

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

879

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université de 08 Mai 1945 – Guelma –

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Génie des Procédés

Mémoire de Projet de Fin d'études

Master

Thème :

ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES DES

MEDICAMENTS

(Vitamine C, Paracétamol, Neurovit)

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie des Procédés des matériaux

Présenté par :

SOBHI Seyf El-islam

RICHI Samir

Sous la direction de :

Pr. NEMAMCHA Abderrafik

Pr. MOUMENI Hayet,

Juin 2018



[47] Allo prof, <http://www.alloprof.qc.ca/BV/pages/s1015.aspx>.

[48] Banc kiffler, [http://www.univ-angers.fr/_resources/stic /documents/banc_koffker/web /co/banc_kofler_ULp02.htmls](http://www.univ-angers.fr/_resources/stic/documents/banc_koffker/web/co/banc_kofler_ULp02.htmls).

[49] Mesure chimique, [https://www.jeulin.fr/media/pim/assets/DocumentsPDF/std.lang.all/7- /fr/Notice-251027-FR.pdf](https://www.jeulin.fr/media/pim/assets/DocumentsPDF/std.lang.all/7-fr/Notice-251027-FR.pdf).



Dédicaces

Ce travail qui est complété à l'aide de dieu

Je le dédie à ceux qui m'ont mis au monde

Mes très chers parents : Layachi et Nassira

À mon cher frère : Med Siradj Eddine

Et ma chère sœur : Khawla

À tout ma famille.

Ainsi qu'à tous mes professeurs, enseignants.

À mes camarades de la promotion (2017/2018)

De Génie des Procédés des Matériaux.

À mes très chers amis,

Et tous mes amis de l'école primaire jusqu'à l'université.

Seyf

Dédicaces

Ce travail qui est complété à l'aide de dieu

Je le dédie à ceux qui m'ont mis au monde

Mes très chers parents : Ahmed et Djamila

À mon cher frère : Salim

À mes petits frère : seyf

Et mes chères sœurs : Meriem et Ilham

À tout ma famille.

Ainsi qu'à tous mes professeurs, enseignants.

À mes camarades de la promotion (2017/2018)

De Génie des Procédés des Matériaux.

Et a tous mes amis surtout : Badri, Dox, Nadjib Khan, Rabah, Walid, Chawki, Minou,

Siradj et Houssin.

À mes très chers amis,

Et tous mes amis de l'école primaire jusqu'à l'université.

Samir

REMERCIEMENTS

C'est avec grand un plaisir et agréable joie de rendre hommage et de former des remerciements aux personnes qui d'une manière ou d'une autre ont apporté leur soutien et ont contribué à la réalisation de ce travail.

Avant tout, nous remercions dieu le tout puissant qui nous a donné la force pour mener à terme ce travail.

Nous remercions très vivement nos encadreurs : Prof. Nemamcha Abderrafik et Prof. Moument Hayet. Nous vous exprimons notre reconnaissance et immense gratitude pour votre aide précieuse et claire lors de l'élaboration de ce travail. Nous admirons sincèrement votre dévouement et votre sens de la recherche.

Nous voudrions aussi exprimer nos remerciements à nos professeurs du département de Génie des Procédés qui ont contribué à notre formation.

Nos remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

Merci à tous

Sommaire

Remerciement	
Liste des abréviations	v
Liste des figures	vi
Liste des tableaux	viii
Introduction générale	01
Chapitre I : Généralité sur les médicaments	02
I.1.Introduction.....	03
I.2.Définitions.....	03
I.2.1.La pharmacologie.....	03
I.2.2.Un médicament.....	04
I.3.Composition des médicaments.....	05
I.3.1.Principe actif.....	05
I.3.1.1.Origine.....	05
I.3.1.2.Forme.....	05
I.3.1.3.Dénomination.....	06
I.3.2.Excipients.....	06
I.4.Dénominations des médicaments.....	06
I.4.1.Nom chimique.....	07
I.4.2.Dénomination commune internationale (DCI).....	07
I.4.3.Nom commercial, ou nom protégé.....	08
I.5.Classifications des médicaments.....	08
I.6.Origines des médicaments.....	08
I.6.1.Origine végétale.....	08
I.6.2.Origine animale.....	09
I.6.3.Origine synthétique.....	10
I.6.4.Origine biogénétique.....	10
I.7.Les formes pharmaceutiques.....	11
I.8.Catégories des médicaments.....	12
I.8.1.Médicament magistral.....	12
I.8.2.Médicament officinal.....	12
I.8.3.Médicament de spécialité.....	13

I.9.Médicaments spécialités et génériques.....	13
Chapitre II : Méthodes d'analyses des médicaments.....	14
II.1.Introduction.....	15
II.2.Méthodes d'analyses chimiques.....	15
II.2.1.La spectroscopie infra-rouge.....	15
II.2.1.1.Le rayonnement infrarouge.....	15
II.2.1.2.Principe de la spectroscopie infrarouge.....	16
II.2.1.3.Avantages et inconvénients de la spectroscopie infrarouge	17
II.2.2.La spectrométrie de masse.....	17
II.2.2.1.Le principe du technique spectromètre de masse.....	18
II.2.2.2.Structure d'un spectromètre de masse.....	18
II.2.2.3.Avantages et inconvénients de la spectrométrie de masse.....	19
II.2.3.Spectrophotométrie UV-Visible.....	19
II.2.3.1.Principe de la spectroscopie UV–Visible.....	20
II.2.3.2.Appareillage et fonctionnement.....	20
II.2.3.3.Les avantages et inconvénients.....	21
II.2.4.La chromatographie en phase liquide (HPLC).....	22
II.2.4.1.Principe.....	22
II.2.4.2.Les différents modes de séparation.....	23
II.2.4.3.Appareillage.....	23
II.3.Analyse électrochimique.....	24
II.3.1.Techniques électrochimiques.....	24
II.3.1.1.Voltamétrie.....	24
II.3.1.2.Ampèrométrie.....	26
II.3.1.3.Potentiométri.....	27
II.3.1.4.Coulometrie.....	27
Chapitre III : Analyses physico-chimiques des médicaments.....	29
III.1.Médicaments étudiés.....	30
III.1.1.L'acide ascorbique (vitamine C).....	30
III.1.1.1.Structure chimique.....	31
III.1.1.2.Les sources d'acide ascorbique.....	32

III.1.1.3.Le rôle de l'acide ascorbique.....	32
III.1.1.4.Utilisation de la vitamine C.....	33
III.1.2.Le paracétamol.....	33
III.1.2.1.La structure du paracétamol.....	34
III.1.2.2.Synthèse du paracétamol.....	35
III.1.2.3.Dénomination et formule chimique.....	35
III.1.2.4.Identification du paracétamol.....	36
III.1.2.5.Comment agit le paracétamol.....	36
III.1.2.6.Les effets indésirables du paracétamol.....	37
III.1.3.La Neurovit.....	37
III.1.3.1.Propriétés pharmacologiques du Neurovit.....	37
III.1.3.2.Composition.....	38
III.1.3.3.Vitamine B1 (Thiamine).....	38
III.1.3.3.1.Définition.....	39
III.1.3.3.2.Structure.....	39
III.1.3.3.3.Caractéristiques de la vitamine B1.....	39
III.1.3.3.4.Source et apport nécessaire en vitamine B1.....	40
III.1.3.3.5.Rôle de la vitamine B1.....	40
III.1.3.4.Vitamine B6 (Pyridoxine).....	40
III.1.3.4.1.Définition.....	40
III.1.3.4.2.Structure.....	41
III.1.3.4.3.Caractéristiques.....	42
III.1.3.4.4.Sources.....	42
III.1.3.4.5.Rôle de la vitamine B6.....	43
III.2.Résultats et discussion.....	43
III.2.1.Analyse par spectroscopie infrarouge.....	43
III.2.1.1.Appareillage.....	44
III.2.1.2.Mode opératoire.....	45
III.2.1.3.Résultats et discussion.....	46
III.2.1.3.1.La vitamine C (acide ascorbique).....	46
III.2.1.3.2.Paracétamol.....	47
III.2.1.3.3.Neurovit.....	48

III.2.2. Analyse par spectroscopie UV- Visible.....	49
III.2.2.1. Appareillage.....	50
III.2.2.2. Mode opératoire.....	51
III.2.2.3. Résultats et discussion.....	52
III.2.2.3.1. La vitamine C (acide ascorbique).....	52
III.2.2.3.2. Paracétamol.....	52
III.2.2.3.3. Neurovit.....	53
III.2.3. Détermination du pH.....	53
III.2.3.1. Condition expérimentales.....	53
III.2.3.2. La vitamine C (acide ascorbique).....	55
III.2.3.3. Paracétamol.....	55
III.2.3.4. Neurovit.....	55
III.2.4. Le point de fusion.....	56
III.2.4.1. La vitamine C (acide ascorbique).....	57
III.2.4.2. Paracétamol.....	58
III.2.4.3. Neurovit.....	58
III.2.5. Temps de dissolution à 37°C.....	58
Conclusion générale.....	60
Références bibliographies.....	61
Résumé	

LISTE DES ABREVIATIONS

DCI	Dénomination Commune Internationale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ATC	Anatomique Thérapeutique et Chimique
IR	Infrarouge
UV	Ultra Violé
HPLC	Chromatographie Liquide sous Haute Pression (Performance)
NAPAP ou APAP	N-acétyl-para-aminophénol
FTIR	Infrarouge à Transformée de Fourier
US	United States

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Représentation de quelque type de médicaments.....	04
Figure I.2. La formule chimique du l'oxacilline.....	07
Figure I.3. Capsules de sodium d'oxacillin.....	07
Figure I.4. Exemple de médicaments d'origine végétale.....	09
Figure I.5. Exemple de médicaments d'origine animale	09
Figure I.6. Exemple de médicaments d'origine synthétique	10
Figure I.7. Exemple de médicaments d'origine biogénétique.....	11
Figure I.8. Les formes pharmaceutiques des médicaments.....	12
Figure II.1. Le spectre électromagnétique.....	16
Figure II.2. Principe de fonctionnement d'une spectroscopie UV-Visible	21
Figure II.3. Schéma du principe d'une chaîne d'HPLC.....	23
Figure II.4. Programmation du potentiel au cours du temps en voltampérométrie cyclique.....	25
Figure II.5. Voltampérogramme cyclique entre E_i et E_L d'un système rapide.....	26
Figure III.1. La molécule d'acide ascorbique (vitamine C).....	30
Figure III.2. Structure chimique de l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique....	30
Figure III.3. La structure d'acide ascorbique.....	31
Figure III.4. Structure moléculaire du paracétamol.....	34
Figure III.5. La structure chimique du paracétamol.....	34
Figure III.6. Réaction de la synthèse de paracétamol.....	35
Figure III.7. Structure de la thiamine.....	39
Figure III.8. Structure de la pyridoxine ou pyridoxol.....	41
Figure III.9. Structure du pyridoxal.....	41
Figure III.10. Structure de la pyridoxamine	42
Figure III.11. Photo de l'appareil Cary 630 FTIR utilisé dans l'analyse IR.....	45
Figure III.12. Spectre infrarouge de la vitamine C	46
Figure III.13. Spectre infrarouge du paracétamol.....	47
Figure III.14. Spectre infrarouge du Neurovit.....	48
Figure III.15. L'appareil UV-Visible DR6000.....	51
Figure III.16. Spectre UV-Visible de la vitamine C	52

Figure III.17. Spectre UV-Visible du paracétamol	52
Figure III.18. Spectre UV-Visible du Neurovit	53
Figure III.19. Photo d'un pH mètre. Hanna pH 210.....	54
Figure III.20. Photo de l'appareil banc kofler.....	57
Figure III.21. L'évaporateur utilisé.....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III.1. Principes actifs du Neurovit	38
Tableau III.2. Excipients du Neurovit.....	38
Tableau III.3. Résultats des analyses pH.....	56
Tableau III.4. Résultats du test point de fusion.	58
Tableau III.5. Résultats du test temps de dissolution.....	59

INTRODUCTION

Un médicament est un mélange d'espèces chimiques que l'on peut faire entrer dans le corps pour prévenir ou pour guérir des douleurs ou des maladies. Ainsi, toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies et administrée à un être vivant en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique est considérée comme un médicament.

Dans l'industrie pharmaceutique, la nécessité de contrôler chaque produit, d'identifier et de qualifier (pureté, teneur) chaque matière première, pousse les scientifiques à rechercher des méthodes d'identification et d'analyse rapides et fiables en minimisant les étapes de préparation des échantillons.

La détection d'une espèce chimique ou biochimique ainsi que l'évaluation de sa quantité peut être faite soit à l'aide d'instruments d'analyse tels que les chromatographes ou les divers spectrophotomètres, soit à l'aide de capteurs. Il est de ce fait nécessaire de faire une distinction aussi claire que possible entre ces deux moyens d'analyse. On peut dire que les instruments d'analyse sont généralement complexes, coûteux et souvent difficiles à mettre en œuvre. Ils sont aussi le plus souvent volumineux et tributaires de sources d'énergie relativement importantes, donc peu adaptés à l'analyse sur site de plus. Ils sont affligés de temps de réponse souvent très longs (préparation des échantillons, étalonnage, durée de l'analyse proprement dite, traitement des données...).

C'est dans ce contexte que s'insère l'objet de notre étude qui porte : Analyse physico-chimiques des médicaments. Notre mémoire est structuré en 3 chapitres. Le premier chapitre regroupe des généralités sur les médicaments (définition, origine, propriétés, etc.). Dans le deuxième chapitre, on retrouve les différentes techniques expérimentales d'analyses des matières médicamenteuses. Le troisième chapitre est consacré à la partie expérimentale de cette étude (médicaments analysés, résultats et discussion). Enfin notre mémoire se termine par une conclusion générale qui résume l'essentiel des résultats obtenus.

CHAPITRE I :

Généralités sur les médicaments

I.1. Introduction

Un médicament n'est pas un produit comme les autres, il est nécessaire à la santé des personnes, quand celle-ci est altérée. Mais pour que le médicament puisse jouer pleinement son rôle, il faut qu'il parvienne au malade. Il doit donc être disponible et accessible. Toutefois, chaque citoyen a le droit à la santé quelle que soit sa condition économique et sociale. Il a aussi droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour les soins médicaux.

Les gouvernements et la communauté internationale sont tenus à réaliser progressivement le droit à la santé, en se chargeant de la prophylaxie et du traitement des maladies, ainsi que de la lutte contre ces maladies, par la création de conditions permettant à assurer à tous, des services médicaux et une aide médicale en cas de maladie [1].

I.2. Définitions

I.2.1. La pharmacologie

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments, elle est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- Pharmacologie moléculaire.
- Pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants.
- Pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques.
- Dosage des médicaments et suivi thérapeutique.
- Usage des médicaments en médecine humaine.
- Chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques.
- Pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains.
- Essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme.
- Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments.
- Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psychoactive.
- Intoxications médicamenteuses : effets des sur dosages.
- Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations.
- Pharmaco-économie : économie du médicament.

- Pharmacogénétique : génome et médicament.
- Pharmacologie sociale : société et médicament.

La pharmacologie doit être distinguée de la thérapeutique qui concerne les choix stratégiques. Pour traiter un malade en fonction de son individualité et des armes disponibles (diététique, chirurgie, radiothérapie, kinésithérapie, homéopathie, thermalisme, phytothérapie, psychanalyse, psychothérapie et pharmacologie, etc...) [2].

I.2.2. Un médicament

On entend par médicament, toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

La définition du médicament affirme qu'il s'agit de « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» [3].



Figure I.1. Représentation de quelques médicaments.

I.3. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, est le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

I.3.1. Principe actif

I.3.1.1. Origine

Les médicaments les plus employés proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances curatives. La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

I.3.1.2. Forme

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés. Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique pour la même quantité au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales.

I.3.1.3. Dénomination

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant et surtout comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'organisation mondiale de la santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI.

I.3.2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification : on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- Agrégats : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [2].

I.4. Dénominations des médicaments

Un même médicament peut avoir plusieurs noms différents :

I.4.1. Nom chimique

Le nom chimique qui correspond à la formule chimique du principe actif, ce nom n'apparaît pas sur le conditionnement du médicament, exemple : 4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] héptane-2- acide carboxylique, 3, 3-diméthyle-6-[[[(5-méthyle-3-phényle-4-isoxazolyle) carbonyle] - amino]-7-oxo-, sel monosodium, monohydraté, [2S-(2a, 5a, 6b)]- est le nom chimique de l'oxacilline sodique.

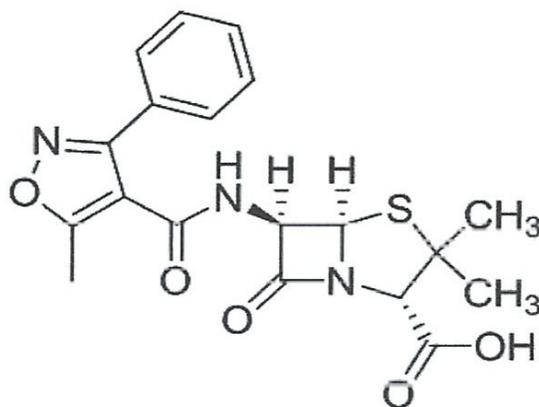


Figure I.2. La formule chimique de l'oxacilline.

I.4.2. Dénomination commune internationale (DCI)

C'est le nom admis pour tous les pays, et il est enregistré par l'OMS, exemple l'oxacilline sodique. La DCI est celle qu'il faudra retenir de préférence, afin de pouvoir se retrouver parmi les nombreuses marques du même médicament.



Figure I.3. Capsules de sodium d'oxacilline.

I.4.3. Nom commercial, ou nom protégé

C'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné. Etant donné qu'elle dépense un certain budget pour la publicité autour de ce nom, ce nom sera protégé par un brevet, dont la durée est variable suivant les pays (de 10 à 99 ans), il y a par exemple près de 400 noms différents protégés de composés contenant de l'aspirine dans certains pays. Le nom commercial s'écrit avec un ® (ex : OXACARE®) [4].

I.5. Classifications des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allie les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi. Il en sera ainsi dans ce cours [2].

I.6. Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

I.6.1. Origine végétale

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine.
- Les gommes : tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante).
- Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine.



Figure I.4. Exemple de médicaments d'origine végétale.

1.6.2. Origine animale

- Extraits de sang humain tel que le fibrinogène.
- Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline.
- Enzymes : tels que la trypsine et les kinases.

Ils existent des excipients pharmaceutiques tels que la lanoline.



Figure I.5. Exemple de médicaments d'origine animale.

I.6.3. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

- Synthèse totale.
- Hémi-synthèses : tels que certaines pénicillines.



Figure I.6. Exemple de médicaments d'origine synthétique.

I.6.4. Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétique sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments : elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes - procaryotes ou eucaryotes - des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments :

- Hormones.
- Facteurs de croissances [4].



Figure I.7. Exemple de médicaments d'origine biogénétique.

I.7. Les formes pharmaceutiques

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament.

La manière de prendre le médicament est la voie d'administration. La posologie est la quantité de médicaments qu'il faut prendre au cours de la journée, pendant une durée précise (ex : trois comprimés le matin pendant cinq jours). Les formes pharmaceutiques présentes dans le dépôt sont:

- Les comprimés : ce sont des préparations de consistance solide, de formes divers (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- Les gélules : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- Les sirops : ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- Les suspensions : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

- Les pommades : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- Les collyres : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- Les préparations injectables : ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire) [5].



Figure I.8. Les formes pharmaceutiques des médicaments.

I.8. Catégories des médicaments

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

I.8.1. Médicament magistral

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale.

I.8.2. Médicament officinal

Il s'agit d'une préparation dont la composition et le mode de préparation sont inscrits dans la pharmacopée ou dans un formulaire national.

I.8.3. Médicament de spécialité

C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis au marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines [6].

I.9. Médicaments spécialités et génériques

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant une vingtaine d'année. Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de spécialité.

Au moment où le brevet d'exploitation expire, tout laboratoire peut produire ce médicament. Certains laboratoires produisent alors des médicaments génériques, désignés par leur DCI, qui fait référence au principe actif et est la même dans tous les pays du monde. Il faut remarquer que les spécialités portent aussi un nom DCI qui figure obligatoirement en dessous du nom commercial. Ainsi, un même médicament a un seul nom DCI, mais peut avoir plusieurs noms commerciaux. Afin de réduire le coût de production, les médicaments génériques sont commercialisés en conditionnements de grande quantité. Sur ces conditionnements figurent le nom DCI, le dosage, la forme, la date de péremption, le numéro de lot de fabrication et l'appartenance aux listes I, II ou stupéfiants [5].

CHAPITRE II :

Méthodes d'analyses des médicaments

II.1. Introduction

La détection d'une espèce chimique ou biochimique ainsi que l'évaluation de sa quantité ou de sa concentration peut être faites soit à l'aide d'instruments d'analyse tels que les chromatographes ou les divers spectromètres, soit à l'aide de capteurs.

Il est de ce fait nécessaire de faire une distinction aussi claire que possible entre ces deux moyens d'analyse sachant que celle-ci sera inévitablement un peu caricaturale.

On peut dire des instruments d'analyse qu'ils sont généralement complexes, coûteux et souvent difficiles à mettre en œuvre. Ils sont aussi le plus souvent volumineux et tributaires de sources d'énergie relativement importantes, donc peu adaptés à l'analyse sur site. Ils sont enfin affligés de temps de réponse souvent très longs (préparation des échantillons, étalonnage, durée de l'analyse proprement dite, sortie des données...). En revanche, avantage capital : la conception de ces instruments d'analyse permet d'obtenir une analyse complète du milieu [7].

II.2. Méthodes d'analyses chimiques

II.2.1. La spectroscopie infra-rouge

II.2.1.1. Le rayonnement infrarouge

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Hershel. Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 μm à 1000 μm . Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm) soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 μm soit 4000-400 m^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 μm soit 400-10 cm^{-1}).

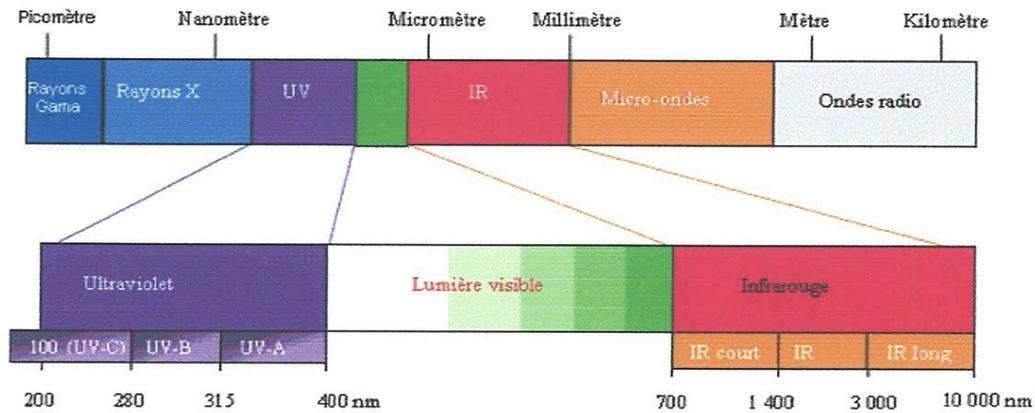


Figure II.1. Le spectre électromagnétique.

Dans les molécules, les liaisons vibrent à une fréquence bien déterminée qui dépend des atomes de la liaison mais aussi de l'environnement de la liaison. Pour une fréquence donnée, ces liaisons rentrent en résonance : l'énergie apportée est alors consommée, les molécules absorbent et la transmission diminue.

Si on représente sur un graphe l'évolution de la transmission en fonction de la fréquence, ou plus généralement (pour des questions pratiques) du nombre d'onde (la fréquence divisée par la vitesse de la lumière dans le milieu), on observe des variations.

Chaque pic (chaque absorption) est donc caractéristique d'un certain type de liaison.

Il existe différents types de vibrations :

- Les vibrations d'élongation, généralement intenses.
- Les vibrations de déformation, où l'on distingue les déformations dans le plan, hors plan...

II.2.1.2. Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour

provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. La transition vibrationnelle est également observée lors de la diffusion raman qui est une spectroscopie de diffusion inélastique utilisant une radiation monochromatique (laser) pour exciter les électrons d'une liaison chimique. Lors de cette interaction il y a émission de radiations à des longueurs d'onde différentes de celle de la radiation incidente [8].

II.2.1.3. Avantages et inconvénients de la spectroscopie infrarouge

➤ *Avantages*

- Pour le contrôle qualité en routine.
- Pas de préparation de l'échantillon.
- Pas de résidus.
- Des mesures rapides.
- Pas de problème avec le flaconnage en verre.
- Pas de problème de présence d'eau.
- Des mesures à l'aide de fibres optique.
- Des analyses faciles et précises.
- Cout de l'analyse modeste.

➤ *Inconvénients*

- Difficulté pour la corrélation des spectres à la structure.
- Analyse directe très difficile en général : besoin de calibrage pour le mélange.
- Phase de l'étalonnage longue et délicate.
- En réflexion, la surface de l'échantillon doit être identique au cœur (faible pénétration du faisceau dans l'échantillon).
- La taille des particules ainsi que l'orientation modifient les spectres [9].

II.2.2. La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et de quantifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse et grâce à sa sensibilité (des limites de détection de l'ordre d'atome sont souvent atteints), sa sélectivité et sa possibilité de faire des analyses quantitatives rapides, la spectrométrie de masse joue un rôle

- Une source d'ion, où les ions sont produits en phase gazeuse à partir des états solides, liquides ou gazeux.
- Un ou plusieurs analyseurs dans lequel les ions sont manipulés (transportés, tournés, triés, sélectionnés, fragmentés...).
- Un détecteur qui compte des ions et amplifie leurs signaux ou enregistre l'image d'un courant induit par le mouvement des ions.

Enfin un système informatique qui collecte toutes les données à partir de ces trois éléments pour générer un spectre de masse [10]

II.2.2.3. Avantages et inconvénients de la spectrométrie de masse

➤ *Les avantages*

- Sa versatilité.
- Sa sensibilité.
- Sa capacité à être couplée aux techniques séparatives.

➤ *Les inconvénients*

La mesure de masse ne peut être effectuée que sur la molécule isolée, il est donc nécessaire de transformer un échantillon généralement liquide ou solide en gaz dilué nécessitant un vide poussé [11].

II.2.3. Spectrophotométrie UV-Visible

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiomètre est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption.

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre qui détermine l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes judicieusement choisie [12].

II.2.3.1. Principe de la spectroscopie UV – Visible

L'interaction électromagnétique est l'une des interactions concernées par ce modèle unifié.

Elle rend compte de l'interaction entre une onde électromagnétique et une particule chargée. L'interaction matière-rayonnement en est une illustration parfaite. A l'échelle atomique, la matière n'étant pas continue mais constituée d'assemblage de particules élémentaires, l'énergie ne l'est pas non plus et ne peut prendre que des valeurs discrètes. L'énergie totale d'un édifice atomique peut se mettre sous la forme de la somme suivante :

$$E = E_{\text{él}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}}$$

$E_{\text{él}}$ représente l'énergie électronique, E_{vib} l'énergie vibrationnelle, E_{rot} l'énergie rotationnelle et E_{trans} l'énergie de translation du système.

Les trois premières sont de nature quantique, et par conséquent quantifiées, alors que le terme E_{trans} correspond à un mouvement macroscopique du centre de gravité de l'édifice. Ce dernier n'est donc pas quantifié et peut prendre ses valeurs dans un continuum d'énergie.

D'un point de vue expérimental, la longueur d'onde (ou la fréquence) d'un rayonnement électromagnétique absorbé est donc caractéristique de la différence d'énergie entre deux niveaux électroniques. La spectroscopie d'absorption, conduisant expérimentalement à la détermination des longueurs d'ondes absorbées, permet ainsi d'obtenir les écarts ΔE entre niveau électroniques et par conséquent des renseignements sur la structure électronique de l'édifice. On ne s'intéressera par la suite qu'à la spectroscopie d'absorption.

II.2.3.2 Appareillage et fonctionnement

La détermination des longueurs d'onde des rayonnements électromagnétiques absorbés se fait grâce à l'utilisation d'un spectrophotomètre. L'appareil le plus utilisé est le spectrophotomètre mono-faisceau, dont le schéma de principe est présenté ci-dessous :

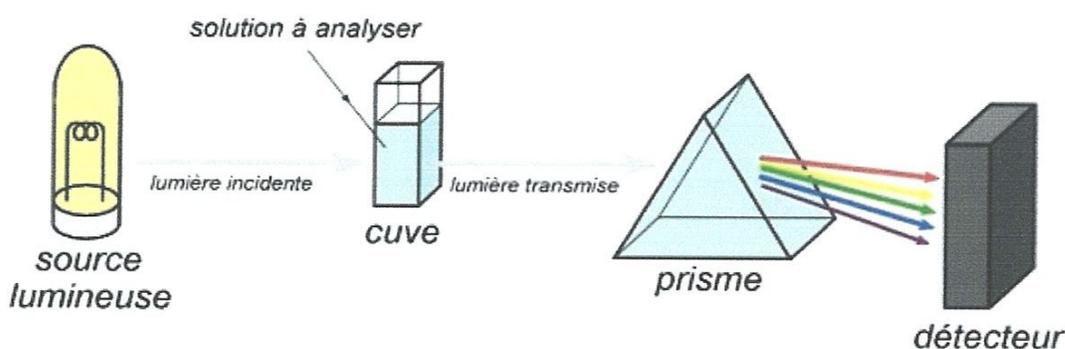


Figure II.2. Principes de fonctionnement d'une spectroscopie UV-visible.

Une source polychromatique (émettant dans l'UV ou le visible) est placée devant un prisme. Ce système dispersif va décomposer le rayonnement polychromatique émis par la source.

En orientant correctement le système diaphragme-échantillon-photo détecteur, la solution contenue dans la cuve sera irradiée avec un rayonnement quasi monochromatique. Le diaphragme, une simple fente fine, permet d'éclairer l'échantillon avec un faisceau de faible largeur, donc de bonne qualité monochromatique, la photo détecteur mesurant quant à lui l'intensité du rayonnement transmis après traversée de la solution échantillon, notée I_{λ} .

D'un point de vue pratique, l'échantillon est constitué de l'édifice à étudié, dissous dans un solvant et contenu dans une cuve. Il faut donc que solvant et cuve n'interfèrent pas dans les données mesurées. Ainsi on les choisira transparents dans le domaine choisi. Dans le commerce, il existe différentes cuves adaptées aux différents domaines spectraux rencontrés (plastique pour le visible, quartz de plus ou moins bonne qualité pour l'UV). Pour ce qui est du solvant, son influence est neutralisée en réalisant un blanc, c'est-à-dire en mesurant l'intensité du rayonnement transmis après traversée de la cuve ne contenant que du solvant. Les échantillons doivent être transparents afin d'éviter tout phénomène de diffusion : ne pourront être analysées que les solutions limpides dans des cuves propres [13].

II.2.3.3 Les avantages et inconvénients

➤ Avantages

- **Sensibilité** : détection de substances de concentration égale à 5×10^{-7} et 5×10^{-8} M par utilisation de cuvette de volume aussi petit que 5 ml (trajectoire optique = 1 cm).

- **Sélectivité** : il est possible de choisir une ou des longueurs d'ondes qui permettront de voir apparaître le pic correspondant à certaines substances choisies plutôt que toutes. Les détecteurs pouvant mesurer l'absorbance à quatre longueurs d'ondes simultanément ou ceux à réseau de diodes permettent de s'assurer de l'homogénéité d'un pic et ainsi se rendre compte d'une possible coélution.
 - Renseignements spectraux sur substances par le spectre UV (réseau de diodes).
 - Peu sensible aux variations de débit et de température.
 - Utilisation et entretien facile.
 - Peut être utilisé en mode gradient d'élution.
- **Inconvénients**
 - Les substances doivent être chromophores.
 - Facteurs de réponse différents pour chaque composé.
 - Bandes passantes souvent trop larges (réseau de diodes).
 - Emploi plus difficile (réseau de diodes) [14].

II.2.4. La chromatographie en phase liquide (HPLC)

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).

II.2.4.1. Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique.

Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [15].

II.2.4.2. Les différents modes de séparation

Il existe différents modes de séparation en chromatographie en phase liquide :

- L'adsorption.
- Le partage (80% des séparations).
- L'échange d'ions.
- L'exclusion.

Les trois premiers types utilisent la polarité des solutés pour les séparer.

II.2.4.3. Appareillage

La phase mobile est pompée à partir d'une bouteille et parcourt en permanence le chromatographe : l'injecteur, la colonne dans le four et le détecteur. La température du four est maintenue constante.

Le signal du détecteur est amplifié et enregistré.

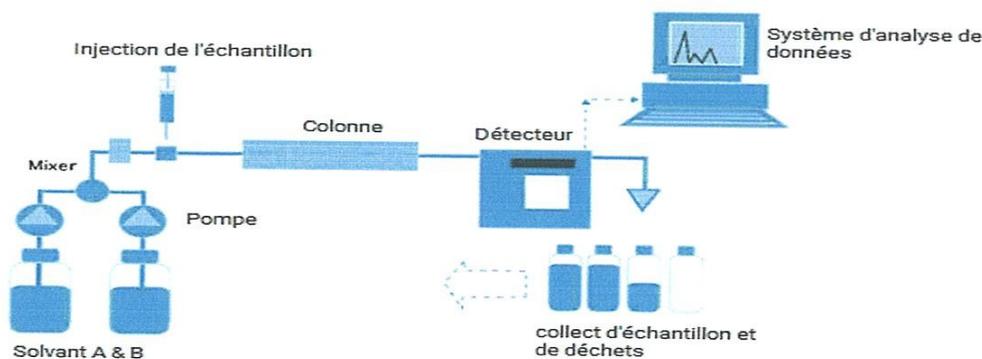


Figure II.3. Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.

- Réservoir de la phase mobile (solvant).
- Pompe.
- Injecteur.
- Colonne.
- Détecteurs.
- Intégrateur [16].

II.3. Analyse électrochimique

L'électrochimie est l'étude des techniques qui emploient l'électrostimulation pour analyser la réactivité chimique d'un système. Plus particulièrement, elle analyse la perte et le profit des électrons c-à-d l'oxydation et les mécanismes de réduction dans une réaction. Les réactions d'oxydation et de réduction sont des réactions redox appelées que ceux-ci fournissent relatif à l'information indispensable à la cinétique, concentration, mécanisme de la réaction, et mode chimique des réactifs en solution.

L'analyse électrochimique est très utile dans beaucoup d'applications comprenant l'étude du comportement de neurotransmetteur et des réactions de polymérisations. L'électrochimie est différente de la spectroscopie car les techniques électrochimiques analysent un jeu de paramètres différent.

II.3.1. Techniques électrochimiques

En raison des nombreuses différentes combinaisons des types et des paramètres fonctionnants d'électrode possibles dans des expériences électrochimiques, un certain nombre de techniques sont possibles utilisant des principes électrochimiques. Certains sont comme suit [17].

II.3.1.1. Voltamétrie

- *La voltampérométrie cyclique*

La voltampérométrie est une méthode d'électro analyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de la réduction ou de l'oxydation des composés tests présents en solution sous l'effet d'une variation contrôlée de la différence de potentiel entre deux électrodes spécifiques.

Elle permet d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés (cations, certains anions, composés organiques), dont certains simultanément, et également

d'étudier les réactions chimiques incluant ces composés. Les figures qui expriment la relation entre le courant et le potentiel d'électrode sont appelées voltampérogrammes [18].

- **Principe**

La voltampérométrie cyclique consiste à appliquer un balayage de potentiel de E_i à E_λ suivi d'un balayage retour vers le potentiel initial E_i à vitesse v constante afin de décrire un cycle de potentiel (E_λ est le potentiel d'inversion). C'est un balayage triangulaire du potentiel en fonction du temps qui est caractérisée par la vitesse de balayage : $v = dE/dt$ (figure 4).

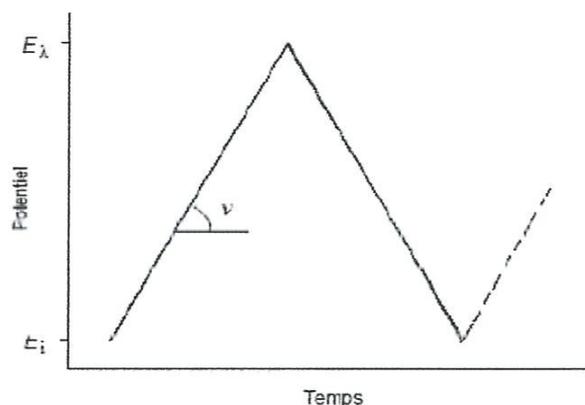


Figure 11.4. Programmation du potentiel au cours du temps en voltampérométrie cyclique.

Cette technique consiste à mesurer le courant d'une électrode de travail en fonction d'une différence de potentiel variable imposée entre cette électrode et une électrode de référence. Ce potentiel varie de façon linéaire entre deux valeurs limites E_i (potentiel initial) et E_λ (potentiel final), choisies par l'expérimentateur. Avec une vitesse de balayage v , nous avons dans le cas de l'oxydation, $E(t) = E_i + vt$ (balayage aller) et $E(t) = E_i - vt$ (balayage retour) ; le potentiel étant balayé dans le sens inverse pour la réduction.

Le principe général de la voltampérométrie cyclique est l'obtention d'une réponse (le courant) à l'excitation (le potentiel) responsable de la réaction électrochimique désirée.

Cette opération est réalisée en effectuant une exploration et variation progressive du potentiel d'électrode (balayage de potentiel). Les principales grandeurs caractéristiques d'un voltampérogramme sont données sur (la figure 5).

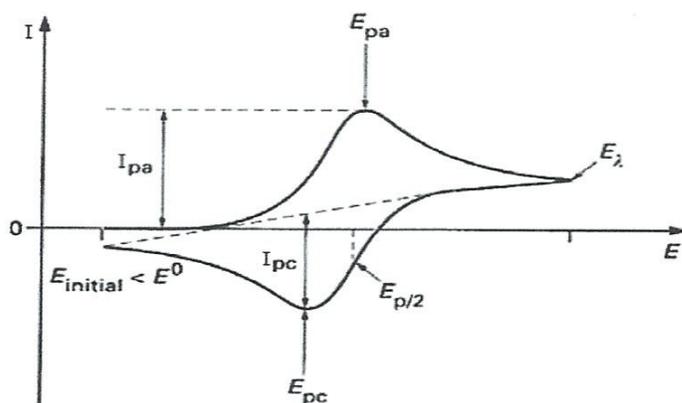


Figure II.5. Voltampérogramme cyclique entre E_i et E_λ d'un système rapide.

I_{pa} : Courant anodique.

I_{pc} : Courant cathodique.

E_{pa} : Potentiel d'oxydation anodique.

E_{pc} : Potentiel de réduction cathodique.

$E_{p/2}$: Le potentiel à mi-hauteur du pic cathodique [19].

- **Voltamètre d'onde rectangulaire**

Peut être utilisé pour produire de trois tracés d'actuel-potentiel, à savoir courant d'inverse contre le potentiel, courant avant contre le potentiel, ou courant de différence contre le potentiel.

II.3.1.2. Ampérométrie

Utilisé pour déterminer des coefficients de diffusion et pour vérifier la théorie cinétique des réactions et les mécanismes [17].

L'ampérométrie est une technique qui repose sur la détermination de l'intensité de courant qui traverse une cellule électrochimique à un potentiel imposé. Elle est fonction de la concentration des corps électro actifs qui seront oxydés ou réduits à une électrode indicatrice, la seconde étant en général une électrode de référence. Il est donc possible, après étalonnage, de déterminer la concentration de certains corps présents, par la mesure de l'intensité.

Lorsqu'une électrode ampérométrique est utilisée comme transducteur de base d'un biocapteur, il y a en plus, consommation d'un des produits de la réaction : c'est la différence par rapport à l'électrode potentiométrique.

Les équations de diffusion-réaction sont applicables si l'on considère que la concentration du produit au niveau de l'interface transducteur-couche active est nulle $[P] = 0$. Cette hypothèse correspond à la sensibilité maximale du biocapteur [20].

II.3.1.3. Potentiométrie

Utilisé pour déterminer des concentrations plus élevées. Dans cette technique, un courant constant est appliqué à l'électrode et la modification potentielle donnant une droite est tracée contre le temps [17].

La potentiométrie est une méthode électrochimique basée sur la mesure de la différence de potentiel entre une électrode de mesure et une électrode de référence. La détermination des potentiels de l'électrode permet de connaître directement la concentration du corps à doser : le signal obtenu est proportionnel au logarithme de la concentration (loi de Nernst). Les différents transducteurs potentiométriques usuels sont l'électrode de verre pour la mesure du pH ou des ions monovalents, les électrodes spécifiques sensibles aux anions et aux cations et les électrodes à gaz telles que l'électrode à $p\text{CO}_2$ ou $p\text{NH}_3$. Ces électrodes se prêtent facilement à la réalisation de biocapteurs.

Il suffit pour cela de fixer, au niveau de leur élément sensible, le biorécepteur correspondant au dosage que l'on veut effectuer. Dans le cas des capteurs enzymatiques, ce sont donc un ou plusieurs enzymes qui sont immobilisées sur le transducteur [20].

II.3.1.4. Coulométrie

Est une autre version de chronoampérométrie qui peut donner relativement plus de mesure précise d'une constante cinétique de tarifs et facilite également le dépistage facile de l'adsorption de réactif sur une surface d'électrode [17].

La coulométrie est une méthode d'électrolyse exhaustive qu'on peut réaliser en imposant soit un courant, soit un potentiel à l'électrode de travail. Cette méthode permet d'évaluer la quantité de substance en partant de nombre de coulomb dépensé pour sa transformation électrochimique.

La méthode coulométrique est basée sur la loi de Faraday pour mesurer la quantité d'électricité (Q) nécessaire à la réaction électrochimique, et sa mise en œuvre n'est possible que dans le cas où la totalité de l'électricité est dépensée pour la réaction d'électrode considérée, c'est-à-dire lorsque le rendement en courant de cette réaction est égale à 100%.

Quand cette condition est remplie, on peut après avoir mesuré la quantité d'électricité mise en jeu, trouver la quantité de substance QT. La quantité d'électricité mise en jeu dans l'électrolyse est déterminée par la relation : $QT = QM + QR$

Où QM : quantité d'électricité dépensée pour le métal, QR : quantité d'électricité résiduelle.

- **Principe**

La technique coulométrique consiste en la mesure de la quantité d'électricité Q mise en jeu au cours d'une transformation électrochimique. Dans une réaction électrochimique, la quantité de matière transformée m est liée à la quantité d'électricité Q mise en jeu par les lois de Faraday : $m = (A \cdot Q) / nF$ avec A : le poids atomique de l'élément à doser, n : le nombre d'électrons mis en jeu, F : la constante de Faraday.

La mesure de Q permet d'atteindre l'un des trois paramètres m, A ou n (à la condition de connaître les deux autres).

La coulométrie peut donc être utilisée pour déterminer :

- Le nombre d'électrons échangés (n) en opérant sur une masse connue de substrat.
- La masse du substrat (m) si le nombre d'électrons échangés est connue.

Dans ce travail, on a utilisé les deux techniques volts ampérométriques (cyclique et hydrodynamique) et la coulométrie [21].

CHAPITRE III :

Analyses physico-chimiques des médicaments

III.1. Médicaments étudiés

III.1.1. L'acide ascorbique (vitamine C)

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang. La vitamine C se présente sous deux formes dans l'alimentation : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique.

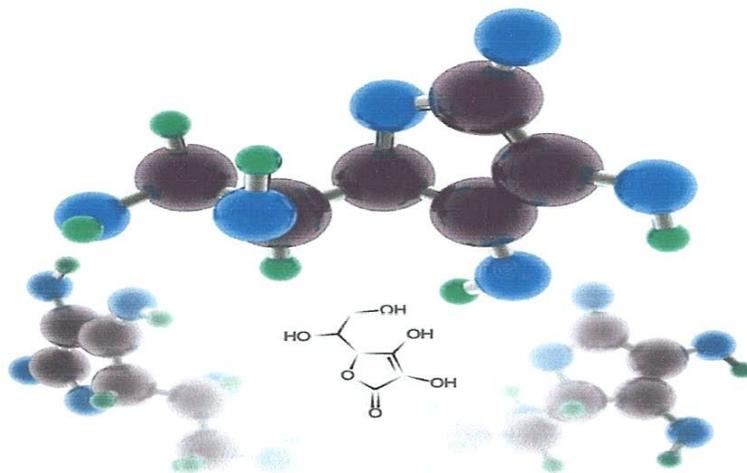


Figure III.1. La molécule d'acide ascorbique (vitamine C).

Elle est sensible à la lumière, l'air (oxygène), la chaleur, les métaux. L'activité vitaminique C est exprimée en mg d'acide ascorbique [22].

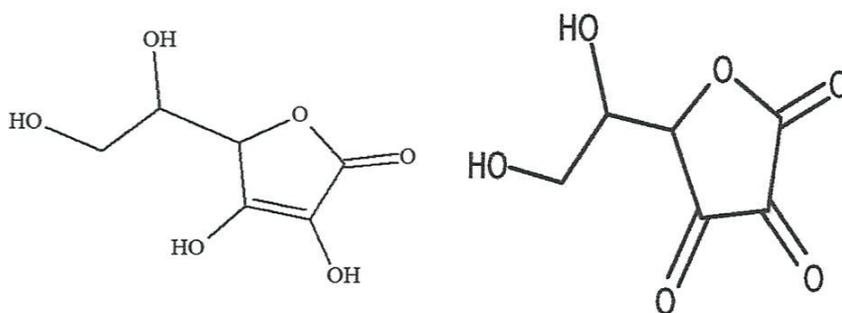


Figure III.2. Structure chimique de l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique.

L'acide ascorbique ou vitamine C est essentiellement présent dans les végétaux frais: fruits (les agrumes en contiennent beaucoup), légumes verts, pommes de terre. La plupart des animaux sont aussi capables de le synthétiser pour défendre leur organisme contre l'oxydation.

Les recommandations européennes conseillent un apport quotidien de 80 mg. À titre d'exemple, 100 g d'orange apporte en moyenne 50 mg à 60 mg de vitamine C [23].

III.1.1.1. Structure chimique

La vitamine C, ou acide ascorbique, peut être considérée comme un dérivé cyclique des hexoses. Sa caractéristique essentielle est d'exister sous trois degrés d'oxydoréduction différents : la forme réduite ou acide ascorbique, la forme semi-réduite ou mono-oxydée, appelée acide mono-dé hydro-ascorbique et la forme oxydée ou acide dé hydro-ascorbique.

L'acide mono-dé hydro-ascorbique est un radical anion relativement inerte, ne réagissant pas avec l'oxygène car il est stabilisé par résonance (effet mésomère) et formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

L'agent oxydant habituel est l'oxygène dont l'activité est catalysée par des traces de métaux comme le cuivre et le fer [24].

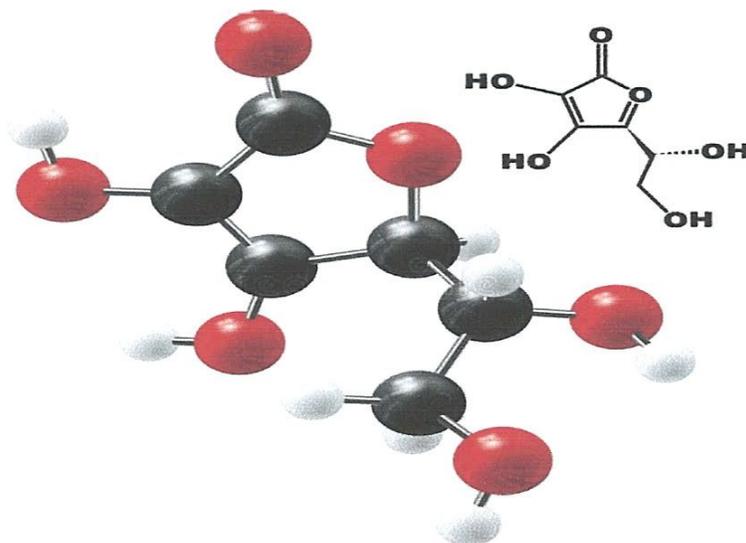


Figure III.3. La structure d'acide ascorbique.

III.1.1.2. Les sources d'acide ascorbique

L'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble. Il possède deux isomères : l'acide ascorbique et l'acide D ascorbique. Seule la forme L est métabolisée de façon efficace chez l'homme, tandis que la forme D est synthétisée et utilisée chez les eucaryotes inférieurs (champignons). A l'instar des primates ou du cobaye, l'homme est incapable de la synthétiser du fait d'une mutation du gène de la L-gluconolactone oxydase. En outre l'organisme ne dispose pas de capacité de stockage. Un apport minimal quotidien d'origine alimentaire est donc nécessaire.

En France, la majeure partie des apports (70 %) provient des fruits (agrumes essentiellement) et des légumes. Les pommes de terre, le pain et les céréales en apportent de 12 à 22 % [25].

III.1.1.3. Le rôle de l'acide ascorbique

La vitamine C possède plusieurs rôles physiologiques dans notre organisme :

- Elle constitue un puissant antioxydant permettant de lutter contre le vieillissement cellulaire. De plus, elle a une action sur la régénération de la vitamine E, principal antioxydant de notre organisme.
- Elle est essentielle à la synthèse du collagène.
- Elle est nécessaire à la synthèse de la carnitine (un acide aminé). La déficience en vitamine C conduit à de faibles concentrations de carnitine musculaire, ce qui pourrait expliquer les symptômes de faiblesse musculaire et de fatigue qui accompagnent le scorbut.
- Elle intervient dans la synthèse des hormones du stress (adrénaline et noradrénaline) et des hormones stéroïdiennes.
- Elle participe également au renforcement de notre système immunitaire en stimulant nos défenses lors d'attaques microbiennes : synthèse d'anticorps et prolifération des globules blancs.
- Elle est nécessaire à la conversion de l'acide folique en sa forme active.
- Elle favorise l'absorption digestive et l'utilisation du fer, ce qui contribue à accélérer la formation des globules rouges et donc à diminuer les risques d'anémie.
- Elle semble prévenir la libération d'histamine, composé impliqué dans les allergies et les réactions inflammatoires [26].

III.1.1.4. Utilisation de la vitamine C

Le traitement curatif et prophylactique des carences, d'origine alimentaire ou provoquées par des conditions particulières, constitue une indication indiscutable de la vitamine C.

Par ailleurs, la vitamine C est préconisée comme stimulant des défenses de l'organisme au cours des infections virales comme la grippe et le coryza.

De fortes doses de vitamine C, plusieurs grammes par jour, ont été préconisées par Pauling dans la prévention et le traitement de divers cancers. Mais les résultats obtenus sont controversés.

On trouve de nombreuses préparations à base de vitamine C dans les pharmacies mais, depuis qu'elle n'est plus remboursée par la sécurité sociale, son prix tend à augmenter.

La vitamine C, même à fortes doses, donne peu d'effets indésirables :

- Quelques troubles digestifs.
- Un léger effet excitant empêchant l'endormissement, il est donc conseillé de la prendre le matin et non le soir.
- Une faible augmentation du risque de formation de calculs urinaires oxaliques.

Il faut déconseiller aux malades qui ont une surcharge en fer la prise répétée de vitamine C qui augmente l'absorption du fer et pourrait interagir avec le fer « libre » et entraîner des manifestations toxiques [24].

III.1.2. Le paracétamol

Le paracétamol, de formule brute ($C_8H_9NO_2$), est la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active de plusieurs spécialités pharmaceutiques de la classe des antalgiques-antipyrétiques.

Son nom chimique systématique est (para-acétamido-phénol). Il est néanmoins désigné par plusieurs autres noms tels que : N-(4-hydroxyphényl)-acétamide , N-acétyl-para-Amin phénol (en abrégé NAPAP ou APAP), acétylaminophénol , phydroxyacétanilide , 4'-hydroxy-acétanilide , acétaminophène ou encore N-paraacétyl-Amin phénol .

Quant à son nom commun « paracétamol », il est dérivé de la contraction de son nom chimique systématique [27].

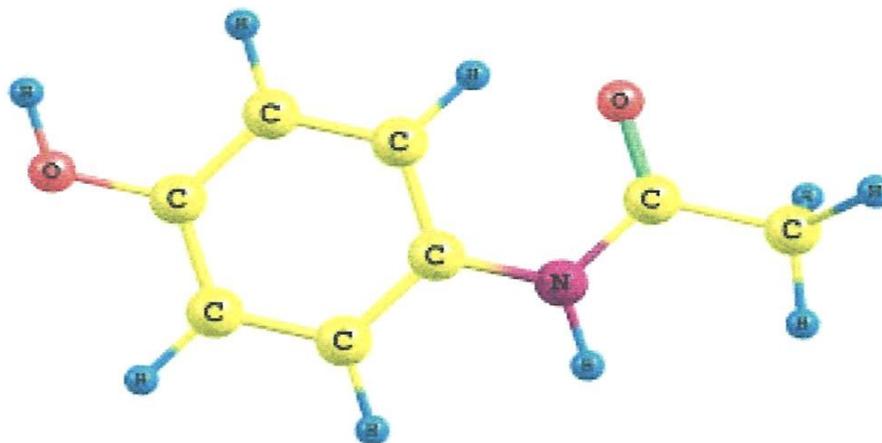


Figure III.4. Structure moléculaire du paracétamol.

III.1.2.1. La structure du paracétamol

La molécule N- acétyl-p-Amin phénol a donné deux noms « le paracétamol » (para-acétyl-amino-phénol) et « acetaminophen » (N-acétyl-para-Amin phénol).

La formule brute du paracétamol est $C_8H_9NO_2$, sa formule développée le p-acétylaminophénol, p-acétamidophénol est présentée ci-dessous. On utilise également sa prodrogue, le pro paracétamol en perfusion.

Chimiquement, le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acétamidobenzène. Il est également désigné par d'autres noms, tous désignant la même molécule : N-(4-hydroxyphényl)-acétamide, N-acétyl-para-Amin phénol (en abrégé NAPAP ou APAP), acétaminophénol, phydroxyacétanilide, 4'-hydroxy-acétanilide, acétaminophène, N-paraacétyl-Amin phénol [28].

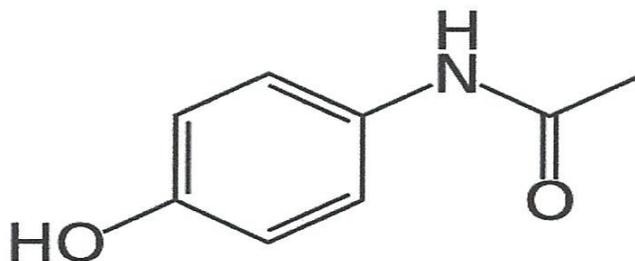


Figure III.5. La structure chimique du paracétamol.

III.1.2.2. Synthèse du paracétamol

Synthèse du paracétamol : l'acylation du para-Amin phénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique.

Le paracétamol ne comprend pas de centre chiral et n'a aucun stéréo-isomère. La synthèse n'a pas besoin d'être stéréo-contrôlée et elle est plus simple que les synthèses asymétriques d'autres substances pharmaceutiques.

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse.

La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-Amin phénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le para-Amin phénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. Vignole simplifia cette synthèse en utilisant le para-Amin phénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse. Plus tard, l'ricdland cr modifia la synthèse en faisant l'acylation du para-Amin phénol à partir de para-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique, ce qui donne un meilleur rendement.

Équation de la synthèse : $C_6H_7NO + CH_3COOH \rightarrow C_8H_9NO_2 + H_2O$ [29].

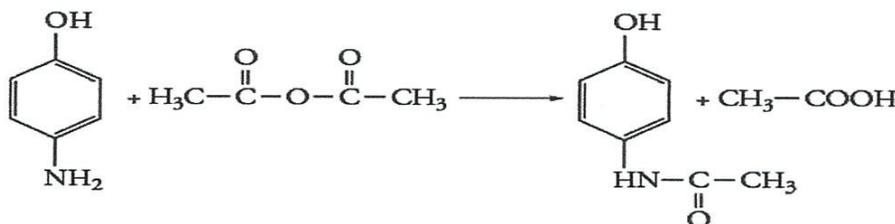


Figure III.6. Réaction de la synthèse de paracétamol.

III.1.2.3. Dénomination et formule chimique

De nombreuses dénominations du paracétamol existent, les plus courantes sont

- La dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est : paracétamol.
- La dénomination anglo-saxonne selon l'US pharmacopial convention est : acetaminophen.

Le nom chimique est : N-acétyl-para-Amin phénol.

La formule chimique du paracétamol est : $\text{CH}_3\text{-CO-NHC}_6\text{H}_4\text{-OH}$ [30].

III.1.2.4. Identification du paracétamol

A. Propriétés chimiques

- Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ (isomères).
- Masse molaire : 150 g/mol.
- Pka : 9.5.

B. Propriétés physiques

- Température de fusion : 169 à 170 °C.
- Température d'ébullition : décomposition > 500 °C.
- Masse volumique : 1.293 g/cm³ à 21 °C.
- Température d'auto-inflammation : ≥ 180 °C [29].

III.1.2.5. Comment agit le paracétamol

Le paracétamol est surtout connu pour son caractère analgésique. Il peut réduire, voire même supprimer les douleurs ressenties par le corps. Malgré cette particularité, le mécanisme de fonctionnement de cette molécule dans l'organisme n'est pas encore totalement connu avec précision.

Dès sa prise, l'acétaminophène intervient au niveau du cerveau, de la moelle épinière et des systèmes nerveux périphériques. Pour cela, l'acétaminophène bloque la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux. Il limite aussi la sensation de douleur en s'attaquant directement au système périphérique. Cette action est souvent due au blocage des prostaglandines.

Cette hormone stimule de manière mécanique les récepteurs de la douleur.

Pour sa propriété anti fièvre ou antipyrétique, le paracétamol engendre une diminution de la température corporelle en s'agissant sur le cerveau. Le système central du cerveau peut commander un accroissement de la circulation sanguine dans les vaisseaux afin de provoquer de la transpiration et une perte de chaleur corporelle [31].

III.1.2.6. Les effets indésirables du paracétamol

Malgré les différents avantages du paracétamol sur l'organisme, le non-respect de la posologie indiquée par le médecin peut entraîner de multiples effets secondaires.

Ce médicament est l'une des causes principales de l'insuffisance hépatique. Le foie transforme cette molécule en un métabolite toxique. En cas de surdosage, elle engendre la destruction des cellules du foie. Ce trouble de la santé se manifeste souvent sous forme de nausée, de vomissement, de manque d'appétit ou de douleurs abdominales. Les autres symptômes comme la fatigue, le teint jaune, les migraines, les problèmes de digestion et les éruptions cutanées apparaissent au bout de quelques jours. Pour éviter cela, il suffit de respecter le dosage précisé par le médecin et de ne pas mélanger le médicament avec de l'alcool. Le mélange de l'alcool et du paracétamol est toxique pour le foie.

Ce traitement médical est également dangereux pour les reins. Comme le foie le considère comme une substance toxique, les reins vont évacuer les molécules. Si vous ne suivez pas la posologie indiquée par le spécialiste, des symptômes apparaissent au bout de quelques jours. Il faut s'inquiéter en cas de diminution du volume de l'urine, de diarrhée, de vomissement, de confusion mentale, d'apparition de sang dans les urines, de perte de poids inexplicable et de trouble du rythme cardiaque.

Le paracétamol peut entraîner une hypertension artérielle. C'est pourquoi les personnes hypertendues ou ayant des problèmes coronariens doivent vérifier régulièrement leur tension artérielle si elles prennent de l'acétaminophène [31].

III.1.3. La Neurovit

III.1.3.1. Propriétés pharmacologiques du Neurovit

- Dénomination commune internationale : chlorhydrate de thiamine/chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B1/vitamine B6).
- Dénomination commerciale : Neurovit.
- Forme galénique : comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre.

III.1.3.2. Composition**a) Principes actifs****Tableau III.1. Principe actifs du Neurovit.**

Produits	Quantité Mg/CP	Dose en %
Chlorhydrate de thiamine (Vitamine B1)	250	48.08
Chlorhydrate de pyridoxine (Vitamine B6)	250	48.08

b) Excipients**Tableau III.2. Excipients du Neurovit [32].**

Produits	Quantité Mg/CP	Dose en %	Rôle
Polyvinyle pyrrolidone K90	10	1.92	Liant
Stéarate de magnésium	5.7	0.96	Lubrifiant
Alcool éthylique 96°	-	-	Solvant

III.1.3.3. Vitamine B1 (Thiamine)

La découverte de la vitamine B1 est intimement liée aux recherches sur l'origine du béribéri, une maladie grave qui se manifeste par des troubles neurologiques et cardio-vasculaires.

- En 1873, Van Lent, un médecin hollandais, fut le premier à avancer l'idée que quelque chose dans l'alimentation était lié à l'apparition du béribéri : en réduisant la part de riz dans les assiettes de marins hollandais il constata un recul de la maladie.
- En 1897, Christiaan Eijkman, un médecin hollandais, réussit à martyriser un poulailler entier, en provoquant des polynévrites chez des pigeons, des poulets et des canards, grâce à une alimentation de riz poli. Mais Eijkman attribua la maladie à une bactérie dans le riz.
- En 1901, un autre médecin hollandais, le docteur G. Grijns, conclut que le béribéri, chez les volailles comme chez les hommes, est dû à l'absence d'un nutriment essentiel dans l'alimentation.

Plus tard, Casimir Funk, en poste au lister institute de Londres, isolait cette substance dans la pellicule qui enveloppe le riz et la baptisait "vitamine".

- En 1916, Elmer McCallum lui donnait le nom de "B hydrosoluble". En 1936, Robert R. Williams déterminait sa structure, réalisait sa synthèse et lui donna le nom de "thiamine" car elle contient du soufre [33].

III.1.3.3.1. Définition

La vitamine B1 encore appelée thiamine ou aneurine est une vitamine indispensable au métabolisme normal des sucres ou hydrates de carbone.

Elle est soluble dans l'eau et détruite par la chaleur : cela explique que la cuisson des aliments diminue de 10 à 40 % leur teneur en vitamine B1, surtout si ils sont lavés, cuits dans de l'eau, et si leur cuisson est prolongée.

La vitamine B1 possède la formule brute suivante : $C_{12}H_{17}ON_4S$.HCl [33].

III.1.3.3.2. Structure

La thiamine ou vitamine B1 (ou encore aneurine) est une substance hydrosoluble composée d'un noyau pyrimidique et d'un noyau thiazole reliés par un pont méthylène. Pour être active, elle doit être phosphorylée et transformée en pyrophosphate de thiamine (ou carboxylase) [34].

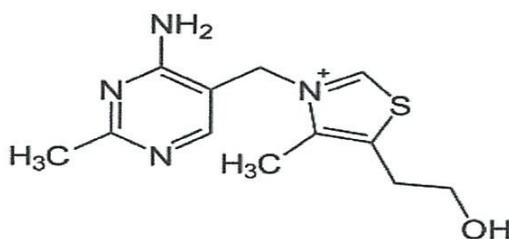


Figure III.7. Structure de la Thiamine.

III.1.3.3.3. Caractéristiques de la vitamine B1

- C'est la vitamine la plus sensible à la chaleur en milieu aqueux et alcalin.
- Elle est sensible à l'oxydation, à l'acidité, à l'ionisation.
- Son absorption est très perturbée par l'excès d'alcool et de café.
- Son absorption diminue chez les personnes âgées.
- Son absorption diminue chez les personnes souffrant de vomissements, diarrhées, cancers, maladies hépatiques, absence de sécrétion acide dans l'estomac.

- Elle ne s'accumule pas dans notre corps, il est donc indispensable d'en consommer quotidiennement [32].

III.1.3.3.4. Source et apport nécessaire en vitamine B1

La vitamine B1 est une vitamine trouvée dans pratiquement tous les tissus animaux, le lait, les œufs, les germes de céréales, la levure de bière, l'enveloppe externe des végétaux [34].

III.1.3.3.5. Rôle de la vitamine B1

La vitamine B1 joue un rôle important dans tout le métabolisme énergétique. Elle est nécessaire à la formation d'un enzyme qui permet, par toute une série de réactions chimiques, l'assimilation des glucides. Or ceux-ci sont les uniques fournisseurs d'énergie des cellules du système nerveux : elles ne se nourrissent que de glucose. La vitamine B1 est également nécessaire au métabolisme de l'alcool. La vitamine B1 jouerait également un rôle de neurotransmetteur. Elle est en tout cas fondamentale dans le fonctionnement du système nerveux central (cerveau et nerfs).

Le métabolisme de la vitamine B1 interfère avec celui d'autres vitamines : 2 vitamine B2, 6 vitamine B6, 3 vitamine P P, 5 acide pantothénique et folâtres [35].

III.1.3.4. Vitamine B6 (Pyridoxine)

L'identification de la vitamine B6 a été effectuée en 1934. Quatre ans plus tard, elle a été isolée par de nombreux groupes de scientifiques. En 1939, commencent les premières expériences de synthèse. La même année, la vitamine B6 sera baptisée de son nom scientifique, pyridoxine.

Quelques années plus tard, suite à des observations et des expériences, les chercheurs ont établi une liste d'aliments qui contiennent une teneur mesurable en vitamine B6. Dans ce listing sont inclus entre autres les germes de blé, les levures, le foie de veau, la graine de tournesol, le poulet ou les écrevisses. Le corps ne fabrique pas assez de pyridoxine, il est ainsi conseillé de consommer au quotidien ces aliments pour éviter les carences. Ces dernières entraînant certains troubles tels que la baisse du système immunitaire ou les troubles nerveux [36].

III.1.3.4.1. Définition

La vitamine B6 est une poudre blanche, pratiquement inodore. C'est une vitamine hydrosoluble (soluble dans l'eau), sensible à l'action de la lumière et aux UV. Elle est détruite par les alcalis (les principaux étant la soude, l'ammoniac et la potasse), les oxydants, la micro-onde et

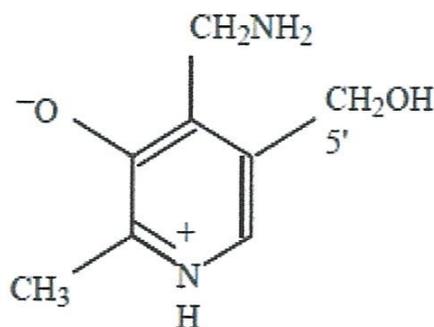


Figure III.10. Structure de la Pyridoxamine.

III.1.3.4.3. Caractéristiques

- La vitamine B6 est très soluble dans l'eau.
- Elle est sensible à la lumière, surtout en pH neutre ou alcalin.
- L'activité B6 est exprimée en mg de chlorhydrate de pyridoxine: 1 mg de chlorhydrate de pyridoxine = 0,82 mg de pyridoxol, pyridoxal ou pyridoxamine [39].

III.1.3.4.4. Sources

Chez l'homme, la vitamine B6 est synthétisée de manière endogène au niveau de la flore bactérienne intestinale mais en trop petite quantité par rapport à nos besoins quotidiens : il nous faut donc en consommer régulièrement, dans notre alimentation ou par le biais de supplémentation, d'autant que notre organisme la stocke peu.

On la trouve en quantité importante dans les produits suivants :

- La levure.
- Les abats (foie).
- Les poissons gras (saumon, thon, maquereau).
- Les pommes de terre.
- Les bananes.
- La viande.

D'autres produits contiennent de la vitamine B6 dans des proportions intéressantes :

- Le jaune d'œuf.
- Les produits laitiers.
- Les céréales.

- Les légumineuses.
- Les fruits secs (noix).
- Les arachides.
- Le cacao.
- Certains légumes comme le chou et les épinards.
- Le soja [40].

III.1.3.4.5. Rôle de la vitamine B6

La vitamine B6 est nécessaire à notre organisme pour de nombreuses raisons :

- Elle intervient dans le métabolisme des acides gras et des acides aminés, elle est nécessaire à la dégradation du glycogène du foie en glucose afin de subvenir aux besoins en sucre des cellules.
- Elle contribue à la transformation du tryptophane (acide aminé) en 3 vitamines B3.
- Elle intervient dans la synthèse des globules rouges du sang en association avec les 9 vitamines B9 et la vitamine B12.
- Elle est nécessaire à la formation des anticorps et de certains neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, adrénaline et noradrénaline).
- Elle facilite la synthèse de la taurine qui joue un rôle très important au niveau du cœur et de la gestion du stress.
- En association avec les vitamines B9 et B12, elle évite une élévation trop importante du taux d'homocystéine (neurotoxique et facteur de risque des maladies cardiovasculaires).
- Elle maintient une peau saine et favorise la synthèse de la kératine [40].

III.2. Résultats et discussion

III.2.1. Analyse par spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est un moyen de diagnostic permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule.

En effet, l'expérience montre que certaines fréquences de vibration, dites « fréquences de groupe », sont caractéristiques de la présence d'un groupement chimique dans la molécule étudiée.

La théorie mécanique des vibrations permet de prévoir l'existence des fréquences de groupe à partir des ordres de grandeur des différents types de constante de force.

Ainsi, la spectroscopie infrarouge est un très puissant moyen de caractérisation pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions [41].

III.2.1.1. Appareillage

Le Cary 630 utilise la technologie FTIR connu sous le nom de spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), qui est l'état actuel de la technique pour l'identification et la quantification des composés moléculaires.

FTIR utilise une source de lumière infrarouge pour passer à travers l'échantillon et sur un détecteur, qui précisément mesure la quantité de lumière absorbée par l'échantillon. Cette absorbance crée une empreinte spectrale unique qui est utilisée pour identifier la structure moléculaire de l'échantillon et de déterminer la quantité exacte d'un composé particulier dans un mélange.

Au cœur de Cary 630 spectromètre FTIR est un interféromètre de Michelson. Cette conception est la clé de la technologie FTIR compact, léger et robuste.

Le Cary 630 IRTF est contrôlé par l'utilisation de logiciels PC, MicroLab Agilent PC. MicroLab est intuitif, simple à utiliser et ne nécessite aucune formation technique spécialisée.

Avec un clic de souris, le système fournit de précieux renseignements sur l'identité et la quantité de substances chimiques présentes dans un matériau [42].

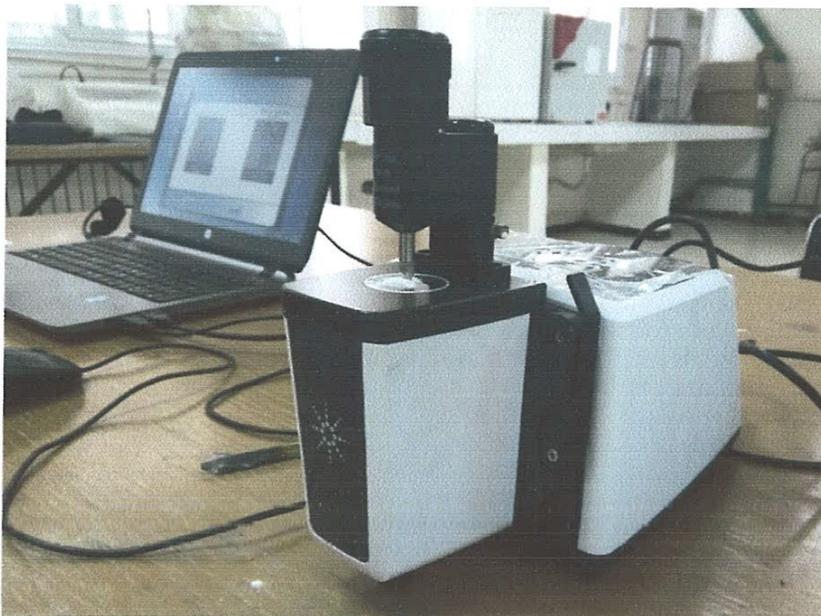


Figure III.11. Photo de l'appareil Cary 630 FTIR utilisé dans l'analyse IR.

III.2.1.2. Mode opératoire

- Préparer l'échantillon sous forme de poudre.
- Mise en marche l'appareil et le connecter au micro-ordinateur.
- Nettoyer la tête de l'appareil et on place l'échantillon dans l'appareil.
- Pose une petite quantité de l'échantillon sur le porte échantillon.
- Démarre l'analyse et on obtient le spectre à l'aide du logiciel MicroLab Agilent PC.
- Lorsqu'on change l'échantillon on doit nettoyer la tête de l'appareil à chaque fois.

dans l'espace entre les élongations de N-H et de C-H ce qui confirme la présence des bandes d'absorptions caractéristiques du groupement fonctionnel qui apparait dans la même fréquence de leur principe actif.

III.2.1.3.3. Neurovit

Le spectre infrarouge obtenu est illustré à la figure III.14.

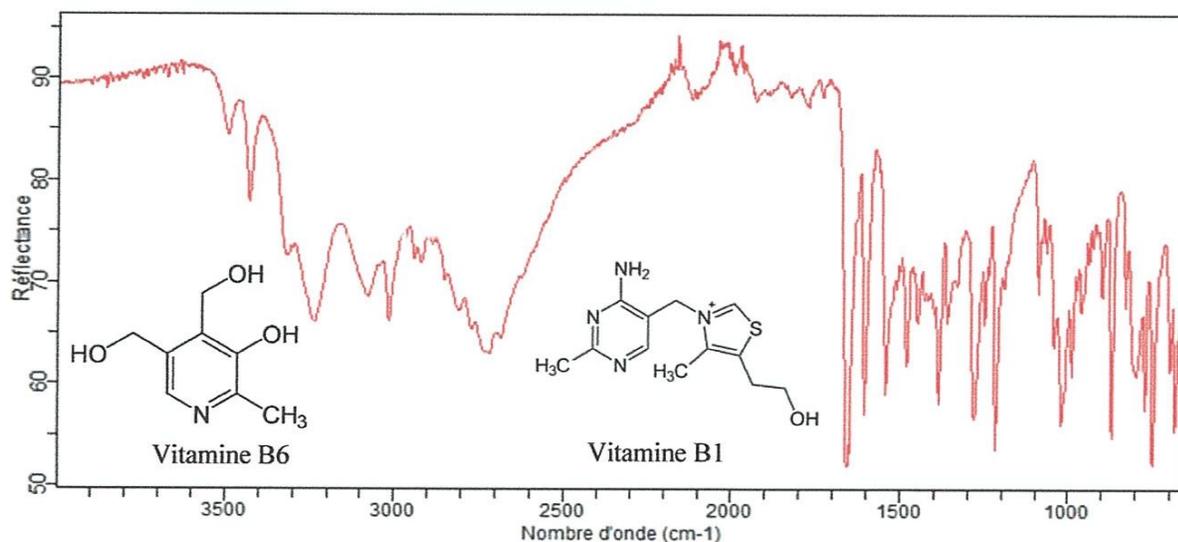


Figure III.14. Spectre infrarouge du Neurovit.

Sur le spectre on remarque les bandes d'absorption suivantes :

- Vibrations de valence de la liaison (O-H) correspondant à une intense bande d'absorption à 3442 cm⁻¹.
- Vibrations de valence de la liaison (N-H) à 3243 cm⁻¹.
- Vibrations de valence de (C-H) du cycle aromatique à 3028 cm⁻¹. Celles des (C-H) aliphatiques à 2930 cm⁻¹.
- Elongation (C=N) et (C=C) du cycle (bandes des squelettes) 1660 cm⁻¹, 1612 cm⁻¹ et 1483 cm⁻¹.
- Vibrations de déformation dans le plan des groupes méthyle à 1387 cm⁻¹.
- Vibrations de valence de (C-O) correspondant à la bande d'absorption à 1022 cm⁻¹.
- Vibration d'élongation du groupement (C-S) à bande 680 cm⁻¹.
- Déformation angulaire hors plan des (C-H) correspondant aux bandes apparues à 778 cm⁻¹ et 750 cm⁻¹.

La présence de ces bandes d'absorption Infrarouge coïncident parfaitement avec la majorité des bandes caractéristiques de la molécule chlorhydrate de thiamine (Vitamine B1).

On remarque également la présence des bandes suivantes :

- Vibrations de valence de la liaison (O-H) correspondant à la bande d'absorption s'étalant de 3500 cm^{-1} .
- Vibration de valence (N-H) à bande 3325 cm^{-1} .
- Vibrations de valence (C-H) du cycle aromatique à la bande 3086 cm^{-1} et celles des (C-H) aliphatique à la bande 2821 cm^{-1} .
- Elongation (C=C) et (C=N) du cycle (bandes des squelettes) 1612 cm^{-1} , 1447 cm^{-1} .
- Vibrations de déformation dans le plan du groupe méthyle à 1387 cm^{-1} .
- Vibrations de valence de (C-N) correspondant aux bandes 1280 cm^{-1} et 1220 cm^{-1} .
- Vibrations de valence de (C-O) correspondant aux bandes d'absorption 1089 cm^{-1} et 1050 cm^{-1} .
- Déformation angulaire de la liaison (N-H) à 872 cm^{-1} .
- Déformation angulaire hors plan des (C-H) à 797 cm^{-1} .

La présence de ces bandes d'absorption Infrarouge coïncident parfaitement avec la majorité des bandes caractéristiques de la molécule Chlorhydrate de Pyridoxine (Vitamine B6).

III.2.2. Analyse par spectroscopie UV- Visible

La lumière visible ne représente qu'une infime partie du spectre électromagnétique, mais étant détectable par l'œil humain, elle fut donc un des premiers moyens de caractérisation des composés chimiques. Généralement, la spectroscopie est basée sur l'interaction entre la matière et les radiations lumineuses. La spectrométrie d'absorption du rayonnement dans le domaine ultraviolet-visible a toujours été une technique de mise en œuvre facile, en s'appuyant sur la structure électronique d'un composé ou plutôt d'une fraction de ce composé pour mettre en évidence sa présence (analyse qualitative) et de connaître sa concentration (analyse quantitative). Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.

Le domaine concerné s'étale de 80 à 800 nm. L'intervalle du visible s'étale de 400 nm (bleu) à 800 nm (rouge). L'intervalle de l'UV proche s'étale de 200 nm à 400 nm et le domaine de l'UV lointain de 10 nm à 200 nm [43].

III.2.2.1. Appareillage

Le spectrophotomètre UV-VIS DR 6000 offre des performances optimales pour les procédures de routine en laboratoire et les applications de photométrie les plus exigeantes. Ce système a été conçu en vue de l'efficacité du travail dans les laboratoires professionnels. Un logiciel intelligent assiste le responsable de laboratoire dans ses tâches d'étalonnage, dans la gestion de l'assurance qualité et le développement d'applications personnalisées.

Le DR 6000 bénéficie d'un balayage de longueurs d'onde à grande vitesse dans le spectre de lumière visible et ultraviolette et est livré avec plus de 250 méthodes préprogrammées, qui comprennent les méthodes de test les plus couramment utilisées aujourd'hui. Avec ses accessoires en option permettant des volumes d'analyses élevés via un carrousel de changement d'échantillons, ainsi qu'une précision accrue grâce à un système de distribution des échantillons qui élimine les erreurs de différence optique, cet instrument vous assure de trouver une solution à l'ensemble de vos nombreux besoins de test d'eau [44].

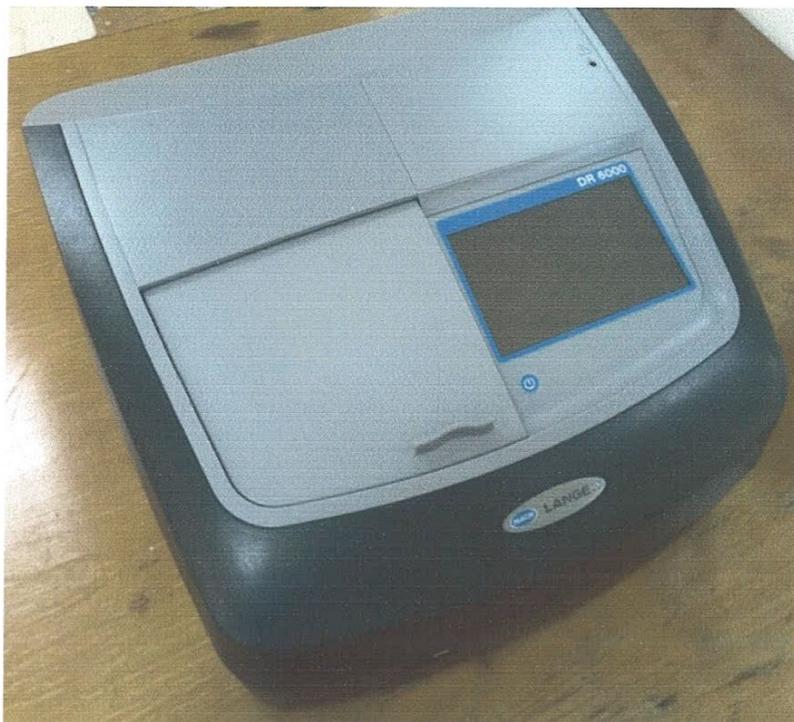


Figure III.15. L'appareil UV Visible DR6000.

III.2.2.2. Mode opératoire

Dans un bécher, on prépare une solution de 100 ml d'eau distille contenant 2 g de médicament, le mélange ainsi préparé est agité pendant 5 min. la solution est laissée par la suite au repos pendant quelques minutes. On prend quelques millilitres de la solution dans une cuve et on le met dans l'appareil DR6000 après d'être étalonné. Enfin, démarrer l'analyse et on obtient le spectre.

Le même mode opératoire est utilisé pour les trois médicaments (la vitamine C, le paracétamol et le Neurovit).

III.2.2.3. Résultats et discussion

III.2.2.3.1. La Vitamine C (acide ascorbique)

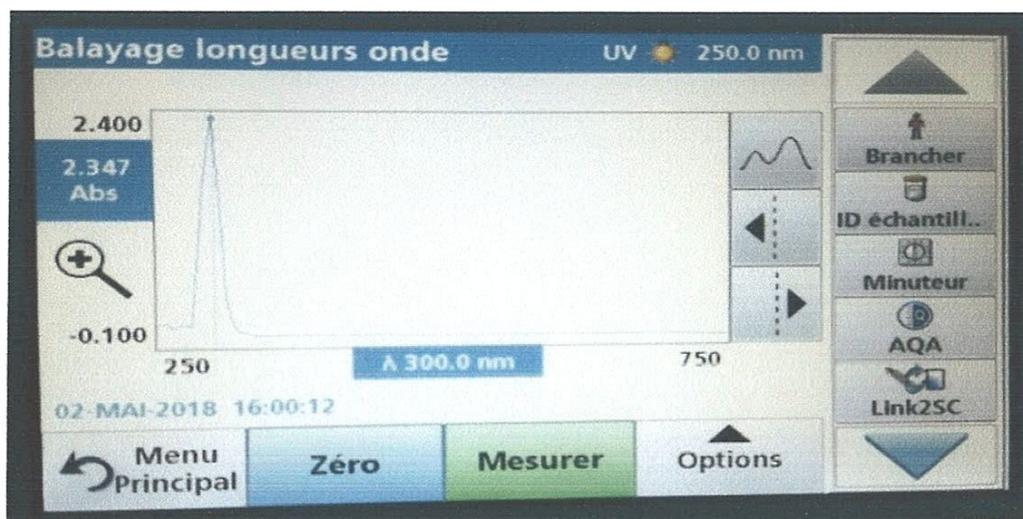


Figure III.16. Spectre UV-Visible de la vitamine C.

Le spectre montré à la figure III.16 présente une bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$ d'une absorbance de 2.347, ce qui permet de confirmer la présence de l'acide ascorbique qui, d'après la théorie, absorbe à 243 nm.

III.2.2.3.2. Paracétamol



Figure III.17. Spectre UV-Visible du Paracétamol.

Le spectre présenté à la figure III.18 et celui de l'absorption du paracétamol dans le domaine de l'UV-Visible. On remarque qu'il présente une bande d'absorption à ($\lambda_{\max} = 250$ nm) d'une absorbance de 2.79.

Cette bande est proche à celle du paragol ($\lambda_{\max} = 248$ nm) avec une absorbance de 1.427.

Donc ce spectre correspond à celui de la molécule du paracétamol.

III.2.2.3.3. Neurovit



Figure III.18. Spectre UV-Visible du Neurovit.

Ce spectre présente une bande d'absorption à $\lambda_{\max} = 250$ nm d'une absorbance de 2.939, ce qui permet de confirmer avec certitude l'identité des constituants du mélange et la stabilité de la B1 et B6 pendant le processus de préparation de granulé.

III.2.3. Détermination du pH

III.2.3.1. Condition expérimentales

a) Appareillage utilisé

Le pH 210 est un compteur de pH basé sur un microprocesseur avancé, facile à utiliser, précis et peu coûteux. Parfait pour les applications de laboratoire de contrôle de qualité, ainsi qu'un large éventail d'autres applications de mesure. Le pH 210 effectue des mesures de pH et de température, avec 5 tampons mémorisés pour l'étalonnage du pH (pH 4.01, 6.86, 7.01, 9.18 et

10.01), et le système de reconnaissance automatique élimine les erreurs d'étalonnage. L'utilisateur est guidé à travers le processus d'étalonnage avec des instructions simples sur l'écran [45].

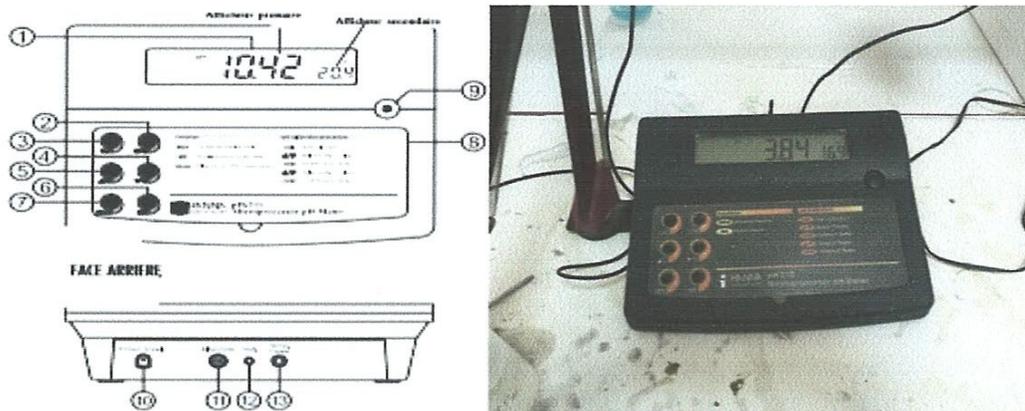


Figure III.19. Photo d'un pH-mètre. Hanna pH 210 utilisé.

- 1) Afficheur à cristaux liquides (LCD).
- 2) Touche CFM, pour confirmer l'étalonnage.
- 3) Touche Cal, pour entrer ou sortir du mode étalonnage.
- 4) Touche t °C, pour décrémenter la température ou sélectionner les solutions d'étalonnage.
- 5) Touche s °C pour décrémenter manuellement la température ou sélectionner les solutions d'étalonnage.
- 6) Touche MR, pour afficher la valeur mémorisée.
- 7) Touche Mem, pour mémoriser une valeur.
- 8) Tableau de commande.
- 9) Touche ON/OFF (Marche/Arrêt).
- 10) Adaptateur secteur (pour HI710005 ou HI710006).
- 11) Connecteur BNC pour électrodes.
- 12) Connecteur pour électrode de référence.
- 13) Connecteur pour sonde de température [46].

b) Mode opératoire

- Dans un bécher de 150 ml, introduire 100 ml d'eau.
- Ajouter 2 g de l'échantillon en poudre.
- Agiter l'échantillon dans l'eau pendant 3 minutes.

- Mettre la solution au repos pendant quelques minutes.
- Allumer et étalonner l'appareil avant de mesurer votre pH.
- Plonger l'électrode dans la solution et attendre jusqu'à ce sa valeur se stabilise.
- Lire la valeur de pH d'après l'écran de l'appareil pH mètre.
- Lorsqu'on change la solution qui contient un autre échantillon on nettoyer l'électrode de l'appareil à chaque fois.

Ce même mode opératoire est utilisé pour les trois médicaments étudiés (la vitamine C, le paracétamol et le Neurovit) et on trouve les résultats suivants :

III.2.3.2. La Vitamine C (acide ascorbique)

- Premier essai : $pH_1 = 2.33$
- Deuxième essai : $pH_2 = 2.62$
- Troisième essai : $pH_3 = 2.51$

$$(pH_1 + pH_2 + pH_3) / 3 = (2.33 + 2.62 + 2.51) / 3 = 2.48$$

III.2.3.3. Le Paracétamol

- Premier essai : $pH_1 = 5.6$
- Deuxième essai : $pH_2 = 6.58$
- Troisième essai : $pH_3 = 6.1$

$$(pH_1 + pH_2 + pH_3) / 3 = (5.6 + 6.58 + 6.1) / 3 = 6.09$$

III.2.3.4. Le Neurovit

- Premier essai : $pH_1 = 3.40$
- Deuxième essai : $pH_2 = 3.35$
- Troisième essai : $pH_3 = 3.32$

$$(pH_1 + pH_2 + pH_3) / 3 = (3.20 + 3.14 + 3.26) / 3 = 3.35$$

Tableau III.3. Résultats des analyses pH.

Solution de	PH mesuré	Norme
La vitamine C	2.48	2.4 - 2.8
Paracétamol	6.09	5.5 – 6.5
Neurovit	3.35	2.3 – 3.5

La comparaison des valeurs mesurées avec celles dans normes permises prouve leur conformité ce qui représente déjà une forme d'identification de principe actif.

III.2.4. Le point de fusion

Chaque substance pure solide fond et devient liquide à une température précise. Cette température est nommée point de fusion.

Le point de fusion est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide. Il s'agit d'une propriété physique caractéristique de la matière.

La connaissance du point de fusion permet l'identification des substances pures, en plus d'être utile des divers domaines.

Selon le type de substance, la température à laquelle la fusion se déroule varie énormément.

Par exemple, la grande majorité des métaux ont des points de fusion assez élevés [47].

a) Appareillage utilisé

Le banc Kofler est un appareil constitué d'une plaque métallique 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 qui peut être effectué de deux manières différentes [48].

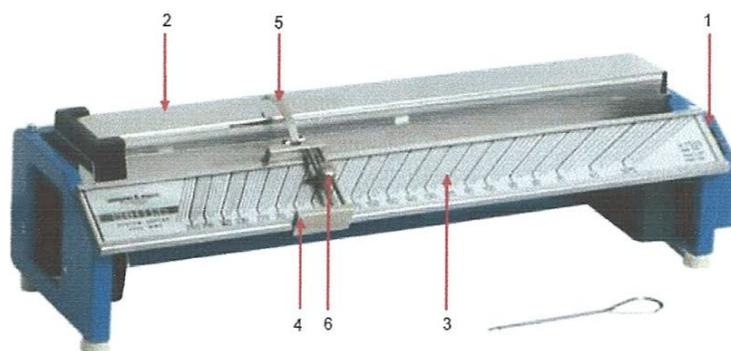


Figure III.20. Photo représente l'appareil banc kofler.

- 1) Interrupteur de mise en marche.
- 2) Surface chauffante.
- 3) Échelle graduée de +50 à 260 °C.
- 4) Curseur.
- 5) Index.
- 6) Patin coulissant [49].

b) Mode opératoire

- Placer le banc Kofler dans une zone loin des courants d'air.
- Nettoyer le banc avec un coton imbibé d'alcool en partant de la zone chaude à la zone froide.
- Allumer le banc jusqu'il atteint sa température opérationnelle après 40 minutes environ.
- Etalonne le banc avec une substance qui a un point de fusion connu.
- Placer sur la plaque une pointe de spatule de substance en poudre à tester.
- A l'aide d'une petite spatule, faire progresser lentement la substance vers la zone chaude.
- Lorsque les premiers grains fondent, placer l'index pour connaître la température approximative et lire la température de fusion indiquée sur le curseur.

Les résultats obtenus sont comme suivant :

III.2.4.1. La Vitamine C (acide ascorbique)

- Premier essai : $T_1 = 192^\circ\text{C}$
- Deuxième essai : $T_2 = 190^\circ\text{C}$
- Troisième essai : $T_3 = 189.5^\circ\text{C}$

$$(T_1 + T_2 + T_3) / 3 = (192 + 190 + 189.5) / 3 = 190.5^\circ\text{C}$$

III.2.4.2. Le Paracétamol

- Premier essai : $T_1 = 169.5^\circ\text{C}$
- Deuxième essai : $T_2 = 170^\circ\text{C}$
- Troisième essai : $T_3 = 169.42^\circ\text{C}$

$$(T_1 + T_2 + T_3) / 3 = (169.5 + 170 + 169.42) / 3 = 169.64^\circ\text{C}$$

III.2.4.3. Le Neurovit

- Premier essai : $T_1 = 168^\circ\text{C}$
- Deuxième essai : $T_2 = 173^\circ\text{C}$
- Troisième essai : $T_3 = 172^\circ\text{C}$

$$(T_1 + T_2 + T_3) / 3 = (168 + 173 + 172) / 3 = 171^\circ\text{C}$$

Tableau III.4. Résultats du test point de fusion.

Solution de	Point de fusion mesurée	Point de fusion référence
Vitamine C	190,5°C	190 °C - 192°C
Paracétamol	169,64°C	168 °C - 172°C
Neurovit	171°C	160 °C - 172°C

Les valeurs des points de fusion de ces différentes substances sont légèrement différentes des valeurs théorique probablement à cause de l'imprécision de l'appareil ($\pm 3^\circ\text{C}$).

III.2.5. Temps de dissolution à 37°C

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit.

Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37°C. Une durée limite maximale de désagrégation est fixée pour chaque spécialité, conforme aux spécifications de la pharmacopée européenne et éventuellement inférieure. Lorsqu'il y a des variabilités des durées de désagrégation individuelles, ceci traduit une mauvaise formulation ou un problème lié à la technologie. Temps de désagrégation : gélules → inférieur ou égal à 30 minutes et comprimés non enrobés → inférieur ou égal à 15 minutes.

a) Mode opératoire

- Chauffer 100 ml de l'eau jusqu'à une température de 37°C la température du corps c'est-à-dire la température nécessaire de diffusion de médicament « comprimé » dans l'organisme.
- Fixer la température à 37°C dans évaporateur.
- Mettre l'échantillon dans la boule de l'évaporateur représenté dans la figure.
- Noter les temps de désagrégation des comprimés pour chaque échantillon.

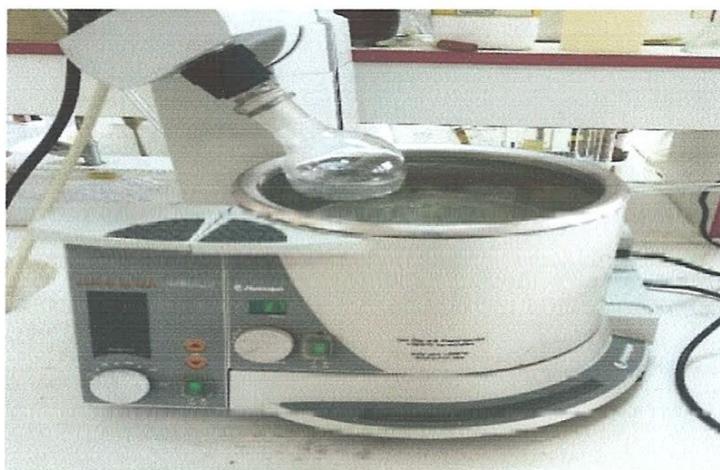


Figure III.21. L'évaporateur utilisé.

Les résultats de ce test sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau III.5. Résultats du test temps de dissolution.

Solution de	Temps de dissolution mesuré			Temps de dissolution en norme
	1er test	2ème test	3ème test	
Vitamine C	1.2 min	45 secs	2.6 min	≤ 15
Paracétamol	6.7 min	4.5 min	5.9 min	≤ 15
Neurovit	9.3 min	10.6 min	12.2 min	≤ 30

Le temps de désagrégation correspondant au délitement total des comprimés cela aussi est dans les normes.

Ces essais nous permettant de vérifier la qualité de nos produits.

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au niveau du laboratoire de département de Génie des Procédés, (Université 8 Mai 1945 de Guelma). Il porte essentiellement sur l'analyse physico-chimique des médicaments déjà commercialisés (le paracétamol, la Neurovit et la vitamine C) dans le but d'identifier et de contrôler la qualité de ces substances au cours de leur fabrication.

Les résultats des analyses expérimentales (spectroscopie Infra-Rouge à Transformée de Fourier FTIR, spectroscopie UV-Visible, détermination de point de fusion, détermination du pH, détermination du temps de désagrégation) effectuées sur les différentes substances étudiées ont permis d'identifier différents principes actifs pour chaque médicament et confirmer ainsi l'identité, la pureté de chaque médicament.

En effet, l'ensemble des résultats enregistrés pour le paracétamol, la Neurovit et la vitamine C sont conformes aux normes exigées par les organisations de santé Internationales.

Il serait intéressant de compléter cette étude par l'utilisation des méthodes d'analyses électrochimiques pour mieux comprendre les propriétés des médicaments avant qu'ils soient administrés à un être vivant.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Le médicament au Maroc, <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14329/p0472009.pdf?sequence=1&isallowed=y>.
- [2] Pharmacologie générale, Université Victor se galen - Bordeaux 2, 2006.
- [3] Ouasrhir abd-el-ali, automédication à l'officine dans la région de l'orientale (enquête auprès 121 pharmacies), université Mohammed V, 2010.
- [4] Yahia Nafti, contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif: oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation, université Ziane Achour de Djelfa, 2008.
- [5] Comité international, pharmaciens sans frontières, http://psfci.acted.org/images/psf_dossiers_pdf/guides_techniques/module2-notions-base-medoc.pdf.
- [6] Ousmane Issa Sidiabé, controle de qualite des medicaments antipaludiques dans sept (07) regions administratives du mali et le district de bamako : operationnalisation des kits minilabs, université de Bamako, 2011.
- [7] Les méthodes d'analyses, <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/995/6/chapitre02.pdf>.
- [8] DOC Play, <http://docplayer.fr/23340957-cours-de-spectroscopie-infrarouge-dr-lotfi-mouni-maitres-de-conferences-classe-a-directeur-du-laboratoire-de-recherche-lgyrnaq.html>.
- [9] La spectroscopie infrarouge, <http://fsr.um5.ac.ma/cours/chimie/guedira/master%20de%20sciences%20analytiques-m9%20spectr.%20uv-visible/ppt/cours%20ir%20m9%20sciences%20analytiques.pdf>.
- [10] La communauté française de spectrométrie de masse, <https://masse-spec.fr/>.
- [11] Biotechnologie, <http://www.technobio.fr/article-la-spectrometrie-de-masse-51092779.html>.
- [12] Sciences en ligne, http://www.sciences-en-ligne.com/dist/data/ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/uv_visible/spectr_uv_vis.htm.
- [13] Culture science chimie, <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/introduction-%c3%a0-la-spectroscopie-uv-visible>.

- [14] Détecteurs en chromatographie, [http:// www.rocler.qc.ca/pdubreui/ chromatographie/hplc / chroma4.html](http://www.rocler.qc.ca/pdubreui/chromatographie/hplc/chroma4.html).
- [15] Biotechrouen, <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>.
- [16] HPLC principe et appareillage, http://biotech.spip.ac-rouen.fr/img/article_pdf/hplc-principe-et-appareillage_a9.pdf.
- [17] News medical life science, [https://www.news-medical.net/life-sciences/electrochemical-analysis-\(french\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/electrochemical-analysis-(french).aspx).
- [18] Merzouki Soraya, Electrosynthèse des quinoléines et indolines par l'électro réduction de nitrobenzènes substituées, Université mentouri, Constantine, 2012.
- [19] Dehanc Amor, Etude de réactivité de cobalt vis à vis un composé dithiolique en absence et en présence de sel de Zn en milieu organique (pyridine, dmf, acétonitrile), Université kasdi merbah, Ouargla, 2015.
- [20] Nicolas Moll, Etude et réalisation d'un système immun capteurs à ondes de love . application à la détection de toxines de virus ou de bactéries, Université bordeaux 1, 2007.
- [21] Reguig Abdellatif, Etude électrochimique des complexes de quelques métaux de transitions dérivés des ligands hydrazides et hydrazones, Université Abou bokr helkaid, Tlemcen, 2013.
- [22] Layachi Naima, l'effet combiné des vitamines C (acide ascorbique) et E (α -tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar, université baji mokhtar -Annaba, 2013.
- [23] Cuisine innovation, [http://www.cuisine-innovation.com/ index.php? controller= attachment?id_ attachment=5](http://www.cuisine-innovation.com/index.php?controller=attachment?id_attachment=5).
- [24] Pharmaco rama, [https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments vitamines/acide-ascorbique-vitamine-c/](https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-vitamines/acide-ascorbique-vitamine-c/).
- [25] Sekli-belaidi Fadhila, Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly(3,4- éthylènedioxythiophène) pedot pour l'élaboration de micro capteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin, Université Toulouse iii - Paul Sabatier, 2011.
- [26] Dribault Hermine, les vitamines : intérêt d'une supplémentation à visée préventive ou curative chez l'homme, Université de Poitiers, 2014.
- [27] Aissat Samira, Mesure de l'impact toxique du paracétamol à doses thérapeutiques chez 11 alcooliques adultes volontaires à travers les dosages des taux de quelques marqueurs hépatiques, et évaluation du danger encouru par deux présumés intoxiqués par ce médicament, Université mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 2010.