

57

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur Et De La Recherche
Scientifique

Université de Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études
Master



Spécialité : Physique de la Matière Condensée

Présenté par : Moussaoui Sahra

Caractérisation du médicament sous forme sèche
(solide): paracétamol en comprimé

Sous la Direction de :

Dr. Daoudi Mourad Ibrahim

Juin 2016

Remerciement

Tout d'abord remerciens dieu tout puissant qui nous a éclairés

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je désire remercier les membres du Laboratoire de Magnétisme et Spectroscopie des Solides (LM2S) de l'université Badji Mokhtar de Annaba pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire, et m'avoir fourni les outils nécessaires à la réussite de ma recherche, en particulier Mr Khamaci F. Ingénieur du labo.

Je remercie le Pr Chouial B. et Dr Gagui S. du laboratoire des semi-conducteurs de l'université de Badji Mokhtar de Annaba, pour leur aide en spectrophotométrie.

Je tiens à remercier vivement les membres jury, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse.

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'études

A mes parents

« Qui m'ont aidé par leur extrême affection, leur soutien inconditionnel et leurs conseils avisés à avancer dans mes études et dans ma vie »

A ma Belle- sœur « khawla »

« Pour leur bonne humeur contagieuse et leur présence dans le moment difficile »

A ceux qui m'ont entouré et soutenu mes Frères « **Salah, Zakaria, Sirage** »,
mon Fiancé, la femme de mon frère « **Chaima** » et ma cousine

« **Dounia** »

A tous les membres de ma famille sans aucune exception.

Résumé

Le paracétamol est devenu un des analgésiques et des antipyrétiques les plus utilisés chez l'homme.

Trois polymorphes ont été décrits pour le paracétamol : la forme I (monoclinique), la forme II (orthorhombique) et une troisième forme métastable.

Dans ce présent travail, on s'est intéressé à la caractérisation d'un certain nombre de marques de paracétamol disponibles dans les officines pharmaceutiques algériennes, dans le but de connaître leurs compositions et contribuer à établir un protocole de conformité.

Les différentes analyses que nous avons menées par DSC et spectrophotométrie ont montré que l'un des échantillons que nous avons choisis n'est pas conforme aux indications et à la composition indiquées.

Tableau de matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction

1

Chapitre I : Etude bibliographique

3

I.1 Généralité sur le paracétamol

3

I.1.1 Histoire

3

I.1.2 Définition du paracétamol

4

I.1.3 Structure et propriétés physico-chimique

4

I.2 Les polymorphes du paracétamol

6

Chapitre II : Technique expérimentale

7

II.1 Les techniques utilisées pour étudier les Polymorphes du paracétamol

7

II.2 Analyses Thermiques

8

II.3 Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC)

9

II.3.1 Définition

9

II.3.2 Le principe

9

II.4 Spectrophotométrie

12

II.4.1 Spectrophotométrie ultraviolet-visible

12

II.4.2 La loi de Beer de Lambert

13

Chapitre III : Résultats et discussion

15

III.1 Préparation d'échantillons

15

III.2 L'analyse par DSC

15

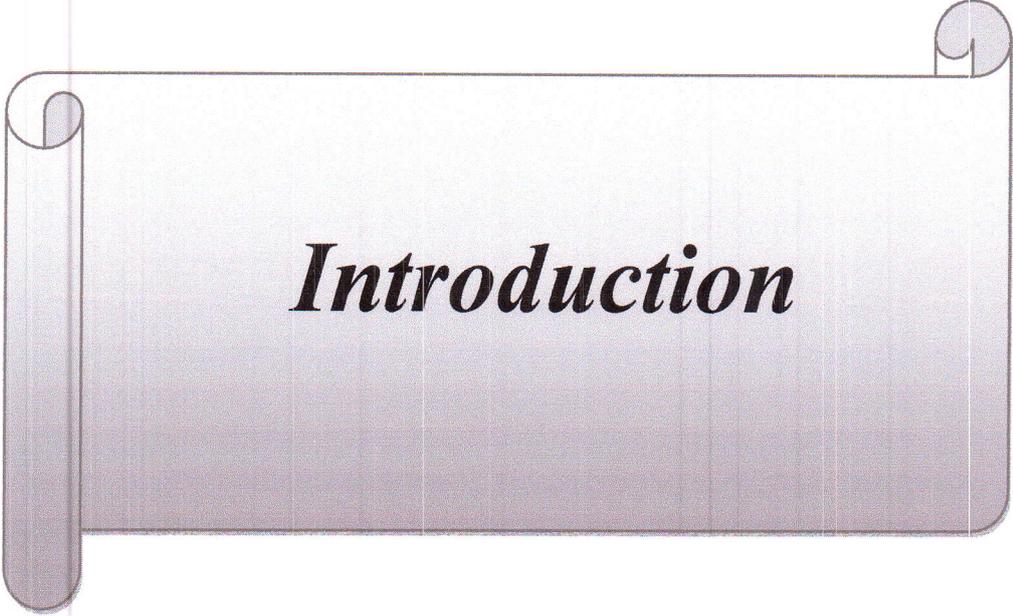
III.2.1 Comparaison entre les échantillons	16
III.3 L'analyse par la spectrophotométrie UV- visible	23
Conclusion	27
Références bibliographique	

Liste des tableaux

N°	Légende	Page
Tableau I. 1	Quelque propriété physique et solubilité du paracétamol.	6
Tableau III.1	Point de fusion et structure cristalline des formes du paracétamol.	15
Tableau III.2	Compositions chimiques des échantillons.	16
Tableau III.3	Intervalles de températures des pics obtenus pour les différents échantillons.	22
Tableau III.4	La longueur d'onde maximale d'absorption de chaque échantillon A, B et C.	24
Tableau III.5	Résumé de calculs et des paramètres pour les échantillons A, B et C.	25

Liste des figures

N ^o	Légende	Page
Figure I.1	certain types du paracétamol (PCT).	4
Figure I.2	Formule chimique du paracétamol (PCT).	5
Figure I.3	Schéma de réaction d'acylation du paracétamol.	5
Figure II.1	Schéma de principe de la DSC.	10
Figure II.2	Courbe de DSC.	11
Figure II.3	L'appareil d'analyse Calorimétrique différentielle à balayage DSC type LABSYS TM Evo.	11
Figure II.4	Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire.	12
Figure II.5	Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible, deux faisceaux.	13
Figure II.6	L'appareil de spectrophotométrie type Cary series UV-Vis-NIR Spectrophotometer .	14
Figure III.1	La courbe de chauffage DSC de l'échantillon A.	17
Figure III.2	Les deux courbes de chauffage DSC des échantillons A et A'.	18
Figure III.3	Courbe de chauffage DSC de l'échantillon B.	19
Figure III.4	Les deux courbes de chauffage DSC des échantillons A et B.	19
Figure III.5	Courbe de chauffage DSC de l'échantillon C.	20
Figure III.6	les courbes de DSC, des échantillons : A, B et C.	20
Figure III.7	Courbe de DSC, échantillon D.	21
Figure III.8	Les Spectres d'absorption des échantillons A, B et C.	24



Introduction

Un peu de fièvre ? Une petite douleur ? Et c'est le recours au paracétamol, principe actif miracle, le plus vendues et le plus prescrit de par le monde. C'est un médicament qui se rapproche de l'aspirine par ses propriétés antalgique.

Trois polymorphes ont été décrits pour le paracétamol : La forme (I) de structure monoclinique, la forme (II) de structure orthorhombique et la forme (III) très instable.

La forme I est disponible dans le commerce de paracétamol, est stable à température et pression ambiantes.

Néanmoins, ces polymorphes du paracétamol ont été très étudiés dans la littérature, pour cela plusieurs techniques ont été utilisées, comme l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC), l'analyse thermogravimétrie (TG), la diffraction des rayons X et la spectrophotométrie.

Nous avons utilisé deux méthodes expérimentales assez rigoureuses et complémentaires : l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) et la spectrophotométrie Ultraviolet- Visible.

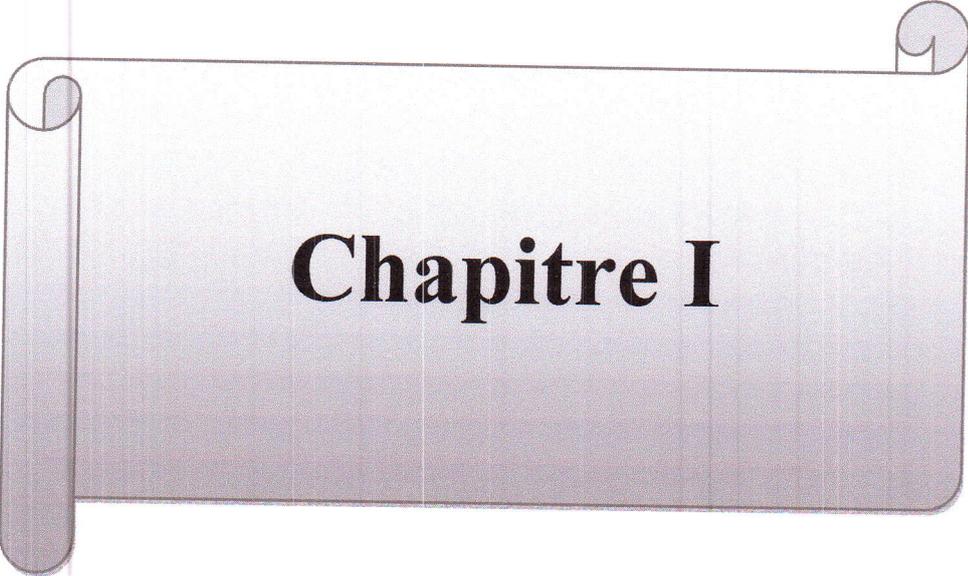
Les Techniques d'analyse thermique, comme la calorimétrie différentielle à balayage sont des techniques rapides et peuvent être appliquées sans traitement d'échantillons. Ils sont couramment utilisés pour l'analyse de routine des matières premières et l'étude du polymorphisme.

Spectroscopie Ultraviolet-Visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

Ce mémoire est présenté de la manière suivant :

- Après une introduction générale, le premier chapitre est une étude bibliographique sur le paracétamol et les formes polymorphes de ce médicament.
- Le deuxième chapitre décrit la procédure des différentes méthodes expérimentales utilisées.
- Nous présentons dans le dernier chapitre les résultats expérimentaux obtenus et leurs interprétations.

- Enfin, nous terminons par une conclusion suivie d'une liste des références bibliographiques sur laquelle notre travail s'est basé.



Chapitre I

I.1 Généralité sur le paracétamol

I.1.1 Histoire

L'action antalgique¹ et antipyrétique² du paracétamol (PCT) a été découverte à la fin du XIX siècle. A cette époque on utilisait des produits naturels antipyrétiques comme l'écorce du saule ou du Cinchona³.

Le PCT ou le para-acytyl-amino-phénol a été synthétisé pour la première fois par Harmon Northrop Morse en 1878. Ce composé reconnu pour ses vertus antipyrétique et antalgique à été crée dans le but de se substituer à l'écorce de Cinchona très utilisée à l'époque, et qui devenait rare et chère [1]. En 1893 un autre médecin, Allemand J Von Mering, découvre les propriétés antipyrétique et analgésique de l'acétylaminophénol, et le reconnaît comme médicament. Mais ce n'est qu'en 1930 que la molécule fut commercialisée sous le nom de PCT [1].

Enfin en 1955, la Food and Drugs Administration⁴ (FDA) permit la commercialisation, et pour la première fois, du PCT aux États-Unis. À partir de ce moment, l'utilisation du PCT connu un tel essor qu'il est considéré aujourd'hui comme le plus populaire et le plus utilisé des antalgiques et antipyrétiques [2]. Le paracétamol est un médicament souvent utilisé à la place de l'aspirine.

Au jour d'aujourd'hui, le PCT est utilisé dans tous les pays. On le trouve dans toutes les pharmacies sous différentes formes et différentes appellations commerciales : Dafalgan, Doliprane, Panadol, Efferalgan (Figure I.1).

¹Antalgique : Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur [3].

²Antipyrétique : Médicament utilisé dans le traitement de la fièvre [4].

³Cinchona : Le genre Cinchona regroupe environ 23 espèces d'arbres ou d'arbustes de la famille des Rubiacées originaires d'Amérique du Sud, dont certaines produisent de la quinine [5].

⁴Food and Drug Administration: (FDA, « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments [6].



Figure I.1 : certains types du paracétamol (PCT).

I.1.2 Définition du paracétamol

Le PCT ou (acétaminophène) est une molécule très efficace. Contre la fièvre et les douleurs en général. Le paracétamol a été dérivé de l'aniline⁵ c'est un des médicaments les plus vendus au monde. Le PCT appartient à la famille de médicaments les plus prescrits.

I.1.3 Structure et propriétés physico-chimique

Le PCT a été synthétisé⁶ pour la première fois par Harman Northrop Morse en 1878, en réduisant du para-nitrophénol l'étain acétique : c'est le N-acétyl-para-nitrophénol, chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène [1].

⁵L'aniline : Connue également sous les noms de phénylamine ou aminobenzène, est un composé organique aromatique de formule chimique $C_6H_5NO_2$. C'est une amine primaire aromatique dérivée du benzène, toxique pour l'homme et l'environnement [7].

⁶ synthétisé : La synthèse du paracétamol peut être réalisée au laboratoire à partir du para aminophénol et de l'anhydride éthanoïque [8].

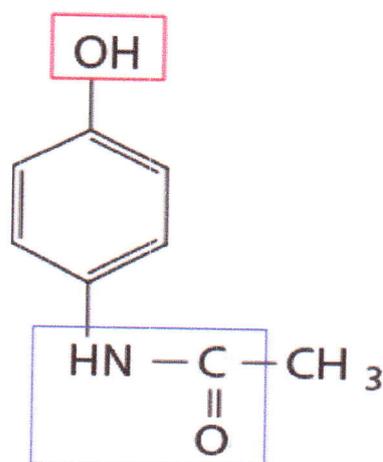


Figure I.2 : Formule chimique du paracétamol (PCT).

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle (-OH) et par un groupement amide (un atome d'azote lié à son groupe carbonyle) en position para (position apposer à -OH carbone 4).

Le paracétamol est d'origine synthétique. Il peut être obtenu par l'acylation (Figure I.3) du para-amino-phénol en solution dans l'acide éthanoïque (acide acétique), par l'action de l'anhydride acétique à 100 °C [9,10].

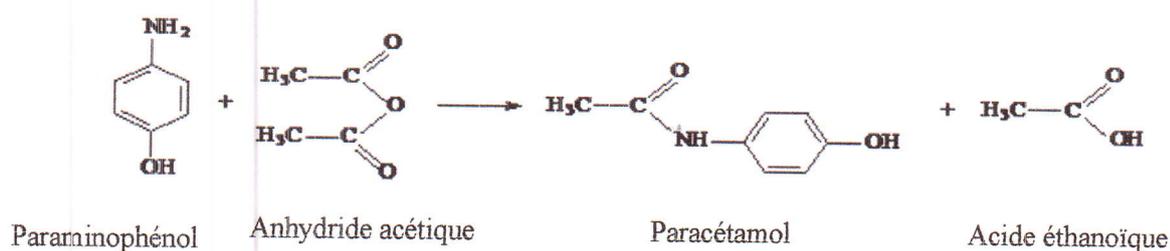


Figure I. 3 : Schéma de réaction d'acylation⁷ du paracétamol

⁷Acylation : En chimie organique, une acylation est une réaction au cours de laquelle un groupement acyle est ajouté à une molécule, ce groupement étant transféré depuis un agent acylant [11].

Tableau 1 : Quelques propriétés physiques et solubilité du paracétamol.

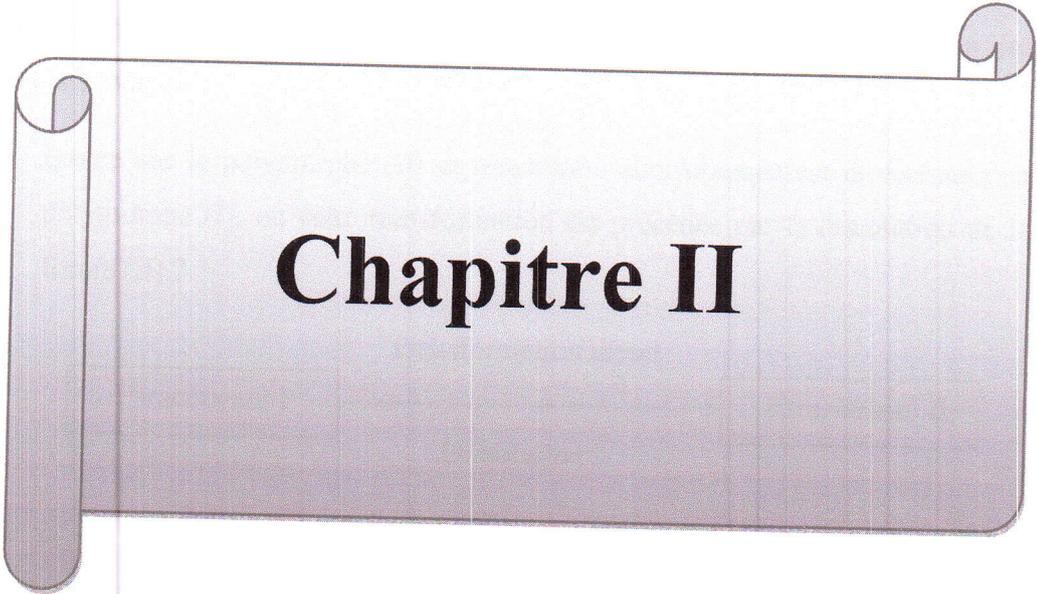
Formule brute	Masse molaire g/mol	Point de fusion (°C)	Solubilité dans éthanol	Solubilité dans l'eau	Longueur d'onde d'absorption maximale (nm)
C ₈ H ₉ NO ₂	151	168-172[12]	Facilement soluble	assez soluble	243

I.2 Les polymorphes⁸ du paracétamol

Le paracétamol est un médicament analgésique et antipyrétique important, il est utilisé dans le monde entier pour la fabrication de milliards de comprimés et d'autres formes de dosage très différentes. Trois polymorphes ont été décrits pour le PCT [13], pour deux d'entre eux de structures cristallines : la monoclinique (I) et l'orthorhombique (II), ont été trouvés par Haisa et al. [14,15] Ce qui a été confirmé par d'autres auteurs [16-20]. Il y a un intérêt énorme pour les polymorphes de paracétamol dans la littérature. Cet intérêt peut être expliqué à partir des besoins pratiques pour la différence entre la forme polymorphe stable I et le polymorphe métastable II. Ces deux formes possèdent des structures moléculaires cristallines. Ces deux formes sont typologiquement identiques avec des particules d'hydrogène possédant différentes énergies de liaisons, cela se traduit par des différences dans la stabilité, dans le comportement à la dissolution et dans diverses propriétés physiques [21].

Le paracétamol il est présent dans de nombreux médicaments (Doliprane, Efferalgan...). Par conséquent, nous allons analyser certaines de ces marques commerciales pour voir quelles formes de paracétamol est présent dans certaines de ces marques.

⁸Polymorphe : Qui est sujet à changer de forme, qui offre des formes différentes; se dit d'une fonction, ou d'un agent dont le comportement change selon le type d'objet auquel il est appliqué. Se dit d'un virus qui change sa méthode de chiffrement à chaque cycle de reproduction; décrit des minéraux qui, tout en ayant la même composition chimique, cristallisent dans des systèmes différents [22].



Chapitre II

par les mêmes auteurs) par DSC ou par spectrophotométrie, peuvent conduire à une mauvaise interprétation des observations expérimentales.

Il est à noter, que les conclusions basées sur la spectrophotométrie et la DSC sont souvent contradictoire l'une par rapport aux autres [13, 19, 21, 25]. C'est dans cet esprit que la combinaison, de plusieurs techniques, comme l'analyse thermique, la spectrophotométrie et la diffraction des rayons X, peut être très utile pour des études approfondies des relations entre les polymorphes de cristaux moléculaire en générale et les médicaments en particulier [30].

II.2 Analyses Thermiques

L'analyse thermique comprend une famille de techniques analytiques, qui permet de mesurer une propriété physique (perte de masse, propriétés dimensionnelles flux de chaleur, conductivité thermique...) en fonction de la température et du temps. L'échantillon est soit chauffé, refroidi ou maintenu à température constante lorsque l'on étudie ses propriétés thermo physiques. L'analyse thermique peut être utilisée pour caractériser les propriétés suivantes :

- Pureté
- Polymorphisme et métastabilité
- Diagrammes de phases
- Cinétique..... [31]

Les deux techniques les plus utilisées pour la caractérisation des solides en milieu pharmaceutique sont la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et la thermogravimétrie (TG).

La DSC mesure la réponse de l'échantillon en termes de flux de chaleur, tandis que la thermogravimétrie mesure la perte de masse en fonction de la température et du temps.

II.3 Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC)

II.3.1 Définition

L'analyse par calorimétrie différentielle à balayage (ou Differential Scanning Calorimetry : DSC) est une technique qui permet d'étudier les transformations internes des échantillons. Elle consiste à maintenir une différence de température nulle entre la substance étudiée et une substance inerte de référence.

Cette technique peut faciliter la compréhension de la thermodynamique et de la cinétique du processus de précipitation.

On en déduit des paramètres thermodynamique tels que l'enthalpie, l'entropie, la chaleur spécifique, l'énergie de d'activation,... [32].

II.3.2 Le principe

La DSC est une technique déterminant la variation du flux de chaleur perdu ou gagné par l'échantillon à la suite de l'augmentation de la température sous atmosphère contrôlée. Lors d'un chauffage ou d'un refroidissement toute transformation du produit s'accompagne d'un échange de chaleur.

La DSC permet de déterminer la température à laquelle se produit la transformation et d'en quantifier la chaleur dégagée ou absorbée.

Le principe de la DSC consiste à chauffer l'échantillon dans un four doté d'un dispositif régulateur permettant une élévation de la température à vitesse constante. Le four contient deux récipients :

- Le récipient témoin pour l'échantillon.
- Le récipient de référence [33].

Chaque récipient contient un thermocouple relié à un ordinateur (figure II.4), qui calcule la différence entre la température de l'échantillon et celle de la référence et les convertit en flux d'énergie.

Le flux de chaleur à température donnée T est exprimé en unité de chaleur / unité de temps, et la valeur de ΔH d'une transformation peut être obtenue par l'aire du pic de

la courbe $\frac{d\Delta H}{dt} = f(T)$ entre deux températures différentes T_1 et T_2 :

$$\Delta H = \int_{T_1}^{T_2} \frac{d\Delta H}{dt} dT \quad (1)$$

La chaleur spécifique C_p de l'échantillon est directement proportionnelle au flux de chaleur $\frac{d\Delta H}{dt}$. Elle est donnée par la relation :

$$\frac{d\Delta H}{dt} = \frac{m C_p dT_p}{dt} \quad (2)$$

m : représente la masse de l'échantillon.

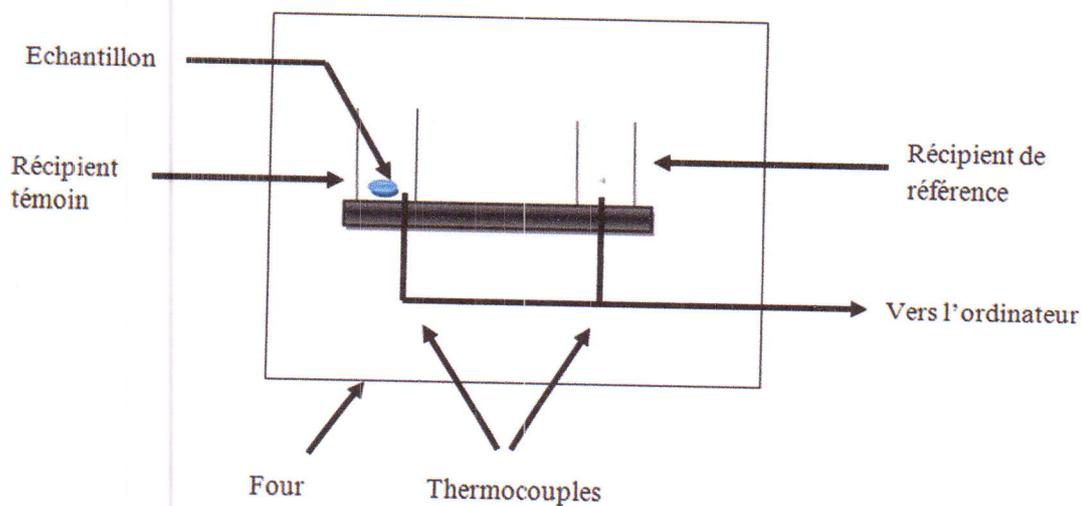


Figure II.1: Schéma de principe de la DSC.

Les courbes de DSC permettent de déterminer directement les températures de transformation et de mesurer les valeurs des énergies de transformation.

Ces mesures fournissent des informations qualitatives et quantitatives sur les transformations physiques et chimiques entraînant des échanges de chaleur endothermiques ou exothermiques⁹ (figure II.2).

⁹endothermiques ou exothermiques : Une réaction chimique ou un processus physique est dit endothermique s'il est accompagné d'une absorption de chaleur. C'est l'opposé d'une réaction ou d'un processus exothermique [34].

Lors d'une réaction exothermique (précipitation d'une phase) la DSC enregistre un pic au-dessus de la ligne de base et pour une réaction endothermique (dissolution d'une phase) elle enregistre un pic au-dessous de la ligne de base, le logiciel associé à l'appareillage nous permet de connaître les températures de chaque pic et le résultat du calcul de l'aire formée par le pic avec la ligne de base de la courbe de DSC.

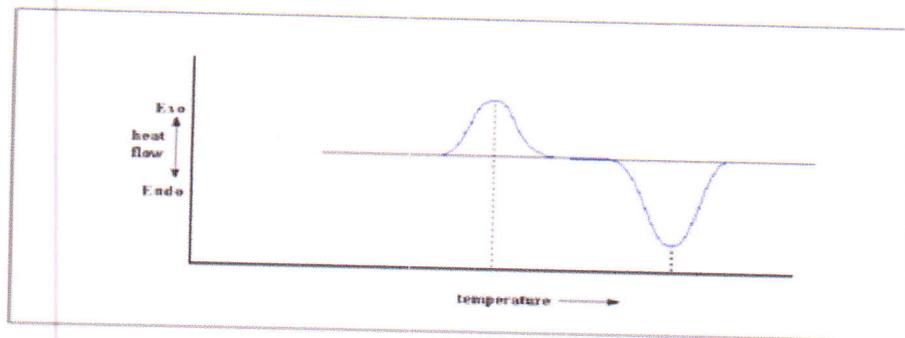


Figure II.2: Courbe de DSC.

L'appareil de DSC utilisée dans ce travail est de type LABSYS™ Evo de marque setaram (figure II.3). Cet appareil possède une interface reliée à un ordinateur.

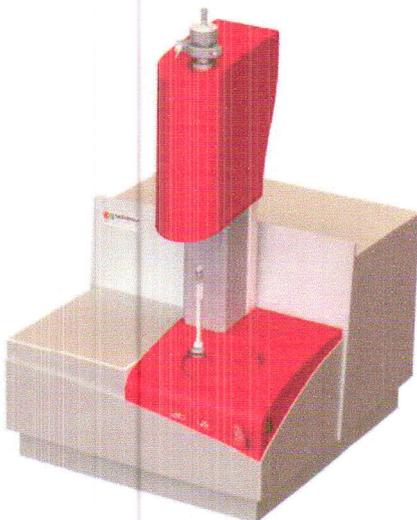


Figure II.3 : L'appareil d'analyse

Calorimétrie différentielle à balayage
DSC type LABSYS™ Evo.

II.4 Spectrophotométrie

La spectrophotométrie est une technique de la spectroscopie.

La spectroscopie est une branche de la science traitant de l'étude de l'interaction entre le rayonnement électromagnétique et la matière. La spectrophotométrie est une technique pour l'étude atomique et moléculaire et est utilisée dans l'analyse d'une large gamme d'échantillons [35,36].

La spectrométrie permet de déterminer : L'absorbance.

L'absorbance est liée à l'intensité lumineuse du faisceau incident pénétrant dans une cuve contenant le liquide à étudier et à l'intensité lumineuse du faisceau transmis ressortant de cette cuve.

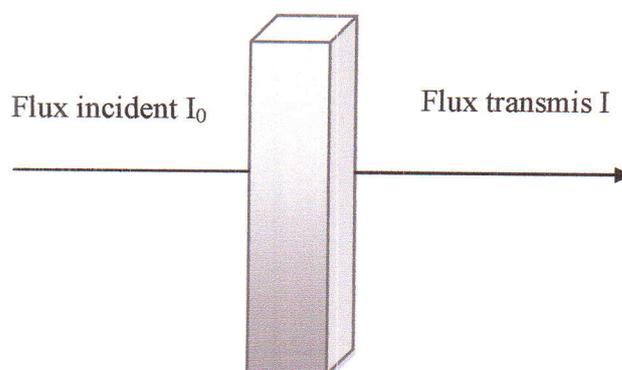


Figure II.4: Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire.

II.4.1 Spectrophotométrie ultraviolet-visible

La spectrophotométrie UV-visible est une technique fréquemment employée dans l'analyse pharmaceutique. Elle consiste à mesurer la quantité de rayonnement absorbée par une substance [29]. C'est la mesure du rapport, ou la fonction du rapport, de l'intensité des deux faisceaux de lumière (Figure II.5). Dans la région UV-Visible, on a spectrophotomètre ultraviolet-visible. La technique de spectrophotométrie est

simple, rapide, modérément spécifique et applicable à de petites quantités de composés. La loi fondamentale qui régit l'analyse quantitative est la loi de spectrophotométrie Beer-Lambert.

Dans un spectrophotomètre à double faisceau, la lumière est séparée en deux faisceaux avant d'atteindre l'échantillon. L'un des faisceaux est utilisé comme référence et traverse un « blanc » d'absorbance nulle ou connue, l'autre passe par l'échantillon. Le détecteur alterne entre la mesure du faisceau échantillon et celui du blanc (Figure II.5).

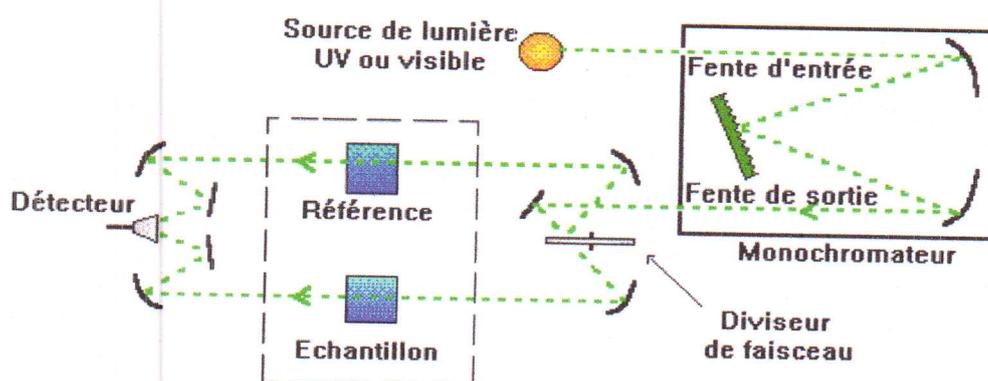


Figure II.5: Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible, deux faisceaux [37].

II.4.2 La loi de Beer de Lambert

Lorsqu'un faisceau de lumière passe à travers une cellule transparente contenant une solution d'une substance absorbante une diminution de l'intensité de la lumière peut se produire [29].

La relation de Beer-Lambert décrit qu'à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des espèces de la solution et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution). Alors pour une solution limpide contenant une seule espèce absorbante : on a la formule

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} c l$$

(3)

A_λ est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde λ ,

c : est la concentration de l'espèce absorbante,

ϵ_λ : est le coefficient d'extinction molaire de l'espèce absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette espèce à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ .

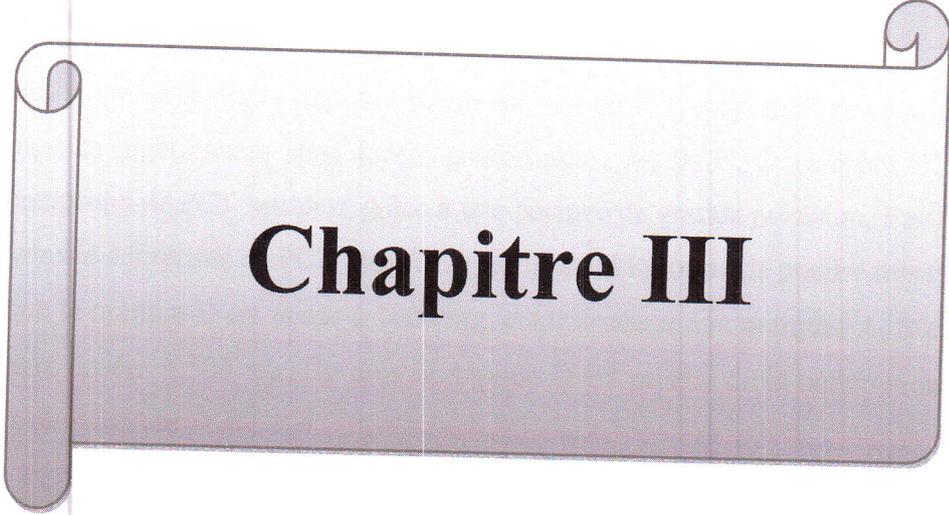
l : longueur de la cuve contenant la solution.

La quantification des médicaments peut être réalisée en utilisant le spectrophotomètre, préparant une solution dans un solvant transparent et en mesurant son absorbance à une longueur d'onde appropriée. La longueur d'onde normalement choisie est la longueur d'onde d'absorption maximale (λ_{\max}), où une petite erreur dans la fixation de l'échelle de longueur d'onde a peu d'effet sur l'absorbance mesurée.

L'appareil utilisé dans ce travail est un Agilent Cary 500 UV-VIS-NIR spectrophotométrie de marque Agilent Technologies (figure II.6). Cet appareil possède une interface reliée à un ordinateur, et deux cuves en quartz (verre) contenant soit l'échantillon soit la solution de référence.



Figure II.6: L'appareil de spectrophotométrie type cary series UV-Vis-NIR spectrophotometer.



Chapitre III

mesures des valeurs des énergies de transformation (figure III.1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7).

L'énergie de transformation est proportionnelle à la quantité de matière utilisée. Dans notre cas le matériau est le principe actif du médicament, c'est-à-dire le paracétamol (PCT). Et, la quantité de paracétamol analysée est proportionnelle à l'aire du pic de DSC qui est donc lui-même proportionnel à l'énergie de transformation

La vitesse de chauffage choisie pour ces présentes analyses DSC est 10°C/min.

On voit sur la courbe de DSC de l'échantillon A, trois événements endothermique (Tableau III.3).

Le 2^{ème} et le 3^{ème} pic ne sont pas complètement dissociés (figure III.1). Il faudrait traiter mathématiquement ce problème en faisant une déconvolution par simulation. Ce problème sera traité par la suite.

Le premier pic qui commence à 141,137°C et fini du à 148,30°C et présente une température du pic 145,38°C, peut être identifié en tenant compte de la littérature à déshydratation du lactose contenu en tant qu'excipient dans cet échantillon [41].

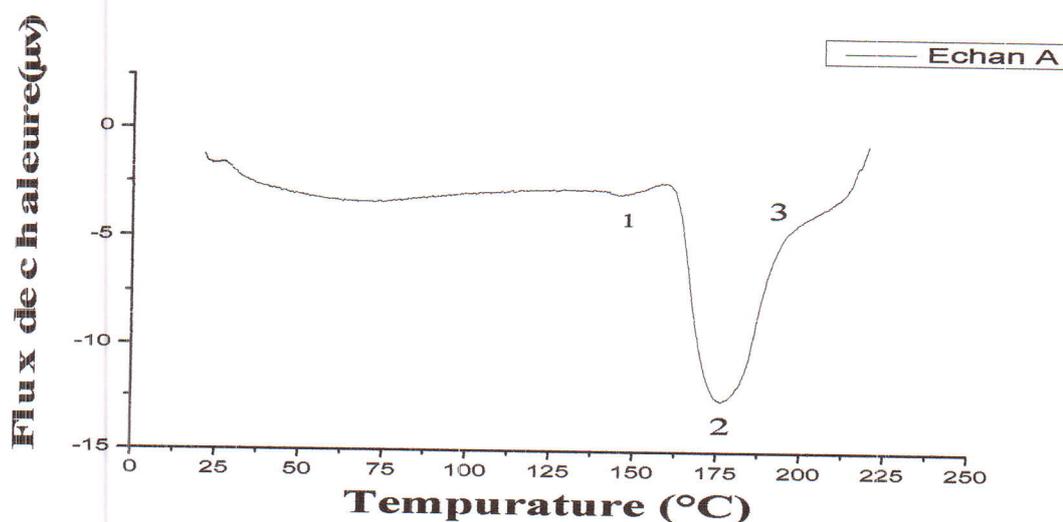


Figure III.1 : La courbede chauffage DSC de l'échenillions A.

Le deuxième pic qui commence à 161,319°C et présente une température du pic 175,544°C, peut être identifié en tenant compte de la littérature à la forme I de PCT [38,39].

Le troisième pic qui commence à alors que le pic 2 n'est pas fini et fini à 218,480°C et présente une température du pic 196,358°C, peut être identifié en tenant compte de la littérature comme étant la fusion du lactose [41].

Pour l'échantillon A, on a une dissolution de deux phases. La première phase qui est la forme I du PCT commence à se dissoudre à 161,319 °C, alors que la deuxième qui est le lactose commence à se dissoudre alors que la première transformation n'est pas complète.

Pour s'assurer des résultats obtenus pour l'analyse de DSC nous avons vérifié la répétabilité des mesures. A titre d'exemple nous avons présenté les résultats de l'échantillon A qu'on nomme ici A'. La courbe obtenue est représentée sur la figure III.2.

Nous notons que les deux courbes sont pratiquement identiques (Figure III.2).

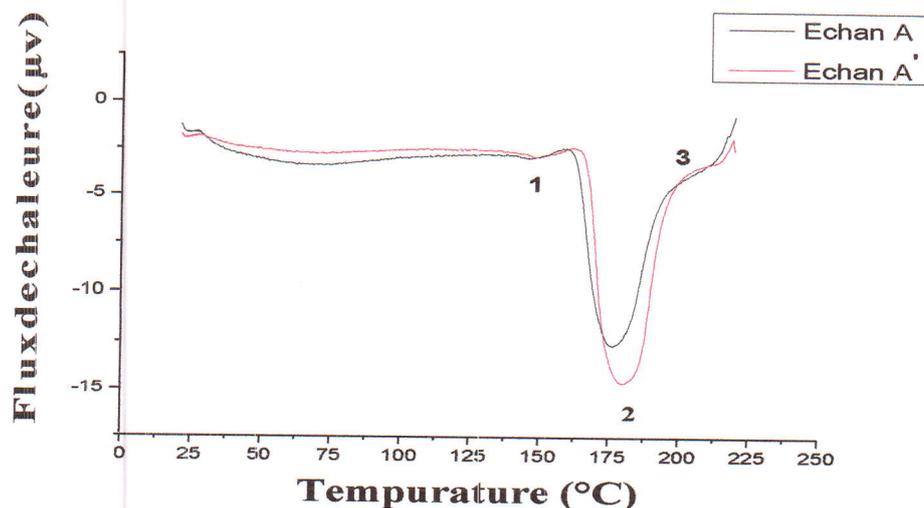


Figure III.2 :Les deux courbe de chauffage DSC des échantillons A et A'.

La courbe de DSC de l'échantillon B contient un seule pic, c'est un événement endothermique (figure III.3), qui commence à 160,639°C et fini du à 210,232°C et présente une température du pic à 185,626 °C. Il peut être identifié en tenant compte de la littérature à la forme I du PCT [38,39].

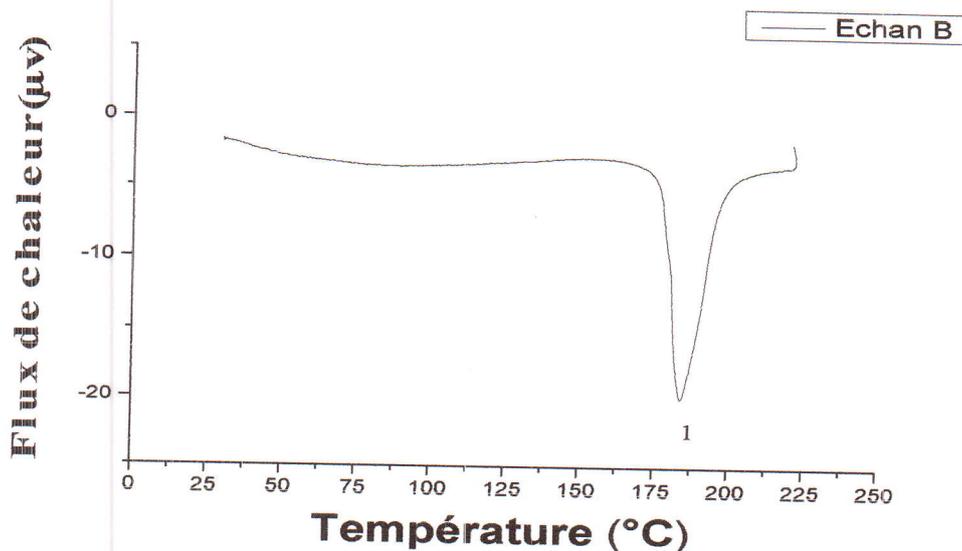


Figure III.3: Courbe de chauffage DSC de l'échantillon B.

Par rapport à la courbe de l'échantillon A, la courbe de l'échantillon B possède une seule pic claire et symétrique (figure III.4). Ceci peut nous amener à dire que l'échantillon B contient une seule forme de PCT.

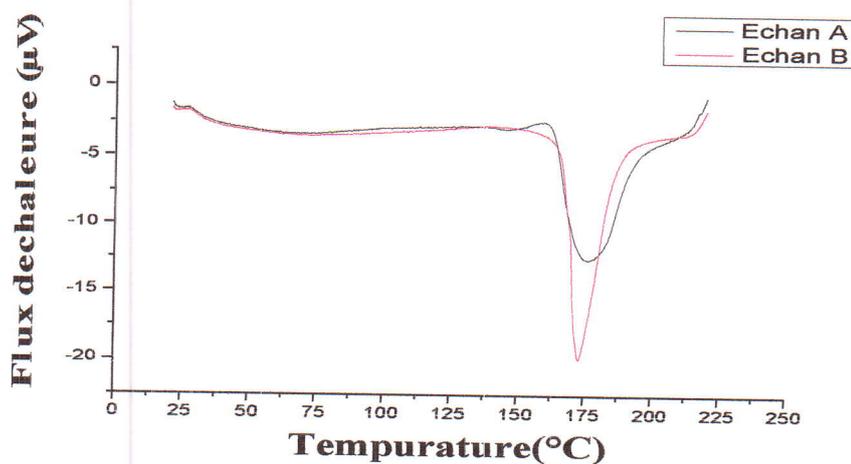


Figure III.4 : Les deux courbes chauffages DSC des échantillons A et B.

La courbe de l'échantillon C contient un seule pic endothermique (figure III.5), qui commence à 161,83°C et fini du à 185,626°C et présente une température du pic 205,6333°C. Il peut être identifié en tenant compte de la littérature à la forme I de

PCT [38,39]. Ce pic est symétrique et représente la quantité de phase de la forme I dans l'échantillon C (figure III.5).

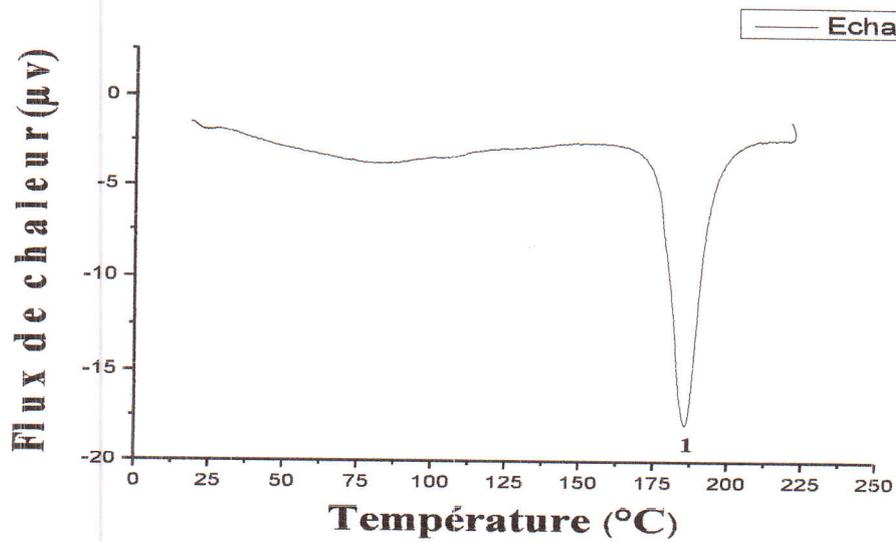


Figure III.5: Courbe de chauffage DSC de l'échantillon C.

Procédons maintenant à la comparaison des échantillons A, B et C en tenant compte du cycle complet : chauffage-refroidissement (figure III.6).

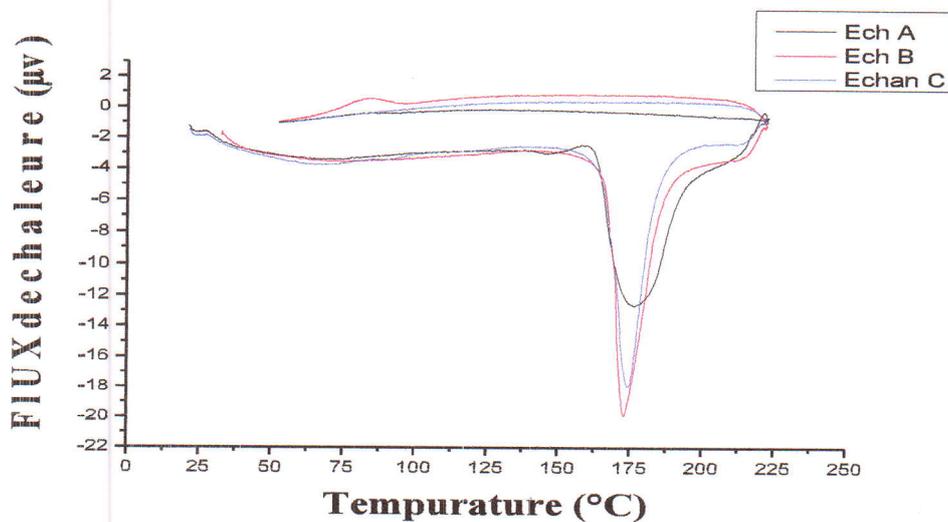


Figure III.6: les courbes de DSC, des échantillons : A, B et C.

On notera que lors du refroidissement de l'échantillon B il y'a un petit pic (figure III.6). Ce pic montre la formation d'une phase qui reste à identifier (tableau III.3).

Ce pic commence à 97,138°C et fini du à 64,432°C et présente une température du pic 81,496°C.

Pour compléter notre comparaison, nous avons pris une autre marque de PCT proche de la péremption, qu'on nommera D. La courbe obtenue est présentée sur la figure III.7.

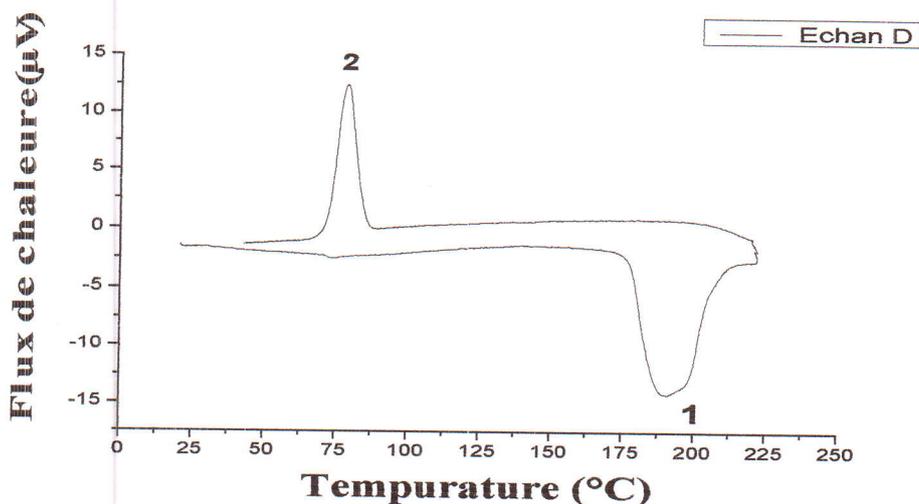


Figure III.7 : Courbe de DSC, échantillon D.

La courbe de DSC de l'échantillon D contient un événement endothermique et un autre événement exothermique dans l'étape du refroidissement (Figure III.7).

Le premier pic (endothermique) qui commence à 175,509°C et fini du à 190,844°C et présente une température du pic 213,89°C, peut être identifié en tenant compte de la littérature à la forme I de PCT [38,39].

Le deuxième pic (exothermique) qui commence à 88,315°C et fini du à 66,837°C et présente une température du pic 79,013°C.

Le pic qui est apparu dans le cycle de refroidissement de l'échantillon de PCT D, est le même que celui apparu dans le cycle de refroidissement de l'échantillon du PCT B.

- Pourquoi ce pic n'apparaît que pour les échantillons B et D ?

D'après Romero et al. [42], lors du refroidissement après fusion du PCT pour une vitesse de 5°/mn, on observe un pic endothermique qui est attribué à la formation de la forme II du PCT. Ce pic est situé aux environs de 90°C. On peut donc attribuer le pic qu'on a obtenu au cours du refroidissement des échantillons B et D à la cristallisation de la forme II du PCT.

Tableau III.3: Intervalles de températures des pics obtenus pour les différents échantillons.

Echantillons	Pics observés	T _D (°C)	T _P (°C)	T _F (°C)	Interprétation	Référence
A	1	141,137	145,86	148,30	Déshydratation du lactose	[41]
	2	161,319	175,544		Fusion de forme I	[38,39]
	3		196,358	218,480	Fusion du lactose	[41]
B	1	160,639	185,626	210,232	Fusion de forme I	[38,39]
	2	97,138	81,496	64,432	Cristallisation de la forme II	[42]
C	1	161,83	185,626	205,6333	Fusion de forme I	[38,39]
D	1	171,509	190,844	213,89	Fusion de forme I	[38,39]
	2	88,315	79,013	66,837	Cristallisation de la forme II	[42]

Remarque :

Après avoir récupéré les quatre échantillons après analyse de DSC on a noté que l'échantillon A est devenu noir alors que, les échantillons B, C et D ont pris un

couleur jaune. Cette différence est probablement due aux composés qui sont utilisés dans la fabrication de ce médicament (les excipients) (tableau III.2).

Dans la forme A on a du lactose ($C_{12}H_{22}O_{11}$), il est possible qu'il est à l'origine de cette "calcination", vu que le lactose contient beaucoup de carbone et sa température de fusion est aux environs de $220^{\circ}C$ [43].

III.3 L'analyse par la spectrophotométrie UV- visible

Le spectre UV-visible se définit comme la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente. Un spectre est en fonction de la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente. Un spectre est enregistré à partir d'une solution de concentration connue dans un solvant déterminé. La solution à analyser est disposée dans une cuve d'épaisseur fixée à 1cm.

Une molécule pourra être caractérisée en spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible par la description de son spectre $A=f(\lambda)$, en précisant les maxima et minima d'absorption, et le coefficient d'extinction moléculaire aux longueurs d'ondes correspondantes.

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules à absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

L'absorption maximale du PCT se fait à λ_{max} égale à 243nm [29].

On dissout 0,67 mg de PCT dans 1 ml d'éthanol (C_2H_5-OH). Nous avons choisi une petite quantité de paracétamol afin d'obtenir une faible concentration.

La première étape, consiste à déterminer le blanc de l'appareil (la ligne de base). Les deux cuves sont remplies d'éthanol (le solvant utilisé dans notre cas).

Par la suite, on remplace l'une des cuves par une autre contenant la solution de l'échantillon à analyser. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure III.8.

M_{PCT} : la masse de paracétamol contenue dans 0,67 mg.

Les résultats de M_{PCT} dans chaque échantillon sont résumés dans le tableau (Tableau III.6).

Procédons maintenant au calcul de la concentration de paracétamol C_{PCT} dans la solution à analyser pour chaque échantillon.

$$M_{PCT} \text{ (g)} \longrightarrow 1 \text{ ml} = 10^{-3} \text{ litre}$$

$$1 \text{ g} \longrightarrow C_{PCT} \text{ en g/l}$$

Il faut maintenant déterminer C_{PCT} en mol/l.

Pour convertir la concentration du g/l à mol/l, on doit diviser la concentration C_{PCT} par la masse molaire du PCT.

La masse molaire du PCT est : 151g / mol

Le coefficient d'extinction peut être déterminé à présent en utilisant la relation de Beer-Lambert :

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} c l$$

$$\text{Donc : } \epsilon_{\lambda} = A_{\lambda} / c l$$

La longueur de la cuve pour l'appareille utilisé est : 1cm.

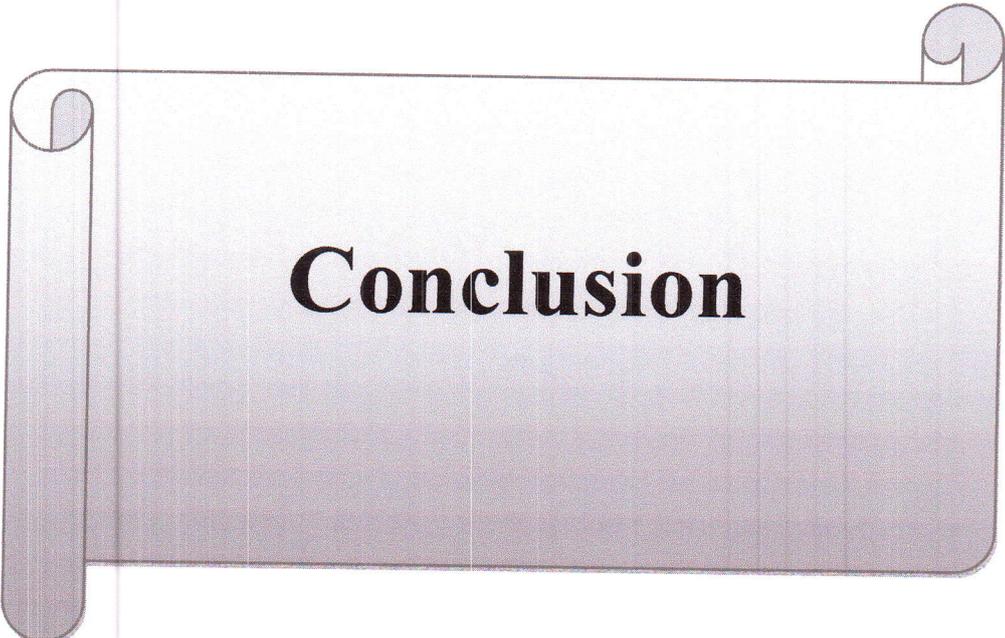
Tableau III.5 : Résumé de calculs et des paramètres pour les échantillons A, B et C.

Echantillon	M_{cp} (mg)	M_{PCT} (g)	Conc C_{PCT} [g/l]	Conc C_{PCT} [mol/l]	Absorbance A_{Abs}	Coefficient d'extinction $\epsilon_{\lambda} = A_{\lambda}/c l$	Air du pic
A	602,5	$0,556 \cdot 10^{-3}$	1,798	0,0119	1,94118	163,1243	30,02011
B	734,7	$0,456 \cdot 10^{-3}$	2,193	0,0145	1,1836	81,6275	13,92118
C	589,07	$0,569 \cdot 10^{-3}$	1,758	0.0116	1,8937	163,25	28,89978

D'après le tableau III.5, on voit que les échantillons A et C ont pratiquement les mêmes paramètres pour l'aire du pic et le coefficient d'extinction, alors que pour B on a une différence notable. Cette différence est due à la quantité de paracétamol

présente dans des échantillons. Donc on peut pratiquement dire que l'échantillon B ne contient pas la même quantité de principe actif que les échantillons A et C.

On remarque aussi que le coefficient d'extinction du PCT contenu dans l'échantillon B est totalement différent que celui obtenu pour les échantillons A et C. Le coefficient d'extinction est un paramètre propre à chaque matériau. Alors pourquoi dans ce cas on ne trouve pas la même valeur pour tous les échantillons puisqu'ils sont supposés être identiques ? Il est fort probable donc que le PCT contenu dans l'échantillon B est différent de celui présent dans les échantillons A et C, qui eux par contre sont identiques.



Conclusion

Conclusion

L'objectif essentiel que nous avons réalisé dans le cadre de ce mémoire, est l'analyse de quelques marques commerciales du paracétamol sous forme comprimée.

Pour cela, nous avons utilisé principalement deux techniques expérimentales qui sont l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) et la spectrophotométrie Ultraviolet-Visible.

Ces techniques ont révélées les résultats suivant:

L'analyse par DSC nous a permis de voir que les échantillons choisis ont sensiblement le même comportement thermique avec une présence évidente de la forme I du PCT. Ceci est normal puisque c'est la forme utilisée comme médicament. Par contre nous avons observé que pour la forme B, on obtient au cours du refroidissement après fusion de la forme I, la cristallisation de la forme II en petite quantité. Ceci prouve que cette forme de paracétamol I (?) n'est pas identique à celle présente dans les échantillons A et C.

Une analyse poussée du type et de la composition des formes présentes dans ces échantillons est donc nécessaire.

De plus, nous avons trouvé que pour l'échantillon D on a aussi la cristallisation de la forme II après fusion de la forme I, mais le pic obtenu est très nettement important que celui obtenu pour B. A remarquer que l'échantillon D est en voie de péremption. C'est une question qui mérite un approfondissement et un complément d'analyse.

La spectrophotométrie Ultraviolet-Visible a permis de déterminer la longueur d'onde maximale et les paramètres pour l'aire du pic et le coefficient d'extinction de chaque échantillon. La longueur d'onde λ_{\max} des échantillons diffèrent de ceux de la littérature, ceci est dû au fait que l'appareil utilisé est mal étalonné.

Les mesures de spectrophotométrie ont montrés que l'échantillon B ne contient pas la quantité de PCT conforme (500 mg/cp) et présente une différence énigmatique par rapport aux PCT présent dans les échantillons A et C.

Conclusion

Jusqu'à présent il n'existe pas de protocole complet, unifié et fiable nous permettant d'être sûr que ce que nous prenons en tant que paracétamol est telle ou telle forme cristalline. Ce protocole reste donc à faire.

Référence bibliographiques

- [1] Draid Yacine. universite henripoincare nancy 1(2009).
- [2] P.Queneau. Le paracétamol : deux erreurs et un oubli pour une découverte providentielle. Douleurs. Vol 6.
- [3] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antalgique>
- [4] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/8116-antipyretique- definition>
- [5] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cinchona>
- [6] https://fr.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration
- [7] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Aniline>
- [8] <http://labolycee.org/2014/2014-CtresEtrangers-Exo1-Sujet-Paracetamol-9pts.pdf>
- [9] J.Clayden, S.Waren, N.Greeves, P.Wothers. Chimie organique. De Boeck. 2^{ème} Ed. Paris.
- [10] J. Saluzzo. Cent manipulations en chimie organique et inorganique. Bréal. 1^{ère} Ed Paris.
- [11] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Acylation>
- [12] Brazilian Pharmacopoeia. Part II, Atheneu, 4th Ed, Sao Paulo 2001.
- [13] E. Marti, E. Kaiserberger and G. Kaiser (Eds). Thermoanalytical Characterization of Pharmaceuticals, Netzsch Annual 2000, Netzsch- Geraetebau GmbH, 12 (2000), Selb, p.29
- [14] M. Haisa, S. Kashino and H. Maeda. Acta Crystallog, B30 (1974) 2510.
- [15] M. Haisa, S. Kashino, R. Kawai and H. Maeda. Acta Crystallogr, B32 (1976) 1283.

- [16] G. Nichols and C. S. Frampton. *J. Pharm. Sci*, 87 (1998) 684.
- [17] D. Yu. Naumov, M. A. Vasilchenko and J. A. K. Howard. *Acta Crystallogr*, C54 (1998) 653.
- [18] C. C. Wilson. *Z. Kristallogr*, 215 (2000) 693.
- [19] E. V. Boldyreva, T. P. Shakhtshneider, M. A. Vasilchenko, H. Ahsbahs and H. Uchtmann. *Acta Crystallogr*, B56 (2000) 299.
- [20] T. N. Drebuschak and E. V. Boldyreva. *Z. Kristallogr*, 219 (2004) in press.
- [21] P. DiMartino, A. M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache and J.C. Guyot. *Int. J. Pharm*, 128 (1996) 1.
- [22] <http://fr.wiktionary.org/wiki/polymorphe>
- [23] F. N. de Wet, J. J. Gerber, A. P. Lötter, J. G. van der Watt and T. G. Dekker. *Drug. Dev. Ind. Pharm*, 24 (1998) 447.
- [24] E.V. Boldyreva, T. P. Shakhtshneider, H. Ahsbahs, H. Sowa and H. Uchtmann. *J. Therm. Anal. Cal*, 68 (2002) 437.
- [25] P. DiMartino, P. Conflant, M. Drache, J. P. Huvenne and A. M. Guyot-Hermann. *J. Thermal Anal*, 48 (1997) 447.
- [26] M. Szelagiewicz, C. Marcolli, S. Cianferani, A. P. Hard, A. Vit, A. Burkhard, M. von Raumer, U. C. Hofmeier, A. Zillan, E. Francotte and Schenker. *J. Therm. Anal. Cal*, 57 (1999) 23.
- [27] J. Barra, F. Kubel and E. Doelker, *Book of Abstracts, 3rd Symposium Pharmacy and Thermal Analysis, Ascona, Switzerland 1997*, 2PO.
- [28] P. Conflant and A. M. Guyot-Hermann. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 40 (1994) 388.

- [29] Siladitya Behera, Subhajit Ghanty, Fahad Ahmad, Saayak Santra, and Sritoma Banerjee. UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation. *J Anal Bioanal Techniques*.
- [30] E. Marti, *J. Thermal Anal*, 33 (1988) 37.
- [31] Pierre le parloer, Bernard legendre. Matériau de référence pour les techniques d'analyse thermique et de calorimétrie et méthode de mesure calorimétrique, *Revue Française de Métrologie* n°1, volume 2005-1.
- [32] Mothe C.G.et Azevedo A.D. *Analise Térmica de Materiais*. Sao Paulo (Brazil): iEditra, 2002. 300p. (ISBN 85-87916-20-3).
- [33] A. Bouchaba. *Mémoire de Magister*. Université-Constantine, 2005.
- [34] https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9action_endothermique
- [35] H. Willard-Hobart, L. Merritt Jr Lynne, A. Dean John (1974). *Instrumental Methods of Analysis*. (5th edn), Von Nostrand, University of Michigan, (1974).
- [36] Chatwal GR, S. Anand. *Instrumental Methods of Chemical Analysis*. (5th edn), Himalaya Publishing House, New Delhi, (2002).
- [37] http://eduscol.education.fr/rnchimie/chi_gen/dossiers/xb/2_uv.pdf
- [38] F. Giordano, A. Rossi, R. Bettini, A. Savioli, A. Gazzaniga and Cs. Novák. Thermal behavior of paracetamol-Polymeric excipients mixtures.
- [39] Elena V. Boldyreva, V. A. Drebuschak, I. E. Paukov, Yulia A. Kovalevskaya, and Tatiana N. Drebuschak. DSC and Diabatic calorimetry study of the polymorphs of paracetamol, *J. Therm. Anal. Cal.*, 77, 2004.
- [40] van Dooren AA, Muller BW. Purity determinations of drugs with differential scanning calorimetry (DSC)—a critical review. *Int J Pharm*.

- [41] D. Giron and C. Goldbronn. USE of DSC and TG for identification and confirmation of the dosage form. *Journal of Thermal analysis* Vol. 48 (1997).
- [42] S. Romero, P. Bustamante, B. Escalera, M. Cirri, and P. Mura. Characterization of the solid phases of paracetamol and fenamates at equilibrium in saturated solutions.
- [43] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Lactose>