

République Algérienne démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université CONSTANTINE 3 – Salah BOUBNIDER

Faculté de Médecine Dr Belkacem BENMAIL

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Intitulé du mémoire :

**Etude du paracétamol : Synthèse au laboratoire,  
contrôle analytique, mise en forme  
pharmaceutique et évaluation de l'activité  
biologique**

Présenté par :

- Khennous Hanane
- Hamani Noureddine
- Hassaoui Samy
- Zeddami Hocine

Encadré par :

Dr Gueroui Mehdi

**Session Juillet 2018**

# Table des matières

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	14
----------------------------------	----

## Etude bibliographique

<b><u>CHAPITRE I : DOULEUR ET FIEVRE</u></b> .....	16
--	----

1 <sup>ère</sup> partie : La douleur.....	16
I.1. Définitions.....	16
I.2. Neurophysiologie de la douleur.....	17
I.2.1. Les voies de la douleur.....	21
I.2.2. Médiateurs de la douleur.....	19
I.2.3. Contrôle des messages douloureux.....	20
I.3. Caractéristiques de la douleur.....	21
I.3.1. Douleur aiguë.....	21
I.3.2. Douleur chronique.....	22
I.4. Traitement de la douleur.....	22
I.4.1. Principe du traitement antalgique.....	22
I.4.2. Traitement médicamenteux.....	23
2 <sup>ème</sup> partie : La fièvre.....	24
I.1. Thermoregulation.....	24
I.2. Mécanisme de la fièvre.....	25
I.3. Traitement médicamenteux de la fièvre.....	25

<b><u>CHAPITRE II : ANTALGIQUES ANTIPYRETIQUES</u></b> .....	27
--	----

II.1. Preamble.....	27
II.2. Classification.....	27

<b><u>CHAPITRE III : ETUDE DU PARACETAMOL</u></b> .....	31
---	----

III.1. Historique et développement de recherche.....	31
III.2. Données chimiques.....	33
III.2.1. Formule.....	33
III.2.2. Nomenclature et ensemble de dénominations.....	33
III.2.3. Synthèse chimique.....	34
III.2.3.1. Procédés de synthèse.....	35
III.2.3.2. Mécanisme réactionnel.....	35
III.2.3.3 Procédés de purification.....	36
III.2.4. Caractères.....	36
III.2.4.1. Caractères physiques.....	36
III.2.4.2. Caractères spectroscopiques.....	36
III.2.4.2.A. Spectroscopie dans l'Ultraviolet (UV).....	36
III.2.4.2.B. Spectroscopie dans l'Infrarouge (IR).....	38

III.2.4.3. Caractères chromatographiques.....	39
III.2.4.3.A. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	39
III.2.4.3.B. Chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	40
III.2.4.4. Caractères colorimétriques.....	42
III. 3. Données pharmacologiques.....	42
III.3.1. Pharmacocinétique.....	42
III.3.1.1. Absorption, distribution.....	43
III.3.1.2. Métabolisme.....	43
III.3.1.3. Elimination.....	44
III.3.2. Pharmacodynamie.....	44
III. 4. Données cliniques.....	45
III.4.1. Indications.....	45
III.4.2. Contre-indications.....	45
III.4.3. Posologie.....	45
III.4.4. Interactions médicamenteuses.....	46
III.4.5. Effets secondaires.....	46
III. 5. Données toxicologiques.....	46
III.5.1. Traitement d'intoxication au paracétamol.....	47
III.5.1.1. Traitement d'urgence.....	47
III.5.1.2. Traitement antidotal.....	47
III.5.1.3. Traitement symptomatique.....	47
III.5.1.4. Traitement spécifique.....	47
III.6. La formulation galénique.....	48
III.6.1. Forme gélule.....	48
III.6.2. Production des gélule.....	48
III.7. Evaluation in vivo de l'activité analgésique périphérique et de l'activité antipyrétique.....	49
III.7.1. L'activité analgésique périphérique.....	49
III.7.1.1. Le Cramping test.....	49
III.7.1.2. La douleur dans un tissu inflammé (Test de RANDALL-SELITTO).....	49
III.7.1.3. Le modèle de la douleur viscérale mécanique chez le rat.....	50
III.7.2. L'activité antipyrétique.....	50
III.7.2.1 Evaluation chez le rat.....	50
III.7.2.2. Evaluation chez le lapin.....	50

## **Etude expérimentale**

<b>OBJECTIFS</b> .....	53
<b><u>CHAPITRE I. MATERIEL ET METHODES</u></b> .....	54
I.A. Synthèse du paracétamol à l'échelle laboratoire.....	54
I.A.1. Matériel.....	54
I.A.2. Méthode.....	55

I.B. Contrôle analytique du paracétamol synthétisé.....	60
I.B.1. Matériel .....	60
I.B.2. Méthodes .....	62
I.B.2.1. Identification de la matière première synthétisée .....	62
I.B.2.2. Détermination de la pureté de la matière première .....	64
I.B.2.3. Dosage .....	65
I.C. Formulation galénique de gélules à l'échelle laboratoire .....	66
I.C.1. Matériel .....	66
I.C.2. Méthode.....	66
I.C.2.1. Détermination du volume occupé par le paracétamol .....	66
I.C.2.1. Préparation de gélules .....	68
I.D. Contrôle de l'uniformité de poids .....	68
I.D.1. Matériel .....	68
I.E. Evaluation de l'activité biologique du paracétamol synthétisé .....	69
I.E.1. Matériel.....	69
I.E.2. Méthode.....	70
<b><u>CHAPITRE II. RÉSULTATS</u></b> .....	72
II.A. Synthèse du paracétamol à l'échelle laboratoire .....	72
II.B. Contrôle analytique du paracétamol synthétisé .....	74
II.B.1. Identification de la matière première synthétisée .....	74
II.B.1.a. Caractères organoleptiques et solubilité .....	75
II.B.1.b. Point de fusion.....	75
II.B.1.c. Spécification par des procédés chimiques .....	75
II.B.1.d. Spécification par des procédés spectroscopiques .....	76
II.B.2. Détermination de la pureté de la matière première (essai) .....	77
II.B.2.a. Test des substances apparentées .....	77
II.B.2.b. Perte à la dessiccation .....	78
II.B.3. Dosage.....	78
II.C. Formulation galénique de gélules à l'échelle laboratoire .....	79
II.C.1. Détermination du volume occupé par le paracétamol.....	79
II.C.2. Préparation de gélules .....	80
II.D. Contrôle de l'uniformité de poids .....	80
II.E. Évaluation de l'activité biologique du paracétamol synthétisé .....	81
<b><u>CHAPITRE III. DISCUSSION</u></b> .....	82
<b>CONCLUSION</b> .....	84
<b>ANNEXES</b> .....	85
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	89
<b>RESUMÉ</b> .....	98

## Résumé

Parmi les molécules utilisées dans le traitement de la douleur, on trouve le paracétamol qui représente l'un des antalgiques les plus répandus.

Ce travail est réalisé dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude comportant quatre grandes lignes : une synthèse chimique à l'échelle du laboratoire à partir du 4-aminophénol suivie d'une batterie d'analyses physico-chimiques et une évaluation de l'activité biologique ainsi qu'une mise en forme pharmaceutique.

Les résultats de notre travail ont été acceptables avec un rendement de synthèse moyen (74,36%), les valeurs obtenues dans les différents contrôles analytiques établis selon les références internationales étaient dans les normes, ainsi qu'une bonne activité analgésique avec un taux d'inhibition de la douleur de l'ordre de 86.37%.

Les résultats ont montré que notre produit synthétisé est de qualité satisfaisante.

**Mots clés** : paracétamol, synthèse, contrôle, évaluation d'activité biologique

## Abstract

Among the molecules used in the treatment of pain we find paracetamol which represents one of the most common painkillers.

This work is carried out as part of an end-of-study thesis containing four main points: a chemical synthesis on a laboratory scale using 4-aminophenol followed by a series of physico-chemical analyses and an evaluation of biological activity as well as pharmaceutical formulation.

The results of our work were acceptable with an average synthetic efficiency (74.36%), the values obtained in the various analytical controls established according to international references were in the standards, as well as a good analgesic activity with a pain inhibition rate of about 86.37%.

The results showed that our synthesized product is of satisfying quality.

**Keywords**: paracetamol, synthesis, control, biological activity evaluation