

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)

Intitulé :

## Synthèse D'un Anesthésique Local

### « La Benzocaine »

Date de soutenance : ...../ 06/ 2022

Présenté par :

BOUAMAMADalila

Devant le jury

:

Président :

Pr. Kacem- Chaouche N.

Prof.SNVi / UFMC1.

Promotrice :

Dr. BouchedjaD. N.

M.C.A INATAA / UFMC1.

Examinatrice :

Dr. Benchiheub M.

M.C.B SNVi / UFMC1.

Maitre de stage :

Pr. Belmahi A.

Prof. Fac Medecine/ USBC3.

Année Universitaire 2021 - 2022

# REMERCIEMENT

## Remerciements

*Je rends grâce à dieu, l'Omniscient, L'Omnipotent, L'Omniprésent, qui m'a comblée de tous ses bienfaits et m'a donné la force, la santé, le savoir, la capacité et l'assiduité et que par sa volanté, j'ai pu réaliser mon mémoire !*

*Chère et respectée Dr. **Bouchedja. Naila**, qu'il me soit permis d'entamer ces quelques lignes afin d'exprimer ma reconnaissance envers vous, vous qui avez été toujours à mes côtés, bien intentionnée envers moi, affable, brave, courtoise et méritoire.*

*Je ne puis oublier vos encouragements comme vous n'avez jamais cessé de m'équiller patiemment ! ce serait de l'ingratitude de tarir d'éloges à votre égard !*

*Je tiens occasionnellement à formuler mes vœux les plus sincères pour votre chérubin "Nazim" et que le Seigneur, vous le garde !*

*J'exprime mes vifs remerciements au chef du département de biologie appliquée : Pr. **KACEM CHAOUCHE. N.**, qui m'a orientée sur le Bon chemin et la spécialité adéquate ; il m'a toujours encouragée avec ces précieux conseils, sans oublier sa compagne en l'occurrence Dr. **BENAISSA. A** qui m'a beaucoup soutenue dans un moment où j'avais vraiment besoin d'une aide salvatrice.*

*Je m'incline devant le savoir de monsieur Professeur **BELMAHI** et je ne puis oublier ce qu'il a fait pour moi !*

*Mes remerciements s'adressent particulièrement à toute la famille : **BENDJELLOUL** et surtout à feus **BABASIDI** et **MAMAAZIZA** et **KHALOU** et son adorable épouse Dr. **BENDJELLOUL. M.***

*Je voudrais exprimer ma profonde gratitude également à toute la famille **BOUAMAMA** et surtout à mon adorable tante la poétesse ; Dr. **BOUAMAMA. Y** (que dieu la bénisse) ainsi qu'aux familles **BEN JAOUAHDOU**, **BELEBJAOUI**, **BELBACHA**, **BENAISSA**, **BOUREZGUE**, **BENACHOUR**, **RODEZLI**, **BENOUADFEL**, **BOUCHIBA**, **BENKARA**, **BELHADJ**, **BOUMAAZA**, **KECHID.D**, **BENKALIA***

*Je tiens à remercier Pr. **SAIDI. A***

*Pr. **SIFI. Y***

*Pr. **BOUMAARAF***

*Sans omettre de rendre hommage aux Dr. **KOULOUGHLI**;*

*Dr. **HADJIT**;*

*Dr. **SAMRA***

*Dr. **BOURSSASSE**.*

*Mes vifs remerciements s'adressent également à tous mes professeurs pour leur générosité : la grande patience et la qualité d'enseignement ; dont ils ont su faire preuve malgré leur charges académiques et professionnelles.*

*Je tiens à remercier Dr : **CHENTLI A** qui m'a beaucoup aimée et aidé pendant mon processus d'étude, Dr. **BENHAMDI, A** Dr. **AZZOUZ, S.** Dr. **MESOUDI, S** et surtout mon exemplaire tonton **FRIMECH, A.***

*J'adresse aussi mes vifs remerciements aux membres des jurys pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.*

# Dédicaces

## *Dédicaces*

*C'est Avec une profonde gratitude et mots sincères, Je dédie ce travail de fin d'étude à :*

### *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :*

*Quoi que je fasse, quoi que Je dise. Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et mon dévouement envers toi, ton affection, ta bienveillance, ta bravoure, ton infinie bonté, ton soutien et ton intention ont été pour moi un souverain remède et une source intarissable qui m'ont donné la force et la résolution, c'est pourquoi j'ai pu et j'ai su escamoter toutes les difficultés et les méandres de la vie.*

*Maman, que ce travail soit l'exaucement de tes vœux, tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices ;*

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

*Puisse Dieu t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

### *À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE :*

*Ce modeste travail est également dédié à mon défunt père, qui m'a laissée trop tôt, j'espère que, du monde qui est le sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille qui a toujours prié pour le Salut de son âme, Puisse Dieu, le tout Puissant, lui accorder sa sainte miséricorde, et l'accueillir dans son vaste paradis.*

*À mon adorable Dr. **ALLAOUA AMINA**, je tiens à travers ces quelques et modestes mots vous exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi, ce fut un honneur pour moi de vous avoir connue. Votre intention à mon égard m'a été bénéfique, je vous remercie encore et que Dieu vous donne un présent (bébé) aussi bon/bonne que vous.*

Liste des Abreviations :

Liste des Figures :

Liste des Tableaux :

<b>Introduction :</b> .....	<b>01</b>
<b>Recherche Bibliographique</b>	
<b>CHAPITRE I : ANESTHESIQUES LOCAUX..</b>	
<b>I.1.Generalites :</b> .....	<b>05</b>
<b>I.1.1. Historique de L'anesthesie :</b> .....	<b>05</b>
<b>I.1.2. Definition de L'anesthesie :</b> .....	<b>06</b>
<b>I.1.3.Types D'anesthesie :</b> .....	<b>06</b>
I.1.3.1. Anesthésie générale : .....	06
I.1.3.2. Anesthésie locorégionale : .....	06
I.1.3.3. La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale : .....	07
<b>I.2. Definition Des Anesthesiques Locaux :</b> .....	<b>07</b>
<b>I.3. Structure Chimique Et Classification Des Anesthesiques Locaux :</b> .....	<b>07</b>
<b>I.3.1. Structure chimique :</b> .....	<b>07</b>
<b>I.3.2. Classification :</b> .....	<b>08</b>
<b>I.4. Relation Structure Activite :</b> .....	<b>09</b>
<b>I.4.1. Cycle aromatique:</b> .....	<b>09</b>
<b>I.4.2. Liaison intermédiaire:</b> .....	<b>09</b>
<b>I.4.3. Chaîne intermédiaire:</b> .....	<b>10</b>
<b>I.4.4. Groupe amine:</b> .....	<b>10</b>
<b>I.4.5. Isomérie:</b> .....	<b>10</b>
<b>I.5. Mecanisme d'action des Anesthesiques Locaux:</b> .....	<b>10</b>
<b>CHAPITRE II : ÉTUDE DE LA BENZOCAÏNE.</b>	
<b>II.1. Historique :</b> .....	<b>13</b>
<b>II.2. Donnees Chimiques :</b> .....	<b>13</b>
<b>II.2.1. Formule :</b> .....	<b>13</b>
<b>II.2.2. Nomenclature et ensemble de dénominations :</b> .....	<b>13</b>
<b>II.2.3. Synthèse chimique :</b> .....	<b>14</b>
II.2.3.1. Procédés de synthèse : .....	14
II.2.3.2. Mécanisme réactionnel : .....	14
II.2.3.3. Procédés de purification : .....	15
II.2.4. Caractères : .....	15

---

II.2.4.1. Caractère physique :	15
II.2.4.2. Caractères spectroscopiques :	15
II.2.4.2.1. Spectroscopie dans l'Ultraviolet (UV):	16
II.2.4.2.2. Spectroscopie dans l'Infrarouge (IR):	16
II.2.4.3. Caractères colorimétriques.:	17
<b>II. 3. Données Pharmacologiques :</b>	<b>17</b>
II.3.1. Pharmacocinétique :	17
Définition de la Pharmacopée :	17
II.3.1.1. Absorption :	18
II.3.1.2. Distribution :	18
II.3.1.3. Métabolisme :	19
II.3.1.4. Elimination :	19
<b>II.3.2. Pharmacodynamique :</b>	<b>19</b>
<b>II. 4. Données Cliniques :</b>	<b>20</b>
<b>II.4.1. Indications :</b>	<b>20</b>
<b>II.4.2. Contre-indications :</b>	<b>20</b>
<b>II.4.3. Posologie :</b>	<b>20</b>
<b>II.4.4. Interactions médicamenteuses :</b>	<b>21</b>
<b>II.4.5. Effets secondaires :</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>I. Objectif ::</b>	<b>23</b>
<b>II. Matériel et méthode :</b>	<b>24</b>
<b>1. Synthèse de la benzocaïne :</b>	<b>24</b>
a. Matériels :	24
b. Méthodes :	25
<b>2. Contrôle analytique :</b>	<b>29</b>
2.1. Aspect :	29
2.2. Mesure du point de fusion :	29
a. Principe :	29
b. Matériels :	29
c. Méthode :	30
2.3. Solubilité :	31
2.4. Essais :	31
a. La benzocaïne :	31
2.5. Chromatographie sur couche mince (CCM):	32

---

a. Principe :	32
b. Méthode :	33
2.6. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR) :	34
a. Principe :	34
b. Matériel :	36
c. Méthode :	38
2.7. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible :	38
a. Principe :	38
b. Matériel :	40
c. Méthode :	40
<b>III. Résultats et discussion :</b>	<b>43</b>
1. Calcul du rendement de la synthèse :	43
2. Identification du produit synthétisé :	43
a. Aspect :	43
b. Point de fusion :	43
c. Solubilité :	44
d. Les essais :	44
e. Détermination de la pureté de la matière première test des substances apparentées :	45
f. Spectroscopie Infrarouge (IR) :	46
g. Spectroscopie UV-Visible :	49
<b>IV. DISCUSSION :</b>	<b>49</b>
<i>Conclusion :</i>	<b>52</b>
<i>Bibliographie :</i>	<b>54</b>
<i>Annexes</i>	
Resumé	
Abstract	
ملخص	

**ADP:** Adénosine diphosphate

**AL :** Anesthésique local

**ATC Code :** AnatomicTherapeuticalChemical Classification System

**ATPase :** Adénosine triphosphatases

**CAS:** Code d'identification des produits

**CCM:** Chromatographie sur couche mince

**Cyp 450 :** Cytochrome P450.

**DCF:** Dénomination Commune Française

**DCI:** Dénomination Commune Internationale.

**DM :** Distance maximale

**DO:** Densité optique.

**HPLC:** Chromatographie liquide haute performance .

**IR :** Infra Rouge

**IUPAC :**International Union of Pure and Applied Chemistry

**p.a.b:** Acide para-aminobenzoïque

**PA:** Potentiel d'action

**pKa :** Constante d'acidité

**pH:** Potentiel hydrogen

**PM :** Poids Moyen

**Pi:** Phosphate

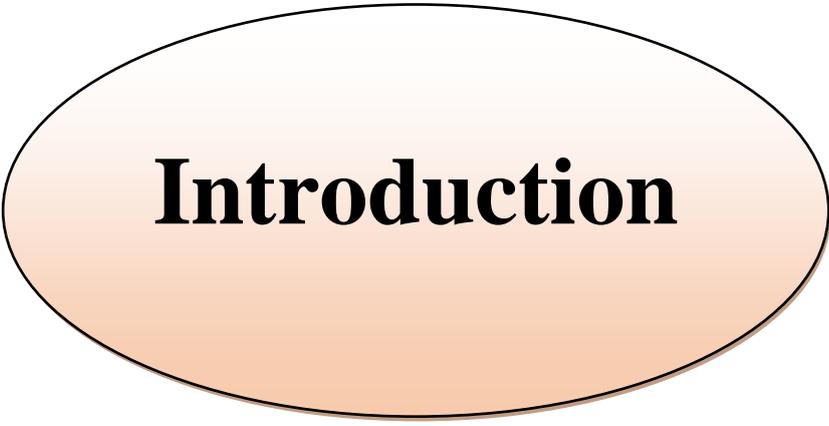
**RF:** Rapport Frontal

**UV :** Ultraviolet

---

<b>Figure 1. Développement des anesthésiques locaux</b> .....	<b>5</b>
<b>Figure 2. Structure des anesthésiques locaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Figure 3 .Les deux grandes classes d'Anesthésique locaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Figure 4.Action des AL sur les canaux sodiques</b> .....	<b>11</b>
<b>Figure 5.Pénétration intracellulaire de l'anesthésique local</b> .....	<b>11</b>
<b>Figure 6.structure chimique de la benzocaïne (2D).</b> .....	<b>13</b>
<b>Figure7 .la conformation en (3D)de la benzocaïne</b> .....	<b>13</b>
<b>Figure 8. spectre UV de la benzocaïne</b> .....	<b>16</b>
<b>Figure 9. spectre IR de la benzocaïne</b> .....	<b>16</b>
<b>Figure 10.Réaction d'estérification de l'acide para-aminobenzoïque.</b> .....	<b>26</b>
<b>Figure 11.Séparation de la benzocaïne.</b> .....	<b>27</b>
<b>Figure 12. Purification de la benzocaïne</b> .....	<b>28</b>
<b>Figure 13. Le banc Kolfer</b> .....	<b>29</b>
<b>Figure 14. Chromatographie sur couche mince.</b> .....	<b>34</b>
<b>Figure 15. Représentation du spectre Infra-rouge.</b> .....	<b>35</b>
<b>Figure 16. Types de vibrations moléculaires</b> .....	<b>35</b>
<b>Figure 17. Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier</b> .....	<b>37</b>
<b>Figure 18. Principe du spectrophotomètre UV-Visible</b> .....	<b>39</b>
<b>Figure 19. Cercle chromatique avec les longueurs d'ondes</b> .....	<b>39</b>
<b>Figure 20. Spectrophotomètre UV-Visible à barrettes de diodes connecté à un ordinateur</b> .....	<b>41</b>
<b>Figure 21. Aspect de la Benzocaïne</b> .....	<b>43</b>
<b>Figure 22. Point de fusion de la Benzocaïne</b> .....	<b>43</b>
<b>Figure 23. Les tests de solubilité de la Benzocaïne.</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 24. Aspect de la solution de Benzocaïne</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 25. Résultat du test à l'iodure de potassium.</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 26. Résultat du test à l'acide acétique.</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 27. Résultat de la réaction des amines primaires aromatiques de la benzocaïne</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 28. Résultat de la CCM de la benzocaïne</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 29. Résultat de l'IR de la benzocaïne1.</b> .....	<b>48</b>
<b>Figure 30. Spectres UV de la benzocaïne synthétisée</b> .....	<b>49</b>

<b>Tableau1: Classification d'activité des principaux anesthésiques locaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Tableau 2: Solubilité de la benzocaïne à 20°C</b> .....	<b>15</b>
<b>Tableau 3: Les fréquences de bande fondamentales de la benzocaïne</b> .....	<b>16</b>
<b>Tableau 4: Verrerie et dispositifs de la synthèse et de la purification de la benzocaïne</b> .....	<b>24</b>
<b>Tableau 5: Réactifs de la synthèse et de la purification de la Benzocaïne</b> . .....	<b>25</b>
<b>Tableau 6: Tableau d'avancement de la réaction d'estérification de l'acide para-aminobenzoïque par l'éthanol</b> .....	<b>28</b>
<b>Tableau 7: Rendement de la première étape (synthèse de la benzocaïne)</b> .....	<b>43</b>
<b>Tableau 8: Fréquence IR et bande caractéristique de la benzocaïne 1 et 2 :synthétisées</b> .....	<b>47</b>



# **Introduction**

L'anesthésie est définie par la perte locale ou générale de la sensibilité à la douleur produite par un agent anesthésique. Elle permet de réaliser des interventions chirurgicales dans les meilleures conditions de confort et de sécurité pour le patient.

Parmi les anesthésiques locaux utilisées, on trouve la benzocaïne qui l'une des molécules plus anciennes.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées (**USP, 2009 ; Barbereau, 2006**). Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler (**FSSAPS, 2007**).

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné

Le présent mémoire comporte deux grandes parties :

La première est une récolte de données bibliographiques traitant les anesthésiques locaux en général et une étude de la benzocaïne d'un point de vue chimique, pharmacologique, clinique, et pharmaceutique.

La seconde partie est une étude expérimentale comportant deux grandes lignes dans lesquelles on a réalisés :

- Synthèse de la benzocaïne par estérification de l'acide para aminobenzoïque par l'éthanol en milieu acide.
- L'identification et la caractérisation du produit synthétisé.

« Je vous souhaite une bonne lecture !!! »

# *Revue Bibliographique*





# *Chapitre I : Anesthésiques locaux.*



## **I.1.GENERALITES**

### **I.1.1. HISTORIQUE DE L'ANESTHESIE**

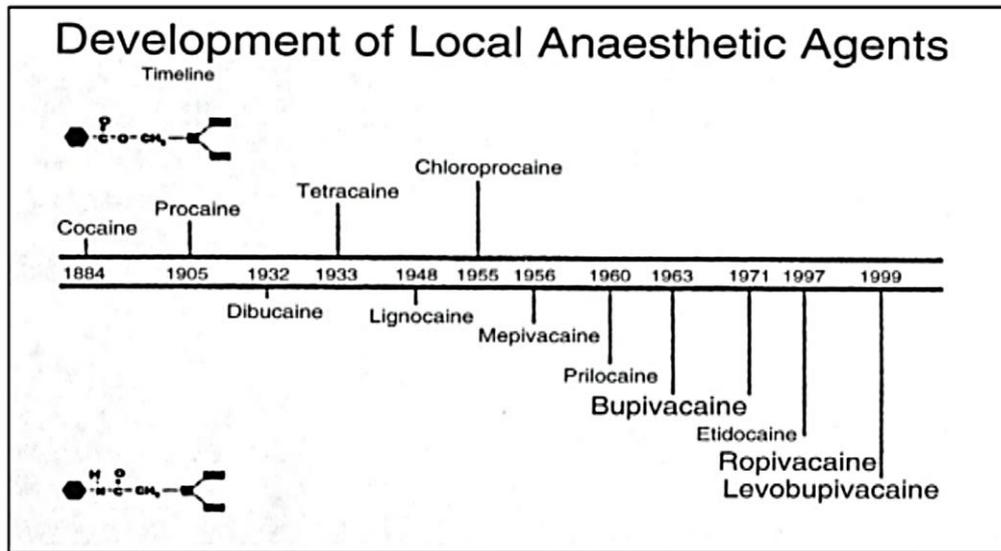
La découverte de l'anesthésie générale est attribuée classiquement à CRAWFORD WILLAM LONG médecin à Jefferson en Géorgie en 1842 qui reconnaît les propriétés enivrantes des vapeurs d'éther et pratique la 1<sup>ère</sup> anesthésie générale. L'oxygène et le protoxyde ont été découverts par PRIESTLEY. **(Francois et al., 1980)**.

Vingt-quatre ans après l'extraction de la cocaïne par Niemann en 1860, la première utilisation de ses propriétés anesthésiques eut lieu en 1884 par Köhler. Depuis lors, de nombreuses molécules ont été synthétisées **(Denson et Mazoit, 1992)**.

En le greffant sur d'autres alcaloïdes, Filehne 1887 démontre que c'est le noyau benzoylé de la cocaïne qui est responsable de son activité anesthésique. Mais ces esters benzoïques, tous actifs, restent trop irritants pour être utilisables **(Filehne et al., 1887)**.

En 1902, E. Ritsert, cherchant à sa benzocaïne (Anesthésine) des dérivés plus solubles, parvient à la Nirvanine, immédiatement rendue obsolète par l'arrivée de nouvelles molécules. **(Fourneau, 1904)**. La lidocaïne, introduite en 1943 par Nils Löfgren, est encore l'anesthésique local de référence, mais elle est progressivement supplantée par des molécules plus actives et de moins en moins toxiques. **(Lenfant et al., 2000)**.

Au début du vingtième siècle, les techniques et les appareillages se perfectionnent. Les anesthésies, moins toxiques, peuvent maintenant se prolonger, ce qui ouvre le champ à des actes opératoires jusqu'alors impossibles. Après la Seconde Guerre mondiale, l'anesthésie devient une discipline médicale autonome, à laquelle est adjointe la réanimation. **(CERCLE DES MÉDECINS, ANESTHÉSISTES, 2010)**.



***Figure 1. Développement des anesthésiques locaux***

### **1.1.2. DEFINITION DE L'ANESTHESIE (Pr DIALLO et al, 2005)**

L'anesthésie est définie par la perte locale ou générale de la sensibilité à la douleur produite par un agent anesthésique. Elle permet de réaliser des interventions chirurgicales dans les meilleures conditions de confort et de sécurité pour le patient.

### **1.1.3. TYPES D'ANESTHESIE**

#### **1.1.3.1. Anesthésie générale**

L'anesthésie générale est un ensemble de techniques permettant la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical (endoscopie, radiologie...), en supprimant ou en atténuant la douleur. Elle est un état comparable au sommeil, produit par l'injection de médicaments, par voie intraveineuse et/ou par la respiration de vapeurs anesthésiques, à l'aide d'un dispositif approprié. L'anesthésie générale peut être définie comme « un état, induit pharmacologiquement, donc réversible, caractérisé par la perte de conscience et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs. (Longrois et al., 2005).

#### **1.1.3.2. Anesthésie locorégionale (Caroline, 2011)**

L'anesthésie loco-régionale est une technique consistante à bloquer la sensibilité par injection d'un anesthésiant au niveau de la convergence de gros troncs nerveux. Cette anesthésie provoque l'insensibilisation de toute la région correspondante, c'est une alternative à l'anesthésie

générale. Les trois types d'anesthésie loco-régionales sont l'anesthésie rachidienne ou péridurale, l'anesthésie par bloc nerveux périphérique au niveau du tronc et l'anesthésie par bloc nerveux périphérique au niveau d'une racine.

### **I.1.3.3. La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale (Marie-Thérèse et al., 2001)**

Ce sont deux formes particulières d'anesthésie locorégionale, où le produit anesthésique est injecté à proximité de la moelle épinière et des nerfs qui sortent de celle-ci.

Le choix du type d'anesthésie sera déterminé en fonction de l'acte prévu, de l'état de santé du patient et du résultat des examens complémentaires éventuellement prescrits.

## **I.2. DEFINITION DES ANESTHESIQUES LOCAUX :**

Les anesthésiques locaux (AL) sont des agents qui bloquent de façon réversible la conduction nerveuse (**Beloeil et Mazoit, 2010**), ils permettent d'insensibiliser une zone du corps en particulier, sans pour autant faire perdre conscience au patient. (**Picovski, 2012**).

Ce sont des aminoamides ou aminoesters. En termes de pharmacocinétique, ce sont des bases faibles qui se fixent aux composants du sang ; hématies et protéines sériques (**Butterworth, 1990**).

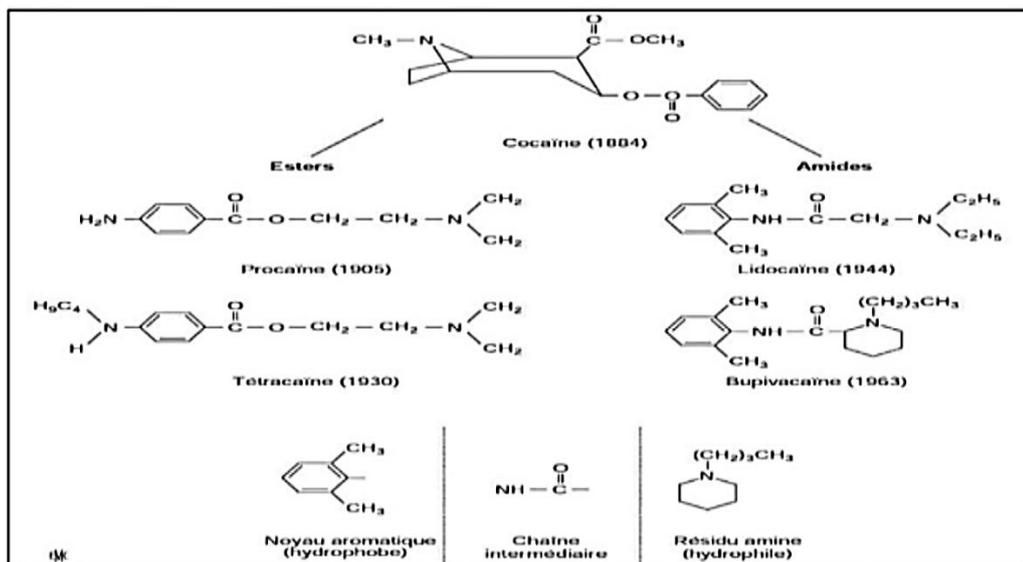
Ils sont administrés localement le plus souvent en vue d'une intervention chirurgicale, extraction dentaire, atténuer la douleur. (**Longrois et al., 2002**).

## **I.3. STRUCTURE CHIMIQUE ET CLASSIFICATION DES ANESTHESIQUES LOCAUX**

### **I.3.1. Structure chimique**

Tous les anesthésiques locaux possèdent dans leur structure un noyau aromatique (hydrophobe), une chaîne intermédiaire et un résidu hydrophile comportant une amine tertiaire.

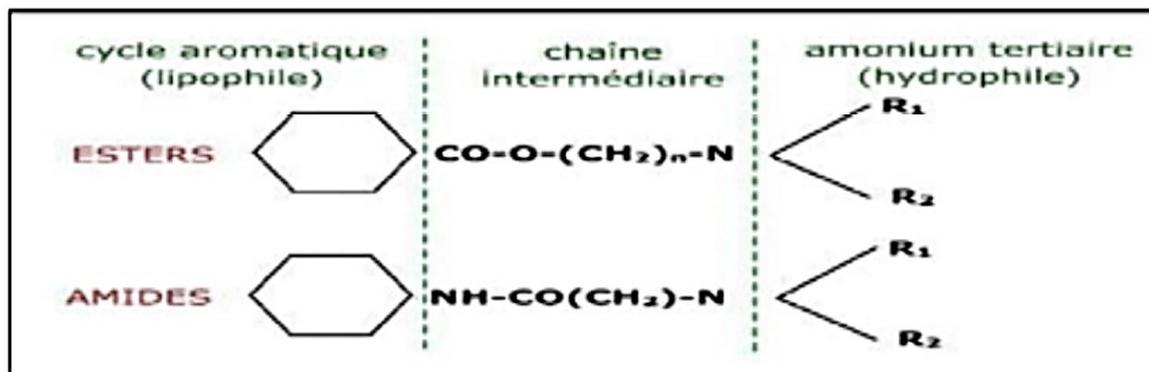
La nature du lien entre le noyau aromatique et la chaîne intermédiaire différencie les aminoamides des aminoesters, et le degré de substitution du noyau aromatique influence l'hydrophobie et l'encombrement stérique, ainsi que le pKa des esters (Fig 02). Tous les AL utilisés en pratique clinique ont un groupement amine tertiaire situé entre la chaîne intermédiaire et le résidu hydrophile. Cela leur procure un meilleur équilibre entre forme ionisée et forme non ionisée. (**Vacanti et al., 2011**).



**Figure 2. Structure des anesthésiques locaux**

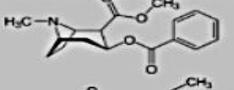
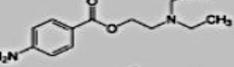
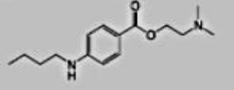
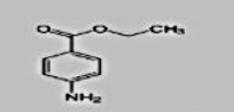
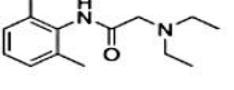
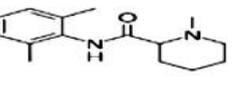
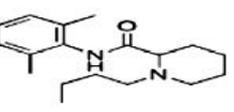
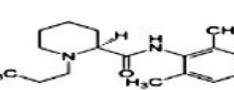
**I.3.2. Classification (Jean-Jacques Eledjam et Thomas L, 2012)**

Il existe deux familles d'anesthésiques locaux, esters ou amides, selon la nature de la liaison chimique entre le groupe aromatique et la chaîne hydrocarbonée (Fig. 03).



**Figure 3. Les deux grandes classes d'Anesthésique locaux**

**Tableau1: Classification d'activité des principaux anesthésiques locaux**

	Substance	Structure chimique	Puissance (Procaïne = 1)	Durée d'action
<b>Esters</b>	Cocaïne		2	Moyenne
	Procaïne		1	Brève
	Tétracaïne		16	Longue
	Benzocaïne		Utilisation en surface seulement	Utilisation en surface seulement
<b>Amides</b>	Lidocaïne		4	Moyenne
	Mépipacaïne		2	Moyenne
	Bupivacaïne		16	Longue
	Ropivacaïne		16	Longue

#### **I.4. RELATION STRUCTURE ACTIVITE**

L'activité clinique des AL varie selon leur structure :

##### **I.4.1. Cycle aromatique**

- Constitué d'un noyau benzénique substitué, il rend compte de la liposolubilité de la molécule, qui varie avec la nature des radicaux fixés sur ce noyau. Il va favoriser la diffusion et la fixation du produit. (Tucker et Strichartz, 1994).

##### **I.4.2. Liaison intermédiaire**

- La nature de la liaison entre le cycle aromatique et la chaîne intermédiaire rend compte de la stabilité de la molécule et de son mode de dégradation.

- La liaison de type amide résiste aux réactions d'hydrolyse, alors que les AL porteurs d'une liaison ester sont très rapidement hydrolysés par les pseudo-cholinestérases plasmatiques. (Ekstrom et al., 1996).

### **I.4.3. Chaîne intermédiaire**

- La longueur de cette chaîne hydrocarbonée est un élément important, corrélé à la liposolubilité et donc à la puissance de la molécule, mais également à son risque d'induction d'effets indésirables.

- La substitution latérale de cette chaîne par un groupe alkyle accroît également la liposolubilité du produit.

### **I.4.4. Groupe amine**

- La nature des substitutions sur l'atome d'azote de ce groupe amine tertiaire rend compte des variations d'hydrophilie de la molécule, et joue donc un rôle dans la répartition sanguine, dans la diffusion, ainsi que dans l'ionisation. **(Longrois et al., 2002)**.

### **I.4.5. Isomérisation**

- De nombreuses molécules comportent un carbone asymétrique. Ce carbone asymétrique conduit à distinguer des isomères que l'on appelle énantiomères ou isomères optiques (appellation due au pouvoir rotatoire de ces molécules en solution).

On note d'importantes différences d'activité et de toxicité entre les formes lévogyres et dextrogyres de ces produits **(Oda et al., 1995)**.

## **I.5. MECANISME D'ACTION DES ANESTHESIQUES LOCAUX**

Les AL bloquent la conduction en diminuant ou empêchant l'importante augmentation transitoire de la perméabilité membranaire aux ions sodiques, qui survient normalement lors d'une dépolarisation légère de la membrane. Cette action des AL est due à leur interaction directe avec les canaux sodiques voltage-dépendants. Le canal sodique voltage dépendant est une structure complexe dont une partie seulement de son fonctionnement est connu **(REBONDY, 2006)**.

Lorsque l'action anesthésique se développe progressivement dans un nerf:

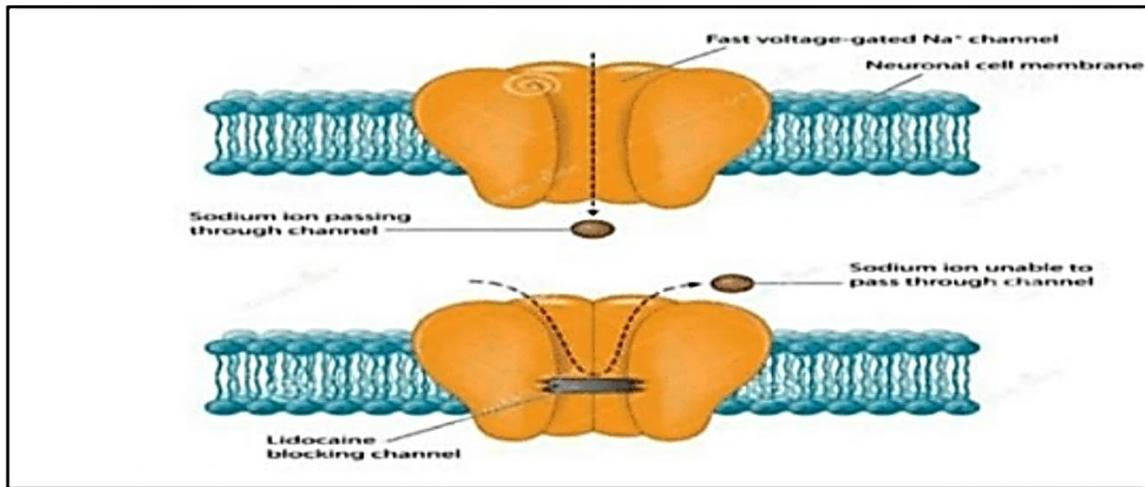
✓ Le seuil électrique d'excitabilité augmente.

✓ Le taux du potentiel d'action diminue.

✓ La conduction pulsée diminue.

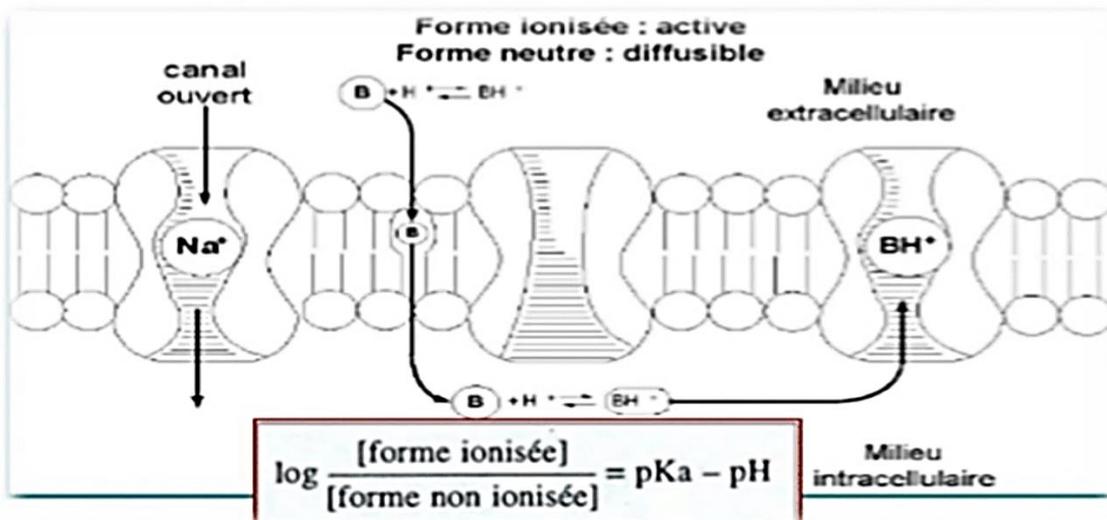
✓ Les facteurs sécuritaires de conduction diminuent **(Ritsert, 1925)**.

⇒ Ces facteurs diminuent la probabilité de la propagation du potentiel d'action et la conduction nerveuse s'éteint.



***Figure 4. Action des AL sur les canaux sodiques***

Le blocage des canaux sodiques est effectué à partir de la face interne de la membrane cellulaire : les anesthésiques locaux doivent donc pénétrer le milieu intracellulaire pour agir. C'est la forme basique, non ionisée de l'anesthésique local qui peut traverser la membrane. Dans le milieu intracellulaire l'anesthésique s'ionise et le cation se lie au récepteur. (Ritsert et al., 1902).



***Figure 5. Pénétration intracellulaire de l'anesthésique local***



## *Chapitre II : Étude de la benzocaïne.*



## II.1. HISTORIQUE

La benzocaïne est un anesthésique local très ancien, utilisé depuis plus d'un siècle pour son action de surface sur la peau et les muqueuses (**Kobert-Rostock et al., 1902**). Elle a été synthétisée pour la première fois par un chimiste allemand Ritsert en 1890 et, en raison de sa faible toxicité et de ses propriétés anesthésiques locales, s'est vu attribuer le nom commercial "Anesthesin" (**Ritsert, 1902**).

En 1901, la substance fut testée pharmacologiquement par Kobert-Rostodk qui a trouvé que cette substance possédait des propriétés anesthésiques remarquables (**site 1**). Au début de l'année 1902, différentes formulations de benzocaïne (poudre, pâte, pastilles, dragées et de pommade) ont été commercialisées sous le nom commercial "Anesthesin". Plus tard, en 1904, le "Kopf-pharmacy" de F. Bucka à Francfort se consacra davantage à la commercialisation des produits "Anesthesin" (**site 2**).

## II.2. DONNEES CHIMIQUES

### II.2.1. Formule (site 3) :

- ▶ Formule brute :  $C_9H_{11}NO_2$
- ▶ Formule développée :

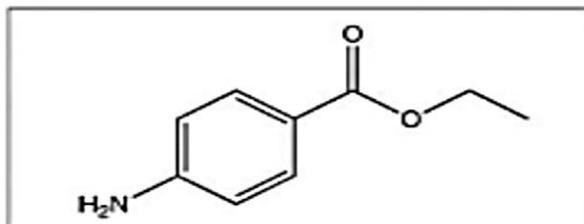


Figure 6. Structure Chimique de la Benzocaïne (2d)

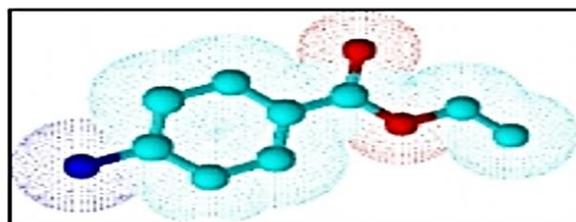


Figure 7. La conformation en (3D) de la benzocaïne

- ▶ Masse Molaire :  $165.19 \text{ g.mol}^{-1}$  (**J.B.LLOYD, 1955**).
- ▶ Inscrit à la Pharmacopée Européenne IVème édition.

### III.2.2. Nomenclature et ensemble de dénominations

CAS (code d'identification des produits): **94-09-7** (**site 3**).

ATCCode (AnatomicTherapeuticalChemical Classification System): **D04AB04**(**site 4**).

### Dénomination Scientifique (Salkowski et Berichte, 1921)

Selon l'IUPAC : 4-aminobenzoate d'éthyle ou bien p-aminobenzoate d'éthyle.

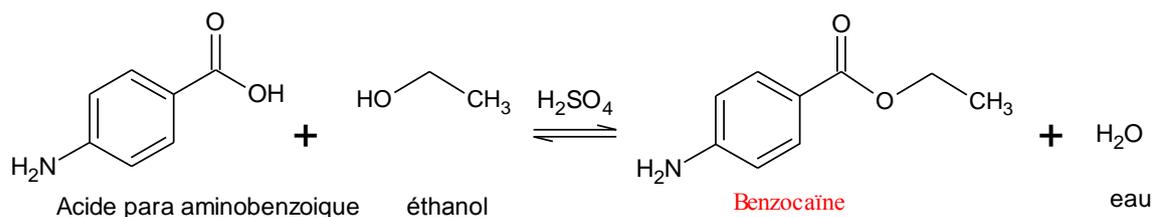
Dénomination Commune (DC) (Furniss et al)

DCI: Benzocaïne

DCF: Benzocaïne

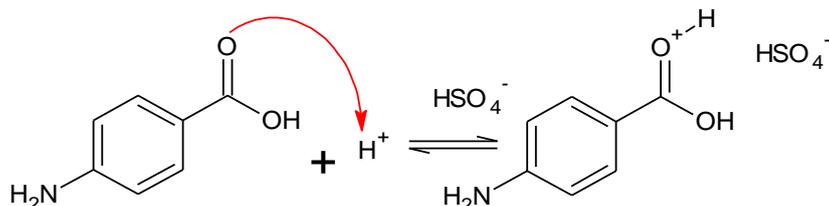
II.2.3. Synthèse chimiqueII.2.3.1. Procédés de synthèse

La benzocaïne appartient à la famille des amino-esters qui peut être synthétisée de différentes manières notamment par Une réaction d'estérification entre l'acide para-amino-benzoïque et l'éthanol en présence de l'acide sulfurique concentré (Boeck, 2006) :

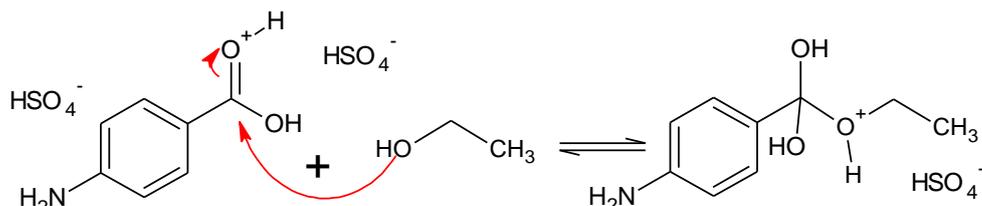
II.2.3.2. Mécanisme réactionnel

C'est une réaction : Limité, Réversible, Athermique et Lente.

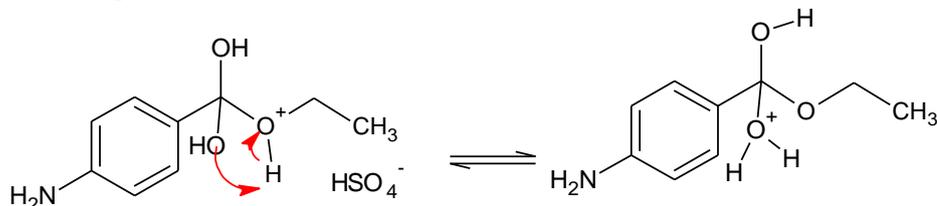
1. Protonation de l'oxygène du carbonyle de la fonction acide carboxylique de l'acide para-aminobenzoïque par un acide fort ; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ou HCl) :



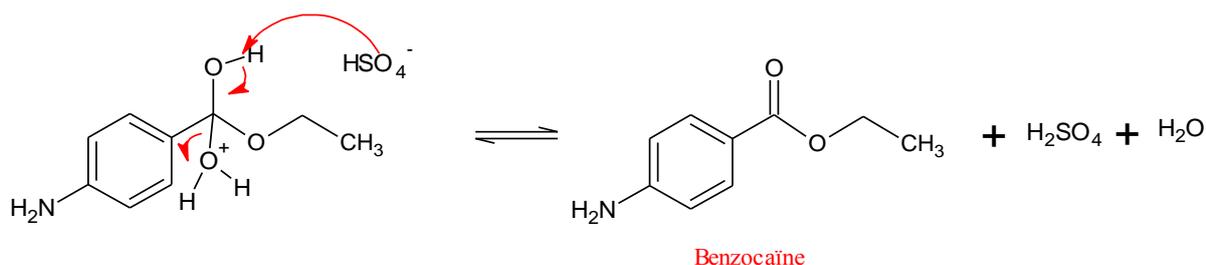
2. Attaque nucléophile d'un des deux doublets de l'oxygène sur le carbone du carbonyle et rabattement de la liaison correspondante :



3. Réarrangement intramoléculaire avec formation de l'hydroxonium :



4. Régénération du catalyseur avec libération d'une molécule d'eau :



### II.2.3.3. Procédés de purification

Lorsque les produits de la réaction sont solides, il est possible de les traiter par différents procédés de purification. La technique la plus accessible reste la méthode de recristallisation. Cette technique exploite des différences de solubilité : en la chauffant, la matière est dissoute dans un solvant qui cristallise au niveau de la substance la plus difficilement soluble lors du refroidissement. (Nenner et al., 1995).

### II.2.4. Caractères

#### II.2.4.1. Caractère physique

Poudre cristalline blanche inodore.

La benzocaïne fond entre 88 et 92°C, mais la plage entre le début et la fin de la fusion ne dépasse pas 2°.

Point éclair : > 100°C. Température d'auto-inflammation : > 450°C. (Poulton G.A., 1975).

La solubilité de la benzocaïne dans divers solvants à 20°C est indiquée dans le tableau suivant :

**Tableau 2: Solubilité de la benzocaïne à 20°C**

Solvant	Solubilité
Eau	2500
Alcool	5
Chloroforme	2
Ether	4
Huile d'amande ou huile d'olive	30-50
Acideminéral	Soluble sous la formation de sel

#### II.2.4.2. Caractères spectroscopiques

Les techniques spectroscopiques permettent de sonder la matière par différentes méthodes pour en déduire des informations sur la structure des molécules qui composent cette matière, et aussi de faire un dosage. (Dibbern et al., 1979).

Une technique spectroscopique a pour principe d'irradier (radiations électromagnétiques) un corps et de voir quelles sont les conséquences de cette radiation sur ce corps. Selon la

technique mise en jeu, on pourra déduire des spectres obtenus des informations à caractère structural. (Combie, et al., 1993).

#### II.2.4.2.1. Spectroscopie dans l'Ultraviolet (UV)

En solution dans l'acide chlorhydrique à 0,1M, la benzocaïne présente un maximum d'absorption dans l'ultraviolet à 220, 292, 270, 226 et 284 nm. (Tchisches Arzneibuch, 1960).

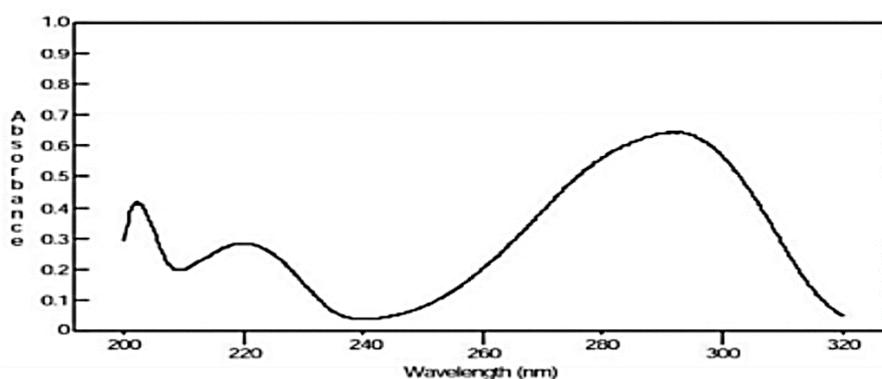


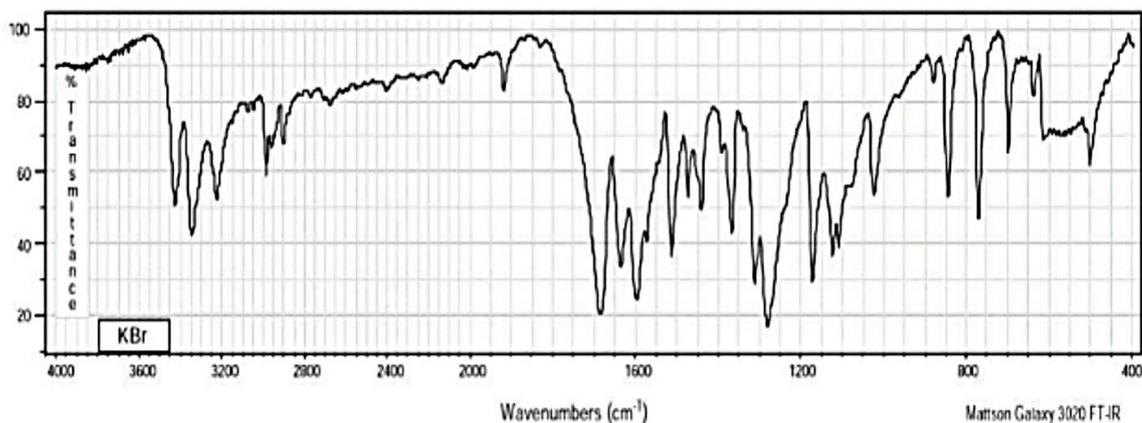
Figure 8. Spectre UV de la benzocaïne.

#### II.2.4.2.2. Spectroscopie dans l'Infrarouge (IR)

Le spectre IR réalisé en pastille de bromure de potassium. (Tchisches Arzneibuch, 1960).

Tableau 3: Les fréquences de bande fondamentales de la benzocaïne

Fréquence (cm-1)	Type de liaison
3200-3500	vibrations d'étirement caractéristiques du groupe amino primaire
1680	vibrations d'étirement caractéristiques du groupe C=O dans l'ester
1600 et 1510	vibrations d'étirement squelettiques caractéristiques du cycle aromatique
1250-1310; 1100-1150	vibrations d'étirement caractéristiques du C-O



**Figure 9. Spectre IR de la benzocaïne (Arzneibuch, Ausgabe., 1975)**

#### **II.2.4.3. Caractères colorimétriques (Beilsteins Handbuch, Kraeling ME, Meinertz JR. et al., 1931-1996-1991)**

La benzocaïne donne des réactions caractéristiques de l'amine aromatique :

► Après dissolution dans de l'eau et addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique 3N et 10% de nitrite de sodium, suivis de 2 ml d'une solution de 100 mg de 2-naphtol dans 5 ml d'hydroxyde de sodium 1N, il se forme un précipité rouge orangé.

► Une solution de la benzocaïne dans HCl dilué (20 mg dans 3 gouttes de HCl 2M) est additionnée de 1 ml d'eau et de 5 gouttes d'iode, des gouttes d'huile brun foncé seront formées.

► Une coloration rouge-violette intense est obtenue lorsque 1 ml de phénol (1%) et 2 gouttes de solution de bromate de potassium (0,1 N) sont ajoutés à une solution de la benzocaïne dans HCl dilué (5 mg dans 2 ml de HCl 2M).

La benzocaïne donne à la solution d'acide picrique un précipité cristallin jaune qui, après lavage à l'eau et séchage à 105 °C, fond entre 124 et 130°C.

### **II. 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

#### **II.3.1. Pharmacocinétique**

##### **Définition de pharmacopée**

La Pharmacopée Européenne (Ph. EUR) et La Pharmacopée japonaise (Ph. Japn) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments destiné aux professionnels de santé.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation. (**annexe 2**).

### **II.3.1.1. Absorption**

L'absorption systémique des AL dépend du site d'injection (vitesse plus ou moins rapide), de la dose injectée, de l'addition éventuelle de vasoconstricteurs et du profil pharmacologique du produit considéré. L'âge du sujet intervient également, responsable d'une diminution de l'absorption (**Marie-Thérèse et al., 2001**). Quel que soit l'AL considéré, les pics d'absorption sont plus élevés après bloc intercostal, périurale, bloc du plexus brachial, bloc sciatique et voie sous-cutanée. La richesse de la vascularisation et la surface d'absorption de ces tissus expliquent ces différences. Un état inflammatoire augmente le risque d'effets indésirables. (**Beloeil et Mazoit, 2010**).

L'absorption au niveau de l'espace périurale est plus complexe, faisant intervenir les méninges mais également la graisse et les vaisseaux périuraux. La rétention par les graisses des AL les plus liposolubles, conduit à minorer la concentration au pic, tout en prolongeant l'action locale. Il existe, aussi une relation linéaire entre la dose injectée et le pic plasmatique. L'adrénaline utilisée comme adjuvant généralement à la concentration de 5µg/ml, diminue l'absorption des AL, et donc le risque potentiel d'effets indésirables. Cette action varie en fonction du site d'injection (**Picovski., 2012**).

### **II.3.1.2. Distribution**

La benzocaïne possède un grand volume de distribution dans tout l'organisme, mais leur concentration dans les tissus varie en fonction de la vascularisation de ces derniers. De ce fait, la distribution initiale se fait vers le cerveau, le cœur, les poumons, le foie et les reins. Le gradient de concentration s'inversant rapidement, la benzocaïne quitte alors ces différents organes pour se distribuer dans les tissus moins vascularisés mais de forte capacitance, tels les muscles et le tissu graisseux. Compte tenu de sa masse, le muscle squelettique représente le réservoir principal de la benzocaïne. Par ailleurs, l'extraction pulmonaire est importante, impliquant une forte diminution de leur concentration sanguine après la traversée du poumon, du moins au cours de la première minute (saturation rapide du compartiment). (**Picovski., 2012**).

### **II.3.1.3. Métabolisme**

L'effet de la dose et de l'inhibition enzymatique sur l'absorption percutanée et le métabolisme de la benzocaïne a été étudié in vitro chez le cobaye sans poil. À la dose de 2 µg/cm<sup>2</sup>, la benzocaïne a été rapidement absorbée et largement métabolisée (80%) par l'acétyltransférase. Lorsque la dose de la benzocaïne appliquée a été augmentée à 40 et 200 µg/cm<sup>2</sup>, la N-acétylation de la benzocaïne a diminué à 44 et 34%, respectivement, ce qui suggère une saturation du système acétyltransférase. L'absorption totale de la benzocaïne après l'application de la benzocaïne ne différait pas de manière significative entre la peau témoin et la peau inhibée par les enzymes et ne semblait donc pas affectée par l'ampleur du métabolisme de la benzocaïne au cours de la pénétration percutanée. La peau procure un effet métabolique de premier passage important aux doses thérapeutiques de la benzocaïne absorbée par voie percutanée (**Wiley., 1978**).

### **II.3.1.4. Elimination**

L'élimination ramifiée et urinaire des résidus de la benzocaïne a été évaluée chez la truite arc-en-ciel adulte *Oncorhynchus mykiss*, après administration d'une dose unique aortique dorsale de chlorhydrate de 14(C) -benzocaïne. L'élimination ramifiée des résidus de la benzocaïne a été rapide et a représenté 59,2% de la dose au cours des 3 premières heures suivant l'administration. L'élimination rénale de la radioactivité était considérablement plus lente ; le rein a excrété une dose de 2,7% dans les 3 h et de 9,0% dans les 24 h. La bile de la vésicule biliaire contenait 2,0% de la dose 24 heures après l'injection. Trois minutes après l'injection, 87,3% de la radioactivité dans les radiochromatogrammes de l'eau était de la benzocaïne et 12,7% de la benzocaïneN-acétylée. Après 60 minutes, 32,7% était de la benzocaïne et 67,3% de la benzocaïneN-acétylée. La radioactivité dans les radiochromatogrammes de l'urine prise 1 heure après l'administration était de 7,6% d'acide para-aminobenzoïque, 59,7% étaient de l'acide para-aminobenzoïqueN-acétylé, 19,5% de la benzocaïne et 8,0% de la benzocaïneN-acétylée. La proportion de la radioactivité dans l'urine a changé avec le temps, de sorte qu'au bout de 20 heures, 1,0% était l'acide para-aminobenzoïque et 96,6%, l'acide para-aminobenzoïqueN-acétylé. La benzocaïne et un métabolite plus hydrophobe, la benzocaïneN-acétylée, ont été éliminés principalement par les branchies; les voies rénale et biliaire étaient des voies d'élimination moins importantes pour les résidus de la benzocaïne. (**John Wiley., 1978**).

### **II.3.2. Pharmacodynamique**

La benzocaïne agit au niveau du neurone en interférant avec le processus d'excitation et de conduction. Le principal lieu d'action de l'anesthésique est la membrane neuronale. La

molécule traverse la membrane axonique, riche en lipides sous forme de base avant de reprendre une forme cationique sur la surface interne du neurone où le pH est plus acide. A ce niveau, l'anesthésique bloque la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions sodiums qui surviennent lors de la phase de dépolarisation (McEvoy et al., 2004).

## **II. 4. DONNEES CLINIQUES**

### **II.4.1. Indications**

- Soulagement des : aphtes, boutons de fièvre. (Gel et solution topique).
- Douleur gingivale ou buccale. (Gel, pâte dentaire, pastilles et solution topique).
- Douleur prothétique dentaire (pâte dentaire, gel, pommade et solution topique).
- Maux de dentition (gel à 7,5% et 10%); et mal aux dents (gel à 10% et 20% et solution topique)
- Indiqué pour effectuer une anesthésie topique des membranes muqueuses accessibles avant un examen, une endoscopie ou une instrumentation. (site 5).

### **II.4.2. Contre-indications**

Les nourrissons et les personnes âgées étaient plus susceptibles de développer une méthémoglobinémie toxique après une exposition à la benzocaïne. Les autres facteurs de risque comprenaient les déficiences génétiques en réductase, l'exposition à de fortes doses d'anesthésique et la présence de peau et de muqueuses dénudées.

L'utilisation d'anesthésiques otiques peut masquer les symptômes d'une infection fulminante de l'oreille moyenne (otite moyenne aiguë).

Les solutions oculaires contenant de la benzocaïne ne doivent pas être utilisées en présence d'une membrane tympanique perforée. (Lexicomp Online, 2013).

Les préparations topiques de la benzocaïne sont destinées à un usage externe uniquement et tout contact avec les yeux doit être évité. Les préparations topiques de la benzocaïne ne doivent pas être appliquées sur des plaies profondes, des perforations ou des brûlures graves. La benzocaïne topique n'est pas destinée à un usage prolongé. (Shua-Haim., 1995).

### **II.4.3. Posologie**

Pour la forme posologique orale (pastilles):

Adultes et enfants de 5 ans et plus: une pastille, qui se dissout lentement dans la bouche toutes les 2 heures, au besoin.

Enfants de moins de 5 ans : L'utilisation n'est pas recommandée.

- Pour la forme posologique orale (gel, aérosol, pommade ou solution):

Adultes et enfants âgés de 2 ans et plus - Appliquez au besoin à la zone touchée. Cependant, ne l'utilisez pas plus de 4 fois par jour.

Enfants de moins de 2 ans : L'utilisation n'est pas recommandée. (Sprays., 2014).

#### **II.4.4. Interactions médicamenteuses**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

#### **II.4.5. Effets secondaires**

La benzocaïne est généralement bien tolérée et non toxique lorsqu'elle est appliquée localement comme recommandé. (**Goldman, 2014**).

Cependant, des effets indésirables graves, menaçant le pronostic vital (par exemple convulsions, coma, battements de cœur irréguliers, dépression respiratoire) résultant d'une application excessive de produits topiques ou de l'application de produits topiques contenant de fortes concentrations de la benzocaïne sur la peau (**Levine et Chem, 1990**).

La surapplication d'anesthésiques oraux tels que la benzocaïne peut augmenter le risque d'aspiration pulmonaire en relâchant le réflexe nauséux et en laissant le contenu de l'estomac régurgité ou les sécrétions orales pénétrer dans les voies respiratoires.

L'utilisation topique de vaporisateurs à base de la benzocaïne à plus forte concentration (14 à 20%) appliqués sur la bouche ou les muqueuses s'est avérée être une cause de la méthémoglobinémie. (**Levine et Chem, 1990**).

La benzocaïne peut provoquer des réactions allergiques. Ceux-ci: comprennent Dermatite de contact (rougeur et démangeaisons) et anaphylaxie. (**Bousquet, et al.**).

# *Partie Pratique*



L'objectif de ce mémoire étant de synthétiser un anesthésique locale : la benzocaïne et de l'identifier.

- La synthèse de la benzocaïne a été réalisée au sein du Laboratoire de Chimie Thérapeutique du Département de Pharmacie de la Faculté de Médecine - Université Salah Boubnider – Constantine 3 à Constantine.
  - Le travail a été effectué en deux étapes :
  - Premièrement la synthèse de la benzocaïne : c'est une réaction chimique d'estérification de l'acide para aminobenzoïque par l'éthanol en milieu acide.
  - Deuxièmement l'identification et la caractérisation du produit synthétisé :
  - Le produit final obtenu a été soumis à une identification et une caractérisation conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne 6ème édition, ainsi que la Pharmacopée Japonaise 15ème édition.

## II. Matériel et méthode

### 1. Synthèse de la benzocaïne

La benzocaïne est un anesthésique local de la classe des amino-esters. Elle correspond à l'ester éthylique de l'acide para-aminobenzoïque.

Elle est synthétisée par une réaction d'estérification de l'acide para aminobenzoïque par l'éthanol en milieu acide.

La matière première de l'acide para-aminobenzoïque utilisée comme produit de départ pour la synthèse de la benzocaïne à échelle laboratoire, porte le numéro de lot : 191631

Nous avons listé le matériel utilisé pour le contrôle analytique de la benzocaïne à savoir l'identification et la détermination de la pureté de la matière première.

#### a. *Matériels :*

##### ✓ **Verrerie et dispositifs**

**Tableau 04 :** Verrerie et dispositifs de la synthèse de la benzocaïne.

<b>Verrerie</b>	<b>Appareillage</b>
Ampoule à décantation	Balance analytique
Ballon à 250ml	Etuve
Bécher à 250ml	Pompe à vide
Creuset	
Cristalliseur	
Entonnoir Büchner	
Éprouvettes à 10 ml	
Erlenmeyer de 100 ml	
Fiole à vide	
Réfrigérant serpentin	

## ✓ Réactifs utilisés

**Tableau 05** : Réactifs de la synthèse et de la purification de la Benzocaïne.

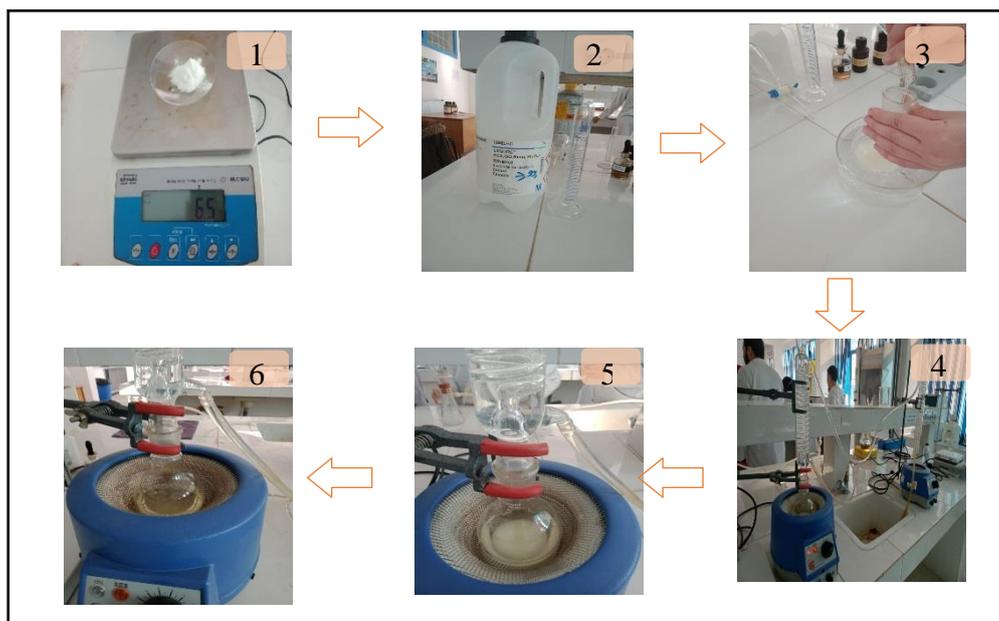
Le réactif	Données physique et chimiques	Précautions (Voir annexe)
Acide 4-aminobenzoïque	Formule brute : $C_7H_7O_2N$ PM : 137,136 g/mol	Produit non contrôlé
Éthanol	Formule brute : $C_2H_5OH$ PM : 46,068g/mol Densité : 789,00 kg/m <sup>3</sup>	
Acide sulfurique	Formule brute : $H_2SO_4$ PM : 98,079 g/mol Densité : 1,84 Kg/m <sup>3</sup>	
Carbonate de sodium	Formule brute : $Na_2CO_3$ PM : 105,9888 g/mol	
Éther	Formule brute : $C_4H_{10}O$ PM : 74,12 g/mol Densité : 713 kg/m <sup>3</sup>	 

b. *Méthodes*

La méthode utilisée pour la synthèse de la benzocaïne comporte 3 étapes dont le contenu et le suivant :

## ✓ Estérification de l'acide para-aminobenzoïque par l'éthanol

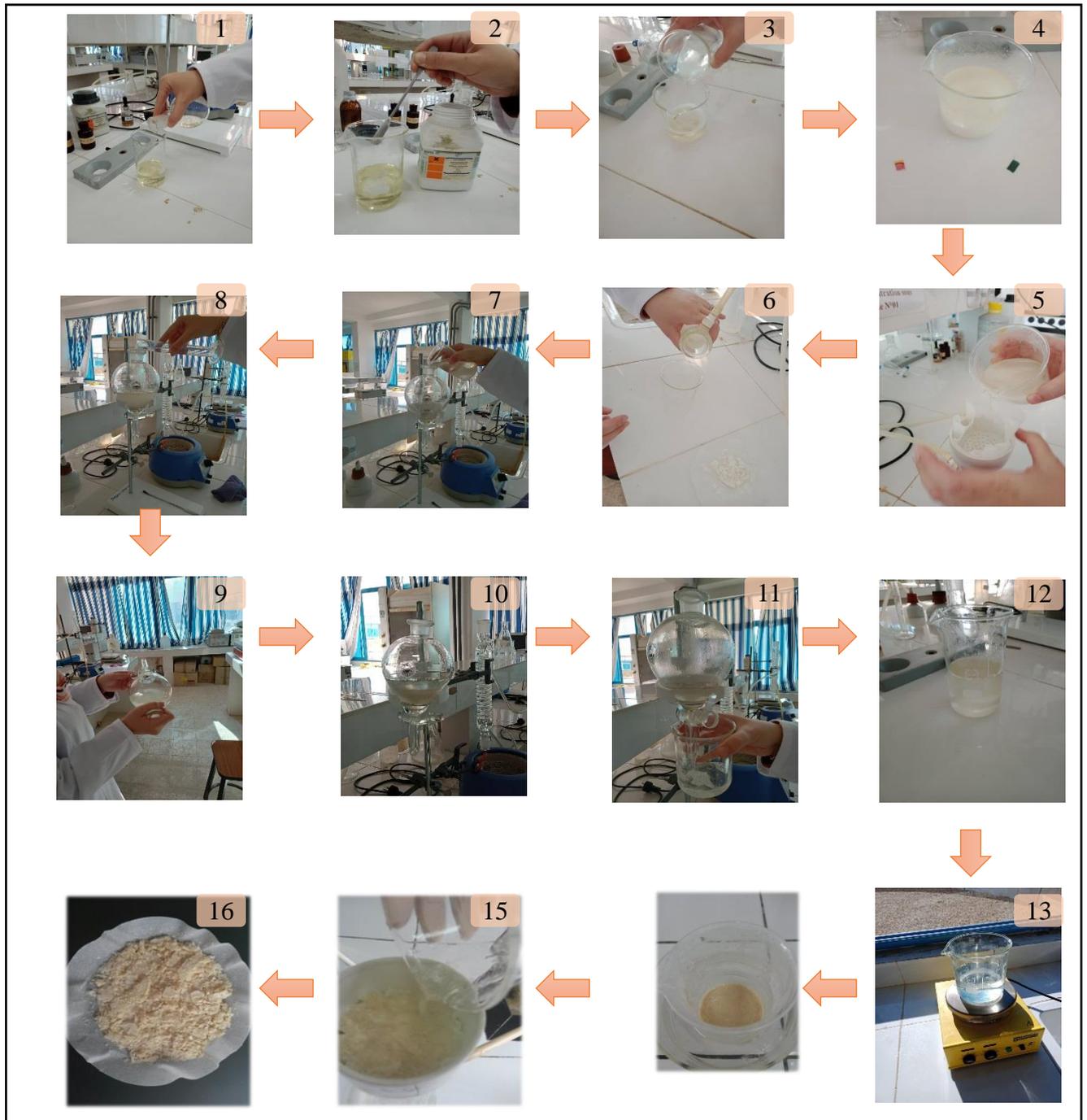
- Dans un ballon de 250 mL, introduire une masse **6,5 g de l'acide 4-aminobenzoïque**, et un volume  $V = 87,5 \text{ mL d'éthanol}$ . (1) (2)
- Agiter doucement dans un bain de glace et ajouter peu à peu **10 mL** d'une solution aqueuse concentrée **d'acide sulfurique**. (3) .
- Chauffer à reflux pendant **deux heures**, (4) (5)
- Laisser revenir le mélange à température ambiante (6).



**Figure 10.** Réaction d'estérification de l'acide para-aminobenzoïque.

#### ✓ Séparation de la benzocaïne

- Verser le mélange très acide contenu dans le ballon dans un bécher. (1), puis ajouter progressivement une solution saturée de carbonate de sodium (2) (3) en mélangeant le tout jusqu'à obtenir une solution ayant un **pH $\approx$ 9** (4). On observe un dégagement gazeux ( $\text{CO}_2$ ) et la formation d'un précipité (sulfate de sodium).
- Filtrer le mélange pour éliminer le précipité (5) (6) ;
- Placer le filtrat dans une ampoule à décanter, rincer le bécher avec **75 ml d'éther** que l'on ajoute au contenu de l'ampoule ; agiter l'ampoule et laisser décanter et récupérer la phase organique dans un bécher, puis rincer de nouveau la phase aqueuse avec **75 ml d'éther**, laisser décanter et joindre la phase organique à celle déjà présente dans le bécher (7-12).
- Evaporer le solvant de la phase organique sous hotte ; une huile apparaît qui se solidifie dans un bain de glace (13) (14) ;
- Filtrer sur büchner ; laver le solide obtenu à l'eau, le sécher (15,16)



**Figure 11.** Séparation de la benzocaïne.

### ✓ Purification de la benzocaïne

La benzocaïne brute sera ensuite purifiée par recristallisation dans l'éthanol :

- Passer le produit brut dans un bêcher (1)
- Ajouter 1 ml d'éthanol par gramme de produit brut. (2)

- Chauffer doucement le bécher sur une plaque chauffante jusqu'à ce que le solide soit dissous. (3) (4)
- Laisser refroidir jusqu'à recristallisation. (5)(6)
- Recueillir les cristaux par filtration sous vide et sécher. (7)(8).

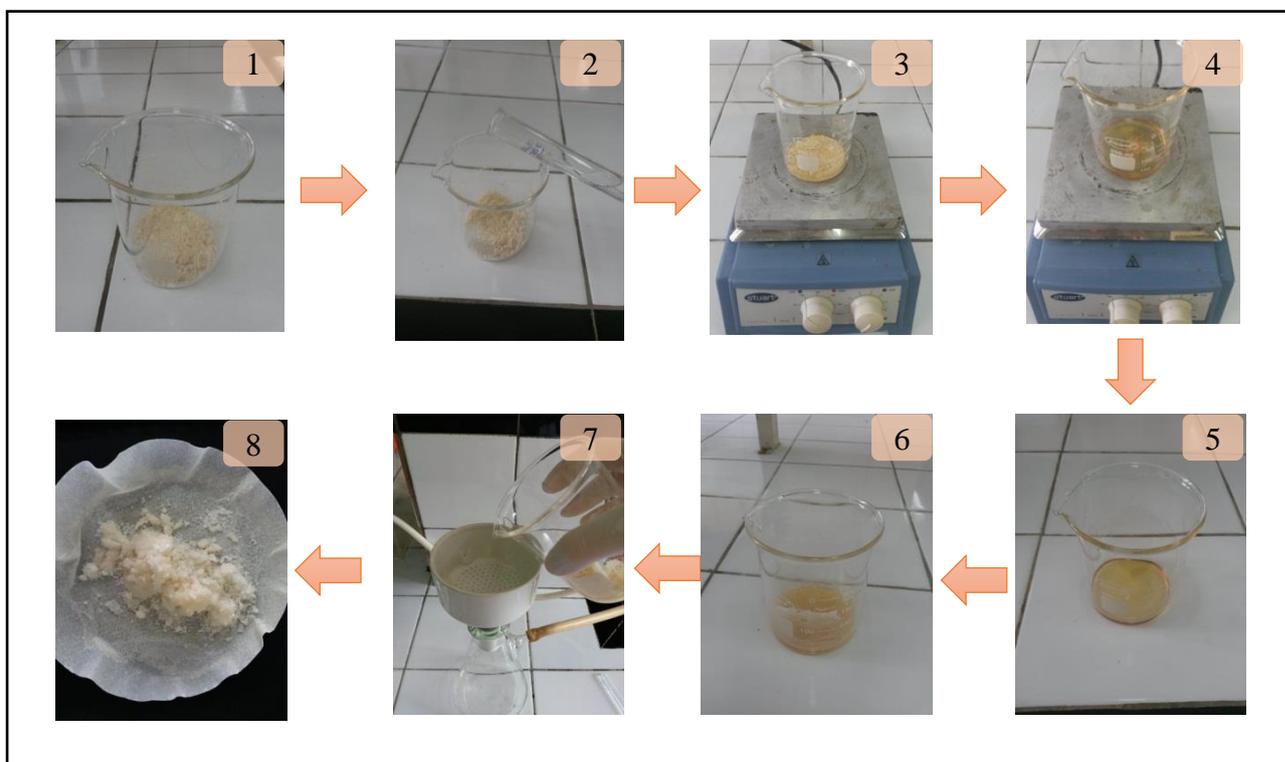


Figure 12. Purification de la benzocaïne.

### ✓ Calcul du rendement

Tableau n°06 : l'avancement de la réaction d'estérification de l'acide para-aminobenzoïque par l'éthanol.

	$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	$+ \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\rightleftharpoons$	$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO C}_2\text{H}_5$	$+ \text{H}_2\text{O}$
$t_i$	0,0475 mol	1,5 mol		0	0
$t$	$0,0475 - x$	$1,5 - x$		$x$	$x$
$t_f$	$0,0475 - x_{\text{max}}$	$1,5 - x_{\text{max}}$		$x_{\text{max}}$	$x_{\text{max}}$

**Détermination du réactif limitant :**

$\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH} : x = 0,0475 \text{ mol}$

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : x = 1,5 \text{ mol}$

Donc le réactif limitant est **l'acide para-aminobenzoïque**.

$n_{\text{théorique}} = 0,047 \text{ mol} \Rightarrow m_{\text{théorique}} = 7,76 \text{ g}$

**Le rendement =  $(m_{\text{pratique}} / m_{\text{théorique}}) \cdot 100$**

## 2. Contrôle analytique

La benzocaïne est une substance active inscrite à la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, la Pharmacopée Britannique 2009 et la Pharmacopée Japonaise 15<sup>ème</sup> édition.

### 2.1. Aspect

L'aspect de la benzocaïne a été vérifié à l'œil nu et au binoculaire.

### 2.2. Mesure du point de fusion

#### a. *Définition du point de fusion*

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément ou un composé chimique fond, c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide

#### **Principe**

Le point de fusion ou la température de fusion est une grandeur physico-chimique qui caractérise à une pression donnée la température de changement d'état solide-liquide d'un corps pur. la détermination du point de fusion d'un produit cristallisé permet de l'identifier et de contrôler sa pureté

l'appareillage le plus classique pour mesurer un point de fusion est le banc kofler

Sa mesure trouve intérêt en recherche et en développement, dans le contrôle de qualité pour l'identification et la vérification de la pureté des substances les plus diverses. En effet, un produit pur présente un point de fusion bien net.

## b. Matériel

- Banc Kofler.
- Micro-spatule.
- Gamme d'échantillons référence.
- Pissette d'alcool à 95° pour l'entretien.
- Coton

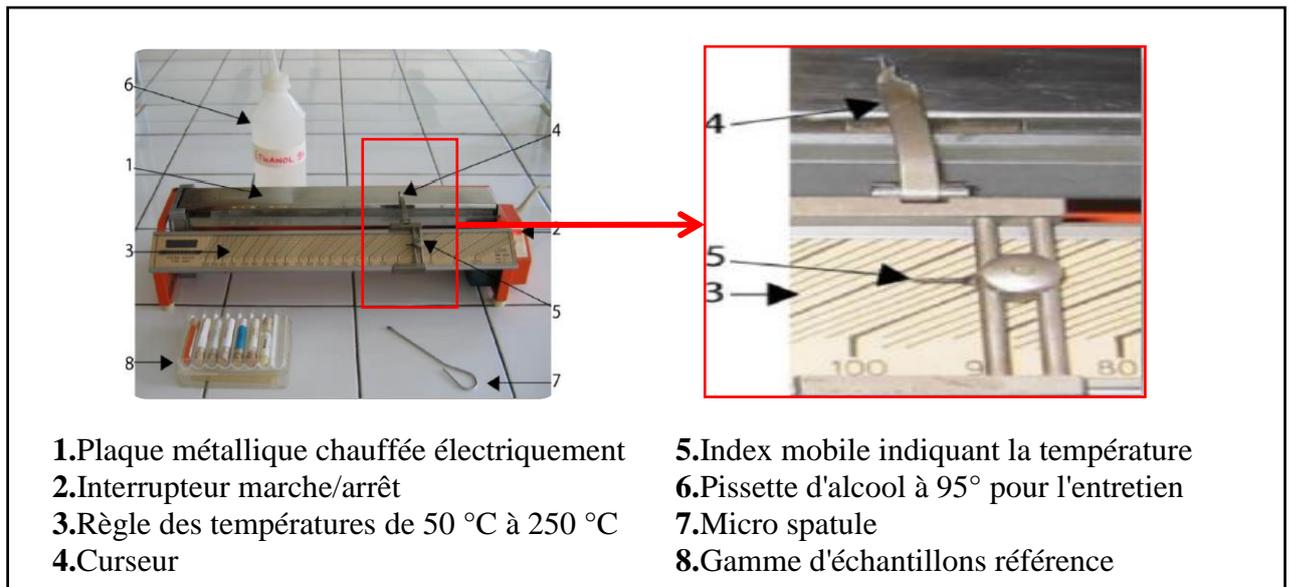


Figure 13. Le banc Kofler

### ✓ Présentation du banc Kofler

Le banc Kofler est un appareil constitué d'une plaque métallique en acier inoxydable chauffée électriquement de manière à produire un gradient de température. Le dépôt de cristaux d'un produit sur celle-ci, nous permet de connaître la température de fusion en visualisant la zone où ils fondent. De par son fonctionnement, cet appareil nécessite un étalonnage.

## b. Méthode

### ✓ Installation et mise sous tension du banc Kofler

- Le banc Kofler est une plaque chauffante, il est donc impératif de respecter les précautions suivantes :

- Il doit être manipulé sans gants. En effet, un contact, même furtif, des gants en latex avec la partie chaude de la plaque peut les faire fondre sur la peau et provoquer des brûlures importantes.
- Il doit être placé loin des solvants volatils et inflammables.

- De plus, pour assurer la stabilité du gradient de température, il faut le placer à l'abri des courants d'air. Loin des fenêtres et des portes en particulier.
- Le banc Kofler doit être allumé 30 à 45 minutes avant la mesure, afin de permettre l'établissement d'un gradient de température stable le long de la plaque. Le voyant sert de témoin : son clignotement indique que le banc est équilibré.
- Le produit cristallisé doit être bien sec. Il peut être éventuellement séché à l'étuve.

### ✓ **Étalonnage du banc Kofler**

- Afin de tenir compte de variations éventuelles du gradient de température d'une utilisation à l'autre, il est nécessaire d'étalonner le banc avant de procéder à la mesure :
- Une petite pincée de cristaux de l'étalon solide est déposée sur la partie froide de la plaque métallique chauffante.
- Déplacer horizontalement le chariot jusqu'à ce que le curseur soit à la frontière entre solide et liquide.
- Puis, déplacer verticalement l'index mobile, sur la règle, jusqu'à ce qu'il indique la température de fusion de l'étalon.
- Ne pas déplacer cet index que lors d'un autre étalonnage. Il reste fixe pendant une mesure.
- Le banc Kofler est alors étalonné et nous ne devons plus toucher à l'index que lors d'un étalonnage. Il reste fixe pendant une mesure.

### ✓ **Procéder au nettoyage de la plaque métallique du banc Kofler**

Une fois le banc Kofler étalonné, nettoyer la plaque métallique en deux temps : déplacer d'abord le liquide et le résidu solide vers la zone froide puis vers l'extérieur du banc avec un coton sec. Ensuite, nettoyer la surface parcourue lors de la mesure avec un coton imbibé d'une faible quantité d'éthanol. Il faut éviter de déplacer le résidu vers la zone chaude pour plusieurs raisons : cela peut carboniser le produit sur la plaque et y laisser des traces indélébiles. Cela peut également vaporiser le produit dont les vapeurs peuvent être toxiques.

### ✓ **Mesure**

- Pour effectuer la mesure, Commencer par déposer une pointe de spatule du solide sec et finement broyé à l'extrémité froide de la plaque.
- Commencer alors à déplacer le solide vers la zone chaude. Pour cela utiliser la pointe de la petite spatule fournie avec le banc. Il faut que le déplacement du solide soit assez lent pour laisser à l'équilibre thermique entre le solide et la plaque le temps de s'établir.

- Repérer la température de fusion à l'apparition de la première goutte de liquide. La relever en déplaçant horizontalement le chariot jusqu'à ce que le curseur soit à la frontière entre solide et liquide.
- La température de fusion est alors indiquée par l'index mobile. L'œil est à la verticale de l'index pendant la lecture pour éviter l'erreur de parallaxe.

✓ **Nettoyage de la plaque métallique du banc Kofler**

- Une fois la température de fusion relevée, nettoyer la plaque métallique comme précédemment.

2.3. **Solubilité**

La solubilité a été vérifiée dans l'eau, l'éthanol, le chloroforme et l'éther.

2.4. **Essais**

a. ***La benzocaïne***

Selon les données de la Pharmacopée Européenne 6ème édition, la Pharmacopée Britannique 2009, ainsi que la Pharmacopée Japonaise 15ème édition, la benzocaïne peut être identifiée par les réactions chimiques suivantes :

✓ **Aspect de la solution**

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

✓ **Test à l'iodure de potassium**

Dissoudre 0,1 g de benzocaïne dans 5 mL d'eau avec de l'acide chlorhydrique dilué ajouté goutte à goutte ; puis ajouter goutte à goutte une solution de iodure de potassium (\*) ; il se forme un précipité brin.

✓ **Test à l'acide acétique**

Chauffer 0,05 g de benzocaïne avec 2 gouttes d'acide acétique (\*) et 5 gouttes d'acide sulfurique ; l'odeur de l'acétate d'éthyle est perceptible.

✓ **La réaction des amines primaires aromatiques**

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 :

Acidifiez la solution prescrite avec de l'acide chlorhydrique dilué (\*) et ajoutez 0,2 ml de solution de nitrite de sodium (\*). Après 1 min à 2 min, ajoutez 1 ml de solution de  $\beta$ -naphthol(\*).

Il apparaît une intense coloration orangée ou rouge et généralement un précipité de même teinte.

## 2.5. Chromatographie sur couche mince (CCM)

- Pour s'assurer de la pureté de notre produit synthétisé, nous avons pratiqué une chromatographie sur couche mince. Cette méthode très facile à mettre en œuvre est une des principales utilisées dans les laboratoires. Elle présente l'avantage de ne nécessiter que peu de matériel et de donner des résultats facilement interprétables mais pas toujours très reproductibles.

### a. *Principe*

La chromatographie sur couche mince est une technique de chromatographie plane, c'est la plus simple des méthodes chromatographiques. La phase stationnaire est un support (gel de silice, cellulose ou autre) déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium ou en plastique, sur laquelle est placée une tache du mélange à analyser. Celle-ci est entraînée par un solvant (phase mobile / éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. La tache migre sur la plaque plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit de la part du support et de l'éluant. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle : chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé sur la phase stationnaire.

### ✓ **Choix des conditions opératoires**

#### ▪ **Choix du support**

Il en existe trois principaux : silice, alumine et cellulose. Les supports sont généralement montés sur une plaque d'aluminium.

- ✓ Silice : c'est le support le plus courant. Il est conseillé de toujours commencer par celui-là.
- ✓ Alumine : nous l'utilisons généralement pour les composés à caractère basique.
- ✓ Cellulose : nous l'utilisons pour les composés fortement polaires, comme les sucres ou les acides aminés.

#### ▪ **Choix de l'éluant**

Le choix de l'éluant est essentiel. Il n'est pas toujours fourni avec le mode opératoire et il est important de savoir le choisir. L'éluant est souvent un mélange de plusieurs solvants dans des proportions bien établies. Le choix dépend de la polarité.

(\*) : *Voire annexe : Réactifs préparés pour les réactions colorées de l'identification*

**b. Méthode**

Une CCM se déroule en trois étapes : la préparation de la cuve, la préparation de la plaque, et l'éluion.

**✓ Préparation de la cuve**

Une cuve de chromatographie se compose de la cuve et d'un couvercle. Le couvercle sert d'une part à éviter l'évaporation du solvant mais surtout à réaliser la CCM en atmosphère saturée (pression de vapeur saturante du solvant), de façon à avoir des valeurs reproductibles.

Mettre l'éluant, placé à environ 5 mm dans le fond de la cuve puis fermer le couvercle.

**✓ Préparation de la plaque**

- La phase stationnaire utilisée : gel de silice
- Découper une plaque aux dimensions raisonnables.
- Tracer au crayon un trait à 1 cm du bas de la plaque.
- Sur ce trait tracer des petits points espacés où seront déposées les taches.
- Déposer à l'aide d'une micropipette (ou pipette Pasteur) les solutions sur chaque point.

**✓ Dépôt des échantillons**

Dissoudre chacun des échantillons dans un solvant volatil approprié en solution de 2 à 5%.

**✓ Elution**

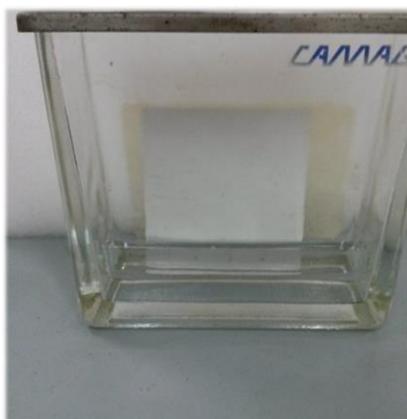
- Placer la plaque dans la cuve, fermer et laisser l'éluant diffuser.
- Arrêter la CCM lorsque le front d'éluant est arrivé à 1 cm du haut de la plaque.
- Sortir la plaque et tracer au crayon le front de l'éluant.
- Sécher la plaque au pistolet ou à la chaleur d'une plaque chauffante.

**✓ Révélation**

- La révélation peut être effectuée à l'aide de réactifs spécifiques (diode, ninyhdrine, permanganate de potassium, etc.) ou à l'aide d'une lampe UV (port de lunettes de protection recommandé). (Nous avons utilisé une lampe UV pour notre révélation)
- Placer la plaque sous une lampe UV et entourer les taches colorées.

**✓ Calculs et interprétation**

- La position finale de la tache (ou spot) est caractéristique de la molécule. Nous lui attribuons une valeur, le  $R_f$  (*Retention factor* ou rapport frontal). Ce  $R_f$  est le rapport de la distance parcourue par le composé divisé par la distance parcourue par l'éluant.



**Figure 14.** Chromatographie sur couche mince.

Le  $R_f$  est caractéristique d'une molécule pour un éluant et un support donnés. Cette valeur servira d'authentique lors de CCM d'identifications.

## 2.6. Spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

### a. *Principe*

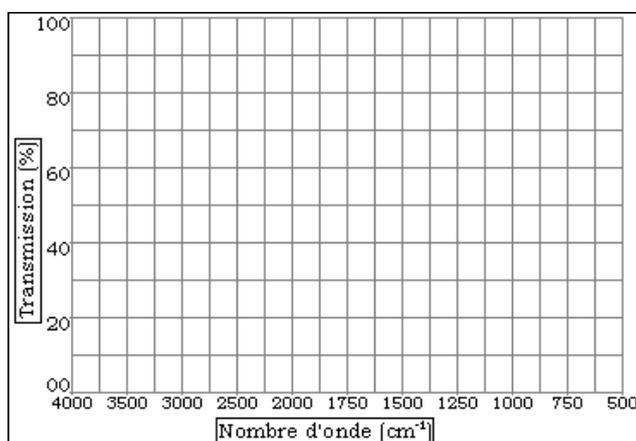
La spectrométrie IR est la mesure de la diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde.

Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergie supérieurs.

Cette méthode s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence de liaisons entre les atomes (fonctions et groupements).

La majorité des applications se situe entre 2,5 et 15  $\mu\text{m}$  soit en nombre d'ondes de 4000  $\text{cm}^{-1}$  à 670  $\text{cm}^{-1}$  (IR moyen).

Un spectre infrarouge est traditionnellement présenté en transmission (fraction de l'intensité transmise par rapport à l'intensité incidente) exprimée en pourcentage et l'axe des abscisses en fonction du nombre d'onde (inverse de la longueur d'onde), sur un axe dirigé vers la gauche.



**Figure 15.** Représentation du spectre Infra-rouge.

### ✓ Les vibrations moléculaires

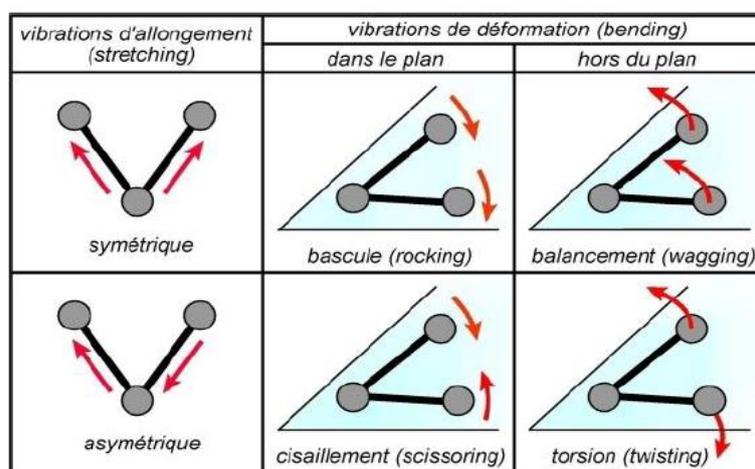
L'absorption de radiations par une molécule entraîne des transitions dans les énergies de vibrations moléculaires c'est-à-dire qu'il se produit des vibrations au sein de la molécule. Ces vibrations peuvent être de 2 natures différentes :

- **Vibration d'élongation ou de valence (symétriques ou antisymétriques)**

Les atomes vibrent suivant l'axe de la liaison chimique qui les relie. Ces vibrations font intervenir des variations des longueurs de liaisons, tandis que les angles qu'elles forment entre elles restent constants.

- **Vibration de déformation**

Les atomes vibrent perpendiculairement à l'axe de la liaison chimique qui les relie. Donc, les liaisons gardent leur longueur, mais les angles qu'elles forment varient.



**Figure 16.** Types de vibrations moléculaires

Chacune de ces vibrations se produit pour un domaine de longueur d'onde différent ; ainsi, à chaque groupe d'atomes susceptibles d'entrer en vibration correspond une bande d'absorption à une longueur d'onde caractéristique.

Dans un spectre infrarouge toutes les liaisons d'une molécule sont alors susceptibles d'entrer en vibration dans le domaine de longueurs d'onde balayé.

Il est présenté par la variation de la transmittance (T%) (Fraction de l'intensité transmise par rapport à l'intensité incidente) en fonction du nombre d'onde  $\sigma$  de la radiation (en  $\text{cm}^{-1}$ ) (inverse de la longueur d'onde).

#### b. *Matériel*

Nous avons utilisé un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier.



**Figure 17.** Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier

**c. Méthode**

- Une quantité de 0,5 à 1 mg de l'échantillon à examiner est broyée avec 100 mg de bromure de potassium anhydre.
- Le mélange est comprimé dans la pastilleuse sous pression de dix tonnes pendant 2 à 3 minutes afin de former la pastille de KBr qui doit être fine et translucide.
- Cette pastille est ensuite placée dans l'appareil pour effectuer la lecture.
- Lecture :

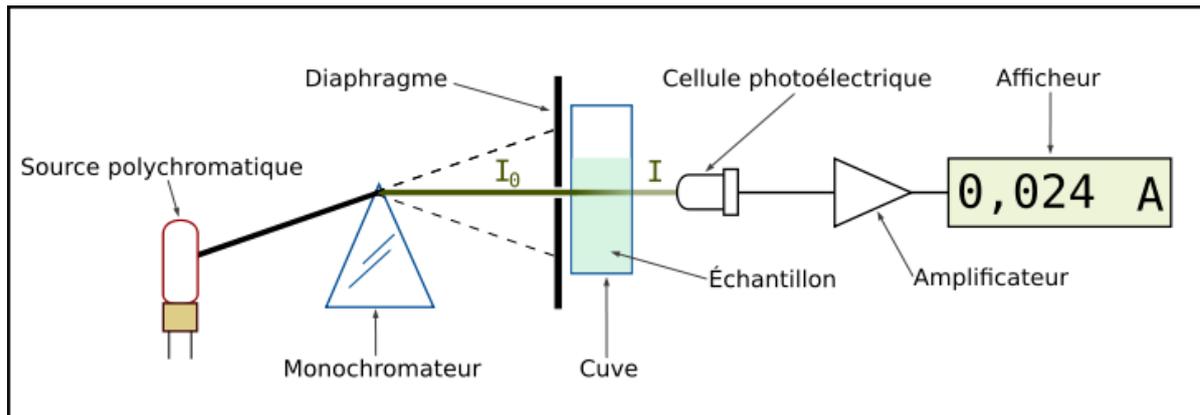
\* Il s'agit d'identifier une molécule obtenue dans des circonstances données en comparant son spectre au spectre de référence disponible dans une base de données papier ou informatique. La comparaison des zones "fingerprint" sera tout à fait essentielle pour l'interprétation.

"L'empreinte digitale" (fingerprint) est l'ensemble des pics spécifiques de la molécule étudiée, ces pics ne correspondant pas à des caractéristiques générales des groupes fonctionnels. Ils serviront à distinguer cette molécule-là par rapport à toutes celles qui ont les mêmes caractéristiques fonctionnelles. C'est la zone située à droite des spectres IR au-dessous de  $1500\text{ cm}^{-1}$ , due à l'enchaînement carboné. Elle sert donc à identifier avec certitude un composé et attester sa pureté.

\* Ainsi les différents groupements fonctionnels sont caractérisés par des pics à des longueurs spécifiques.

**2.7. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-visible****a. Principe**

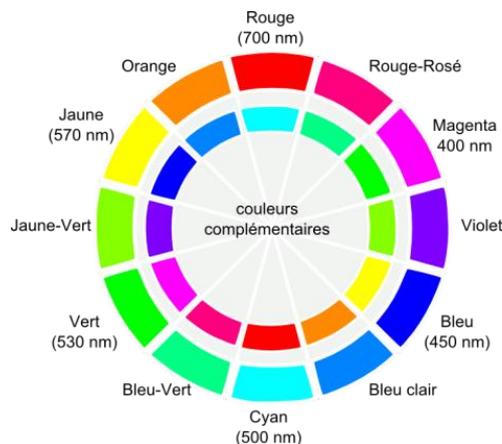
- La spectrophotométrie U.V-visible est une méthode d'étude basée sur les interactions entre le rayonnement électromagnétique (lumière) et la matière. Elle est utilisée pour l'étude de substances colorées, qui absorbent dans le domaine visible du spectre électromagnétique ( $400\text{ nm} < \lambda < 800\text{ nm}$ ), ou pour l'étude de substances absorbant dans le domaine du proche ultra-violet ( $250\text{ nm} < \lambda < 400\text{ nm}$ ).
- Une cuve de longueur  $\ell$  contenant une solution de la substance absorbante à la concentration  $C$  est placée perpendiculairement à un faisceau parallèle de lumière monochromatique de longueur d'onde  $\lambda$ . Lorsque le faisceau lumineux traverse la solution, il est en partie absorbé. L'intensité lumineuse  $I_0(\lambda)$  du faisceau à l'entrée de la cuve est donc différente de l'intensité lumineuse  $I(\lambda)$  en sortie de la cuve.



**Figure 18.** Principe du spectrophotomètre UV-Visible

L'absorption modifie l'intensité du faisceau lumineux, mais pas sa longueur d'onde.

- L'absorption de la lumière par la solution est caractérisée par l'absorbance  $A$  (aussi appelée densité optique), grandeur sans dimension définie par :
- Les radiations absorbées par une solution colorée correspondent généralement à la couleur complémentaire de celle de la solution, déterminable approximativement grâce au cercle des couleurs complémentaires ou rosace de Newton.



**Figure 19.** Cercle chromatique avec les longueurs d'ondes

### ✓ Loi de Beer-Lambert

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration  $C$  contenue dans une cuve d'épaisseur  $l$ .

Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise. Bouguer, Lambert et Beer ont étudié les relations qui existent entre  $I_0$  et  $I$  : l'intensité d'une lumière monochromatique traversant un milieu où elle est absorbée décroît de façon exponentielle :

$$I = I_0 e^{-klC}$$

- \*  $I_0$  est l'intensité de la lumière incidente
- \*  $I$  est l'intensité après passage à travers la cuve contenant la solution (intensité transmise)
- \*  $l$  est la distance traversée par la lumière (épaisseur de la cuve) (en cm)
- \*  $C$  est la concentration des espèces absorbantes
- \*  $k$  est une constante caractéristique de l'échantillon.

Cette équation peut se réécrire  $\log(I_0/I) = k l C / 2.3 = \epsilon l C$ .

- \*  $\log(I_0/I)$  est appelé absorbance ( $A$ ) \*
- \*  $I/I_0 = T$  est la transmission
- \* %  $T$  est la transmittance
- \*  $\epsilon$  est le coefficient d'extinction molaire ; c'est une caractéristique de la substance étudiée à une longueur d'onde donnée. Si  $C$  est la molarité,  $\epsilon$  est en  $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ . On obtient alors la relation connue sous le nom de loi de Beer-Lambert :  **$A = -\log T = \epsilon l C$**

#### ✓ Réalisation du zéro d'un spectrophotomètre

- Afin de s'affranchir des contributions du solvant et de la cuve il est nécessaire de réaliser le «zéro» du spectrophotomètre, et ce pour chaque longueur d'onde. La manière dont est effectué le zéro dépend du type d'appareil utilisé :

- Dans le cas d'un spectrophotomètre mono-faisceau, le zéro est réalisé avant chaque mesure en utilisant une cuve témoin remplie du solvant blanc. **(C'est le type utilisé dans notre caractérisation)**
- Dans le cas d'un spectrophotomètre bi-faisceaux, le zéro est réalisé avec deux cuves témoins identiques contenant le solvant. Par suite, la mesure d'absorbance résulte de la différence d'absorption entre deux cuves : une cuve témoin et une cuve contenant la solution à analyser.

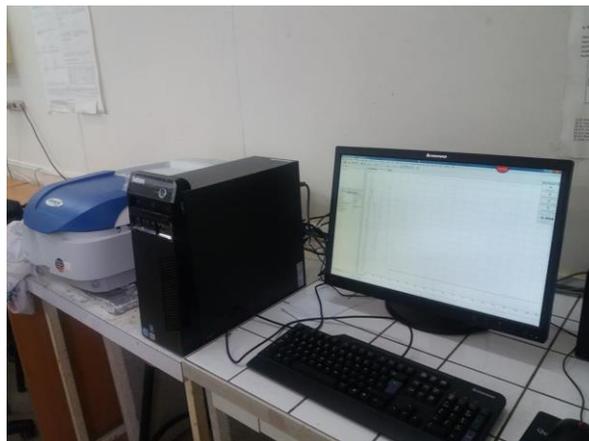
#### b. *Matériel :*

Nous avons utilisé pour notre caractérisation un spectrophotomètre à balayage de spectre pour applications UV/Visible, à barrette de diodes.

#### ✓ Présentation du spectrophotomètre utilisé

Le spectrophotomètre à barrette de diodes utilisé pour notre caractérisation a permis une utilisation simple et flexible, incorporant une source lumineuse à lampe Xénon à haute énergie. Il est doté d'un large afficheur graphique et de modes de mesures internes en balayage de spectre flash, Abs/%T, cinétique et concentration avec affichage graphique et mémorisation.

Le calibrage se fait par étalon unique ou multi-étalons. Il accepte les cuves de trajet optique 10, 20 ou 40mm (verre, quartz ou plastique usage unique). Ce spectrophotomètre est connecté via une sortie USB à un ordinateur permettant le transfert de données obtenues.



**Figure 20.** Spectrophotomètre UV-Visible à barrettes de diodes connecté à un ordinateur

c. **Méthode**

✓ **Préparation de la cuve**

- La cuve employée est une cuve transparente en quartz de 1 cm de trajet optique. Elle doit être soigneusement nettoyée au préalable, puis rincée avec la solution de blanc.

✓ **Calibrage**

- Préparer un blanc contenant le solvant et toutes les espèces chimiques autres que celle à étudier. Nous avons utilisé une solution d'éthanol absolu comme blanc pour la benzocaïne et de méthanol absolu pour la procaïne.

- Remplir la cuve de blanc et enregistrer son spectre d'absorption.

✓ **Préparation de la solution à examiner**

- La solution du produit à étudier est préparée en pesant environ 2mg du produit, qui sera dissoute dans l'éthanol absolu pour la benzocaïne et dans le méthanol absolu pour la procaïne de manière à obtenir une concentration d'environ 20 $\mu$ g/ml.

- La cuve à échantillon est alors rincée et remplie avec la solution à étudier.

- Enregistrer le spectre d'absorption.



***Résultats et  
discussion***

### III. Résultat et discussion

#### 1. Calcul du rendement de la synthèse

Le rendement de la synthèse est calculé selon la formule citée précédemment et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

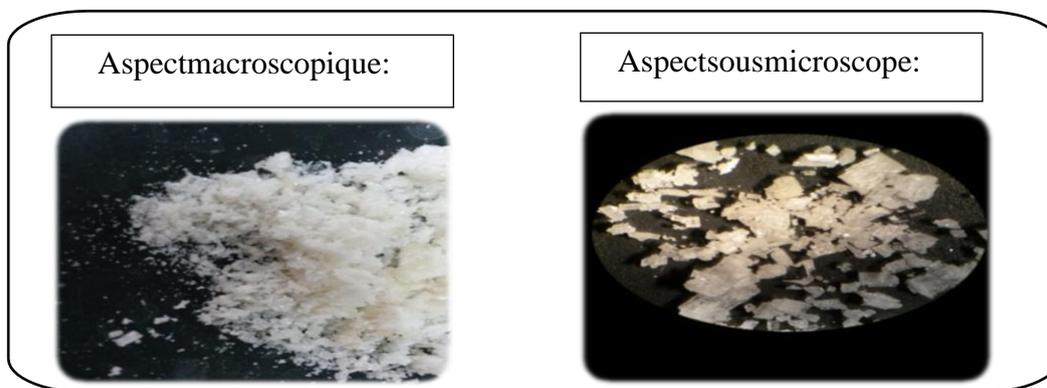
**Tableau 7: Rendement de la synthèse de la benzocaïne.**

Masse théorique	Masse pratique	Rendement
7,76 g	3,928 g	50,62 %

#### 2. Identification du produit synthétisé

##### a. Aspect

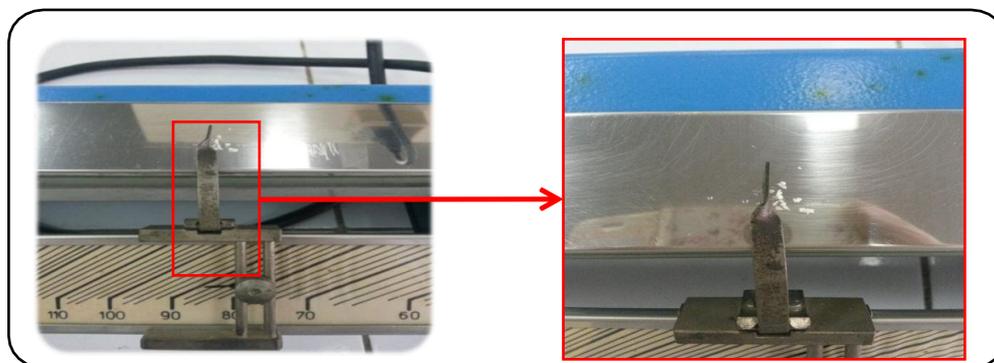
la benzocaïne est sous forme d'une Poudre cristalline blanche ou des cristaux incolores.



**Figure 21. Aspect de la Benzocaïne.**

##### b. Point de fusion

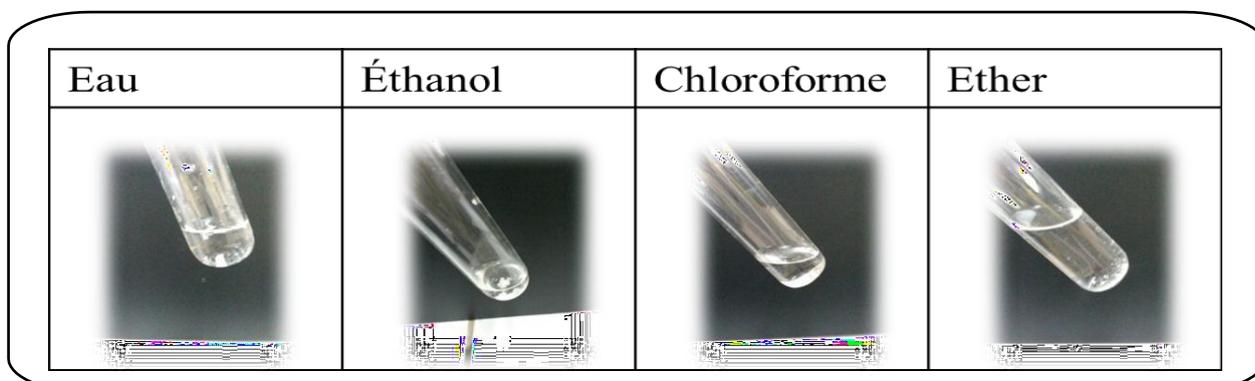
Le point de fusion de la benzocaïne est : 90°C ce qui est conforme aux données de lapharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée japonaise 15<sup>ème</sup> édition : 89°C à 92°C



**Figure 22. Point de fusion de la Benzocaïne.**

**c. Solubilité**

La benzocaïne est insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol et peu soluble dans le chloroforme et l'éther.



**Figure 23. Les tests de solubilité de la Benzocaïne.**

d. **Observation micro et macroscopique**

✓ **Aspect de la solution**

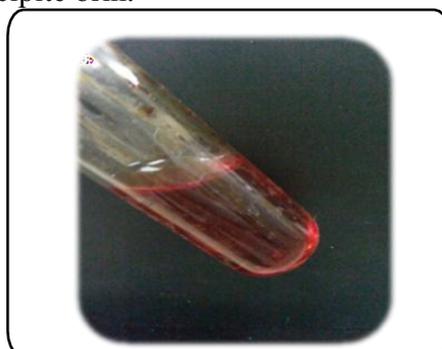
La solution est limpide et incolore.



**Figure 24. Aspect de la solution de Benzocaïne.**

✓ **Test à l'iodure de potassium**

Formation d'un précipité brin.



**Figure 25. Résultat du test à l'iodure de potassium.**

### Test à l'acide acétique

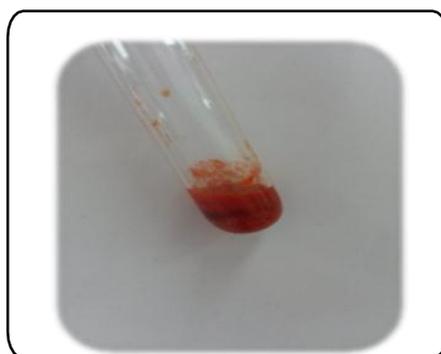
L'odeur de l'acétate d'éthyle est perceptible.



**Figure 26. Résultat du test à l'acide acétique.**

### ✓ La réaction des amines primaires aromatiques

Il apparaît une intense coloration orangée ou rouge.

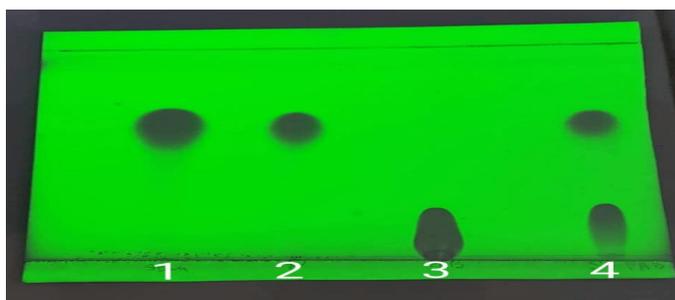


**Figure 27. Résultat de la réaction des amines primaires aromatiques de la benzocaïne.**

### **e. Détermination de la pureté de la matière première test des substances apparentées**

J'ai opéré par chromatographie sur couche mince

- \* Révélation de la plaque de chromatographie sous la lampe UV 254 nm.



**Figure 28. Résultat de la CCM de la benzocaïne.**

1	Solution (1): Benzocaïne de référence
2	Solution (2): Benzocaïne synthétisée
3	Solution (3): Acide para-aminobenzoïque
4	Solution (4): Benzocaïne synthétisée + Acide para-aminobenzoïque

On remarque qu'il n'y a aucun spot dû à l'acide para-aminobenzoïque avec la solution (2). Le chromatogramme obtenu dans la solution (4) [Benzocaïne synthétisée + Acide para-aminobenzoïque] montre la séparation distincte des spots correspondant à l'acide para-aminobenzoïque et la substance à examiner.

✓ *Calcul du rapport frontal*

**Rf = Distance parcourue par l'échantillon spoté en cm / Distance parcourue par la phase mobile en cm**

Pour se faire, on a calculé les rapports frontaux pour chaque échantillon spoté.

Les valeurs obtenues sont arrangées dans le tableau suivant :

	<i>Rf de l'échantillon spoté dans la solution correspondante</i>	
	Calcul	Résultat
Benzocaïne pris comme référence dans la solution (1)	6,2 / 10	0,62
Benzocaïne synthétisé dans la solution (2)	6,2/10	0,62
Acide-4-aminobenzoïque dans la solution (3)	1,5 / 10	0,15

J'ai constaté le même Rf aussi bien pour la benzocaïne synthétisée que pour la benzocaïne de référence, qui est de **0,62**.

**f. Spectroscopie Infrarouge (IR)**

La comparaison des spectres infrarouges de la Benzocaïne synthétisée et celui de référence montre que les bandes dans le domaine 1300-500 cm<sup>-1</sup> sont identiques.

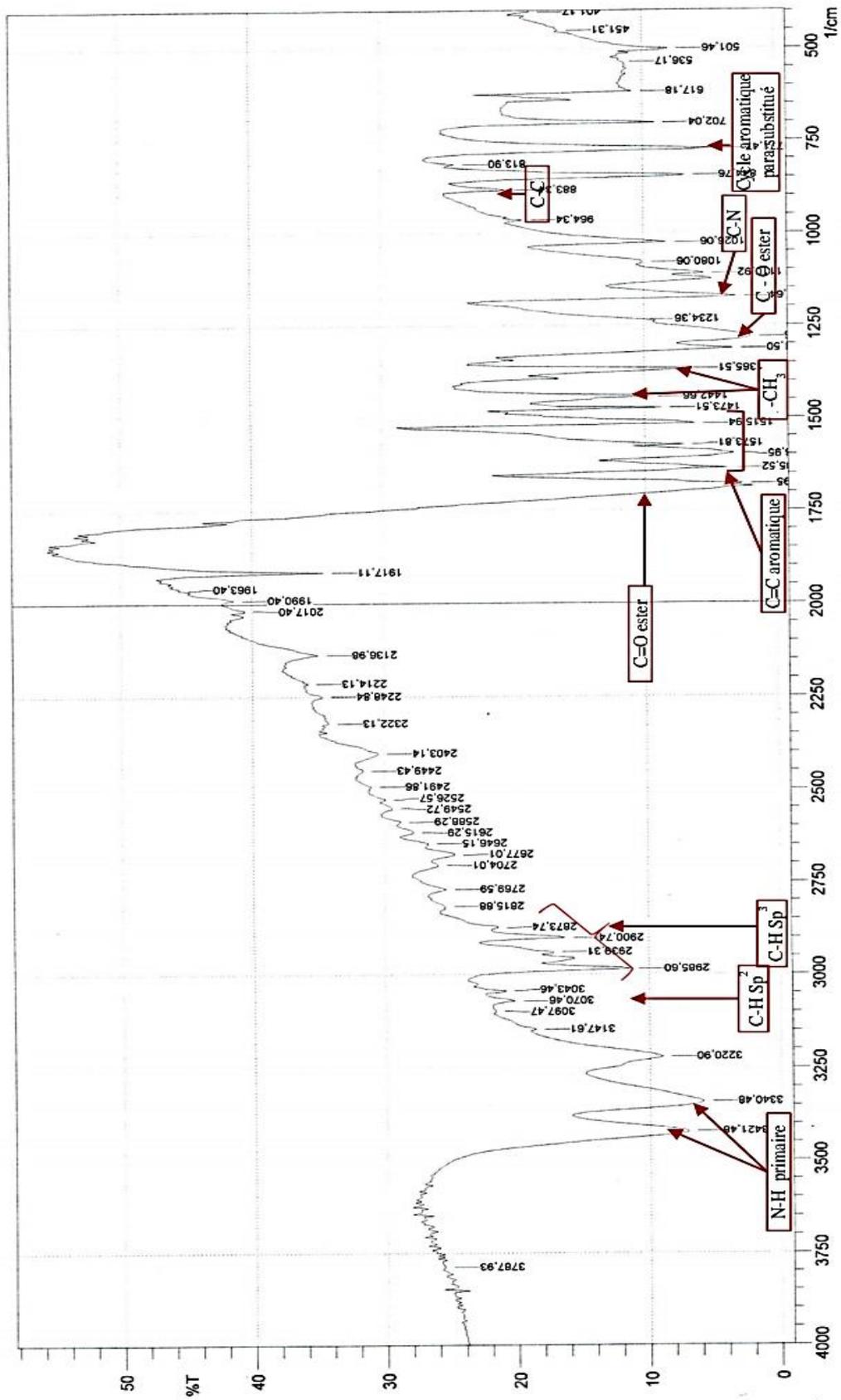
Comme ce domaine caractérise un composé, c'est son empreinte digitale, il s'agit bien du même composé.

Le spectre infrarouge du produit formé montre les bandes caractéristiques suivantes:

**Tableau 8: Fréquence IR et bande caractéristique de la benzocaïne 1 et 2 synthétisées**

Classe	Fréquence (cm-1)	Attribution
Amine primaire	3421,48	N-H
	3340,48	
	1172,64	C-N aromatique
Cycle aromatique	3070,46	C-H sp <sup>2</sup>
	1473,51 - 1515,94 –	C=C aromatique
	1573,81-1596,95	
	771,47	Cycle aromatiqueparasubstitué
Ester	1677,95	C=O Ester $\alpha,\beta$ -insaturé et arylique
	1275	C-O
Chaînealiphatique	1442,66	CH <sub>3</sub>
	2873,74–2900,74–2939,31– 2954,74–2985,60	C-H sp <sup>3</sup>
	883,34	

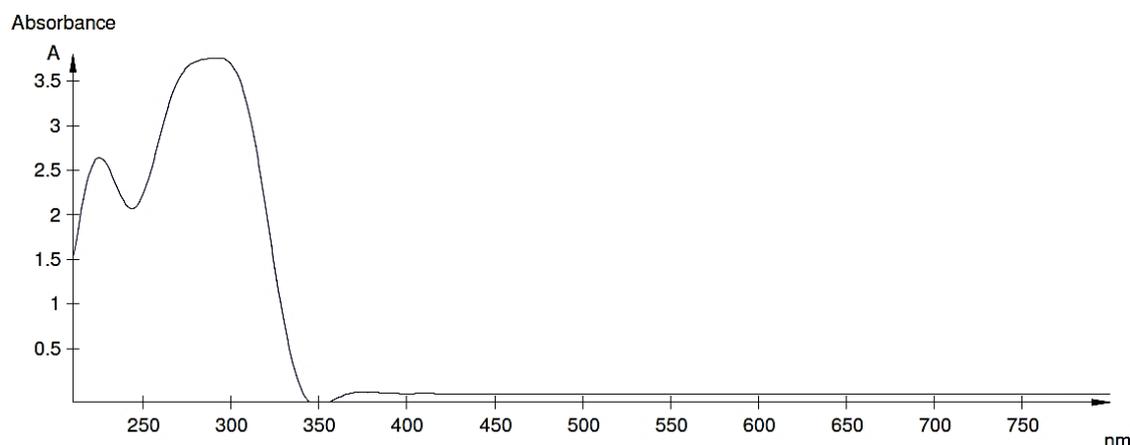
Ainsi les principaux groupements constitutifs de la molécule de Benzocaïne ont été repérés sur ces deux spectres ce qui nous permet de confirmer que la structure du composé synthétisé par les procédés correspond bien à la molécule de Benzocaïne.



**Figure 29. Résultat de l'IR de la benzocaïne.**

### g. Spectroscopie UV-Visible

Le spectre UV de notre benzocaïne synthétisée (Figure n°32 ) montre que son absorbance est dans la région de longueur d'onde de **293 nm** et par rejet de l'absorbance inférieures à **200 nm** à cause de la lumière parasite nous trouvons la forme caractéristique du spectre d'absorbance pour les deux produits synthétisé.



**Figure 30. Spectres UV de la benzocaïne synthétisée.**

## IV. DISCUSSION

Ce travail a porté sur la synthèse chimique de la benzocaïne ensuite ; la caractérisation physicochimique de cette molécule en adoptant une série de tests et de réactions décrites dans la pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition et Japonaise 15<sup>ème</sup> édition ; Nous avons obtenue la benzocaïne par une réaction d'estérification (**Rossert et Claude., 1978**) du PABA (Acid para amino benzoïque) .(**Gana, 2015**).

La benzocaïne obtenue sous forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux blancs à subi un contrôle physicochimique :

- ♣ Les caractères physico-chimique ;
- ♣ Le point de fusion ;
- ♣ Les méthodes spectrales;
- ♣ Les procédés chimiques suivants : aspect de la solution, test d'iodure de potassium, test à l'acide acétique et réaction des amines primaires aromatiques.(**Hamoudi et Hammani., 2016**).

En ce qui concerne les essais limites des impuretés de monmatière première, ont été conçues selon la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée japonaise 15<sup>ème</sup> édition qui est définie par :

✓ La recherche des substances apparentées qui a été validée, démontrant ainsi la séparation distincte des spots correspondant à l'acide 4-aminobenzoïque et la substance à examiner dans le chromatogramme obtenu dans la solution (4), dont le rapport frontal de chaque produit a été déterminé et on a constaté le même Rf aussi bien pour la benzocaïne synthétisée que pour la benzocaïne de référence, qui est de **0,62. (Pinard ., 1990).**

Ce qui prouve que mon produit de synthèse est de qualité satisfaisante.

Certes nous aurions aimé déterminer le taux des impuretés par HPLC (selon les données de la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition), seulement par faute de moyens, notre étude par HPLC n'a pas pu être réalisée.

- La benzocaïne obtenue sous forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux blancs a subi un contrôle physico-chimique. **(Ackerman et al ., 2005).**
- L'analyse de ses derniers a confirmé l'aspect cristallin de la molécule avec une surface lisse, l'analyse de sa solubilité dans différents solvants (eau, éthanol, ether et chloroforme) était conforme aux données de la pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée japonaise 15<sup>ème</sup> édition .

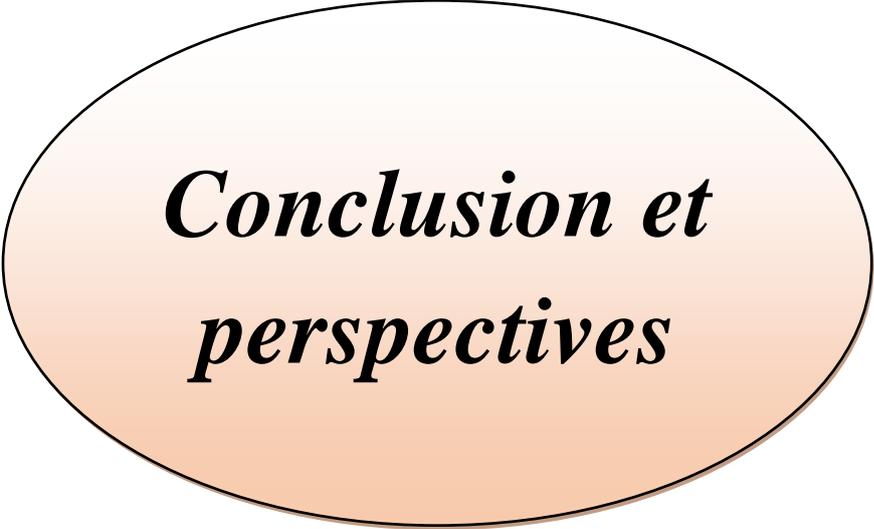
L'analyse de ce dernier a confirmé l'aspect cristallin de la molécule avec une surface lisse ; l'analyse de sa solubilité dans différents solvants (eau ; ethanol, ether et chloroforme) était conforme aux données de la pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition et Japonaise 15<sup>ème</sup> édition.

Pour l'identification de la benzocaïne synthétisée nous avons utilisé des méthodes spectrales (IR ; uv-visible et la CCM) **(Ronessac, et al., 2004)** ; des réactions calorimétriques et la détermination du point de fusion **(Kästner., 2011)** : le spectre IR obtenu était superposable avec le spectre de référence ;

Le spectre UV-visible a montré la présence des deux maximums s'absorption caractéristiques de la benzocaïne ; et la valeur obtenue du point de fusion était comprise dans l'intervalle exigé par la monographie. **(Atkins., 2004)**

La présence d'une fonction amine primaire aromatique dans la structure de la benzocaïne a été confirmée par les réactions colorimétriques.

Dans l'ensemble, la benzocaïne synthétisée répondait aux exigences de la pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée Japonaise 15<sup>ème</sup> édition et les résultats étaient satisfaisants et conforme. **(Lemoine., 2021).**



***Conclusion et  
perspectives***

Ce mémoire a comporté deux volets, une partie bibliographique dans laquelle des données ont été rapportées sur la benzocaïne en se référant à plusieurs ouvrages de chimie et de pharmacologie.

En ce qui concerne la seconde partie, c'était une étude expérimentale basée sur une synthèse de la benzocaïne selon un protocole optimisé qui s'est avéré réalisable et facile.

Un rendement supérieur à 50% est obtenu. La benzocaïne synthétisée a été soumise à une batterie de tests analytiques qui ont montré une conformité aux normes internationales.

Le contrôle qualité est aujourd'hui un acte pharmaceutique important car il garantit la qualité du produit fabriqué ; tout au long de la chaîne de production du médicament ; dans le but de prouver la conformité de cette anesthésie pour assurer la sécurité des patients et amener la dose au même niveau que les exigences satisfaisantes.

Les résultats d'analyses de la benzocaïne révèlent la conformité des résultats.

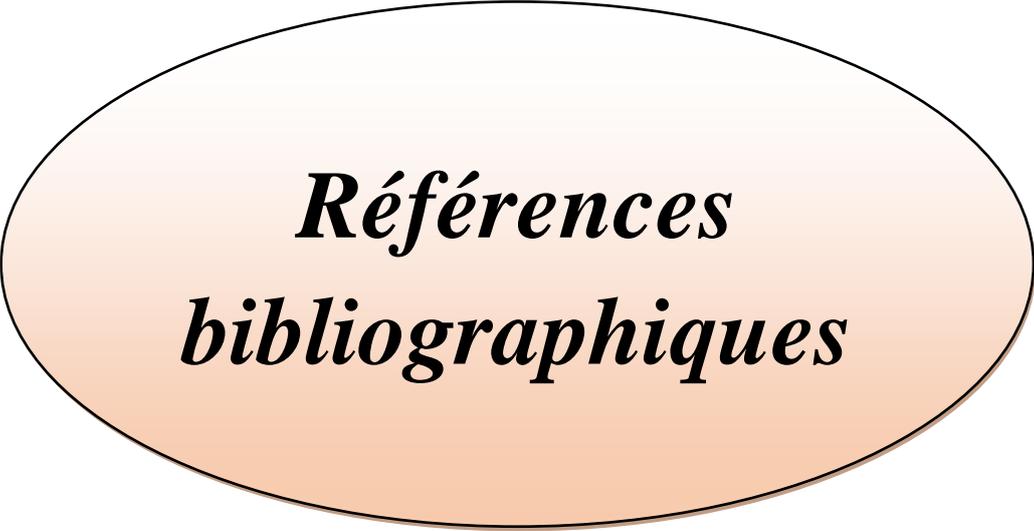
Tout au long de ce mémoire, l'ensemble des résultats après les différents contrôles et analyses de la benzocaïne répondant aux normes exigées par la pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée Japonaise 15<sup>ème</sup> édition.

Nous avons pu confirmer que le produit synthétisé est de qualité satisfaisante.

En perspectives il serait souhaitable de comparer les résultats obtenus avec ceux des autres laboratoires de chimie et des industries pharmaceutiques afin d'optimiser le protocole de synthèse sur le plan économique et qualité du produit final.

D'autres part nous proposons le produit final aux étapes ultérieures de fabrication des médicaments notamment les études in vitro et in vivo et procéder à la formulation galénique

Adéquate qui répond aux exigences de la sécurité sanitaire des patients.



***Références  
bibliographiques***

**Arzneibuch B. (1975).** Deutschen Demokratischen Republik, 2. Ausgabe, AkademieVerlag Berlin .

**ACKERMAN P.A ., MORGAN J.D .,IWAMA G.K (2005).**les anesthésiques information additionnelle au sujet des lignes directrices du CCPA sur le soin et l'utilisation des poissons en recherche en enseignement et dans les tests.

**ATKINS P.W .,(2004) .**Spectroscopie d'absorption moléculaire. La spectroscopie absorption infra rouge, chimie analytique. p.811 - 819.

**Beloil H. et Mazoit J-N., (2010)** Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10.

**Butterworth J. F. T. et Strichartz G. R. (1990),** Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. Anesthesiology.

**Boeck G.; (2006)** « Précis de Chimie >> Edition MALOINE (228 pages)

**Bethesda P. (2004).** American Hospital Formulary Service- Drug Information, MD : American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2004 (Plus Supplements), p 2695.

**BENZOCAINE TOPICAL PRODUCTS. (2014)** Sprays, Gels and Liquids- Risk of Methemoglobinemia. [madugs.com](http://www.madugs.com). retrieved March 20.

**Cercle des médecins, (2010)** Anesthésistes- réanimateurs du grand-duché de luxembourg. Ed juillet.

**Denson D.D. (1992),** Mazoit JX, Physiology and pharmacology of local anesthetics. In: Sinatra RS, editor. Acute pain mechanisms and management. St Louis: CV Mosby, p. 124-39

**Diallo A. et Coll N. (2005).** Cours d'Anesthésie et de Réanimation de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

**Dibber N. (1979)** H.W, UV and IR spectra of some important drugs, Edition Contor, Aulendorf.

**Ekstrom G., Gunnarsson U.B., Ropivacaine P., (1996).** A new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. Drug Metab Dispos:24:955-61.

**Eledjam J-J. (1996)** Pharmacologie des anesthésiques locaux, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS.

**Francois G., Cara M., Deleuze R., Poisvert M., (1980)** Médecine d'Urgence d'Anesthésie et de Réanimation 5<sup>ème</sup> Edition Masson.

**Filehne W., (1887)** Berl. Klin. Wochschr, 24, 107 [Sur l'action anesthésique locale des dérivés du benzoyle].

**Fourneau E., (1904)** « Stovaïne, anesthésique local », Bull. Soc. Pharm; 10:141-8.  
Bibliographie

**GANNA I. (2015).** Caractérisation physique et chimique des substances à activité thérapeutique.

**Handbuch B. (1931).** organischen Chemie XIV syst. No. 1905, P. 422

<https://www.mayoclinic.org/drugs> ; Article original: supplements/benzocaine-oral- route-  
oromucosal-route/proper-use/drg-20072824.

**HAMMOUDI F. et HAMMANI N., (2016).** Synthèse et caractérisation physicochimique d'un anesthésique local

**JEAN BOUSQUET,** Physique-Chimie terminale S: Spectroscopies. Les cours du CNED. Cned  
- Académie en ligne.

**Kobert-Rostock O., Binz-Bonn J. et Wochenschft J., (1902)** 17 373.

**Kraeling M.E.(1996).**Skin Pharmacol 9 (3): 221-30.

**KÄSTNER A., (2011).** Détermination du point de fusion de l'ADN et de l'ARN avec la série  
Specord. P.24

**L'enfant F. (2000),** Jean Jacques Lahet, Catherine Vergely, François Volot, Marc Freysz, Luc  
Rochette General Pharmacology: The Vascular System 34 (3) ,193- 99.

**Longrois D., Hirschi M., Junke E., Mestelman C.(2002).** Monitoring de «Profondeur de  
l'anesthésie, Jepu Ed Paris Amette;145-65. Article modifié ou vérifié par (**Chaine C. (2011).**

**Lagier G., KATZUN G.** Pharmacologie fondamentale et clinique, 9<sup>e</sup> de édition, 418

**LOYD J.B.. (1955)** The chemical structure and nomenclature of the local anaesthetics BRITISH  
JOURNAL OF ANAESTHESIA, 27, 286.

**LEXICOMP ONLINE, LEXI-DRUGS (2013)** en ligne adulte et pédiatrique, Hudson, Ohio:  
Lexi- Comp.

**LESLIE GOLDMAN**(5 février 2008-2014). "Faites attention aux lotions, crèmes, gels médicamenteux».

**LEMOINE A., (2021).** Pharmacologie des anesthésiques locaux

**Marie-Therese A. (2001)** Cousin, Brigitte Fontaine, Louise Gouyet. Petit précis d'anesthésie : à l'usage des non anesthésistes. Heures de France.

**Mccombie J., Hepworth P.A., Palmer T.F., Simons J.M. , Walker M.J., (1993).** Chem. Phys. Lett. 206 -37.

**MEINERTZ J.R. (1991).** Xenobiotic. 21 (4): 525-33.

**Mc Evoy S., (2004)** American Hospital Formulary Service- Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2004 (Plus Supplements), p. 3411

**MOHAMMAD ASIF, (2015)** Convenient approach for the preparation of various organic compounds using microwave technology, International Journal of Advances in Pharmaceutics.

**Nenner I., BESWICK A. et Jouvét C. (1995)** - La lumière, scalpel des molécules - La Recherche, 273, p. 136-141.

**Oda Y., Furuichi K., Tanaka K.(1995).** Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. Anesthesiology; 82:214-20.

**Picovski D., (2012)** Chirurgien esthétique & Plastique à Paris.

**PHARMACOPEIA (1980).** United States XX Rockville, Md. 2088, USA.

**Poulton G.A. (1975)** - Isomer Analysis by Spectral Methods - J. Chem. Ed., 52, p. 397-398

**PINARD S., (1990).** Classification de quelques cultivars de dattes demi-molles algériennes selon leur index glycémique

**Rebondy S. (2006),** Anesthésie locorégionale chez les carnivores domestiques historique, actualités et perspectives, école nationale vétérinaire d'ALFORT.

**Ritsert E., (1925).** Development of anesthesine. Pharm. Ztg. 70, 1006-1008.

**Ritsert K., (1902).**Pharmaz. Ztg, 3 350. Filehne-Breslau, Berliner Klinische

**Ritsert, K. (1902).** DRPT47790, 150070 .

[http://www.jtbaker.com/msds/english JT BAKER material safety data sheet html/b1236/htm](http://www.jtbaker.com/msds/english_JT_BAKER_material_safety_data_sheet_html/b1236/htm)>consulté le 18/12/04.

[www.chem.qmul.ac.uk](http://www.chem.qmul.ac.uk)Masse molairecalculéed'après « Atomic weights of the elements 2007

[https://www.whoce.no/ateddd\\_index/"](https://www.whoce.no/ateddd_index/)code=D04AB04&showdescription last updated: 2018-12-13.

<https://www.drugs.com/international/benzocaine> International Drug Name. = yes Bibliographie

**ROSSERT R. et CLAUDE M.,(1978)** .Méthodes et techniques. L'actualité chimique.

**ROUESSAC F., ROUESSAC A. et CRUCHE D. (2004)**.Spectrométrie d'absorption d'ultraviolet et du visible. Analyse chimique : methodes et techeniques instrumentales modernes.

**Strichartz G.R., Berde C.B. (1994)**. **Local anesthetics**. In: Miller RD ed. Anesthesia (3rd ed) New York: Churchill Livingstone.

**Salkowski H., Berichte M. (1921)**. 28

**SMITH G., AUSTIN R. , FURNISS S.,** Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry by Brian Antony J. Hannaford, Peter W. & Tatchell; Fifth Edition; Page No. 896

**SIGMA-ALDRICH, (2008)** benzocaine informationB7150/61K88041/09/16/041, Saint Louis, Missouri USA.

**Sterre B., Tchischesarzneibuch O., Ausgabe W., (1960)** Page 293, Wien.

**SHUA-HAIM, JR; GROSS, JS (1995)**."Toxicité de méthémoglobinémie du spray topique / de benzocaine". Journal de l'American Geriatrics Society.

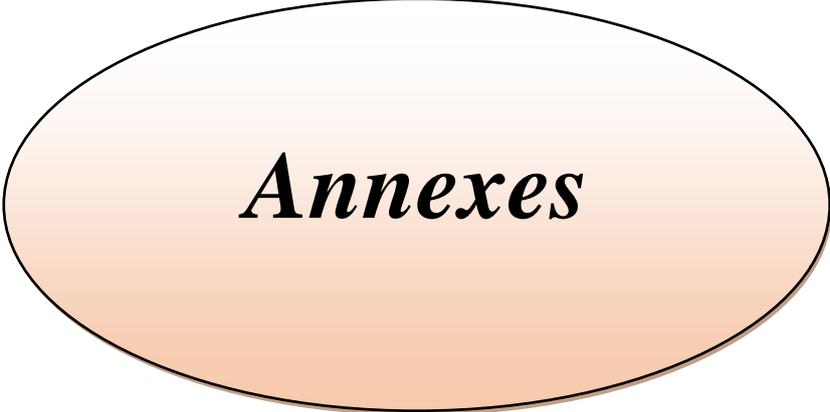
**S. G. LEVINE, (1990)** " Identification of Unknowns by Melting Point and Thin-Layer Chromatography in Combination " J. Chem. Ed, vol. 67, p. 972.

**Thomas L. Lemke, David A. Williams S., Lippincott W. et Wilkin S. (2012)** Foye's Principles of Medicinal Chemistry.

**Tucker G.T. (1994)** Safety in numbers: the role of pharmacokinetics in local anesthetic toxicity. RegAnesth Bibliographie.

**Vacanti C., Segal S., Pankajsikka V., (2011)** Richard Urman. Essential ClinicalAnesthesia. Cambridge UniversityPress.

**WILEY J. (1978).** Encyclopedia of chemical technology Vol 2. Third Edition. Edition (2) Son, 1978.p 355-357.



***Annexes***

***Annexe 1 : Réactifs préparés pour les réactions colorées de l'identification :*****Solution d'iodure de potassium :**

Dissoudre 14 g d'iode dans 100mL d'une solution d'iodure de potassium (2 dans 5).

Ajouter 1 mL de l'acide chlorhydrique dilué et diluer par l'eau jusqu'à 1000 mL (0,05 mol/L)

**Acide acétique :**

Diluer 31 g de l'acide acétique dans 100ml eau pour former une solution de 5 mol/ L

**Acide chlorhydrique dilué :**

Contient 73 g/l de HCl.

Prélevez 20 g d'acide chlorhydrique et complétez à 100 ml avec de l'eau .

**Solution de nitrite de sodium :**

Solution à 100 g/l.

Préparez extemporanément.

**Solution de  $\beta$ -naphtol :**

Dissolvez 5 g de  $\beta$ -naphtol, récemment recristallisé, dans 40 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium (8,5 g/100 mL) et complétez à 100 ml avec de l'eau.

Préparez extemporanément.

## Annexe 2: Les monographies

Pharmacopée Européenne 6ème édition,

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6.0

Benzocaïne

## ESSAI

**Solution S.** Dissolvez 5,0 g de chlorure de benzéthonium dans de l'eau exempté 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 J<sub>1</sub> (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 d 100 ppm d'ammonium (NH<sub>4</sub>) 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 filtrez par l'iodate de potassium 0,05 N 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 N correspond à 44,81 mg de C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>.

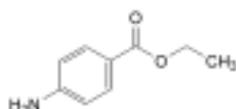
## CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0011  
corrigé 6.0

## BENZOCAÏNE

Benzocainum



C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
[34-09-7]

M, 165,2

## 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 peroxyde de chrome R à 500 g/l. Placez sur l'ouverture du tube un carré de papier filtre imbibé d'un mélange préparé simultanément 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 exempté 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'atome 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 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>.

## CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

## La Pharmacopée Japonaise 15ème édition.

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 J<sub>6</sub> (2.2.2, Procédé II).

**Acidité ou alcalinité.** A 25 ml de solution S, ajoutez 0,1 ml de solution de phénolphtaléine 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 (NH<sub>4</sub>) 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 C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>ClNO<sub>2</sub>

## 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 phénolphtaléine 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.

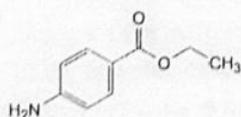
1 ml de nitrite de sodium 0,1 M correspond à 16,52 mg de C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

## CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

## BENZOCAÏNE

Benzocainum



C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
(94-09-7)

M, 165,2

01/2008:0011  
corrigé 6.0

velop with a mixture of ethyl acetate, hexane and methanol (6:2:1) to a distance of about 15 cm, and air-dry the plate. Examine under ultraviolet light (main wavelength: 254 nm): the spot other than the principal spot obtained with the sample solution is not more intense than the spot with the standard solution (1), and number of the spot other than the principal spot obtained with the sample solution which is more intense than the spot with the standard solution (2) is not more than one.

**Loss on drying** (2.43) Not more than 0.5% (1 g, 105°C, 3 hours).

**Residue on ignition** (2.44) Not more than 0.1% (1 g).

**Assay** Weigh accurately about 0.3 g of Ethionamide, previously dried, dissolve in 50 mL of acetic acid (100), and titrate (2.56) with 0.1 mol/L perchloric acid VS until the color of the solution changes from orange-red to dark orange-brown (indicator: 2 mL of *p*-naphtholbenzoin TS). Perform a blank determination in the same manner, and make any necessary correction.

Each mL of 0.1 mol/L perchloric acid VS  
= 16.62 mg of  $C_7H_{11}N_2O_2$

**Containers and storage** Containers—Well-closed containers.

## Ethosuximide

エトスチシミド



and enantiomer

$C_7H_{11}NO_2$ : 141.17  
(2*R,S*)-2-Ethyl-2-methylsuccinimide [77-67-8]

Ethosuximide contains not less than 98.5% of  $C_7H_{11}NO_2$  calculated on the anhydrous basis.

**Description** Ethosuximide occurs as a white, paraffin-like solid or powder. It is odorless or has a slight, characteristic odor.

It is very soluble in methanol, in ethanol (95), in diethyl ether, and in *N,N*-dimethylformamide, and freely soluble in water.

Melting point: about 48°C

**Identification** (1) To 0.2 g of Ethosuximide add 10 mL of sodium hydroxide TS, and boil: the gas evolved turns a moistened red litmus paper blue.

(2) Dissolve 0.05 g of Ethosuximide in 1 mL of ethanol (95), add 3 drops of a solution of copper (II) acetate monohydrate (1 in 100), warm slightly, and add 1 to 2 drops of sodium hydroxide TS: a purple color is produced.

(3) Determine the absorption spectrum of a solution of Ethosuximide in ethanol (95) (1 in 2000) as directed under Ultraviolet-visible Spectrophotometry (2.26), and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wavelengths.

**Purity** (1) Clarity and color of solution—Dissolve 1.0 g of

Ethosuximide in 10 mL of water: the solution is clear and colorless.

(2) Chloride (1.07)—With 1.0 g of Ethosuximide, perform the test. Prepare the control solution with 0.30 mL of 0.01 mol/L hydrochloric acid VS (not more than 0.011%).

(3) Heavy metals (1.07)—Proceed with 1.0 g of Ethosuximide according to Method 1, and perform the test. Prepare the control solution with 2.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 20 ppm).

(4) Arsenic (1.11)—Prepare the test solution with 1.0 g of Ethosuximide, according to Method 1, and perform the test (not more than 2 ppm).

(5) Acid anhydride—Dissolve 0.50 g of Ethosuximide in 1 mL of ethanol (95), add 1 mL of hydroxylammonium chloride-iron (III) chloride TS, and allow to stand for 5 minutes. Add 3 mL of water, mix, and allow to stand for 5 minutes: the red to red-purple color of this solution is not more intense than that of the following control solution.

Control solution: Dissolve 0.070 g of succinic anhydride in ethanol (95) to make exactly 100 mL. To 1.0 mL of this solution add 1 mL of hydroxylammonium chloride-iron (III) chloride TS, and proceed in the same manner.

(6) Cyanide—Dissolve 1.0 g of Ethosuximide in 10 mL of ethanol (95), and add 3 drops of iron (II) sulfate TS, 1 mL of sodium hydroxide TS and 2 to 3 drops of iron (III) chloride TS. Warm gently, and acidify with dilute sulfuric acid: not a blue precipitate and a blue color are produced within 15 minutes.

**Water** (2.48) Not more than 0.5% (2 g, direct titration).

**Residue on ignition** (2.44) Not more than 0.1% (1 g).

**Assay** Weigh accurately about 0.2 g of Ethosuximide, dissolve in 20 mL of *N,N*-dimethylformamide, and titrate (2.59) with 0.1 mol/L tetramethylammonium hydroxide VS (potentiometric titration). Perform a blank determination.

Each mL of 0.1 mol/L tetramethylammonium hydroxide VS  
= 14.12 mg of  $C_7H_{11}NO_2$

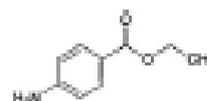
**Containers and storage** Containers—Tight containers.

## Ethyl Aminobenzoate

Anesthamine

Benzocaine

アミノ安息香酸エチル



$C_9H_{11}NO_2$ : 165.19  
Ethyl 4-aminobenzoate [94-09-7]

Ethyl Aminobenzoate, when dried, contains not less than 99.0% of  $C_9H_{11}NO_2$ .

**Description** Ethyl Aminobenzoate occurs as white crystals or crystalline powder. It is odorless. It has a slightly bitter

taste, numbing the tongue.

It is freely soluble in ethanol (95) and in diethyl ether, and very slightly soluble in water.

It dissolves in dilute hydrochloric acid.

**Identification (1)** Dissolve 0.01 g of Ethyl Aminobenzoate in 1 mL of dilute hydrochloric acid and 4 mL of water. This solution responds to the Qualitative Tests <1.09> for primary aromatic amines.

(2) Dissolve 0.1 g of Ethyl Aminobenzoate in 5 mL of water with the aid of dilute hydrochloric acid added dropwise, and add Iodine TS dropwise: a brown precipitate is produced.

(3) Warm 0.05 g of Ethyl Aminobenzoate with 2 drops of acetic acid (31) and 5 drops of sulfuric acid: the odor of ethyl acetate is perceptible.

**Melting point** <1.60> 89 – 91°C

**Purity (1) Acidity**—Dissolve 1.0 g of Ethyl Aminobenzoate in 10 mL of neutralized ethanol, and add 10 mL of water, 2 drops of phenolphthalein TS and 0.50 mL of 0.01 mol/L sodium hydroxide VS: a red color is produced.

(2) **Chloride**—Dissolve 0.20 g of Ethyl Aminobenzoate in 5 mL of ethanol (95), add 2 to 3 drops each of dilute nitric acid and of silver nitrate TS: no change occurs immediately.

(3) **Heavy metals** <1.07>—Dissolve 2.0 g of Ethyl Aminobenzoate in 20 mL of ethanol (95), add 2 mL of dilute acetic acid and ethanol (95) to make 50 mL, and perform the test using this solution as the test solution. Prepare the control solution as follows: to 2.0 mL of Standard Lead Solution add 2 mL of dilute acetic acid and sufficient ethanol (95) to make 50 mL (not more than 10 ppm).

(4) **Readily carbonizable substances** <1.15>—Perform the test with 0.5 g of Ethyl Aminobenzoate: the solution has no more color than Matching Fluid A.

**Loss on drying** <2.40> Not more than 1.0% (1 g, silica gel, 3 hours).

**Residue on ignition** <2.40> Not more than 0.1% (1 g).

**Assay** Weigh accurately about 0.25 g of Ethyl Aminobenzoate, previously dried, dissolve in 10 mL of hydrochloric acid and 70 mL of water, add 10 mL of a solution of potassium bromide (3 in 10), and cool to a temperature below 15°C. Then titrate <2.50> with 0.1 mol/L sodium nitrite VS by the potentiometric titration or the amperometric titration.

Each mL of 0.1 mol/L sodium nitrite VS  
= 16.52 mg of C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

**Containers and storage** Containers—Well-closed containers.

## Ethyl L-Cysteine Hydrochloride

### Ethyl Cysteine Hydrochloride

#### L-エチルシステイン塩酸塩



C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>·HCl: 185.67

Ethyl (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoate  
monohydrochloride  
[868-39-7]

Ethyl L-Cysteine Hydrochloride, when dried, contains not less than 98.5% of C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>·HCl.

**Description** Ethyl L-Cysteine Hydrochloride occurs as white crystals or crystalline powder. It has a characteristic odor, and has a bitter taste at first with a burning aftertaste.

It is very soluble in water, and freely soluble in ethanol (95).

**Melting point:** about 126°C (with decomposition).

**Identification (1)** Determine the infrared absorption spectrum of Ethyl L-Cysteine Hydrochloride as directed in the potassium bromide disk method under Infrared Spectrophotometry <2.23>, and compare the spectrum with the Reference Spectrum: both spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave numbers.

(2) A solution of Ethyl L-Cysteine Hydrochloride (1 in 20) responds to the Qualitative Tests <1.09> (1) for chloride.

**Optical rotation** <2.40> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -10.0 – -13.0° (after drying, 2.0 g, 1 mol/L hydrochloric acid TS, 25 mL, 100 mm).

**Purity (1) Sulfate** <1.14>—Perform the test with 0.6 g of Ethyl L-Cysteine Hydrochloride. Prepare the the control solution with 0.35 mL of 0.005 mol/L sulfuric acid (not more than 0.028%).

(2) **Heavy metals** <1.07>—Proceed with 1.0 g of Ethyl L-Cysteine Hydrochloride according to Method 1, and perform the test. Prepare the control solution with 1.0 mL of Standard Lead Solution (not more than 10 ppm).

(3) **Related substances**—Conduct this procedure rapidly. Dissolve 0.05 g each of Ethyl L-Cysteine Hydrochloride and *N*-ethylmaleimide in 5 mL of mobile phase, allow to stand for 30 minutes, and use this solution as the sample solution. Pipet 3 mL of the sample solution, add the mobile phase to make exactly 200 mL, and use this solution as the standard solution. Perform the test with exactly 2 μL each of the sample solution and standard solution as directed under Liquid Chromatography <2.01> according to the following conditions. Determine each peak area of these solutions by the automatic integration method: a peak area from the sample solution with the ratio of the retention time to ethyl L-cysteine-*N*-ethylmaleimide complex from the standard solution being about 0.7 is not larger than the peak area of ethyl L-cysteine-*N*-ethylmaleimide complex from the standard solution. Each area of all peaks other than the peaks of ethyl L-cysteine-*N*-ethylmaleimide complex and *N*-ethylmaleimide from the sample solution is not larger than 1/3 of the peak area of ethyl L-cysteine-*N*-ethylmaleimide complex from the standard solution.

**Operating conditions**—

**Detector:** An ultraviolet absorption photometer (wavelength: 250 nm).

**Column:** A stainless steel column about 6 mm in inside diameter and about 15 cm in length, packed with octadecylsilylated silica gel for liquid chromatography (5 μm in particle diameter).

**Column temperature:** A constant temperature of about 25°C.

**Mobile phase:** A mixture of 0.02 mol/L monobasic potas-

*Annexe 3: Tables IR*

**TABLES DE FREQUENCE DES VIBRATIONS DE VALENCE**  
**CARACTERISTIQUES EN IR**

Groupement	Liaison	Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Vibration	Intensité
Alcools et phénols	O-H libre	3650-3590	élongation	variable et fine
Alcools et phénols	O-H assoc.	3400-3200	élongation	forte et large
Acides	O-H assoc.	3300-2500	élongation	forte et très large
Amines primaires	N-H	3500	élongation asymétrique	moyenne
		3410	élongation symétrique	moyenne
Amines secondaires	N-H	3500-3310	élongation	moyenne
$\equiv\text{C-H}$ (alcynes)	C-H	$\approx 3300$	élongation	moyenne et fine
Aromatiques	C-H	3080-3030	élongation	variable
$\text{HC}=\text{CH}_2$ (vinyl)	C-H	3095-3075	élongation	moyenne
		3040-3010	élongation	moyenne
$=\text{CH}_2$ (alcènes disubstitués géminés)	C-H	3095-3075	élongation	moyenne
		3040-3010	élongation	moyenne
$\text{HC}=\text{CH}$ ou $\text{C}=\text{CH}$	C-H	3040-3010	élongation	moyenne
$-\text{CH}_3$ (alcanes)	C-H	$\approx 2960$	élongation asymétrique	forte
		$\approx 2870$	élongation symétrique	forte
$-\text{CH}_2-$ (alcanes)	C-H	$\approx 2925$	élongation asymétrique	forte
		$\approx 2850$	élongation symétrique	moyenne à forte
$-\text{C-H}$ (aliphatiques)	C-H	2890-2880	élongation	faible
Aldéhydes	C-H	2900-2800	élongation	faible
		2775-2700	élongation	moyenne
Nitriles	$\text{C}\equiv\text{N}$	2260-2210	élongation	moyenne à forte
Alcynes	$\text{C}\equiv\text{C}$	2140-2100	élongation	faible
Aldéhydes aliphatiques	$\text{C}=\text{O}$	1740-1720	élongation	forte
Aldéhydes aromatiques	$\text{C}=\text{O}$	1715-1690	élongation	forte

Cétones aliphatiques	C=O	1725-1705	élongation	forte
Cétones aromatiques	C=O	1700-1670	élongation	forte
Acides	C=O	1725-1700	élongation	forte
Esters aliphatiques	C=O	1750-1730	élongation	forte
Alcènes	C=C	1675-1645	élongation	moyenne
Aromatiques	C=C	1600 ; 1580 1500 ; 1450	élongation ; 4 bandes	variables
Groupement nitro (aliphatique)	C-NO <sub>2</sub>	1570-1550 1380-1370	élongation élongation ; 2 bandes	intense
Groupement nitro (aromatique)	C-NO <sub>2</sub>	1570-1500 1370-1300	élongation élongation ; 2 bandes	intense
Amines aliphatiques	C-N	1220-1020	élongation	moyenne
Amines aromatiques	C-N	1360-1180	élongation	moyenne à forte
Esters	C-O	1300-1050	élongation ; 2 bandes	fortes
Acides	C-O	1300-1200	élongation	forte
Alcools tertiaires	C-O	1200-1125	élongation	variable
Alcools secondaires	C-O	1125-1085	élongation	variable
Alcools primaires	C-O	1085-1050	élongation	variable
Ethers	C-O	1150-1020	élongation	forte

Parmi les médicaments utilisés comme anesthésique, on trouve la benzocaïne qui représente l'une des molécules les plus anciennes.

Ce travail est réalisé dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude comportant deux grandes lignes :

Une synthèse chimique de la benzocaïne par estérification de l'acide para aminobenzoïque par l'éthanol en milieu acide, suivie d'une batterie d'analyses physico-chimiques.

Les résultats de mon travail étaient acceptable avec un rendement de synthèse (50,27 %), les valeurs obtenues dans les différents contrôles analytiques établis selon les références internationales étaient dans les normes.

De ce fait, mon produit synthétisé est de qualité satisfaisante.

Mots clés : Benzocaïne, synthèse, purification, contrôle.

The drugs used as anesthetic, include benzocaine which represents one of the most ancient molecules.

This work is part of a graduation thesis, it includes two major lines:

The first process (classical synthesis); synthesis benzocaine from para-aminobenzoic acid by esterification reaction from ethanol in an acid medium, and followed by a battery of physico-chemical analyzes

The results of my work have been acceptable with synthesis (50, 27 %); the values obtained in the different analytical controls established according to international references were in the standards.

Thereby, my synthesized product is of a satisfactory quality.

***Keywords: Benzocaine, synthesis, purification and control.***

من بين الأدوية المستخدمة كمخدر نجد البنزوكائين التي تعتبر أحد أقدم المركبات. تم تنفيذ هذا العمل في إطار أطروحة نهاية الدراسة ويتكون من خطين رئيسيين: العملية الأولى، صناعة البنزوكائين عن طريق أسترة حمض بارا أمينوبنزويك مع الإيثانول في وسط حمضي، متبوعاً بمجموعة من التحليلات الفيزيائية والكيميائية. كانت نتائج عملي مقبولة مع عائد صناعة (50.27%). وكانت النتائج التي تم الحصول عليها ضمن المعايير في الضوابط التحليلية المختلفة، الموضوعة وفقاً للمراجع الدولية، وبالتالي فإن منتجي المركب ذو جودة مرضية. وبالتالي ، فإن منتجي المركب ذو جودة مرضية. الكلمات المفتاحية: بنزوكاين ،صناعة، تنقية،تحليل.

<b>Université</b> Frères Mentouri Constantine 1	<b>Présenté par :</b> BOUAMAMA Dalila
<b>Département</b> : Biologie Appliquée	Date de soutenance : ...../06/2022
<b>Thème : Synthèse D'un Anesthésique Local « La Benzocaïne »</b>	
<b>Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme : Master en Bioindustrie, Analyse et contrôle,</b>	
<p><i>Résumé :</i></p> <p>Parmi les médicaments utilisés comme anesthésique, on trouve la benzocaïne qui représente l'une des molécules les plus anciennes.</p> <p>Ce travail est réalisé dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude comportant deux grandes lignes :</p> <p>Une synthèse chimique de la benzocaïne par estérification de l'acide para amino benzoïque par l'éthanol en milieu acide, suivie d'une batterie d'analyses physico-chimiques.</p> <p>Les résultats de ce travail étaient acceptable avec un rendement de synthèse (50,27 %), les valeurs obtenues dans les différents contrôles analytiques établis selon les références internationales étaient dans les normes.</p> <p>De ce fait, notre produit synthétisé est de qualité satisfaisante.</p>	
<i>Mots clés : Benzocaïne, synthèse, purification, contrôle.</i>	
<b>Laboratoire de chimie thérapeutique du département de pharmacie.</b>	
<b>Devant le jury :</b>	
<b>Président :</b>	<b>Pr. Kacem- Professeur Université Frères Mentouri Constantine 1.</b> <b>Chaouche N.</b>
<b>Rapporteur :</b>	<b>Dr. M.C.A Université Frères Mentouri Constantine 1.</b> <b>BouchedjaD.N.</b>
<b>Examinatrice :</b>	<b>Dr. Benchiheub M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</b> <b>M.</b>
<b>Maitre de stage :</b>	<b>Pr. Belmahi Professeur du service toxico et chef de département du génie des procédés</b>
<b>Année Universitaire : 2021- 2022</b>	