

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
جامعة عمار ثايجي بالأغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT  
كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم علوم المادة  
Département Sciences de la Matière



## *Mémoire de Master*

**Domaine : Sciences de la matière**

**Filière : Chimie**

**Option : Chimie Inorganique**

**Par:** Chaneg lamia fatima zohra  
Ghris zineb

### **THEME**

---

## **Etude des interactions intermoléculaires dans des mélanges binaires de principes actifs**

---

*Soutenu publiquement devant le jury composé de :*

Mlle BATANA Fatima Zohra	M.C.B	U. Laghouat.	Présidente
M <sup>me</sup> BENCHIKH Imen	M.C.B	U. Laghouat.	Examinatrice
M <sup>me</sup> ALLAL Farida	M.C.A	U. Laghouat.	Rapporteur

**2020/2021**

## **Remerciement**

*Nous remercions Dieu, le tout puissant pour nous avoir donné le courage  
et la patience pour la réalisation et l'aboutissement de ce projet.*

*Nous tenons à remercier notre promotrice Mme. ALLAL Farida, pour  
avoir accepté de nous encadrer et pour ses conseils précieux*

*Nous remercions aussi le responsable du laboratoire de Physico-Chimie  
des Matériaux (LPCM) Université Amar Téliidji Laghouat Algérie.*

*Nos remerciements vont à M<sup>elle</sup> BATANA F. Zohra, d'avoir accepté de  
présider ce jury.*

*Nos remerciements s'adressent également à M<sup>me</sup> BENCHIKH Imen dont sa  
présence dans le jury en tant qu'examinatrice,  
nous fait plaisir et nous honore.*

*Enfin, que tous ceux et toutes celles qui ont participé, de près ou de loin à  
la réalisation de ce mémoire, trouvent l'expression de notre sincère  
reconnaissance. A vous qui vous intéressez à notre étude.*

## **Dédicaces**

*Au nom du Dieu tout puissant*

*Je dédie ce travail*

*À mes très chers et précieux parents qui m'ont toujours  
soutenue, et à l'intérêt qu'ils ont*

*Toujours porté pour mes études, que Dieu me les protège.*

*À mes adorables sœurs et à mes très chers frères qui j'adore  
et je leurs souhaite*

*Tout le bonheur de la vie.*

*À mes oncles et mes tantes.*

*À mes cousines et mes cousins.*

*À tous mes amis.*

*À toute la promotion master deux chimie inorganique 2021.*

*À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.*

*Et à tous ceux qui j'aime et qui m'aime.*

**Lamia chaneg**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail : A mes chères parents,  
mon très cher père AHMED , qui m'a toujours soutenu et  
qui a fait tout possible pour m'aider , et à ma mère FATIMA  
, source de tendresse et d'amour pour soutien tout le long de  
ma vie.*

*A ma belle famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne,  
son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*A mon frère MOHAMED et mes sœurs et leurs enfants,  
à mon fiancé MOHSSIN pour ses encouragements et son  
soutien.*

*A mon binôme Lamia chaneg et toutes mes meilleurs amis.*

*A mon encadreur Madame ALLAL FARIDA pour son  
excellence encadrement et ses conseils judicieux A tous qui  
j'aime*

***Zineb ghris***

# *Sommaire*

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## **I Introduction générale..... 1**

### **Chapitre I: synthèse bibliographique**

#### **I.1 Notions sur les diagrammes de phase..... 4**

##### **I.1.1. Les équilibres liquide – solide..... 4**

##### **I.1.2. Conditions thermodynamiques de l'équilibre liquide- solide..... 4**

##### **I.1.3. Composés définis..... 6**

##### **I.1.4. Eutectique..... 6**

##### **I.1.5. Les types de diagrammes liquide-solide..... 8**

#### **I.2 Notions sur les cocristaux..... 10**

#### **I.3. Notions sur les forces intermoléculaires..... 12**

##### **I.3.1 Nature des forces intermoléculaires..... 12**

#### **I.4. Modèles de contribution de groupe..... 16**

##### **I.4.1. Introduction..... 16**

##### **I.4.2. Modèle UNIFAC..... 16**

### **Chapitre II : Partie expérimentale**

#### **II.1. Introduction..... 21**

#### **II.2. Produits et méthodes..... 21**

##### **II.2.1. Produits utilisés..... 21**

##### **II.2.2. Méthode de détermination des diagrammes d'équilibre liquide solide..... 22**

II.2.3. Méthode de détermination des volumes molaires apparents.....	22
II.2.4. Appareillage.....	23
II.3. Résultats expérimentaux.....	24
II.3.1. Résultats du diagrammes d'équilibre liquide-solide du système binaire étudiés...	24
II.3.2. Densités des corps purs et des mélanges binaires et détermination des volumes molaires apparents.....	26
II.4. Discussions.....	30
II.4.1. Les diagrammes d'équilibre liquide solide des systèmes binaires étudiés.....	30
II.4.2. Modélisation des diagrammes d'équilibre liquide-solide par le modèle UNIFAC modifié.....	33
II.5. Densités et volumes molaires apparents.....	39
II.5.1 : Les densités.....	39
II.5.2. Volumes molaires apparents.....	43
II.5.3. Spectres FT-IR.....	47
<b>Conclusion générale</b> .....	<b>52</b>

**Références bibliographiques**

**ANNEXE**

**Résumé**

## Liste des abréviations

$a_{nm}$  : Paramètre d'interaction.

$I$  : le potentiel d'ionisation.

$K$ : la constante de Boltzmann.

$n_i$  : le nombre de moles du constituant  $i$ .

$Q_k$  : Paramètre de la méthode UNIFAC-Dortmund pour le groupe fonctionnel  $k$  .

$R_k$  : Paramètre de la méthode UNIFAC-Dortmund pour le groupe fonctionnel  $k$  .

$r$  : la distance entre les deux molécules.

$T$  : la température.

$U(r)$  : énergie d'attraction.

$U_{nm}$  : est l'énergie d'interaction.

$V_{ki}$  : le nombre de groupes  $k$  dans la molécule du constituant  $i$ .

$\mu_1$  et  $\mu_2$  : les moments dipolaires des molécules 1 et 2.

$\epsilon_0$ : la permittivité dans le vide.

$\alpha$  : polarisabilité de la molécule.

$\Gamma_k$  : le coefficient d'activité du groupe  $k$  dans le mélange.

$\Gamma_k^{(i)}$  : le coefficient d'activité du groupe  $k$  dans une solution contenant seulement les, molécules de type  $i$ .

$\theta_i$  : La fraction de surface du groupe .

$X_m^g$  : est la fraction molaire du groupe  $m$  dans le mélange.

$\Psi_{nm}$ : le paramètre d'interaction entre les groupes  $n$  et  $m$ .

## Listes des figures

Figure	Titre	Page
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>		
<b>Figure I.1</b>	Diagramme de phases d'un système à eutectique simple.	7
<b>Figure I.2</b>	Système eutectique avec formation d'un composé congruent.	7
<b>Figure I.3</b>	Système eutectique avec formation d'un composé non congruent.	8
<b>Figure I.4</b>	Diagramme de phases liquide-solide avec miscibilité totale à l'état liquide et miscibilité partielle à l'état solide	8
<b>Figure I.5</b>	Miscibilité partielle à l'état liquide et nulle à l'état solide.	9
<b>Figure I.6</b>	Diagramme liquide-solide avec miscibilité partielle aux phases liquide et solide	9
<b>Figure I.7</b>	Diagramme liquide-solide avec miscibilité totale aux états liquide et solide	9
<b>Figure I.8</b>	Représentation de l'attraction de Keesom .	13
<b>Figure I.9</b>	Représentation de la force d'induction de Debye .	13
<b>Figure I.10</b>	Représentation de la force dispersion de London .	14
<b>Figure I.11</b>	Représentation de la liaison hydrogène .	15
<b>Chapitre II : Partie expérimentale.</b>		
<b>Figure II.1</b>	Photo du densimètre Anton-Paar DMA 5000 utilisé pour les mesures des densités.	23
<b>Figure II.2</b>	diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaires (PCA+acide gallique)	30
<b>Figure II.3</b>	diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaires (PCA+acide ascorbique)	31
<b>Figure II.4</b>	diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaires (PCA+acide benzoïque )	31
<b>Figure II.5</b>	Diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaires(PCA+ uree)	32

<b>Figure II.6</b>	Image microscopique du cocrystal $(ureé)_3 (PAC)_2$	<b>33</b>
<b>Figure II.7</b>	Diagrammes d'équilibre liquide-solide expérimentaux et calculés par le modèle UNIFAC des systèmes binaires étudiés : (a) Paracétamol (1) + Acide gallique (2) ; (b) Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2) ; (c) Paracétamol (1) + Acide benzoïque (2) ; (d) Paracétamol (1) + Urée (2)	<b>37</b>
<b>Figure II.8</b>	Coefficients d'activité $\gamma_1$ expérimentaux et calculés par le modèle UNIFAC des systèmes binaires étudiés : (a) Paracétamol(1) + Acide gallique(2) ; (b) Paracétamol(1) + Acide Ascorbique(2) ; (c) Paracétamol(1) + Acide benzoïque(2) ; (d) Paracétamol(1) + Urée(2)	<b>38</b>
<b>Figure II.9</b>	Variations des densités en fonction de la molalité à différentes Températures du système binaire PCA + Acide gallique : (a) PCA+0.05 acide gallique, (b) PCA+0.1 acide gallique , (c) PCA+0.3 acide gallique	<b>39</b>
<b>Figure II.10</b>	Variations des densités en fonction de la molalité à différentes Températures du système binaire PCA + Acide benzoïque : (a) PCA+0.05 acide benzoïque , (b) PCA+0.1 acide benzoïque , (c) PCA+0.3 acide benzoïque	<b>40</b>
<b>Figure II.11</b>	Variations des densités en fonction de la molalité à différentes Températures du système binaire PCA + urée : (a) PCA+0.05 urée , (b) PCA+0.1 urée , (c) PCA+0.3 urée.	<b>41</b>
<b>Figure II.12</b>	Variations des densités en fonction de la molalité à différentes Températures du système binaire PCA + Acide ascorbique: (a) PCA+0.05 acide ascorbique , (b) PCA+0.1 acide ascorbique , (c) PCA+0.3 acide ascorbique.	<b>42</b>

<b>Figure II.13</b>	Variation des volumes molaires apparent en fonction de molalité et à Différentes températures des systèmes binaires : paracétamol + acide gallique : (a) PCA+0.05 acide gallique, (b) PCA+0.1 acide gallique, (c) PCA+0.3 acide gallique .	<b>43</b>
<b>Figure II.14</b>	Variation des volumes molaires apparent en fonction de molalité et à Différentes températures des systèmes binaires : paracétamol + acide ascorbique : (a) PCA+0.05 acide ascorbique, (b) PCA+0.1 acide ascorbique, (c) PCA+0.3 acide ascorbique .	<b>44</b>
<b>Figure II.15</b>	Variation des volumes molaires apparent en fonction de molalité et à Différentes températures des systèmes binaires : paracétamol + acide benzoïque : (a) PCA+0.05 acide benzoïque, (b) PCA+0.1 acide benzoïque, (c) PCA+0.3 acide benzoïque .	<b>45</b>
<b>Figure II.16</b>	Variation des volumes molaires apparent en fonction de molalité et à Différentes températures des systèmes binaires : paracétamol + urée : (a) PCA+0.05 urée, (b) PCA+0.1 urée, (c) PCA+0.3 urée.	<b>64</b>
<b>Figure II.17</b>	spectrophotomètre jasco FT/IR-4200	<b>47</b>
<b>Figure II.18</b>	Spectre IR du système binaire PCA + Acide gallique.	<b>48</b>
<b>Figure II.19</b>	Spectre IR du système binaire PCA + Acide benzoïque	<b>49</b>
<b>Figure II.20</b>	Spectre IR du système binaire PCA + urée	<b>49</b>

## Listes des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau II.1</b>	Récapitulatif des produits utilisés.	<b>21</b>
<b>Tableau II.2</b>	Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Acide gallique (2)]	<b>24</b>
<b>Tableau II.3</b>	Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)]	<b>24</b>
<b>Tableau II.4</b>	Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2)]	<b>25</b>
<b>Tableau II.5</b>	Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Urée (2)]	<b>25</b>
<b>Tableau II.6</b>	Composition et température de l'eutectique	<b>25</b>
<b>Tableau II.7</b>	Densités et Volumes Molaires Apparents des systèmes binaires étudiés en fonction de la molalité du paracétamol.	<b>26</b>
<b>Tableau II.8</b>	Découpage des molécules en groupes fonctionnels.	<b>34</b>
<b>Tableau II.9</b>	Volumes et surfaces des groupes fonctionnels étudiés (Lyngby)	<b>35</b>
<b>Tableau II.10</b>	Volumes et surfaces des groupes fonctionnels étudiés (Dortmund)	<b>35</b>
<b>Tableau II.11</b>	Valeurs des déviations standards relatives, $\sigma$ de la température d'équilibre calculée par UNIFAC (Versions Lyngby et Dortmund)	<b>36</b>

***INTRODUCTION***  
***GENERALE***

## *Introduction générale*

La grande majorité des médicaments (principes actifs et excipients) est préparée à l'état solide (poudre, comprimés, gélules), qui peut exister sous différentes formes : polymorphes cristallins, nanocristaux, amorphe. Ces formes se comportent différemment dans le corps humain et ont un impact considérable sur l'efficacité thérapeutique et la stabilité du médicament. Contrôler et prédire les propriétés de l'état solide durant la fabrication et le stockage sont donc les principaux problèmes dans le développement de nouveaux produits pharmaceutiques. La plupart des médicaments peuvent être très actifs bien que très difficiles à administrer parce qu'ils ne se dissolvent pas dans le corps et par conséquent, ne peuvent pas être absorbés. Plus de 70% des produits pharmaceutiques ne sont pas solubles à l'état cristallin, que ce soit dans le corps humain ou plus généralement, dans un milieu aqueux. Il s'agit d'un problème général de santé.

L'amélioration de la solubilité des principes actifs peu solubles est devenue l'un des principaux challenges de l'industrie pharmaceutique. Bien que présentant une structure chimique potentiellement idéale pour interagir avec la cible, les principes actifs échouent dans l'efficacité *in vivo* après administration, ils ne peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux biologiques et par conséquent, ne peuvent être transportés sur leur site d'action pour atteindre la concentration efficace, amenant à un échec thérapeutique. [1]

Plusieurs protocoles de formulation ont déjà été développés pour tenter d'augmenter la solubilité des principes actifs. Ils impliquent généralement, des modifications physiques de l'état cristallin et la réduction de la taille des cristaux et des modifications chimiques basées sur la formation de sels, la dispersion du principe actif dans une matrice polymérique et la conception de cocristaux. C'est sur l'approche de cocrystallisation que cette étude se focalise.

L'objectif de ce travail consiste donc, en l'amélioration des propriétés physico-chimiques des substances actives, à l'instar de la solubilité, l'absorption, la biodisponibilité et par conséquent l'activité thérapeutique par cocrystallisation. Cette stratégie constitue en effet, une alternative à la formation de sels, étant donné qu'elle est susceptible de concerner un nombre de molécules plus importants que les sels. La cocrystallisation est un procédé utile et original, quant à l'amélioration de la biodisponibilité et la vitesse de dissolution des médicaments. Il s'agit de l'interaction principe actif/coformeur, conduisant à une structure cristalline constituée d'au moins deux constituants et entraînant une modification des propriétés physico-chimiques des principes actifs, conduisant ainsi, à un médicament

d'activité moléculaire intrinsèquement stable. En effet, les cocristaux sont intéressants dans le domaine de développement et de recherche en galénique. Ils permettent d'optimiser les propriétés de solubilité et de dissolution de composés pharmaceutiques peu solubles, tout en conservant leurs propriétés thérapeutiques. La cocrystallisation pourrait être aussi, une alternative aux associations médicamenteuses (combinaison de deux agents thérapeutiques ou plus dans une seule tablette, évitant ainsi des problèmes lors de leur formulation.

Le principe actif choisi dans ce travail est le paracétamol, auquel nous avons associé quatre coformeurs, présentant des groupements fonctionnels susceptibles de former des interactions faibles non covalentes. Les coformeurs sélectionnés dans cette étude sont : l'acide benzoïque, l'acide gallique, l'acide ascorbique et l'urée.

Le présent travail vise la détermination des diagrammes d'équilibre liquide-solide et des volumes molaires apparents des quatre systèmes binaires : paracétamol + acide gallique, + acide benzoïque, + acide ascorbique, + urée. Ces données sont indispensables dans la localisation des eutectiques et des cocristaux de rapport stœchiométrique défini et dans la compréhension des interactions intermoléculaires mises en jeu dans de tels mélanges binaires.

Ce manuscrit est organisé en deux chapitres. Le premier chapitre est consacré au concept d'équilibre de phases, l'utilisation des diagrammes de phases, en particulier dans le cas des équilibres solide-liquide, une synthèse bibliographique sur les cocristaux ainsi que des rappels sur la force et la nature des interactions intermoléculaires.

Quant au 2<sup>ème</sup>, il est consacré à la détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide et des volumes molaires apparents, englobant les résultats obtenus ainsi que leurs discussions, en termes d'interactions intermoléculaires. Une modélisation par le modèle de contribution de groupes UNIFAC en fait partie.

Une conclusion générale terminera notre travail.

***CHAPITRE I***  
***SYNTHESE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

## I.1. Notions sur les diagrammes de phase :

Les diagrammes de phases décrivent un système à l'équilibre. Ils permettent de prédire, pour un mélange donné, la constitution des phases en présence, en équilibre les unes avec les autres. Ils sont utilisés en métallurgie, en céramique, plus souvent pour les polymères.

### I.1.1. Les équilibres liquide – solide :

Les équilibres liquide-solide (ELS) permettent de représenter la température de fusion dans le cas d'un mélange en fonction de la composition ; ils nous renseignent sur l'état physique du mélange considéré et sur la miscibilité des constituants. Ils établissent l'existence de phases et ils en précisent les conditions et les champs d'existence. Ils sont à la base de nombreuses méthodes de traitement, de préparation, de séparation et de purification.

### I.1.2. Conditions thermodynamiques de l'équilibre solide-liquide :

L'équilibre thermodynamique est basé sur l'égalité des potentiels chimiques des constituants dans les deux phases [2]:

$$\mu_i^L = \mu_i^S \quad (\text{I.1})$$

$\mu_i^\emptyset$  : le potentiel chimique du composé i dans la phase considérée (= S pour la phase solide et L pour la phase liquide).

A l'état solide, A et B sont non miscibles, d'où le potentiel chimique :

$$\mu_A^S = \mu_B^S = \mu_i^S = (\mu_i^{0S})_T \quad (\text{I.2})$$

A l'état liquide, le potentiel chimique s'exprime par l'expression :

$$\mu_i^L = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln a_i^L \quad (\text{I.3})$$

A l'équilibre, les potentiels chimiques dans les différentes phases sont égaux, ainsi :

$$\mu_i^S = \mu_i^L = (\mu_i^{0S})_T = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln a_i^L \quad (\text{I.4})$$

Dans le cas où les constituants du mélange sont immiscibles en phase solide, on a :

$$X_i^S = 1 \text{ et } \gamma_i^S = 1$$

Finalement, à l'équilibre la composition du mélange liquide est déterminée par l'expression:

$$RT \cdot \ln[X_i^L \gamma_i^L(T, P, \dots)] = -\Delta G_i^f(T, P) \quad (\text{I.5})$$

Où  $\Delta G_i^f$  est l'énergie de Gibbs de fusion du constituant i à la température T.

La solution liquide est supposée parfaite, donc nous avons pour le constituant i :

$$\mu_i^L = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln x_i^L \quad (\text{I.6})$$

A l'équilibre, les potentiels chimiques dans les différentes phases sont égaux, ainsi :

$$\mu_i^S = \mu_i^L = (\mu_i^{0S})_T = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln x_i^L \quad (\text{I.7})$$

Or pour :  $\text{Ai(Solide)} \rightarrow \text{Ai(liquide)}$ , nous avons la variation de l'enthalpie libre :

$$\Delta G_{T_{\text{fusion}}}^0 = \mu_i^{0L} - \mu_i^{0S} = -RT \ln x_i^L \quad (\text{I.8})$$

En appliquant la relation de Gibbs-Helmholtz, il vient :

$$\frac{\partial}{\partial T} \left( \frac{\partial G_i^0}{T} \right) = -\frac{\Delta H_{\text{fusion}(i)}^0}{T^2} = -R \left[ \frac{d \ln(x_i^L)}{dT} \right] \quad (\text{I.9})$$

d'où :

$$\ln(x_i^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_i}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_i} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.10})$$

L'équation précédente est applicable pour les deux constituants du mélange binaire, soit :

$$\ln(x_1^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_1}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_1} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.11})$$

$$\ln(x_2^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_2}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_2} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.12})$$

La courbe solidus correspond à :

$x_1^S = 1$  et  $x_2^S = 0$  Pour le constituant A

$x_2^S = 1$  et  $x_1^S = 0$  Pour le constituant B

Pour une solution liquide réelle, les équations deviennent :

$$\ln(\gamma_1 x_1^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_1}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_1} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.13})$$

$$\ln(\gamma_2 x_2^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_2}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_2} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.14})$$

### I.1.3. Composés définis :

Il est possible que les corps A et B forment à l'état solide, un solide stœchiométrique de formule  $A_m B_n$ . Deux situations sont possibles :

- **Composés définis à fusion congruente :**

A des proportions particulières, A et B réagissent entre eux pour former un composé défini  $A_m B_n$ . Ceci se manifeste sur le diagramme par la formation d'une ligne droite verticale, partant de la composition correspondante au composé défini.

- **Composés définis à fusion non congruente :**

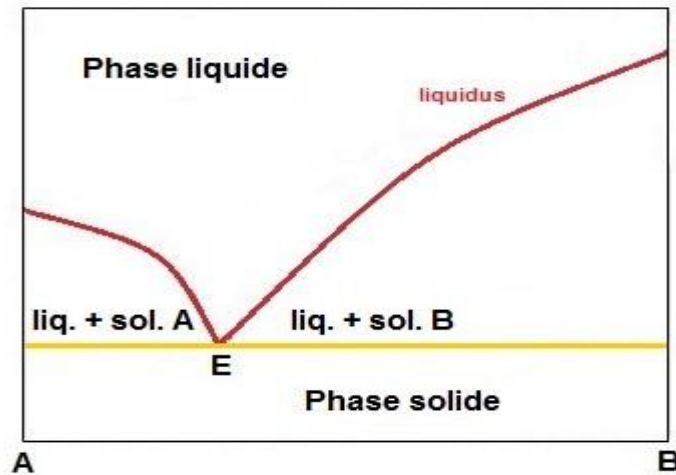
Les composés définis formés à des proportions bien déterminées se décomposent avant d'atteindre leur point de fusion théorique.

### I.1.4. Eutectique:

Un eutectique est un mélange de deux corps purs qui fond et se solidifie à température constante, contrairement aux mélanges habituels. Il se comporte en fait comme un corps pur du point de vue de la fusion. Sur un diagramme de phase, le liquidus présente un point de rebroussement qui touche le solidus.

- **Cas d'un système à eutectique simple :**

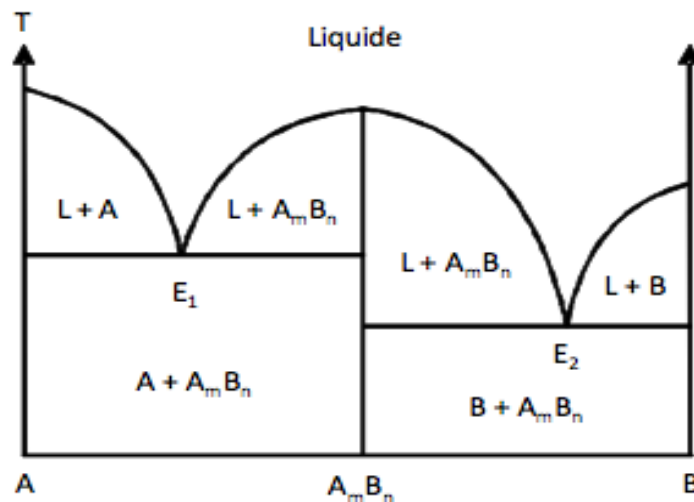
Ces systèmes présentent une miscibilité totale en phase liquide, une absence de composés intermoléculaires solide entre les constituants et une immiscibilité totale des constituants à l'état solide. Le calcul des courbes du liquidus s'effectue simplement en écrivant les conditions d'équilibre entre chacun des constituants purs à l'état solide et en solution.



**Figure I.1.** Diagramme de phases d'un système à eutectique simple.

- **Cas d'un système eutectique avec formation d'un composé congruent :**

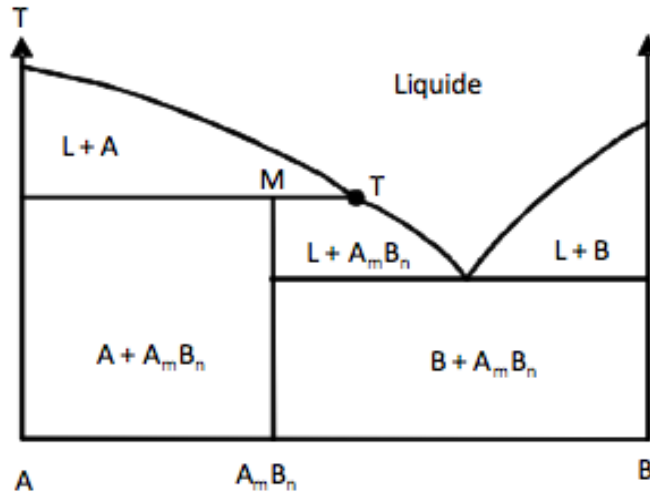
C'est le cas de la fusion congruente  $AB \text{ (solide)} \rightarrow AB \text{ (liquide)}$ . Les deux corps A et B donnent à l'état liquide une seule phase: il y a miscibilité totale mais par diminution de la température, il y a formation d'un composé solide (noté V) suivant la composition du liquide initial et la formation des deux solides non miscibles (A solide et V solide) ou encore (B solide et V solide)



**Figure I.2.** Système eutectique avec formation d'un composé congruent. [3]

- **Cas d'un système eutectique avec formation d'un composé non congruent :**

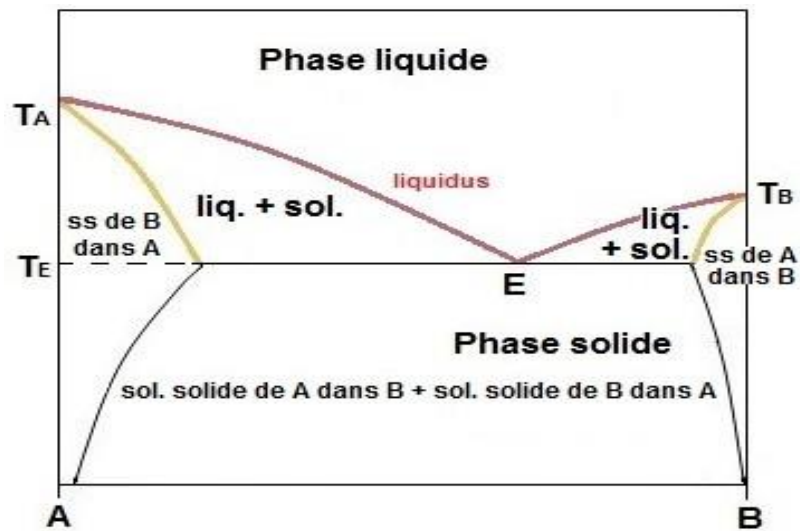
C'est le cas de la fusion non congruente  $AB_{\text{(solide)}} \rightarrow B_{\text{(solide)}} + \text{liquide}$ .



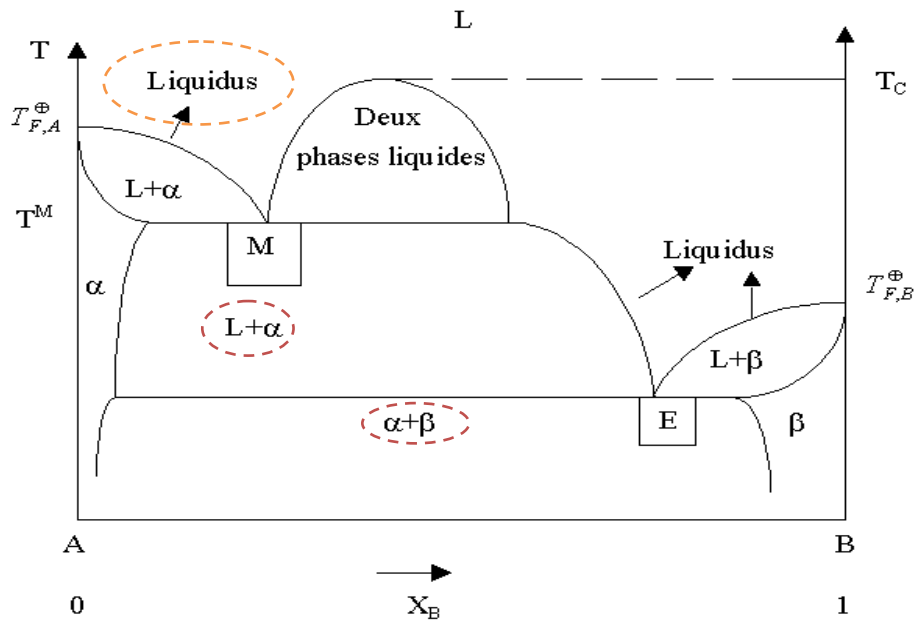
**Figure I.3.** Système eutectique avec formation d'un composé non congruent [3]

### I.1.5. Autres types de diagrammes liquide-solide :

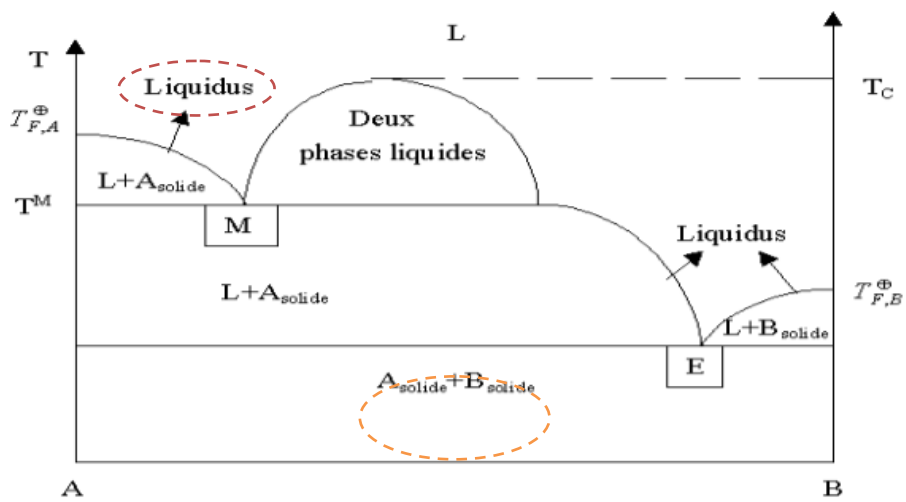
Les figures illustrent d'autres types de diagrammes solide-liquide [3]:



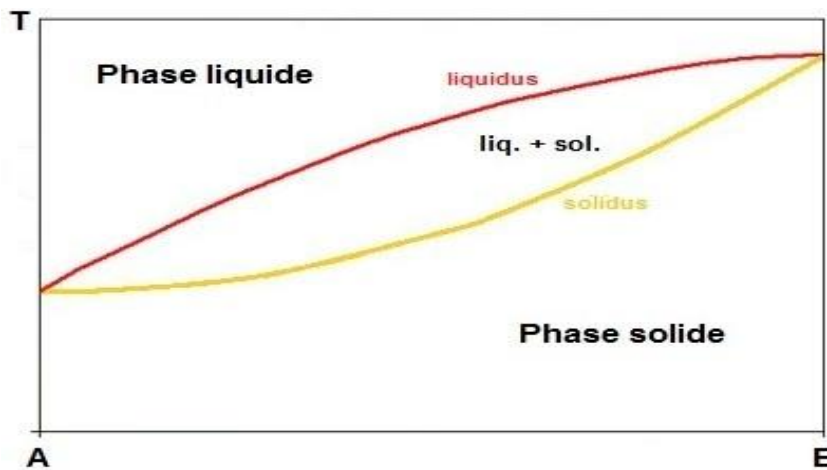
**Figure I.4.** Diagramme de phases liquide-solide avec miscibilité totale à l'état liquide et miscibilité partielle à l'état solide ( $\alpha$  et  $\beta$  solutions solides).



**Figure I.5.** Diagramme liquide-solide avec miscibilité partielle à l'état liquide et nulle à l'état solide.



**Figure I.6.** Diagramme liquide-solide avec miscibilité partielle aux phases liquide et solide



**Figure I.7.** Diagramme liquide-solide avec miscibilité totale aux états liquide et solide

## **I.2. Notions sur les cocristaux :**

Dans l'industrie pharmaceutique, l'amélioration des propriétés physico-chimique des principes actifs est primordiale, du fait que ces dernières ont un impact direct sur le traitement, la biodisponibilité et la performance du médicament. Généralement, les préparations pharmaceutiques contiennent des principes actifs et des excipients. La combinaison de deux ou plusieurs principes actifs/excipients peut provoquer des transformations physiques et chimiques et par conséquent, des interactions des solides. De telles interactions entraînent des changements des propriétés physico-chimiques des principes actifs, à savoir : la stabilité [4], la solubilité [5], la vitesse de dissolution [6], le degré de cristallinité [7] et l'hygroscopicité [8]. Aussi, l'état physique des principes actifs pharmaceutiques conditionne-t-il fortement la biodisponibilité des médicaments, c'est-à-dire leur aptitude à être assimilés efficacement par l'organisme. De ce point de vu, la biodisponibilité de l'état amorphe est bien souvent supérieure à celle des différentes formes cristallines polymorphiques puisque son énergie de cohésion plus faible augmente son taux et sa vitesse de solubilisation. L'état amorphe présente cependant plusieurs inconvénients qui limitent actuellement son utilisation dans la formulation des médicaments :

1) L'état amorphe est instable, et donc susceptible d'évoluer de manière incontrôlée vers des états polymorphiques stables ou métastables, modifiant considérablement les propriétés thérapeutiques initiales du médicament.

2) Les matériaux moléculaires complexes sont bien souvent immiscibles à l'état liquide. La formation de mélanges homogènes amorphes entre un principe actif et un excipient nécessite donc d'utiliser des techniques faisant intervenir des solvants qui peuvent être à la fois toxiques et difficiles à éliminer du produit final.

Pour surmonter ces inconvénients, plusieurs protocoles ont été proposés, pour tenter d'augmenter la solubilité des principes actifs dans l'eau et les fluides du corps humain. Ces protocoles reposent sur la modification des propriétés physico-chimiques des principes actifs, par formation de sels, encapsulation des principes actifs dans des matrices polymériques, par synthèse de nanoparticules biodégradables et biocompatibles et par cocrystallisation qui fait l'objet de cette étude.

La cocrystallisation offre donc, une alternative utile et originale, quant à l'amélioration de la biodisponibilité et la vitesse de dissolution des médicaments. C'est l'interaction PA/excipient, conduisant à une structure cristalline constituée d'au moins deux constituants. Elle entraîne

une modification des propriétés physico-chimiques des principes actifs, conduisant à un médicament d'activité moléculaire intrinsèquement stable [9-11].

Les cocristaux sont des solides monophasés cristallins composés de deux ou plusieurs composés moléculaires et ou ioniques dans un rapport stœchiométrique, dont ils ne sont ni des solvates ni des sels [11]. Ils possèdent une structure cristalline différente de celle des molécules de départ, cette dernière affecte directement la solubilité d'un solide donné en solution, ce qui rend le médicament biodisponible dans le corps et peut, par conséquent, être administré en utilisant des techniques conventionnelles [12-15].

La recherche sur les cocristaux des principes actifs n'a cessé d'augmenter afin de disposer d'une gamme de domaine d'application, d'enrichir la banque de donnée, d'améliorer la stabilité, la solubilité, la biodisponibilité et les propriétés mécaniques [16-17]. Des études antérieures ont été menées sur la cocrystallisation des principes actifs, en particulier le paracétamol en présence de plusieurs coformeurs comme, l'acide oxalique, le naphthalène, la pyridine, le 1,4-dioxanes, la triméthylglycine, la 4,4-bypiridine, la pipérazine et la morphine. Les résultats ont montré une nette amélioration de la solubilité, et par conséquent de la biodisponibilité du paracétamol, en raison de l'implication de plusieurs groupements fonctionnels dans l'établissement de la liaison hydrogène, responsable de la conception des cocristaux.

### **I.3. Notions sur les forces intermoléculaires :**

L'état physique, liquide, solide ou gazeux d'une substance est un compromis entre deux jeux de forces. D'un côté l'agitation thermique tend à disperser les molécules; de l'autre, les interactions attractives non covalentes tendent à favoriser les états condensés.

Les liquides se rapprochent des gaz par le fait que comme eux, n'ont pas une forme propre et prennent la forme de leurs contenants, ils s'en distinguent parce qu'ils ne diffusent pas dans tout l'espace qui leur est offert, mais se rassemblent et y occupent un volume limité.

Cette différence tient à ce que les liquides sont beaucoup plus denses et moins compressibles que les gaz. Les molécules dans un liquide conservent une certaine mobilité. Ce facteur s'ajoute au nombre et à la proximité pour rendre l'état liquide le plus complet et le plus complexe des trois états de la matière, ce qui conduit alors à l'utilisation des méthodes de la mécanique statistique pour décrire les liquides.

Le but de la théorie de solution réside dans la détermination des propriétés d'un mélange liquide en fonction des forces intermoléculaires qui déterminent ces propriétés.

La théorie simple des solutions liquides est celle déduite de la loi de Raoult, elle exprime la pression partielle de chaque composé en fonction de la pression de vapeur et la fraction molaire dans la phase liquide.

La relation de Raoult devient exacte si et seulement si, les composés du mélange sont identiques, et son échec est dû aux différences des dimensions moléculaires et les forces intermoléculaires des constituants purs. Il apparaît utile d'utiliser la relation de Raoult comme référence et d'exprimer le comportement observé des solutions réelles comme une déviation du comportement calculé par la loi de Raoult

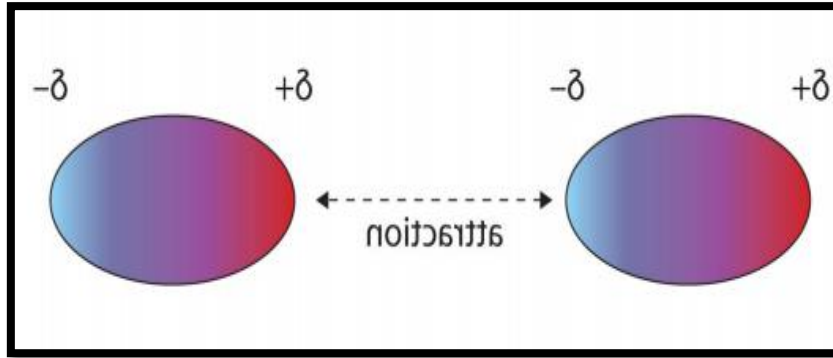
#### **I.3.1. Nature des forces intermoléculaires :**

Les liaisons physiques résultent des forces intermoléculaires s'exerçant entre atomes ou molécules distincts, en contraste avec les liaisons chimiques qui mettent en jeu les forces intermoléculaires. Les propriétés thermodynamiques des constituants purs et des mélanges, dépendent des forces intermoléculaires entre les molécules. On distingue :

- Les forces coulombiennes.
- Les forces d'interaction électrostatiques qui se divisent en trois catégories :

★ **Les forces de polarisation de Keesom :**

Ce type d'interaction se développe entre deux molécules polaires.



**Figure I.8.** Représentation de l'attraction de Keesom [18].

Cette énergie d'attraction s'appelle l'énergie de Keesom et elle s'écrit comme suit :

$$U(r) = -\frac{\mu_1^2 \mu_2^2}{(3\pi\epsilon_0)^2 K T r^2} \quad (\text{I.15})$$

Où :

$\mu_1$  et  $\mu_2$  sont respectivement les moments dipolaires des molécules 1 et 2 (C.m).

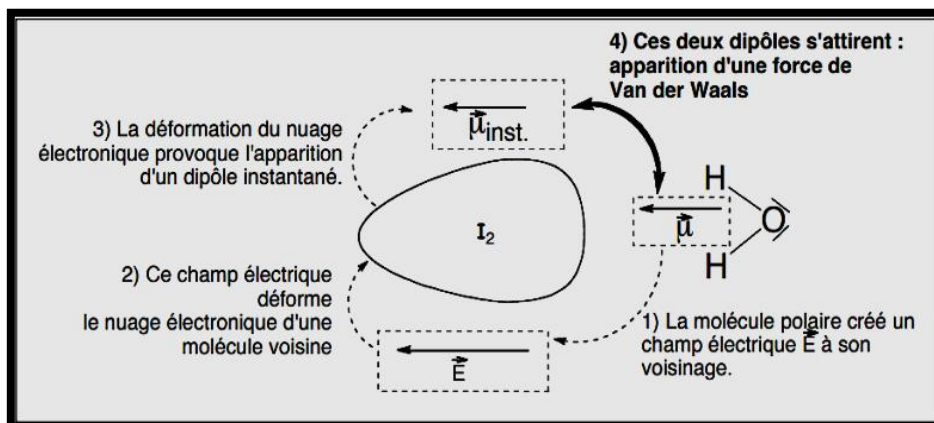
$r$  : est la distance entre les deux molécules (m).

$K$  : est la constante de Boltzmann. ( $1.38 \cdot 10^{-23}$ ).

$\epsilon_0$  : est la permittivité dans le vide ( $\text{C.m}^{-1} \cdot \text{V}^{-1}$ ).

★ **Les forces d'induction de Debye :**

Ce type d'interaction se développe entre une molécule polaire et une molécule quelconque (polaire ou apolaire)



**Figure I.9 :** Représentation de la force d'induction de Debye [18].

L'énergie correspondante obtenue par intégration pour toutes les directions possibles du dipôle permanent dans l'espace est :

$$U(r) = -\frac{\mu^2 \alpha}{(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \quad (\text{I.16})$$

Où :

$\mu$  : moment dipolaire (C.m).

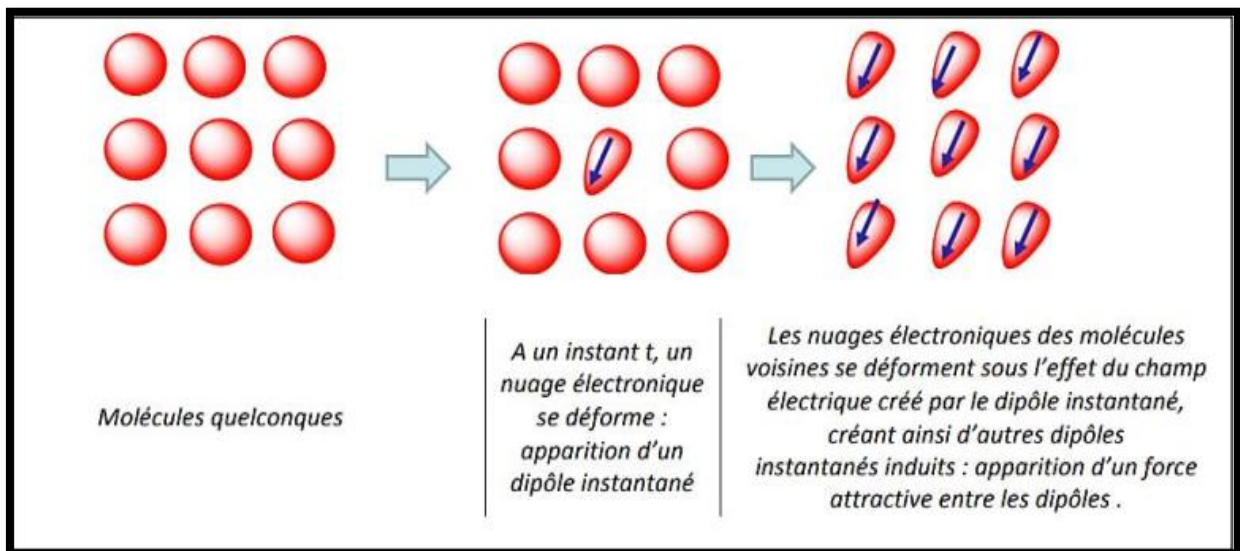
$\alpha$ : polarisabilité de la molécule.

$r$ : distance entre les deux molécules (m).

$\epsilon_0$ : permittivité dans le vide (C.m<sup>-1</sup>.V<sup>-1</sup>).

★ **Les forces de dispersion de London :**

Ce type d'interaction se développe entre deux molécules quelconques (polaires ou apolaires)



**Figure I.10.** Représentation de la force dispersion de London [18].

L'énergie de dispersion correspondant à l'interaction électrostatique proposée par London est donnée par la formule suivante :

$$U(r) = -\frac{3}{4} \frac{\alpha^2 I}{r^6} = -\frac{K}{r^6} \quad (\text{I.17})$$

Où

$\alpha$  : la polarisabilité

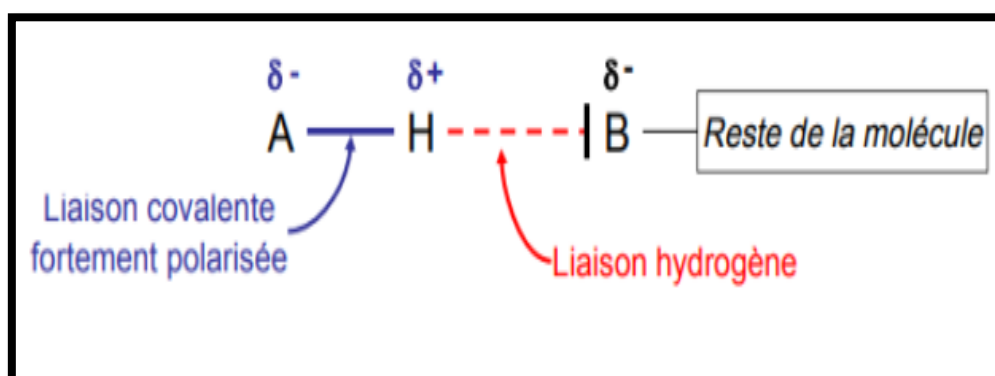
$r$  : la distance entre les deux centres (m).

$I$  : le potentiel d'ionisation.

Les forces de dispersion sont seules responsables de la cohésion des molécules qui ne possèdent ni charges libres ni moment électrique.

★ **La liaison hydrogène :**

Une liaison hydrogène se forme lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome A très électronégatif (A=N, O, F exclusivement), interagit avec un atome B, également très électronégatif et porteur d'un doublet libre (B=N, O, F exclusivement). On symbolise la liaison hydrogène par des pointillés :



**Figure I.11.** Représentation de la liaison hydrogène [18].

Cette interaction est plus favorable lorsque les trois noyaux A, H et B sont alignés (lorsque cela est possible) [1].

## **I.4. Modèle de contribution de groupe :**

### **I.4.1. Introduction :**

Dans les procédés de l'industrie chimique, les mélanges de fluides sont souvent séparés par des opérations de diffusion (distillation, absorption, extraction). La connaissance de ces opérations de séparation : nécessite des estimations quantitatives des propriétés thermodynamiques.

En 1960. Wilson et Deal [19] et ensuite, Der et Deal [20] ont présente des méthodes basées sur la prise en considération de groupements fonctionnels plutôt que de molécules. Les méthodes de contribution de groupe représentent une approche prédictive pour l'estimation des propriétés des systèmes de multicomposants, cette approche nous emmène à commettre les processus chimiques de séparation de mélanges de fluides.

Malgré l'existence de milliers de constituants chimiques, présentant un intérêt l'industrie chimique, le nombre ce groupements fonctionnels de ces composés est plus petit. De plus, si on suppose qu'une propriété physique des mélanges liquides est la somme des contributions des groupements fonctionnels présents dans les molécules, on obtient une corrélation pour prévoir les propriétés d'un grand nombre de constituants.

L'application d'une théorie de contribution de groupe dépend des caractéristiques des molécules et du modelé théorique ou semi- empirique), qui est à la base de cette méthode. Les méthodes de contribution de groupes sont approximatives, du fait que les effets intramoléculaires sont des facteurs importants ignorés, en particulier l'effet de proximité qui provoque le changement du paramètre d'interaction du groupe par suite de la présence d'un autre groupe sur la même molécule.

### **I.4.2. Modèle UNIFAC (The UNIQUAC functional group activity coefficient model):**

Le modèle de contribution de groupe UNIFAC développé par Fredenslund al [21.23] est fréquemment utilisé dans l'industrie chimique pour la prédiction des coefficients d'activité de la phase liquide des systèmes de multi constituants.

Le modelé UNIFAC incorpore les principes des groupes de solution dans la description UNIQUAÇ.

Le coefficient d'activité du composant  $i$  dans un mélange de multi constituants, comme dans le modelé UNIQUAC est séparé en deux termes : un terme combinatoire associé aux différences de taille et de forme moléculaire et un terme résiduel émanant des interactions entre groupements structuraux moléculaires.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^c + \ln \gamma_i^r \quad (\text{I.18})$$

Avec

$$\ln \gamma_i^r = V_{ki} \left[ \ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \right] \quad (\text{I.19})$$

Où  $V_{ki}$  désigne le nombre de groupes k dans la molécule du constituant i.

$\Gamma_k$ : est le coefficient d'activité du groupe k dans le mélange.

$\Gamma_k^{(i)}$ : est le coefficient d'activité Nu groupe k dans une solution contenant seulement les, molécules de type i.

Plusieurs versions ont été proposées, selon les expressions du coefficient d'activité du terme combinatoire et celui du terme résiduel.

✓ **Version originale :**

Dans cette version, le terme combinatoire  $\ln \gamma_i^c$  est donné par l'expression suivant :

$$\ln \gamma_i = \log \left( \frac{\phi_i}{x_i} \right) + \frac{1}{2} z q_i \ln \left( \frac{\theta_i}{\phi_i} \right) + I_i + - \left( \frac{\phi_i}{x_i} \right) \sum_j x_j I_j + \sum_k v_{ki} \left( \ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \right) \quad (\text{I.20})$$

Où  $\phi_i$ ,  $\theta_i$ ,  $q_i$ ,  $x_i$ , sont respectivement la fraction volumique, la fraction de surface, la fraction molaire, le volume relatif et la surface relative du constituant i.

Ils sont définis par:

$$\phi_i = \frac{x_i r_i}{\sum_j x_j r_j} \quad (\text{I.21})$$

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j x_j q_j} \quad (\text{I.22})$$

$$r_i = \sum_k V_{ki} R_k \quad (\text{I.23})$$

$$q_i = \sum_k V_{ki} Q_k \quad (\text{I.24})$$

$$x_i = \frac{n_i}{\sum_j n_j} \quad (\text{I.25})$$

Où  $n_i$  est le nombre de moles du constituant i.

$V_{ki}$ : est le nombre de groupes de type k dans la molécule i.

$R_k$  et  $Q_k$  représentent les paramètres (de volume et de surface) du groupe k, ils sont obtenus à partir du volume  $V_{wk}$  et de la surface  $A_{wk}$  donnés par Bondi.

$$R_k = V_{wk}/15.17 \quad (\text{I.26})$$

$$Q_k = A_{wk}/(2.5 \times 10^9) \quad (\text{I.27})$$

où les facteurs de normalisation 15.17 et  $(2.5 \times 10^9)$  représentent le volume et l'aire de la surface externe de l'unité CH dans le polyéthylène.

Le logarithme népérien du coefficient d'activité du groupe k, soit dans le mélange soit dans le corps pur i, est donné par :

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[ 1 - \ln \left( \sum_m \theta_m^g \Psi_{mk} \right) \right] - \sum_m \frac{\theta_m^g \Psi_{km}}{\sum_n \theta_n^g \Psi_{nm}} \quad (\text{I.28})$$

La fraction de surface du groupe m est calculée de la même façon que  $\theta_i$  :

$$\theta_m^g = \frac{X_m^g Q_m}{\sum_n Q_n X_n^g} \quad (\text{I.29})$$

Où  $X_m^g$  est la fraction molaire du groupe m dans le mélange.

$$X_m^g = \frac{\sum_j X_j V_{kj}}{\sum_j X_j V_j} \quad (\text{I.30})$$

. où  $v_i$  est le nombre des groupes de tous les types de surfaces dans le constituant i.

$\Psi_{nm}$  est le paramètre d'interaction entre les groupes n et m.

$$\Psi_{nm} = \exp \left( -(U_{nm} - U_{mm})/RT \right) = \exp(-a_{nm}/T) \quad (\text{I.31})$$

$U_{nm}$  est l'énergie d'interaction entre les groupes n et m.

$a_{nm}$  :paramètres d'interaction évalués à partir des résultats expérimentaux, avec  $a_{nm} \neq a_{mn}$

✓ **Version modifiée (Lyngby) [24] :**

Dans cette version, le terme combinatoire peut s'écrire sous la forme suivante

$$\ln \gamma_i^c = \ln \left( \omega_i / X_i \right) + 1 - \left( \omega_i / X_i \right) \quad (\text{I.32})$$

avec :

$$\omega_i = \frac{X_i r_i^{2.3}}{\sum_j X_j r_j^{2.3}} \quad (\text{I.33})$$

Par contre, l'expression du coefficient d'activité du groupe k est donnée par :

$$\ln \Gamma_k = \left(\frac{Z}{2}\right) Q_k \left[ 1 - \ln(\sum_m \theta_m \Psi_{m,k}) - \sum_m \frac{\theta_m \Psi_{k,m}}{\sum_n \theta_n \Psi_{n,m}} \right] \quad (\text{I.34})$$

La variation des coefficients d'interaction avec la température est donnée par:

$$\Psi_{nm} = \exp(-a_{nm}/T) \quad (\text{I.35})$$

avec :

$$a_{nm} = a1_{nm} + a2_{nm}(T - T_0) + a3_{nm} \left( T \ln \left( \frac{T_0}{T} \right) + T - T_0 \right) \quad (\text{I.36})$$

et :

$$T_0 = 298.15 \text{K}$$

$a1_{nm}$ ,  $a2_{nm}$ ,  $a3_{nm}$  désignent les paramètres d'interaction entre les groupes n et m.

✓ **Version de Gmehling (Dortmund)** [25] :

Dans cette version, le terme combinatoire est décrit par l'expression ci-dessous :

$$\ln \gamma_i^c = 1 - \phi_i + \ln \phi_i - 5q_i \left[ 1 - \left( \frac{\phi_i}{\theta_i} \right) + \ln \left( \frac{\phi_i}{\theta_i} \right) \right] \quad (\text{I.37})$$

$$\phi_i = \frac{r_i^{3.4}}{\sum_j X_j r_j^{3.4}} \quad (\text{I.38})$$

$$\theta_i = \frac{r_i}{\sum_j X_j r_j} \quad (\text{I.39})$$

Par contre, l'expression du coefficient d'activité du groupe est la même que celle décrite dans la version originale. La dépendance des paramètres d'interaction avec la température est donnée par l'expression suivante :

$$\Psi_{nm} = \exp\left(\frac{-a_{nm}}{T}\right) \quad (\text{I.40})$$

$$a_{nm} = a1_{nm} + a2_{nm} + a3_{nm} \quad (\text{I.41})$$

# ***CHAPITRE II***

## ***Partie expérimentale***

## II.1 Introduction :

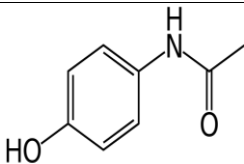
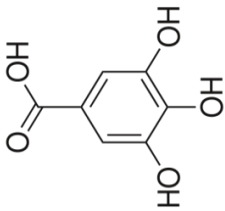
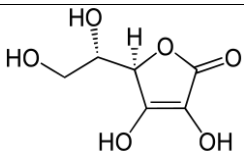
L'objectif de ce travail réside dans la détermination des diagrammes d'équilibre liquide-solide et des volumes molaires apparents de quelques mélanges binaires de paracétamol de coformeurs, il s'agit en l'occurrence, de l'acide gallique, l'acide benzoïque, l'acide ascorbique et l'urée

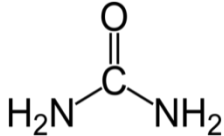
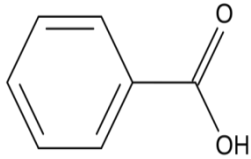
## II.2. Produits et méthodes :

### II.2.1 Produits utilisés :

Les produits utilisés dont la récapitulation est portée sur le tableau II.1, n'ont pas subi de purification ultérieure.

**Tableau II.1 :** Tableau récapitulatif des produits utilisés.

Produits utilisés	Formule semi-développe	Formule brute	Masse Molaire (g/mol)	Origine	Pureté (%GC)
Paracétamol		$C_8H_9NO_2$	151.17	Alfa Aesar	98%
Acide gallique		$C_7H_6O_5$	170.12	SIALCHIM	99%
Acide ascorbique		$C_6H_8O_6$	176,13	BIOCHEM	99 %

Urée		CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	60.06	Panreac	98%
Acide benzoïque		C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	122.12	BIOCHEM	98%

### II.2.2 : Détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide :

Les diagrammes d'équilibre liquide-solide des quatre systèmes binaires cités ci-dessous ont été déterminés à l'aide d'un appareil de type Barnsteadel Electrothermal 9100 muni d'un tube capillaire en verre, permettant la mesure de la température de fusion des corps purs et des mélanges binaires. Des fractions molaires allant de 0 à 1 sont déterminées à partir des masses des deux constituants du mélange, pesées à l'aide d'une balance de type OHAUS, d'une précision de 10<sup>-4</sup>g. Le mélange obtenu est broyé manuellement pendant 30 min, laissé en obscurité pendant quelques jours, pour permettre une éventuelle formation du cocrystal.

Les systèmes binaires étudiés sont :

- PCA + Acide Gallique.
- PCA+ Acide Benzoïque.
- PCA + Acide Ascorbique.
- PCA+ Urée.

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide obtenus sont indiqués dans les tableaux (II.2 - II.5).

### II.2.3. Détermination des volumes molaires apparents :

Les volumes molaires apparents ont été déterminés par mesure directe des densités ; ils sont exprimés par la relation ci-dessous :

$$V_{\phi} = 1000 \left( \frac{\rho_0 - \rho}{m \rho \rho_0} \right) + \frac{M}{\rho} \quad (\text{II.1})$$

Où m, M,  $\rho_0$  et  $\rho$ , sont respectivement : la molalité, la masse molaire, la densité de solvant et la densité du mélange binaire.

## II.2.4. Appareillage :

### II.2.4.1. Description de l'appareillage utilisé :

Le densimètre utilisé pour la mesure des densités, représenté sur la figure II.1, est de type Anton Paar DMA 5000, équipé d'un tube digital en U. Les mesures ont été effectuées dans l'intervalle de température allant de 293.15 à 313.15 K et à la pression atmosphérique. L'appareil est calibré au moyen d'eau bi distillée et de l'air au début de chaque mesure. L'erreur systématique maximale sur les mesures de la densité est de  $5 \cdot 10^{-5}$ , avec une reproductibilité des mesures de l'ordre de  $10^{-6} \text{g/cm}^3$ .

Le calibrage de la température est fait au moyen de deux thermomètres en platine Pt 100, garantissant un contrôle extrêmement précis de la température  $\Delta T = 0.01 \text{ K}$ .

L'échantillon est introduit dans la cellule de mesure à l'aide de la pompe intégrée ou à l'aide d'une seringue.



**Figure II.1.** Photo du densimètre Anton-Paar DMA 5000 utilisé pour les mesures des densités.

### II.2.4.2 Mode opératoire :

A l'aide d'une balance électronique de type OHAUS d'une précision de  $10^{-4} \text{g}$ , les mélanges binaires sont préparés par pesée, d'une masse  $m_1$  du premier constituant, dissoute dans un mélange équimolaire 50ml d'eau/ 50ml d'éthanol, à laquelle est ajoutée une masse  $m_2$  du constituant 2 dissoute dans le même mélange de solvants.

Les mélanges obtenus ont été injecté dans la cellule de mesure densimétrique. Une fois l'équilibre thermique est atteint, la valeur de la densité s'affiche.

## II.3. Résultats expérimentaux :

### II.3.1. Résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires étudiés.

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des quatre systèmes binaires étudiés sont récapitulés dans les tableaux II.2-II.5.

Les coordonnées des points eutectiques des différents systèmes sont portées sur le tableau II.6

**Tableau II.2 :** Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) +Acide gallique (2)]

$X_1$ (fraction molaire )	$T_{liquidus}$ (k)	$T_{eut}$ (k)	$T_{liquidus}$ (k)	$T_{eut}$ (k)
0	483.15			
0.098	475.15			
0.1997	465.15			
0.3003	453.15			
0.3992	444.15			
0.5005	436.15			
0.6001	415.15	415.15		
0.6985		415.15	426.15	415.15
0.7982		415.15	433.15	415.15
0.8969			435.15	415.15
1				415.15

**Tableau II.3 :** Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)]

$X_1$ (fraction molaire )	$T_{liquidus}$ (k)	$T_{eut}$ (k)	$T_{liquidus}$ (k)	$T_{eut}$ (k)
0	450.15			
0.0935	442.15			
0.1974	428.15			
0.3079	421.15			
0.3990	416.15			
0.4956	413.15	413.15		
0.5979		413.15	416.15	413.15
0.6977		413.15	419.15	413.15
0.7985		413.15	429.15	413.15
0.8929		413.15	435.15	413.15
1		413.15	440.15	413.15

**Tableau II.4 :** Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) +Acide Benzoïque (2)]

$X_1$ (fraction molaire )	$T_{liquidus}(K)$	$T_{eut}(K)$	$T_{liquidus}(K)$	$T_{eut}(K)$
<b>0</b>	397.15			
<b>0.098</b>	393.15			
<b>0.1997</b>	389.15			
<b>0.3003</b>	386.15			
<b>0.3992</b>	384.15			
<b>0.5005</b>	376.15	376.15		
<b>0.6001</b>		376.15	383.15	376.15
<b>0.6985</b>		376.15	393.15	376.15
<b>0.7982</b>		376.15	397.15	376.15
<b>0.8969</b>		376.15	408.15	376.15
<b>1</b>		376.15	439.15	376.15

**Tableau II.5 :** Equilibre liquide-solide du système binaire [Paracétamol (1) + Urée (2)]

$X_1$ (fraction molaire )	$T_{liquidus}(K)$	$T_{eut}(K)$	$T_{liquidus}(K)$	$T_{eut}(K)$
<b>0</b>	407.15			
<b>0.0999</b>	392.15			
<b>0.1993</b>	377.15	377.15		
<b>0.27</b>		377.15	381.15	
<b>0.3945</b>		377.15	388.15	
<b>0.4993</b>			374.15	374.15
<b>0.5965</b>			386.15	374.15
<b>0.6988</b>			390.15	374.15
<b>0.7982</b>			395.15	374.15
<b>0.8969</b>			400.15	374.15
<b>1</b>			440.15	374.15

**Tableau II.6 :** composition et température de l'eutectique :

Systeme	$T_{eut}/ K$	$X_{eut}$
Paracétamol (1) + Acide Gallique (2)	415.15	0.6001
Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)	413.15	0.4956
Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2)	376.15	0.5005
Paracétamol (1) +Urée (2)	377.15	0.1993
	374.15	0.4993

### II.3.2. Densités des corps purs et des mélanges binaires et détermination des volumes molaires apparents :

Les densités et les volumes molaires apparents des corps purs et des mélanges binaires ont été déterminées à trois températures (293.15.K, 303.15.K, 313.15.K) et à différentes molalités du paracétamol.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II.7.

**Tableau II.7** : Densités et volumes molaires apparents des systèmes binaires étudiés en fonction de la molalité du paracétamol.

M	$\rho/\text{g.cm}^{-3}$			$V_{\phi}$		
	293	303	313	293	303	313
<b>paracétamol +solvant (eau + éthanol )</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,918173	0,912484	0,907299	137,438852	130,079779	103,701464
0,2	0,930652	0,925163	0,920177	75,8097882	70,5049822	55,6976289
0,4	0,935684	0,930221	0,9252	103,798325	101,366268	94,1682764
0,6	0,940954	0,935494	0,930535	112,169106	110,729944	106,093223
0,8	0,945523	0,94006	0,935106	117,093356	116,169113	112,821287
<b>paracétamol +0.05Acide gallique</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,924287	0,918720	0,913659	64,306444	54,568213	25,8192389
0,2	0,928692	0,923200	0,918200	87,4913886	82,3438873	67,7508549
0,4	0,929488	0,923940	0,918883	122,685841	120,740982	114,044135
0,6	0,932167	0,926641	0,921609	130,380018	129,294781	125,013638
0,8	0,936042	0,930565	0,925569	132,103173	131,377437	128,260700
<b>paracétamol +0.1Acide gallique</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,925838	0,92021	0,915069	45,9078031	36,6773228	8,69950797

0,2	0,928596	0,922991	0,917845	88,0648154	83,6073381	69,9206914
0,4	0,931512	0,925948	0,920864	116,488367	114,518412	107,837371
0,6	0,93571	0,930179	0,925129	122,996058	121,833163	117,508704
0,8	0,938126	0,932611	0,927595	128,77788	128,074144	124,954258

**paracétamol +0.3Acide gallique**

0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,933138	0,927572	0,922498	-39,866615	-50,876887	-80,636570
0,2	0,935288	0,929748	0,924611	48,3740884	43,0474739	28,8521873
0,4	0,940306	0,934838	0,929871	89,8709916	87,2904442	79,9505898
0,6	0,943062	0,937618	0,932671	107,850783	106,328038	101,619251
0,8	0,945769	0,940314	0,935361	116,707908	115,766494	112,41279

M	$\rho/g.cm^{-3}$			$V_{\phi}$		
T/K	293	303	313	293	303	313

**paracétamol +0.05Acide ascorbique**

0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,920717	0,934385	0,909907	128,366869	98,8107908	71,6331626
0,2	0,924097	0,918491	0,913383	115,071851	110,950292	97,3372278
0,4	0,927070	0,921491	0,916398	130,125215	128,366869	121,867948
0,6	0,931007	0,925450	0,9203933	132,809784	131,819426	127,618948
0,8	0,934385	0,928855	0,923831	134,757717	134,149417	131,108681

**paracétamol +0.1Acide ascorbique**

0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,921748	0,916123	0,910999	94,5588179	85,8903074	58,2603262
0,2	0,926797	0,921244	0,916191	98,832567	94,1907588	80,0524639
0,4	0,933194	0,927711	0,922727	111,358548	109,077278	102,024636
0,6	0,936318	0,930846	0,925877	121,734544	120,432819	115,921257
0,8	0,934703	0,929128	0,92406	134,247545	133,706188	130,732816

**paracétamol +0.3Acide ascorbique**

0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,925575	0,919949	0,914826	49,0232829	39,8070437	11,646166
0,2	0,933536	0,928094	0,923146	58,7103373	52,9212569	37,6934332

0,4	0,938283	0,932929	0,928063	95,9499513	93,0935088	85,5049584
0,6	0,935964	0,930434	0,92541	122,468845	121,297562	116,91205
0,8	0,938509	0,932972	0,927945	128,16836	127,492809	124,384519
<b>M</b>	<b><math>\rho/g.cm^{-3}</math></b>			<b><math>V_{\phi}</math></b>		
<b>T/K</b>	<b>293</b>	<b>303</b>	<b>313</b>	<b>293</b>	<b>303</b>	<b>313</b>
<b>paracétamol +0.05Acide benzoïque</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,923145	0,917573	0,9125	77,8928676	68,3801765	39,9310329
0,2	0,925674	0,920134	0,915084	105,575399	100,936078	86,8539831
0,4	0,931851	0,926421	0,921472	115,452984	113,056563	105,93777
0,6	0,932571	0,927086	0,922092	129,535208	128,353148	123,98045
0,8	0,942695	0,93741	0,932622	121,538899	120,382675	116,812213
<b>paracétamol +0.1Acide benzoïque</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,921218	0,915587	0,910441	100,894845	92,3770578	65,0896907
0,2	0,923544	0,917924	0,912795	118,409612	114,414522	100,970153
0,4	0,93524	0,929895	0,922017	105,143464	102,365425	104,237132
0,6	0,932525	0,927026	0,922017	129,631363	128,480057	124,140812
0,8	0,935893	0,930416	0,925436	132,341489	131,618566	128,478263
<b>paracétamol +0.3Acide benzoïque</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,924209	0,918648	0,913573	65,2333455	55,4342092	26,8651309
0,2	0,927598	0,92207	0,917027	94,0330958	89,1818078	74,9268791
0,4	0,931143	0,925644	0,920633	117,616234	115,458741	108,559752
0,6	0,934735	0,92926	0,924278	125,022471	123,765865	119,317868
0,8	0,937355	0,931872	0,926882	130,006387	129,265595	126,116229

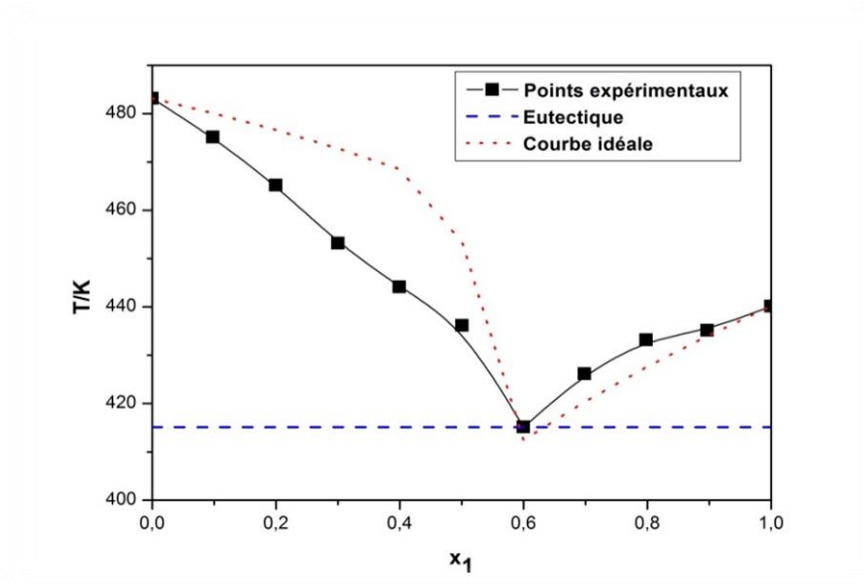
M	$\rho/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$			$V_{\emptyset}$		
	293	303	313	293	303	313
<b>paracétamol +0.05Urée</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,920500	0,914831	0,90966	109,490007	101,539202	74,6624233
0,2	0,927105	0,921571	0,916542	96,9860961	92,2067226	77,8993152
0,4	0,925470	0,924023	0,919001	135,06925	120,483239	113,673674
0,6	0,931926	0,926423	0,921408	130,884325	129,756405	125,443917
0,8	0,934863	0,929357	0,924354	133,990986	133,334596	130,250538
<b>paracétamol +0.1Urée</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,921762	0,916105	0,910958	94,3915499	86,1080228	58,7618406
0,2	0,925825	0,920266	0,915206	104,667798	100,13308	86,1035961
0,4	0,929145	0,923609	0,918573	123,73878	121,769312	115,017833
0,6	0,933123	0,927625	0,922637	128,382096	127,213818	122,815936
0,8	0,935676	0,930177	0,925156	132,688702	132,005507	128,936495
<b>paracétamol +0.3Urée</b>						
0,0	0,915886	0,909531	0,90215			
0,1	0,921447	0,915827	0,910704	98,1563091	89,4716039	61,8697898
0,2	0,924851	0,919227	0,913827	110,527338	106,459888	94,5970966
0,4	0,925848	0,920239	0,915122	133,89968	132,281123	125,901837
0,6	0,931126	0,925594	0,920558	132,560245	131,513834	127,265584
0,8	0,935795	0,930341	0,925358	132,498275	131,73997	128,605886

## II.4. Discussions :

### II.4.1. Les diagrammes d'équilibre liquide solide des systèmes binaires étudiés

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des quatre systèmes binaires étudiés sont représentés sur les figures II.2-II.5.

- **Système : Paracétamol (1) + Acide Gallique (2)**



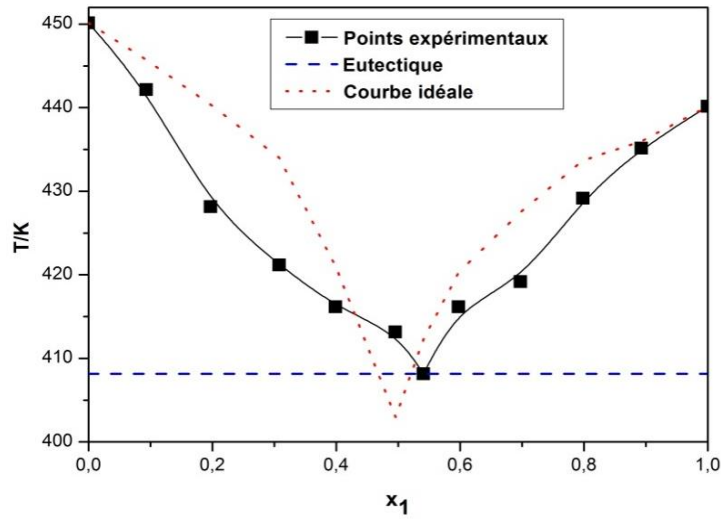
**Figure II.2 :** diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire  
[PCA (1) + Acide Gallique (2)]

D'après la figure II.2, nous constatons la présence d'un eutectique simple, de température  $T=415,15$  k et de fraction  $x_1=0,6001$ . Ce point eutectique est caractérisé par l'équilibre suivant :



Signalons que ce mélange présente deux types de déviations : une déviation négative dans le domaine de fraction molaire allant de 0 à 0,6 et une déviation positive dans le domaine riche en Paracétamol.

- **Système : Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)**



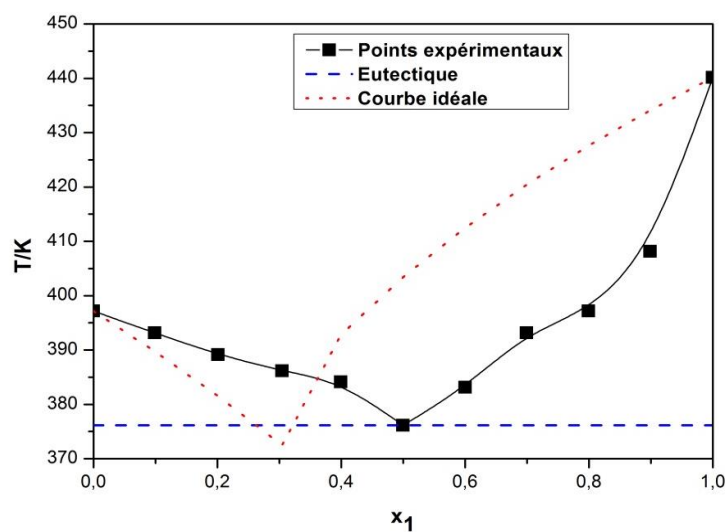
**Figure II.3 :** diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire [PCA (1) + Acide Ascorbique (2)].

La figure II.3 montre l'existence d'un eutectique simple, défini par une température de 413,15 K et une fraction molaire du paracétamol  $x_1=0.4956$ , caractérisé par l'équilibre suivant :



Le mélange PCA+ Acide Ascorbique présente une déviation négative par rapport à la courbe idéale dans tout le domaine de la fraction molaire.

- **Système : Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2)**



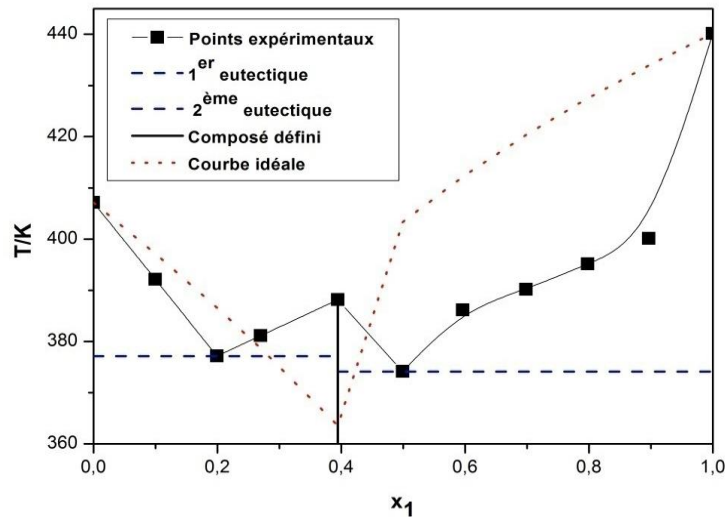
**Figure II.4 :** diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire [PCA (1) + Acide Benzoïque (2)].

Ce mélange se caractérise par un eutectique simple, apparaissant à la température  $T=376.15\text{ K}$  et à la composition  $x_1=0.5005$ . L'équation de l'équilibre eutectique s'écrit :



Le mélange présente deux types de déviations : une déviation négative dans le domaine allant de  $x_1=0,4$  à  $x_1=1$  et une déviation positive dans le domaine pauvre en paracétamol.

- **Système Paracétamol (1) + Urée (2)**

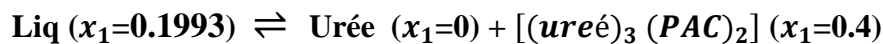


**Figure II.5 :** diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire [PCA (1) + Urée (2)]

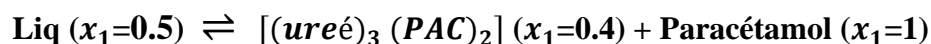
La figure II.5 montre l'existence de deux eutectiques simples avec l'apparition, à  $x_1=0.4$  et  $T=390.15\text{ K}$ , d'un composé défini à fusion congruente, dans un rapport stœchiométrique 2 : 3 et de structure chimique :  $(PAC)_2 (Urée)_3$

Le 1<sup>er</sup> eutectique apparaît à la température de  $377.15\text{ K}$  et à la fraction molaire  $x_1=0.1993$ .

Il est caractérisé par l'équilibre suivant :

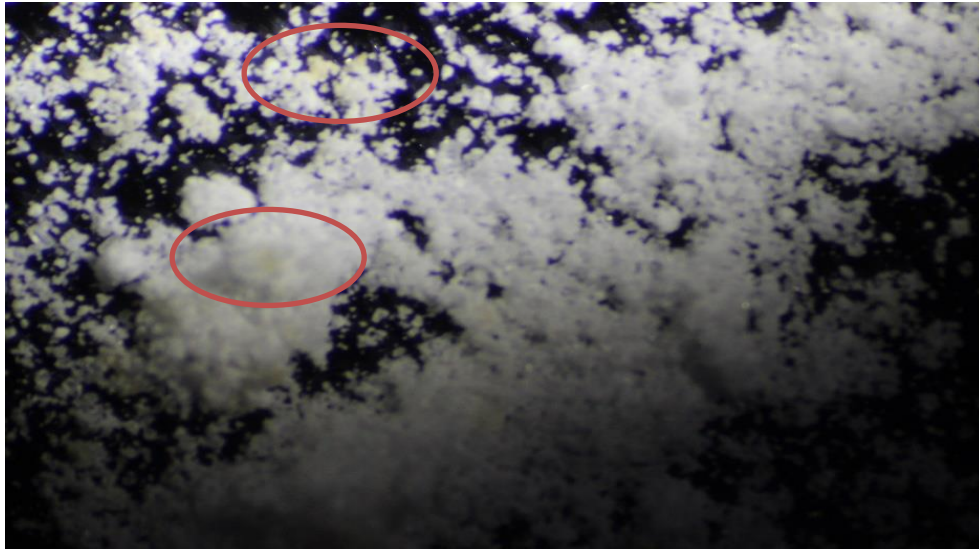


Quant au deuxième, il apparaît à la température de  $375.15\text{ K}$  et à la composition  $x_1=0.4993$ , il correspond à l'équilibre suivant :



Le mélange binaire suscitité présente une déviation négative par rapport à l'idéalité dans tout le domaine de composition, dû à l'existence de fortes interactions, se traduisant par une association par liaison hydrogène et conduisant à la formation du composé défini, que l'on

peut assimiler à un cocrystal, représenté sur la photo ci-dessous prise par un microscope stéréo modulateur de type stéréo Zeiss.



**Figure II.6** : Image microscopique du cocrystal  $(ure\acute{e})_3 (PAC)_2$

#### II.4.2. Modélisation des diagrammes d'équilibre liquide-solide par le modèle UNIFAC modifié.

Les diagrammes d'équilibre liquide-solide avec un eutectique simple sont calculés en utilisant l'équation suivante [26]

$$\ln x_i + \ln \gamma_i + \frac{\Delta H_i^f}{R} \left[ \frac{1}{T} - \frac{1}{T_i^f} \right] - \left( \Delta C_{p,i}^f / R \right) \left( \ln \left( T_i^f / T \right) + T_i^f / T - 1 \right) = 0 \quad (\text{II.2})$$

où  $\Delta H_i^f$ ,  $\Delta C_{p,i}^f$  et  $T_i^f$  sont respectivement, l'enthalpie de fusion, la capacité calorifique molaire de fusion et la température de fusion du constituant i.

$\gamma_i$  est le coefficient d'activité du constituant i dans le mélange à la température T, il est donné par le modèle UNIFAC modifiée (versions Gmehling [27] et Larsen [28]) .

Nous avons calculé les diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes étudiés dans ce travail, en utilisant les paramètres géométriques et d'interaction cités respectivement dans les tableaux II-9, II.10 et (1 -8) reportés dans l'annexe et déduits d'une fragmentation des molécules des systèmes étudiés en groupes fonctionnels (tableau II.8).

Les déviations standards relatives de la température sont données par l'équation ci-dessous et sont récapitulées dans le tableau II.11.

$$\sigma = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( (T_{ical} - T_{iexp}/T_{ical})^2 \right)^{1/2} \quad (\text{II.3})$$

**Tableau II.8** : Découpage des molécules en groupes fonctionnels :

Composé	Version Lyngby	Version Dortmund
<b>Paracétamol</b>	ACH AC OH CH3CO NH <sub>2</sub>	ACH ACOH CH3CO ACNH <sub>2</sub>
<b>Acide benzoïque</b>	ACH AC COOH	ACH AC COOH
<b>Acide gallique</b>	ACH AC COOH OH	ACH ACOH COOH
<b>Acide ascorbique</b>	C=C OH CH CH <sub>2</sub> CHO C=O	C=C OH(p) OH(s) CH CH <sub>2</sub> COO
<b>Urée</b>	C=O NH <sub>2</sub>	DMF

**Tableau II.9** : Volumes et surfaces des groupes fonctionnels étudiés (Lyngby) :

Composé	Version Lyngby	$R_k$	$Q_k$
Paracétamol	ACH	0.5313	0.4
	AC	0.3652	0.12
	OH	1	1.200
	CH <sub>3</sub> CO	1.6724	1.488
	NH <sub>2</sub>	0.6948	1.15
Acide benzoïque	ACH	0.5313	0.4
	AC	0.3652	0.12
	COOH	1.3013	1.224
Acide gallique	ACH	0.5313	0.4
	AC	0.3652	0.12
	COOH	1.3013	1.224
	OH	1	1.2
Acide ascorbique	C=C	0.6606	0.485
	OH	1	1.2
	CH	0.4469	0.228
	CH <sub>2</sub>	0.6744	0.54
	CHO	0.6908	0.65
	C=O	0.998	0.948
Urée	C=O	0.998	0.948
	NH <sub>2</sub>	0.6948	1.15

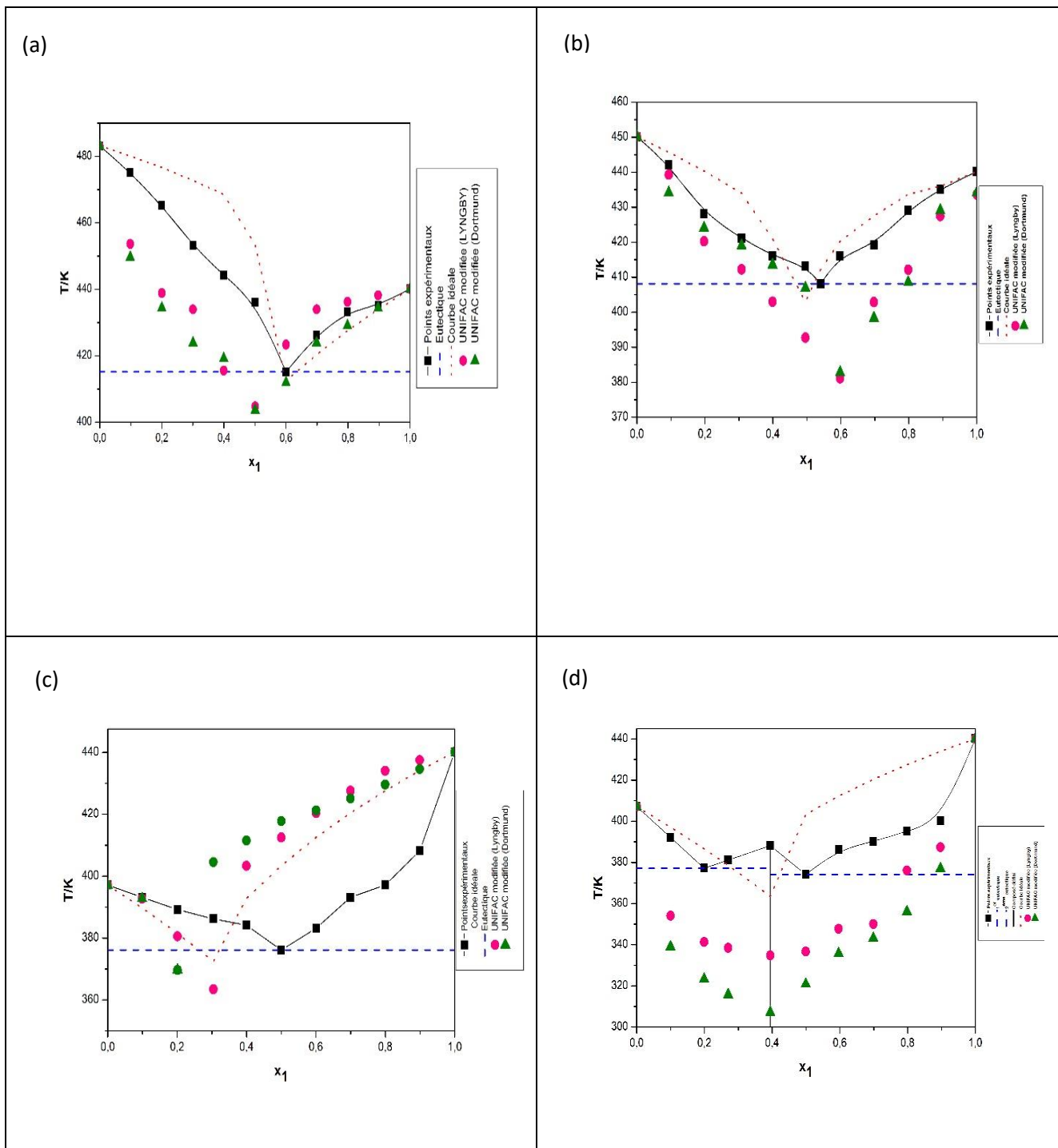
**Tableau II.10** : Volumes et surfaces des groupes fonctionnels étudiés (Dortmund) :

Composé	Version Dortmund	$R_k$	$Q_k$
Paracétamol	ACH	0.3763	0.4321
	ACOH	1.0800	0.9750
	CH <sub>3</sub> CO	1.7048	1.6700
	ACNH <sub>2</sub>	1.1849	0.8067
Acide benzoïque	ACH	0.3763	0.4321
	AC	0.3763	0.2113
	COOH	0.8000	0.9215
Acide gallique	ACH	0.3763	0.4321
	AC	0.3763	0.2113
	ACOH	1.0800	0.9750
	COOH	0.8000	0.9215
Acide ascorbique	C=C	1.2832	0.4582
	OH(p)	1.2302	0.8927
	OH(s)	1.0630	0.8663
	CH	0.6325	0.3554
	CH <sub>2</sub>	0.6325	0.7081
	COO	1.6000	0.9000
Urée	DMF	2.0000	2.0930

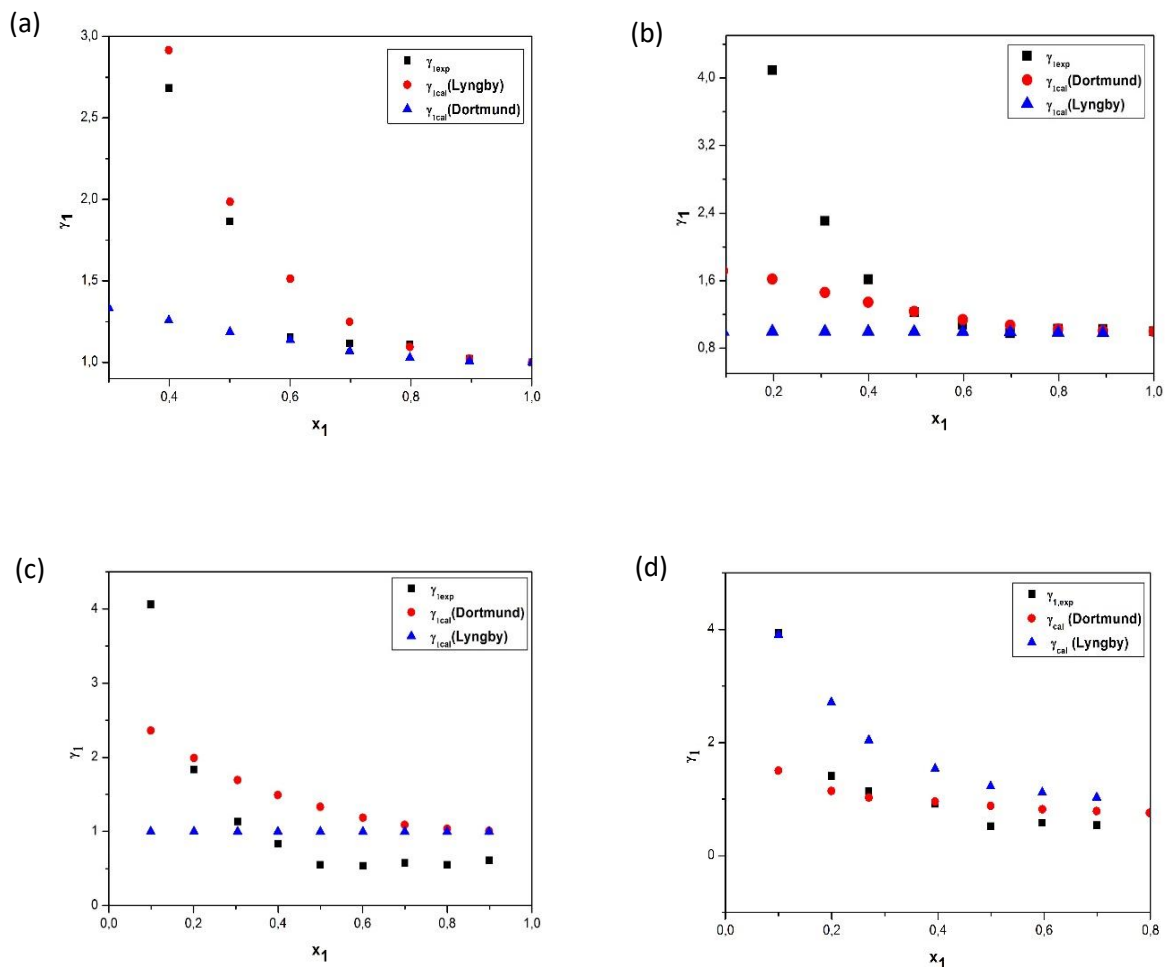
**Tableau II.11** : Valeurs des déviations standards relatives,  $\sigma$  de la température d'équilibre calculée par UNIFAC (Versions Lyngby et Dortmund)

Système	N	$\sigma$ (Lyngby)	$\sigma$ (Dortmund)
<b>Paracétamol (1) + Acide Gallique (2)</b>	11	0,0010	0,0009
<b>Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)</b>	11	0,0018	0,0019
<b>Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2)</b>	11	0,0004	0,0001
<b>Paracétamol (1) + Urée (2)</b>	11	0,0048	0,0113

Une comparaison graphique entre les diagrammes de phase expérimentaux et calculés et les coefficients d'activité du paracétamol  $\gamma_{iexp}$  et  $\gamma_{ical}$  est représentées sur les figures II.7 et II.8.



**Figure II.7 :** Diagrammes d'équilibre liquide-solide expérimentaux et calculés par le modèle UNIFAC des systèmes binaires étudiés : (a) Paracétamol (1) + Acide gallique (2) ; (b) Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2) ; (c) Paracétamol (1) + Acide benzoïque (2) ; (d) Paracétamol (1) + Urée (2)



**Figure II.8 :** Coefficients d'activité  $\gamma_1$  expérimentaux et calculés par le modèle UNIFAC des systèmes binaires étudiés : (a) Paracétamol(1) + Acide gallique(2) ; (b) Paracétamol(1) + Acide Ascorbique(2) ; (c) Paracétamol(1) + Acide benzoïque(2) ; (d) Paracétamol(1) + Urée(2)

Les courbes II.7 et II.8 montrent une mauvaise prédiction des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires étudiés, ceci peut être attribué à :

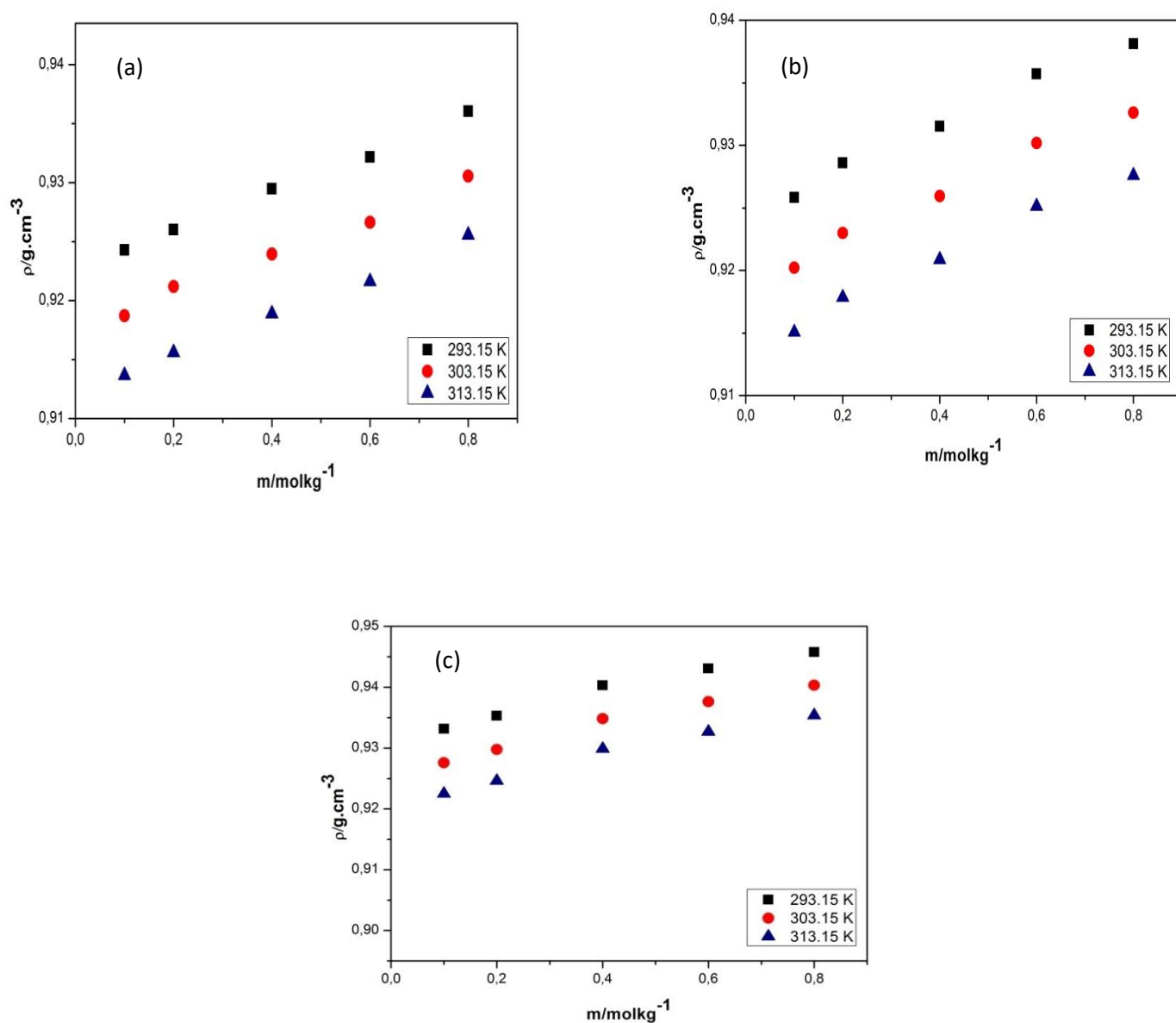
- La complexité des systèmes étudiés ;
- L'existence de fortes interactions spécifiques par liaison hydrogène et des interactions dipôle-dipôle ;
- L'effet du cycle benzénique et de proximité ;
- Utilisation des mêmes paramètres d'interaction pour différents groupes fonctionnels étant donné que le modèle UNIFAC ne fait pas de distinction entre ACH et AC, CH<sub>2</sub>, CH et C, OH primaire, secondaire et tertiaire.

De plus, les points eutectiques expérimentaux ne correspondent pas à ceux déduits par le modèle UNIFAC dans ses deux versions.

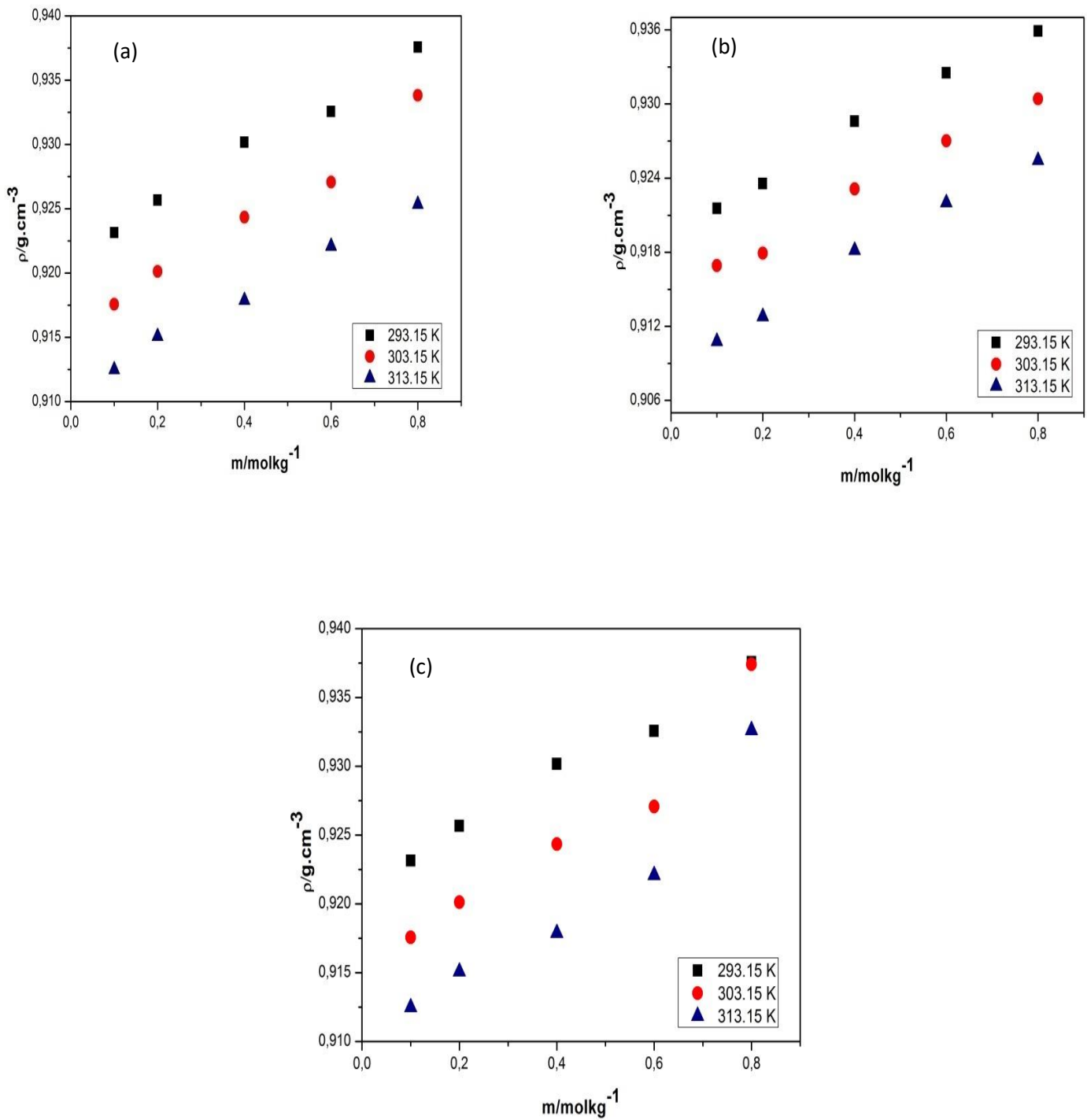
## II.5. Densités et volumes molaires apparents

### II.5.1 : Les densités.

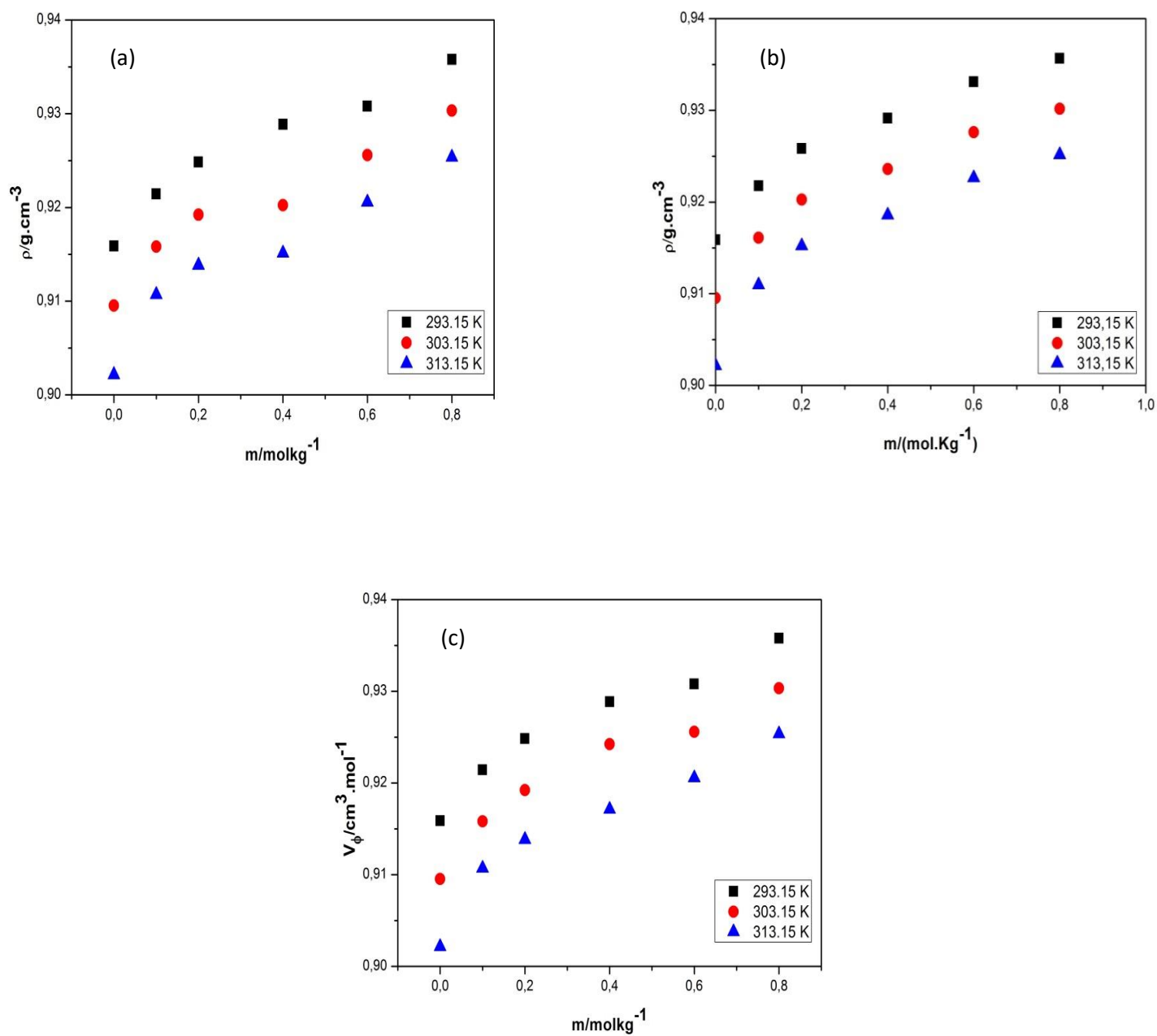
Les densités obtenues pour les quatre systèmes binaires étudiés en fonction de la molalité à différentes températures, sont représentées sur les figures (II.9-II.12)



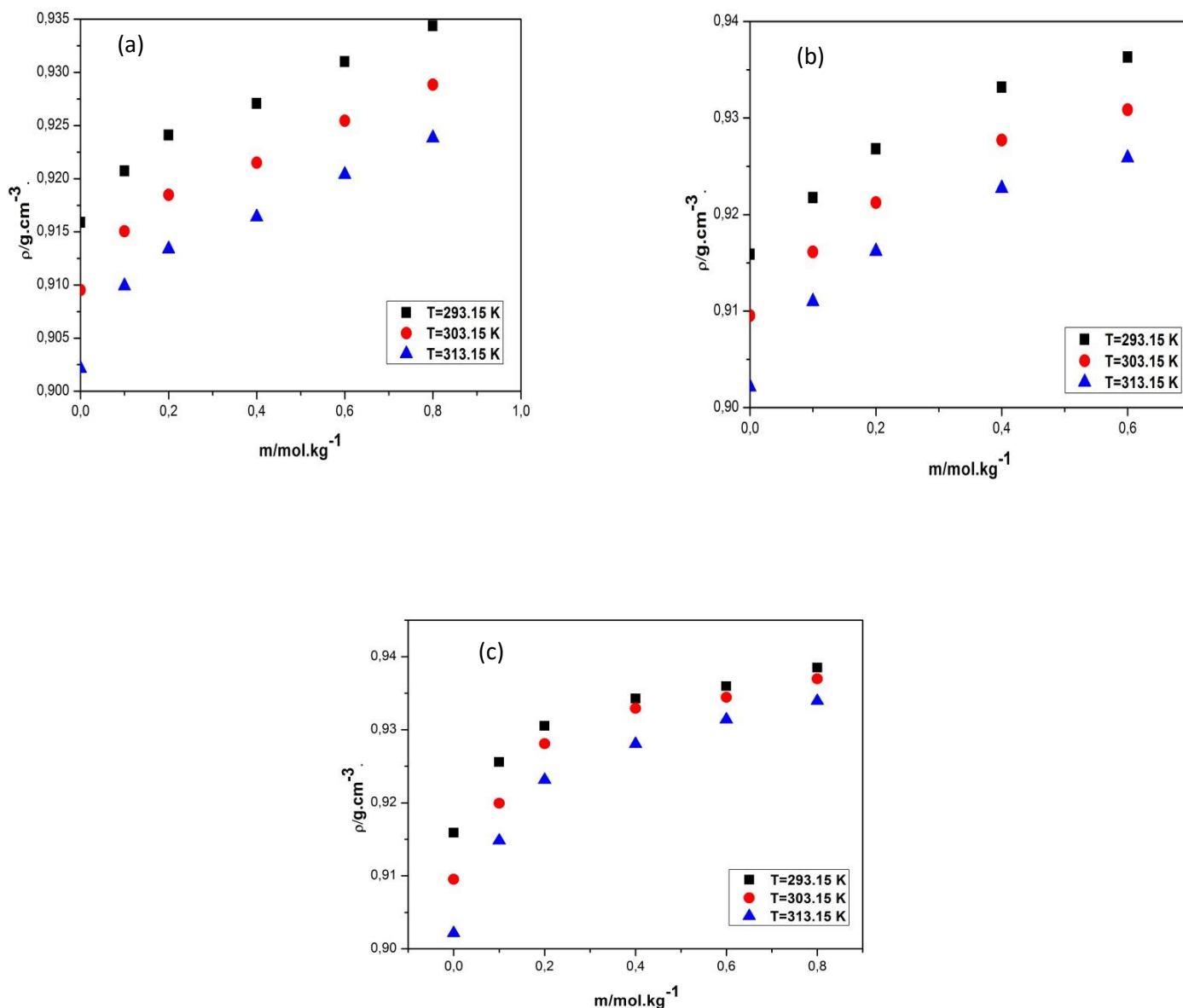
**Figure II.9 :** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire PCA(1) + Acide Gallique(2) : (a) PCA+0.05 Acide Gallique , (b) PCA+0.1 Acide Gallique , (c) PCA+0.3 Acide Gallique



**Figure II.10 :** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire : PCA(1) + Acide benzoïque(2) : (a) PCA+0.05 Acide Benzoïque, (b) PCA+0.1 Acide Benzoïque, (c) PCA+0.3 Acide Benzoïque



**Figure II.11 :** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire : PCA(1) + Urée(2) : (a) PCA+0.05 Urée, (b) PCA+0.1 Urée, (c) PCA+0.3 Urée.



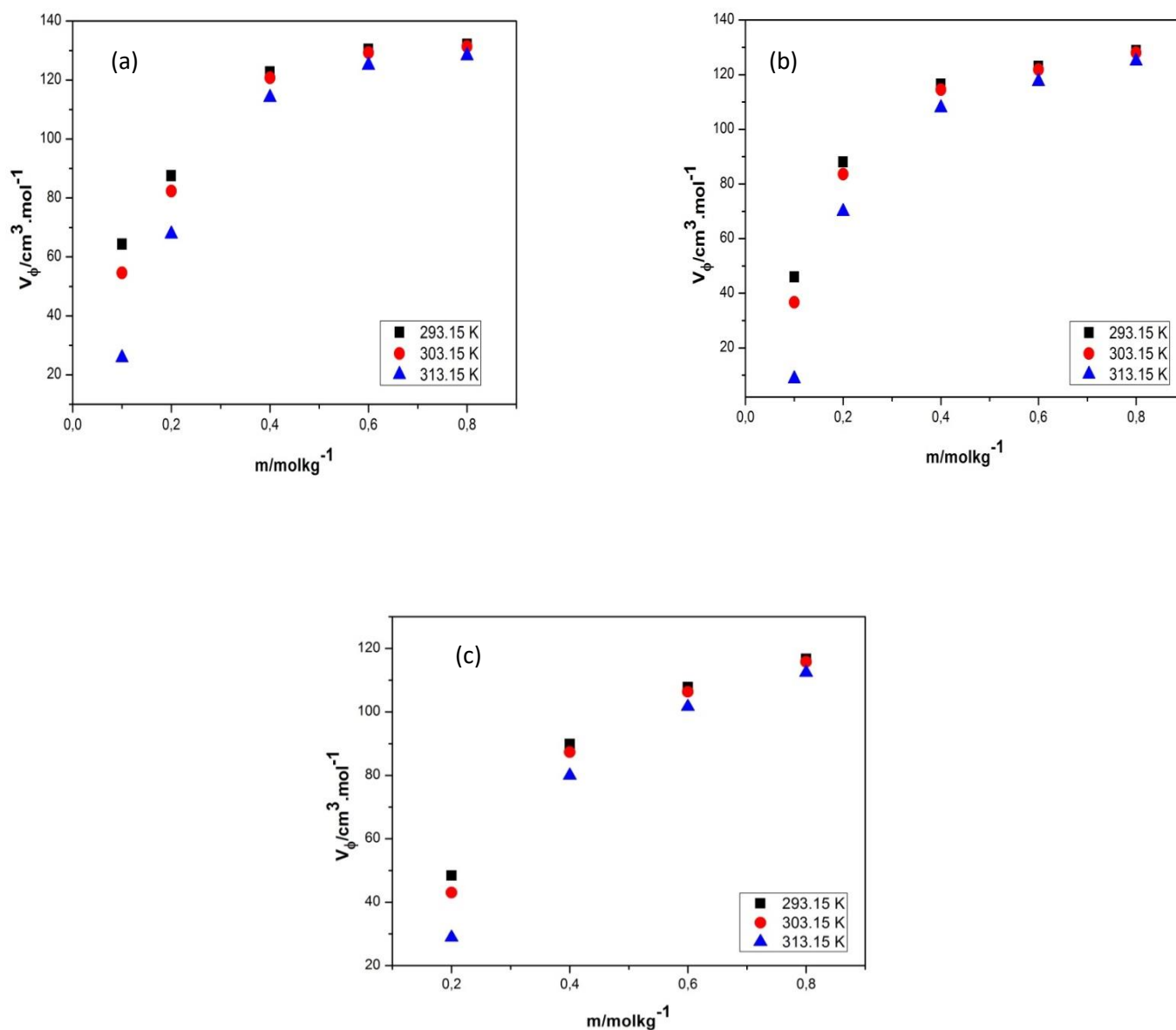
**Figure II.12 :** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire : PCA(1) + Acide Ascorbique(2) : (a) PCA+0.05 Acide Ascorbique, (b) PCA+0.1 Acide Ascorbique, (c) PCA+0.3 Acide Ascorbique

D'après les figures (II.9 - II.12), nous constatons une augmentation de la densité en fonction de la molalité du paracétamol.

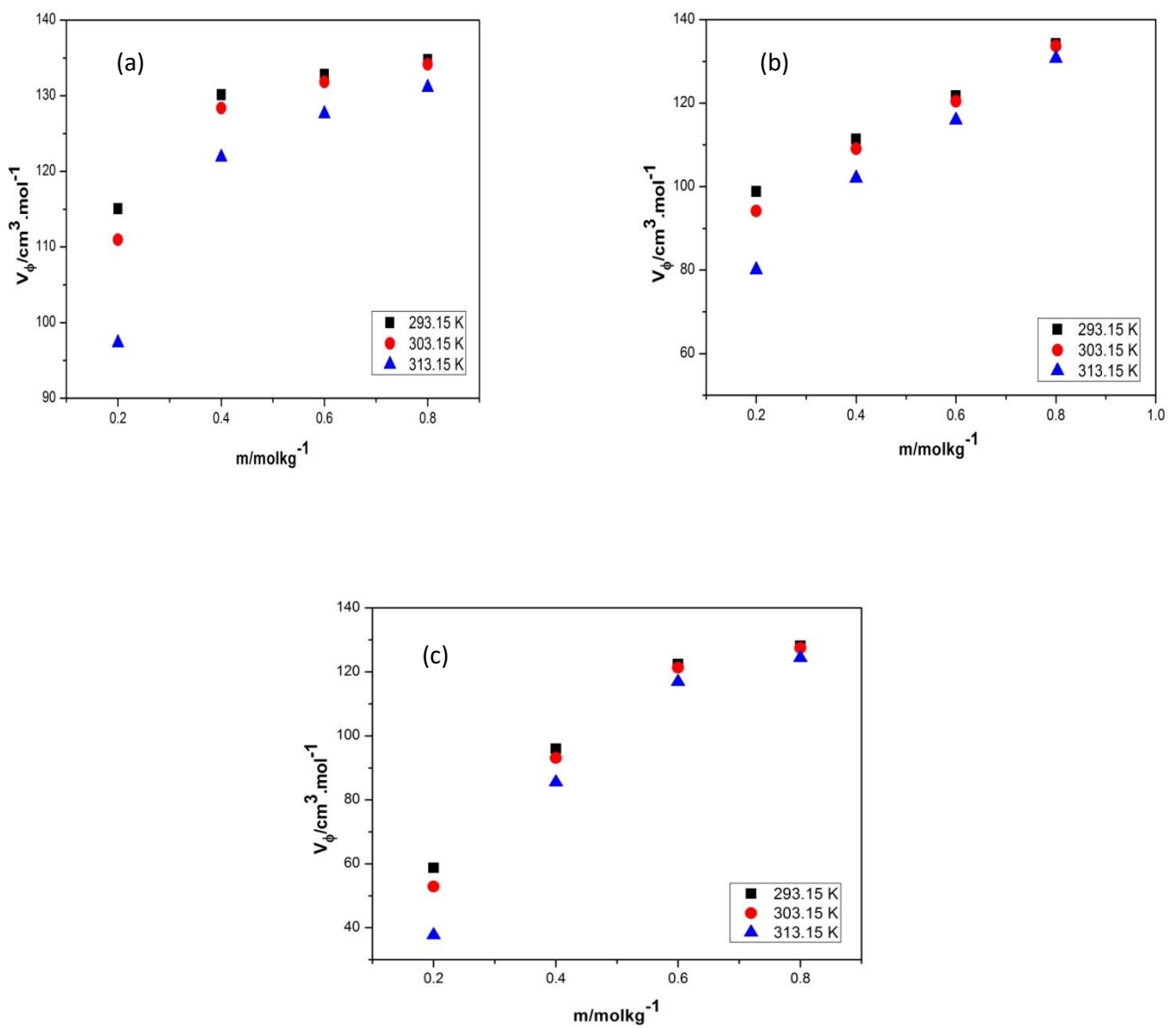
A la même molalité, les densités diminuent avec l'augmentation de la température, ceci est dû à l'augmentation de l'énergie cinétique des molécules des différents mélanges.

## II.5.2. Volumes molaires apparents :

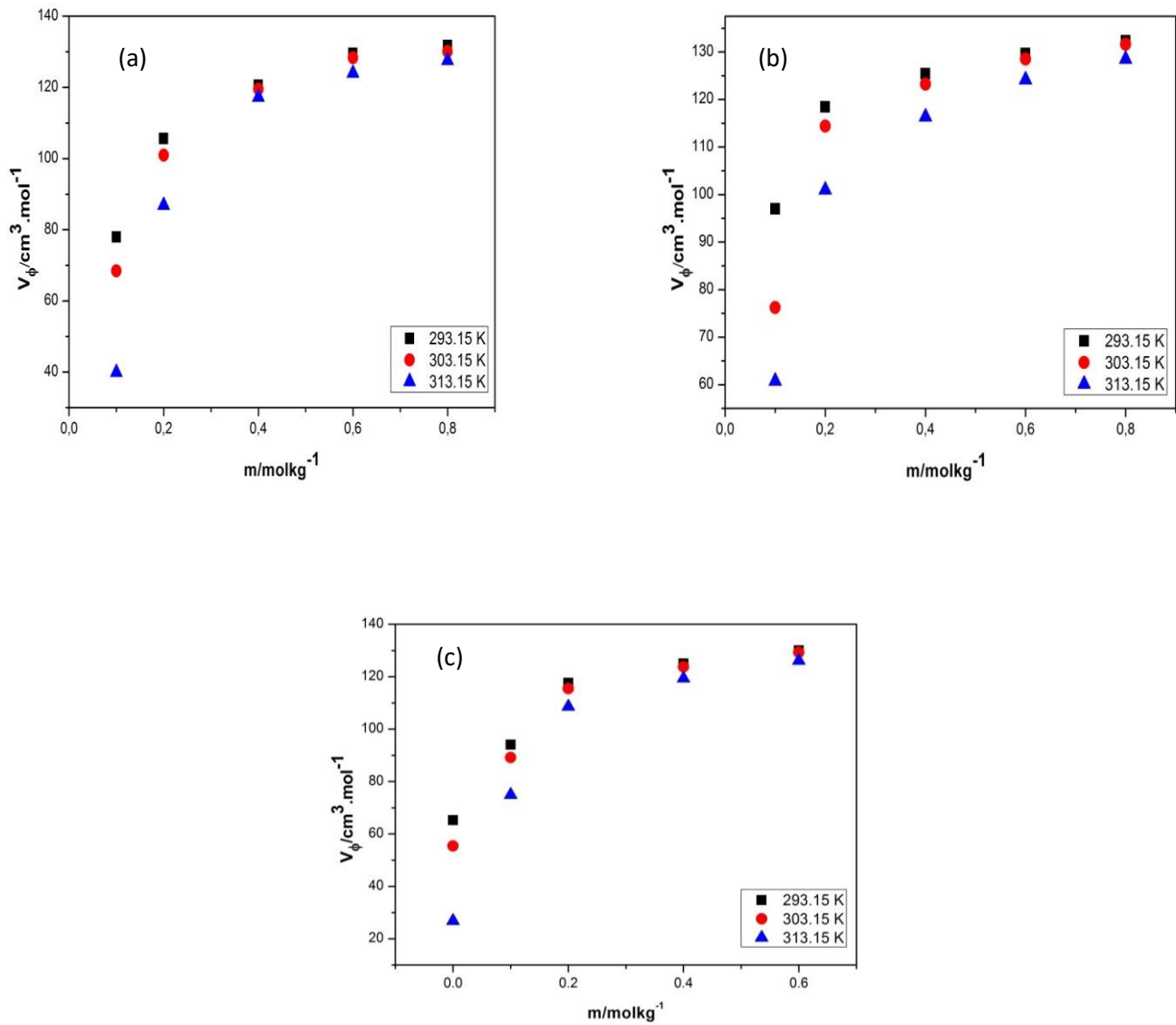
Les figures (II.13-II.16) représentent la variation des volumes molaires apparents des différents systèmes binaires étudiés, en fonction de la molalité du PCA, calculés à partir des valeurs expérimentales des densités des corps purs et des mélanges binaire.



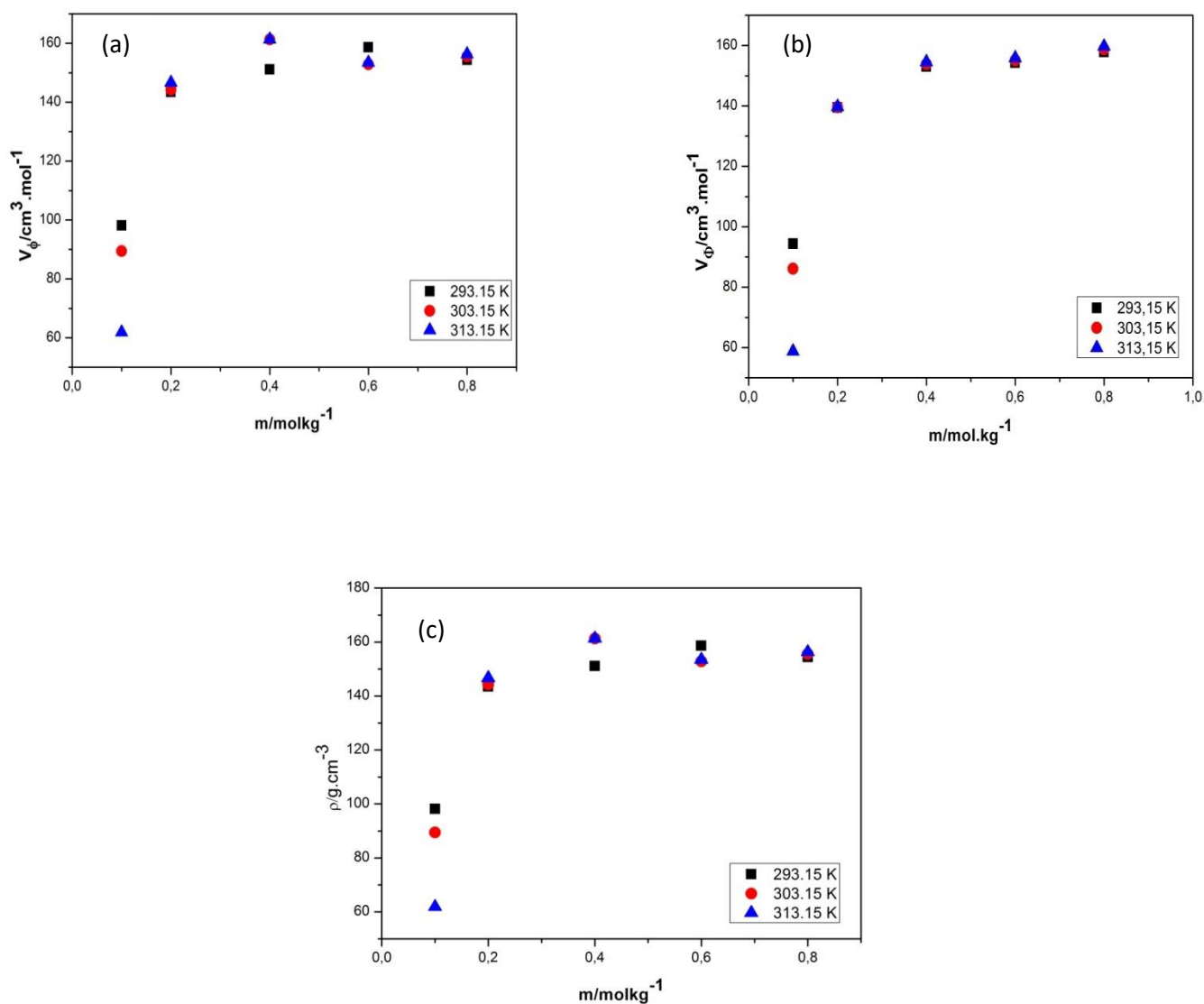
**Figure II.13 :** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire : Paracétamol (1) + Acide Gallique (2) : (a) PCA+0.05 Acide Gallique, (b) PCA+0.1 Acide Gallique, (c) PCA+0.3 Acide Gallique.



**Figure II.14 :** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire : Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2) : (a) PCA+0.05 Acide Ascorbique, (b) PCA+0.1 Acide Ascorbique, (c) PCA+0.3 Acide Ascorbique.



**Figure II.15 :** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire : Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2) : (a) PCA+0.05 Acide Benzoïque, (b) PCA+0.1 Acide Benzoïque, (c) PCA+0.3 Acide Benzoïque.



**Figure II.16 :** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire : Paracétamol (1) + Urée (2) : (a) PCA + 0.05 Urée, (b) PCA + 0.1 Urée, (c) PCA + 0.3 Urée.

Les figures montrent des valeurs positives des volumes molaires apparents ( $V_\phi$ ) des différents mélanges préparés. Ce résultat peut être expliqué par l'existence de très fortes interactions : principe actif/coformeurs.

Une augmentation de la molalité du paracétamol fait augmenter  $V_\phi$ . Ce résultat est en accord avec la littérature [29-30].

La séquence de réactivité des volumes molaires apparents des systèmes étudiés est comme suit :

**Urée > Acide ascorbique > Acide benzoïque > acide gallique**

Cet ordre confirme les résultats des déviations standards relatives, obtenus par la modélisation des diagrammes d'équilibre liquide-solide, par UNIFAC modifiée. Il peut être attribué aux paramètres géométriques des différents coformeurs. L'urée de petite taille s'incorpore facilement dans la molécule du paracétamol, ce qui favorise l'établissement des interactions dipôle-dipôle ainsi que l'établissement de la liaison hydrogène intermoléculaire.

### II.5.3. Spectres FT-IR :

Afin de confirmer l'existence des interactions intermoléculaires au sein de nos systèmes binaires, nous avons procédé à une analyse par Infra-rouge en utilisant un spectrophotomètre de type jasco FT/IR-4200, représenté sur la figure II.17.



**Figure II.17 :** spectrophotomètre jasco FT/IR-4200

La spectroscopie infrarouge est principalement, utilisée pour étudier les interactions entre les molécules, en analysant le profil du mode vibratoire, à savoir : la position, la largeur et l'intensité des bandes spectrales. La position du pic ou de la bande indique non seulement la présence d'un groupe particulier, mais donne également une bonne idée de l'environnement qui l'affecte.

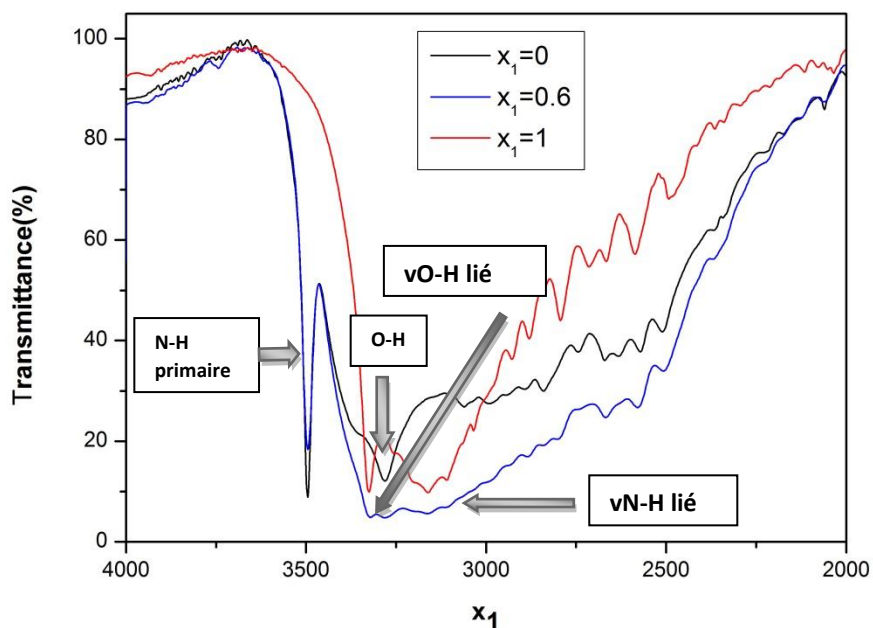
Il est bien connu que les forces intermoléculaires dues aux interactions par liaison hydrogène, entraînent un changement remarquable de certains des modes de vibration, permettant ainsi l'étude des interactions.

La formation de la liaison hydrogène est d'une importance capitale dans de nombreux procédés industriels, elle joue un rôle central dans les processus biologiques au niveau moléculaire.

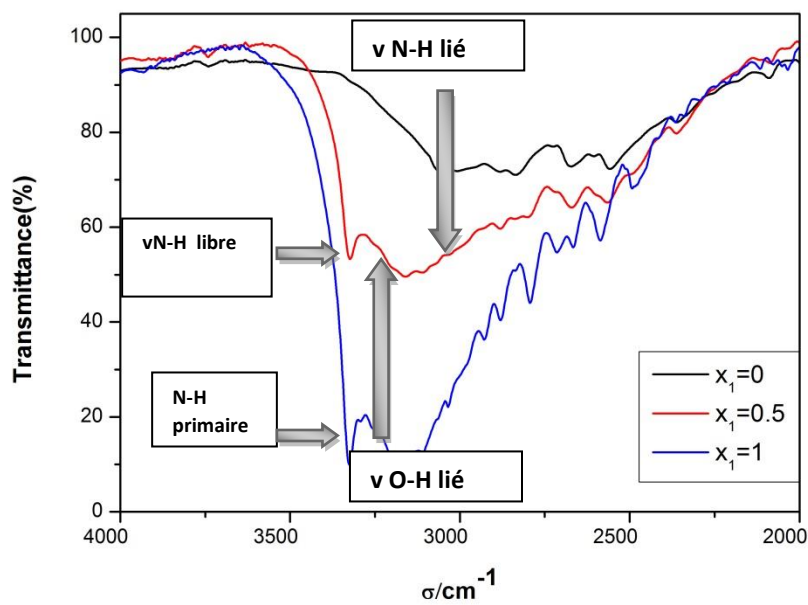
Elle est responsable de la réorganisation structurale des molécules de mélanges, elle détermine également la structure et les propriétés de beaucoup de molécules et macromolécules biologiques.

La spectroscopie infrarouge joue un rôle crucial dans l'étude de la liaison hydrogène. Les spectres IR ont été enregistrés afin d'examiner les différentes interactions présentes dans les mélanges étudiés au niveau moléculaire. Les spectres ont été enregistrés entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  et  $2000\text{ cm}^{-1}$  et révèlent tous la présence de bandes intenses et larges entre  $3500$  et  $3000\text{ cm}^{-1}$ .

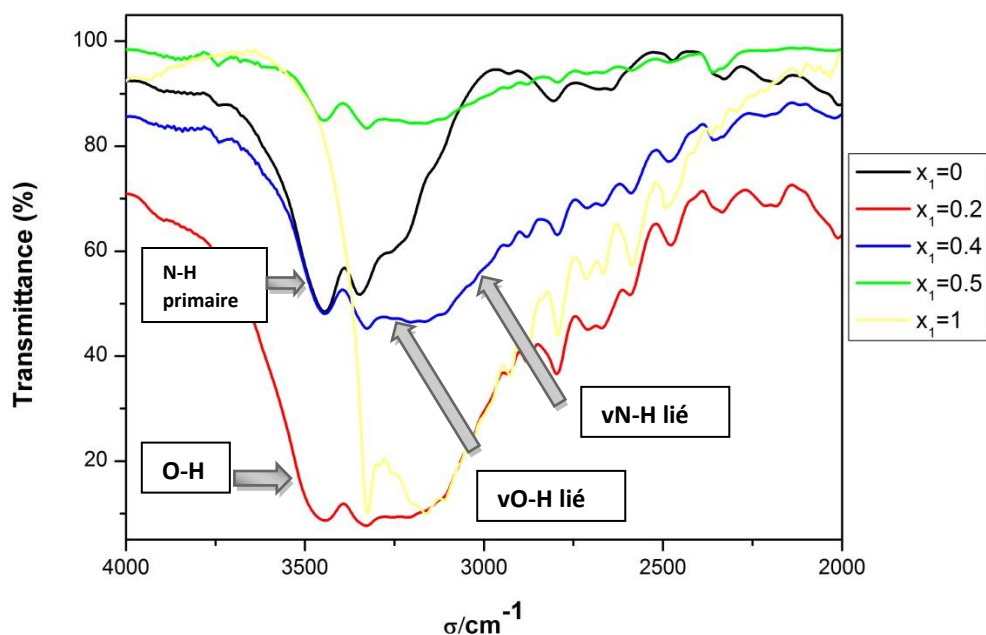
Les spectres IR des constituants purs et de quelques mélanges binaires sont présentés sur les figures (II.18- II.20).



**Figure.II.18 :** Spectre IR du système binaire PCA + Acide Gallique.



**Figure.II.19 :** Spectre IR du système binaire PCA + Acide Benzoïque.



**Figure.II.20 : Spectre IR du système binaire PCA + Urée.**

### Analyse des différents spectres IR enregistrés

Les échantillons ont été finement broyés et mélangés en présence de bromure de potassium.

Pour des raisons de lisibilité, nous avons pris uniquement la partie due à la vibration d'élongation, comprise entre 2000 et 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

L'examen de cette zone spectrale fait apparaître une bande large entre 3500 à 3300  $\text{cm}^{-1}$ , révélatrice de l'association par vibration de valence du groupe OH lié.

Une autre bande a été localisé pour les différents spectres entre 3300 et 3200  $\text{cm}^{-1}$ , qui indique la vibration de valence du groupe NH lié, due à la présence de la liaison hydrogène dans laquelle le groupement amide du paracétamol est impliqué.

***CONCLUSION  
GENERALE***

## Conclusion générale

Le travail que nous venons de présenter s'insère dans un programme d'étude sur la cocrystallisation des principes actifs, qui a émergé comme un moyen de moduler les caractéristiques des molécules d'intérêt et de comprendre les interactions moléculaires mises en jeu entre le principe actif et le coformeur choisi pour la conception du cocrystal. Ce travail vise un double intérêt, le premier, pratique, a pour objectif de recueillir les données expérimentales des diagrammes d'équilibres liquide-solide, des données volumétriques et spectroscopiques. Quant au deuxième, il est fondamental et a pour but de mieux comprendre les interactions moléculaires mises en jeu dans de tels mélanges par la modélisation des données expérimentales par des modèles prédictifs de contribution de groupes.

La première partie de ce travail a été consacrée à la détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires [Paracétamol (1) + Acide Gallique (2)], [Paracétamol (1) + Acide Benzoïque (2)], [Paracétamol (1) + Acide Ascorbique (2)], [Paracétamol (1) + Urée (2)]. Les systèmes binaires contenant les acides sont à eutectique simple. En présence de l'urée en qualité de coformeur, le système fait apparaître deux eutectiques simples et un composé défini à la composition  $x_1=0,4$  et de structure chimique  $(uree)_3(PAC)_2$ ; ce composé défini associé à un cocrystal, traduit les fortes interactions intermoléculaires par liaison hydrogène entre les groupements amide et le groupement hydroxyle donneur et accepteur de proton. Une déviation négative par rapport à l'idéalité dans tout le domaine de composition est constatée.

Une modélisation des diagrammes d'équilibre liquide-solide par le modèle UNIFAC modifiée dans ses deux versions (Gmehling et Lyngby) a été effectuée.

Les résultats de cette modélisation ont montrés une mauvaise prédiction des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires étudiés, ceci peut être attribué à :

- La complexité des systèmes étudiés ;
- L'existence de fortes interactions spécifiques par liaison hydrogène et des interactions dipôle-dipôle ;
- L'effet du cycle benzénique et de proximité ;
- Utilisation des mêmes paramètres d'interaction pour différents groupes fonctionnels étant donné que le modèle UNIFAC ne fait pas de distinction entre ACH et AC, CH<sub>2</sub>, CH et C, OH primaire, secondaire et tertiaire.

Les volumes molaires apparents des systèmes binaires étudiés ont été calculés à partir des mesures des densités dans un intervalle de température allant de 293,15 à 313,15 K et dans le domaine de molalité de paracétamol de 0 à 0,8 mol/kg. Les résultats obtenus sont positifs dans tout le domaine de molalité du paracétamol et à différentes températures, avec une séquence de réactivité : **Urée > Acide ascorbique > Acide benzoïque > acide gallique**

Ce résultat est en accord avec les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide.

Afin de confirmer l'existence de la liaison hydrogène intermoléculaire, nous avons procédé à une analyse par Infrarouge. Les spectres obtenus ont révélé la présence d'une bande intense et large entre 3500 et 3300  $\text{cm}^{-1}$ , qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison hydrogène intermoléculaire établit entre les différents groupements fonctionnels donneurs et accepteurs de proton.

En perspectives :

- Elaboration de cocristaux de principes actifs présentant différents effets thérapeutiques
- Détermination des diagrammes d'équilibre liquide-solide des cocristaux élaborés par calorimétrie différentielle à balayage .
- Evaluation de la solubilité avant et après élaboration du cocrystal .
- Modélisation par le modèle DISQUAC .

**ANNEXE**

## Paramètres d'interaction (Modèle UNIFAC version Lyngby)

✓ *Système : PCA + Acide Benzoïque et Acide Gallique*

<b>a(n,m)</b>						
<b>b(n,m)</b>	<b>ACH</b>	<b>AC</b>	<b>OH</b>	<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	<b>NH<sub>2</sub></b>	<b>COOH</b>
<b>c(n,m)</b>						
	0	0	712.6	87.64	72.6	537.4
<b>ACH</b>	0	0	-1.459	-0.4616	-0.4299	0
	0	0	9	6.691	0	0
	0	0	72.6	87.64	72.6	537.4
<b>AC</b>	0	0	-1.459	-0.6416	-0.4299	0
	0	0	9	6.691	0	0
	587.3	587.3	0	161	176.5	161
<b>OH</b>	-0.6787	-0.6787	0	0.7501	-0.1073	0.7501
	9	9	0	9	-1.016	9
	92.19	92.16	179.6	0	9999	230
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	0.6129	0.6129	-1.285	0	9999	0
	-8.963	-8.963	-4.007	0	9999	0
	902.7	902.7	-173.7	9999	0	0
<b>NH<sub>2</sub></b>	-5.763	-5.763	1.642	9999	0	0
	0	0	0	9999	0	0
	62.32	62.32	-92.21	-151.7	0	0
<b>COOH</b>	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0

✓ *Système : PCA + Acide Ascorbique*

a(n,m)										
b(n,m)	CH <sub>2</sub>	CH	C = C	ACH	AC	OH	CH <sub>3</sub> CO	NH	CHO	CO
c(n,m)										
<b>CH<sub>2</sub></b>	0	0	74.46	62.88	62.88	972.8	414	420.7	230.5	721.5
	0	0	-0.1834	-0.2493	-0.2493	0.2687	-0.5165	-2.256	-1.328	-1.47
	0	0	-0.3659	1.103	1.103	8.773	1.803	0	-2.476	0
<b>CH</b>	0	0	74.46	62.88	62.88	972.8	414	420.7	230.5	721.5
	0	0	-0.1834	-0.2493	-0.2493	0.2687	-0.5165	-2.256	-1.328	-1.47
	0	0	-0.3659	1.103	1.103	8.773	1.803	0	-2.476	0
<b>C = C</b>	-46.45	-46.45	0	35.07	35.07	633.5	575.5	243.8	321.6	320.4
	-0.1817	-0.1817	0	-0.8042	-0.8042	0	0	0	4.551	0
	-0.4888	-0.4888	0	0.3461	0.3461	0	0	0	0	0
<b>ACH</b>	-1.447	-1.447	-0.2772	0	0	712.6	87.64	72.6	82.86	215.1
	-0.5638	-0.5638	-0.7129	0	0	-1.459	-0.4616	-0.2499	0.6106	1.936
	-1.612	-1.612	-0.3407	0	0	9	6.691	0	-0.7392	0
<b>AC</b>	-1.447	-1.447	-0.2772	0	0	712.6	87.64	72.6	82.86	215.1
	-0.5638	-0.5638	-0.7129	0	0	-1.459	-0.4616	-0.2499	0.6106	1.936
	-1.612	-1.612	-0.3407	0	0	9	6.691	0	-0.7392	0
<b>OH</b>	637.5	637.5	794.7	587.3	587.3	0	161	176.5	227	-325.2
	-5.832	-5.832	0	-0.6787	-0.6787	0	0.7501	-0.1073	1.364	0
	-0.8703	-0.8703	0	9	9	0	9	-1.016		0
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	71.93	71.93	-144.3	92.19	92.19	179.6	0	9999	-48	76.1
	-0.796	-0.796	0	0.6123	0.6123	-1.285	0	9999	-0.5097	0.9203
	-2.916	-2.916	0	-8.963	-8.963	-4.007	0	9999	0	0
<b>NH</b>	346.5	346.5	454.9	902.7	902.7	-173.7	9999	0	9999	9999
	1.595	1.595	0	-5.763	-5.763	1.642	9999	0	9999	9999
	0	0	0	0	0	0	9999	0	9999	9999
<b>CHO</b>	369.6	369.6	-17.23	125.2	125.2	137.1	160.4	9999	0	-17.53
	-1.542	-1.542	-1.648	-1.093	-1.093	-1.642	0.5484	9999	0	-0.7122
	-3.228	-3.228	0	0.5898	0.5898	0	0	9999	0	0
<b>CO</b>	313.5	313.5	0	125.4	125.4	2553	-53.04	9999	220.4	0
	-4.065	-4.065	0	-3.133	-3.133	0	-0.627	9999	1.738	0
	0	0	0	0	0	0	0	9999	0	0

✓ *Système : PCA + Urée*



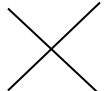
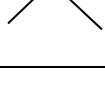
<b>a(n,m)</b>							
<b>b(n,m)</b>	<b>ACH</b>	<b>AC</b>	<b>OH</b>	<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	<b>NH</b>	<b>CHO</b>	<b>CO</b>
<b>c(n,m)</b>							
	0	0	712.6	87.64	72.6	82.86	215.1
<b>ACH</b>	0	0	-1.459	-0.4616	-0.2499	0.6106	1.936
	0	0	9	6.691	0	-0.7392	0
	0	0	712.6	87.64	72.6	82.86	215.1
<b>AC</b>	0	0	-1.459	-0.4616	-0.2499	0.6106	1.936
	0	0	9	6.691	0	-0.7392	0
	587.3	587.3	0	161	176.5	227	-325.2
<b>OH</b>	-0.6787	-0.6787	0	0.7501	-0.1073	1.364	0
	9	9	0	9	-1.016		0
	92.19	92.19	179.6	0	9999	-48	76.1
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	0.6123	0.6123	-1.285	0	9999	-0.5097	0.9203
	-8.963	-8.963	-4.007	0	9999	0	0
	902.7	902.7	-173.7	9999	0	9999	9999
<b>NH<sub>2</sub></b>	-5.763	-5.763	1.642	9999	0	9999	9999
	0	0	0	9999	0	9999	9999
	125.4	125.4	2553	-53.04	9999	220.4	0
<b>CO</b>	-3.133	-3.133	0	-0.627	9999	1.738	0
	0	0	0	0	9999	0	0

## Paramètres d'interaction (Modèle UNIFAC version Dortmund)

✓ *Système : PCA + Urée*

a(n,m)					
b(n,m)	ACH	ACOH	CH <sub>3</sub> CO	ACNH <sub>2</sub>	DMF
c(n,m)					
	0	1356	146.2	1044.7	69.541
<b>ACH</b>	0	-2.118	-1.237	-1.7112	1.881
	0	0	$0.4237 \times 10^{-2}$	0	0
	2340	0	145.2	542	401.88
<b>ACOH</b>	-5.043	0	-0.738	-6.792	0
	0	0	0	$0.1655 \times 10^{-1}$	0
	-57.53	-666.8	0	1732	-109.51
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	1.1212	1.918	0	-9.896	0.9689
	$0.3715 \times 10^{-2}$	0	0	0.0141	0
	154.39	-131.4	1460	0	
<b>ACNH<sub>2</sub></b>	1.2458	0.9399	-13.73	0	X
	0	$0.496 \times 10^{-2}$	$0.2917 \times 10^{-1}$	0	
	-4.2990		1955.5	650.7	0
<b>DMF</b>	-0.4298	X	-10	0	0
	0		$0.1139 \times 10^{-1}$	0	0

✓ *Système PCA + Acide Gallique et ou Benzoïque*

<b>a(n,m)</b>					
<b>b(n,m)</b>	<b>ACH</b>	<b>ACOH</b>	<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	<b>ACNH<sub>2</sub></b>	<b>COOH</b>
<b>c(n,m)</b>	<b>AC</b>				
	0	1356	146.2	1044.7	69.561
<b>ACH</b>	0	-2.118	-1.237	-1.7112	1.8881
<b>AC</b>	0	0	$0.4237 \times 10^{-2}$	0	0
	2340	0	145.2	542	401.88
<b>ACOH</b>	-5.043	0	-0.738	-6.792	0
	0	0	0	$0.1655 \times 10^{-1}$	0
	-57.53	-666.8	0	1732	-109.51
<b>CH<sub>3</sub>CO</b>	1.1212	1.918	0	-9.896	0.9689
	$0.3715 \times 10^{-2}$	0	0	$0.141 \times 10^{-1}$	0
	154.39	-131.4	1460	0	
<b>ACNH<sub>2</sub></b>	1.2458	0.9399	-13.73	0	
	0	$0.469 \times 10^{-2}$	$0.2917 \times 10^{-1}$	0	
	613.32	281.08	178.22		0
<b>COOH</b>	-1.595	0	-0.9168		0
	0	0	0		0

✓ *Système : PCA + Acide Ascorbique*

a(n,m)								
b(n,m)	CH <sub>2</sub>	C=C	ACH	OH	ACOH	CH <sub>3</sub> CO	ACNH <sub>2</sub>	COO
c(n,m)	CH	AC						
CH <sub>2</sub>	0	189.66	114.2	2770	1381	433.6	958.74	1312
CH	0	-0.2723	0.0933	-4.674	-0.9977	0.1473	-0.1484	-3.643
	0	0	0	0.1551×10 <sup>-2</sup>	0	0	0	0
	-95418	0	174.1	2649	1207	179.8	2800	399.8
C=C	0.06171	0	-0.5886	-6.508	-1.955	0.6991	-10.72	1.297
	0	0	0	0.4822×10 <sup>-2</sup>	0	0	0.399×10 <sup>-1</sup>	0
		-157.2	0	3972	1356	146.2	1044.7	-126.2
ACH		0.6166	0	-13.16	-2.118	-1.237	-1.7112	0.386
AC		0	0	0.01208	0	0.4237×10 <sup>-2</sup>	0	0
OH (p)	1606	1566	3049	0	83.91	-250	-111.4	4038
OH (s)	-4.746	-5.809	-12.77	0	-1.261	2.857	5916	-0.9346
OH (k)	0.4237×10 <sup>-2</sup>	0.5979×10 <sup>-2</sup>	0.9735×10 <sup>-2</sup>	0	0	-0.6022×10 <sup>-2</sup>	0.7126×10 <sup>-2</sup>	
	1987	191.6	2340	465.5	0	145.2	542	
ACOH	-4.615	0.4936	-5.043	-1.841	0	-0.738	-6.792	X
	0	0	0	0	0	0	0.1655×10 <sup>-1</sup>	
	199	91.811	-57.53	653.5	-666.8	0	1732	64.210
CH <sub>3</sub> CO	0.8709	-0.7171	1.1212	-1.412	1.918	0	-9.896	0
	0	0	0.3715×10 <sup>-2</sup>	0.954×10 <sup>-3</sup>	0	0	0.141×10 <sup>-1</sup>	0
	2257.3	3982	154.39	1325	-131.4	1460	0	
ACNH <sub>2</sub>	-5.6676	-19.72	1.2458	-6.263	0.9399	-13.73	0	X
	0	0.2783×10 <sup>-1</sup>	0	0.007584	0.469×10 <sup>-2</sup>	0.2917×10 <sup>-1</sup>	0	
	-314.6	698.5	670.8	703.4		-148.3		0
COO	1.287	-2.159	-1.807	-1.383		0		0
	0	0	0	0		0		0