

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 BENSMAIL

Département de Pharmacie



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

Intitulé du mémoire :

**Etude d'un anesthésique local "benzocaïne" : Synthèse
au laboratoire, contrôle analytique et évaluation de
l'activité biologique**

Présenté par:

- AISSAOUI OUSSAMA
- BEN SEBBANE ABD ERRAZAK
- IDOUI ABDELMALEK

Encadré par:

DR. GUEROUI MEHDI

Session Juillet 2019

Table des matières

<u>INTRODUCTION</u>	10
----------------------------------	----

Etude bibliographique

CHAPITRE I : RAPPEL SUR L'ELECTROPHYSIOLOGIE

<u>CELLULAIRE</u>	12
--------------------------------	----

I.1. Modèle électrique de la membrane.....	12
--	----

I.2. Rôle des canaux ioniques dans la genèse du potentiel de repos et potentiel d'action.....	13
--	----

I.2.1. Les canaux ioniques.....	13
---------------------------------	----

I.2.2. Les pompes ioniques (La pompe à Na ⁺ /K ⁺ ATPase).....	14
---	----

I.3. Structure du neurone.....	15
--------------------------------	----

I.4. Propriétés électriques du neurone.....	16
---	----

I.4.1. Potentiel de repos.....	16
--------------------------------	----

I.4.2. Potentiel d'action.....	17
--------------------------------	----

I.4.3. Conduction de l'influx nerveux.....	19
--	----

I.5. Classification des fibres nerveuses.....	20
---	----

<u>CHAPITRE II : ANESTHESIQUES LOCAUX</u>	22
--	----

II.1. Historique de l'anesthésie.....	22
---------------------------------------	----

II.2. Définition de l'anesthésie.....	23
---------------------------------------	----

II.3. Types d'anesthésie.....	24
-------------------------------	----

II.3.1. Anesthésie générale.....	24
----------------------------------	----

II.3.2. Anesthésie locorégionale.....	24
---------------------------------------	----

II.3.3. La rachianesthésie et l'anesthésie péridurale.....	24
--	----

II.4. Anesthésiques locaux.....	24
---------------------------------	----

II.5. Structure chimique et classification.....	25
II.5.1. Structure chimique.....	25
II.5.2. Classification.....	26
II.6. Relation structure activité.....	27
II.6.1. Cycle aromatique.....	27
II.6.2. Liaison intermédiaire.....	27
II.6.3. Chaîne intermédiaire.....	28
II.6.4. Groupe amine.....	28
II.6.5. Isomérie.....	28
II.7. Facteurs conditionnant l'activité anesthésique.....	29
II.7.1. Le degré d'ionisation.....	29
II.7.2. Solubilité lipidique.....	30
II.8. Mécanisme d'action des anesthésiques locaux.....	30
<u>CHAPITRE III : ETUDE DE LA BENZOCAÏNE</u>	32
III.1. Historique.....	32
III.2. Données chimiques.....	32
III.2.1. Formule.....	32
III.2.2. Nomenclature et ensemble de dénominations.....	32
III.2.3. Synthèse chimique.....	33
III.2.3.1. Procédés de synthèse.....	33
III.2.3.2. Mécanisme réactionnel.....	34
III.2.3.3. Procédés de purification.....	35
III.2.4. Caractères.....	35
III.2.4.1. Caractère physique.....	35
III.2.4.2. Caractères spectroscopiques.....	36

III.2.4.2.1. Spectroscopie dans l'Ultraviolet (UV).....	36
III.2.4.2.2. Spectroscopie dans l'Infrarouge (IR).....	38
III.2.4.3. Caractères chromatographiques.....	40
III.2.4.3.1. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	40
III.2.4.3.2. Chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	41
III.2.4.4. Caractères colorimétriques.....	43
III. 3. Données pharmacologiques.....	44
III.3.1. Pharmacocinétique.....	44
III.3.1.1. Absorption.....	44
III.3.1.2. Distribution.....	44
III.3.1.3. Métabolisme.....	45
III.3.1.4. Elimination.....	45
III.3. 2. Pharmacodynamique.....	46
III. 4. Données cliniques.....	46
III.4.1. Indications.....	46
III.4.2. Contre-indications.....	46
III.4.3. Posologie.....	47
III.4.4. Interactions médicamenteuses.....	47
III.4.5. Effets secondaires.....	47
IV. Evaluation In vivo de l'activité anesthésique.....	48
IV. 1. Anesthésie par conduction.....	48
IV.2. Anesthésie de surface.....	49
IV.2.1. Anesthésie de surface sur la cornée des lapins.....	49
IV.2.2. Suppression du réflexe d'éternuement chez le lapin.....	49
IV.3. Anesthésie épidurale.....	50

IV.4. Anesthésie intrathécale (rachidienne).....	50
IV.5. Anesthésie par infiltration.....	51

Etude expérimentale

OBJECTIFS	53
------------------------	----

<u>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES</u>	54
---	----

I.1. Synthèse de la benzocaïne à l'échelle du laboratoire.....	54
--	----

I.1.1. Matériel.....	54
----------------------	----

I.1.2. Méthode.....	55
---------------------	----

I.2. Contrôle analytique de la benzocaïne synthétisée.....	61
--	----

I.2.1. Matériel.....	61
----------------------	----

I.2.2. Méthodes.....	63
----------------------	----

I.2.2.1. Identification de la matière première synthétisée.....	63
---	----

I.2.2.2. Détermination de la pureté de la matière première.....	65
---	----

I.2.2.3. Dosage.....	66
----------------------	----

I.3. Evaluation de l'activité biologique de la benzocaïne synthétisée.....	67
--	----

I.3.1. Matériel.....	67
----------------------	----

I.3.2. Méthode.....	67
---------------------	----

<u>CHAPITRE II : RESULTATS</u>	69
---	----

II.1. Synthèse de la benzocaïne à l'échelle du laboratoire.....	69
---	----

II.2. Contrôle analytique de la benzocaïne synthétisée.....	71
---	----

II.2.1. Identification de la matière première synthétisée.....	71
--	----

II.2.1.a. Caractères organoleptiques et solubilité.....	71
---	----

II.2.1.b. Point de fusion.....	72
--------------------------------	----

II.2.1.c. Spécification par des procédés chimiques.....	72
---	----

II.2.1.d. Spécification par des procédés spectroscopiques.....	74
--	----

II.2.2. Détermination de la pureté de la matière première.....	75
II.2.3.Dosage.....	76
II.3. Evaluation de l'activité biologique de la benzocaïne synthétisée.....	77
<u>CHAPITRE III :DISCUSSION</u>	79
CONCLUSION	81
ANNEXES	82
BIBLIOGRAPHIE	90
RESUMÉ	97

Résumé

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 trois grandes lignes : une synthèse chimique à l'échelle du laboratoire à partir de l'acide-4-aminobenzoïque suivie d'une batterie d'analyses physico-chimiques ainsi qu'une évaluation de l'activité biologique.

Les résultats de notre travail ont été acceptables avec un rendement de synthèse moyen (**50,27 %**), les valeurs obtenues dans les différents contrôles analytiques établis selon les références internationales étaient dans les normes, aussi l'évaluation de l'activité biologique de notre produit a démontré une activité anesthésique significative.

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

Mots clés : Benzocaïne, synthèse, contrôle, évaluation d'activité biologique.

Abstract

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 three major lines: a chemical synthesis at a laboratory scale from the 4-aminobenzoic acid, followed by a battery of physico-chemical analyzes and the assessment of the biological activity.

The results of our work have been acceptable with a medium yield of synthesis (**50, 27 %**); the values obtained in the different analytical controls established according to international references were in the standards, also, the evaluation of the biological activity of our product showed a significant anaesthetic activity.

Thereby, our synthesized product is of a satisfactory quality.

Keywords: Benzocaine, synthesis, control and assessment of biological activity.