

TP lidocaïne : culture générale du médicament

Comment exploiter un TP de synthèse organique ? C'est la question que nous nous sommes posée à l'issue de la réalisation en TP de la synthèse de la lidocaïne décrite dans le sujet 3 de l'EFC du BTS-Chimiste de 1995¹. Ce protocole décrit la synthèse de ce principe actif utilisé notamment comme anesthésique local à partir de 2,6-diméthylaniline, de chlorure de chloroacétyle et de diéthylamine².



Ce document décrit le contenu de la séance qui a suivi la synthèse. Nous avons en effet choisi de consacrer une séance à la « culture générale du médicament » en parlant de biochimie et en réalisant quelques expériences de physico-chimie et de formulation.

Ces différents aspects permettent d'inclure un TP de synthèse organique dans un cadre plus vaste d'analyse et de chimie médicinale.

Un groupe d'une quinzaine d'étudiants se sont réparti les différentes activités³.

Nous détaillons ci-dessous la fiche donnée aux étudiants et téléchargeable sur RNChimie :

TP lidocaïne, suite et fin

La lidocaïne

1. La lidocaïne est un anesthésique local. Quel est, à l'échelle moléculaire, le mode d'action de la lidocaïne ?

2. Dans quel produit courant trouve-t-on de la lidocaïne ?

Formulation d'un comprimé de xylocaïne

La lidocaïne ($M = 234,34 \text{ g.mol}^{-1}$) est commercialisée sous différentes formes : gélis, crèmes, solutions. Nous nous intéresserons aux solutions à 5% (m/v) en chlorhydrate de lidocaïne.

3. Que signifie 5% (m/v) en chlorhydrate de lidocaïne ?

4. La LD50 de la lidocaïne est de 100 mg.kg⁻¹. Quelle est le volume maximal pouvant être injecté à un adulte ?

XB - ENCPB / ENChimie

Formulation d'un comprimé de lidocaïne

13

5. Réaliser un comprimé effervescent (hydrogencarbonate de sodium / acide citrique) de façon à ce que sa dissolution dans 200 mL d'eau puisse fournir une solution à 5% (m/v), de pH neutre et éventuellement colorée en bleu.

m(lidocaïne) =	m(NaHCO ₃) =
m(acide citrique) =	m(couleur) =

Nature du colorant et toxique :

Cette formulation doit être validée par des analyses.

Nature des analyses :	Résultat des analyses :

6. Justifier l'emploi de l'hydrogencarbonate de sodium et de l'acide citrique. Pourquoi la réaction ne s'effectue pas à sec ?

7. Quel est le temps de dissolution complète du comprimé ? Comment l'analyser ? Proposer une nouvelle formulation.

Dosage pH-métrique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, proposer un protocole de titrage pH-métrique de la lidocaïne ($pK_a = 7,9$) et le mettre en application.

Solvant de titrage :	Masse pesée :
Nature du réactif titrant :	Concentration :
Méthode de dosage :	Appareil / électrodes / indicateur coloré :
Volume d'équivalence mesuré :	Concentration en lidocaïne :
Pureté (pH-métrique) :	pK_a (expérimental) =

Dosage spectrophotométrique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, réaliser un dosage spectrophotométrique de la lidocaïne. Comme l'annuaire, la lidocaïne forme un complexe avec les ions cuivre(II). On utilisera un acétate de cuivre(II). Mettre au point un protocole de dosage par spectrophotométrie d'absorption moléculaire.

Choix du solvant : _____

Choix de la longueur d'onde : _____

Préparer une fiole mère de lidocaïne, notre L, à 10 mmol.L⁻¹. Préparer une fiole mère d'acétate de cuivre, notée Cu, à 10 mmol.L⁻¹. Préparer les 5 fioles suivantes et mesurer leur absorbance à la longueur d'onde choisie.

	Fiole 1	Fiole 2	Fiole 3	Fiole 4	Fiole 5
V(L) / mL	0	1	2	3	4
V(Cu) / mL	5	5	5	5	5
A					

En déduire la concentration de la solution de lidocaïne.

Concentration en lidocaïne :
Pureté (spectrophotométrique) :

XB - ENCPB / ENChimie

Formulation d'un comprimé de lidocaïne

22

8. Il est également possible de déterminer la stoechiométrie du complexe par la méthode de Job. Proposer un protocole et en déduire une structure du complexe.

Dosage chromatographique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, proposer un protocole de dosage par chromatographie de haute performance et le réaliser. Conditions CLHP :

Colonne	Température
Eluant :	Elués :
Débit :	Vitesse interne :

Méthode choisie :

Concentrations :

Résultats :

Pureté (chromatographique) :

*

¹ http://www.educnet.education.fr/rnchimie/bts_c/annales/tp/1995/sujet3-session1995.pdf.

² Etant donné la toxicité et la nocivité des réactifs impliqués, nous attirons l'attention sur le respect de certaines consignes de sécurité. Des solutions molaires d'acide chlorhydrique serviront à neutraliser les excès d'aniline et de diéthylamine. Une solution molaire d'hydroxyde de sodium sera utilisée pour neutraliser les excès de chlorure de chloroacétyle.

³ Etudiants de la classe de BTS-Chimiste 2^{ème} année (TS₂C_B) de l'ENCPB, promotion 2008-2009.

A l'aide des livres de la bibliothèque ainsi que d'Internet un groupe de deux étudiants a été chargé de répondre aux questions théoriques :

La lidocaïne

1. La lidocaïne est un anesthésique local. Quel est, à l'échelle moléculaire, le mode d'action de la lidocaïne ?

L'objectif est ici d'initier à la notion de neurone, d'inhibition sélective de canaux sodiques⁴.

2. Dans quel produit courant trouve-t-on de la lidocaïne ?

Il existe de nombreux produits, dont le strepsil⁵.

Formulation d'un comprimé de xylocaïne

La lidocaïne ($M = 234,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) est commercialisée sous différentes formes : gels, crèmes, solutions. Nous nous intéresserons aux solutions à 5% (m/V) en chlorhydrate de lidocaïne.

3. Que signifie 5% (m/V) en chlorhydrate de lidocaïne ?

L'attention doit être portée sur la forme : chlorhydrate de lidocaïne plutôt que lidocaïne. Cette information sera importante par la suite pour la formulation de principe actif.

4. La LD50 de la lidocaïne est de $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Quelle est le volume maximal pouvant être injecté à un adulte ?

Il s'agit ici d'initier aux grandeurs utilisées dans le domaine de la toxicologie.

6. Justifier l'emploi de l'hydrogénocarbonate de sodium et de l'acide citrique. Pourquoi la réaction ne s'effectue pas à sec ?

Les étudiants sont peu initiés à la chimie « hors solvant ». C'est un exemple intéressant.

*

Un groupe de 4 étudiants s'est occupé des rubriques 5 et 7 :

Formulation d'un comprimé de xylocaïne

5. Réaliser un comprimé effervescent (hydrogénocarbonate de sodium / acide citrique) de façon à ce que sa dissolution dans 250 mL d'eau puisse fournir une solution à 5% (m/V), de pH neutre et éventuellement colorée en bleu.

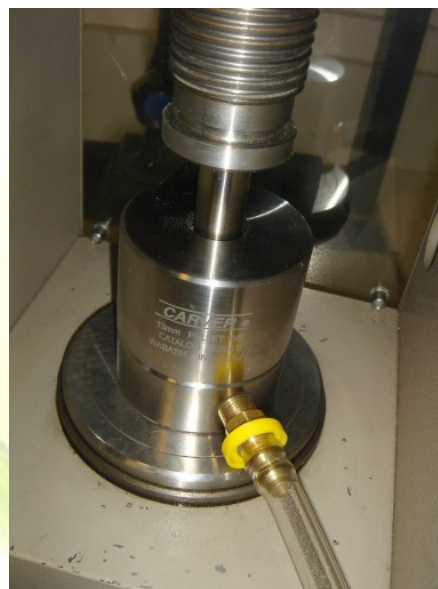
$m(\text{lidocaïne}) = \dots\dots\dots m(\text{NaHCO}_3) = \dots\dots\dots m(\text{acide citrique}) = \dots\dots\dots m(\text{colorant}) = \dots\dots\dots$

⁴ Pas de fichier pdb disponible mettant en évidence l'interaction lidocaïne / canal sodique. Voir néanmoins : <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00281>.

⁵ Voir également le site Internet de la Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, BIAM : <http://www.biam2.org/www/Sub757.html>.

Nature du colorant et toxicité :
 Cette formulation doit être validée par des analyses.
 Nature des analyses :
 Résultat des analyses :
 7. Quel est le temps de dissolution complète du comprimé ? Comment l'améliorer ? Proposer une nouvelle formulation

Il s'agit ici de mettre au point une formulation répondant à quelques contraintes physico-chimiques simples. Les étudiants utilisent un mortier et un pilon pour homogénéiser leur poudre et terminent à la pastilleuse (celle utilisée d'ordinaire pour les pastilles de spectroscopie infrarouge). Ils ont ainsi obtenu de très belles pastilles de lidocaïne.



La quantité de lidocaïne est imposée par la concentration finale à obtenir, et la quantité d'acide citrique et d'hydrogénocarbonate par le pH final de la solution. Devant la complexité des calculs de pH, les étudiants ont utilisés le logiciel libre *Dozzaqueux* de Jean-Marie Biansan⁶.

La présence d'un colorant doit répondre à un certain nombre de contraintes. Il doit colorer, mais pas trop (se renseigner sur son coefficient d'absorption molaire) et ne doit pas être toxique. On fonction des ressources du laboratoire, plusieurs colorants ont été utilisés.

Concernant le temps de dissolution, le facteur principal semble être le temps de mise sous presse, et donc la compacité du comprimé.

*

Un autre groupe était chargé d'analyser la lidocaïne par différentes techniques. Un étudiant s'est occupé de la mise au point du titrage pH-métrique :

Dosage pH-métrique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, proposer un protocole de titrage pH-métrique de la lidocaïne ($pK_A = 7,9$) et le mettre en application.

Solvant de titrage : Masse pesée : Nature du réactif titrant : Concentration :

Méthode de dosage : Appareil / électrodes / indicateur coloré :

Volume d'équivalence mesuré : Concentration en lidocaïne : Pureté (pH-métrique) :

$pK_A(\text{expérimental}) = \dots\dots\dots$

⁶ Siter Internet : <http://jeanmarie.biansan.free.fr/dozzaqueux.html>.

Un étudiant a pris en charge un dosage spectrophotométrique, inspiré du livre de J.-P. Bayle⁷ :

Dosage spectrophotométrique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, réaliser un dosage spectrophotométrique de la lidocaïne. Comme l'ammoniac, la lidocaïne forme un complexe avec les ions cuivre(II). On utilisera un acétate de cuivre(II). Mettre au point un protocole de dosage par spectrophotométrie d'absorption moléculaire.

Choix du solvant : Choix de la longueur d'onde :

Préparer une fiole mère de lidocaïne, notée L, à 10 mmol.L⁻¹. Préparer une fiole mère d'acétate de cuivre, notée Cu, à 10 mmol.L⁻¹. Préparer les 5 fioles suivantes et mesurer leur absorbance à la longueur d'onde choisie :

En déduire la concentration de la solution de lidocaïne : Concentration en lidocaïne :

Pureté (spectrophotométrique) :

Trois étudiants se sont intéressés à la mise au point de la méthode de Job pour la détermination du complexe cuivre-lidocaïne utilisé dans le dosage spectrophotométrique précédent :

Il est également possible de déterminer la stœchiométrie du complexe par la méthode de Job. Proposer un protocole et en déduire une structure du complexe.

Ce groupe n'avait d'autre information que d'utiliser la méthode de Job, méthode jamais étudiée jusque là. Après s'être renseignés (livres et Internet), ils ont proposé un protocole et l'ont mis en application. Les résultats expérimentaux ont confirmés la stœchiométrie attendue.

Un autre groupe d'étudiants peut se charger, en utilisant des archives et des logiciels de simulation, de mettre au point un titrage chromatographique par CLHP.

Dosage chromatographique

Afin de déterminer la pureté de la lidocaïne synthétisée, proposer un protocole de dosage par chromatographie de haute performance et le réaliser. Colonne : Température : Eluant : Débit :

Détection : Volume injecté : Méthode choisie : Concentrations :

Résultats : Pureté (chromatographique) :

Au bilan, ce TP a permis de découvrir les différentes facettes de la chimie du médicament, ainsi qu'une initiation à la formulation.

⁷ J.-P. Bayle, 400 manipulations de chimie organique, volume 2, Ellipses, 2008, p. 424-433.