

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIERE : CHIMIE

MÉMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Synthèse et caractérisation de la 4-aminobenzoate d'éthyle selon
la Pharmacopée Européenne .**

Présenté par : Libarir Yasmine.

Le 10/10/2021 devant le jury :

Nom et prénom :	Grade	Affiliation	Qualité
Monsieur Benchoulak Mounir	MAA	UMMTO	Président de jury.
Madame Nebbali Kahina	MCB	UMMTO	Examinatrice.
Madame Houari Taous	MAA	UMMTO	Encadreur.

Promotion 2020/2021.



Je dédie ce modeste travail

A ma chère mère.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect,
mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as
consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis
mon enfance et j'espère que ta Bénédiction m'accompagnera toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés,
le fruit de tes innombrables sacrifices,*

bien que je ne t'acquitterai jamais assez.

Puisse Allah, t'accorder santé,

bonheur et longue vie et

faire en sorte que jamais je ne te déçoive,

Je t'aime énormément...





A mes très chers frères :

ANJS ET ALJ ;

*Vous savez que vous êtes tout pour moi !
que vous êtes tout simplement les hommes de ma vie !*

*Merci pour votre soutien et pour votre présence,
Vous avez toujours été à mes côtés !!
et j'ai toujours pu compter sur vous
vous êtes mon trésor inestimable !!*

A mon Fiancé TAHAR

*qui a su être ma moitié et prêter main-forte dans la vie..
A tous les membres de ma famille ainsi que ma belle famille
, petits et grands veuillez trouver dans
ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*A mes amis et tous ceux qui me sont chers.
Que ce travail soit un témoignage de ma
gratitude et mon profond respect.*

..... **YASMJNE**



REMERCIEMENTS



J'adresse mes sincères remerciements :

A ma promotrice le Docteur Houari Taoues

Maitre assistante de classe A en physico-chimie des matériaux

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail qui a retenu
toute notre attention.

Vos conseils et critiques ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Nebbali Kahina

Maitre de conférences classe B en physico-chimie des matériaux

Vous nous faites un grand honneur en acceptant d'examiner mon travail.

J'ai beaucoup à apprendre de votre discipline.

Soyez assurées de ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur le Docteur Mounir Benchoulak

Maitre-assistant de classe A en chimie pharmaceutique

Je suis honorée de la faite que vous avez accepté de juger ce travail. Je vous remercie de

l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Soyez assurées de mes plus profonds respects.

Mes remerciements s'adressent également à :

A Madame **Ikene Houria** et Madame **Belkadi Sabah** ingénieures du laboratoire de

Toxicologie au département de

Chimie de la Faculté des sciences, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

Sommaire

Listes des figures

Listes des tableaux

Introduction générale.....	01
Chapitre I : Généralités	02
1. Généralité sur l'anesthésie.....	02
1.1. L'anesthésie	02
1.2. Anesthésie générale	02
2. Etude des anesthésiques locaux.....	02
2.1. Historique	02
2.2. L'anesthésie local	03
2.3. Structure chimique des anesthésiques locaux	03
2.4. Classification des anesthésiques locaux	04
2.4.1. Amino-amides.....	04
2.4.2. Les amino-ester	04
2.5. Relation structure activité.....	04
2.6. Propriétés physico-chimiques	05
2.6.1. Liposolubilité	05
2.6.2. Constante d'ionisation PKa	05
2.6.3. Fixation aux protéines	06
2.6.4. Chiralité	06
2.6.5. Vasomotricité	06
2.7. Propriétés pharmacocinétiques	06
2.7.1. Absorption	06
2.7.2. Distribution	06
2.7.3. Métabolisme	07
2.7.4. Elimination.....	07
2.8. Pharmacodynamie des anesthésiques locaux.....	07
2.8.1 Autres propriétés pharmacodynamiques des AL.....	07
➤ Effets Cardiovasculaires	07
➤ Effets sur le système nerveux central.....	07

➤ Effets Anti inflammatoire des anesthésiques locaux	08
➤ Action sur le métabolisme oxydatif	08
2.9. Propriétés pharmacologiques des AL.....	08
➤ Puissance anesthésique	08
➤ Durée d'action des AL.....	08
➤ Latence d'action.....	08
2.9.1. Facteurs modifiants l'activité des anesthésiques locaux.....	09
➤ Dose	09
➤ Site d'administration	09
➤ Adjuvants	09
➤ Modifications du Ph.....	09
3. Propriétés thérapeutiques des anesthésiques locaux.....	09
3.1. Usage clinique des Al.....	09
a) Anesthésie de surface	09
b) Anesthésie locorégionale intraveineuse (ALRIV)	10
c) Blocs péri médullaires (rachianesthésie et péridurale)	10
d) Blocs périphériques (plexiques et tronculaires)	11
e) Anesthésie locorégionale pour l'art dentaire	11
Chapitre II : Etude de la 4-aminobenzoate d'éthyle.....	12
1. Historique1.....	2
2. Structure chimique.....	12
3. Propriétés physico-chimiques.....	12
3.1. Aspect.....	12
3.2. Point de fusion.....	12
3.3. Solubilité	12
3.4. Spectre d'absorption dans l'ultraviolet	13
4. Mécanisme d'action.....	13
5. Pharmacocinétique	14
6. Indications thérapeutiques	14
7. Contre-indications	15

8. Effets indésirables.....	15
9. Interactions médicamenteuses	15
10. Grossesse et allaitement	15
10.1. Grossesse.....	15
10.2. Allaitement	16
Chapitre III : Matériels et méthodes	17
1. Matériel et méthodes	17
1.1. Réactifs et matériels utilisés.....	17
1.1.1. Matériels.....	17
1.2 Protocole de synthèse.....	17
1.3 Calcul du rendement	19
1.3.1 Calcul de la masse théorique de la 4-aminobenzoate d'éthyle.....	19
1.4. Evaluation de la qualité de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée	19
1.4.1. Caractères organoleptiques	19
1.4.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)	20
1.4.3. Analyse de la solubilité de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée.....	20
1.5. Identification et caractérisation de la substance active synthétisée.....	20
1.5.1. Point de Fusion	20
1.5.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques	22
a. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge	22
b. Spectroscopie d'absorption dans l'ultra-violet (UV).....	23
1.5.3. Caractérisation par des réactions colorimétrique	23
a. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique	23
b. Réactions propres aux amines primaires : Action de l'aldéhyde formique	24
c. Réactions des amines aromatique.....	25
1.6. Essais	26
1.6.1. Aspect de la solution de Benzocaïne synthétisée	26
a. Test de limpidité.....	26
b. Degré de coloration d'une solution de Benzocaine synthétisé	26

1.6.2. Acidité ou alcalinité	29
1.7. Perte à la dessiccation	30
Chapitre IV : Résultats et discussion.....	31
1.Réaction de synthèse	31
2. Calcul du rendement de la réaction.....	31
2.1. Détermination du réactif limitant	31
2.1.2. Calcul de la masse théorique de la 4-aminobenzoate d'éthyle (Benzocaïne)	32
2.1.3. Calcul du rendement	32
3. Evaluation qualitative de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée	33
3.1. Caractères organoleptiques	33
3.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)	34
3.3. Analyse de la solubilité de la Benzocaïne synthétisée	35
4. Identification de la substance active synthétisée	35
4.1.Détermination du point de fusion.....	35
4.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques	36
4.2.1. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge	36
4.2.2.Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible.....	38
4.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques.....	40
4.3.1. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique : Réaction de Bouchardât.....	40
4.3.2. Réactions propres aux amines primaires	41
4.3.3. Réactions des amines aromatiques.....	41
5.Essais	42

5.1. Aspect de la solution de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée	42
a. Test de limpidité	42
b. Degré de coloration.....	42
5.2. Acidité ou alcalinité	45
5.3. Perte à la dessiccation	45
Conclusion.....	49
Références bibliographiques	
Listes des annexes	
Résumé	

Liste de figures

Figure 01 : Développement d'agents anesthésiques locaux	03
Figure 02 : Structure chimique des anesthésiques locaux	04
Figure 03 : Structure chimique de 4-aminobenzoate d'éthyle	12
Figure 04 : Spectre UV-Visible de la 4-aminobenzoate d'éthyle dans l'éthanol	13
Figure 05 : Mécanisme d'action de la Benzocaïne.....	13
Figure 06 : Mécanisme réactionnel de la 4-aminobenzoate d'éthyle.....	18
Figure 07 : Fusiomètre de type melting point	21
Figure 08 : Spectromètre UV-VIS	23
Figure 09 : Dessiccateur utilisé au laboratoire	30
Figure 10 : Réaction de synthèse de la 4-aminobenzoate d'éthyle	31
Figure 11 : Aspect et couleur de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé	33
Figure 12 : Aspect des différentes molécules de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé	34
Figure 13 : La solubilité de la Benzocaïne dans l'eau, l'alcool éthylique, l'éther et le Chloroforme	35
Figure 14 : Spectre infrarouge de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé au bain marie..	36
Figure 15 : Spectre infrarouge de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé sur plaque Chauffante	37
Figure 16 : Spectre infrarouge de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé au bain de sable	37
Figure 17 : Spectre UV-Visible de la 4-aminobenzoate d'éthyle obtenu par chauffage sur plaque chauffante.....	39
Figure 18 : Spectre UV-Visible de la 4-aminobenzoate d'éthyle obtenu par chauffage au bain marie.....	39
Figure 19 : Spectre d'absorption dans l'UV-Visible de référence de la 4-aminobenzoate D'éthyle selon la Pharmacopée Européenne	40
Figure 20 : Réaction de la Benzocaïne avec le réactif de Bouchardât	41
Figure 21 : Apparition d'un précipité blanc	41
Figure 22 : Apparition d'un précipité rouge orangé.....	41
Figure 23 : Résultat du test de limpidité	42
Figure 24 : Solutions étalons	42
Figure 25 : Solution Benzocaïne et la gamme témoin Jaune Vert	43

Figure 26 : Solution Benzocaine et la gamme témoin Brun	43
Figure 27 : Solution Benzocaine et la gamme témoin Jaune	43
Figure 28 : Solution Benzocaine et la gamme témoin Rouge	44
Figure 29 : Solution Benzocaine et la gamme témoin Jaune Brun	44
Figure 30 : Essai d'acidité ou d'alcalinité	45
Figure 01 : Montage d'un chauffage à reflux	I
Figure 02 : Schéma récapitulatif du principe de fonctionnement d'un MEB	II
Figure 03 : Spectre électromagnétique	III
Figure 04 :Schéma du principe de l'appareil UV	VI

Listes des tableaux

Tableau 01 : La solubilité de la 4-aminobenzoate d'éthyle dans divers solvants	13
Tableau 02 : Molécules associé à la Benzocaine et leurs indications thérapeutiques.....	14
Tableau 03 : Matériel de synthèse de 4-aminobenzoate d'éthyle	17
Tableau 04 : Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de 4-aminobenzoate d'éthyle	19
Tableau 05 : Solubilité d'une substance dans un volume de solvant en ml/g de substance	20
Tableau 06 : Réactifs utilisés dans la réaction de Bouchardât	23
Tableau 07 : Réactifs utilisés dans la réaction de l'aldéhyde formique	24
Tableau 08 : Réactifs utilisés dans la réaction des amines aromatique.....	25
Tableau 09 : Réactifs utilisés dans la détermination du degré de coloration	26
Tableau 10 : Les solutions étalons	27
Tableau 11 : Les solutions témoins	27
Tableau 12 : Réactifs utilisés pour la détermination de l'alcalinité ou l'acidité de la Benzocaine	29
Tableau 13 : Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de la Benzocaine	32
Tableau 14 : Pic d'absorption des différentes fonctions dans le domaine infrarouge.....	38



Introduction générale.

Les souffrances atroces du patient au cours de l'opération pesaient sur le chirurgien, il ne pouvait envisager une opération sans serrement de cœur. La seule façon de réduire cette tension nerveuse était d'abrèger le plus possible la durée de l'intervention, ce qui nécessitait une dextérité extraordinaire qui n'était pas toujours en faveur du travail bien fait.

Dès la haute antiquité, les hommes ont cherché des remèdes capables de calmer ces souffrances d'où la découverte de l'anesthésie et des anesthésiques locaux [1].

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes intéressées à une substance active découverte par Ritsert en 1890, inscrite de nos jours dans les différentes pharmacopées comme la Pharmacopée Européenne, utilisée pour ses propriétés anesthésiques locales et pour laquelle, diverses formes galéniques ont vu le jour afin de s'adapter aux besoins de l'anesthésie qui est la molécule de la Benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle). L'objectif de notre travail était la préparation et l'obtention de cet anesthésique local par synthèse chimique en se basant sur la réaction d'estérification de l'acide para-aminobenzoïque, en adaptant un chauffage à reflux et en utilisant soit un bain-marie, le chauffage direct sur plaque chauffante ou bien sur bain de sable. Ensuite on a procédé à la caractérisation structurale et le contrôle physico-chimique de cette molécule qui se font selon la pharmacopée en vigueur. Notre travail est organisé en deux parties :

- La première est basée sur la revue de la littérature, dans laquelle, nous rapportons d'abord un rappel sur l'anesthésie et les anesthésiques locaux puis une étude de la 4-aminobenzoate d'éthyle ;
- La deuxième partie est une étude expérimentale, qui consiste à synthétiser la 4-aminobenzoate d'éthyle en une seule étape à l'échelle du laboratoire de Toxicologie au département de chimie de la faculté des sciences, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, puis une identification et une caractérisation du produit synthétisé conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Chapitre I :Généralités.

CHAPITRE I : GENERALITE SUR L'ANESTHESIE ET LES ANESTHESIQUES.

1. Généralité sur l'anesthésie

1.1.L'anesthésie

L'anesthésie (Étymologiquement : privation de sensibilité) est une perte réversible de la conscience avec abolition de toutes les sensibilités. [1] Son domaine d'action s'étend à tous les gestes invasifs, thérapeutiques ou diagnostiques, susceptibles d'être douloureux .

L'anesthésie concerne donc la suspension de la sensibilité, de la douleur et du mouvement, de façon générale ou locale, Elle peut donc être de deux types : générale ou locorégionale [2].

1.2. Anesthésie générale

Il s'agit de plonger le patient dans un état de sommeil profond tout en le privant des sensations douloureuses par l'injection de médicaments et/ou par l'inhalation de vapeurs anesthésiques . Elle combine une perte de conscience (narcose), une absence de sensation douloureuse (analgésie).

2. Etude des anesthésiques locaux

2.1. Historique

Les propriétés de feuilles de coca étaient connues par les Incas au Pérou. Ils les utilisaient pour l'effet stimulant, l'élimination de la fatigue, de la faim et de la douleur après des marches prolongées en montagne . Quarante ans après la découverte et la démonstration de l'anesthésie générale à l'éther par Morton, Kohler démontre une première application clinique en utilisant la cocaïne localement pour une chirurgie de l'œil en 1846 .

Les chimistes commencèrent alors à créer des substituants pour avoir un médicament ayant les mêmes fonctions que la Cocaïne mais avec des effets toxiques moindres (troubles psychiques et une dépendance extrêmement importante [3])

Différents analogues furent alors synthétisés, dont l'Eucaine, la Benzocaïne, la Procaïne 1905 ainsi que la Tétracaïne en 1930. Cependant, ces molécules sont des esters, pouvant induire des réactions allergiques et dont la durée d'action est trop courte. Les recherches se sont donc orientées vers des dérivés amides et notamment la Lidocaïne qui fut synthétisée en 1943 dont la durée d'action est beaucoup plus prolongée que la Procaïne ou la Tétracaïne. La synthèse de la Bupivacaïne en 1963 constitue un autre jalon important dans l'histoire des anesthésiques locaux. Finalement, des recherches démontrant la cardiotoxicité de la Bupivacaïne cela a mené à la découverte de la Ropivacaïne en 1996 et la Lévocabupivacaïne en 1999 [4,5].

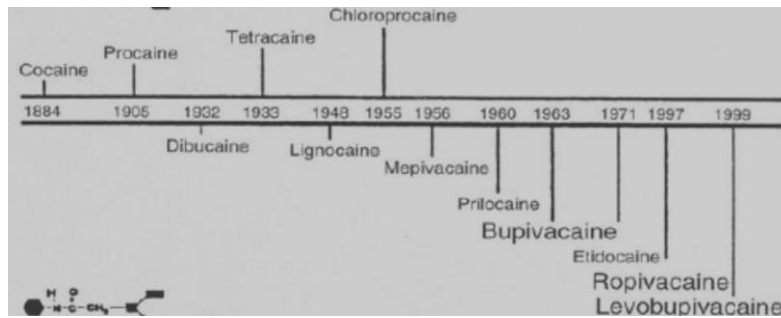


Figure01 : Développement d'agents anesthésiques locaux[6].

2.2. L'anesthésie local

Un anesthésique local est un médicament capable de supprimer de façon réversible, par action locale, la sensibilité à la douleur. Un bon anesthésique local doit présenter les propriétés suivantes :

✓ Qualités pharmacologiques (efficacité)

- Interrompre spécifiquement et complètement la conduction nerveuse .
- Délai d'installation rapide, temps de latence court, durée d'action suffisamment longue .
- Présenter un effet réversible.

✓ Qualités toxicologiques (innocuité)

- Sans causticité pour les fibres nerveuses .
- Sans toxicité systémique dans les conditions d'utilisation courante .
- Non irritant, non allergisant pour les tissus.

✓ Qualités pharmaceutiques

- Soluble dans l'eau, stable en solution et compatible avec les vasoconstricteurs courants (Adrénaline)[7].

2.3. Structure chimique des anesthésiques locaux :

Les molécules anesthésiques locales se caractérisent par une structure commune :

- Un groupe lipophile constitué par un cycle benzénique, qui lui confère une capacité de diffusion et de fixation.
- Un groupe hydrophile constitué le plus souvent par un groupe amine secondaire ou tertiaire qui lui confère une hydrosolubilité et détermine ses capacités de diffusion au niveau sanguin et tissulaire ;

➤ Une chaîne intermédiaire carbonée simple ou ramifiée d'une longueur variable. Cette longueur va jouer un rôle important ; l'allongement de cette chaîne améliore la liposolubilité alors que son raccourcissement favorise l'hydrosolubilité.

La liaison entre la chaîne intermédiaire et le pôle lipophile définit la famille de l'anesthésique local et conditionne son métabolisme

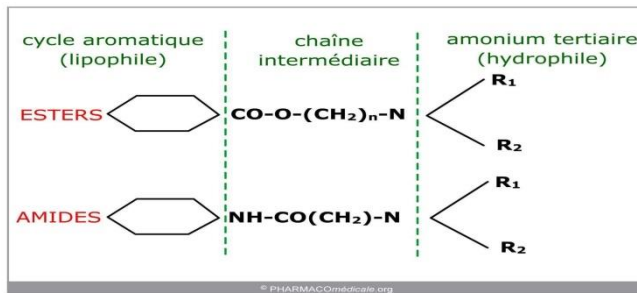


Figure02: Structure chimique des anesthésiques locaux.

2.4. Classification des anesthésiques locaux

.On distingue deux grandes familles d'anesthésiques locaux : Les amino-esters et les amino-amide.

2.4.1. Amino-amides

Les AL amino-amides montrent d'incontestables avantages par rapport aux AL amino-esters dans le domaine des effets secondaires, aussi de nos jours, pratiquement seul les AL amino-amides sont utilisés en anesthésie. Les substances les plus employées sont les suivantes : la Lidocaïne ; la Prilocaine ; la Mépipivacaïne ; la Bupivacaïne ; la Ropivacaïne ; l'Articaïne.

2.4.2. Les amino-esters

La plupart sont des dérivés d'esters de l'acide para-amino-benzoïque, possédant une fonction amine en para. Leur stabilité chimique est plus faible que celle des amides. Les substances les plus employées sont : la Cocaïne ; la Tétracaïne ; la Procaïne ; la Chloroprocaine.

2.5. Relation structure activité

De la structure moléculaire des AL, vont dépendre étroitement la puissance intrinsèque et la demi-vie de l'AL.

▪ Pôle lipophile (cycle aromatique type acide benzoïque ou para-aminobenzoïque)

Confère à la molécule ses propriétés anesthésiques. Il conditionne la liposolubilité et donc la

pénétration au travers de la gaine de myéline et de la membrane axonale ; la latence et la durée d'action en dépendent aussi[8].

▪ **Pôle hydrophile (amine tertiaire, rarement secondaire)**

Conditionne l'hydrosolubilité et donc la répartition sanguine, la diffusion et la fixation protéique [8].

▪ **Chaine intermédiaire (fonction ester, éther, ou amide)**

Sa longueur influence la liposolubilité (allongement de la chaine intermédiaire) ou l'hydrosolubilité (raccourcissement de la chaine intermédiaire) et par conséquent détermine la puissance ainsi que la toxicité de la molécule.

La nature de la chaine intermédiaire conditionne le métabolisme de ces médicaments :

- Les amino- amides subissent un métabolisme hépatique lent, leur conférant une stabilité et une durée d'action prolongée.
- Les amino-esters sont rapidement hydrolysés dans le plasma, ce qui explique leur faible toxicité systémique [8].

2.6. Propriétés physico-chimiques

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles de poids moléculaire (PM). Leurs structures chimiques variées leur confèrent des propriétés physicochimiques différentes.

2.6.1. Liposolubilité

La lipophilie traduit la tendance d'un composé à s'associer aux membranes lipidiques, elle est estimée en fonction de la solubilité dans un solvant hydrophobe comme l'octanol. Le caractère lipophile d'un anesthésique local peut être modifié en modifiant la chaîne alkyle sur l'amine tertiaire ou le noyau aromatique. Elle augmente la toxicité, de sorte que l'index thérapeutique est plus bas pour les médicaments hydrophobes [9].

2.6.2. Constante d'ionisation PKa

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles.

L'état d'ionisation dépend du pKa de la molécule et du pH du milieu.

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log \left(\frac{\text{BH}^+}{\text{B}} \right)$$

Chaque solution d'anesthésique local possède une constante de dissociation (pKa) propre à elle.

$$\log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

L'ionisation influence la solubilité et l'activité des AL ainsi que leur distribution tissulaire.

2.6.3. Fixation aux protéines

Les AL se fixent sur les protéines plasmatiques : l'albumine et surtout l' α 1-glycoprotéine (AGA). Ces protéines plasmatiques étant rapidement saturées, les AL se fixent également sur les protéines tissulaires et c'est l'importance de cette affinité qui conditionne leur redistribution [10].

2.6.4. Chiralité

De nombreuses molécules comportent un carbone asymétrique. Ce carbone asymétrique conduit à distinguer des isomères. Les propriétés physico-chimiques sont identiques mais les effets pharmacologiques peuvent être différents selon l'isomère. Le plus souvent c'est des mélanges racémiques qui se trouvent dans le marché.

2.6.5. Vasomotricité

La plupart des AL ont un effet vasoconstricteur à faible concentration et une activité vasodilatatrice à forte concentration.

2.7. Propriétés pharmacocinétiques

Le devenir d'un anesthésique local dans l'organisme dépend de sa résorption sanguine, de son métabolisme et de son élimination. Un certain nombre de facteurs individuels influence la concentration sanguine en modifiant la distribution : L'âge, l'état cardiovasculaire et hépatique [8].

2.7.1. Absorption

L'absorption peut être monophasique, comme après une injection sous-arachnoïdienne, ou biphasique avec une phase initiale rapide suivie d'une phase plus lente. La vitesse d'absorption sanguine varie essentiellement avec la richesse en tissus graisseux, le débit sanguin local et les propriétés physicochimiques de l'AL. Après injection, une partie de la dose rejoint sa cible, tandis qu'une autre partie rejoint la circulation systémique par une diffusion aisée.

2.7.2. Distribution

➤ Distribution locale

Une fraction de la dose injectée peut se fixer soit au niveau des tissus adipeux (AL lipophiles) soit au niveau des protéines des tissus voisins, ce qui peut diminuer son efficacité et sa toxicité.

➤ **Distribution systémique**

Dans le plasma, les AL se retrouvent sous 3 formes :

- Une forme fixée principalement aux protéines plasmatiques ;
- Une forme libre ionisée, fortement influencée par le pH et le pKade l'AL ; c'est la forme active ;
- Une forme libre non dissociée, qui est la seule fraction capable de diffuser hors du secteur vasculaire.

2.7.3. Métabolisme

➤ **Esters**

Les esters comme la Cocaïne sont hydrolysés dans le sérum et les hématies par des estérases non spécifiques ou pseudocholinestérases. Seule la Cocaïne possède un métabolisme hépatique de relative importance.

➤ **Amides**

Les dérivés amides sont nettement plus stables que les dérivés esters, Après leur passage dans le courant sanguin, les AL amides sont métabolisés exclusivement par voie hépatique [11].

2.7.4. Elimination

Essentiellement rénale, sous forme dégradée (libre et conjuguée) pour la plus grande partie et sous forme inchangée pour une faible fraction de la dose initiale (5%).

L'élimination biliaire est négligeable (cycle entéro-hépatique).

2.8. Pharmacodynamie des anesthésiques locaux

L'action des AL au niveau d'un nerf est dose-dépendante et réversible, ils empêchent la formation et la conduction de l'influx nerveux, en diminuant ou en empêchant l'importante augmentation de la perméabilité membranaire au sodium.

2.8.1 Autres propriétés pharmacodynamiques des AL

➤ **Effets Cardiovasculaires**

Les anesthésiques locaux bloquent puissamment les canaux sodiques et donc ralentissent la vitesse de conduction intraventriculaire.

➤ **Effets sur le système nerveux central**

L'effet sur le SNC est lié à la concentration sérique atteinte et à la rapidité de son augmentation. À mesure que les concentrations sériques augmentent, on observe d'abord des paresthésies au pourtour de la bouche ainsi qu'un discours ralenti et mal articulé. Le patient décrira une sensation semblable à l'ébriété avec étourdissements et bourdonnements d'oreilles. Il pourra être agité et présenter des tremblements, puis une crise convulsive .

➤ Effets Anti inflammatoire des anesthésiques locaux.

Certains médicaments de l'anesthésie générale diminuent les fonctions immunitaires. L'anesthésie, la douleur et les médicaments utilisés en péri opératoire aggraveraient ainsi les effets pro-tumoraux de la chirurgie. Le contrôle de la douleur postopératoire et de l'inflammation doit alors devenir une priorité dans la gestion des patients cancéreux soumis à une chirurgie.

➤ Action sur le métabolisme oxydatif.

Les AL perturbent les fonctions mitochondriales en inhibant le transport des électrons [13]. Par ailleurs il a été démontré un effet découplant spécifique avec la bupivacaïne [14,15], effet en partie responsable d'une partie des effets indésirables de cette molécule [12]. Cet effet ne s'observe qu'à des concentrations plus de 100 fois supérieures à celles observées dans le plasma des patients au cours d'une ALR.

2.9. Propriétés pharmacologiques des AL

La qualité d'un bloc nerveux est en fonction de la posologie utilisée et de la disponibilité de l'AL au site d'injection. Les effets cliniques propres des AL dépendent en grande partie des propriétés pharmacologiques suivantes :

➤ Puissance anesthésique

La puissance du bloc est en fonction de la liposolubilité de la molécule qui favorise la diffusion, et dans une moindre mesure de son poids moléculaire (un poids moléculaire élevé augmente la latence d'action et ralentit fortement la vitesse de dissociation entre l'AL et le récepteur) [16].

➤ Durée d'action des AL

Compte tenu de leurs propriétés pharmacocinétiques, les AL sont classés en durée d'action intermédiaire (Lidocaïne, Mépivacaïne), et en durée d'action longue (Bupivacaïne, Lévocabupivacaïne, Ropivacaïne). La durée d'action varie en fonction de la nature de l'AL, de la voie d'administration ainsi que de divers facteurs, dont la vitesse de dissociation du complexe récepteur-AL et le pourcentage de liaison. En général plus l'AL est puissant, plus sa durée d'action est longue, et plus son métabolisme est lent et plus sa toxicité est importante [17,18].

➤ Latence d'action

L'installation du bloc dans un nerf isolé (in-vitro) dépend des propriétés physicochimiques de l'AL et notamment de son pKa (qui détermine le délai d'action d'un

AL). Ainsi, les AL ayant un pKa proche du pH neutre (Mépivacaïne, Lidocaïne) auront un rapport forme ionisée/forme non ionisée plus faible comparé aux AL avec un pKa plus élevé.

Or, c'est la forme non ionisée qui diffuse plus facilement à travers les membranes. La latence est également corrélée in-vivo à la dose et à la concentration de la solution administrée. Mais les variations interindividuelles sont nombreuses, notamment en fonction de la voie d'administration et de la grosseur du nerf à bloquer et donc du site d'injection.

2.9.1. Facteurs modifiants l'activité des anesthésiques locaux

➤ **Dose** : L'augmentation de la dose d'AL administrée, raccourcit la latence et prolonge la durée du bloc anesthésique [7].

➤ **Site d'administration** : Les voies sous arachnoïdienne et sous-cutanée se caractérisent par une latence et une durée d'action plus courtes. Alors que la latence et la durée d'action les plus longues sont observées lors des blocs du plexus brachial [7].

➤ **Adjuvants** : La raison principale de l'utilisation d'adjuvants aux anesthésiques locaux est de prolonger la durée de l'analgésie préopératoire et postopératoire tout en diminuant les doses d'anesthésiques locaux pour en limiter les effets indésirables, c'est l'exemple de l'Adrénaline, la Clonidine et la Néostigmine [16].

➤ **Modifications du pH** : L'effet des AL sur la conduction nerveuse est renforcé in-vitro par la présence de bicarbonate (alcalinisation). L'effet se traduit par une latence raccourcie et une diminution de la concentration minimale inhibitrice d'AL permettant l'installation du bloc. L'acidité locale, à l'inverse, augmente la fraction ionisée de l'AL, diminuant ainsi leur diffusion transmembranaire et retardant leur action. Ceci explique l'inefficacité totale des AL au niveau des tissus infectés [16].

3. Propriétés thérapeutiques des anesthésiques locaux

3.1. Usage clinique des AI

a) Anesthésie de surface

➤ Anesthésie locale par infiltration

Elle est réalisée au moyen d'une ou plusieurs injections sous-cutanées, intradermiques ou intramuqueuses. L'injection ne doit pas être intravasculaire.

Les anesthésiques utilisés sont : la Lidocaïne, la Mépivacaïne, la Bupivacaïne, la Ropivacaïne et la Lévocabupivacaïne.

La durée d'action dépend surtout de l'adjonction ou non d'adrénaline.

Le principal inconvénient de cette méthode est la nécessité de recourir à des quantités

importantes d'anesthésiques pour traiter une surface peu étendue.

Ce type d'anesthésie est réservé à des gestes chirurgicaux mineurs localisés [19].

➤ **Anesthésie topique Cutanée**

L'anesthésique est appliqué sur la peau, la conjonctive et les muqueuses.

L'augmentation de la dose diminue la latence d'action et prolonge l'anesthésie néanmoins l'utilisation de vasoconstricteur est pratiquement sans effet.

Plusieurs anesthésiques sont disponibles sur le marché. La Lidocaïne est l'anesthésique le plus utilisé en anesthésie par contact [19].

b) Anesthésie locorégionale intraveineuse (ALRIV)

L'anesthésique, sans vasoconstricteur, est injecté dans la veine d'un membre dont la circulation sanguine est momentanément interrompue à l'aide d'un garrot artériel.

L'indication principale de cette technique est la chirurgie d'urgence de l'avant bras et du bras d'une durée de 30 à 60 minutes.

Des accidents de type systémique dus à des taux élevés d'anesthésique local dans la circulation générale sont à craindre lorsque le garrot est dégonflé avant la 30^{ème} minute.

Le seul anesthésique local dont l'utilisation est recommandée pour cette technique est la Lidocaïne en concentration maximale de 0.5% et sans dépasser une dose totale de 200 mg.

La Bupivacaïne n'est pas utilisable compte tenu de sa forte toxicité cardiovasculaire en cas de lâchage accidentel du garrot [19].

c) Blocs péri médullaires (rachianesthésie et péridurale)

➤ **Anesthésie péridurale**

L'anesthésique est injecté dans l'espace péridural, soit entre le ligament jaune et la dure mère au contact des racines nerveuses. On obtient un bloc, d'abord sensitif, puis moteur des racines spinales correspondant au niveau de l'injection, on distingue ainsi :

- L'anesthésie thoracique : chirurgie abdominale, haute et thoracique ;
- L'anesthésie lombaire : chirurgie de membres inférieurs, du bas de l'abdomen périnéale et obstétrique ;
- L'anesthésie caudale : chirurgie pelvienne, périnéale et obstétrique.

On procède à une injection ou à des injections répétées grâce à un cathéter introduit dans l'espace péridural et laissé en place.

Pour éviter un nombre de réinjections important, il est préférable d'avoir recours à des anesthésiques de longue durée d'action (Bupivacaïne, Ropivacaïne et Lévocabupivacaïne) [19].

➤ Anesthésie rachidienne : rachianesthésie

L'injection de l'anesthésique se fait dans le LCR, au niveau de la région lombaire (L4-L5).

L'étendue de l'anesthésie dépend de :

- La densité de la solution ;
- Du volume injecté ;
- De la position du patient après l'injection[19].

d) Blocs périphériques (plexiques et tronculaires)

La conduction d'un nerf est bloquée en injectant l'anesthésique à son contact.

On distingue les blocs nerveux ou tronculaires, dans lesquels l'anesthésique est injecté à proximité d'un nerf périphérique et les blocs plexiques, pour lesquels l'anesthésique est injecté à proximité d'un ensemble de nerfs constituant un plexus nerveux.

La difficulté principale réside dans le repérage des nerfs ; plusieurs techniques existent ; la plus complexe et en même temps la plus précise est la stimulation électrique du nerf grâce à une aiguille reliée à un générateur d'impulsions.

Les indications de cette technique d'anesthésie sont les actes chirurgicaux sur des parties spécifiques et limitées du membre supérieur, inférieur, ou de la tête et du cou.

La Lidocaïne et la Mèpivacaïne sont choisies pour des durées d'anesthésie de 1h 30 à 2h, la Bupivacaïne, la Ropivacaïne et la Lévobupivacaïne pour des durées plus longues (supérieures à 3heures).

L'adjonction d'Adrénaline est recommandée pour allonger le temps d'anesthésie [19].

e) Anesthésie locorégionale pour l'art dentaire

Elle est indiquée pour les avulsions de dents, Actes chirurgicaux intra buccaux et très largement pour le traitement des caries et pose de prothèse.

Les techniques utilisées sont l'anesthésie de surface au niveau de la gencive et l'anesthésie par infiltration. La Lidocaïne, la Mèpivacaïne et la Prilocaine sont les agents les plus utilisés.

L'adjonction d'un vasoconstricteur (Adrénaline) est recommandée pour allonger la durée d'action[20].

Chapitre II :Etude de la 4-aminobenzoate d'éthyle.

1. Historique.

La Benzocaïne est le para-aminobenzoate d'éthyle, elle a été synthétisée pour la première fois par un chimiste allemand Ritsert en 1890. En 1901 ; cette substance a été pharmacologiquement testée par Robert Rostock et il a été démontré qu'elle possédait des propriétés anesthésiques remarquables. En 1902, différentes formulations (poudre, pâte, pastille, dragée et pommade) de la Benzocaïne étaient mises sur le marché sous le nom commercial de «Anesthesin».[21].

2. Structure chimique.

La Benzocaïne $C_9H_{11}NO_2$ est un ester d'éthyle d'un acide benzoïque substitué. Elle est préparée à partir de l'acide 4-amino benzoïque et de l'éthanol en présence d'un catalyseur acide et dans des conditions anhydres.

-Dénomination scientifique selon l'IUPAC: Ethyle 4-aminobenzoate.

- Masse molaire : 165.2 g/mol.

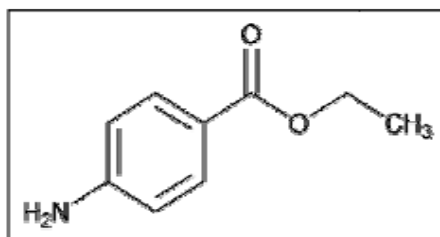


Figure03 : Structure chimique de la 4-aminobenzoate d'éthyle [22].

3. Propriétés physico-chimiques.

3.1. Aspect.

La 4-aminobenzoate d'éthyle est une base qui se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou sous forme de cristaux incolores [22].

3.2. Point de fusion.

La 4-aminobenzoate d'éthyle fond entre 89 à 92°C [22].

3.3. Solubilité.

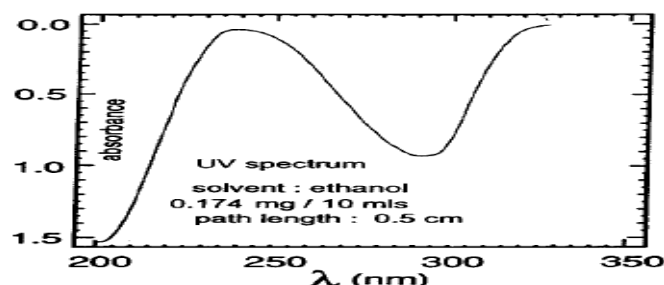
La solubilité de la 4-aminobenzoate d'éthyle dans divers solvants à 20 °C est donnée dans le tableau [22].

Tableau01 :La solubilité de la 4-aminobenzoate d'éthyle dans divers solvants.

Solvant	Solubilité(volume de solvant en ml par un g de Benzocaïne).
Eau	2500
Alcool	8
Chloroforme	2
Ether	4

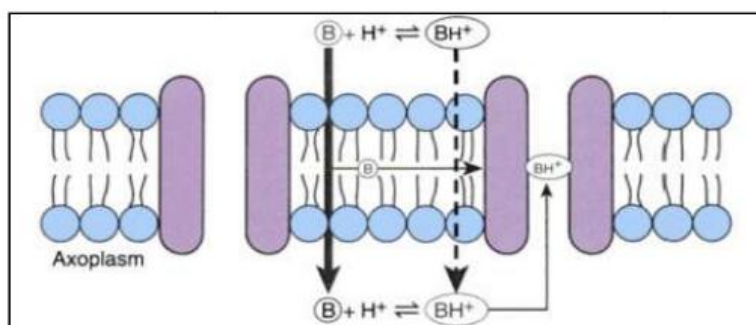
3.4. Spectre d'absorption dans l'ultraviolet.

La 4-aminobenzoate d'éthyle en solution absorbe le rayonnement ultraviolet et donne différents maximums d'absorption dans différentes solutions. Dans l'éthanol ou le méthanol, HCl 0.1 M et NaOH 0.1 M, elle a des maximums d'absorption à 220, 293 ; 272 et 285 nm respectivement.

**Figure 04** : Spectreuv-visible de la 4-aminobenzoate d'éthyle dans l'éthanol.

4. Mécanisme d'action

La benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle) agit au niveau du neurone en interférant avec le processus d'excitation et de conduction. Sous forme de base, son principal lieu d'action est la membrane axonale riche en lipides, sur la surface interne du neurone où le pH est plus acide elle reprend une forme cationique. A ce niveau, la Benzocaïne bloque la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions sodium qui survient lors de la phase de dépolarisation [23].

**Figure05** : Mécanisme d'action de la Benzocaïne.

5. Pharmacocinétique

La Benzocaïne est mal absorbée par la peau intacte, bien absorbée par les muqueuses. Le degré d'absorption de la molécule par la peau et les muqueuses augmente avec la surface de celles-ci, la présence de lésions, les coupures, les abrasions et la quantité de l'anesthésique local appliqué. Elle est métabolisée par les cholinestérases du plasma et du foie, en produisant le PABA. Elle est excrétée par voie urinaire.

6. Indications thérapeutiques

Tableau02 : Molécules associées à la Benzocaïne et leurs indications thérapeutiques.

Molécules associées.	Indication thérapeutique.
-Benzocaïne seul (TOPEX 20% gel).	-Indiquée en anesthésie locale de contact de la muqueuse de la cavité buccale avant intervention douloureuse.
-La Néomycine (ENZYMICINE, NEOCONES).	-Traitement adjuvant des alvéolites après contrôle et nettoyage de l'alvéole.
-L'oxyde de zinc le butoforme, le résorcinol et l'hydroxyquinoléine (NESTOSYL pommade).	-Traitement symptomatique local du prurit, en particulier suite aux piqûres d'insectes.
-La résorcine et l'amyléine chlorhydrate (PARACAMF)	-Solution pour usage dentaire, traitement adjuvant des alvéolites après contrôle et nettoyage de l'alvéole.
-L'Enoxolone, le bromure de dodéclonium, et l'esculoside sesquihydraté (PHLEBOCREME, crème rectale, PHLEBOSUP suppositoires, SEDORRHOIDE CRISE HEMORROIDAIRE crème rectale ou suppositoire.	-Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales en particulier dans la crise hémorroïdaire.
-Le chlorhydrate de cinchocaïne et de tétracaïne (TRUE TEST)	-Dispositif transdermique. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement, il aide au diagnostic des allergènes responsables d'un eczéma de contact[23].

7. Contre-indications

- Hypersensibilité à la benzocaïne ;
- Sensibilité aux substances méthémoglobinisantes, notamment chez les nourrissons et les enfants ;
- Sensibilité croisée : Sensibilité générale aux substances du groupe para qui comprend outre la benzocaïne, la procaïne, le paraphénylènediamine, l'acide para-amino-salicylique, sulfanilamide, l'aniline, les colorants azoïques et les esters du PABA utilisés comme produits solaires ;
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation tel que les stabilisants, les colorants, les bases... ;
- Personnes ayant une intolérance connue à l'alcool pour les produits qui le contiennent ; - Enfants moins de deux ans en raison du risque accru de méthémoglobinémie [23].

8. Effets indésirables

- Maux de tête ;
- Hyperthermie ;
- Nausées et vomissements ;
- Aggravation de la sensation douloureuse, rougeur, enfllement, ou irritation autour ou à l'intérieur de la cavité buccale ;
- Réactions allergiques de type eczéma de contact et choc anaphylactique ;
- Rares cas de méthémoglobinémie transitoire [23].

9. Interactions médicamenteuses

L'emploi simultané ou successif d'autres médicaments pour application locale est déconseillé. Le risque d'interactions entre la Benzocaïne et d'autres médicaments est faible. Parce que peu, voire aucune, quantité de Benzocaïne n'est absorbée dans le sang. La toxicité de la Benzocaïne peut être accentuée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la cholinestérase [23].

10. Grossesse et allaitement

10.1. Grossesse

La FDA a classé la Benzocaïne dans la catégorie C ; qui signifie que les études de reproduction chez l'animal ont montré un effet négatif sur le fœtus, et qu'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes n'a été faite, mais les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en dépit des risques potentiels.

10.2. Allaitement

Il n'y a pas de données concernant le passage de la Benzocaïne dans le lait maternel. Cependant, compte tenu du mode d'administration, l'allaitement est possible au décours du traitement.

Chapitre III : Matériels et méthodes.

1. Matériel et méthodes

1.1. Réactifs et matériels utilisés

1.1.1. Matériels

Le matériel utilisé pour la synthèse et la purification de 4-aminobenzoate d'éthyle est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau03 : Matériel de synthèse de 4-aminobenzoate d'éthyle.

Verreries.	Appareillages.
-Ballon monocol à fond plat de 250 ml ; -Béchers 25, 50 et 100ml -Eprouvettes graduées de 100 ml ; -Fioles de 100, 250 et de 500ml -Erlenmeyer de 250ml ; -Entonnoir Büchner ; -Fiole à vide ; -Cristalliseur ; -Baguette en verre ; -Verres de montre ; -Entonnoir en verre. -Pissette ; -Spatule ; -Pincettes	-Etuve ; -Balance analytique ; -Hotte ; -Agitateur ; -Montage à reflux ; -Support élévateur ; -Machine à glace ; -Plaque chauffante avec agitation magnétique ; - Pompe à vide -Thermomètre.

1.1.2. Réactifs utilisés :

Les réactifs utilisés pour la synthèse et la purification de la Benzocaïne sont :

- Acide para aminobenzoïque 98%.
- Acide sulfurique 95-97 %.
- Carbonate de sodium.
- Ethanol 96 %
- Eau distillée.

1.2. Protocole de synthèse

Pour former la Benzocaïne (4-aminobenzoate d'éthyle), on procède à une synthèse en deux étapes :

• **Première étape** : estérification de l'acide 4-aminobenzoïque (PABA) avec l'éthanol en présence de l'acide sulfurique.

- Dans un ballon de 250 ml, introduire progressivement 2.7g de PABA ; 40ml d'éthanol.

- Mettre le ballon dans un bain de glace, agiter doucement et ajouter goutte à goutte 2.5ml d'acide sulfurique ;

- Adapter un chauffage à reflux, et porter le mélange à 100°C pendant 75 mn par chauffage direct sur plaque chauffante, dans un bain marie ou dans un bain d'huile.

• **Deuxième étape** : séparation de la Benzocaïne.

- Laisser refroidir le mélange, verser le dans un bécher.

- Ajouter sous agitation une solution saturée de NaCO₃ à 20% jusqu'à l'obtention d'un pH ≈ 9, Il se forme un précipité blanc.

- Filtrer et essorer sur Büchner ; purifier le filtrat par la méthode de la cristallisation ;

- Additionner au filtrat 10 ml d'eau distillée

- Refroidir dans un bain de glace

- Filtrer et essorer sur Büchner

- La Benzocaïne est obtenue sur un papier filtre.

- Laisser sécher à l'air libre.

Mécanisme réactionnel

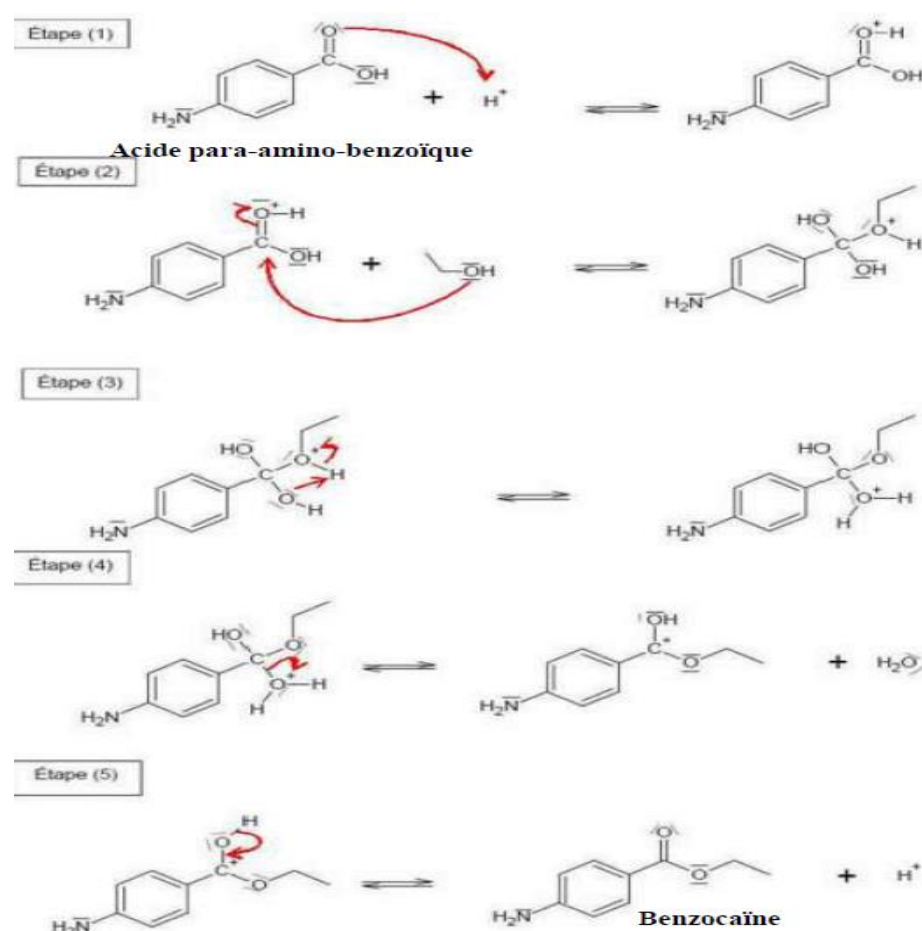


Figure 06 : Mécanisme réactionnel de 4-aminobenzoate d'éthyle.

1.3. Calcul du rendement

Le rendement chimique rend compte de l'efficacité de la réaction chimique étudiée. Il désigne le rapport entre la quantité de produit obtenue (masse expérimental) et la quantité maximale (masse théorique) qui serait obtenue si la réaction était totale. Il est exprimé en pourcentage (%).

1.3.1. Calcul de la masse théorique de la 4-aminobenzoate d'éthyle.

la 4-aminobenzoate d'éthyle est soustrée par une réaction d'estérification d'une mole de l'acide 4-aminobenzoïque (PABA) avec une mole d'éthanol, en présence de l'acide sulfurique.

Tableau04 : Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de 4-aminobenzoate d'éthyle.

	PABA + Ethanol		Benzocaïne + Eau	
Etat initial	n_1	n_2	0	0
Etat intermédiaire	$n_1 - X$	$n_2 - X$	X	X
Etat final	$n_1 - X_{\max}$	$n_2 - X_{\max}$	X_{\max}	X_{\max}

Les coefficients stœchiométriques étant égaux à 1 ; le réactif limitant est celui qui a la plus petite quantité initiale. X_{\max} représente le nombre de moles initiales de ce réactif limitant.

La formule de calcul de la masse théorique de la Benzocaïne est la suivante :

$$n_{\text{Benzocaïne}} = X_{\max} = m_{\text{Benzocaïne}} / M_{\text{Benzocaïne}}$$

$$m_{\text{Benzocaïne}} = X_{\max} \times M_{\text{Benzocaïne}}$$

Donc la formule de calcul du rendement s'écrit comme suit :

$$R = \frac{\text{Masse expérimentale}}{X_{\max} \times M_{\text{benzocaïne}}} \times 100 (\%)$$

1.4. Evaluation de la qualité de 4-aminobenzoate d'éthylesynthétisée

1.4.1. Caractères organoleptiques

Les propriétés organoleptiques sont déterminés par un simple examen visuelle des cristaux soustrés et de la poudre obtenue après purification du produit synthétisé.

1.4.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)

Le microscopie électronique à balayage est un outil indispensable dans l'exploration du monde microscopique. Son utilisation est courante en biologie, chimie, médecine, métallurgie ainsi qu'en mécanique. Elle utilise un faisceau d'électrons produit par une cathode. L'interaction entre ces électrons et l'échantillon provoque la formation d'électrons secondaires détectés et convertis en un signal électrique. [24,25]

Technique proprement dite

- Déposer l'échantillon de Benzocaïne à examiner sur le porte objet du MEB ;
- Recueillir l'image.

1.4.3. Analyse de la solubilité de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée

La solubilité est la capacité d'une substance, appelée soluté, à se dissoudre dans une autre substance, appelée solvant, pour former un mélange homogène appelé solution.

La solubilisation désigne ce processus de dissolution. C'est la quantité maximale pouvant passer en solution dans un volume donné. Au-delà, la solution est saturée et le composé ne se dissout plus. Elle est exprimée en g/l ou en mol/l [22] comme le montre le tableau suivant :

Tableau 05 :solubilité d'une substance dans un volume de solvant en ml/g de substance.

Solution	Volume de solvant en ml/g de substance
Très soluble	Inférieur à1.
Facilement soluble	De 1 à 10.
Soluble	De 10 à 30.
Assez soluble	De 30 à 100.
Peu soluble	De 100 à 1000.
Très peu soluble	De 1000 à10000.
Pratiquement insoluble	Plus de 10000.

Mode opératoire

Dans des tubes à vice, dissoudre 0,1g de la Benzocaïne synthétisée dans 2500ml, 4ml, 8ml et 2ml respectivement d'eau distillée, d'alcool éthylique à 96°, d'éther et de chloroforme Agiter et noter l'observation [26].

1.5. Identification et caractérisation de la substance active synthétisée

1.5.1. Point de Fusion

Le point de fusion ou la température de fusion est la température à laquelle les étatsliquide et solide de cette substance peuvent coexister à l'équilibre. Si l'on chauffe la substance

(initialement solide) elle fond à cette température et la température ne peut pas augmenter tant que tout le solide n'a pas disparu. Réciproquement, si l'on refroidit la substance (initialement liquide). C'est une constante sûre, dont la détermination pourra permettre à la fois l'identification et la vérification de l'absence de substances étrangères. Toute modification de cette valeur permet d'affirmer une non-identité ou un défaut de pureté.

a. Appareil utilisé

La Pharmacopée Européenne préconise la méthode au tube capillaire. Ainsi, pour déterminer le point de fusion de la Benzocaïne synthétisée, nous avons utilisé l'appareil Melting point ISMP 30 au laboratoire de chimie pharmaceutique de la faculté des sciences de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

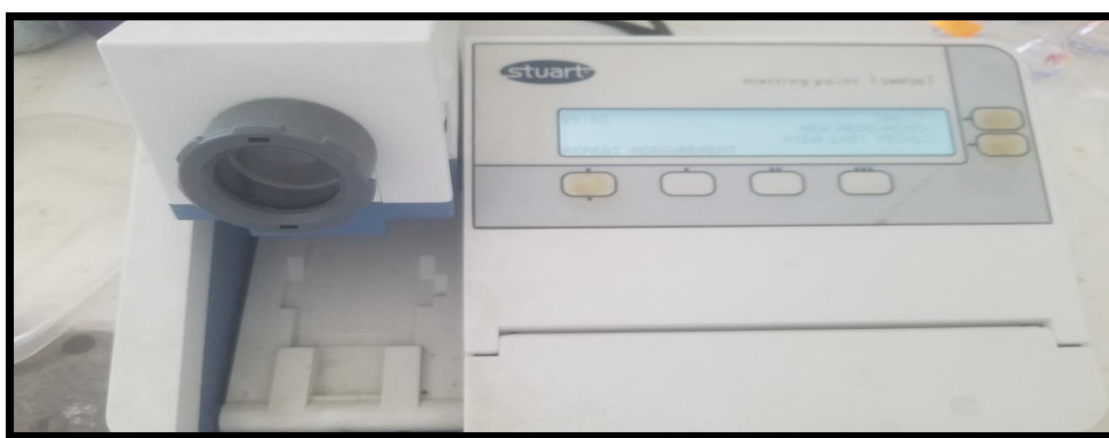


Figure 07: Fusiomètre de type melting point.

b-Technique proprement dite

- Augmenter la température du fusiomètre ;
- Remplir les tubes capillaires fins du fusiomètre avec l'échantillon de Benzocaïne ;
- Faire tomber la Benzocaïne au fond du tube en tapotant sur ce dernier ;
- Placer les tubes capillaires dans le fusiomètre une fois la température du fusiomètre atteint 84°C (une température inférieure au point de fusion présumé de 5 °C) ;
- Augmenter doucement la température (la vitesse de chauffage est de 1 °C/mn) ;
- Observer à travers la loupe la liquéfaction de la benzocaïne ;
- Lire la valeur du point de fusion après avoir entendu le deuxième bip sonore.

1.5.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques

a. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge

La spectroscopie infrarouge est l'une des méthodes spectroscopiques les plus utilisées pour la caractérisation des molécules organiques. Le succès de cette technique repose sur la rapidité de caractérisation et la sensibilité des molécules existantes qui est due aux niveaux d'énergies sollicités par cette technique. Il s'agit des énergies de vibration des liaisons moléculaires (vibrations de valence ou d'élongation et vibrations de déformation angulaire). La région du spectre IR s'étend de 0,75 à 300 μm , mais la majorité des applications se situe entre 2,5 et 15 μm soit en nombre d'onde de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} ce qui correspond à des énergies plus faibles variant de 2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ à 40 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ [27].

Dans les conditions normales de température et de pression, les atomes et les groupements fonctionnels constituant le composé sont exposés à un rayonnement électromagnétique. Sous l'effet d'un rayonnement électronique infrarouge, les liaisons moléculaires absorbent une partie de cette énergie et vibrent selon les mouvements de différents types (vibrations d'élongation ou de déformation).

vibration d'élongation (onde valence) : oscillation de deux atomes liés dans l'axe de leur liaison, produisant une variation périodique de leur distance ;

vibration de déformation : oscillation de deux atomes liés à un troisième, produisant une variation périodique de l'angle de deux liaisons.

Le domaine infrarouge, dans lequel se trouvent les énergies de vibration des liaisons moléculaires, est divisé en trois zones [28]:

- proche infrarouge : $\nu = 4000$ à 12500 cm^{-1} .

- moyen infrarouge : $\nu = 400$ à 4000 cm^{-1} .

- lointain infrarouge : $\nu = 10$ à 400 cm^{-1} .

Un spectre IR se divise approximativement en deux parties :

- Région comprise entre 4000 et 1500 cm^{-1} , cette région représente le domaine des vibrations de valence caractéristiques des fonctions principales.

- Région située entre 1500 et 600 cm^{-1} appelée zone des empreintes digitales utilisée le plus souvent pour les comparaisons des spectres des produits avec des témoins.

Technique proprement dite :

- Déposer directement l'échantillon de Benzocaïne sur le cristal (diamant) ;

- Réaliser l'analyse par le spectrophotomètre.

b. Spectroscopie d'absorption dans l'ultra-violet (UV)

La spectroscopie UV-visible est basée sur l'absorption d'une énergie élevée ($\lambda = 200 - 800$ nm) permettant aux électrons de valence des atomes et des molécules de passer d'un état fondamental à un état excité (transitions électroniques).

Le domaine du visible et de l'UV est pauvre en information structurale. Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert, mais il est indispensable pour une approche expérimentale de la nature de la liaison [27].

a-Appareil utilisé

Afin d'obtenir le spectre des différents échantillons de benzocaïne synthétisée, nous avons utilisé un spectromètre UV-VIS de type Perkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 25.



Figure08 :spectromètre UV-VIS .

b-Technique proprement dite

- Préparer une solution de benzocaïne dans l'éthanol 96° à 10^{-4} M :

Dans une fiole de 100 ml peser 165.2 mg de Benzocaïne, dissoudre dans un volume suffisant d'éthanol et compléter au trait de jauge avec le même solvant, faire une dilution au 1/100 dans le même solvant.

- Réaliser le blanc du spectrophotomètre pour éliminer l'absorbance du solvant utilisé (éthanol)
- Remplir la cuve avec la solution de Benzocaïne préparé ;
- Faire la lecture entre 200 et 400 nanomètre.

1.5.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques

a. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique.

Réactifs utilisés

Tableau06 : Réactifs utilisés dans la réaction de Bouchardât

Réactifs	Donnés physicochimiques.
Eau distillée M: 18.015g/mol d=1	Formule brute :H ₂ O.
Iode bisublimé : 99,8% M :253.81g/mol	Formule brute : I ₂ N°CAS 7553-56-2
Iodure de potassium	Formule brute : KI N° CAS : 7681-11-0 M: 166,00 g/mol

Mode opératoire**Préparation du réactif de Bouchardât**

- Le réactif de Bouchardât est une solution iodo-ioduré à deux pourcent :
- Dissoudre 2g d'iode bisublimé et 4g d'iodure de potassium dans une quantité suffisant d'eau distillée puis compléter à 100 ml avec le même solvant.
- Conserver leréactif dans un flacon brun [29].

Technique proprement dite

A une quantité suffisante de Benzocaïne, ajouter quelques gouttes du réactif de Bouchardât, agiter et noter l'observation [29].

b. Réactions propres aux amines primaires : Action de l'aldéhyde formique**Réactifs utilisés****Tableau07** :Réactifs utilisés dans la réactionde l'aldéhyde formique.

Réactif	Donnés physicochimique
Aldéhyde formique N° CAS :50-00-0	Formule brute : CH ₂ O Mr : 30,026g/mol pKa: 13.27

Mode opératoire

Dans un tube à essai, placer une quantité suffisante de Benzocaïne et ajouter quelques gouttes d'aldéhyde formique, agiter et noter l'observation [29].

c. Réactions des amines aromatique

Réactifs utilisés

Tableau08 : Réactifs utilisés dans la réaction des amines aromatiques.

Réactifs	Propriétés physicochimiques
Acide chlorhydrique	Formule brute : HCl. CAS : 7647-01-0 M : 36.46g/mol
Nitrite de sodium N° CAS: 7632-00-0	Formule brute : NaNO ₂ . M: 68.99 g/mol
Béta naphthol	Formule brute : C ₁₀ H ₈ O. N° CAS: 135-19-3 M: 144.169 g/mol
Ammoniaque	Formule brute : NH ₄ OH. N° CAS: 1336-21-6 M: 33.05 g/mol
Eau distillée	Formule brute : H ₂ O. M: 18.015g/mol d :1

Mode opératoire**Préparation des réactifs**

- Nitrite de sodium à 2% : Dissoudre 2g de nitrite de sodium dans une petite quantité d'eau distillée puis compléter à 100ml avec le même solvant, conserver le réactif dans un flacon coloré bien bouché à l'abri de la chaleur et de la lumière.

- Béta naphthol à 1% dans NH₄OH dilué au ½ : Dissoudre 1g de béta naphthol dans une petite quantité de NH₄OH dilué au ½ puis compléter à 100 ml avec le même solvant

Technique proprement dite

- Dans un tube à essai, placer une quantité suffisante de benzocaïne, ajouter 2ml d'acide chlorhydrique et 1ml de nitrite de sodium à 2%, agiter puis chauffer, laisser refroidir ;

- Au même tube placé dans un bain de glace (5°C) ; ajouter 1ml de béta naphthol à 1% dans NH₄OH dilué au ½, agiter puis noter l'observation.

- Dans un second tube à essai servant comme témoin, mettre 2ml d'acide chlorhydrique et 1ml de nitrite de sodium à 2%, agiter puis chauffer, laisser refroidir.

- Au même tube placé dans un bain de glace (5°C), ajouter 1ml de béta naphthol à 1% dans NH₄OH dilué au ½, agiter puis noter l'observation.

1.6. Essais

1.6.1. Aspect de la solution de Benzocaïne synthétisée

a. Test de limpidité

Dans des tubes à essai identiques ; comparer le liquide à examiner, à savoir la solution de la Benzocaïne dans l'éthanol, avec l'eau distillé et l'éthanol à 96°[26].

b. Degré de coloration d'une solution de Benzocaïne.

Tableau 09 : réactifs utilisés dans la détermination du degré de coloration.

Réactifs	Propriétés physicochimiques.
Chlorure ferrique 97% M: 162.20 g/mol	Formule brute : Cl ₃ Fe. PF : 304°C PE : 306°C
Chlorure de cobalt M: 237.93 g/mol	Formule brute :Cl ₂ Co. 6H ₂ O. PF 735°C PE: 1049°
Sulfate de cuivre M: 159.609g/mol	Formule brute : CuSO ₄ .. PE: 650°C g :3.6g/cm ³ .
Acide chlorhydrique	Formule brute : HCl. M:36.46g/mol.
Eau distillée	Formule brute : H ₂ O Mr : 18.015g/mol d :1

Préparation des solutions

Solutions primaires

❖ Solution jaune

Dissoudre 46g de chlorure ferrique dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 1000ml avec le même mélange [22].

❖ Solution rouge

Dissoudre 60g de chlorure de cobalt dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 1000ml avec le même mélange [22].

❖ Solution bleue

Dissoudre 63g de sulfate de cuivre dans 900ml d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique et de 975ml d'eau distillée. Puis compléter à 100ml avec le même mélange [22].

Solutions étalons

A partir des trois solutions primaires, nous procédons à la préparation des solutions étalons qui sont au nombre de cinq [22] résumées dans le tableau suivant :

Tableau10 : Les solutions étalons.

Solution étalon	Solution Jaune (ml)	Solution rouge (ml)	Solution bleue (ml)	Acide chlorhydrique à 10g/l de HCL
Brun (B)	3.0	3.0	2.4	1.6
Jaune-brun (JB)	2.4	1.0	0.4	6.2
Jaune (J)	2.4	0.6	0.0	7.0
Jaune-vert (JV)	9.6	0.2	0.2	0.0
Rouge (R)	1.0	2.0	0.0	7.0

- Solutions témoins

Les solutions témoins sont préparées à partir des solutions étalons, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 11: Les solutions témoins.

Solution témoin B(ml).

Solution témoin B	Solution étalon B(ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
B1	1.5	0.5
B2	1	1
B3	0.75	1.25
B4	0.5	1.5
B5	0.25	1.75
B6	0.1	1.9

Solutions témoins JB (ml)

Solution témoin JB (ml)	Solution étalon JV(ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml)
JB1	2	0
JB2	1.5	0.5
JB3	0.5	1.5
JB4	0.25	1.75
JB5	0.25	1.75
JB6	0.1	1.9

Solutions témoins J (ml).

Solution témoin J (ml).	Solution étalon J(ml).	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml).
J1	2	0
J2	1.5	0.5
J3	1	1
J4	0.5	1.5
J5	0.25	1.75
J6	0.1	1.9

Solutions témoins JV (ml)

Solution témoin JV (ml).	Solution étalon JV (ml).	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml).
JV1	0.5	1.5
JV2	0.3	1.7
JV3	0.17	1.83
JV4	0.1	1.9
JV5	0.06	1.94
JV6	0.03	1.97

Solutions témoins R(ml).

Solution témoin R(ml).	Solutions étalons R(ml)	Solution chlorhydrique à 1% P/V en HCl (ml).
R1	2	0
R2	1.5	0.5
R3	1	1
R4	0.75	1.25

Dissoudre 0.4g de NaOH dans 100ml d'eau distillée. Puis faire une dilution au 1/100

Technique proprement dite

- Dans un erlenmeyer dissoudre 0.5g de benzocaïne dans 10ml d'éthanol 96° neutralisé au préalable en présence de 0.05ml de solution de phénolphtaléine.
- Ajouter 10ml d'eau exempte de dioxyde de carbone
- Titrer avec une solution de NaOH à 0.01M jusqu'à apparition d'une coloration rose persistante de l'indicateur.

La solution reste incolore et le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.5ml de NaOH à 0.01M [26].

1.7. Perte à la dessiccation

Cet essai mesure l'eau mais aussi les autres substances volatiles. Il est réalisé à une température de 105°C dans l'étuve. Pour la molécule de 4-aminobenzoate d'éthyle, il est réalisé sous vide. La prise d'essai est choisie de telle sorte à ce que la différence des masses avant/après dessiccation soit au maximum 0.5% .



Figure 09 : Dessiccateur utilisé au laboratoire.

Technique proprement dit

Les dessiccateurs utilisés au laboratoire contiennent du gel de silice, avec un indicateur de chlorure de cobalt en couleur bleue, placé au fond et utilisé comme agent déshydratant.

Mettre 1g de la Benzocaïne synthétisée pendant une heure

- Refaire la pesée.

Chapitre IV: Résultats et discussion.

1. Réaction de synthèse

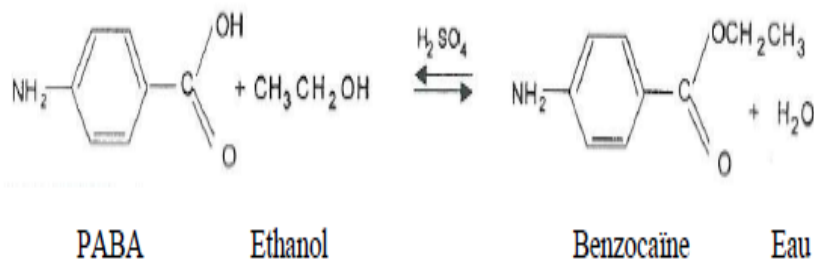


Figure 10 : Réaction de synthèse de la 4-aminobenzoate d'éthyle.

2. Calcul du rendement de la réaction

2.1. Détermination du réactif limitant

❖ Calcul de la quantité initiale du PABA.

Soit n_1 le nombre de mole du PABA : $n_1 = m_{\text{PABA}} / M_{\text{PABA}}$

$$n_1 = 2.7 / 137.13 = 0.0197 \text{ mol}$$

$$n_1 = 0.0197 \text{ mol.}$$

❖ Calcul de la quantité initiale de l'éthanol.

Soit n_2 le nombre de mole de l'éthanol : $n_2 = m_{\text{éthanol}} / M_{\text{éthanol}}$

$$n_2 = V_{\text{éthanol}} \times \rho_{\text{éthanol}} / M_{\text{éthanol}}$$

$$n_2 = 40 \times 0.789 / 46.07 = 0.685 \text{ mol}$$

$$n_2 = 0.685 \text{ mol.}$$

Le réactif limitant de la réaction d'estérification est le PABA car $n_1 < n_2$

$$X_{\text{max}} = n_1 = 0.0197 \text{ mol.}$$

Tableau13 :Tableau d'avancement de la réaction de synthèse de la Benzocaïne.

	PABA + Ethanol	↔	Benzocaïne + Eau
Etat initial (valeur en mole)	0.0197		0
Etat intermédiaire (en fonction de X)	0.0197-X		X
Etat final (en fonction de X _{max})	0.0197- X _{max}		X _{max}
Etat final (valeur en mole)	0		0.0197

2.1.2. Calcul de la masse théorique de la 4-aminobenzoate d'éthyle (Benzocaïne)

$$n_{\text{ benzocaïne}} = X_{\text{max}} = m_{\text{ benzocaïne}} / M_{\text{ benzocaïne}}$$

$$m_{\text{ benzocaïne}} = X_{\text{max}} \times M_{\text{ benzocaïne}}$$

$$m_{\text{ benzocaïne}} = 0.0197 \times 165.2$$

$$m_{\text{ benzocaïne}} = 3.25\text{g}$$

2.1.3. Calcul du rendement

$$R = \frac{\text{Masse expérimental}}{X_{\text{max}} \times M_{\text{ benzocaïne}}} \cdot 100(\%)$$

➤ Calcul du rendement de la synthèse utilisé en bain-marie

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$$m_{\text{ benzocaïneexp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$$

$$m_{\text{ benzocaïneexp}} = 2.96 - 0.7 = 2.26 \text{ g}$$

$$m_{\text{ benzocaïneexp}} = 2.26\text{g}$$

$$R_1 = (2.26/3.25) \times 100 = 69.53\%$$

$$R_1 = 69.53\%$$

➤ Calcul du rendement de la synthèse utilisé en bain de sable

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$$m_{\text{ benzocaïneexp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$$

$$m_{\text{ benzocaïneexp}} = 2.11 - 0.65$$

$$m_{\text{benzocaïneexp}} = 1.46 \text{ g}$$

$$R_2 = (1.46/3.25) \times 100 = 44.92$$

$$R_2 = 44.92\%$$

➤ **Calcul du rendement de la synthèse en chauffant directement sur la plaque chauffante**

Après le séchage nous avons effectué la pesée :

$m_{\text{benzocaïneexp}} = \text{masse totale} - \text{poids du papier filtre}$

$$m_{\text{benzocaïneexp}} = 2.19 - 0.68$$

$$m_{\text{benzocaïneexp}} = 1.51 \text{ g}$$

$$R_3 = (1.51/3.25) \times 100 = 46.46\%$$

$$R_3 = 46.46\%$$

Résultat : Le meilleur rendement a été obtenu par chauffage au bain marie de sorte que le rendement est de **69,53%**

3. Evaluation qualitative de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée

3.1. Caractères organoleptiques

L'analyse visuelle de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé montre l'aspect d'une poudre de couleur blanche cristalline soit sur chauffage direct à la plaque chauffante, chauffage au bain marie ou sur chauffage au bain de sable.

Le résultat obtenu est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.



Figure 11 : Aspect et couleur de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé.

3.2. Analyse des cristaux obtenus par microscopie électronique à balayage (MEB)

L'analyse des échantillons de 4-aminobenzoate d'éthyle au MEB à différentes échelles permet d'observer et de confirmer l'aspect cristallin de la molécule conformément à la monographie Européenne.

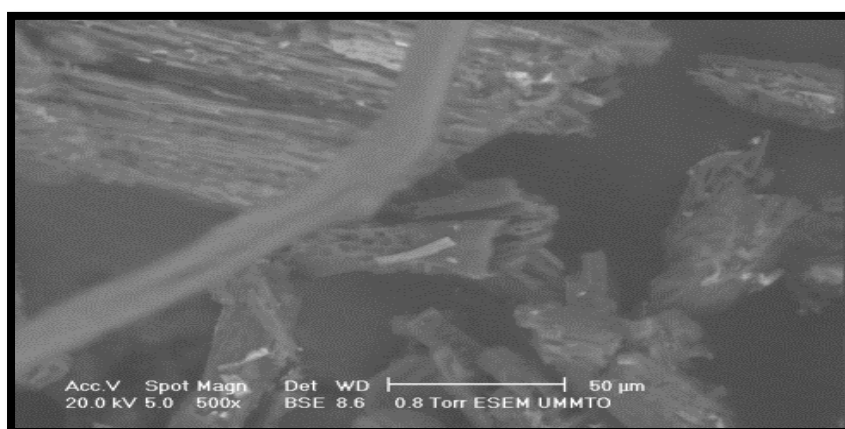
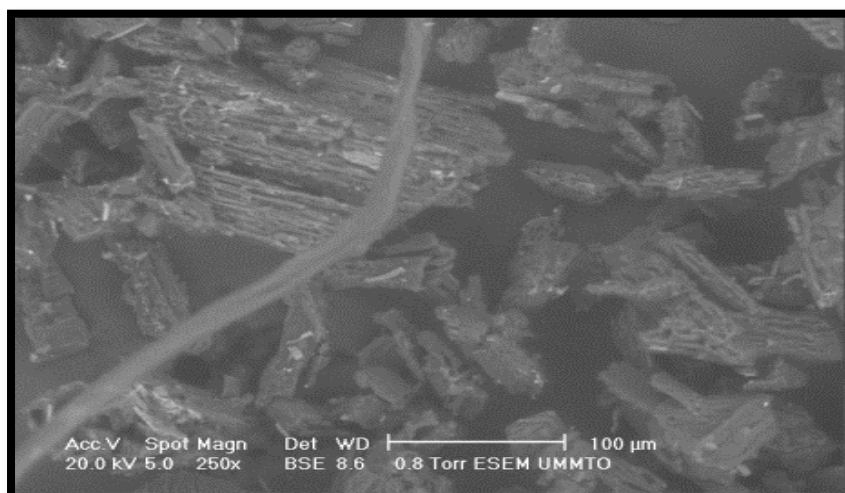
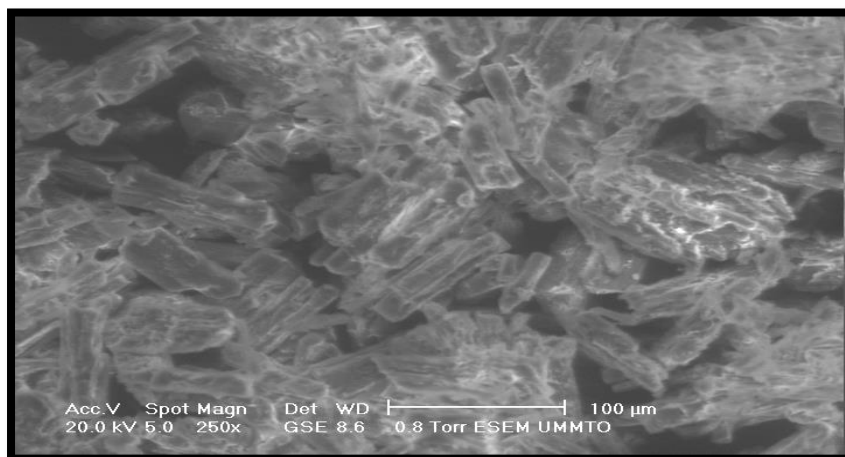


Figure 12 : Aspect des différents molécules de 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé .

3.3. Analyse de la solubilité de la Benzocaïne synthétisée

La 4-aminobenzoate d'éthyle est très peu soluble dans l'eau distillée (1g dans 2500ml) ; soluble dans l'alcool éthylique 96°, l'éther et le chloroforme (1g dans 8ml, 4ml, 2ml respectivement), comme le montre **la figure 13**.

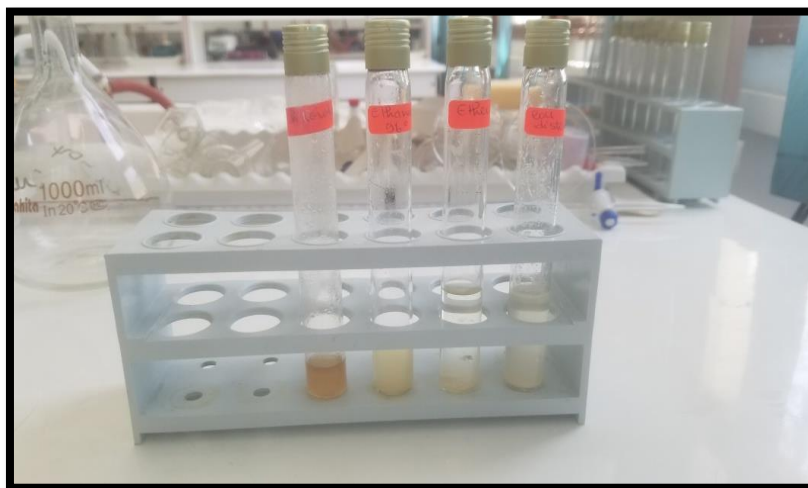


Figure 13: La solubilité de la Benzocaïne dans l'eau, l'alcool éthylique, l'éther et le chloroforme.

4. Identification de la substance active synthétisée

4.1. Détermination du point de fusion

Selon la pharmacopée Européenne le point de fusion de la 4-aminobenzoate d'éthyle doit être compris dans l'intervalle suivant : [89°C-92°C]

Le point de fusion de chaque échantillon est déterminé trois fois, une moyenne de ces trois valeurs est calculée afin d'aboutir à un résultat optimal.

➤ **La 4-aminobenzoate d'éthyle obtenu au bain marie :**

$$PF_1 = 89.0^\circ\text{C}$$

$$PF_2 = 88.0^\circ\text{C}$$

$$PF_3 = 92.0^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = (89.0 + 88.0 + 92.0) / 3 = 89.66^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = 89.66^\circ\text{C}$$

➤ **La 4-aminobenzoate d'éthyle obtenu sur plaque chauffante :**

$$PF_1 = 90.0^\circ\text{C}$$

$$PF_2 = 98.0^\circ\text{C}$$

$$PF_3 = 91.0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = (89.0 + 96.0 + 91.0) / 3 = 92 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = 92 \text{ } ^\circ\text{C}$$

➤ La 4-aminobenzoate d'éthyle obtenu suele bain de sable :

$$PF_1 = 87.0^\circ\text{C}$$

$$PF_2 = 90.0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_3 = 98.0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = (87.0 + 90.0 + 98.0) / 3 = 91.66^\circ\text{C}$$

$$PF_{\text{moy}} = 91.66 \text{ } ^\circ\text{C}$$

D'après les résultats obtenus on constate que la valeur du point de fusion de la molécule synthétisée est comprise dans l'intervalle décrit et exigé par la Pharmacopée Européenne.

4.2. Caractérisation par des techniques spectroscopiques.

4.2.1. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge.

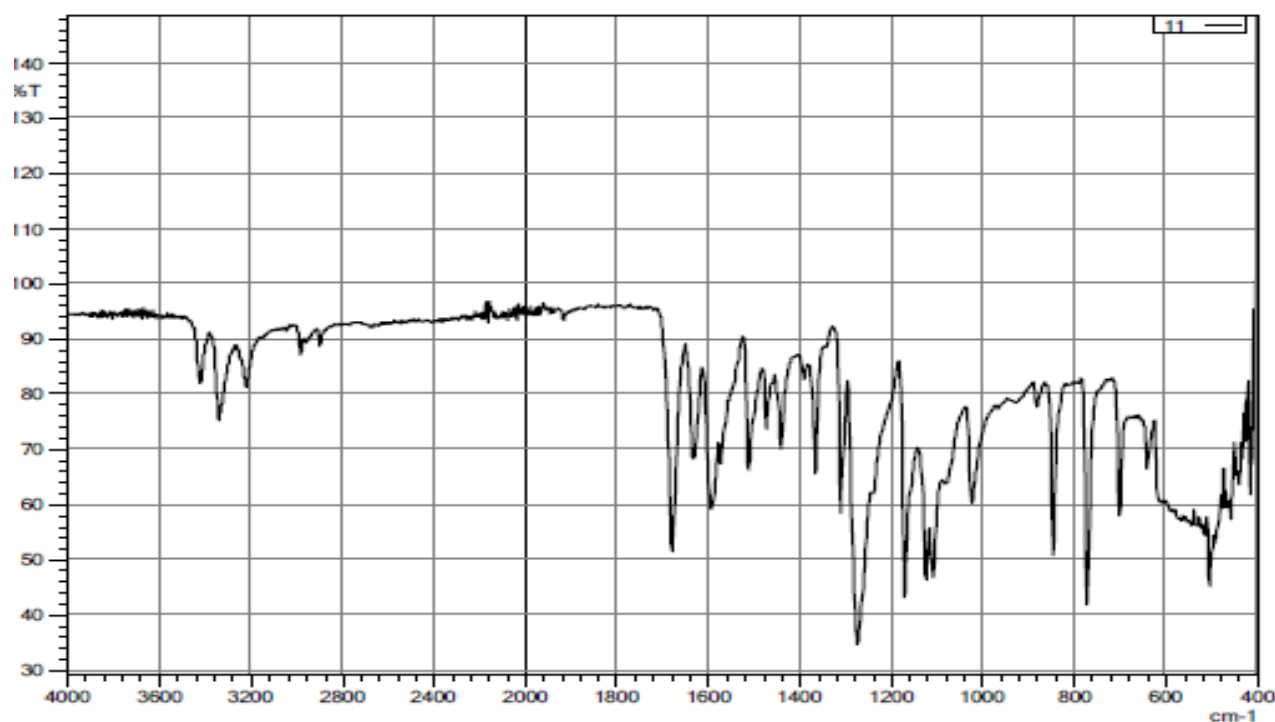


Figure14 : Spectre infrarouge de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé au bain marie.

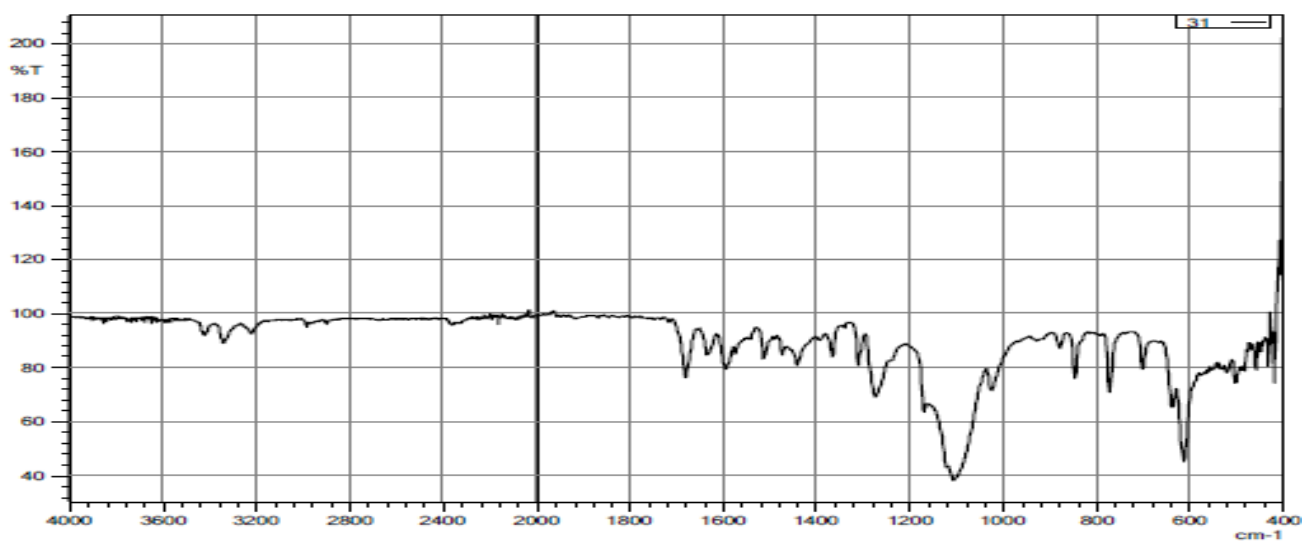


Figure15 : Spectre infrarouge de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé sur plaque chauffante.

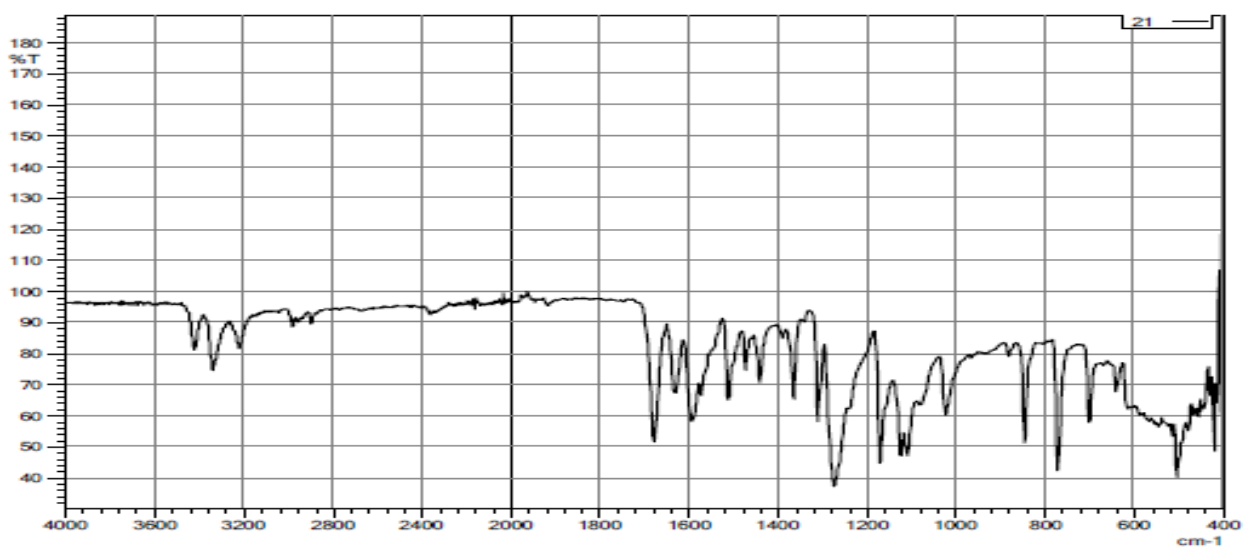


Figure 16 : Spectre d'absorption de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé au bain de sable.

Après comparaison des différents spectres obtenus, on remarque que les pics caractéristiques des différentes fonctions sont retrouvés et sont représentés dans le tableau suivant :

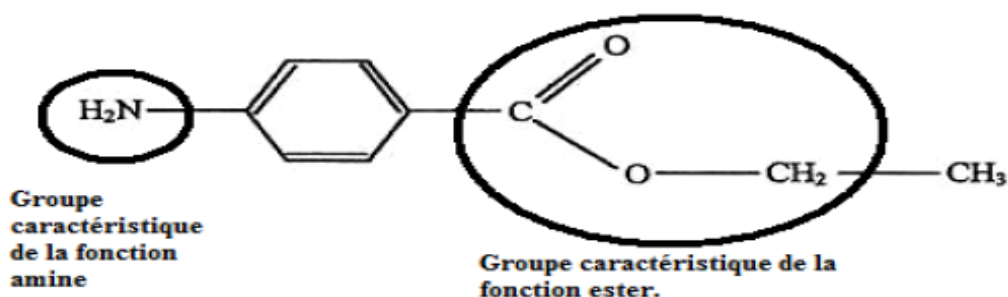


Tableau14 :Pics d'absorption des différentes fonctions dans le domaine d'infrarouge.

Type de liaison et nombre d'onde.	Elongation (N-H)	Elongation (C=C) aromatique	Elongation (C-N)	Elongation (C-O)	Elongation (C=O)
4-aminobenzoate d'éthyle Synthétisée sur plaque chauffante (cm-1)	1650	1600	1250	1150	1700
4-aminobenzoate d'éthyle Synthétisée au bain-marie (cm-1)	1650	1600	1250	1190	1700
4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée au bain de sable (cm-1)	1650	1600	1250	1190	1700

2.3.2.2. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

La spectroscopie UV-Visible apporte peu d'information structurale comparativement à la spectroscopie IR ou RMN mais beaucoup d'information en analyse quantitative.

L'examen des spectres peut nous renseigner essentiellement sur l'existence d'insaturation et permet de détecter le système conjugué.

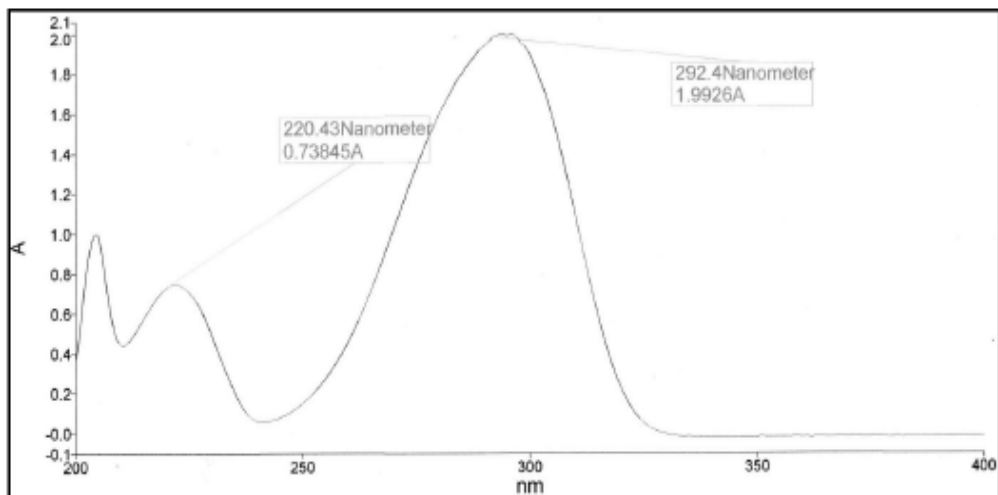


Figure 17 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la 4-aminobenzoate d'éthyle
Obtenu par chauffagesur plaque chauffante.

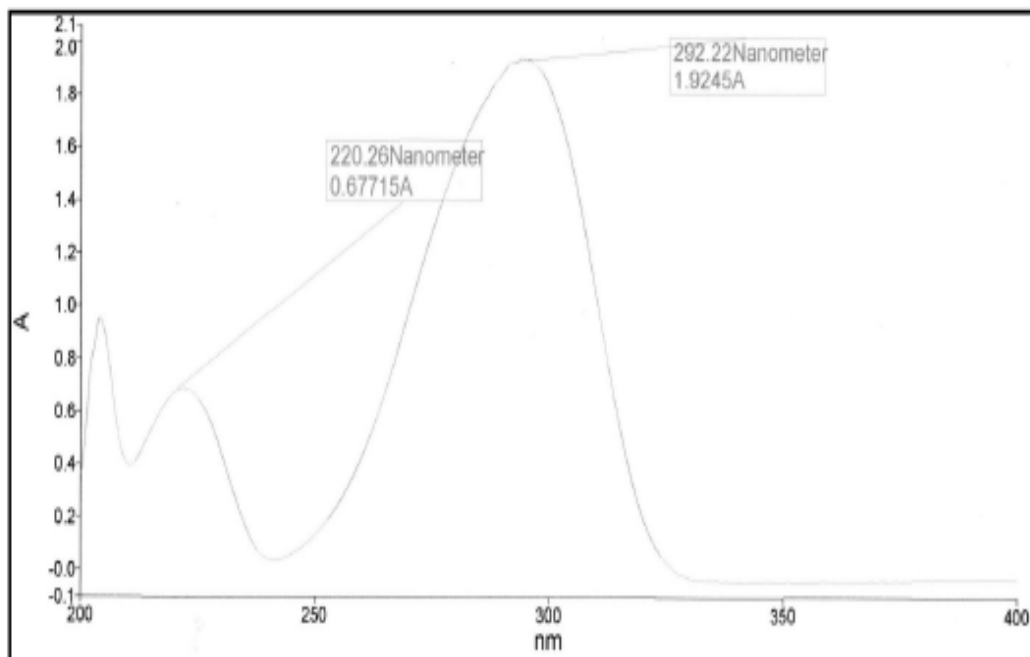


Figure 18 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de la 4-aminobenzoate d'éthyle
obtenu par chauffage au bain marie.

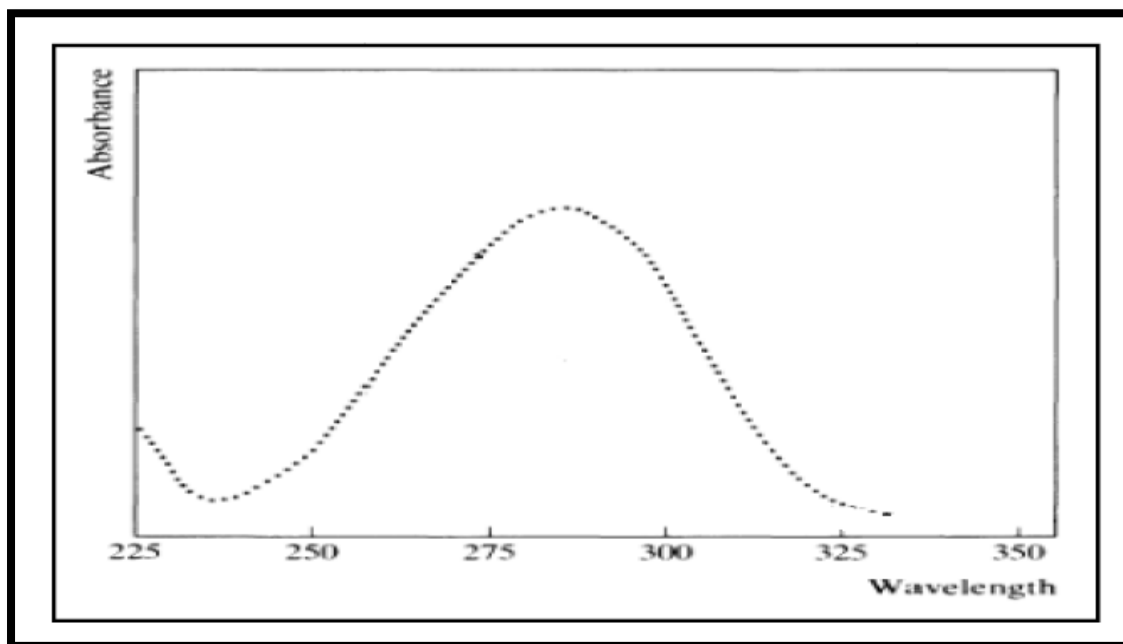


Figure 19 : Spectre d'absorption dans l'UV-VIS de référence de la 4-aminobenzoate d'éthyle selon la pharmacopée européenne.

Résultats :

Le maximum de l'absorption dans l'UV à $\lambda = 210$ et 292 caractéristique typique de la molécule.

$\lambda = 250$ correspond à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du cycles aromatique substituée.

$\lambda = 210$ correspond probablement à une transition $n \rightarrow \delta^*$ dû au doublé d'oxygène.

Donc, les résultats sont conformes aux données de la Pharmacopée européenne.

4.3. Caractérisation par des réactions colorimétriques

4.3.1. Réactions d'orientation vers la fonction amine primaire aromatique : Réaction de Buchardate

L'action du réactif de Bouchardât sur une fonction amine conduit à la formation d'un précipité de périures brun- chocolat. Ce qui confirme la présence d'une amine sur le produit synthétisé

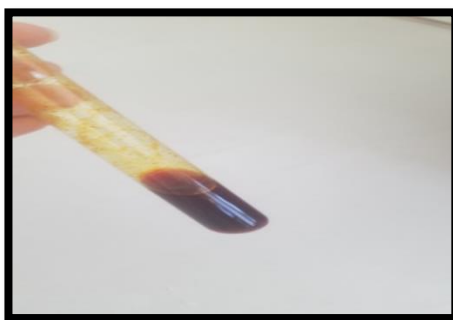


Figure 20: Réaction de la Benzocaïne avec le réactif de Bouchardât.

4.3.2. Réactions propres aux amines primaires:

L'action de l'aldéhyde formique sur un composé conduit à la formation d'un précipité blanc qui est un dérivé méthylénique et ceci est propre aux amines primaires.



Figure 21: Apparition d'un précipité blanc.

4.3.3. Réactions des amines aromatiques

C'est une réaction d'orientation vers la classe des amines primaires aromatiques, et elle conduit à la formation d'un précipité rouge orangé.

Dans le tube témoin apparaît une couleur verdâtre tandis que dans celui qui contient la molécule synthétisée un précipité de couleur rouge orangé apparaît.

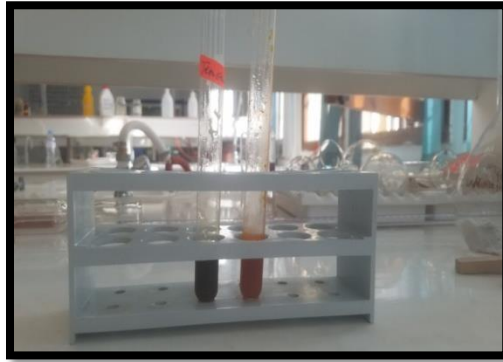


Figure 22:Apparition d'un précipité rouge orangé.

5.Essais.

5.1. Aspect de la solution de la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisée.

a. Test de limpidité :

En comparant la solution de la 4-aminobenzoate d'éthyle avec celle de l'eau et de l'éthanol 96°, on déduit que c'est une solution très limpide comme le montre la **figure 23** :

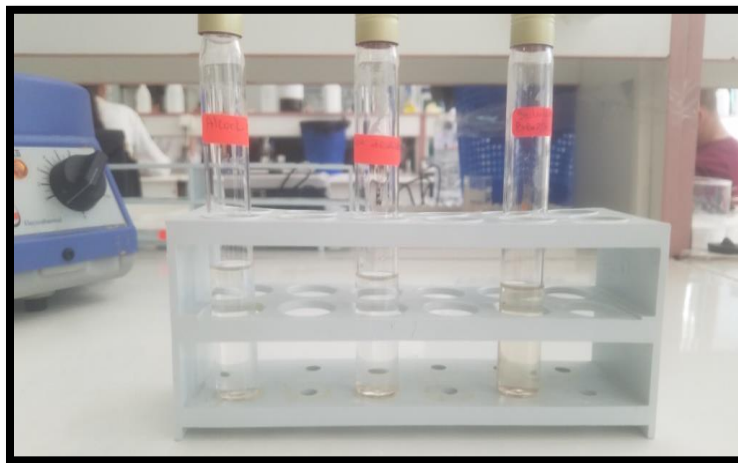


Figure 23 :Résultat du test de limpidité.

b. Degré de coloration

- ❖ Comparaison de la solution de la 4-aminobenzoate d'éthyle avec les différentes solutions témoin préparé

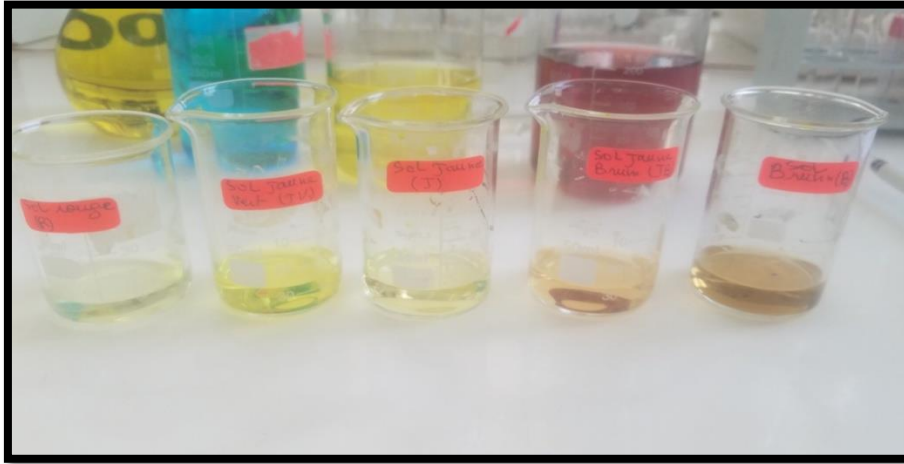


Figure24 : solutions étalons

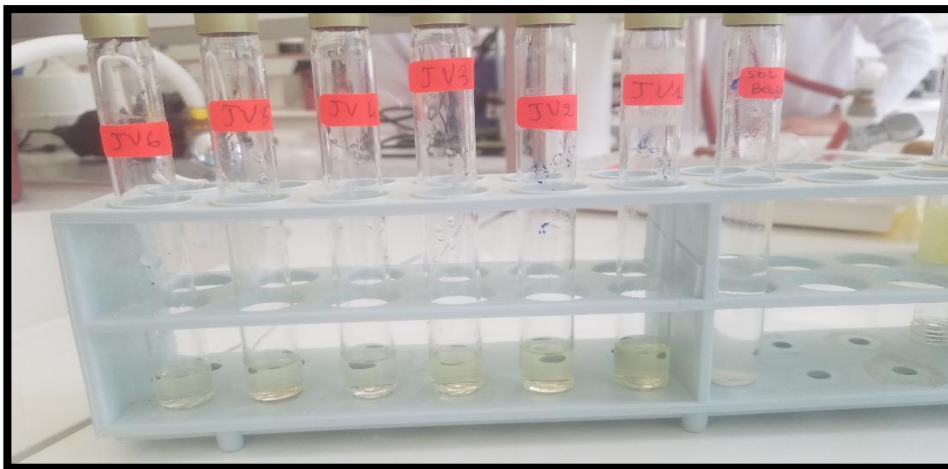


Figure25 : solution Benzocaine et la gamme témoin jaune vert.

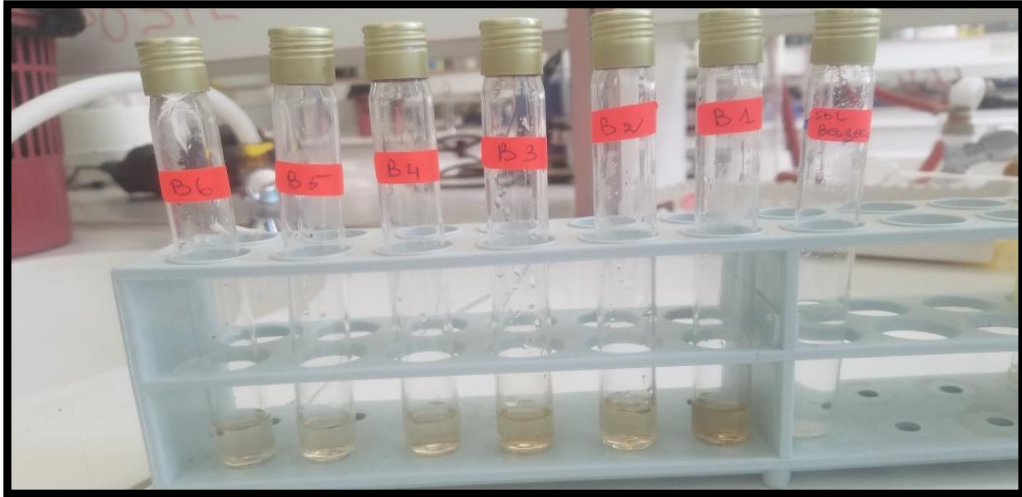


Figure 26 : solution de Benzocaine et la gamme témoin Brun.

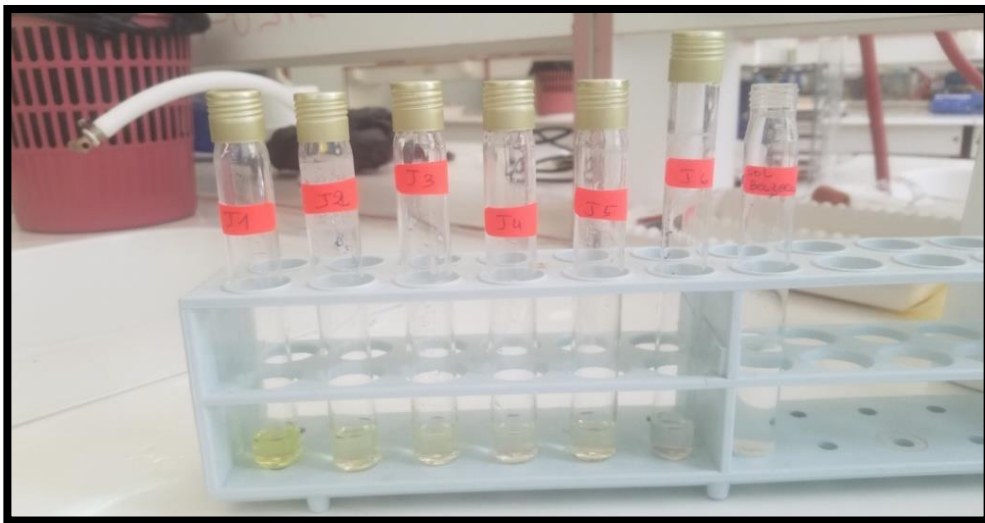


Figure 27 : solution de Benzocaine et la gamme témoin Jaune.

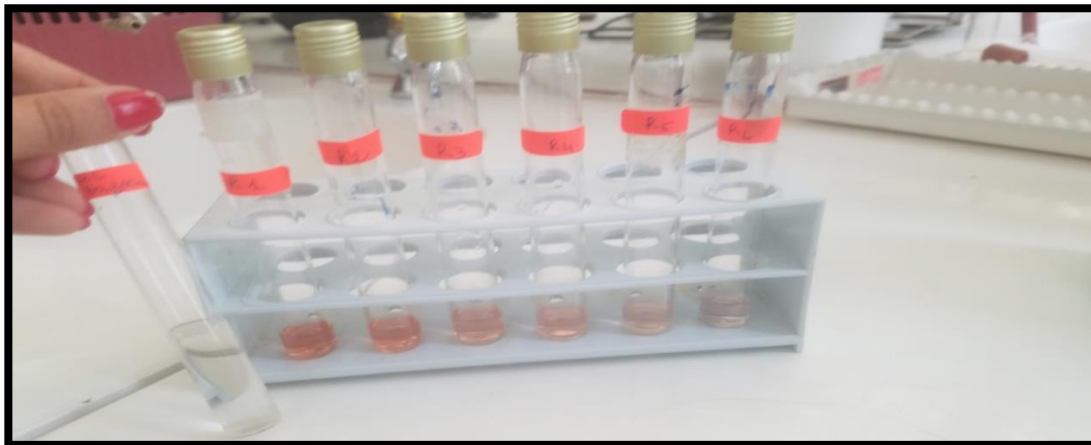


Figure 28 : Solution de Benzocaine et la gamme témoin rouge.

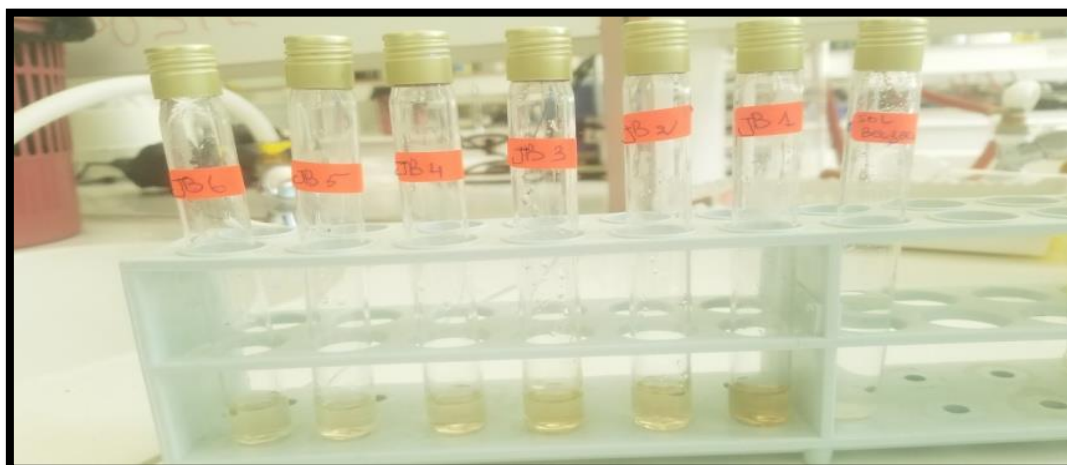


Figure 29 : Solution de la Benzocaine et la gamme témoin Jaune Brun.

Résultat :

Après comparaison de la solution de 4-aminobenzoate d'éthyle préparée avec les différentes gammes de solutions étalon à savoir la brune, la jaune-brune, la jaune, la jaune-verte et la rouge. On conclut que la solution de 4-aminobenzoate d'éthyle est une solution incolore.

5.2. Acidité ou alcalinité

Le volume d'hydroxyde de sodium 0.01M nécessaire pour l'appréciation du virage de l'indicateur coloré est de 0.4 ml n'excédant pas 0.5ml.

Ce résultat est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne.



Figure30 : Essai d'acidité ou alcalinité.

5.3. Perte à la dessiccation :

Pour calculer le pourcentage de la dessiccation, on utilise la formule suivante :

$$T\% = [(m_i - m_f) / m_i] \times 100.$$

m_i : prise d'essai initiale pour la 4-aminobenzoate d'éthyle synthétisé qui est égal à 1.00114g

m_f : prise d'essai après une heure dans le dessiccateur = 0.998g

$$T\% = 0.114 \%$$

D'après la pharmacopée européenne, la perte à la dessiccation doit être inférieure ou égale à 0,5%. Donc le résultat obtenu est conforme aux spécifications de la monographie.



Conclusion Générale

Le travail de fin d'études, m'a permis d'appliquer les connaissances acquises au cours de mon parcours de formation et de toucher à l'ensemble des produits importants du domaine choisi : la partie chimique et le domaine pharmaceutique.

Au terme de ce mémoire, le but que nous nous sommes fixé était l'obtention de la molécule 4-aminobenzoate d'éthyle par synthèse chimique en se basant sur la réaction d'estérification de l'acide para-amino-benzoïque.

En premier lieu, nous avons suivi un protocole de synthèse chimique pour la molécule de Benzocaine. Le meilleur rendement était obtenu avec le chauffage au bain marie.

En second lieu, on s'est intéressés à la caractérisation et l'identification de cette molécule. Comme c'est une matière première pharmaceutique monographiée, on s'est servi des différentes techniques citées dans la Pharmacopée Européenne pour la caractérisation physico-chimique de cette dernière.

Le produit obtenu a subi un contrôle physicochimique à savoir la détermination de ses caractères organoleptiques, l'analyse de ses cristaux au microscope électronique à balayage. L'analyse de sa solubilité dans différents solvants et les résultats obtenus étaient conformes à la monographie en vigueur.

L'identification de la molécule de Benzocaine synthétisée a été effectuée à l'aide des méthodes spectrales à savoir la spectroscopie infrarouge et UV-visible.

Les réactions colorimétriques décrites dans la Pharmacopée ont confirmé la présence d'une amine primaire aromatique.

Les travaux présentés dans ce mémoire émettent de nombreuses perspectives.

Les idées les plus importantes sont présentées ci-dessous :

- Développer des formes galéniques avec la Benzocaine.
- Procéder aux tests pharmacologiques et Toxicologiques.



Liste des annexes

Annexe 01 : Principes des différentes techniques utilisées.

1.Principe du chauffage à reflux

Le chauffage à reflux aussi connu sous le nom de montage à reflux est un montage expérimental dont le but est de chauffer jusqu'à l'ébullition sans perte de matière. Il est couramment utilisé en synthèse. Il permet de chauffer un mélange réactionnel et en accélérer la réaction chimique, la température étant un facteur cinétique.

Le reflux empêche la perte de réactif ou de produit par vaporisation. Dans le vase à réaction souvent un ballon ou un Erlenmeyer, du fait de l'augmentation de la température certaines espèces chimiques de se vaporiser. Ces espèces chimiques montent alors dans le réfrigérant à eau. Dans ce cas de l'eau froide s'écoule en permanence, au contact avec les parois les gaz refroidissent et se liquéfient sous formes de gouttelettes sur les parois et finissent par retomber dans le vase à réaction.

Le chauffage sera assuré soit par un chauffe ballon, un bain-marie, un bain d'huile. La température du bain pourra être contrôlée à l'aide d'un thermomètre .

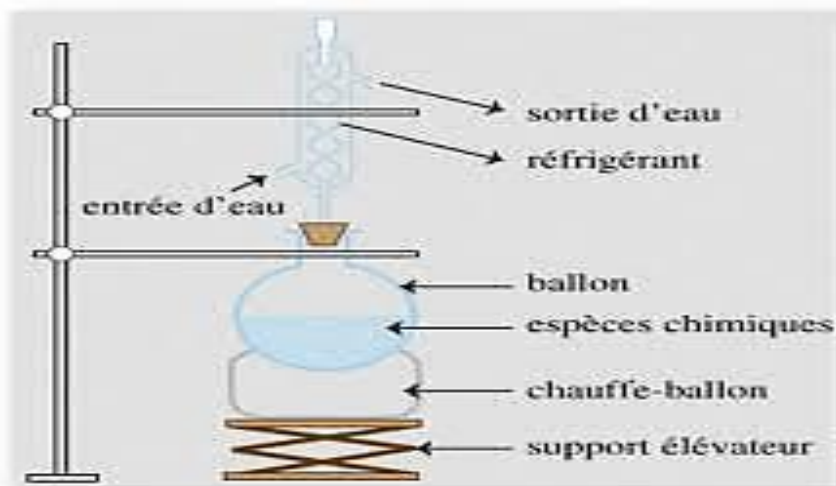


Figure 1 : Montage d'un chauffage à reflux.

Principe de la cristallisation

La cristallisation est le procédé de formation de cristaux solides par précipitation à partir d'une solution, obtenu par une variation des conditions de solubilité du soluté dans le solvant.

Cette technique permet de récupérer ou d'éliminer une substance d'une solution, en contrôlant le niveau de pureté et de rendement.

Le principe de la cristallisation est la sursaturation du soluté, que l'on peut obtenir par évaporation ou par refroidissement. Aux cas où la solubilité dépend dans une mesure négligeable de la température, l'évaporation représente le choix optimal ; si au contraire la solubilité dépend fortement de la température, le choix du refroidissement est plus approprié.

2.Principe du MEB.

Le microscope électronique à balayage permet d'obtenir des images de surfaces de tous les matériaux solides, à des échelles allant de la loupe (x10) à celle du microscopie électronique en transmission (x500.000) ou plus.

L'image MEB est une image reconstituée : une sonde, le faisceau d'électrons, balaye la surface de l'échantillon, un détecteur récupère de manière synchrone un signal induit par cette sonde pour en former une image, cartographie de l'intensité de ce signal.

Le MEB est constitué d'une source d'électrons de lentilles "condenseur" focalise sur un diaphragme. Une deuxième lentille "objectif" refocalise ce faisceau sur l'échantillon en un spot très fin (<15 à 200 Å). Un jeu de bobines de déflexion permet de déplacer le faisceau et donc de balayer l'échantillon. Ceci forme la sonde. Sous l'impact du faisceau d'électrons, il y a essentiellement :

- Rétrodiffusion d'électrons du faisceau incident avec plus ou moins de perte d'énergie;
- Émission d'électrons secondaires de faible énergie, provenant des couches externes des atomes de l'échantillon

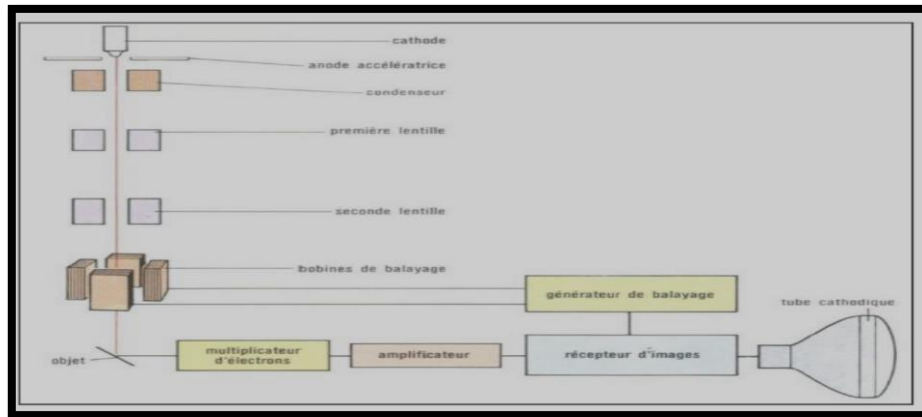


Figure 2 : Schéma récapitulatif du principe de fonctionnement d'un MEB.

3. Principe de la spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. La transition vibrationnelle est également observée lors de la diffusion Raman, qui est une spectroscopie de diffusion inélastique utilisant une radiation monochromatique (laser) pour exciter les électrons d'une liaison chimique. Lors de cette interaction, il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente.

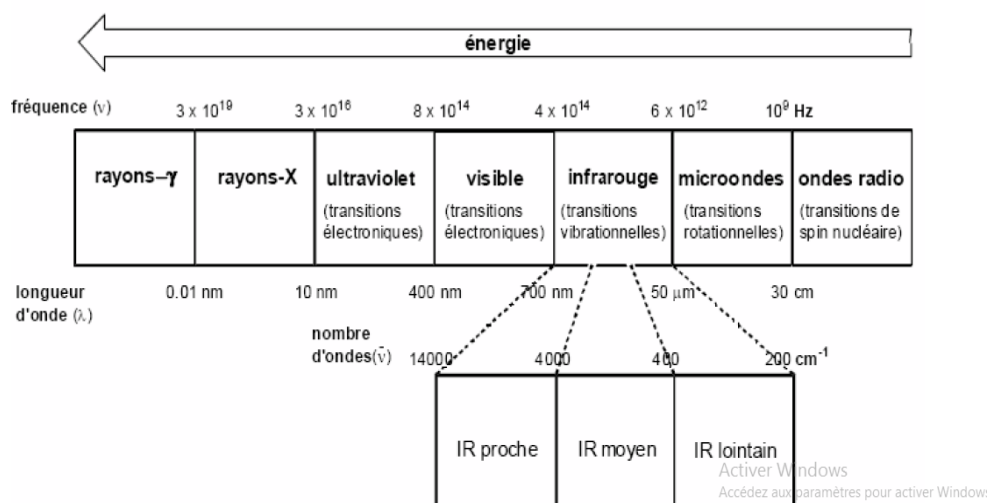


Figure 3 : Spectre électromagnétique.

Principe de la spectroscopie d'absorption dans l'ultra-violet (UV)

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 5 0000 cm^{-1} soit 160 à 665 kJ/mol). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

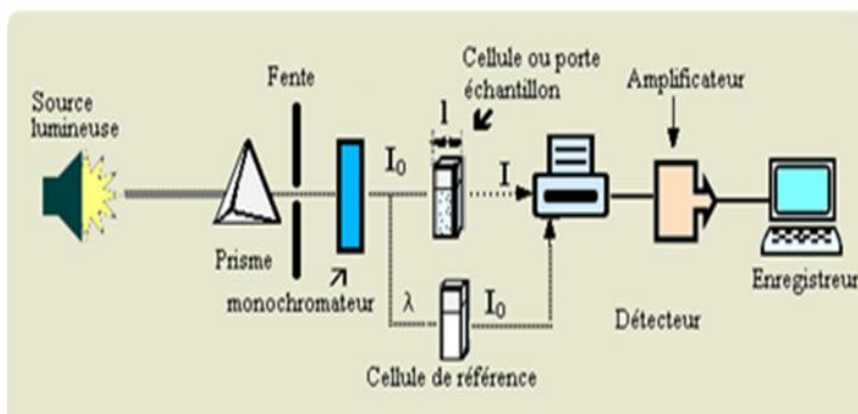


Figure 4 : Schéma du principe de l'appareil UV.

1.6. Principe de la perte à la dessiccation

La dessiccation est un procédé d'élimination de l'eau d'un corps à un stade *poussé*. Il s'agit d'une déshydratation visant à éliminer autant d'eau que possible. Ce phénomène peut être naturel ou forcé.

Annexe 02 : Pharmacopée Européenne.

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Benzocaïne

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorure de benzéthonium dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 50 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆ (2.2.2, Procédé II).

Acidité ou alcalinité. A 25 ml de solution S, ajoutez 0,1 ml de solution de phénolphthaléine R. La solution est incolore. Ajoutez 0,3 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M. La solution est rose. Ajoutez 0,1 ml de solution de rouge de méthyle R et 0,5 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. La solution est rouge orangé.

Bases volatiles et sels de bases volatiles (2.4.1, Procédé B) : au maximum 50 ppm, déterminé sur 0,20 g de chlorure de benzéthonium.

Préparez le témoin avec 0,1 ml de solution à 100 ppm d'ammonium (NH₄) R. Remplacez l'oxyde de magnésium lourd par 2,0 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorure de benzéthonium.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de benzéthonium.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de chlorure de benzéthonium dans de l'eau R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 ml de solution, ajoutez 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium R à 4 g/l, 10,0 ml d'une solution récemment préparée d'iodure de potassium R à 50 g/l et 25 ml de chlorure de méthylène R. Agitez énergiquement, laissez reposer et rejetez la phase inférieure. Agitez la phase supérieure avec 3 fois 10 ml de chlorure de méthylène R et rejetez chaque fois la phase inférieure. A la phase supérieure, ajoutez 40 ml d'acide chlorhydrique R. Laissez refroidir et titrez par l'iodate de potassium 0,05 M jusqu'à quasi-disparition de la coloration brun foncé. Ajoutez 4 ml de chlorure de méthylène R et continuez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la phase inférieure ne soit plus brune. Effectuez un titrage à blanc en utilisant un mélange de 10,0 ml de solution récemment préparée d'iodure de potassium R à 50 g/l, de 20 ml d'eau R et de 40 ml d'acide chlorhydrique R.

1 ml d'iodate de potassium 0,05 M correspond à 44,81 mg de C₉H₁₁NO₂.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

DÉFINITION

4-Aminobenzoate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (2.2.14) : 89 °C à 92 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : benzocaïne SCR.

C. Dans un tube à essai, introduisez environ 50 mg de benzocaïne et 0,2 ml d'une solution de trioxyde de chrome R à 500 g/l. Placez sur l'ouverture du tube un carré de papier filtre imbibé d'un mélange préparé extemporanément avec des volumes égaux d'une solution de nitroprussiate de sodium R à 50 g/l et d'une solution d'hydrate de pipérazine R à 200 g/l. Chauffez à douce ébullition pendant au moins 30 s. Il se développe une coloration bleue sur le papier filtre.

D. Dissolvez environ 50 mg de benzocaïne dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 100 ml avec le même solvant. 2 ml de solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (2.3.1).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 1,0 g de benzocaïne dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,5 g de benzocaïne dans 10 ml d'éthanol à 96 pour cent R neutralisé au préalable en présence de 0,05 ml de solution de phénolphthaléine R. Ajoutez 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R. La solution reste incolore et le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,00 g de benzocaïne.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzocaïne.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (2.5.8) sur 0,400 g de benzocaïne dissous dans un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 50 ml d'eau R.

1 ml de nitrite de sodium 0,1 M correspond à 16,52 mg de C₉H₁₁NO₂.

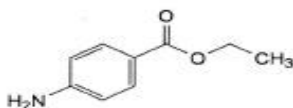
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0011
corrigé 6.0

BENZOCAÏNE

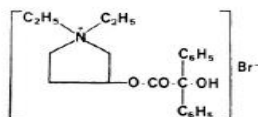
Benzocainum



C₉H₁₁NO₂
[94-09-7]

M, 165,2

382 Analytical and Toxicological Data

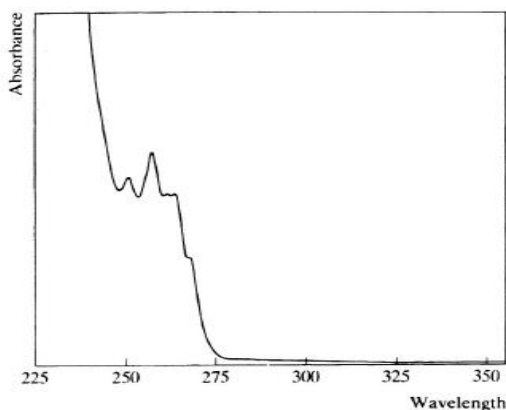


A white crystalline powder. M.p. 203° to 204°.
Soluble in water.

Colour Tests. The following tests are performed on benzilium nitrate (see page 128): Liebermann's Test—brown; Marquis Test—orange → green → blue; Sulphuric Acid—orange.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 03. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—252 nm, 258 nm ($A_1^1 = 11$ a), 264 nm.

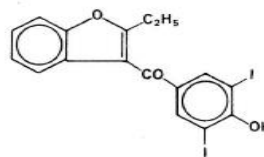


Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1728, 1220, 1190, 1162, 690, 1052 (KBr disk).

Quantification. GAS CHROMATOGRAPHY—MASS SPECTROMETRY. In plasma: sensitivity 5 ng/ml—H. Dahlström *et al.*, *J. Chromat.*, 1980, 183; *Biomed. Appl.*, 9, 511–513.

Dose. 30 to 70 mg daily.

Benziodarone *Anti-anginal Vasodilator*
Proprietary Name. Amplivix
2-Ethylbenzofuran-3-yl 4-hydroxy-3,5-di-iodophenyl ketone
 $C_{17}H_{12}I_2O_3 = 518.1$
CAS—68-90-6

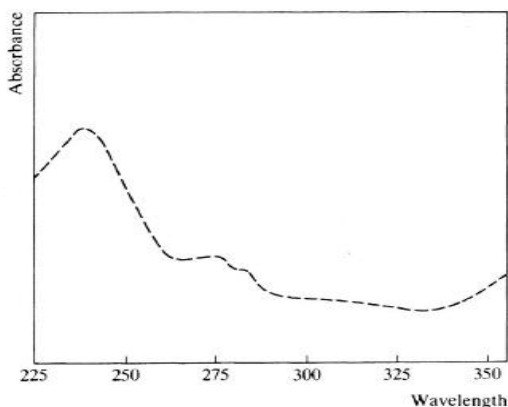


A yellowish powder. M.p. 167°.

Soluble 1 in about 500 of water at 25°, and 1 in about 100 of water at 45°; soluble in acetone and chloroform.

Thin-layer Chromatography. System TD—Rf 62; system TE—Rf 23; system TF—Rf 58.

Ultraviolet Spectrum. Methanol—240 nm ($A_1^1 = 1280$ b), 275 nm, 357 nm.

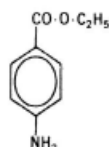


Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1618, 756, 1577, 1135, 1293, 1176 (Nujol mull).

Mass Spectrum. Principal peaks at m/z 518, 173, 264, 519, 373, 376, 520, 249.

Dose. Benziodarone has been given in initial doses of 600 mg daily and maintenance doses of 300 to 400 mg daily.

Benzocaine *Local Anaesthetic*
Synonyms. Anaesthesinum; Anesthamine; Éthoforme; Ethyl Aminobenzoate.
Proprietary Names. Americaine; Anaesthesin. It is an ingredient of AAA, Audicort, Auralgan, Auralgin, Auraltone, Merocaine, Transvasin, Tyrosolven, and Tyrozets.
Ethyl 4-aminobenzoate
 $C_9H_{11}NO_2 = 165.2$
CAS—94-09-7



Colourless crystals or white crystalline powder. M.p. 88° to 92°. Soluble 1 in 2500 of water, 1 in 8 of ethanol, 1 in 2 of chloroform, and 1 in 4 of ether; soluble in dilute acids.

Dissociation Constant. pK_a 2.8 (25°).

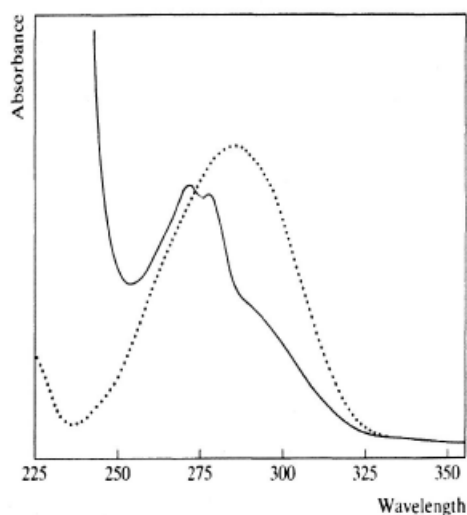
Colour Test. Diazotisation—red.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 67; system TB—Rf 06; system TC—Rf 57; system TD—Rf 56; system TE—Rf 77; system TF—Rf 62; system TL—Rf 66. (Ninhydrin spray, positive; acidified potassium permanganate solution, positive; Van Urk reagent, bright yellow.)

Gas Chromatography. System GA—benzocaine RI 1555, 4-aminobenzoic acid RI 1547; system GF—RI 2100.

High Pressure Liquid Chromatography. System HA—k' 0.1; system HQ—k' 20.06; system HR—k' 1.61.

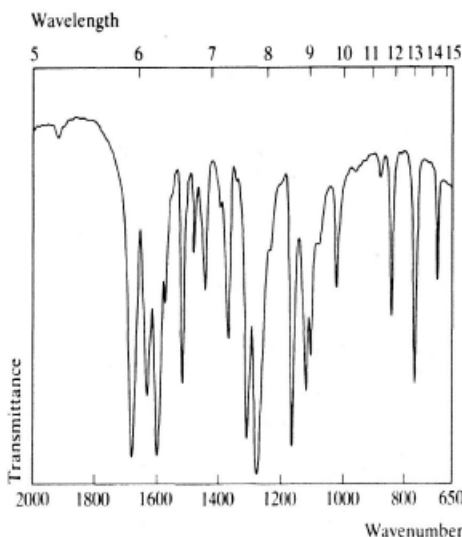
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—272 nm (A₁¹ = 90 c), 278 nm; aqueous alkali—285 nm (A₁¹ = 930 a); ethanol—293 nm (A₁¹ = 1238 a).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1280, 1680, 1598, 1170, 1315, 1634 (KBr disk).

Mass Spectrum. Principal peaks at m/z 120, 165, 92, 65, 137, 39, 121, 93; 4-aminobenzoic acid 137, 120, 92, 65, 39, 138, 121, 63.

Disposition in the Body. Benzocaine is metabolised by hydrolysis to 4-aminobenzoic acid. At the concentrations normally used (2 to 10%) it is comparatively non-irritant and non-toxic, having only about one-tenth the toxicity of cocaine. The maximum safe amount for topical use is 5000 mg (25 ml of a 20% w/v solution).



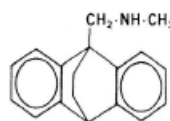
Benzocetamine

Tranquilliser

N - (9,10 - Dihydro - 9,10 - ethanoanthracen - 9 - ylmethyl)-methylamine

C₁₈H₁₉N = 249.4

CAS—17243-39-9



Benzocetamine Hydrochloride

Proprietary Name. Tacitin(e)

C₁₈H₁₉N.HCl = 285.8

CAS—10085-81-1

A white crystalline powder. M.p. about 315°, with decomposition.

Soluble in water, ethanol, and chloroform; sparingly soluble in acetone and ether.

Colour Tests. Mandelin's Test—blue-green; Marquis Test—red-violet.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 59; system TB—Rf 57; system TC—Rf 52. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Gas Chromatography. System GA—RI 2082; system GF—RI 2445.

High Pressure Liquid Chromatography. System HA—k' 1.7.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—264 nm, 271 nm (A₁¹ = 57 a). (See below)

- [1] Baumann J, Desmoulets J.M. 1979. L'anesthésie. 1^{er} éd. Paris.
- [2] Sébastien FAURE. Actualités pharmaceutiques. 2015, 2015, p. 53.
- [3] Denson DD, Mazoit JX. Acute pain mechanisms and management. In: Physiology and pharmacology of local anesthetics. Sinatara RS, 1992, pp. 124–39.
- [4] Nöbert R, Holger T. Atlas de poche d'Anesthésie. Médecine-Science Flammarion 2009;2018.
- [5] Gordh T. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. 1949. Anesthesiology 2010; 113:1433–1437.
- [6] Poulin B. PHARMACOLOGIE DES ANESTHÉSISQUES LOCAUX. 2002.
- [7] Y. COHEN, C. JACQUOT. ABREGES Pharmacologie. 6^{ème} édition. ELSEVIER MASSON, 2008
- [8] Pr J. Taoufik. Précis de chimie thérapeutique. Médika, 2007.
- [9] C. Loichot, M. Grima. Introduction à la pharmacocinétique – passages transmembranaires, http://udsmmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie (2004).
- [10] Michel VAUBOURDOULE. Médicaments Pharmacie – Biologie. 3^{ème} édition. Le Moniteur INTERNAT, 2007.
- [11] Beloeil H, Mazoit J.X. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.
- [12] Lejam JJ, de la Houssaye JE, Brugada J et al. Etude in vitro sur les mécanismes de la dépression induite par la bupivacaine de la contractilité myocardique. Anesth Analg 1989 ;69 :732-5.
- [13] Chazotte B, Van Der Kooij G. Plusieurs sites d'inhibition du transport d'électrons mitochondriaux par les anesthésiques locaux. Biochim Biophys Acta 1981.
- [14] Dabadie P, Bendriss P, Erny P, Mazat JP. Effets de complants des anesthésiques locaux sur les mitochondries hépatiques de rat. FEBS Lett 1987;226:77-82.
- [15] Garlid KD, Naka Shima RA. Etude sur le mécanisme de découplage par les anesthésiques locaux amine. Preuve du transport de protons mitochondrial médié par des paires d'ions lipophile. J Biol Chem 1983 ;258 :7974-80.
- [16] Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, et al. (eds). Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia. 4th ed. Ames, Iowa: Blackwell Pub, 2007.
- [17] Courtney KR. Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA. J Pharmacol Exp Ther 1975;195: 225–236.
- [18] Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 1986; 58: 701–716.

- [19] André Muller, Pierre Gauthier-Lafaye, Elisabeth Gaertner. Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur. 4^{ème} édition. Elsevier Masson.
- [20] Marc TALBERT, Gérard WILLOQUET, Roselyne GERVAIS. Pharmacoclinique. 8^{ème} édition. LeMoniteur INTERNAT, 2009.
- [21] Laik SA. Benzocaine. In: Florey K. Analytical Profiles of Drugs Substances. New York: ACADEMIC PRESS; 1983. p. 74-100.
- [22] Pharmacopée Européenne 2008 6^e édition 6.0 Tome 2.
- [23] Vidal 2015
- [24] Reimer L. Scanning Electron Microscopy: Physics of Image Formation and Microanalysis. 2^e éd. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1998.
- [25] Anjam K. SCANNING ELECTRON: MICROSCOPE OPTICS AND SPECTROMETERS. Singapore: World scientific publishing Co. Ptc. Ltd; 2011.
- [26] Pharmacopée Européenne 2008 6^e édition 6.0 Tome 1.
- [27] HOCINE S, Méthodes d'analyse spectroscopiques UV-visibles Infrarouge RMN Masse RPE.
- [28] R.Nicolas, chimie organique ,Généralités, Etude des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, 2^{ème} édition. Bruxelles, 2011.
- [29] Gherib. Pratique de chimie organique pharmaceutique; 1983.

Résumé

Le présent travail porte sur la synthèse chimique d'un anesthésique local à savoir la BENZOCAINE (4-aminobenzoate d'éthyle) par le procédé d'estérification en une seule étape du PABA, et ceci avec différentes techniques de chauffage. Ensuite, la caractérisation physicochimique et l'identification de cette molécule en adoptant une série de tests et de réactions décrites dans la Pharmacopée Européenne.

Les résultats obtenus montrent que la Benzocaïne synthétisée répondait aux exigences de la Pharmacopée Européenne, et les résultats étaient satisfaisants.

Mots clés : Benzocaïne, anesthésique, PABA, synthèse, identification.

Abstract

The present work is about chemical synthesis of local anesthetic by the esterification process of PABA, and this with different heating techniques. Then, the physicochemical characterization and identification of this molecule by adopting a series of tests and reactions described in the European Pharmacopoeia.

The results obtained show that the synthesized Benzocaine met the requirements of the European Pharmacopoeia and the result satisfactory.

Key words: Benzocaïne, anesthetic, synthesis, identification.

المخلص

يركز هذا العمل على التركيب الكيميائي لمخدر موضعي يسمى بنزوكاين (إيثيل 4-أمينوبنزوات) من خلال عملية الأسترة أحادية الخطوة وذلك باستخدام تقنيات تسخين مختلفة. ثم يتم توصيف وتحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذا الجزيء من خلال اعتماد سلسلة من الاختبارات والتفاعلات الموصوفة في دستور الأدوية الأوروبي. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن البنزوكاين المركب يفي بمتطلبات دستور الأدوية الأوروبي، وكانت النتائج مرضية.

الكلمات المفتاحية: بنزوكاين ، مخدر ، التوليف، تحديد.