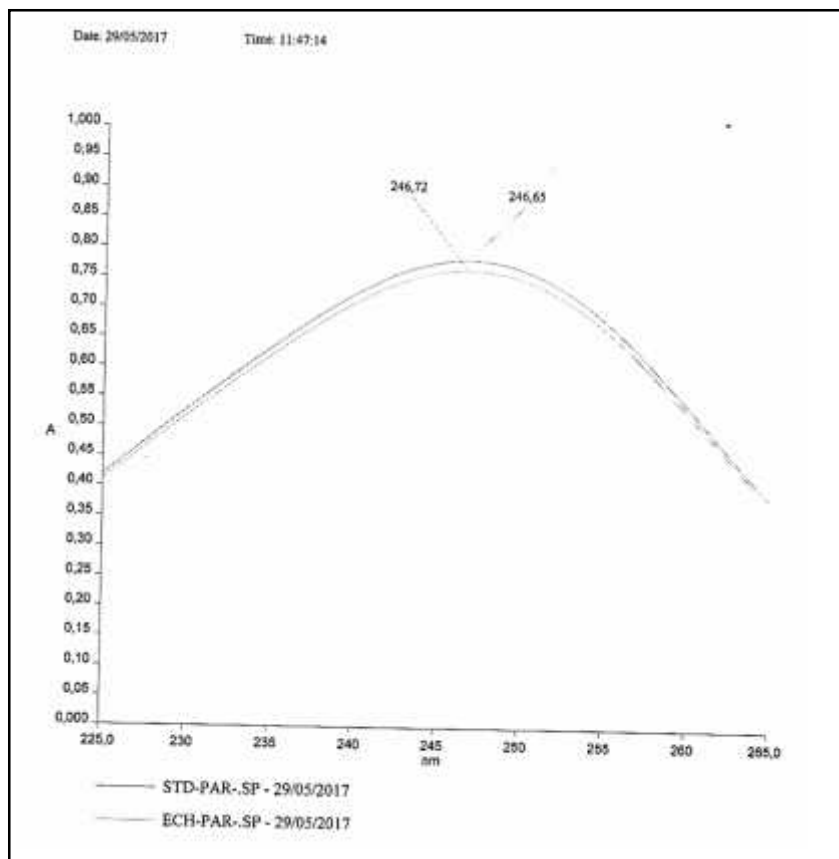
**Tableau 10** : Tableau comparatif des bandes IR du produit de synthèse et du spectre de référence.

Positions des bandes IR (cm <sup>-1</sup> ) de l'échantillon	Positions des bandes IR (cm <sup>-1</sup> ) du spectre de référence
3326.28	3325
1610.17	1613
1560.12	1565
1507.61	1506
1259.86	1263
1226.02	1227

En conclusion, l'analyse du spectre IR de l'échantillon indique que ce dernier comporte toutes les fonctions spécifiques du paracétamol, et la comparaison au spectre de référence permet de l'identifier comme tel.

➤ **Spectroscopie d'absorption dans l'UV – Visible :**

Le spectre UV- visible de notre paracétamol synthétisé montre que son absorbance maximale est dans la région de longueur d'onde de 246.72 nm, ce qui correspond avec la longueur enregistrée pour le paracétamol de référence et qui est de 246.65 nm. (Figure 48)



**Figure 48 :** Spectre UV-Visible de référence de paracétamol et celui du produit de synthèse.

• **Mesure de l'absorbance spécifique selon la loi de Beer- Lambert :**

$$A = \epsilon \cdot C \cdot L$$

**A :** L'absorbance.

**L :** La longueur de la cuve exprimée en (cm).

**C :** La concentration de la solution exprimée en (mol/l).

**$\epsilon$  :** L'absorbance linéique décimale ou coefficient d'extinction spécifique, qui dépend de la longueur d'onde, varie également en fonction des forces intermoléculaires et donc du solvant utilisé.

$$A = \epsilon \cdot C \cdot L \quad \longrightarrow \quad \epsilon = A / C \cdot L$$

$$= 886.95$$

L'absorbance spécifique de notre paracétamol synthétisé est de **886.95**, ce qui est conforme avec les normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, qui donne un intervalle de 860 à 980.

L'analyse du paracétamol par spectroscopie UV-Visible a permis de confirmer encore l'identité de cette substance active.

### II.2.3 IDENTIFICATION COLORIMÉTRIQUE :

Au cours de la réaction du paracétamol avec la solution de dichromate de potassium, il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge, ce qui signifie que notre substance est du paracétamol et non pas de la phénacétine. (Figure 49)



**Figure 49 :** Réaction du paracétamol avec la solution de dichromate de potassium.

Cette coloration est conforme à ce qui est décrit dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

## II.3 ESSAIS :

### II.3.1 ESSAI DE DÉTECTION DES MÉTAUX LOURDS :

La solution témoin a montré une légère coloration brune, comparée à celle de la solution à blanc donc l'essai est valide.

La solution témoin a montré une coloration brune, nettement plus franche que celle de la solution du paracétamol à examiner, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition. (Figure 50)



**Figure 50 :** Résultat de l'essai limite de détection des métaux lourds.

### II.3.2 PERTE À LA DESSICCATION :

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Masse du verre de montre + échantillon avant la dessiccation	Masse du verre de montre + échantillon avant la dessiccation	Prise d'essai
24.1733 g	24.1692 g	1 g

On calcule la perte à la dessiccation selon la formule suivante :

$$PD = [(P \text{ avant} - P \text{ après}) / PE] * 100 (\%)$$

- **Application numérique :**

$$PD = [(24.1733 - 24.1692) / 1] * 100$$

$$PD = 0.41 \%$$

La perte à la dessiccation de notre produit synthétisé est de **0.41 %**, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, qui donne un maximum de 0.5 % sur 1 g de paracétamol.

### II.3.3 LES CENDRES SULFURIQUES :

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

Poids du creuset vide (avant calcination)	Poids du creuset après calcination	Prise d'essai
23.9004 g	23.9015 g	1.002 g

On calcule le taux des cendres sulfuriques selon la formule suivante :

$$R = [(W - T) / PE] * 100 (\%)$$

- **Application numérique :**

$$R = [(23.9015 - 23.9004) / 1.002] * 100$$

$$R = 0.11 \%$$

Le taux des cendres sulfuriques dans notre paracétamol synthétisé est dans la limite maximale **0.11 %**, car la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition indique que le paracétamol ne peut pas tolérer au-delà de 0.1 % sur 1 g d'échantillon.

## II.4 DÉTERMINATION DU TITRE DU PARACÉTAMOL :

Nous avons déterminé simultanément l'absorbance maximale à 244 nm, de notre solution à examiner ainsi que la solution standard ayant des concentrations de 12 µg/ml, puis nous avons calculé le titre du paracétamol selon la formule suivante :

$$T = [ ( DO_{ech} / DO_{std} ) ( C_{std} / C_{ech} ) ] * \text{puis } (\%)$$

- **Application numérique :**

$$T = [ ( 0.7656 / 0.7284 ) ( 0.012 / 0.012 ) ] * 99.77$$

$$T = 98.43 \%$$

Le titre de notre paracétamol synthétisé sur base tel quel (STQ) est de **98.43 %**.

Pour déterminer le titre de notre produit de synthèse sur base anhydre (SBA) on suit cette loi :

$$T_{SBA} = T_{STQ} * ( 100 / 100 - PD ) (\%)$$

À savoir que la perte à la dessiccation du paracétamol (PD) est de 0.41 %.

- **Application numérique :**

$$T_{SBA} = 98.43 * ( 100 / 100 - 0.41 )$$

$$T_{SBA} = 98.83 \%$$

Le titre de notre produit de synthèse « paracétamol » est de **98.83 %** qui est conforme aux normes de la pharmacopée américaine 23<sup>ème</sup> édition, qui donne un intervalle de 98 % à 101 %.



## CONCLUSION

Notre travail nous a permis d'obtenir une substance active qui est le paracétamol ; un antalgique antipyrétique appartenant à la famille des aminophénols, synthétisé au niveau du laboratoire de chimie thérapeutique.

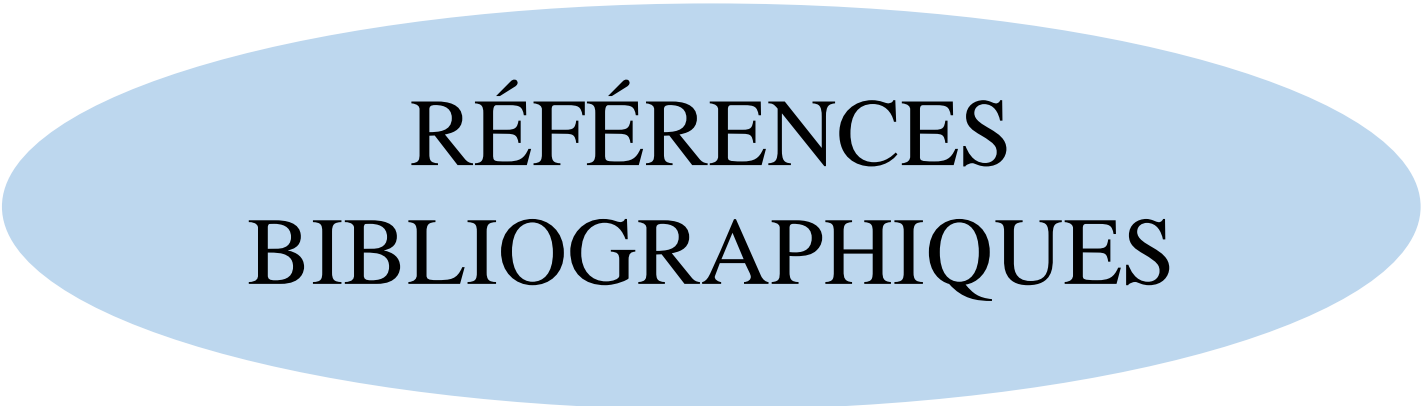
Le procédé de synthèse consiste à effectuer une acétylation du para-aminophénol par l'anhydride acétique, en présence d'acide acétique. Le rendement de la synthèse s'est avéré acceptable.

Cette synthèse a été suivie d'une identification et d'une caractérisation de notre produit, conformément aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition et la pharmacopée américaine vingt-troisième édition. Un ensemble de tests a été réalisé à savoir ; la mesure du point de fusion, identification colorimétrique et par méthodes spectrales, détermination du titre du paracétamol et plusieurs d'autres essais qui ont donné des résultats conformes aux données référentielles.

Ces essais nous ont permis d'évaluer la qualité, ainsi que le degré de pureté de notre substance synthétisée.

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure que le paracétamol synthétisé est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition, et la pharmacopée américaine vingt-troisième édition, les résultats obtenus ont été satisfaisants.

Cette étude mérite d'être enrichie par d'autres examens complémentaires et plus spécifiques tels que la détermination du profil des impuretés du paracétamol, et le dosage de ses substances apparentées.



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

## OUVRAGES

- [1]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Thesaurus des interactions médicamenteuses. Juillet 2008 : page 19.
- [2]. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique - Chapitre 35 : Traitement de la douleur - Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>ème</sup> édition, 2008 : pages 724-725.
- [3]. Beaulieu P - Chapitre 1 : Les voies de la douleur - La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. Paris : Maloine édition, 2013 : pages 15-18.
- [4]. Caruba T, Jaccoulet E - Les antalgiques centraux - Pharmacologie et thérapeutique. 2<sup>ème</sup> édition, 2015 : pages 114-119.
- [5]. Codex œnologique international, 2003.
- [6]. Cohen Y, Jacquot C - Chapitre 14 : Analgésiques antipyrétiques - Pharmacologie abrégé. 6<sup>ème</sup> édition, 2008 : pages 140-141.
- [7]. Craig R C, Stitzel R - Chapitre 39 : Opioid and non opioid analgesics - Modern pharmacology. 4<sup>ème</sup> édition, 1994 : pages 431-437.
- [8]. Dictionnaire des médicaments Sidal. Édition 2005, science et santé.
- [9]. Dictionnaire Vidal 2013.
- [10]. Douleurs neuropathiques - Avancées cliniques - pratiques neurologiques - FMC - Volume 1, Issue 2, Avril 2010 : page 119.
- [11]. Faure S, Etienne Selloume N - Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique - Science des médicaments. Paris : édition Elsevier Masson, 2015 : pages 172-173.
- [12]. Frank Ellis - Paracetamol a curriculum resource - RS.C - royal society of chemistry. 2002 : page 8.
- [13]. Giroud J P, Hathé G, Meyniel G - Paracétamol - Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> édition, 1988 : page 874.
- [14]. Grouzard V, Rigal J, Sutton M - Chapitre 1 : Quelques symptômes ou syndromes - Guide clinique et thérapeutique. Édition 2016 : page 28.

- [15]. Heinz T, Mohr K - Chapitre : analgésiques - Atlas de poche de pharmacologie. 4<sup>ème</sup> édition française, 2010 : page 192.
- [16]. Keith D T - Chapitre 79 : L'industrie pharmaceutiques - Encyclopédie de sécurité et de santé au travail - Bureau international du travail. 3<sup>ème</sup> édition française.
- [17]. Landry Y, Gies J P - Chapitre 23 : Douleur et analgésiques : Les voies de la douleur - Pharmacologie des cibles à la thérapeutique. 3<sup>ème</sup> édition, 2014 : pages 414-415.
- [18]. Lavarenne A - Paracétamol et phénacétine - Pharmacologie clinique : théorie et pratique thérapeutique. 1981 : pages 63-71.
- [19]. Lazorthes Y, Christophe J, Schnitt L - Chapitre 3 - Sémiologie de la douleur.
- [20]. Légand G - Les antalgiques - Manuel de préparateur en pharmacie. 12<sup>ème</sup> édition, page 371.
- [21]. Pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.
- [22]. Prudhomme C - Guide des médicaments. Paris : 3<sup>ème</sup> édition, Maloine, 2009 : page 33.
- [23]. Rizack A M, traduit par Buclin T - Manuel des interactions médicamenteuses. Genève : 1999 : pages 92-314.
- [24]. Roberts L J, Marrow J D - Analgesic, antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the traitement of gout - Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Edition 2001 : pages 687-731.
- [25]. Rouessac F, Rouessac Z, Cruché D - Analyse chimique : méthodes et techniques instrumentales modernes. 6<sup>ème</sup> édition, pages 7-26.
- [26]. Silbernagl S, Agamemnon D - Chapitre : équilibre thermique et thermorégulation - Atlas de poche de physiologie. 4<sup>ème</sup> édition, 2015 : page 194.
- [27]. Silbernagl S, Lang F - Chapitre 2 : température, énergie - Atlas de poche de physiopathologie. 4<sup>ème</sup> édition, 2015 : page 20.
- [28]. Toussaint B - Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses Comprendre et décider. 2015 : page 202.
- [29]. Vardanyan R S, Hruby V J - Chapitre 3 : para-aminophénol derivatives, analgesics – synthesis of essential drugs. Paris : édition Elsevier, 2006 : pages 19-55.

[30]. Vital Durand D, Le jeune C - Analgésiques périphériques : Paracétamol - Guide pratique des médicaments. Paris : 29<sup>ème</sup> édition DOROSZ Maloine, 2010 : page 7.

[31]. VWR international - Produits chimiques et réactifs 2005-2007.

[32]. Woodbury DM - Analgesics and antipyretics - The pharmacological basis of therapeutics. New-York : 3<sup>ème</sup> édition, 1965 : pages 312-344.

## ARTICLES

[33]. Amar J, Schiff E R - Acetaminophen safety and hepatotoxicity - Where do we go from here ? - Expert opin drug safe. 2007 : pages 341-355.

[34]. Antoine T - Suivi du lancement d'un nouvel antalgique de palier 2 - Association fixe de paracétamol et tramadol. Faculté de médecine et de pharmacie, université Besançon, 2005 : page 158.

[35]. Aronoff D M, Oates J A, Boutaud O - New insights into the mechanism of action of acetaminophen - Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandine synthases. Clinic. Pharma. Ther. 2006 : pages 9-19.

[36]. Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), 2014.

[37]. Bannwarth B, Pehourc F - Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol - Aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Drugs, janvier 2003 : pages 5-13.

[38]. Bécamel C - La régulation de la nociception : la douleur - Institut de génomique fonctionnel, université de Montpellier.

[39]. Billet F - L'essentiel pour comprendre la douleur. Actualités pharmaceutiques N° 527, juin 2013 : page 18.

[40]. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E - Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test : evidence for a supraspinal, serotonin-dependent anti nociceptive mechanism - Anesthesiology 2003 : pp 976-978.

[41]. Bouhassira D, Calvino B - Chapitre 1 : Biologie de la douleur - Architecture fonctionnelle des systèmes nociceptifs. Paris : université Pierre et Marie Curie, 2008 : page10.

[42]. Brandt K - Paracetamol in the treatment of osteoarthritis pain. Drugs 2003 : pages 23-41.

- [43]. Cardot J M, Aiach J M, Renous R, Kantelip J P - Corrélation entre les taux salivaires et les taux plasmatiques du paracétamol - Intérêt pour les études de biodisponibilité. STP pharm. 1985 : pages 114-120.
- [44]. Chandrasekharan N V, Dai H, Turepu Ross L K, Evanson N K, Tomsik J, Elton T S, Simmons D L - COX3 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic antipyretic drugs - cloning, structure and expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002.
- [45]. Correction du Baccalauréat scientifique - Centre étranger : exercice 01 : synthèse du paracétamol. France 2014.
- [46]. Dahlin D, Nelson S D - Synthesis, decomposition kinetics and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-para-benzoquinone imine a proposed toxic metabolite of acetaminophen. J. Med. Chem. 1982 : pages 85-86.
- [47]. Denjean - Cours 4 : thermorégulation : physiologie. Paris : Hôpital universitaire Robert Debré.
- [48]. De Paramo B, Quirc Gancedo S, Cuevas M - Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. Annals of allergy, asthma and immunology. Paris : ELSEVIER édition, 2000 : pages 508-511.
- [49]. Diniz J E M, Boger R S, Alves C N - ADFT study for paracetamol and 3.5-disubstituted analogues. Journal of molecular structure, 2004 : pages 93-97.
- [50]. Direction des produits pharmaceutiques - Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine. 30 juin 2015.
- [51]. Doliprane adulte (consultation en ligne) - Disponible sur E-Vidal 2010.
- [52]. Dong H, Haining R L, Thummel K E, Rettie A E, Nelson S D - Involvement of human cytochrome P450 in the bio activation of acetaminophen. Drug metal Dispos 2000 : page 40.
- [53]. Dr Benabdallah H - Master I : analyses biochimiques - Cours : techniques d'extraction, de purification et de conservation.
- [54]. Dr Reggabi - Pharmacie clinique en neuropsychiatrie : cours 5<sup>ème</sup> année pharmacie : la douleur. Département de pharmacie, faculté de médecine. Université de Blida 2015/2016.
- [55]. Dr Tranchier J P - Maître de conférence.

- [56]. Dr Zouani A - Module de toxicologie : cours 5<sup>ème</sup> année pharmacie : Paracetamol. Département de pharmacie, faculté de médecine. Université de Blida 20015.
- [57]. Fairbrother JE -Acetaminophen : analytical profiles of drug substances. 1974 : page 109.
- [58]. Fiche méthode : le montage à reflux. Module : Chimie, Novembre 2007.
- [59]. Fiche méthode : réaliser une distillation ou un chauffage à reflux. Module : Sciences physiques et chimiques, page 1.
- [60]. Flower R J, Vane J R - Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol. 1972 : pages 410-411.
- [61]. Fogg Q G, Summan A M - Stabilisation by ethylenediamine tetraacetic acid of amid and other groups in drug compound. J. clin. Pharm. Ther. 1992 : pages 107-109.
- [62]. Gazzard B G, Ford A, Smith J, William S - The binding of paracetamol to plasma proteins of man. J. Pharm. 1973 : pages 964-967.
- [63]. Gillet Steve – Chapitre 2 : la spectroscopie.
- [64]. Graham Smith D G, Aronson J K - Oxford Textbook of clinical pharmacology and drug therapy. New-York : 3<sup>ème</sup> édition, Oxford university press, 2002.
- [65]. Graham G G, Scott K F, Day R O -Tolerability of paracetamol. Drug safe 2005 : pages 23-41.
- [66]. Graham G G, Scott K F - Mechanism of action of paracetamol. American journal of therapeutics, 2005 : pages 46-55.
- [67]. Guedira F, Chapitre III : cours de spectroscopie.
- [68]. Hallouët P - Les antalgiques. Mémo-guide infirmier. 2<sup>ème</sup> édition, 2010 : pages 387-391.
- [69]. Hammond P M, Scawen M D, Paice C P - Enzyme bases paracetamol estimation. Lancet, 1981 : pages 391-392.
- [70]. Hanel A M, Lands W E - Modification of AI drug effectiveness by ambient lipid peroxides. Biochem. Pharmacol. 1982 : page 33.
- [71]. Howard S - Pain physician, 2009 : page 269.

- [72]. Hunskaar S, Fasmer O B, Hole K - Acetylsalicylic acid, paracetamol and morphine inhibit behavioural responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. *Life Sci.* 1985 : pp 1835-1841.
- [73]. Information du laboratoire De Rhône – Poulenc. Quick tabs data for industrialisation. 1997 : page 12.
- [74]. Ing K R - Y a-t-il un rationnel à combiner le paracétamol et un AINS ? Diplôme d'études supérieures spécialisées en pharmacie hospitalière. Genève, 2007 : page 135.
- [75]. Keck G - Toxicité et effets indésirables des AINS - Étude des cas apportés au CN/TV. *Rec. Med. Vet. Spécial. AI.* 1992 : pages 615-620.
- [76]. Koshy K T, Lach J L - Stability of aqueous solutions of N-acetyl-para-aminophenol. *J. Pharm. Sci.* 1961 : pages 113-118.
- [77]. Lechat P, Lagier G, Boiteau J - Le paracétamol. *Thérapie*, 1978 : pages 551-585.
- [78]. Le marec C - Histoire du paracétamol - Histoire de l'anesthésie. *Le praticien en anesthésie et réanimation*, volume 9, issue 4, part 1, septembre 2005 : pages 321-328.
- [79]. Lucas R, Warner T D, Vojnovic I - Cellular mechanism of acetaminophen : Role of cyclooxygenase. *FASEB*, 2005 : pp 635-637.
- [80]. Mac Gilveray T J, Mattok G L - Some factors affecting the absorption of paracetamol. *J. Pharma.* 1972 : pages 615-619.
- [81]. Mann C - Neurophysiologie de la douleur : centre antidouleur. CHU de Montpellier, janvier 2007.
- [82]. Merrill G F - Acetaminophen and low flow myocardial ischemia : efficacy and antioxidant mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002 : pp 1341-1349.
- [83]. Mitchell J A, Akaraserenant P, Thiemermann C, Flower R J, Vane J R - Selectivity non steroidal anti inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible COX. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993.
- [84]. Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristera R, Mian P - Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin. Ther.* 2006 : pp 755-760.
- [85]. Monassier L - Module de pharmacologie clinique DCEM 3 : Les antalgiques non opiacés. Faculté de Médecine de Strasbourg, janvier 2005.



- [86]. Montgomery C J, Cormack M C, Reichert C, Morsland C P - Plasma concentrations after high dose 45mg/kg rectal acetaminophen in children. *Can. J. Anaesth* 1995 : pages 82-86.
- [87]. Mouni Lotfi, Maître de conférences classe A, directeur du laboratoire des recherches LGVRNAQ - Cours de spectroscopie infrarouge.
- [88]. Moreau X, Leouay L, Granry J C, Boishardy N, Delhumeau A - Pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien des sujets âgés. *Thérapie*, 1993 : pages 393-396.
- [89]. Motozaki W, Nagatani Y, Kimura Y, Endo K, Takemura T, Kurmaev E Z, Moewes A - Evaluation of anti oxidant activity and electronic structure of aspirin and paracetamol. *Journal of molecular structure*. 2011 : pages 63-69.
- [90]. National formulary, USA journal of medicinal chemistry : 13<sup>ème</sup> édition, septembre 1970.
- [91]. Nimmo W S, Prescott L F - The influence of posture on paracetamol absorption. *BrJ. Clin. Pharma.* 1978 : pages 348-354.
- [92]. Ponvert C - Méga guide stage en IFSI : 2<sup>ème</sup> édition, 2015 : page 1760.
- [93]. Pr Denat F - Cours : spectroscopie. ICMUB UMR 52609, AV - Alain Savary.
- [94]. Prescott L F - Nouvelles perspectives avec le paracétamol. *Drugs* 2003 : pages 51-56.
- [95]. Prescott L F - Paracetamol, alcohol and the liver. *BrJ. Clin. Pharma.* 2000 : pp 291-301.
- [96]. Prescott L F - Paracetamol : past, present and future. *American journal of therapeutics*, Vol 7, N°2, 2000 : pp 143-147.
- [97]. Scalfaro P, Lausanne S - Traitement de la fièvre de l'enfant. *PAEDIATRICA*. Vol N°1, 2003 : page 28.
- [98]. Schück S, Allain H - La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques. *La revue du praticien*, 1997 : pp 555-569.
- [99]. Schwab J M, Schluesener H J, Meyermann R, Serhan C N - COX3 the enzyme and the concept. Steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics. *Lancet* 2003 : pages 339-343.
- [100]. Société française d'étude et de traitement de la douleur – la douleur – juin 2016.
- [101]. Synthetase from bovine vesicular gland microsomes *J. Biol. Chem*, 1979 : pp 829-836.

- [102]. Thème 1 : observer : ondes et matière - Chapitre 4 : analyse spectrale. La spectroscopie UV-Visible.
- [103]. Thème 3 : AGIR - Défis du XX<sup>ème</sup> siècle - Synthèse de molécule organique - Chapitre 19 : stratégie de synthèse et sélectivité en chimie organique.
- [104]. Tjolsen A, Lund, Hole K - Anti nociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent of spinal serotonergic systems. EUR. J. Pharmacol. 1991 : pp 193-201.
- [105]. Travis A S - Manufacture and uses of the anilines - A vast array of processes and products. Zvi Rapport. The chemistry of Anilines Wiley, 2007 : pp 764.
- [106]. Victor B - Cours : physiopathologie de la thermorégulation. Département des sciences fonctionnelles. Université UMFT, 2015.
- [107]. Warner T D, Mitchell J A - Cyclooxygenases : new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. 2004 : pp 780-804.
- [108]. Zaydoun S - Cours de méthodes spectroscopiques d'analyse - Science de la matière Chimie. Um5a, FSR.

### SITES INTERNET

- [109]. Acetaminophen toxicity : <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>
- [110]. Aniline, phénacétine et acétanilide :  
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aniline/phénacétine/acétanilide>
- [111]. ANSM, automédication (en ligne) : <http://www.ansm.santé.fer/var/ansm-site/storage/original/application>
- [112]. Caractéristiques physiques d'une espèce chimique : <http://prezi.com/eoj/mvqc0se5>
- [113]. Centre national de la recherche scientifique – la chimie : facteurs cinétiques  
[www.cnrs.fr](http://www.cnrs.fr)
- [114]. Cours de physique et de chimie – les étapes d'une synthèse chimique :  
[www.maxicours.com/se/fiche/2/6/369926.html](http://www.maxicours.com/se/fiche/2/6/369926.html)
- [115]. Cours de physique et de chimie – synthèse d'une espèce chimique :  
[www.eduonline.net/spip/spip.php/article381](http://www.eduonline.net/spip/spip.php/article381)

- [116]. Distillation fractionnée :  
<http://www.websciences.com/documents/première/pedo12/petp1202.php>
- [117]. Distillation : les différentes techniques :  
<http://www.lachimie.fr/organique/technique/distillation.php>
- [118]. Distillation simple : <http://www.pedagogie.ac-nantes.fer/-682937kjsp>
- [119]. Farrell S – 11/07/2013 – acetaminophen toxicity (en ligne) :  
<http://emedicine.medscape.com>
- [120]. Filtration : <http://physique.buil.pagesperso-orange.fr/active5e/revis5/revisfiltre.htm>
- [121]. Filtration : <http://www.exchem.fr/filtration.htm>
- [122]. <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwy/paracetamol/pharmwebpicm.html>
- [123]. Intoxication aigue au paracétamol – revue médicale suisse :  
[www.revmed.ch/RMS/2013/ITX\\_aigue\\_au\\_paracétamol](http://www.revmed.ch/RMS/2013/ITX_aigue_au_paracétamol)
- [124]. Point de fusion : [www.lachimie.fr](http://www.lachimie.fr)
- [125]. Recristallisation : techniques et solvants :  
<http://www.lachimie.fr/organique/technique/recristallisation.php>
- [126]. Stratégie d'une synthèse et sélectivité en chimie organique :  
<http://gy.chaumeton.pagesperso-orange.fr/scphysiques2010/tsch19.htm>
- [127]. Structural formula of paracetamol : <http://www.dreamstime.com/stock-photography-structural-formula-paracetamol-acetaminophen-image>
- [128]. Structure-activity study of paracetamol analogues : inhibition of replicative DNA synthesis in V79 Chinese hamster cells : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1782344>
- [129]. Synthesis of paracetamol (acetaminophen) : [www.usetute.com.au/paracetamol.html](http://www.usetute.com.au/paracetamol.html)
- [130]. Transformation chimique et avancement : [www.pegase.ens-lyon.fr](http://www.pegase.ens-lyon.fr)
- [131]. Tremblay PY - 03/06/2014 – histoire de l'acétaminophène (en ligne) :  
<http://portails.insp.qc.ca/toxicologieclinique/histoire-de-l'acétaminophène.aspx>
- [132]. [www.institut-numerique.org/i2-définition-et-caractéristiques-des-métaux-lourds-5306014f2e326](http://www.institut-numerique.org/i2-définition-et-caractéristiques-des-métaux-lourds-5306014f2e326)



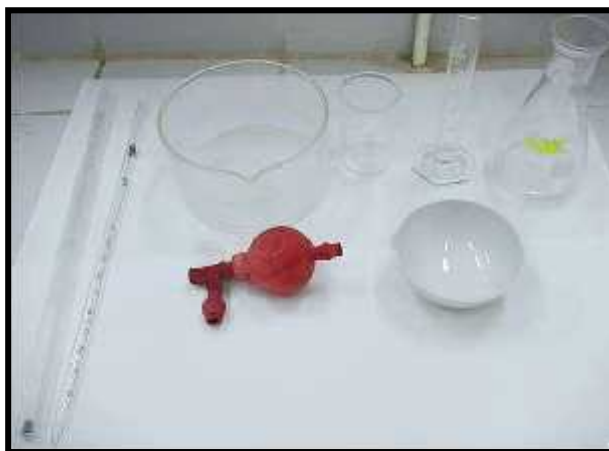
# ANNEXES

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>ANNEXE I : Matériels et verrerie utilisés.....</b>	<b>I</b>
<b>ANNEXE II : Réactifs utilisés lors de la synthèse.....</b>	<b>III</b>
<b>ANNEXE III : Réactifs utilisés lors de l'identification.....</b>	<b>IV</b>
<b>ANNEXE IV : Pictogramme de sécurité.....</b>	<b>V</b>
<b>ANNEXE V : Monographie du paracétamol.....</b>	<b>VI</b>



## ANNEXE I : MATÉRIELS ET VERRERIE UTILISÉS



**Figure 01 :** Verrerie utilisée.



**Figure 02 :** Plaque chauffante **Stuart**®  
**Heat-stir CB 162.**



**Figure 03 :** Balance analytique **KERN**® **AES.**



**Figure 04 :** Hotte chimique.



**Figure 05 :** Bain cryostat. **Advantage-Lab**® **AL03-10.**



**Figure 06** : Dispositif de filtration sous pression réduite.



**Figure 07** : Fusiomètre Stuart® MELTING POINT SMP10.



**Figure 08** : Étuve de séchage avec régulateur de température. Memmert®.



**Figure 09** : Presse hydraulique.



**Figure 10** : Spectrophotomètre UV-Visible PERKIN ELMER®.



**Figure 11** : Spectrophotomètre FT-IR ART PERKIN ELMER®.

## ANNEXE II : RÉACTIFS UTILISÉS LORS DE LA SYNTHÈSE



**Figure 01** : Acide acétique.



**Figure 02** : Anhydride acétique.



**Figure 03** : Para-aminophénol.



## ANNEXE III : RÉACTIFS UTILISÉS LORS DE L'IDENTIFICATION



Figure 01 : Acétone.



Figure 02 : Acide chlorhydrique.



Figure 03 : Dichromate de potassium.



Figure 04 : Dichlorométhane.



Figure 05 : Éthanol absolu.

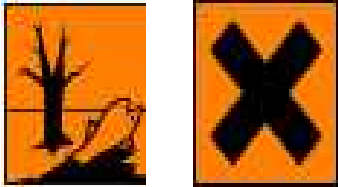
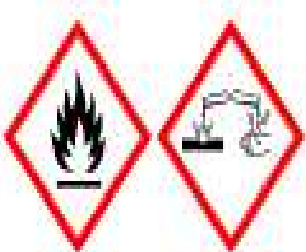
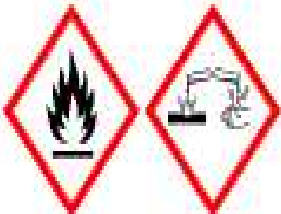


Figure 06 : Méthanol.



Figure 07 : Paracétamol standard.

## ANNEXE IV : PICTOGRAMME DE SECURITÉ

Réactif	Pictogramme de sécurité	Précautions d'emploi
para-aminophénol		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.</li> </ul>
Acide acétique		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Provoque des brûlures par contact avec la peau.</li> <li>- Manipulation sous hotte avec port de lunettes.</li> </ul>
Anhydride acétique		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fermer le récipient hermétiquement (il s'hydrolyse en acide en présence d'eau).</li> <li>- Manipulation sous hotte avec port de lunettes.</li> </ul>

## ANNEXE V : MONOGRAPHIE DU PARACÉTAMOL

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Paracetamol

– disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

**Loss on drying** (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

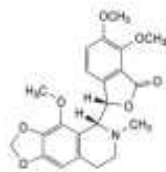
**Sulfated ash** (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on the residue from the test for loss on drying.

## ASSAY

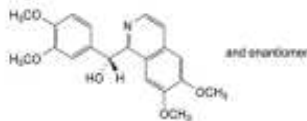
Dissolve 0.300 g in a mixture of 5.0 mL of 0.01 M hydrochloric acid and 50 mL of alcohol R. Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using 0.1 M sodium hydroxide. Read the volume added between the 2 points of inflexion.

1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 37.59 mg of  $C_{15}H_{13}ClNO_2$ .

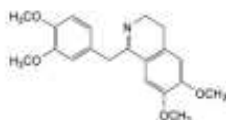
## IMPURITIES



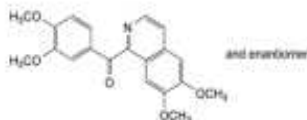
A. (3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]isobenzofuran-1(3H)-one (noscapine).



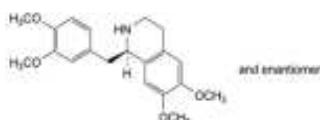
B. (RS)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol).



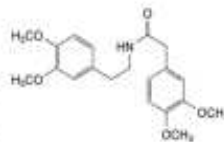
C. 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (dihydropapaverine).



D. (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanone (papaveraldine).



E. (1RS)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (tetrahydropapaverine).

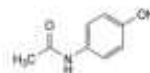


F. 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamide.

01/2008:0049  
corrected 6.0

## PARACETAMOL

Paracetamolum



$C_9H_9NO_2$   
[103-90-2]

$M_r$  151.2

## DEFINITION

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide.

Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

## CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.

## IDENTIFICATION

First identification: A, C.

Second identification: A, B, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 168 °C to 172 °C.

B. Dissolve 0.1 g in methanol R and dilute to 100.0 mL with the same solvent. To 1.0 mL of the solution add 0.5 mL of a 10.3 g/L solution of hydrochloric acid R and dilute to 100.0 mL with methanol R. Protect the solution from bright light and immediately measure the absorbance (2.2.25) at the absorption maximum at 249 nm. The specific absorbance at the maximum is 860 to 980.

C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Preparation: discs.

Comparison: paracetamol CRS.

D. To 0.1 g add 1 mL of hydrochloric acid R, heat to boiling for 3 min, add 1 mL of water R and cool in an ice bath. No precipitate is formed. Add 0.05 mL of a 4.9 g/L solution of potassium dichromate R. A violet colour develops which does not change to red.

E. It gives the reaction of acetyl (2.3.1). Heat over a naked flame.

## TESTS

**Related substances.** Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use.

**Test solution.** Dissolve 0.200 g of the substance to be examined in 2.5 mL of methanol R containing 4.6 g/L of a 400 g/L solution of tetrabutylammonium hydroxide R and dilute to 10.0 mL with a mixture of equal volumes of a 17.9 g/L solution of disodium hydrogen phosphate R and of a 7.8 g/L solution of sodium dihydrogen phosphate R.

**Reference solution (a).** Dilute 1.0 mL of the test solution to 50.0 mL with the mobile phase. Dilute 5.0 mL of this solution to 100.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (b).** Dilute 1.0 mL of reference solution (a) to 10.0 mL with the mobile phase.

General Notices (1) apply to all monographs and other texts

2963

## Paraffin, hard

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

**Reference solution (c).** Dissolve 5.0 mg of 4-aminophenol R, 5 mg of paracetamol CRS and 5.0 mg of chloroacetanilide R in methanol R and dilute to 20.0 mL with the same solvent. Dilute 1.0 mL to 250.0 mL with the mobile phase.

**Reference solution (d).** Dissolve 20.0 mg of 4-nitrophenol R in methanol R and dilute to 50.0 mL with the same solvent. Dilute 1.0 mL to 20.0 mL with the mobile phase.

**Column:**

- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4.6$  mm,
- stationary phase: octylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m),
- temperature: 35 °C.

**Mobile phase:** mix 375 volumes of a 17.9 g/L solution of disodium hydrogen phosphate R, 375 volumes of a 7.8 g/L solution of sodium dihydrogen phosphate R and 250 volumes of methanol R containing 4.6 g/L of a 400 g/L solution of tetrabutylammonium hydroxide R.

**Flow rate:** 1.5 mL/min.

**Detection:** spectrophotometer at 245 nm.

**Injection:** 20  $\mu$ L.

**Run time:** 12 times the retention time of paracetamol.

**Relative retentions** with reference to paracetamol (retention time = about 4 min): impurity K = about 0.8; impurity F = about 3; impurity I = about 7.

**System suitability;** reference solution (c):

- resolution: minimum 4.0 between the peaks due to impurity K and to paracetamol,
- signal-to-noise ratio: minimum 50 for the peak due to impurity J.

**Limits:**

- impurity J: not more than 0.2 times the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (10 ppm),
- impurity K: not more than the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (50 ppm),
- impurity F: not more than half the area of the corresponding peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.05 per cent),
- any other impurity: not more than half the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent),
- total of other impurities: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),
- disregard limit for the calculation of the total of other impurities: the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.01 per cent).

**Heavy metals (2.4.8):** maximum 20 ppm.

Dissolve 1.0 g in a mixture of 15 volumes of water R and 85 volumes of acetone R and dilute to 20 mL with the same mixture of solvents. 12 mL of the solution complies with test B. Prepare the reference solution using lead standard solution (1 ppm Pb) obtained by diluting lead standard solution (100 ppm Pb) R with a mixture of 15 volumes of water R and 85 volumes of acetone R.

**Loss on drying (2.2.32):** maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

**Sulfated ash (2.4.14):** maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

**ASSAY**

Dissolve 0.300 g in a mixture of 10 mL of water R and 30 mL of dilute sulfuric acid R. Boil under a reflux condenser for 1 h, cool and dilute to 100.0 mL with water R. To 20.0 mL of the

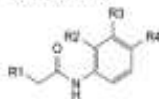
solution add 40 mL of water R, 40 g of ice, 15 mL of dilute hydrochloric acid R and 0.1 mL of ferric R. Titrate with 0.1 M cerium sulfate until a greenish-yellow colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 mL of 0.1 M cerium sulfate is equivalent to 7.56 mg of  $C_9H_9NO_2$ .

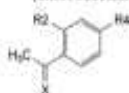
**STORAGE**

Protected from light.

**IMPURITIES**



- A. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH: N-(2-hydroxyphenyl)acetamide,  
 B. R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = R3 = H, R4 = OH: N-(4-hydroxyphenyl)propanamide,  
 C. R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = OH: N-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)acetamide,  
 D. R1 = R2 = R3 = R4 = H: N-phenylacetamide,  
 H. R1 = R2 = R3 = H, R4 = O-CO-CH<sub>3</sub>: 4-(acetylamino)phenyl acetate,  
 J. R1 = R2 = R3 = H, R4 = Cl: N-(4-chlorophenyl)acetamide (chloroacetanilide),



- E. X = O, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanone,  
 G. X = N-OH, R2 = H, R4 = OH: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanone oxime,  
 I. X = O, R2 = OH, R4 = H: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone,



- F. R = NO<sub>2</sub>: 4-nitrophenol,  
 K. R = NH<sub>2</sub>: 4-aminophenol.

01/2008:1034

## PARAFFIN, HARD

## Paraffinum solidum

**DEFINITION**

A purified mixture of solid saturated hydrocarbons generally obtained from petroleum. It may contain a suitable antioxidant.

**CHARACTERS**

**Appearance:** colourless or white or almost white mass; the melted substance is free from fluorescence in daylight.

**Solubility:** practically insoluble in water, freely soluble in methylene chloride, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

**IDENTIFICATION**

**First identification:** A, C.

**Second identification:** B, C.

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: hard paraffin CRS.

**Résumé :**

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique de la famille des aminophénols. C'est l'une des substances actives les plus employées, pour le traitement de la douleur et la fièvre.

La simplicité de sa formule chimique, en fait une molécule aisément synthétisable, requérant un matériel simple, peu de temps et seulement en quelques étapes.

Notre travail porte sur la synthèse du paracétamol au sein du laboratoire de chimie thérapeutique en trois étapes, à partir du para-aminophénol, suivie d'une purification par recristallisation, nous avons obtenu le paracétamol avec un rendement moyen de 55 %.

Le paracétamol synthétisé a été soumis à une série de tests d'identification et de caractérisation, qui ont montré une conformité avec les données référentielles.

Notre antalgique synthétisé a été donc de qualité acceptable.

**Mots clés :** Antalgique, antipyrétique, paracétamol, synthèse, identification.

**Abstract :**

Paracetamol is an antipyretic analgesic of the aminophenol family. It is one of the most active substances used for the treatment of pain and fever.

The simplicity of its chemical formula makes it an easily synthesizable molecule, requiring simple material, a short time and only in a few steps.

Our work focuses on the synthesis of paracetamol, in the laboratory of therapeutic chemistry, in three steps, starting from para-aminophenol, followed by purification by recrystallization; we obtained paracetamol with an average yield of 55 %.

The synthesized paracetamol was subjected to a series of identification and characterization tests, which showed conformity with the referential data.

Our product was therefore of acceptable quality.

**Key words :** Analgesic, antipyretic, paracetamol, synthesis, identification.

BENGHAZI Kenza.

Adresse email : Kenzapharmacist@gmail.com

BRAHMI Nesrine.

Adresse email : Nesrinenes360@gmail.com

### **Résumé :**

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique de la famille des aminophénols. C'est l'une des substances actives les plus employées, pour le traitement de la douleur et la fièvre.

La simplicité de sa formule chimique, en fait une molécule aisément synthétisable, requérant un matériel simple, peu de temps et seulement en quelques étapes.

Notre travail porte sur la synthèse du paracétamol au sein du laboratoire de chimie thérapeutique en trois étapes, à partir du para-aminophénol, suivie d'une purification par recristallisation, nous avons obtenu le paracétamol avec un rendement moyen de 55 %.

Le paracétamol synthétisé a été soumis à une série de tests d'identification et de caractérisation, qui ont montré une conformité avec les données référentielles.

Notre antalgique synthétisé a été donc de qualité acceptable.

**Mots clés :** Antalgique, antipyrétique, paracétamol, synthèse, identification.

### **Abstract :**

Paracetamol is an antipyretic analgesic of the aminophenol family. It is one of the most active substances used for the treatment of pain and fever.

The simplicity of its chemical formula makes it an easily synthesizable molecule, requiring simple material, a short time and only in a few steps.

Our work focuses on the synthesis of paracetamol, in the laboratory of therapeutic chemistry, in three steps, starting from para-aminophenol, followed by purification by recrystallization, we obtained paracetamol with an average yield of 55 %.

The synthesized paracetamol was subjected to a series of identification and characterization tests, which showed conformity with the referential data.

Our product was therefore of acceptable quality.

**Key words :** Analgesic, antipyretic, paracetamol, synthesis, identification.