

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA1-



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION
DE L'ACIDE ACÉTYL SALICYLIQUE**

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Juillet 2017.

Présentée par :

- CHIHEB Aicha Hiba.
- KHATRI Nour El Houda.

Devant le jury :

- | | | |
|----------------|-------------------|--|
| - Président : | Pr. GHARBI. A | Maitre de Conférence A en Chimie Analytique. |
| - Membres : | Dr. KHADER. N | Maitre Assistante en Biophysique. |
| | Dr. ZOUANI . A | Maitre Assistante en Toxicologie. |
| - Promotrice : | Dr. GUERFI Bahdja | Maitre Assistante en Chimie Thérapeutique. |

REMERCIEMENTS

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination.

*Les six années d'étude nous ont permis de bien comprendre la signification
de cette phrase toute simple.*

*Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses
questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.*

*A priori, on commence par rendre grâce à DIEU qui nous a donné la santé, la force
et les moyens nécessaires pour mener à terme ce travail et pour les heures de
courage, de patience et de sagesse qu'il nous a inspiré.*

*Que sa bénédiction et sa protection accompagnent tous nos actes dans
ce monde ici-bas.*

*Nos remerciements vont droit à Dr. GUERFI Bahdja, maitre assistante en chimie
thérapeutique , vous nous avez fait confiance en acceptant de nous guider dans la
réalisation de ce mémoire qui est d'ailleurs le votre. Vos remarques et suggestions
ont sans doute contribué à l'amélioration
de la qualité de ce travail.*

*Permettez- nous cher Maîtresse, de vous exprimer à travers ce travail tout notre
respect et notre profonde gratitude.*

*Nous remercions vivement les résidentes en chimie thérapeutique : Ryma et Rachida
pour tous les efforts qu'elles ont fournis pour nous .*

*Membres de jury, Pr GHARBLIA ,Dr ZOUANIA et Dr KHADER.N ,on vous
remercie pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury
malgré vos multiples occupations.*

Trouvez ici un accomplissement satisfaisant.

*Un grand merci à 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 et intellectuel tout au long de notre démarche .*

Dédicaces

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout de rêve.

Je dédicace ce modeste travail :

A ma très chère maman qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour, mon soutien moral et source de joie et de bonheur celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Que dieu te garde pour nous chère *mama*.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, en signe d'amour. De reconnaissance et de gratitude pour tout le soutien et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard. Que dieu te garde pour nous *papa*.

A ma grande sœur *Fatima*, à son mari et sa petite fille *Chahd*.

A mes sœurs *Abir* et *Belkis* et mes frères *Abd Errahman* et *Mohamed*.

A ma tante *Amel* et à *Inaam* et aussi à ma tante *Ome elkhir*.

A mon binôme Nour El Houda qui a partagé tous le travail. Qui a supporté mon humeur au moment de stress.

A tous mes amis Aicha, Fatiha, chahrazad, khouloud, fatima, khouloud et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Mes sincères dédicaces à ma promotrice : Dr. *GUERFI Bahdja*.

Hiba

Dédicaces

Merci Allah le tout puissant de m'avoir donné et honoré de plusieurs dons inconsédirables.

Je dédie ce modeste travail à:

A celle qui m'a transmise la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance. Que dieu te garde pour nous chère maman.

A mon père, l'homme de ma vie qui a tout fait pour satisfaire nos besoins. A toi seul je serais reconnaissante ma vie entière. Que dieu te garde mon chère papa.

A mes chers frères **Khaled** et **Mostafa** qui m'ont aidé toujours.

A mes chères sœurs **Mebarka** et **Hossnia**.

A mes deux chères amies **Toumia** et **Nora**.

A mon amie **Zahira** qui m'a aidé beaucoup et n'a jamais hésité de me soutenir pendant toutes mes années d'études universitaires.

A mon binôme **Hiba** qui a travaillé avec moi et partager mon humeur durant les moments de stress.

Mes sincères dédicaces à ma promotrice : Dr. GUERFI Bahdja

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen ou du secondaire ou de l'enseignement supérieur. Et à toutes personnes de près ou de loin ayant participé à la réalisation de ce travail.

Nour El Houda

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS.....	2
I.1 Généralité sur l'inflammation.....	2
I.1.1 Définition.....	2
I.1.2 Étiologie.....	2
I.1.3 Mécanisme de déroulement de l'inflammation.....	3
I.1.4 Classification.....	4
I.1.5 Les anti-inflammatoires.....	4
I.1.5.1 Définition.....	4
I.1.5.2 Classification.....	5
I.2 La fièvre.....	6
I.2.1 Définition.....	6
I.2.2 Physiologie de la fièvre.....	6
I.2.3 Traitement de la fièvre.....	8
I.3 La douleur.....	8
I.3.1 Définition de la douleur.....	8
I.3.2 Classification de la douleur.....	8
I.3.3 Les antalgiques.....	9
I.3.3.1 Définition.....	9
I.3.3.2 Classification des antalgiques.....	10
CHAPITRE II : ÉTUDE D L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE.....	11
II.1 Histoire.....	11
II.2 Structure de l'acide acétylsalicylique.....	12
II.3 Nomenclature.....	13
II.3.1 Dénomination scientifique.....	13
II.3.2 Dénomination commune internationale.....	13

II.3.3 Numéro CAS.....	13
II.3.4 Noms déposés.....	13
II.4 Synthèse chimique.....	15
II.4.1 Synthèse de l'aspirine au laboratoire.....	15
II.4.2 Synthèse de l'aspirine à l'échelle industrielle.....	16
II.5 Propriétés physicochimiques.....	17
II.6 Stabilité et stockage.....	18
II.7 Relation structure activité.....	19
II.8 Pharmacocinétique.....	19
II.8.1 Absorption.....	19
II.8.2 Distribution.....	20
II.8.3 Métabolisme.....	20
II.8.4 Élimination.....	21
II.9 Pharmacodynamie.....	21
II.9.1 Mécanisme d'action.....	21
II.10 Effets pharmacologiques de l'aspirine.....	23
II.10.1 Effet antalgique.....	23
II.10.2 Effet antipyrétique.....	23
II.10.3 Effet anti-inflammatoire.....	23
II.10.4 Effet sur la coagulation.....	24
II.10.5 Aspirine et fonction endothéliale au cours de l'athérosclérose.....	24
II.10.6 Autre utilisation potentielles.....	24
II.11 Indications.....	25
II.12 Interactions médicamenteuses.....	25
II.13 Effets indésirables.....	26
II.13.1 Risque hémorragique.....	26
II.13.2 Hypersensibilité.....	27
II.13.3 Effets hépatiques.....	27
II.13.4 Effets rénaux.....	27

II.13.5 Le syndrome de Reye.....	27
II.14 Intoxication aux salicylés.....	28
II.15 Grossesse et allaitement.....	28
CHAPITRE III : SYNTHÈSE ORGANIQUE.....	29
III.1 Définition.....	29
III.2 La synthèse au laboratoire.....	29
III.2.1 Étape préliminaire.....	29
III.2.2 Synthèse proprement dite.....	29
III.2.2.1 Transformation chimique.....	30
III.2.2.2 Isolement.....	32
❖ Filtration.....	32
❖ Extraction.....	33
III.2.2.3 Purification.....	34
❖ Distillation.....	35
❖ Recristallisation.....	35
III.2.2.4 Calcul du rendement.....	36
III.2.2.5 Analyses.....	37
❖ Caractérisation qualitative (tests colorimétriques).....	37
❖ Caractéristique physique permettant d'identifier une espèce chimique.....	38
❖ Méthodes chromatographique.....	39
❖ Techniques spectroscopiques.....	41
PARTIE EXPERIMENTALE.....	42
I SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE.....	42
I.1 Schéma réactionnel.....	42
I.2 Matériels et méthodes.....	42
I.2.1 Matériels.....	42
I.2.2 Méthodes.....	45
II CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE.....	48
II.1 Caractères organoleptiques et solubilité.....	48
II.1.1 Aspect.....	48

II.1.2 Solubilité.....	49
II.2 Identification.....	50
II.2.1 Point de fusion.....	50
II.2.2 Essai B.....	51
II.2.3 Identification colorimétrique.....	52
II.2.4 Spécifications par procédés spectroscopiques.....	54
❖ Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge.....	54
❖ Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible.....	55
II.3 Essais.....	56
II.3.1 Essai de détection des métaux lourds	56
II.3.2 Détermination du taux des cendres sulfuriques.....	58
II.4 Détermination du titre de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse.....	59
RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	62
I RENDEMENT DE LA SYNTHÈSE.....	62
I.1 Bilan de la réaction.....	62
I.2 Calcul de la masse moyenne du produit synthétisé.....	62
I.3 Calcul du rendement moyen de la synthèse.....	63
II CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE	64
II.1 Caractère organoleptique et solubilité.....	64
II.1.2 Aspect.....	64
II.1.3 Solubilité.....	64
II.2 Identification.....	65
II.2.1 Mesure du point de fusion.....	65
II.2.2 Essai B.....	65
II.2.3 Identification colorimétrique.....	65
II.2.4 Identification par des méthodes spectrales.....	66
II.3 Essais.....	70
II.3.1 Essai de détection des métaux lourds.....	70
II.3.2 Détermination du taux des cendres sulfuriques.....	70

II.4 Détermination du titre de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse.....71

CONCLUSION.....73

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RÉSUMÉ

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AAS** : Acide acétylsalicylique.
- AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique.
- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdiens .
- AVC** : Accident vasculaire cérébral .
- CAS** : Chemical Abstracts service.
- CCM** : Chromatographie sur couche mince .
- CL** : Chromatographie liquide .
- CPG** : Chromatographie en phase gazeuse .
- COX** : Cyclo-oxygénase .
- F** : Fahrenheit .
- GPI** : Glicosylphosphatidylinositol .
- Il 1** : Interleukine 1 .
- IASP** : International association of study of pain .
- IR** : Infrarouge .
- IUPAC** : L'Union internationale de chimie pure et appliquée .
- JC** : Jesus christmas .
- OMS** : Organisation mondiale de la santé .
- PG** : Prostaglandine .
- RF** : Rapport frontal .
- Ser** : Serine .
- TNF** : Tumeur nécrose factor .
- UV** : Ultraviolet .
- V** : Volume .
- Vd** : Volume de distribution.
- .

cm : Centimètre .
°C : Degré Celsius
° : Degré .
g : Gramme .
h : Heure .
Kg : Kilogramme .
L : Litre .
m : Mètre .
µg : Microgramme
µm : Micromètre .
mg : Milligramme .
ml : Millilitre .
min : Minute .
M : Molaire .
mol : Mole .
nm : Nanomètre .
N : Normale .
ppm : Partie par million .
% : Pourcent .
s : Seconde.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Mécanisme de déroulement de la réaction inflammatoire.....	3
Figure 02 : Mécanisme d'apparition de la fièvre.....	7
Figure 03 : Premier flacon d'aspirine.....	12
Figure 04 : Structure chimique développée de l'acide acétylsalicylique.....	12
Figure 05 : Optimisation tridimensionnelle.....	13
Figure 06 : Réaction globale de la synthèse de l'acide acétylsalicylique.....	15
Figure 07 : Réaction globale d'estérification de l'acide salicylique par l'acide éthanoïque ..	15
Figure 08 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'aspirine.....	16
Figure 09 : Synthèse de l'aspirine à l'échelle industrielle.....	17
Figure 10 : Réaction d'hydrolyse de l'aspirine.....	18
Figure 11 : Métabolisme de l'aspirine.....	20
Figure 12 : Mécanisme d'action de l'aspirine.....	21
Figure 13 : Acétylation du site actif des COX par l'aspirine.....	22
Figure 14 : Montage du chauffage à reflux.....	31
Figure 15 : Montage de la filtration sous vide.....	32
Figure 16 : Montage d'extraction liquide-liquide en discontinu.....	34
Figure 17 : Mélange acide salicylique et anhydride acétique	45
Figure 18 : Chauffage à reflux du mélange réactionnel.....	45
Figure 19 : Agitation du mélange réactionnel.....	46
Figure 20 : Cristaux de l'acide acétylsalicylique impur.....	46
Figure 21 : Filtration sous vide.....	46
Figure 22 : Dissolution par l'éthanol des cristaux issus de la cristallisation.....	47
Figure 23 : Recristallisation de l'acide acétylsalicylique.....	47
Figure 24 : Cristaux de l'acide acétylsalicylique pur.....	47
Figure 25 : L'acide acétylsalicylique après séchage (produit final).....	48
Figure 26 : Le mélange obtenu lors de l'essai B.....	52
Figure 27 : Le précipité obtenu par l'essai B.....	52
Figure 28 : Cristaux de l'acide acétylsalicylique synthétisé.....	64
Figure 29 : Solubilité de l'acide acétylsalicylique dans l'eau et l'éthanol.....	65
Figure 30 : Réaction au chlorure ferrique de l'aspirine de synthèse.....	66
Figure 31 : Spectre IR de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse.....	66
Figure 32 : Spectre IR de référence de l'acide acétylsalicylique.....	68

Figure 33 : Spectre UV-visible de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse.....	69
Figure 34 : Spectre UV-visible de référence de l'acide acétylsalicylique.....	69
Figure 35 : Résultats de l'essai limite de détection des métaux lourds.....	70
Figure 36 : La solution de l'aspirine avant titrage et après virage de la coloration au point d'équivalence.....	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques médicaments contenant l'acide acétylsalicylique comme principe actif.....	14
Tableau 2 : Quelques médicaments contenant l'AAS comme principe actif disponible en Algérie.....	14
Tableau 3 : Solubilité de l'aspirine dans les différents solvants.....	18
Tableau 4 : Réactifs de synthèse et de purification de l'acide acétylsalicylique.....	43
Tableau 5 : Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne 8 ^{ème} édition.....	49
Tableau 6 : Masses moyennes et rendements des synthèses effectuées.....	63
Tableau 7 : Positions et attributions des bandes obtenues par IR du produit de synthèse.....	67
Tableau 8 : Tableau comparatif des bandes IR du produit de synthèse et du spectre de référence.....	68
Tableau 9 : Résultats de l'essai des cendres sulfuriques.....	70

INTRODUCTION

Les maladies représentent l'un des grands dangers qui menacent l'homme qui ne cesse jamais de chercher les différents moyens pour les combattre en inventant et développant des milliers des médicaments, parmi eux l'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique provient de l'écorce de saule connue depuis l'antiquité pour ses vertus thérapeutiques. Ce principe actif est en fait l'un des plus vieux remèdes de grand-mère qui existe au monde.

Sa synthèse industrielle sous le nom d'aspirine ne sera réalisée que bien plus tard.

Il est le principe actif de nombreux médicaments aux propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgiques et antiagrégants plaquettaires.

L'acide acétylsalicylique est l'un des médicaments les plus utilisés dans le monde. Aujourd'hui cela représente 100 milliards de comprimés consommés à l'échelle mondiale.

Dans cette thèse d'exercice nous nous sommes intéressées à ce principe actif et dont le travail comporte deux grands volets :

Le premier s'articule autour d'une étude bibliographique dans laquelle nous rapportons d'abord des rappels sur l'inflammation, la fièvre, la douleur puis un aperçu sur les anti-inflammatoires et les antalgiques, pour finir avec une étude de l'acide acétylsalicylique.

Le deuxième volet porte sur une étude expérimentale qui consiste à synthétiser l'acide acétylsalicylique à l'échelle du laboratoire, puis en une identification et caractérisation du produit de synthèse conformément aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition.

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS

I.1 GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLAMMATION :

I.1.1 DÉFINITION :

L'inflammation constitue l'un des mécanismes les plus importants des défenses de l'organisme. Elle peut être définie comme la réponse locale des tissus à toute sorte d'agression (traumatisme mécanique, nécrose cellulaire et infection).

Le but de cette réaction est de détruire (ou de contenir) l'agent responsable des dommages, d'initier les processus de réparation et de rendre au tissu lésé sa fonction initiale.

L'inflammation était déjà connue par les Sumériens et les Egyptiens et est définie depuis Celsius par les signes cardinaux : rougeur, œdème, chaleur et douleur.[11][28]

I.1.2 ÉTIOLOGIES :

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par :

- Des micro-organismes, comme les bactéries, les virus, les champignons, ou les parasites ;
- Des corps étrangers (des protéines étrangères, par exemple : les pollens) ;
- Des lésions tissulaires avec formation de débris de tissus comme après une atteinte mécanique (coupure, piqûre, frottement ou corps étranger) ;
- Des agents chimiques (acide ou base) ;
- Des agents physiques (chaleur, froid, rayonnement UV, radioactifs) ;
- Des inducteurs endogènes, comme les cellules tumorales tuées, hémorragies et réaction auto-immune ;
- Des cristaux formés dans l'organisme tel que les cristaux d'oxalate de calcium. [25]

I.1.3 MÉCANISME DE DÉROULEMENT DE L'INFLAMMATION :

Lorsqu'un tissu subit une agression, des cellules spécialisées, les mastocytes, libèrent de l'histamine et de la sérotonine, qui stimulent la vasodilatation dans la partie affectée, ce qui provoque rougeur et chaleur. Les capillaires surchargés laissent échapper du plasma, qui s'infiltre dans les tissus, y entraînant un gonflement et causant une sensation douloureuse, provoquée par la stimulation des terminaisons nerveuses locales. [110]

L'inflammation s'accompagne généralement d'une accumulation de globules blancs qui contribuent à l'assainissement et à la restauration des tissus endommagés. Elle constitue donc une réaction de défense de l'organisme contre les agressions. La figure 1 ci-dessous représente le mécanisme de déroulement de l'inflammation. [110]

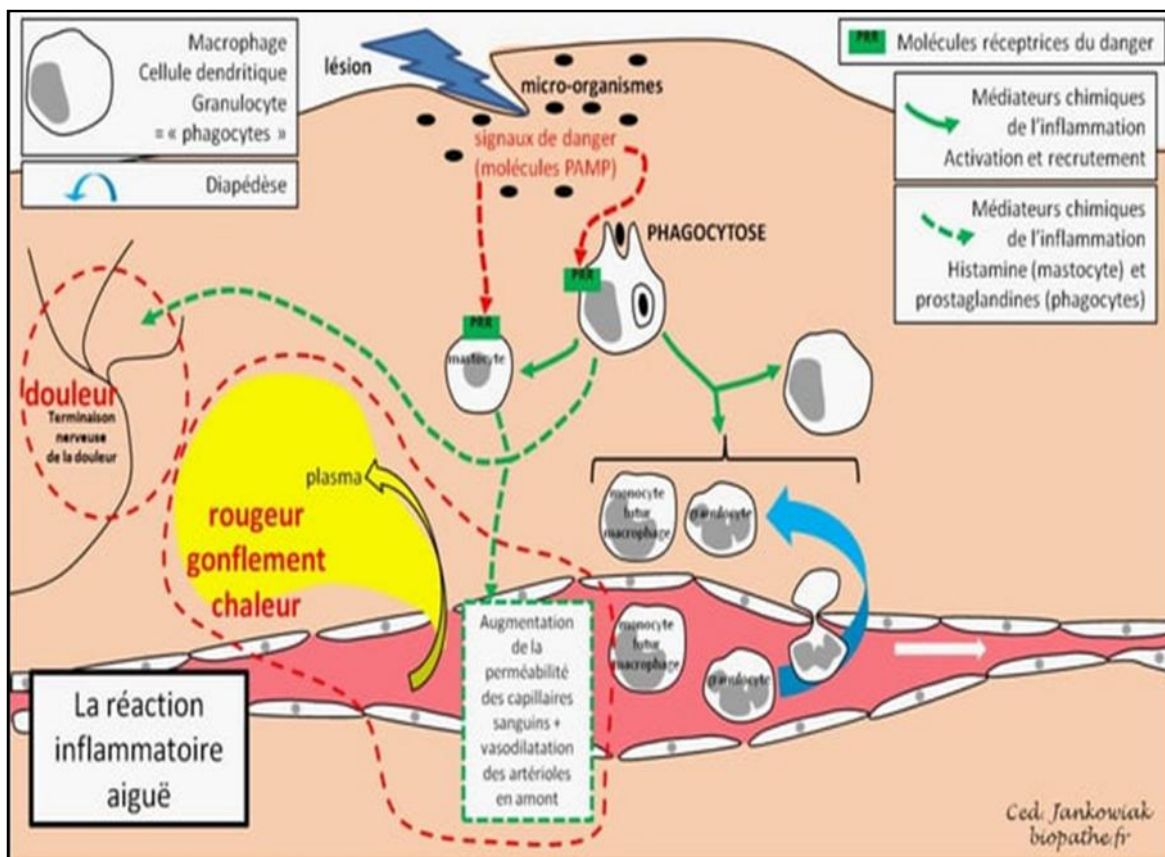


Figure 1 : Mécanisme de déroulement de la réaction inflammatoire. [112]

I.1.4 CLASSIFICATION :

On distingue arbitrairement l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique, mais ces deux processus constituent habituellement un continuum :

❖ Inflammation aiguë :

La réponse inflammatoire aiguë est le premier système de signaux d'alarme du corps qui est dirigé contre le confinement et l'élimination des envahisseurs microbiens.[5]

Une inflammation aiguë peut se développer en quelques minutes ou quelques heures selon le type de la sévérité de la lésion tissulaire et persiste en générale quelques heures à quelques jours.[28]

❖ Inflammation chronique :

L'inflammation chronique se manifeste pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Ce terme recouvre un ensemble d'aspects morphologiques différents résultant de stimulus et de mécanismes variés. Il est important de noter, néanmoins, que plusieurs de ces aspects peuvent coexister.

Les principales caractéristiques de l'inflammation chronique sont la persistance de la lésion tissulaire, due en générale aux cellules inflammatoires de l'infiltrat, la présence d'un infiltrat inflammatoire chronique et l'existence d'une fibrose.[28]

I.1.5 LES ANTIINFLAMMATOIRES :

I.1.5.1 DÉFINITION :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local de l'inflammation ou le traitement général des maladies inflammatoires, c'est le cas des rhumatismes, des douleurs musculaires ou articulaires, des coups et des fractures, des stomatites et de certaines lésions. Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation.

Ils sont indiqués quand l'inflammation devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque. [110]

I.1.5.2 CLASSIFICATION :

Les anti-inflammatoires se répartissent en deux classes: stéroïdiens et non stéroïdiens.

❖ LES ANTI INFLAMMATOIRES STÉROIDIENS :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (**AIS**) constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol, principal glucocorticoïde surrénalien, tel que : Hydrocortisone , Pridnisolone , Bétaméthazone .

Ils sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leurs récepteurs : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, d'histamine et de bradykinine...

Une partie des effets anti-inflammatoires des corticoïdes passe par l'inhibition de la production des prostaglandines et de leukotriènes par blocage de la phospholipase A2. En plus de leurs effets anti-inflammatoires, les corticostéroïdes se caractérisent par une action immunosuppressive extrêmement importante. [70]

Les indications des corticoïdes sont très variées et reposent sur des niveaux de preuves de qualité variable, dépendant de la fréquence des maladies traitées : maladies inflammatoires systémiques, dermatoses inflammatoires, l'asthme, bronchopathie chronique, insuffisance surrénale chronique etc.

Le syndrome de cushing, le diabète, l'hypertension artérielle, l'ostéoporose, et le risque infectieux font partie de leurs nombreux effets indésirables. [76]

❖ LES ANTI INFLAMMATOIRES NON STÉROIDIENS :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, sans agir sur son étiologie qui devra être traitée à part. C'est une classe pharmacothérapeutique hétérogène très utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication dans des syndromes aigus ou des affections chroniques, notamment rhumatismales.

Cette classe est très vaste, elle contient l'aspirine, l'ibuprofène et beaucoup d'autres molécules (Diclofénac, Indometacine , Phénylbutazone , Oxyphénylbutazone , Piroxicam , Acide niflumique, Celecoxib). [39] [88]

Les **AINS** inhibent la cyclooxygénase (COX), d'où leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire pour certains.

Il existe deux isoformes de la COX :

- La COX1 constitutive (reins, estomac, vaisseaux, etc.) a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des prostaglandines intervenant dans l'estomac en protégeant le mucus gastrique, les reins en maintenant le flux sanguin rénal et la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire qui intervient dans la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. Son inhibition est donc responsable des effets indésirables des **AINS** (toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et risque hémorragique).
- La COX2 inductible par des autacoides (IL1, TNF) en cas d'inflammation permet la synthèse des prostaglandines intervenant dans ces réactions. Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des **AINS** (effet anti-inflammatoire ainsi que les effets antalgiques et antipyrétiques). [39] [88]

I.2 LA FIÈVRE :

I.2.1 DÉFINITION :

La fièvre est une réponse normale et adaptative de l'organisme à une agression de nature variable, souvent infectieuse, et s'intègre à une réaction de défense plus vaste qui est la réaction inflammatoire aigüe. Elle reflète une élévation de la température du thermostat hypothalamique. [56]

On désigne par fièvre toute élévation de la température centrale au-dessus de la normale : c'est-à-dire au-dessus de **37.5 C°** le soir. [10]

I.2.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIÈVRE :

La fièvre est un mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification pathologique de la thermorégulation. Elle est à distinguer de l'hyperthermie qui consiste à une augmentation de la température centrale liée à un facteur exogène (insolation, hyperthermie maligne due à l'halothane...). [51][56]

Dans le cas de la fièvre, on assiste à un dérèglement de l'équilibre entre la thermogénèse et la thermolyse.

Ces phénomènes sont contrôlés par un thermostat interne constitué par les cellules thermosensibles de l'aire pré- optique de l'hypothalamus antérieur. Ce thermostat est physiologiquement programmé aux alentours de **37°C** chez l'homme et va se voir réajusté **2 à 3** degré au-dessus en cas de fièvre. Les phénomènes pathologiques à l'origine de la fièvre (agents pathogènes, processus tumoral...) ont tous en commun d'activer le système immunitaire et d'induire la production et la libération dans le sang des facteurs pyrogènes, des cytokines. Ces médiateurs correspondent à des cytokines pyrogènes comme l'interleukine 1, TNF , l'interleukine 6, et les interférons, qui agissent sur l'hypothalamus par le biais des prostaglandines E2 qui sont donc à l'origine de la température du thermostat hypothalamique.[51][56]

L'hypothalamus active les neurones périphériques qui contrôlent la vasoconstriction cutanée ce qui augmente la production de la chaleur et augmente la température sanguine juste qu'au niveau fixé par le thermostat. Lorsque l'agression est maîtrisée par l'organisme, la température du thermostat revient à son niveau basal et entraîne la perte de la chaleur grâce à la vasodilatation cutanée et la sudation, permettant un retour de la température corporelle à la normale. [51] [56]

La figure 2 ci-dessous représente le mécanisme d'apparition de la fièvre.

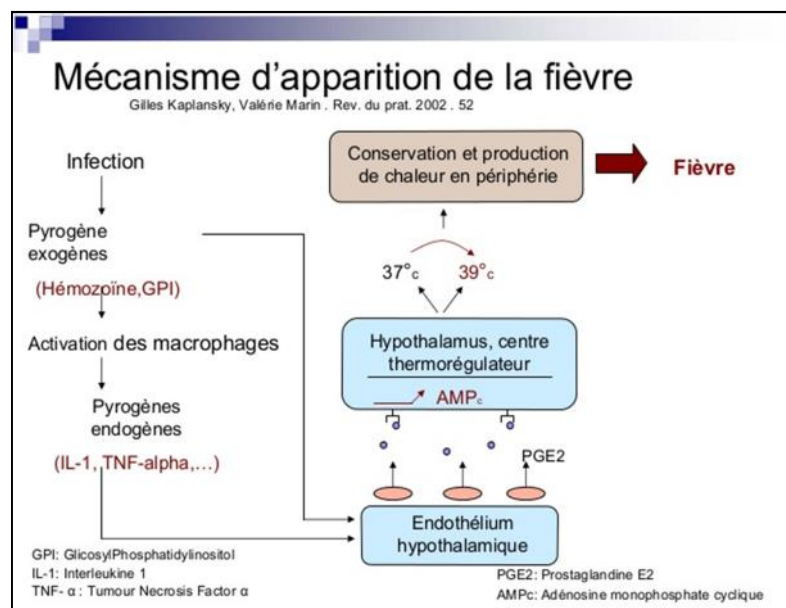


Figure 2 : Mécanisme d'apparition de la fièvre. [111]

I.2.3 TRAITEMENT DE LA FIÈVRE :

La recherche de l'apyrexie ne constitue pas un objectif en soi et ne doit pas conduire à des traitements systématiques. En revanche, la fièvre peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit, présence de céphalées, changement de l'humeur...) qui peut être important et dont le soulagement est justifié.

Dans ce cas, des médicaments antipyrétiques comme l'aspirine et le paracétamol sont utilisés pour combattre cette fièvre. [50]

Par ailleurs, toute fièvre nécessite une recherche de sa cause, ce qui pourra conduire à un traitement spécifique ; de plus, cette recherche peut apporter des éléments importants pour le choix du traitement symptomatique en identifiant, par exemple, une contre-indication éventuelle à tel ou tel antipyrétique. [50]

I.3 LA DOULEUR :

I.3.1 DÉFINITION DE LA DOULEUR :

La définition de la douleur proposée par l'Association internationale de l'étude de la douleur (IASP) est la suivante :

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ».

Cette définition qui intègre la dimension affective et émotionnelle à la dimension sensorielle paraît la plus satisfaisante, car elle rend compte de l'ensemble des mécanismes générateurs de la douleur qui peuvent être d'origine physique ou psychologique. [4]

I.3.2 CLASSIFICATION DE LA DOULEUR :

On distingue deux classifications :

❖ Classification temporelle :

En fonction de la durée, on distingue deux types de douleurs :

- Douleur aiguë :

La douleur aiguë est une sensation physiologique normale qui participe à la survie et à la protection de l'espèce. Elle a pour rôle essentiel de prévenir l'individu d'un dysfonctionnement de son organisme, de protéger les tissus non lésés et de limiter l'importance et les conséquences de l'agression en elle-même.

Elle est récente et transitoire. Elle peut être provoquée par une brûlure, une piqûre et persiste jusqu'à la cicatrisation.

On la rencontre surtout en postopératoire, en traumatologie. Cette douleur est due à un excès de nociception et fait office de signal d'alarme pour le patient afin qu'il puisse réagir.[4][13]

- Douleur chronique :

On parlera de douleur chronique lorsqu'elle se prolonge plus de 3 à 6 mois. La douleur chronique devient très souvent un syndrome invalidant majeur. Dans ce type de douleur, certains symptômes de type neurovégétatifs, tels les troubles du sommeil, perte de l'appétit peuvent être associés. Elle devient la préoccupation dominante du sujet et entraîne souvent une dépression. [4][6]

❖ Classification selon le mécanisme physiopathologique:

- Douleur par excès de nociception:

Dans ce type de douleur, il existe une stimulation excessive des récepteurs périphériques qui peut être due à des destructions lésionnelles (traumatisme, brûlure, etc.), à une inflammation ou à une ischémie.

Elle sera perçue différemment sur le plan topographique: la douleur directe est «directement» localisée dans le territoire douloureux; la douleur projetée, dont la cause s'exprime sur le trajet d'une structure nerveuse (radiculaire ou tronculaire), est perçue dans le territoire cutané du nerf; la douleur référée est une douleur d'origine profonde ressentie dans le dermatome richement innervé. [6]

- Douleur neurogène :

La douleur neurogène est définie par l'Association Internationale de l'Etude de la Douleur comme une douleur causée par une lésion de système nerveux. Elle provient d'une interruption des voies de nociception qui peut être due à des lésions du système nerveux périphérique ou centrale. [13][66]

I.3.3 LES ANTALGIQUES:

I.3.3.1 DÉFINITION:

Les antalgiques sont des médicaments à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans agir sur la cause de la douleur. Ils se distinguent des anesthésiques généraux car ils ne provoquent ni perte de conscience ni dépression des autres sensations. Les antalgiques sont soit périphériques agissant à l'endroit de la douleur, soit centraux, agissant sur le système nerveux centrale. [8]

I.3.3.2 CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES:

L'OMS propose une classification des antalgiques basée sur l'utilisation progressive des antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur.

- LES ANTALGIQUE DU PREMIER PALIER:

Ce sont des antalgiques non morphiniques à action périphérique et non opiacés: ils sont utilisés pour les douleurs légères et de faible intensité. Il s'agit du Paracétamol, de l'Aspirine et de l'Ibuprofène etc. Ils sont d'efficacité réduite par rapport aux autres antalgiques. [8][23]

- LES ANTALGIQUES DU DEUXIÈME PALIER:

Ce sont des morphiniques faibles: ils sont utilisés si la douleur persiste ou augmente. Il s'agit de la Codéine, du Tramadol. On les utilise dans le traitement des douleurs légères à moyennes. Ils permettent de soulager une douleur de manière plus efficace que les antalgiques du palier 1. [8][23]

- LES ANTALGIQUES DU TROISIÈME PALIER:

C'est celui des antalgiques morphiniques majeurs à action centrale. Ils sont composés de la morphine et des morphiniques. [8][23]

CHAPITRE II : ÉTUDE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

II.1 HISTOIRE :

A l'aube de troisième millénaire, l'aspirine ne cesse de nous étonner. Si l'histoire pharmaceutique de l'acide acétylsalicylique est relativement récente, l'utilisation de plantes qui secondairement s'avèrent contenir des salicylates remonte à l'antiquité. Les Sumériens et les Egyptiens utilisaient les décoctions à base de feuilles ou d'écorce de saule blanc (*Salix alba*) pour atténuer toute sorte de douleur y compris celle de l'enfantement. C'est ainsi qu'Hippocrate, aux environs de l'an 400 avant JC recommandait une tisane de feuilles de saule pour soulager la douleur, et plus tard, en 1763 de notre ère, l'utilisation de l'écorce de saule était préconisée par le révérend Edward Stone pour traiter la fièvre. En 1825, le pharmacien Francesco Montana isola une substance active du saule blanc qu'il appela salicine. Quelques années plus tard, un chimiste napolitain, Raffael Piria, qui synthétisa l'acide salicylique à partir de la salicine. En 1874 un médecin anglais, Tomas Mac Lagon proposa un remède pour soigner le rhumatisme articulaire aigu à l'aide de la salicine. Il mena des essais cliniques sur des malades et les résultats furent au-dessus ce qu'il avait espéré. Mac Lagon venait de mettre en évidence les effets antipyrétiques, antalgiques et anti inflammatoires de la salicine. Mais l'emploi de ce dernier était limité par son goût amer et ses effets secondaires non négligeables, gastriques en particulier. [55] [64] [67]

La toute première synthèse de l'acide acétylsalicylique est attribuée au chimiste français Charles Frédéric Gerhardt en 1853, qui observa que l'acétylation de l'acide salicylique produisait un composé nouveau, sans toutefois le reconnaître. C'est le chimiste allemand, Felix Hoffman qui redécouvrant la molécule et l'utilisant chez son père rhumatisant, laissa son nom à la postérité en tant que découvreur de l'aspirine permettant, du même coup, le développement international de la firme Bayer. [55] [64] [67]

C'était en 1899, l'âge de l'aspirine venait de commencer. La firme Bayer entreprit la synthèse industrielle de l'aspirine et garda le monopole de sa fabrication jusqu'à la fin de la première guerre mondiale. [55] [64] [67]

Dans la figure 3 ci-dessous apparaît le premier flacon d'aspirine synthétisé.



Figure 3 : Premier flacon d'aspirine. [64]

Connu de ses effets anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires et après deux siècles d'évaluation chez l'homme, l'aspirine est toujours d'actualité, ce d'autant qu'il n'est pas exclu que de nouvelles indications soient envisagés.[55] [64] [67]

II.2 STRUCTURE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE :

L'acide acétylsalicylique appartient à la classe du benzène et ses dérivés substitués, et la sous classe de l'acide benzoïque et ses dérivés.

L'aspirine est un dérivé de l'acide salicylique par estérification. Sa structure est représentée dans les figures 4 et 5. [31]

Elle est de formule brute $C_9H_8O_4$, sa masse molaire est de **180,2** g/mol. [22]

L'aspirine est constituée d'un noyau aromatique, qui est le benzène représentant la partie hydrophobe de la molécule. Elle possède une fonction acide carboxylique $-COOH$ et une fonction ester $-CO-O-R'$. [31][117]

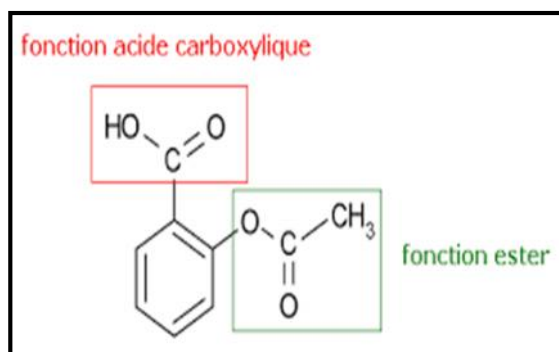


Figure 4 : Structure chimique développée de l'acide acétylsalicylique. [117]

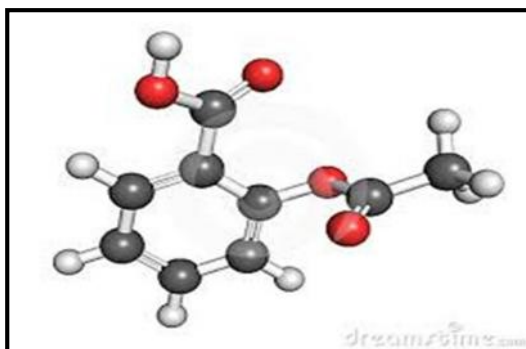


Figure 5 : Optimisation tridimensionnelle. [118]

II.3 NOMENCLATURE :

II.3.1 DÉNOMINATION SCIENTIFIQUE :

Selon les règles de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) l'acide acétylsalicylique possède la dénomination suivante: L'acide 2-acétyloxybenzoïque. [22]

II.3.2 DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE :

La dénomination commune internationale est l'acide acétylsalicylique.

II.3.3 NUMERO CAS:

Le numéro CAS (*CAS number* ou *CAS registry number* en anglais) est le numéro d'enregistrement unique d'une substance chimique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS).

Le CAS assigne ces numéros à chaque substance chimique qui a été décrite dans la documentation.

Le numéro d'enregistrement CAS de l'acide acétylsalicylique est **50-78-2**. [96]

II.3.4 NOMS DÉPOSÉS:

Dans le tableau 1 se trouvent quelques médicaments contenant l'acide acétylsalicylique comme principe actif selon la communauté Vidal 2017.

Tableau 1 : Quelques médicaments contenant l'AAS comme principe actif.

Nom commercial	Principes actifs	Forme	Dosage
Aspégic	Acétylsalicylate de lysine	Poudre pour solution buvable	100 mg,250 mg 500mg,1000 mg
Kardegic	Acétylsalicylate de lysine	Poudre pour solution buvable	75 mg,160 mg, 300 mg
Migpriv	Acétylsalicylate de lysine et metoclopramide chlorydrate	Poudre pour solution buvable	900mg/10mg
Aspirine de Rhone	Acide acétylsalicylique	Comprimé	500 mg

Tableau 2 : Quelques médicaments contenant l'Acide acétylsalicylique comme principe actif disponible en Algérie. [65]

Nom commercial	Principes actifs	Forme	Dosage
Ecopirin	Acide acétylsalicylique	Comprimé	500mg
Atapsin	Acide acétylsalicylique	Comprimé	500mg
Aspegic	Acide acétylsalicylique	Poudre pour solution buvable	100 mg ,500 mg, 1000 mg
Lysogic	Acétylsalicylate	Poudre pour solution buvable	100mg
Spiridol	Acétylsalicylate de lysine	Solution injectable	900mg
Aspegic UPSA	Acide acétylsalicylique	Comprimé effervescente	500mg

II.4 SYNTHÈSE CHIMIQUE :

L'acide acétylsalicylique est un principe actif le plus utilisé avec consommation mondiale annuelle estimée à 35000 tonnes, soit équivalent de 100 milliards de comprimés de 300 mg.[73]

Sa synthèse peut être réalisée par deux voies :

- À partir de phénol et l'anhydride acétique (ou anhydride éthanoïque) ;
- À partir de l'acide salicylique et l'anhydride éthanoïque.

II.4.1 SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE AU LABORATOIRE :

❖ Principe de synthèse :

L'aspirine est obtenue par réaction d'estérification de l'acide salicylique avec l'anhydride éthanoïque (anhydride acétique) en présence d'acide sulfurique : [67]

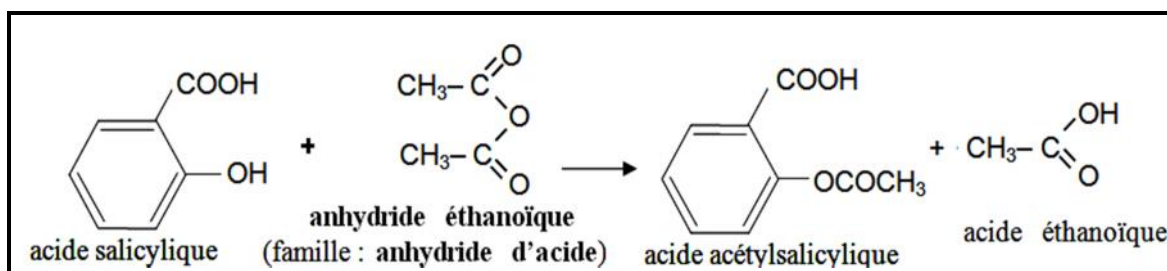


Figure 6 : Réaction globale de la synthèse de l'aspirine. [81]

On peut utiliser l'acide éthanoïque comme réactif sur l'acide salicylique pour obtenir l'acide acétylsalicylique mais cette réaction d'estérification est lente et limitée. La réaction globale d'estérification est représentée dans la figure 7.

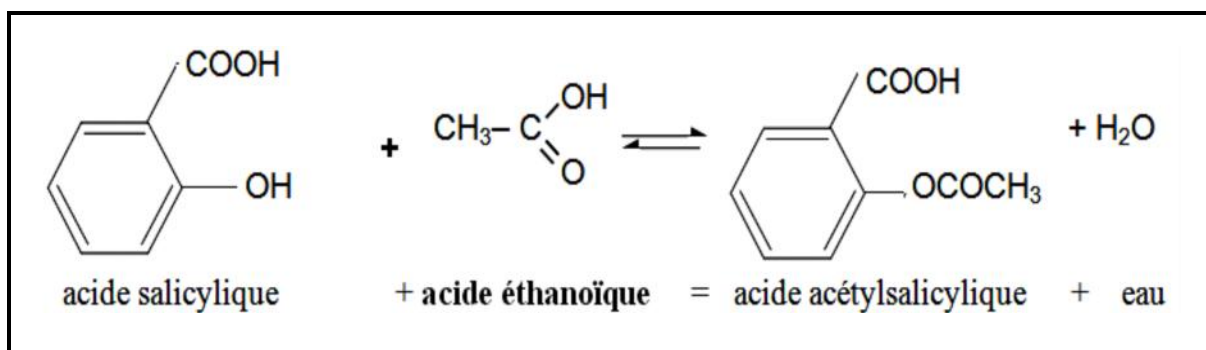


Figure 7: Réaction globale d'estérification de l'acide salicylique par l'acide éthanoïque.[81]

Donc en utilisant l'anhydride éthanoïque à la place de l'acide éthanoïque, la réaction d'estérification devient rapide et totale (Figure 6).

Cette réaction nécessite l'acide sulfurique qui joue le rôle de catalyseur (il augmente la vitesse de réaction, il participe à la réaction mais n'entre pas dans le bilan global de la réaction). La température est aussi un facteur cinétique. En chauffant, la température augmente, ainsi la transformation chimique est plus rapide. [81]

❖ Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'aspirine :

Pour préparer l'aspirine nous faisons réagir de l'anhydride éthanoïque et l'acide salicylique, en présence d'un acide sulfurique (catalyseur) comme le montre la figure 8 ci-dessous :

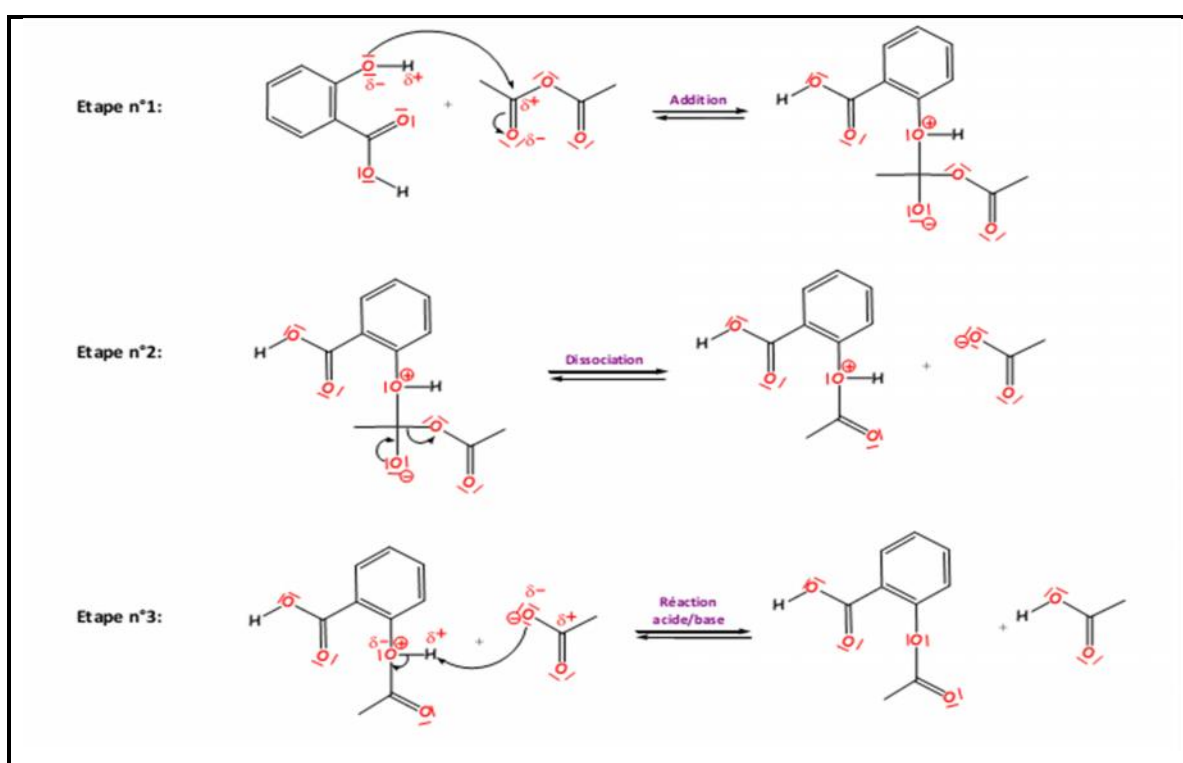


Figure 8 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'aspirine. [120]

II.4.2 SYNTHÈSE DE L'ASPIRINE À L'ÉCHELLE INDUSTRIELLE :

Comme tout produit de grande consommation, les réactifs initiaux doivent être de fabrication aisée et de faible coût. L'industrie pharmaceutique utilise le phénol C_6H_5OH , le dioxyde de carbone CO_2 , l'anhydride acétique ou anhydride éthanoïque $(CH_3CO)_2O$ ainsi que de l'acide sulfurique H_2SO_4 et de l'hydroxyde de sodium $NaOH$. [64]

La synthèse de l'aspirine se fait en deux étapes :

1^{ère} étape : l'action du CO₂ sous pression sur le phénate de sodium (1) conduit au carbonate de phényle et de sodium (2), qui par chauffage se transforme en salicylate de sodium (réaction de KOLBE-SCHMITT) ; l'acide salicylique(3) est obtenu par acidification. [67]

2^{ème} étape : Passage à l'aspirine, L'acide salicylique est traité par l'anhydride acétique à une température voisine de 98°C. On obtient l'aspirine par une réaction d'estérification. [55]

La figure 9 ci-dessous représente la synthèse de l'aspirine à l'échelle industrielle.

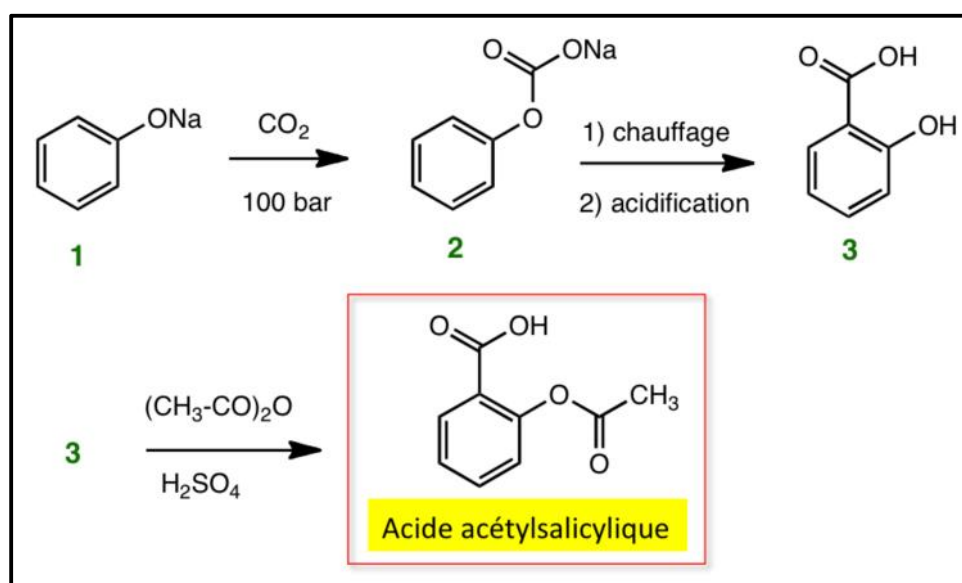


Figure 9 : Synthèse de l'aspirine à l'échelle industrielle. [67]

II.5 PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES:

L'acide acétylsalicylique est un acide faible avec un pka de 3.49 à température de 25°C°. Il se présente sous forme des granules blanches, souvent tabulaires ou aciculaires, ou poudre cristalline blanche. Aucune odeur ou odeur légère. Il a une densité de 1.401g/cm³. Son point de fusion est de 143°C.

Il possède une masse molaire égale à 180.2 g/mol et un indice de réfraction égale à 1.55. [89][101][22]

L'acide acétylsalicylique est moyennement soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool; soluble dans le chloroforme et l'éther; assez soluble dans l'éther absolu.[34]

Dans le tableau 3, sa solubilité dans les différents solvants est détaillée .

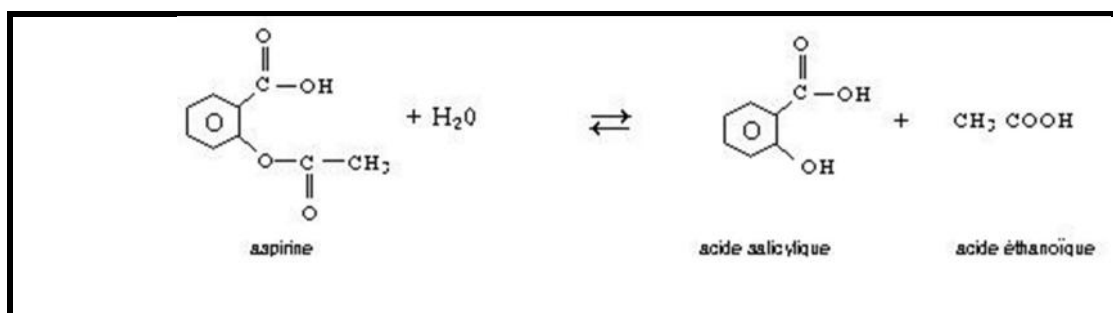
Tableau 3: Solubilité de l'aspirine dans les différents solvants. [86][62]

Solvant	Eau	Ether	Ethanol	Chloroforme	Acétone
Solubilité	4.6 g/l	1g/10-15ml	200 g/l	1g/17ml	1g/3.5ml

II.6 STABILITÉ ET STOCKAGE :

La stabilité de l'aspirine dépend du degré d'humidité, de la température et du pH. L'aspirine est un ester de phényle substitué, plus la température et le degré d'humidité sont importants, plus l'aspirine est hydrolysée en salicylate et acétate, émettant une odeur vinaigrée.[82][73]

La réaction d'hydrolyse de l'aspirine est représentée dans la figure 10 ci-dessous.

**Figure 10 :** Réaction d'hydrolyse de l'aspirine. [122]

La stabilité de la solution aqueuse de l'aspirine est maximale pour un pH compris entre 2 et 3, intermédiaire pour un pH de 4 à 8 et minime pour des pH inférieurs à 2 ou supérieurs à 8. [82]

Des essais de stabilité accélérés ont été réalisés afin d'évaluer l'effet de la présence des fractions alcalines des antiacides sur la stabilité chimique de l'aspirine. Les résultats ont révélé que la présence des fractions alcalines dans les comprimés testés a augmenté la vitesse de décomposition de l'aspirine et réduit sa durée de conservation. [73]

L'aspirine doit être:

- Conserver à température ambiante entre **68** et **77** degrés F (**20** et **25** degrés C);
- Conserver à l'abri de la chaleur, l'humidité et la lumière;
- Conserver dans un récipient résistant à la lumière sellé. [97]

II.7 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ :

Il existe pour l'ensemble des AINS des requis structuraux pour une bonne fixation au site actif des COX 1 et 2. En premier lieu la présence d'un centre d'acidité (acide carboxylique, dans le cas de l'aspirine) est essentielle pour mimer la fonction acide carboxylique de l'acide arachidonique et ainsi permettre une bonne interaction avec l'arginine 120 du site actif par liaison ionique ou liaison hydrogène. [29]

La substitution sur les groupes hydroxy carboxyle ou phénolique de l'acide salicylique peut affecter la puissance et la toxicité.[27]

La réduction de l'acidité du COOH, par exemple l'amide correspondant (salicylamide), conserve l'action analgésique de l'acide salicylique mais est dépourvue de propriétés anti-inflammatoires.

Le remplacement du groupe hydroxy phénolique méta ou para par rapport au groupe carboxyle supprime l'activité.

La substitution d'atomes d'halogène sur le noyau aromatique augmente l'activité et la toxicité.

La substitution de cycle aromatique à la position 5 de l'acide salicylique augmente l'activité anti-inflammatoire. [27]

II.8 PHARMACOCINETIQUE :

La pharmacocinétique de l'aspirine est variable selon la forme galénique.

II.8.1 ABSORPTION :

Lors d'une administration orale, l'aspirine, massivement résorbée au niveau de l'estomac et du duodénum (80 à 100 %), est hydrolysée partiellement au niveau de la muqueuse intestinale et lors du premier passage hépatique. La biodisponibilité de l'aspirine non hydrolysée issue des formes galéniques gastro-résistantes serait moindre que celle issue des formes galéniques habituelles, qui est de 40 à 50 %. [74]

Le pic plasmatique est atteint en 20 minutes à 2 heures pour les formes solubles et à libération rapide et en 6 à 8 heures pour les formes gastro-résistantes. Ces dernières peuvent être résorbées plus rapidement si elles sont croquées.

En cas d'administration rectale, la résorption est lente et dépend du temps de contact. En générale, de 20 à 60 % de la dose est résorbée si le suppositoire reste en place pendant 2 à 4 heures et de 70 à 100 % si le contact est d'au moins 10 heures.[37][43]

II.8.2 DISTRIBUTION :

L'aspirine a un volume de distribution de **0,15 à 0,2 L/Kg**.

Elle diffuse dans la majorité des tissus et des fluides corporels, elle peut traverser le placenta. À la différence de l'acide salicylique, elle est peu liée aux protéines plasmatiques (**33%** pour des taux sériques de **120µg/ml**). Cependant, l'aspirine peut acétyler l'albumine sérique, gênant ainsi la fixation d'autre molécules, comme la phénylbutazone. L'acétylation de l'albumine sérique, est quant à elle, inhibée par le salicylate. [43]

II.8.3 MÉTABOLISME :

La demi-vie plasmatique de l'aspirine est de 13 à 31 minutes. Une partie est hydrolysée en acétate et salicylate par les estérases présentes dans la muqueuse gastro-intestinale. Après absorption, l'aspirine non hydrolysée est hydrolysée par les estérases principalement hépatiques, mais aussi plasmatiques, érythrocytaires et du liquide synovial. Après hydrolyse, la pharmacocinétique est celle de l'acide salicylique. [43]

Les trois principaux produits du métabolisme de l'AAS ou de l'acide salicylique sont l'acide salicylurique, l'éther ou glycuconjugué phénolique et l'ester ou glycuconjugué acyle.

Une petite fraction est aussi convertie en acide gentisique et en d'autres acides hydroxybenzoïques. [89]

Le métabolisme de l'Aspirine est représenté dans la figure 11.

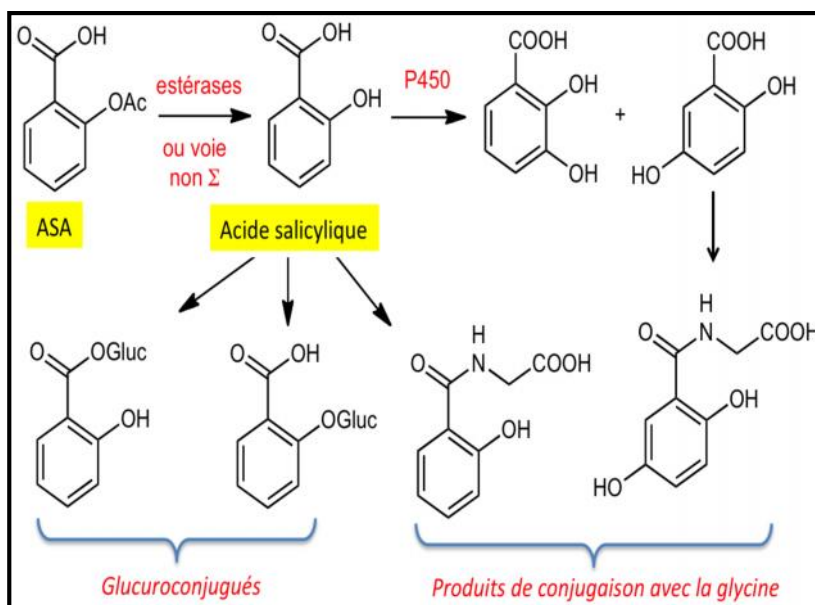


Figure 11 : Métabolisme de l'aspirine. [31]

II.8.4 ELIMINATION:

Seulement 1% de la dose d'aspirine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Une faible partie de l'acide salicylique non métabolisé (10%) est éliminée par le rein, le reste l'étant sous forme de métabolites inactifs. [43]

II.9 PHARMACODYNAMIE :

II.9.1 MÉCANISME D'ACTION:

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique . [31]

La prostaglandine endoperoxyde synthétase (PGHS) ou cyclo-oxygénase (COX) est l'enzyme clé de la cascade enzymatique aboutissant à la formation des prostaglandines.

Elle possède deux sites catalytiques; le premier a une activité, qui transforme l'arachidonate en prostaglandine G₂ (PGG₂); le second a une activité peroxydase, qui transforme la PGG₂ en prostaglandine H₂ (PGH₂). La PGH₂ est ensuite transformée par des isomérases spécifiques en prostaglandine E₂, D₂, F_{2a}, I₂ (prostacycline) et en thromboxane A₂. [36]

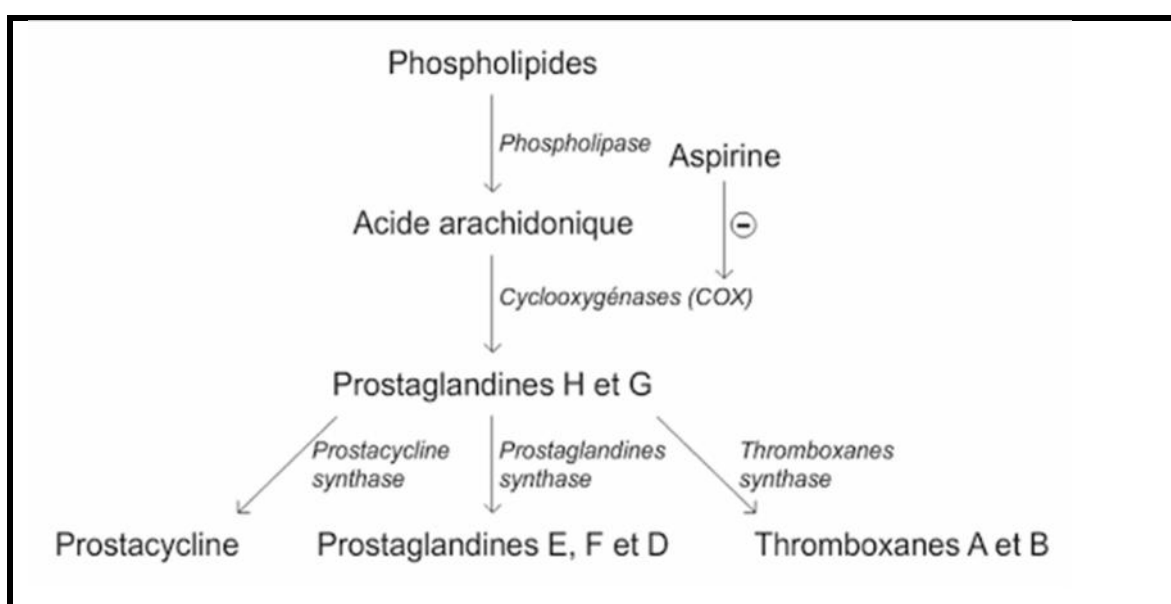


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'aspirine. [108]

Le second isoforme de COX1 est la COX2. Les deux enzymes sont inhibées par l'aspirine, qui bloque l'entrée de l'acide arachidonique dans le long tunnel tubulaire au bout duquel se situe le site d'action. L'aspirine bloque le tunnel en acétylant de manière irréversible une molécule spécifique de sérine (Ser 530 pour le COX 1 et Ser 516 pour COX2) (Figure 13).

L'acide salicylique bloque le site actif de l'enzyme par des liaisons non covalentes, de façons plus ou moins rapidement réversibles. [36][79][85]

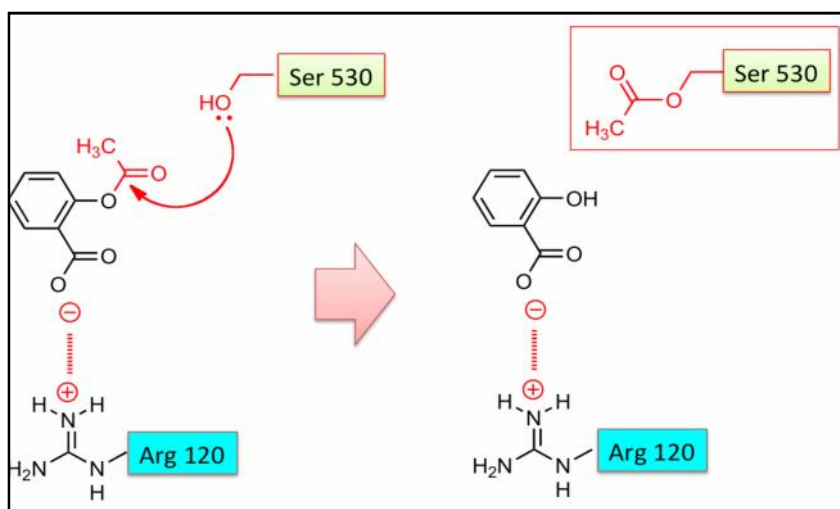


Figure 13 : Acétylation du site actif des COX par l'aspirine.[31]

L'aspirine est un inhibiteur préférentiel de la COX1 pour laquelle elle a une affinité 150 à 200 fois supérieure à celle pour COX2.[79]

Ceci est essentiel sur le plan pharmacodynamique, car l'activité COX1 est bloquée par des doses d'aspirine nettement inférieures à celles nécessaires pour bloquer l'activité COX2. La COX1 est constitutionnellement exprimée de façon ubiquitaire dans l'organisme et elle assure la synthèse physiologique des prostaglandines, dans le but de maintenir l'homéostasie. Elle est impliquée dans la synthèse de prostacycline au niveau de l'endothélium, de thromboxane A2 au niveau des plaquettes, de PGD2 au niveau de l'estomac et PGE2 au niveau du rein.

À l'opposé, la COX 2 inducible par des stimuli spécifiques (cytokines, facteurs de croissance) et assure la synthèse de prostaglandines qui ont pour finalité les fonctions de défense de l'organisme. [36][60][85]

II.10 EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE L'ASPIRINE :

II.10.1 EFFET ANTALGIQUE:

L'effet antalgique de l'aspirine s'exerce au niveau périphérique et central. L'action antalgique périphérique directe de l'aspirine a été la première à être démontrée et semble être prédominante. Elle s'exerce par le blocage de la synthèse de prostaglandines qui sensibilisent les terminaisons nerveuses aux stimuli nociceptifs mécaniques ou chimiques (bradykinine, histamine).

L'action centrale de l'aspirine ne s'accompagne d'aucun effet secondaire sensoriel, moteur ou de système nerveux autonome. Le site et le mode d'action restent controversés: l'hypothèse d'une inhibition de la production de prostaglandines au niveau du système nerveux central est la plus communément acceptée. [43][48][71]

II.10.2 EFFET ANTIPYRETIQUE:

Certaines prostaglandines, en particulier la PGE2 sont synthétisées lors de l'administration de certains pyrogènes, et leur administration parentérale induit l'apparition de la fièvre. L'aspirine diminue la fièvre produite par l'administration de pyrogènes, mais pas celle induite par l'administration de prostaglandines, son activité antipyrétique s'exerce par le blocage de la synthèse des prostaglandines. [82]

II.10.3 EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE:

Du fait de la demi-vie courte de l'aspirine, l'action anti-inflammatoire est médiée par le métabolite de l'aspirine, le salicylate. Des doses d'aspirine supérieures à 10 mg/kg atteignant en règle 50 à 100 mg/j sont nécessaires. L'action anti-inflammatoire s'exerce par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, en particulier par l'intermédiaire de la COX-2. Cette dernière est synthétisée dans les macrophages et les autres cellules inflammatoires après stimulation par des lipopolysaccharides , l'interleukine 1 et d'autres cytokines. D'autres mécanismes d'action peuvent être contribués, notamment l'interférence avec le métabolisme cellulaire, la libération de médiateurs de l'inflammation, le transfert transmembranaire de sodium et potassium et la stabilisation des lysosomes. [35][43]

II.10.4 EFFET SUR LA COAGULATION:

L'aspirine intervient dans l'hémostase à plusieurs niveaux. L'action essentielle est une inhibition de la production de thromboxane A₂ par les plaquettes, par l'intermédiaire du blocage de la COX1 plaquettaire, qui est irréversible par absence de possibilité de synthèse de novo de cyclo-oxygénase. Celle-ci intervient pour des posologies d'aspirine comprises entre 50 et 325 mg/j. Il en résulte une diminution de l'agrégation plaquettaire et un effet relaxant vasculaire. Il existe également une inhibition de la production par les cellules endothéliales de prostacycline ou PGL. [32]

Des posologies de 75, 325, 650 et 1300 mg réduisent dans les mêmes proportions le risque d'infarctus du myocarde et de décès chez des patients angineux en phase aiguë. Une dose de 75 mg/j permet d'obtenir les mêmes résultats chez des angineux en phase chronique. Ce bénéfice est retrouvé pour des doses comprises entre 75 et 325 mg/j chez des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral. [32][59][74][84]

Des doses plus faibles (30 mg/j) ont prouvé leur efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. De fait, l'effet dose-dépendant des complications digestives conduit à proposer des posologies de 75 à 300 mg dans cette indication. [49][52][83]

II.10.5 ASPIRINE ET FONCTION ENDOTHELIALE AU COURS DE L'ATHEROSCLEROSE:

L'aspirine administrée par voie veineuse à des patients athéromateux améliore la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine. Cet effet pourrait être médié soit par l'inhibition d'une prostaglandine vasoconstrictrice dépendante de la cyclo-oxygénase, soit par l'inhibition de la production d'anions superoxydes. Il existe une production d'anions dépendante de la cyclo-oxygénase ayant la capacité de dégrader le NO, qui est un puissant vasodilatateur. L'inhibition de la production d'anions superoxydes par l'aspirine pourrait améliorer la disponibilité endothéliale de NO. [72][77]

II.10.6 AUTRES UTILISATIONS POTENTIELLES:

Plusieurs études ont mis en évidence un effet protecteur vis-à-vis du cancer colorectal lors de traitements au long cours par des AINS et en particulier par l'aspirine. Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 seraient donc les plus intéressants dans la prévention des adénocarcinomes colorectaux. [57][68]

II.11 INDICATIONS:

L'aspirine est utilisée depuis plus de cent ans pour soulager la douleur, faire baisser la fièvre et traiter l'inflammation. Donc elle peut être utilisée :

- Dans les douleurs d'intensité faible à modérée, tel que la céphalée, les myalgies, les douleurs osseuses et les douleurs arthralgies et aussi pour le traitement des douleurs orofaciales , elle peut être utilisée seule ou en association avec tous types d'analgiques .[9][17][20]

- Dans tous les syndromes comportant une inflammation, localisée ou généralisée, soit aigue soit chronique. Dans le cas très précis des rhinites. [16]

- Pour la prévention primaire chez un malade à risque cardiovasculaire et en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires et syndromes coronariens aigus et des accidents cérébrovasculaires et aussi pour la prééclampsie.[1][12]

- Pour la prévention secondaire et à risque élevé ou modéré des complications post opératoires et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque. [21]

- Pour réduire le risque de rechute d'AVC ischémique non mortel. [7]

- Autres indications moins certains tel que : Purpura thrombocytopenique thrombotique et syndrome hémolytique urémique, thrombocytémie essentielle symptomatique (ischémie cérébrale transitoire ou artériolaire des doigts ou plaintes),cathétérisme cardiaque et canules artérioveineuses, prolapsus mitral, avortements spontanés récidivants associés à un anticoagulant antiphospholipide.[12]

- Pour augmenter l'efficacité de la fécondation in vitro en améliorant la vascularisation de l'utérus. [46]

II.12 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES:

Un certain nombre de médicaments sont connus pour modifier la résorption de l'aspirine. Il s'agit des antiacides, du charbon activé, de la cholestyramine et du métoclopramide.

La caféine et le métoprolol augmentent le pic d'acide salicylique après absorption d'aspirine et la prise conjointe de dipyridamole et d'aspirine entraîne des concentrations plasmatiques plus élevées d'aspirine. [69]

L'acide salicylique est fortement fixé aux protéines plasmatiques, et la plupart des interactions décrites font intervenir un déplacement des médicaments associés des protéines plasmatiques. C'est le cas pour les sulfamides hypoglycémifiants, les anti-vitamines K, le méthotrexate, le diclofénac, le flurbiprofène, l'isoxicam, le kétoprofène, le naproxène et la phénytoïne.[69]

Certains médicaments peuvent modifier le métabolisme de l'acide salicylique ; une inhibition de son métabolisme a été décrite pour l'acide benzoïque, le salicylamide. Le zomépirac et la cimétidine. À l'inverse, l'élimination de l'acide salicylique est augmentée par les contraceptifs oraux et les corticoïdes. [78]

La clairance rénale de l'acide salicylique est augmentée par les antiacides, par le biais d'une alcalinisation des urines.

L'effet hémorragique cumulé apparaît lors de la prescription conjointe d'aspirine et de thrombolytiques d'héparines, d'anticoagulants oraux, d'autres antiagrégants plaquettaire ou autres AINS.[69]

II.13 EFFETS INDÉSIRABLES :

II.13.1 RISQUE HÉMORRAGIQUE:

L'aspirine à elle seule n'entraîne pas d'hémorragie. Le problème se pose en postopératoire, pour les accidents cérébraux hémorragiques et les saignements d'origine digestive. Le risque de saignement per- ou postopératoire a été évalué chez des patients traités par l'aspirine et des sujets contrôle . La perte de sang péri opératoire a été supérieure dans le groupe traité par l'aspirine. Ce risque hémorragique, tant cérébral que postopératoire, n'est pas dépendant de la posologie utilisée, contrastant avec l'effet hémorragique potentiel gastroduodéal dose-dépendant.[32][40]

L'inhibition de la COX-1 gastrique est peu affectée par une prise unique de 100 mg d'aspirine, cependant des doses répétées de 30 à 50 mg/j peuvent induire des saignements digestifs importants. Ceci pourrait s'expliquer par la présence d'érosions de la muqueuse gastrique, secondaires à la présence d'*Helicobacter pylori*, ou à la prise d'autres AINS. Donc, l'inhibition de la COX-1 plaquettaire est suffisante pour augmenter le risque de saignement d'érosions préexistantes.[40] [74]

II.13.2 HYPERSENSIBILITE:

Elle peut se manifester par un œdème de Quincke, une urticaire, des manifestations asthmatiformes, voire des accidents anaphylactiques. L'hypersensibilité à l'aspirine touche le plus souvent la femme d'âge moyen, aux antécédents d'asthme, de polypes nasaux ou d'atopie. Elle est souvent associée à une hypersensibilité aux colorants alimentaires, telle la tartrazine et à d'autres AINS. [47][54][75]

Le mécanisme de l'hypersensibilité n'est pas encore clairement élucidé, la COX 2 serait exprimée quatre fois plus par les mastocytes et 2.5 fois plus par les éosinophiles présents dans la muqueuse bronchique. D'autres auteurs insistent sur le rôle des leucotriènes et en particulier des cys-leucotriènes. [78][80]

II.13.3 EFFETS HÉPATIQUES:

L'aspirine peut dans de rares cas être responsable d'hépatites cytolitiques, apparaissant dans un délai (d'une semaine à cinq ans) pour des posologies de type anti-inflammatoire. Ces hépatites sont le plus souvent modérées. Le mécanisme est toxique, dose-dépendant et corrélé aux taux sériques de salicylate. L'évolution est le plus souvent favorable dès l'arrêt du médicament.[53]

II.13.4 EFFETS RÉNAUX:

Le cortex rénal des sujets normaux produit de la PGE2 et de la PGI2 alors que la médullaire sécrète essentiellement de la PGE2. Ces deux prostaglandines sont de puissants vasodilatateurs et la PGE2 inhibe la réabsorption du sodium et du chlore au niveau de l'anse de Henle. L'action rénale de ces prostaglandines est importante, surtout lors d'états pathologiques avec hypovolémie relative telles l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose, les déshydratations, l'insuffisance rénale ou la prise de diurétiques. Comme pour tous les AINS, l'effet délétère potentiel de l'aspirine sur la fonction rénale ne survient que dans ces situations à risque, notamment chez le sujet âgé.[61]

II.13.5 LE SYNDROME DE REYE:

Le syndrome de Reye est défini comme une encéphalopathie inexplicée chez les enfants de moins de seize ans, associée à des taux sériques de transaminases et/ou d'ammonium plasmatique supérieures à trois fois la normale, avec une infiltration lipidique du foie. Ceci apparaît suite à la prise d'aspirine dans un contexte de maladie virale. [24]

II.14 INTOXICATION AUX SALICYLÉS:

Elle est fréquente notamment chez les enfants (surdosage thérapeutique et intoxications accidentelles) et les personnes âgées (surdosage relatif par rapport à une fonction rénale surestimée). L'accumulation de salicylate s'explique par sa double cinétique d'élimination. Elle survient pour des posologies supérieures aux doses maximales thérapeutiques : 3 g chez l'adulte, 2 g chez la personne âgée et 50 mg/kg chez les enfants. [82]

Elle se traduit cliniquement par des bourdonnements d'oreille, des sensations de baisse de l'acuité auditive, des céphalées, des vertiges et des nausées. À ce stade, la diminution de posologie peut être suffisante. Lors de surdosages plus importants apparaissent de la fièvre, une hyperventilation, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance respiratoire, voire un coma. Du point de vue biologique, il existe une cétose, une alcalose respiratoire ou une acidose métabolique et une hypoglycémie sévère. Le traitement n'est que symptomatique après lavage gastrique.[82]

II.15 GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Le salicylate traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. La prise d'aspirine au cours de la grossesse ne semble pas augmenter le risque hémorragique maternel ou fœtal.

Pour des posologies importantes et prolongées, il existe un risque de fermeture du canal artériel et d'altération de la fonction rénale. À partir du 6^{ème} mois de grossesse, le traitement par l'aspirine à des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (> à 500 mg/j) expose à une toxicité cardio-pulmonaire par fermeture prématurée du canal artériel, avec une hypertension pulmonaire, ainsi qu'à une altération de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydroamnios. Des études réalisées chez des femmes traitées par des doses inférieures à 325 mg/j n'ont trouvé aucune augmentation du risque relatif de fermeture du canal artériel.[58]

Du fait de son passage dans le lait maternel, la prise d'aspirine est déconseillée pendant l'allaitement.[58]

CHAPITRE III : LA SYNTHÈSE ORGANIQUE

III.1 DÉFINITION :

La synthèse organique est la transformation d'espèces chimiques appelées réactifs en d'autres espèces chimiques appelées produits. Cette transformation s'opère par un réarrangement des éléments chimiques.

Elle permet soit de reproduire des espèces existant déjà dans la nature soit d'obtenir de nouvelles espèces dite artificielles. [119] [121]

III.2 LA SYNTHÈSE AU LABORATOIRE :

La synthèse de composés organiques nécessite la prise en compte de nombreux paramètres afin que les produits obtenus soient avec de bons rendements et en toute sécurité. [42]

La synthèse au laboratoire comporte les étapes suivantes :

III.2.1 ÉTAPE PRÉLIMINAIRE :

Chaque opération réalisée en laboratoire doit être issue d'un mode opératoire. Ce mode opératoire décrit l'ensemble de toutes les opérations à réaliser pour effectuer l'expérience.

Y sont décrit :

- La nature des réactifs, du solvant, du catalyseur éventuel ;
- Les consignes de sécurité relatives aux produits et au matériel ;
- Les conditions réactionnelles ;
- Le temps de réaction ;
- La méthode de purification ;
- La ou les méthodes de caractérisation. [100]

III.2.2 SYNTHÈSE PROPREMENT DITE :

La synthèse contient les étapes suivantes :

- Transformation des réactifs en produits suivi du mode opératoire : mélange des réactifs, du solvant et éventuellement du catalyseur etc.
- L'extraction du produit attendu ; il faut isoler le produit du mélange réactionnel en utilisant des méthodes adaptées :
 - La filtration simple ou sous vide d'un mélange solide.
 - L'extraction liquide-liquide permet de séparer les produits solubles dans l'eau de ceux solubles dans un solvant organique donné ; l'opération s'effectuant dans une ampoule à décanter.

- La purification ou l'isolement du produit brut car celui-ci contient encore des impuretés par :
 - Distillation ou chromatographie sur colonne si il s'agit d'un liquide.
 - Recristallisation s'il s'agit d'un solide.
- Le produit est ensuite caractérisé par chromatographie ou par mesure de sa température de fusion s'il s'agit d'un solide.
- Calcul du rendement sur le produit purifié et caractérisé. [91]

III.2.2.1 Transformation chimique :

La réaction est le processus chimique, simple ou complexe dans son détail, par lequel les réactifs, constituants d'un système réactionnel, se transforment, dans un rapport fixe et défini, en un système de produits relié stoechiométriquement.

La transformation chimique est soumise à la loi de conservation de la matière, cependant elle donne souvent une grande variété de produits dont le nombre et la proportion varient avec les conditions opératoires. [14]

❖ Paramètres de réalisation de la réaction chimique:

Le protocole expérimental doit décrire des conditions expérimentales à imposer:

- La température permet de jouer sur l'état physique des composés, et sert aussi de facteur cinétique.
- La pression joue le même rôle que la température.
- La durée de réaction doit être choisie en assurant un compromis entre la quantité de réactifs qui réagiront et une durée excessivement longue d'obtention des produits recherchés.
- Le solvant assure la solubilisation, ou non, des composés chimiques utilisés, et sert aussi de facteur cinétique.
- Le pH permet de modifier la solubilisation des composés chimiques utilisés, sert de facteur cinétique mais peut aussi favoriser telle ou telle réaction. [42]

La plupart des réactions chimiques nécessitent un chauffage, pour diverses raisons: augmentation de la vitesse de réaction, solubilisation des réactifs, augmentation du rendement de certaines réactions limitées. [116]

Dans la plus part des cas de synthèse organique, le mode de chauffage utilisé est le chauffage à reflux.

- **Le chauffage à reflux:**

- **Principe:**

Le chauffage à reflux est un système fermé (sans échange de matière avec l'extérieur) grâce à l'utilisation d'un réfrigérant qui condense les vapeurs de solvant. Il est utilisé pour accélérer une réaction chimique en évitant les pertes de réactifs ou de produits. [41] [92]

- **Montage :** Montré dans la figure 14.

Le matériel nécessaire :

- Un chauffe-ballon ou une plaque chauffante, un support élévateur ;
- Une pierre ponce permet de réguler l'ébullition en favorisant la formation de bulles d'airs au sein de liquide;
- Un ballon à fond rond;
- Un réfrigérant (ou condenseur) permet d'éviter les pertes de matière par évaporation. [41][93]

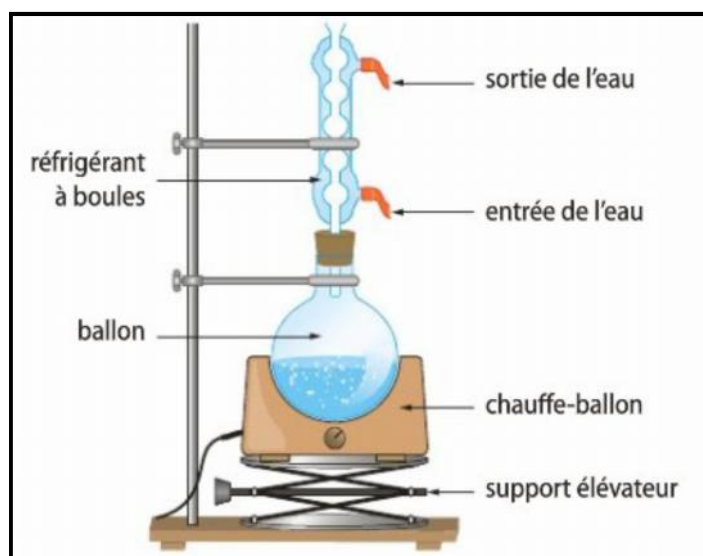


Figure 14 : Montage du chauffage à reflux. [93]

Le mélange réactionnel, placé dans le ballon, est chauffé grâce au chauffe-ballon. Certaines espèces chimiques peuvent être vaporisées (celles qui sont volatiles, c'est-à-dire celles qui ont une température d'ébullition relativement faibles). Les vapeurs s'élèvent et atteignent le réfrigérant vertical. Ce mouvement ascendant des vapeurs est appelé flux. Dans le réfrigérant, les vapeurs se condensent et les liquides résultant de cette condensation coulent vers le bas dans le ballon. Ce mouvement descendant des liquides est le reflux.[2]

III.2.2.2 Isolement :

Une fois la transformation effectuée, l'espèce chimique désirée se trouve mélangée dans le milieu réactionnel aux réactifs restants, au solvant et aux produits de la synthèse non désirés. Il faut donc l'isoler. [91]

Différentes techniques d'isolement sont employées, selon l'état physique du produit à isoler.

❖ Filtration:

- Principe:

La filtration est une technique consistant à séparer des particules solides d'un liquide. Le liquide recueilli après filtration est appelé filtrat. [15]

- Filtration par gravité:

C'est une technique qui utilise la gravité, le liquide s'écoule librement à travers un filtre conique ou plissé. Pour des raisons de commodité, le filtre plissé est préférable. Cependant, si la solution est visqueuse la filtration s'effectuera sur un tampon de coton hydrophile ou de laine de verre.

La filtration par gravité à chaud:

Technique utilisée lors de la recristallisation en vue de se débarrasser des impuretés insolubles à chaud.[15]

- Filtration sous vide:

Technique utilisée pour isoler un solide d'un mélange réactionnel ou d'un solvant de recristallisation ou pour éliminer des impuretés insolubles dispersées dans un grand volume de liquide. Cette filtration est plus rapide que la filtration par simple gravité.

L'appareillage consiste en un entonnoir Büchner ou un entonnoir en verre fritté .Le Büchner est un entonnoir en porcelaine fermé par une plaque en porcelaine perforée sur laquelle est posé un filtre. [15]

Le montage de la filtration sous vide est représenté dans la figure 15 .

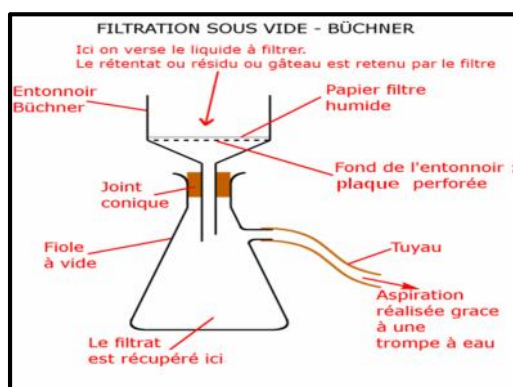


Figure 15 : Montage de la filtration sous vide. [104]

❖ L'extraction:

L'extraction consiste à faire passer un produit d'une phase à une autre. Elle permet de récupérer le produit brut. [18]

Il existe plusieurs techniques d'extraction.

- Extraction par un solvant:

L'extraction par un solvant consiste à dissoudre l'espèce chimique recherchée dans un solvant non miscible avec l'eau et à séparer les deux phases obtenues. Elle se réalise dans une ampoule à décanter. Le choix du solvant dépend de l'espèce chimique recherchée. [102]

Le choix du solvant obéit à plusieurs critères et nécessite la connaissance des paramètres physiques caractéristiques de ce solvant:

- L'état physique du solvant: Le solvant doit être liquide à la température et à la pression où l'extraction est réalisée.
- La miscibilité du solvant: 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.
- Le solvant doit être facilement éliminé après extraction, inerte chimiquement vis-à-vis de la solution à extraire et peu toxique que possible. [33]

a- L'extraction liquide-liquide:

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. [33]

Il existe deux types d'extraction liquide-liquide.

• Extraction liquide-liquide discontinue:

Elle est réalisée grâce à des ampoules à décanter sous agitation vigoureuse. Elle se fait en plusieurs extractions et le nombre d'extractions nécessaires pour transférer complètement le produit dépend du coefficient de partage et de l'efficacité de chaque extraction. A la fin de l'extraction, il faut éliminer les impuretés existant dans la phase organique par un lavage à l'eau ou à une solution aqueuse. [19]

Le montage de l'extraction liquide-liquide en discontinu est représenté dans la figure 16 .

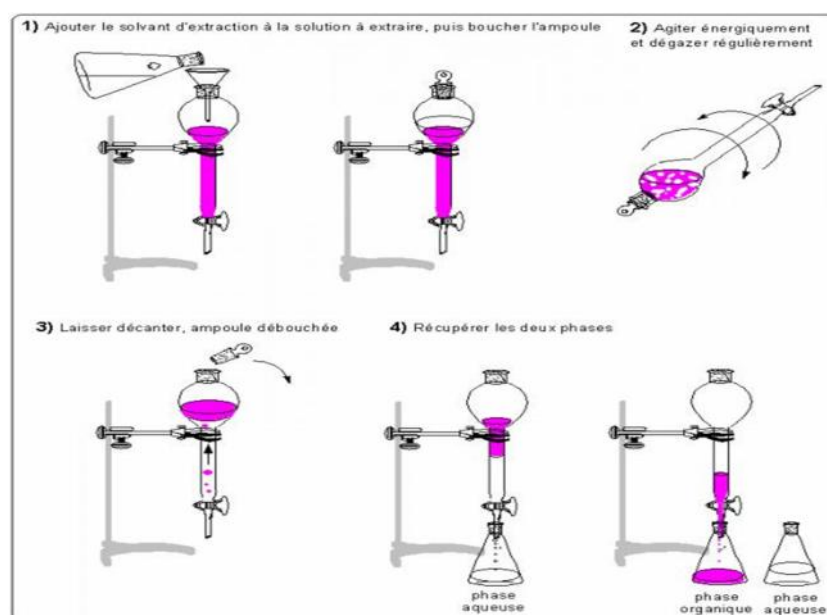


Figure 16 : Montage de l'extraction liquide-liquide en discontinu. [103]

- **Extraction liquide-liquide 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. [33]

b- L'extraction solide-liquide:

L'extraction solide-liquide est une technique lente qui permet d'extraire une substance présente dans un solide pour la faire passer dans un solvant liquide. [105]

III.2.2.3 Purification :

La purification permet d'éliminer les dernières traces d'impuretés ou le solvant d'extraction. Une méthode de purification conduit à un produit plus pur qu'une méthode de séparation.

Les trois techniques essentielles utilisées en routine sont:

- La distillation pour les liquides.
- La recristallisation pour les solides.
- La chromatographie sur colonne lorsque les deux techniques précédentes sont peu adaptées.[19]

❖ Distillation:

La distillation est une méthode de purification basée sur la différence de température d'ébullition des différents liquides qui composent un mélange. [2]

La distillation consiste à porter le mélange à ébullition et à recueillir, après une succession de vaporisations et de condensations, une fraction appelée le distillat. Celui-ci est alors récupéré dans un ballon récepteur. [99]

On distingue:

- **Distillation simple** : C'est une technique utilisée pour séparer des liquides ayant des températures d'ébullition qui diffèrent par au moins 25°C. [18]

- **Distillation fractionnée** : Utilisée quand les températures d'ébullition sont proches. Elle diffère de la distillation simple par la présence d'une colonne à distiller entre le ballon et le réfrigérant. Cela permet de mieux séparer les composants du mélange. Le système est équivalent à plusieurs distillations simples successives. [18]

- **Hydrodistillation** : Est une technique dont le principe est d'entraîner avec de la vapeur d'eau certains composés contenus dans des produits naturels. Seuls les composés de faibles masses moléculaires sont entraînés. Elle permet de séparer en une étape simple, rapide, peu polluante et peu coûteuse les huiles essentielles du reste organique des produits naturels. [18]

- **La distillation sous pression réduite** : Est utilisée pour des composés à haut point d'ébullition. Ce dernier est abaissé en réduisant la pression. L'abaissement de la pression s'effectue soit à l'aide d'une pompe ou avec une trompe à eau. L'agitation doit être assurée à l'aide d'un capillaire ou par un agitateur magnétique. [44] [99]

❖ Recristallisation:

La recristallisation est une technique de purification des solides qui repose sur la différence de solubilité, dans le solvant choisi, entre le composé à purifier et les impuretés, à chaud et à froid. La solubilisation du solide est réalisée à chaud (la solubilité d'un solide augmente généralement avec la température) dans un minimum de solvant afin d'obtenir une solution saturée en composé à purifier. La cristallisation intervient pendant le refroidissement.

Trois cas d'impuretés peuvent exister :

- Elles sont insolubles dans le solvant chaud: une filtration à chaud de la solution chaude permet de les éliminer (le plus souvent, il s'agit d'impuretés inorganiques);
- Elles sont solubles dans le solvant chaud et le restent partiellement dans le solvant froid: la plus grande partie reste habituellement dissoute au moment de la cristallisation de produit principale et est éliminée dans le filtrat (une seconde recristallisation est parfois nécessaire dans un meilleur solvant);
- Elles sont très solubles dans le solvant chaud et peu solubles dans le solvant froid; la filtration isole un produit contaminé et, dans ce cas, la recristallisation est peu efficace. [2]

- Choix du solvant :

Le choix du solvant est primordial. Pour cela, il faut rechercher dans la littérature le solvant concernant des produits voisins ou effectuer des essais de solubilité sur des petites quantités. Les solvants à point d'ébullition élevé, mais facilement évaporables sont de bons solvants de recristallisation. Le solvant choisi ne doit réagir ni avec le produit à recristalliser ni avec les impuretés présentes.

La solubilité du produit doit être élevée dans le solvant chaud et très faible dans le solvant froid. En revanche, les impuretés doivent être solubles dans le solvant froid pour pouvoir être éliminées à chaud.

La température d'ébullition du solvant doit être inférieure à la température de fusion du solide à recristalliser, pour éviter la formation d'une phase huileuse empêchant la cristallisation. [3]

III.2.2.4 Calcul du rendement :

Le rendement d'une synthèse organique est le quotient de la quantité de produit réellement obtenue (n_{exp} = quantité expérimentale) par la quantité théorique maximale que la réaction pourrait donner, en la supposant complète (n_{th} = quantité théorique) soit :

$$= n_{\text{exp}}/n_{\text{th}}$$

Il est exprimé en pourcentage. Il se calcule sur un produit purifié, séché et caractérisé. La définition peut s'appliquer aux masses ou aux volumes pris dans les mêmes conditions.

Le calcul du rendement permet de déterminer l'efficacité d'une synthèse chimique. [90] [91] [109]

Plusieurs facteurs limitent le rendement d'une transformation:

- Lorsque la transformation n'est pas totale mais équilibrée, le rendement est limité par la quantité maximale (imposée par l'équilibre) de produit que l'on peut obtenir ;
- Lorsque la transformation est lente, l'équilibre final peut ne pas être atteint ;
- Au cours des différentes étapes de purification (filtration, recristallisation, distillation, etc.), un peu de produit de la réaction est perdu.

En général, la synthèse d'une espèce chimique nécessite plusieurs transformations successives. Le rendement global de la synthèse est alors égal au produit des rendements de chaque étape. [91]

III.2.2.5 Analyse :

Pour contrôler la pureté de produit synthétisé et l'identifier, une étape d'analyse est nécessaire. Il existe plusieurs méthodes basées sur les propriétés physiques et chimiques de la substance synthétisée :

- Caractérisation qualitative : tests colorimétriques (réactions colorimétriques).
- Mesure des températures de changement d'état : Température de fusion pour les solides et celle d'ébullition pour les liquides.
- Méthodes chromatographiques et spectrales (spectroscopie IR ou de RMN) : pour les liquides et les solides. [30] [94]

❖ Caractérisation qualitative (Tests colorimétriques) :

Ces tests sont généralement basés sur le changement de couleur. Ils permettent la mise en évidence de la présence de telle molécule ou telle fonction chimique via des réactions chimiques : réactions d'oxydation, de diazotation ou d'hydrolyse du composé à identifier. [63]

Ils représentent une analyse qualitative simple à réaliser, peu coûteuse et donnent des résultats qui peuvent être constatés à l'œil nu.

Les tests colorimétriques sont uniquement une indication de la présence d'un composé ou d'une classe de composés car ne sont pas spécifiques, et doivent être confirmés par des méthodes plus spécifiques. [87]

❖ Caractéristiques physiques permettant d'identifier une espèce chimique:**1. Aspect :**

L'aspect d'une espèce chimique permet la description de sa couleur, de sa forme physique (liquide, solide, gazeuse). [107]

2. Températures de changement d'état :

Le changement d'état est le passage d'un corps d'un état à un autre. Celui-ci se fait à une température qui dépend de la pression et qui est caractéristique de l'espèce chimique.[114]

- **La température de fusion** d'une espèce chimique correspond à la température à laquelle cette espèce passe de l'état solide à l'état liquide sous une pression donnée. La présence d'impuretés dans le composé entraîne une diminution de la température de fusion. La température de fusion d'une espèce chimique se mesure à l'aide d'un banc Köfler ou d'un fusiomètre. [114]

- **La température d'ébullition** d'une espèce chimique correspond à la température à laquelle cette espèce passe de l'état liquide à l'état gazeux. La température d'ébullition dépend de la pression. [114]

3. L'indice de réfraction :

Il s'agit d'une grandeur liée aux propriétés optiques de la matière, et en particulier à la propagation de la lumière lors de la traversée de la surface de séparation (dioptré) entre la matière considérée et l'air. [115]

4. La solubilité :

La solubilité d'une espèce chimique dans un solvant est sa faculté à être dissoute, en plus ou moins grande quantité, par ce solvant. [45]

C'est la masse maximale de cette espèce que l'on peut dissoudre dans le solvant. Elle s'exprime en g/L. Elle peut changer de façon importante avec la température.[45]

$$S_x = m_x / V_x$$

5. Masse volumique:

La masse volumique d'une espèce chimique est le quotient de la masse m d'un échantillon de cette espèce par son volume V . [45]

$$\rho_x = m_x / V_x$$

❖ Méthodes chromatographiques :**- Principe :**

La chromatographie est une méthode de séparation et d'identification des espèces chimiques, basée sur la différence de comportement des substances vis-à-vis de deux phases : l'une fixe (phase stationnaire) et l'autre mobile (l'éluant).

La phase mobile est un liquide ou un gaz passant à travers la phase stationnaire qui peut être liquide ou solide. [25]

Les constituants de mélange parcourent la phase stationnaire avec des temps proportionnels à leurs propriétés intrinsèques (taille, structure, ...) ou à leur affinité avec la phase stationnaire (polarité, ...). [105]

▪ Chromatographie planaire :**a. Chromatographie sur couche mince (C.C.M) :**

Ou la chromatographie sur plaque, est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange. La phase stationnaire solide (gel de silice ou d'alumine) est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide est un solvant ou un mélange de solvants.

Une petite quantité du mélange à séparer est déposée sur la phase fixe. Cette dernière est mise au contact de la phase mobile.

La phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase fixe en entraînant les constituants du mélange, à des vitesses différentes suivant leur polarité. C'est le phénomène de l'éluion, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser.

Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (R_f) :

$$R_f = \text{hauteur de la tache} / \text{hauteur du front du solvant}$$

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du R_f avec un témoin. [95]

b. Chromatographie sur papier:

Son principe repose sur des phénomènes de partage. La phase mobile est le plus souvent un solvant organique et l'eau ; la phase stationnaire est constituée par l'eau elle-même, absorbée par la cellulose du papier ou liée chimiquement à elle.

L'échantillon est déposé en un point repère du papier et le solvant qui se déplace par capillarité fait migrer les composants de l'échantillon à des vitesses variables selon leur solubilité.

La chromatographie sur papier est employée principalement pour l'analyse de composés très polaires, tels que les acides aminés, les sucres et les composés polyfonctionnels. Ses plus grands inconvénients par rapport à la chromatographie sur couche mince sont :

- Une durée de développement beaucoup plus longue ;
- Une séparation généralement moins bonne. [113]

▪ Chromatographie sur colonne :

La colonne contient la phase stationnaire qui est de nature solide (alumine ou de la silice, ou une résine échangeuse d'ions). L'échantillon à analyser est placé en haut de la colonne. La séparation résulte de l'écoulement continu, en raison de la gravitation, de l'éluant à travers la colonne.

Selon l'état physique de la phase mobile, on distingue :

- Chromatographie en phase liquide CL ;
- Chromatographie en phase gazeuse CPG .

a. Chromatographie en phase liquide :**- Chromatographie d'adsorption :**

Elle est basée sur la différence d'adsorption sur la phase stationnaire des espèces à séparer entraînées par l'éluant. La phase stationnaire est un solide. L'éluant peut être un mélange de solvants. [25]

- Chromatographie ionique :

La phase stationnaire est une résine échangeuse d'ions, c'est-à-dire un solide contenant des ions et susceptible de les échanger avec ceux de la solution avec laquelle il est en contact.[106]

- Chromatographie d'exclusion :

La phase fixe est un solide poreux dont la dimension des pores est proche de celle de certaines molécules du mélange à séparer. Les molécules du mélange dont la dimension est supérieure à celle des pores sont exclues de la phase fixe et sont d'abord éluées, celles qui peuvent y pénétrer sont entraînées avec un certain retard. [106]

b. Chromatographie en phase gazeuse :

Cette chromatographie qui est la plus performante au point de vue de la séparation, est réservée aux produits volatils et thermostables. La phase mobile est un gaz vecteur.[98]

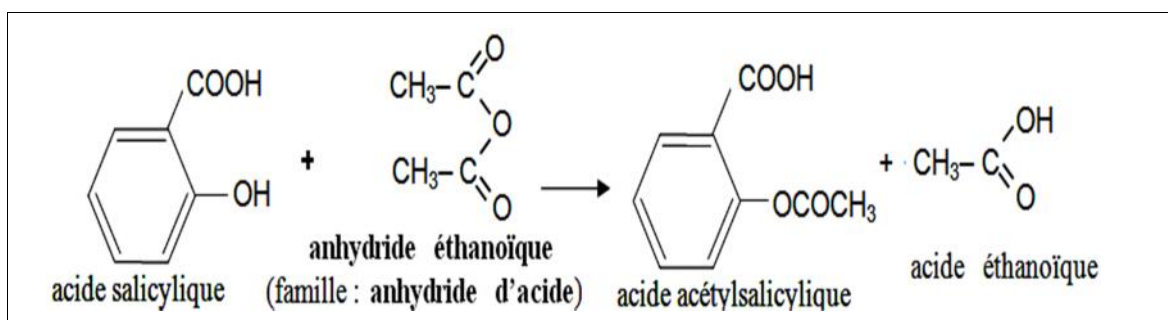
❖ Techniques Spectroscopiques :

Ce sont des méthodes d'étude physique des composés organiques mettant en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière. Selon le domaine d'énergie impliqué, différentes transitions peuvent être existées. Le principe consiste en l'enregistrement de l'énergie absorbée ou de l'énergie mise en fonction de la fréquence de l'onde incidente ou de sa longueur d'onde. Selon le type de radiation on distingue :

Spectroscopies d'absorption moléculaires (IR, UV-visible ,micro-ondes) et des autres méthodes (Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire RMN, spectrométrie de masse). [38]

. RENDEMENT DE LA SYNTHÈSE :

La réaction globale de la synthèse d'acide acétylsalicylique est la suivante :



.1 BILAN DE LA RÉACTION :

1^e mole de l'acide salicylique \longrightarrow 1^e mole de l'acide acétylsalicylique.

138,1 g de l'AS \longrightarrow 180,2 g de l'acide acétylsalicylique.

PE = 5 g \longrightarrow Masse théorique de l'acide acétylsalicylique.

En examinant le bilan général de la réaction mise en jeu, nous constatons qu'une mole d'acide salicylique donne une mole d'acide acétylsalicylique « aspirine ». La réaction est équimolaire.

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

$$\text{Rendement \%} = [\text{Masse pratique} / \text{Masse théorique}] * 100$$

$$M_{\text{théorique aspirine}} = [PM_{\text{Aspirine}} / PM_{\text{Acide salicylique}}] * PE_{\text{Acide salicylique}} = (180,2/138,1)*5$$

$$M_{\text{théorique aspirine}} = 6,52 \text{ g.}$$

Nous avons réalisé trois essais pour notre synthèse en répétant le même protocole cité précédemment. Nous procédons alors au calcul de la masse pratique moyenne et du rendement moyen de l'acide acétylsalicylique obtenu.

.2 CALCUL DE LA MASSE MOYENNE DU PRODUIT SYNTHÉTISÉ :

$$M_m = \sum m_i / N$$

m_i : Masse du produit obtenue dans chaque synthèse ;

N : Nombre de synthèse réalisée qui est de 3.

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

$$M_m(\text{g}) = (4,595 + 4,446 + 4,482) / 3$$

$$M_m = 4,51 \text{ g.}$$

.3 CALCUL DU RENDEMENT MOYEN DE LA SYNTHÈSE :

$$R\% = [M_m / M_{\text{théorique}}] * 100$$

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Masses moyennes et rendements des synthèses effectuées .

Masse de l'acide salicylique (g)	Masse théorique (g)	Masse obtenue (g)	Rendement %
5.002	6.526	4.60	70.5
5.003	6.528	4.45	68.1
5.005	6.530	4.48	68.6
		Masse moyenne (g)	Rendement moyen (%)
		4,51	69

Nous avons alors obtenu l'acide acétylsalicylique avec un rendement moyen de **69 %**.

On peut conclure que le rendement est moyennement bon.

La diminution du rendement pourrait être due aux pertes de produit lors des filtrations sur büchner et lors de la recristallisation.

. **CONTRÔLE ANALYTIQUE DU PRODUIT DE SYNTHÈSE :**

.1 CARACTÈRE ORGANOLERTIQUE ET SOLUBILITÉ :

.1.1 ASPECT :

L'acide acétylsalicylique synthétisée se présente sous forme de poudre cristalline blanche avec quelques cristaux incolores . (Figure 28)

Cet aspect est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.



Figure 28 : Cristaux de l'acide acétylsalicylique synthétisée .

.1.2 SOLUBILITÉ :

La poudre de l'acide acétylsalicylique dont nous avons testé la solubilité est peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96°, conformément à la pharmacopée européenne 8^{ème} édition. (Figure 29)



Figure 29 : Solubilité de l'acide acétylsalicylique dans l'eau et l'éthanol .

.2 IDENTIFICATION :

.2.1 MESURE DU POINT DE FUSION :

Le point de fusion de l'acide acétylsalicylique synthétisé est égale à 143 °C , ce qui conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition qui donne une valeur de 143 °C.

.2.2 ESSAI B :

Le point de fusion de précipité cristallin formé lors de l'essai B est de 160°C, ce qui conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition , qui donne un intervalle de 156 °C à 161 °C .

.2.3 IDENTIFICATION COLORIMÉTRIQUE :

❖ Réaction au chlorure ferrique (FeCl₃) :

Il se développe une coloration violette qui persiste après addition de quelques gouttes d'acide acétique .(Figure 30)

Cette coloration est spécifique de la présence de l'aspirine.



Figure 30 : Réaction au chlorure ferrique de l'aspirine de synthèse .

.2.4 IDENTIFICATION PAR MÉTHODES SPECTRALES :

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

Le spectre d'absorption infrarouge de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse a été obtenu avec un logiciel « spectrum » à FTIR.(Figure 31)

Les données ont été recueillies entre 650 cm^{-1} et 2000 cm^{-1} .

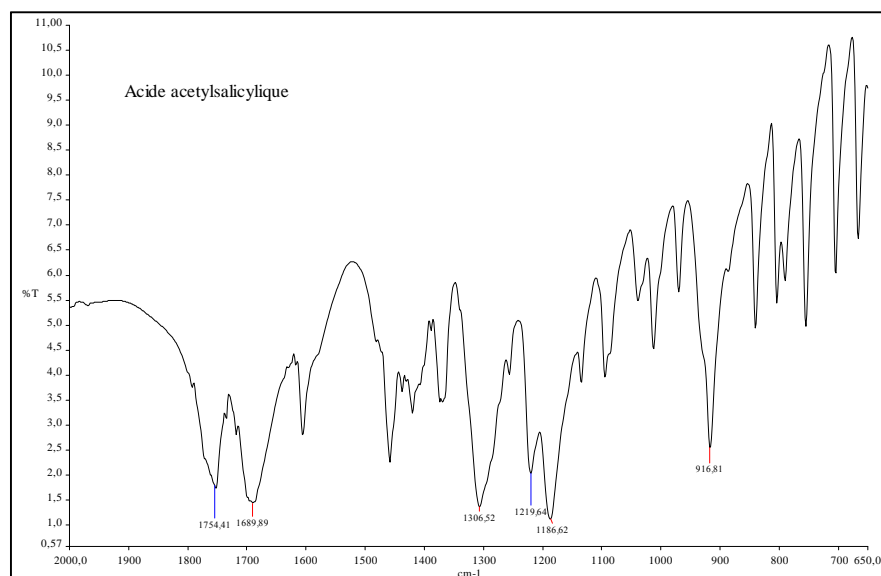


Figure 31 : Spectre IR de l'acide acétylsalicylique produit de synthèse.

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

Tableau 7 : Positions et attributions des bandes obtenues par IR du produit de synthèse.

position des bandes IR (cm^{-1})	Bandes caractéristiques
1754,41	La liaison C=O de l'ester.
1689,89	La liaison C=O de l'acide carboxylique.
1306,52	La liaison C-O de l'acide carboxylique.
1219,64	La liaison C-O de l'ester.
1186,62	La liaison C-C.

On observe :

- Une bande caractéristique à 1754.41 cm^{-1} est attribuée à une élévation de la liaison C=O de l'ester.
- Une bande caractéristique à 1689.89 cm^{-1} est attribuée à une élévation de la liaison C=O de l'acide carboxylique.
- Une bande caractéristique à 1306.52 cm^{-1} correspond à la vibration d'élévation de la liaison C-O de l'acide carboxylique.
- Une bande caractéristique à 1219.64 cm^{-1} correspond à la vibration d'élévation de la liaison C-O de la fonction l'ester.
- Une bande à 1186.62 cm^{-1} caractérise la vibration de déformation de la liaison C-C .

La comparaison des bandes d'absorbance avec le spectre de référence de l'acide acétylsalicylique montre une grande concordance. (Figure 32)

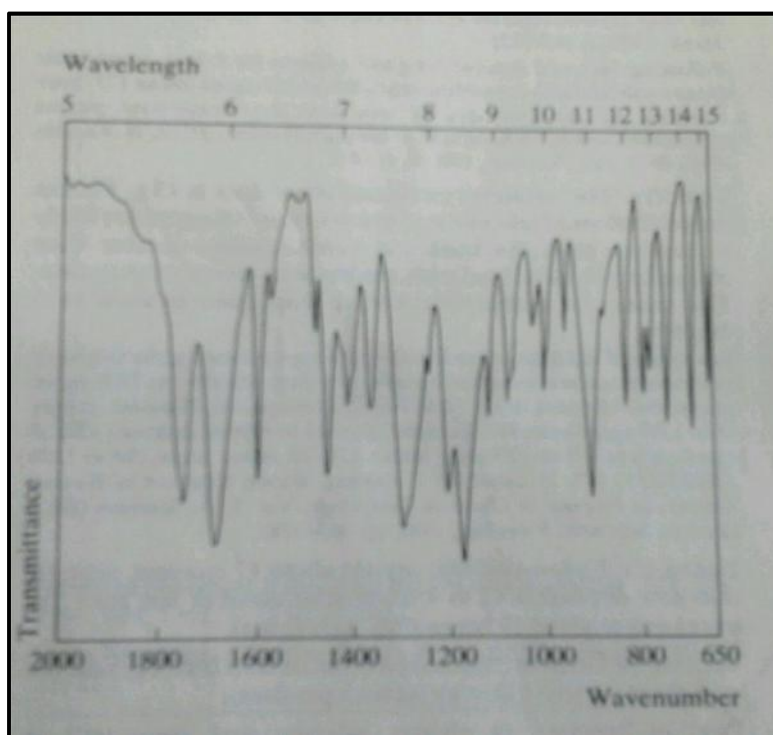


Figure 32 : Spectre IR de référence de l'acide acétylsalicylique.

Les bandes caractéristiques des deux spectres sont représentées dans le tableau 8 .

Tableau 8 : Tableau comparatif des bandes IR du produit de synthèse et du spectre de référence.

Positions des bandes IR (cm^{-1}) de l'échantillon	Positions des bandes IR (cm^{-1}) du spectre de référence
1754.41	1755
1689.89	1688
1306.52	1305
1219.64	1219
1186.62	1183

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

➤ **Spectroscopie UV-visible :**

Le spectre UV-visible de notre aspirine synthétisée montre que son maximum d'absorbance est dans la région de longueur d'onde de **276,07 nm** ce qui concorde avec la longueur enregistrée avec l'aspirine de référence et qui est de **278 nm**. (Figure 33 et Figure 34)

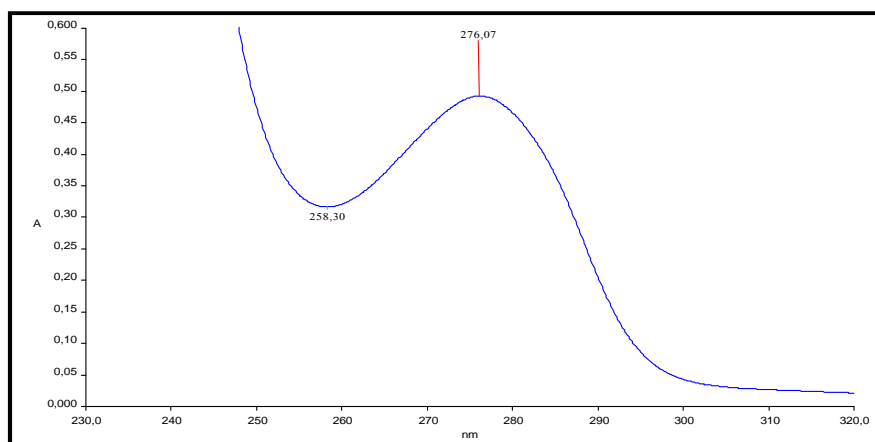


Figure 33 : Spectre UV-visible de l'aspirine produit de synthèse.

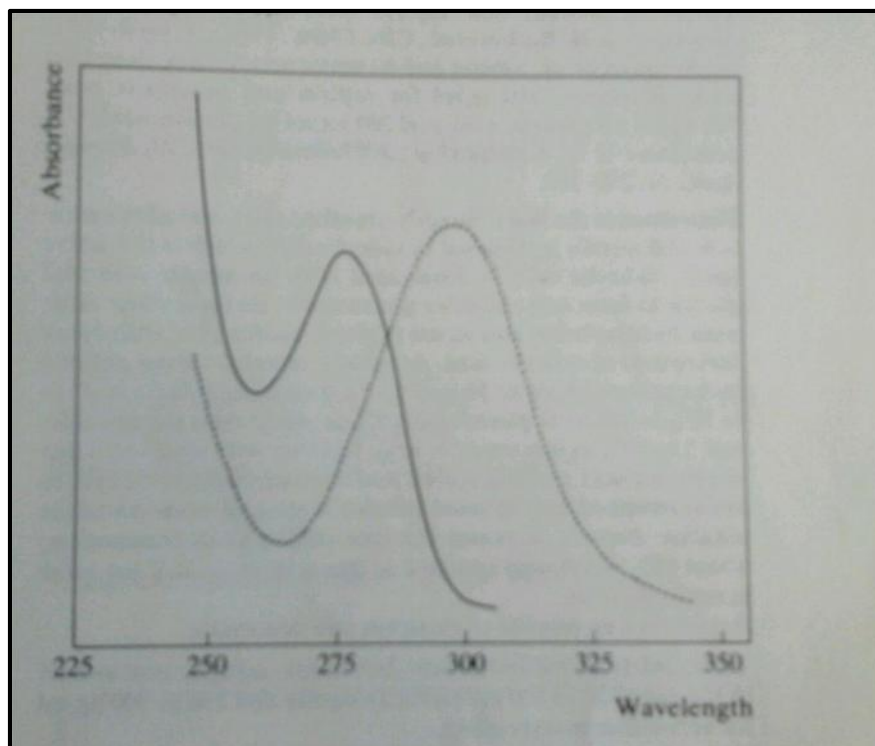


Figure 34 : Spectre UV-visible de référence de l'aspirine.

L'analyse de l'acide acétylsalicylique par spectroscopie UV-visible a permis de confirmer encore l'identité de cette substance active.

.3 ESSAIS :

.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 de l'acide acétylsalicylique à examiner, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne. (Figure 35)



Figure 35 : Résultats de l'essai limite de détection des métaux lourds.

.3.2 DÉTERMINATION DU TAUX DES CENDRES SULFURIQUES :

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 9 suivant :

Tableau 9 : Les résultats de l'essai des cendres sulfurique.

Masse de creuset avant calcination « g »	Masse de creuset après calcination « g »	Masse de l'échantillon « g »
39.0516	39.0524	1.003

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

$$T = \frac{(\text{masse de creuset après calcination} - \text{masse de creuset avant calcination}) * 100}{\text{Masse de l'échantillon}}$$

Masse de l'échantillon

$$T = [(39.0524 - 39.0516) / 1.003] * 100$$

$$T = 0.08\%$$

Le taux des cendres sulfuriques dans l'acide acétylsalicylique produit de synthèse est égale à 0,08%, ce qui est conforme aux normes de la pharmacopée européenne qui donne un taux inférieure à 0,1%.

II.4 DÉTERMINATION DU TITRE DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE PRODUIT DE SYNTHÈSE :

Nous avons réalisé le titrage de l'excès de la soude NaOH par l'HCl.

Par le virage de la coloration de la solution à l'incolore, nous avons noté la chute de burette des deux essais . (Figure 36)

$$\text{À l'équivalence : } V_{\text{HCl}} * C_{\text{HCl}} = V_{\text{NaOH en excès}} * C_{\text{NaOH en excès}}$$

$$V_{\text{NaOH en excès}} = V_{\text{HCl}} * C_{\text{HCl}} / C_{\text{NaOH en excès}}$$

$$V_{\text{I(HCl)}} = 27,8 \text{ ml ; } V_{\text{(NaOH) en excès}} = V_{\text{HCl}} * C_{\text{HCl}} / C_{\text{NaOH}}$$

$$V_{\text{(NaOH) en excès}} = 27,8 * 0,5 / 0,5 \text{ donc } V_{\text{(NaOH) en excès}} = 27,8 \text{ ml}$$

$$V_{\text{(NaOH) réagit}} = V_{\text{(NaOH) totale}} - V_{\text{(NaOH) en excès}}$$

$$= 50 - 27,8 \text{ , donc } V_{\text{(NaOH) réagit}} = 22,2 \text{ ml}$$



Figure 36 : La solution de l'aspirine avant titrage et après virage de la coloration au point d'équivalence .

Selon la pharmacopée européenne on a :

1 ml de NaOH 0,5M \longrightarrow 45,04 mg de l'acide acétylsalicylique

22,2 ml de NaOH 0,5M \longrightarrow X mg avec $X = 22,2 * 45,04$ donc $X = 999,888$ mg

Notre prise d'essai = 1 g = 1000 mg d'acide acétylsalicylique :

Teneur % = $(999,888 \div 1000) * 100 = 99,988$ %

De la même manière on a calculé le teneur de deuxième essai avec une chute de burette

$V_{2(HCl)} = 27.6$ ml.

On a trouvé : Teneur % = 100,889 %

Calcul de la teneur moyenne :

$T \% = (T_1 + T_2) / 2 = (99.988 + 100.889) / 2$

$T \% = 100.438$.

La teneur en acide acétylsalicylique est égale à **100,438 %** qui est conforme aux normes exigés par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition , qui donne un intervalle de 99.5% - 101 %.

CONCLUSION

Notre travail a porté sur la synthèse au sein du laboratoire de chimie thérapeutique d'un anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des salicylés, l'acide acétylsalicylique, puis sa caractérisation par des méthodes spectrales ainsi que le contrôle de sa qualité conformément aux exigences de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

La préparation de l'acide acétylsalicylique a été réalisée par estérification de l'acide salicylique avec l'anhydride acétique en présence d'un catalyseur qui est l'acide sulfurique concentré. Le rendement de la synthèse s'est avéré acceptable.

L'identification et caractérisation de notre produit de synthèse par les méthodes citées dans sa monographie à savoir ; la mesure du point de fusion, les méthodes spectrales ainsi que les essais de pureté ; nous ont permis d'apprécier sa pureté et sa qualité.

La détermination du titre de l'acide acétylsalicylique synthétisé a conclu un résultat conforme aux normes en vigueur , les résultats ont été satisfaisants.

Notre acide acétylsalicylique synthétisé est donc conforme aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition et les résultats ont été satisfaisants .

En perspective , nous souhaitons déterminer le profil des impuretés de l'acide acétylsalicylique synthétisé.

CONCLUSION

Notre travail a porté sur la synthèse au sein du laboratoire de chimie thérapeutique d'un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des salicylés, l'acide acétylsalicylique, puis sa caractérisation par des méthodes spectrales ainsi que le contrôle de sa qualité conformément aux exigences de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

La préparation de l'acide acétylsalicylique a été réalisée par estérification de l'acide salicylique avec l'anhydride acétique en présence d'un catalyseur qui est l'acide sulfurique concentré. Le rendement de la synthèse s'est avéré acceptable.

L'identification et la caractérisation de notre produit de synthèse par les méthodes citées dans sa monographie à savoir ; la mesure du point de fusion, les méthodes spectrales ainsi que les essais de pureté ; nous ont permis d'apprécier sa qualité.

La détermination du titre de l'acide acétylsalicylique synthétisé a conclu un résultat conforme aux normes en vigueur .

Notre acide acétylsalicylique synthétisé est donc conforme aux exigences de la pharmacopée européenne huitième édition et les résultats ont été satisfaisants .

En perspective , nous souhaiterons déterminer le profil des impuretés de l'acide acétylsalicylique synthétisé.

OUVRAGES

- [1] .Anne-Marie Fischer, Virginie Siguret, Jean-Noel Fiessinger . Les traitements anti-thrombotiques ,2^{ème} édition ,2014 . Page 15.
- [2] .Boulekras Nadia. Chapitre 1:Technique de laboratoire , Chimie organique experimentale, 1^{ère} édition ,2010. Page 25-27.
- [3] .Bourguet Erika , Augé Christophe . Chapitre I : Recristaliation , Les technique de laboratoire-Purification et analyse des composés - Ellipses , 2008.
- [4] .Calop. J, Limat .S,Fernandez. C .Pharmacie clinique et thérapeutique - 3^{ème} édition Elsevier Masson Paris –2008. Page 724.
- [5] .Charles N.Serhan ,Peter A.Ward , Derek W.Gilroy. Fundamentals of inflammation - Cambridge university Press – 2010. Page 13.
- [6] .Christian.F.Roques . Electrophysiotherapie pratique . Page 40.
- [7] .David Perkin .G . Neurologie: Manuel et Atlas , 2002 . Page 123.
- [8] .Denis S.T chapitre 2 ; Pharmacologie et thérapeutique -2^{ème} édition Lamarre.
- [9] .Descroix.V, Serrie. A . Douleurs orofaciales , 2013 . Page 188.
- [10]. Dr Hamladji Rose Marie. Généralités Chapitre II : Etude des signes généraux , Précis de sémiologie. Page 11-17.
- [11] .Françoise Russo-Marie, AndréPeltier, Barbara S.Polla . L'inflammation - Éditions John Libbey Eurotext Paris - 1998 .Page 10.
- [12] .François Jobin . La thrombose ,1995 .Page 283.
- [13] .Guichon Céline. Base neurophysiologique et évaluation d'une douleur aigue et douleur chronique module 6. Page 11-13.

- [14] Ignacio. F, L.Sajus ,Joseph. C, Jungres de Aguirre Daniel .I ,Decroocq . Analyse cinétique de la transformation chimique (L') Tome 1 édition Technip . Page 3.
- [15] Jacques, Mesplède-Christine ,Saluzzo . 100 manipulations de chimie organique et inorganique-Capes et agrégation de sciences physiques , 2004. Page 19.
- [16] .Jacques Quevauvilliers,Léon Perlemuter, Gabriel Perlmutter . Dictionnaire médical de l'infirmière, L'encyclopédie pratique de référence, 2011 . Page 99.
- [17] .Jean-Paul Belon, Sébastien Faure, François Pillon . Pathologies et thérapeutiques commentées . Enseignements spécifiques, Elsevier Health Science, 2013. Page 76.
- [18] .Jean-Pierre Bayle. Chapitre 1-2: L'appareillage et les techniques utilisés-400 manipulations commentées de chimie organique volume , édition Ellipses ,2006.Page 35-41.
- [19] .Jullien .A ,Flamany.E ,Chavane.M ,Beudoin.G.J . Chimie organique expérimentale – Edition 3-1991.
- [20] .Loriot Yohann, Pierre Mordant .Cancérologie , 2011. Page 16.
- [21] .Olivier Fourcade, Thomas Geeraets, Vincent minville .Traité d'anesthésie et de réanimation , 4^{ème} édition 2014. Page 565.
- [22] .Pharmacopée européenne 8^{ème} édition.
- [23] .Régis Aubry, Marie-Claude Daydé .Soins palliatifs éthique et fin de vie - 2^{ème} édition- 2013 chapitre 5.
- [24] .Sabah Meskini . Syndrome de Reye, 2012. Page 208.
- [25] .Selbernagl. S, Lang. F. Atlas de poche de physiologie :Flammarion Médecine Science . Page 48.
- [26] .Séverine Bagarde, Nicolas Simon. Chapitre 4 : Techniques de laboratoire , Physique Chimie Terminale S, enseignement de spécialité .Page 129.
- [27] .Sriram.D. chapitre12:Antipyretics and non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs ,

Medicinal Chemistry ,2010. Page 230.

[28] .Stevens Alan , Lowe James ,Young Barbara. Anatomie pathologie Atlas de wheater traduction de la 4^{ème} édition anglaise - Édition de Boeck université – 2004. Page 10.

[29] .William O Foye, Thomas L Lemke, David A Williams. Chapter36 : Non-steroidal Anti-inflammatory Agents, Foye's Principles of Medicinal Chemistry,6ème edition,2008.Page 954-1003.

ARTICLES

[30] .AGIR Chapitre 19: stratégie de synthèse et de sélectivité en chimie organique thème 3:Défis du XXème siècle. Synthèse de molécules organiques. Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche France.

[31] .Alain Nuhrich. Anti inflammatoires non stéroïdiens ,UFR des sciences pharmaceutiques ,Université de Bordeaux .Juillet 2015.

[32] .Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy .I: Prevention of death. Myocardial infarction And stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308: 81- 106.

[33] .Benabdallah Hassiba. Chapitre 2 : types d'extraction : Technique d'extraction, Technique de purification et de conservation;,Intitulé du Master analyse biochimique, 2015/2016.

[34] .Bentabet Sarah. Analyse conductimétrique de l'aspirine et de la vitamine C , Mémoire en vue d'obtention de diplôme de master en chimie , Université Abou Bekr Belkaid faculté de science département de chimie 2013.

[35] .Bertin. P, Vergne. P, Trêves. R. Aspirine, douleurs et inflammation. Revue de Medecine Interne 2000: 2:Suppl I: 89-96.

[36] .Bjorkman.DJ. The effect of aspirin and non-steroidal anti-Inflammatory drugs on prostaglandins, American Journal of Medicine 1998: 105 Suppl1: 8-12.

[37] .Bochner.F, Loyd. JV. Aspirin for myocardial infarction. Clinical pharmacokinetic

considerations .Clinical Pharmacokinetic 1995;28:433-8

[38] .Bounab Nawal. Chapitre II : Techniques expérimentales et analyse spectroscopiques , Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiff de métaux de transition asymétriques de cuivre et de nickel contenant un résidu pyrrolique électopolymérisable ,Mémoire pour l'Obtention du Diplôme de Magister ,2011 .Page 26.

[39] .Brooks. P, Lipskyp. E, Crofforrd L .J. Unresolved Issues in Role of Cyclooxygenase-2 in Normal Physiologic Processes and Disease , Arch Intern Med, 2000,vol 160,913-920.

[40] .Capet. C, Hochain. P,Colin.R. Complications digestives de l'aspirine. Revue de Médecine Interne 2000;21:SupplI: 50-9.

[41] .Cheymol. N. Chauffage à reflux ; École nationale de chimie physique et biologie de Paris « ENCPB », Classe PC, 2008 – 2009.

[42] .Chimie terminal S. Chapitre 7: Notion de stratégie en chimie organique.

[43] .Clissold SP. Aspirin and related derivatives of salicylic acid Drugs 1986;

32 Suppl4 ; 8-2

[44] .Coralie Fournier. Distillation simple fractionnée et sous pression réduite de composé connu et inconnu ; Travaux pratiques chimie organique, 2009.

[45] .Corentin Garrault. Cours de physique et de chimie, caractéristiques physiques d'une espèce chimique : aspect, température de fusion, température d'ébullition, solubilité, densité, masse volumique, 2015.

[46] .Dan Hellberg.M.D ,Urban Waldenstrom, M.D.Staffan Nilsson .M.D . Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization , arandomized , prospective study , Fertility and Sterility ,Vol 81 ,Issue 6, June 2004. Pages 1560–1564

[47] .David .BH . NSAID's and asthma Prescribe J.1994, 34 . 163-4.

[48] .Demotes-Mainard, F Bannwarth .B,Schaeveerbeke.T,labat .L ,Dehais.J . Central analgésie effects of aspirin-like drugs. Fundam Clin Pharmacol. 1995: 9:1-7.

[49] .Dickinson. JP, Prentice .CR. Aspirin benefit and risk in thrombo- prophylaxis. QMJ

1998 :91 : 523-38

- [50] .Didier Armengaud ,Claire-Marie Boutron et al . Mise au point sur la prise en charge de la fièvre chez l'enfant . L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé Afssaps.
- [51] .Dr Monassier. Chapitre22 : les anti-inflammatoire non stéroïdiens .Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale ; DCEM1 2005/2006
- [52] .Farrell. B, Godwin .J,Richards.S,Warlow. C. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final result. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry1991;54: 1044-54.
- [53] .Freeland.GR,Northington.RS,Hedrich. DA,WalkerBR :Hepatic safety of two analgesics used over the counter, ibuprofen and aspirin,Clinical Pharmacology Therapeutics1988; 43:473-9.
- [54] .Frew. A, Selected side-effects: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and asthma PrescribeJ1994 : 34 : 74-7.
- [55] .Gérard Pajonk . l'aspirine médicament miracle et son histoire. Académie des sciences, Belles Lettres et Arts de Lyon Septembre 2015.
- [56] .Gilles Kaplanski, Valérie Marin : Fièvres intermittentes : Mécanismes de la fièvre ; La Revue Du Praticien 2002, 52.
- [57] .Gramont. A, Mabro. M. L'aspirine contre le cancer. Rev Med Interne 2000. 21: SupplI: 60-7.
- [58] .Imperiale.TF, Petrusis. AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease.JAMA1991;266:261-4.
- [59] .Juul-Moller .S, Edvardsson. N,Jahnmatz. B, Rosen .A, Sorensen .S,Ombles.R, Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris Lancet 1992: 340: 1421-5.
- [60] .Kalgutkar .AS, Crews. BC, Rowlinson . SW, Garner .C, Seibert .K, Marrett . JJ. Aspirin-like molecules that covalently inactivate cyclooxygenase-2. Science 1998: 280: 1268-70.
- [61] .Karsh. J , Adverse reactions interactions with aspirin.Considerations in the treatment of

the elderly patient. *Drug Safty* 1990.5:317-27.

[62] .Kirk R. E, Othmer D. F et al. Silicon Compounds to Succinic Acid and Anhydride, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 1997, 4^e edition , vol. 22 , 1136 p.

[63] .Laurence Dujourdy, Bénédicte Santin, Thierry Soto. Chimie des couleurs et investigations préliminaires en police scientifique ; *Journal de la société chimique de France* N 378-379-Octobre-Novembre 2003

[64] .Lévesque.H, Lafont.O . L'aspirine à travers les siècles :Rappel historique. *Revue de la médecine interne* 2000 ; 21 Suppl. 1 :8-17.

[65] .Liste des produits pharmaceutiques remboursables selon la Caisse Nationale de sécurité Sociale des Non Salaires CASNOS 2008.

[66] .Lori Montgomery M.D.CCFP. La douleur neuropathique. Association Québécoise de la douleur chronique.

[67] .Marcon Daniel . Activité expérimentale synthèse chimique . classe première STL Sciences physiques et chimique de laboratoire. Groupe de réflexion voix technologique-Académie de Créteil. janvier 2014.

[68] .Melania Dovizio, Stefania Tacconelli , Carlos Sostres et al . Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent , *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 ; 5(12): 1346–1371.

[69] .Miners .JO .Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *ClinPharmacokinet*. 1989; 17:327-44.

[70] .Monassier .L . Les anti-inflammatoires stéroïdiens . Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006

[71] .Moncada.S, Flower .RJ , Vane .JR Chapter 29. Analgesic, antipyretics and anti-inflammatory agents. drugs employed in the treatment of gout. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 7th Edition MacMillan Publishing Company 1985.

[72] .Mulcahy. D, Husain. S, Andrews.NP, Panza. JA, Quyyumi. AA . Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:716-20.

- [73] .Omairah M.N. Al-Gohary,Raida S. Al-Kassas .Stability studies of aspirin–magaldrate double layer tablets *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74 _2000. 351–360.
- [74] .Patrono .C, Collier. B, Dalen. JE, Fuster.V, Gent. M, Hariker.CA et al. Platelet-active drug.The relationship among dose, effectiveness and side effects *Chest* 1998;114:470-88.
- [75] .Power. I . Aspirin-induced asthma. *Br J Anaesth*1993.71:619-21.
- [76] .Pr Philippe Lechat. chapitre14 : les corticostéroïdes ;pharmacologie niveau DCEM1Université Pierre et Marie Curie 2006-2007 p214-216;
- [77] .Quyyumi.AA. Effects of aspirin on endothelia dysfunction in atherosclerosis. *American Journal of Cardiology* 1998: 82 Suppl 10: 31-3.
- [78] .Sampson. A, Holgate .S,Austen.KF,Szezeklik.A . Cyclooxygenase.*Thorax* 1998 ; 53 : 719.
- [79] .Schrôr K. Aspirin and platelets. The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis *Semin Thromb Hemost* 1997:23: 349-56.
- [80] .Sousa .AR, P. fister.R, Christie. PE,lane. SJ,Nasen. SM, Schmitz- Schemann M. Lee TH. Enhanced expression of cyclooxygenase isoenzyme 2 (Cox-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirine-sensitive asthma. *Thorax* 1997 ; 52 : 940-45.
- [81] .Synthèse de l'aspirine. Activité expérimentale TP16 correction. AGIR-Défis du XXème siècle. Synthèse de molécules organiques .ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche France.
- [82] .Tanasescu.S, Lévesque.H, Thuillez .C. Pharmacologie de l'aspirine *Revue de Médecine interne* 2000, 21 Suppl 1:18-26.
- [83].The Dutch TIA Trial Study Group; A comparison of two doses of aspirin in patients after a transient ischemic attack or minor ischémie stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-6.
- [84] .The RISC Group, Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable Coronary artery disease . *Lance* 1990:336: 827-30.

[85] .Vane .JK, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. Semin Arthritis Rheum 1997; 26: 2-10

SITES D'INTERNET

[86] .Acetylsalicylicacid Toxnet Toxicology Data network :

<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+50-78-2>

[87] .Analyticaltoxicology , les tests colorimétriques :

<https://www.analyticaltoxicology.com/tag/test-colorimetriques/>

[88] .Anti inflammatoires non stéroïdiens: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>

[89] .Aspirin, Monographie de produit BAYER :

<http://www.bayer.ca/omr/online/aspirinpmfr16sep2014ctrl169398.pdf>

[90] .Calcul du rendement : <http://www.lachimie.fr/definitions/calcul-rendement.php>

[91] .Calcul du rendement : https://www.assistancescolaire.com/eleve/TS/physique-chimie/reviser-le-cours/strategie-de-la-synthese-organique-t_pch24

[92] .Chauffage à reflux : <http://clemspreims.free.fr/chimie-montage/Reflux.html>

[93] .Chauffage à reflux : www.lerepairedessciences.fr/seconde/.../methode%20-%20distiller&reflux.pdf

[94] .Chimie cours classe seconde : chapitre 8 : Extraction, séparation et identification d'espèces chimiques. <http://www.physique-chimie-lycee.fr/cours-sante-seconde.html>

[95] .chromatographie sur couche mince – Eduscol :

http://eduscol.education.fr/rnchimie/chi_org/viollon/TP6.pdf

[96] .Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail CNESST :

http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=106872

[97] .Conservation de l'aspirine :

http://drug24h.com/catalog/pain_Relief/Aspirin.htm?refid=617

[98] .Cours de chromatographie (Master de Chimie 1ère année) Faculté des Sciences d'Orsay- Différents types de chromatographie en phase gazeuse

<http://www.masterchimie1.upsud.fr/Chromatoweb/Generalites%20chromato.html#A4>

[99] . Distillation : Les différentes techniques

<http://www.lachimie.fr/organique/technique/distillation.php>

[100]. Documentation : <http://www.sciences-en->

[ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_exp/sommaire.htm](http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_exp/sommaire.htm)

[101] .Drug bank : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00945>

[102] .Extraction et caractérisation des espèces chimiques :

<http://guy.chaumeton.pagesperso-orange.fr/scphysiques2010/2dch07.htm>

[103] .Extraction liquide-liquide en discontinu:

<http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/lextraction-liquide-liquide-891>

[104] .Filtration sous vide :

<http://www.spc.ac-aix-marseille.fr/labospc/spip.php?article85>

[105] .Franck Denat , Chromatographie , Licence 3chimie , Université Bourgogne.

http://licence3-chimie.u-bourgogne.fr/cours_supports/CM_Denat_2010_Chromatographie.pdf

[106] .La chromatographie-Théorie : <http://atechimie.univ-lille1.fr/Chromatographie-Theorie/>

[107] .L'aspect d'une espèce chimique :

http://thierry.col2.free.fr/restrict/exovideo_lycee/cours_seconde/sante_extraction_separation_espece_chimique.htm.

[108] .L'Aspirine : <https://planet-vie.ens.fr/content/aspirine>

[109] .Le portail Dunod de la chimie organique; Livres et ressources numériques;Chimie-organique.net

- [110] .Mécanisme de déroulement de l'inflammation :
<https://medicament.ooreka.fr/comprendre/anti-inflammatoire>
- [111] .Mécanisme de la fièvre : <https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/rakotoarivony-s3>
- [112] .Mécanisme de l'inflammation :
<https://sites.google.com/site/savdessvt/terminale/cours-ts/chapitre-1-la-reaction-inflammation>
- [113] .Méthodes chromatographiques :
<http://lycees.acrouen.fr/galilee/iesp27/chromato/chromatograohie.htm>
- [114] .Séparation et caractérisation d'espèces chimiques Cours :
<http://www.physagreg.fr/Cours2nd/Chimie/Theme1/Cours/Chimie-Chapitre3-caracterisation.pdf>
- [115] .Séparation et identification des espèces chimiques :
<http://www.web-sciences.com/index.php>
- [116] .Stratégie de la synthèse organique Physique – Assistance scolaire personnalisée et gratuite-ASP https://www.assistancescolaire.com/eleve/TS/physique-chimie/reviser-le-cours/strategie-de-la-synthese-organique-t_pch24
- [117] .Structure de l'aspirine :<http://freephysique.free.fr/cours%2081.html#ancre11218>
- [118] .Structure moléculaire d'aspirine :<https://fr.dreamstime.com/photo-libre-droits-structure-mol%C3%A9culaire-d-aspirine-image5174365>
- [119] .Synthèse chimique:
http://thierry.col2.free.fr/restreint/exovideo_lycee/cours_seconde/sport_synthese_espece_chimique.htm
- [120] .Synthèse de l'aspirine (mécanisme réactionnel) :http://www.phychim.ac-versailles.fr/IMG/pdf/Activite_experimentale_chimioselectivite_.pdf

[121] .Transformation chimique : <http://www.intellego.fr/soutien-scolaire-3eme/aide-scolaire-chimie/transformations-chimiques/2934>

[122] .Réaction d'hydrolyse de l'aspirine : <http://Didier.hottois.pagesperso-orange.fr/hydrolyse.htm>

[123] .spectroscopie infrarouge: <http://mathias.borella.fr/-I-Moyens-et-methodes-.html>

[124] .<http://dx.doi.org/10.1051/photon/20115368>

[125] .<http://culturesciences.chimie.ens.fr/category/dossier/chimie-exp%C3%A9rimentale/analyse-et-caract%C3%A9risation>

[126] .CHAPITRE I-spectroscopie d'absorption UV-visible – fsr . Université Mohammed V-Agdal ; Master de sciences analytiques : <http://www.fsr.ac.ma/cours/chimie/GUEDIRA/Master%20de%20Sciences%20Analytiques-M9%20Spect>

[127] .Métaux lourds : <http://www.institut-numerique.org/i2-definitions-et-caracteristiques-des-metaux-lourds-5306014f2e326>

[128] .Cendres sulfuriques: <http://www.oiv.int/public/medias/4409/f-coei-2-cendre.pdf>

[129] .L'aspirine : l'analyse http://home.scarlet.be/at_home/aspirin.htm

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I	: Matériels et verreries utilisés.....	I
ANNEXE II	: Réactifs utilisés lors de la synthèse.....	III
ANNEXE III	: Pictogramme de sécurité.....	IV
ANNEXE IV	: Monographie de l'acide acétylsalicylique.....	V

ANNEXE I : MATERIELS ET VERRERIE UTILISÉS



Figure 1 : Verrerie utilisée.



Figure 2 : Burette de 25 ml.



Figure 3 : Balance Analytique **KERN®** AES



Figure 4 : Hotte chimique



Figure 5 : Dispositif de Filtration sous vide **Welch Rigtschie Thomas®**



Figure 6 : Etuve de séchage avec Régulateur de température **Memmert®**.



Figure 7 : Fusiomètre **Stuart SMP 10**.



Figure 6 : Spectrophotomètre FT-IR-ATR **PERKIN ELMER®** couplé au logiciel spectrum two.



Figure 7 : Spectrophotomètre à UV visible **PERKIN ELMER® UV/VIS spectrometer Lambda 25**.

ANNEXE II : RÉACTIFS UTILISÉS LORS DE LA SYNTHÈSE



Figure 1 : Acide salicylique.



Figure 2 : Anhydride acétique.

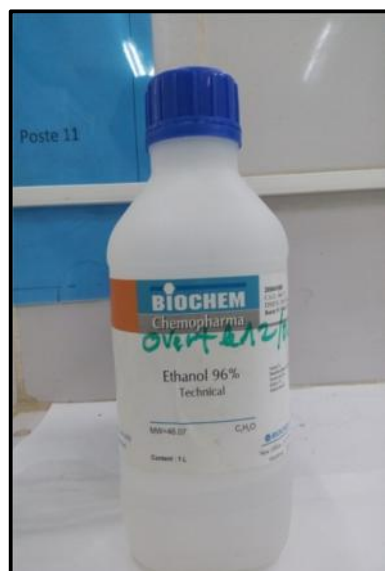


Figure 3 : Ethanol.

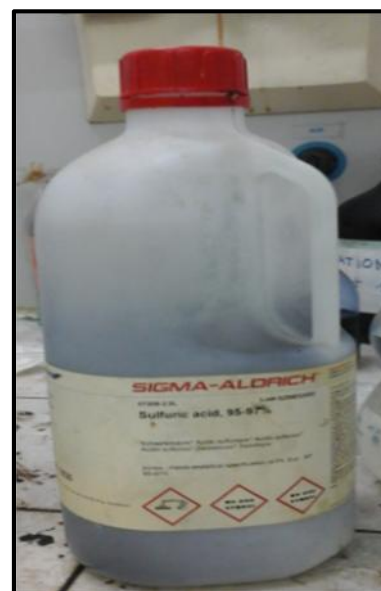


Figure 4 : Acide sulfurique.

ANNEXE III : PICTOGRAMME DE SÉCURITÉ

Ethanol :



Inflammable



Irritant ou nocif

Anhydride acétique :



Corrosif

Facilement inflammable.

Nocif par inhalation.

Nocif par contact avec la peau.

Nocif en cas d'ingestion.

Irritant pour les yeux.

Irritant pour les voies respiratoires.

Irritant pour la peau.

Effet cancérogène suspecté.

Acide sulfurique :



Corrosif



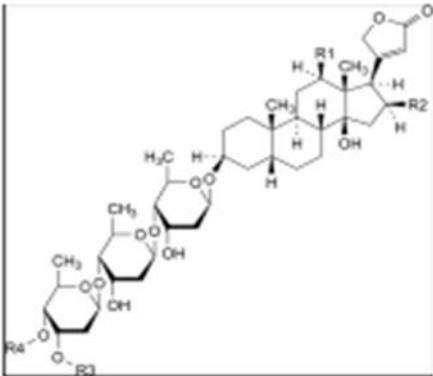
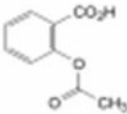
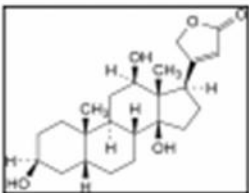
Irritant ou nocif

Réagit violemment au contact de l'eau.

Provoque de graves brûlures.

Irritant pour les voies respiratoires.

ANNEXE IV : MONOGRAPHIE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

PHARMACOPEE EUROPEENNES.0	Acétylsalicylique (acide)
	01/2014:0309 corrige3.0
<p>A. R1 - OH, R2 - R4 - H, R3 - CO-CH₃ : 3β-[(3-O-acétyl-4,2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (α-acétyldigossine).</p> <p>B. R1 - OH, R2 - R3 - R4 - H : digossine.</p> <p>D. R1 - R3 - R4 - H, R2 - OH : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14,16β-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (gittosine).</p> <p>E. R1 - R2 - R3 - R4 - H : digittosine.</p> <p>H. R1 - R2 - R3 - H, R4 - CO-CH₃ : β-acétyldigittosine.</p> <p>F. R1 - OH, R2 - H, R3 - R4 - CO-CH₃ : 3β-[(3,4-O-diacétyl-4,2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (diacétyldigossine).</p> <p>G. R1 - R2 - R4 - H, R3 - CO-CH₃ : 3β-[(3-O-acétyl-4,2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β-card-20(22)-énolide (α-acétyldigittosine).</p>	<h2>ACÉTYLSALICYLIQUE (ACIDE)</h2>
	Acidum acetylsalicylicum
	
	C ₉ H ₈ O ₄ [50-78-2] M, 180,2
	DÉFINITION
	Acide 2-(acétyloxy)benzoïque. Teneur : 99,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).
	CARACTÈRES
	Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores. Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. F : environ 143 °C (fusion instantanée).
	IDENTIFICATION
	Première identification : A, B.
	Seconde identification : B, C, D.
	A. Spectrophotométric d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
	Comparaison : acide acétylsalicylique SCR.
	B. Chauffer à ébullition pendant 3 min 0,2 g d'acide acétylsalicylique avec 4 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R et refroidir. Ajouter 5 ml d'acide sulfurique dilué R. Il se forme un précipité cristallin. Filtrer et laver, puis dessécher le précipité à 100-105 °C. Le point de fusion (2.2.14) est de 156 °C à 161 °C.
	C. Dans un tube à essai, mélanger 0,1 g d'acide acétylsalicylique avec 0,5 g d'hydroxyde de calcium R. Chauffer le mélange. Il se dégage des vapeurs qui colorent en bleu-vert ou jaune-vert un morceau de papier filtre imprégné de 0,05 ml de solution de nitrobenaldéhyde R. Humecter le papier filtre avec de l'acide chlorhydrique dilué R. La coloration vire au bleu.
	D. Dissoudre à chaud environ 20 mg du précipité obtenu au cours de l'identification B dans 10 ml d'eau R, puis refroidir. La solution donne la réaction (a) des salicylates (2.3.1).
	ESSAI
	Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).
	Dissoudre 1,0 g d'acide acétylsalicylique dans 9 ml d'éthanol à 96 pour cent R.
	Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparer les solutions juste avant l'emploi.
	Solution à examiner. Dissoudre 0,10 g d'acide acétylsalicylique dans de l'acétonitrile pour chromatographie R et compléter à 10,0 ml avec le même solvant.
	C. 3β,12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digoxigénine).
Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes 1189	

N-Acétyltryptophane

PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.0

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg d'acide salicylique R dans la phase mobile et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'acide salicylique R dans la phase mobile et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de cette solution, ajoutez 0,2 ml de solution à examiner et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Colonne :

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylilé pour chromatographie R (5 µm).

Phase mobile : acide phosphorique R, acétonitrile pour chromatographie R, eau R (2:400:600 V/V/V).

Débit : 1 ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 237 nm.

Injection : 10 µl.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de l'acide acétylsalicylique.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 6,0 entre les 2 pics principaux.

Limites :

- **taux d'impureté :** pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- **total :** au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
- **limite d'exclusion :** 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Métaux lourds (2.4.5) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acide acétylsalicylique dans 12 ml d'acétone R et complétez à 20 ml avec de l'eau R. 12 ml de cette solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la solution à 100 ppm de plomb (Pb) R avec un mélange de 6 volumes d'eau R et de 9 volumes d'acétone R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent déterminé sous vide sur 1,000 g d'acide acétylsalicylique.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide acétylsalicylique.

DOSAGE

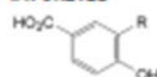
Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 1,000 g d'acide acétylsalicylique dans 10 ml d'éthanol à 96 pour cent R. Ajoutez 50,0 ml d'hydroxyde de sodium 0,5 N et fermez la fiole. Laissez reposer pendant 1 h. Titrer par l'acide chlorhydrique 0,5 N en présence de 0,2 ml de solution de phénolphthaléine R. Effectuez un titrage à blanc.

1 ml d'hydroxyde de sodium 0,5 N correspond à 45,04 mg de C₉H₈O₄.

CONSERVATION

En récipient étanche.

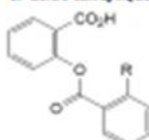
IMPURETES



A. R = H : acide 4-hydroxybenzoïque,

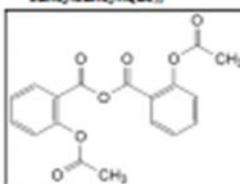
B. R = CO₂H : acide 4-hydroxybenzoïco-1,3-dicarboxylique (acide 4-hydroxyisophtalique),

C. acide salicylique,



D. R = O-CO-CH₃ : acide 2-[(2-acétyloxy)benzoyloxy]benzoïque (acide acétylsalicylsalicylique),

E. R = OH : acide 2-[(2-hydroxybenzoyloxy)benzoïque (acide salicylsalicylique),



F. anhydride 2-(acétyloxy)benzoïque (anhydride acétylsalicylique).

Résumé :

L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires .

Il est aussi utilisé comme antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'aspirine est l'un des médicaments les plus consommés au monde et dont la synthèse se réalise en quelques étapes et avec un matériel de laboratoire des plus simples .

Notre travail porte sur la synthèse de l'acide acétylsalicylique au sien du laboratoire de chimie thérapeutique en deux étapes à partir de l'acide salicylique , suivie d'une purification par recristallisation et nous avons obtenu l'aspirine avec un rendement moyen de 69 %.

L'aspirine synthétisé a été soumise à une série de tests d'identification et de caractérisation , qui ont montré une conformité avec les données référentielles .

Notre aspirine synthétisé a été donc de qualité satisfaisante.

Mots clés : Aspirine, antalgique, anti-inflammatoire, synthèse, contrôle.

Abstract :

Acetylsalicylic acid, better known under the trade name of aspirin, is the active substance of many drugs with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. It is also used as a platelet antiaggregant. It is a non-steroidal anti-inflammatory drug. Aspirin is a derivative of salicylic acid by esterification. It is one of the most consumed drugs in the world.

Our work deals with the synthesis of acetylsalicylic acid in the laboratory of therapeutic chemistry in two stages from salicylic acid, followed by purification by recrystallization and we obtained aspirin with an average yield of 69% .

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

Our synthesized aspirin was therefore of satisfactory quality.

Keywords: Aspirin , analgesic, anti-inflammatory, synthesis, control.

CHIHEB Hiba Aicha

Adresse email :

amelnadin1993@gmail.com

KHATRI Nour El Houda

Adresse email :

touline12youcef@gmail.com

Résumé :

L'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, est la substance active de nombreux médicaments aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires .

Il est aussi utilisé comme antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. L'aspirine est l'un des médicaments les plus consommés au monde et dont la synthèse se réalise en quelques étapes et avec un matériel de laboratoire des plus simples .

Notre travail porte sur la synthèse de l'acide acétylsalicylique au sein du laboratoire de chimie thérapeutique en deux étapes à partir de l'acide salicylique , suivie d'une purification par recristallisation et nous avons obtenu l'aspirine avec un rendement moyen de 69 %.

L'aspirine synthétisée a été soumise à une série de tests d'identification et de caractérisation , qui ont montré une conformité avec les données référentielles .

Notre aspirine synthétisée a été donc de qualité satisfaisante.

Mots clés : Aspirine, antalgique, anti-inflammatoire, synthèse, contrôle.

Abstract :

Acetylsalicylic acid, better known under the trade name of aspirin, is the active substance of many drugs with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. It is also used as a platelet antiaggregant. It is a non-steroidal anti-inflammatory drug. Aspirin is a derivative of salicylic acid by esterification. It is one of the most consumed drugs in the world.

Our work deals with the synthesis of acetylsalicylic acid in the laboratory of therapeutic chemistry in two stages from salicylic acid, followed by purification by recrystallization and we obtained aspirin with an average yield of 69% .

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

Our synthesized aspirin was therefore of satisfactory quality.

Keywords: Aspirin, analgesic, anti-inflammatory, synthesis, control.