



HAL
open science

Recherche de l'identification de la nature des cristaux de paracétamol en forme de bâtonnets cristallisés sous cavitation ultrasonore

Stéphane Labouret, Denis Mangin

► To cite this version:

Stéphane Labouret, Denis Mangin. Recherche de l'identification de la nature des cristaux de paracétamol en forme de bâtonnets cristallisés sous cavitation ultrasonore. JSUP5, 5ème Journées Sonochimie Ultrasons et Procédés, May 2019, Avignon, France. . hal-04929676

HAL Id: hal-04929676

<https://hal.science/hal-04929676v1>

Submitted on 4 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Introduction

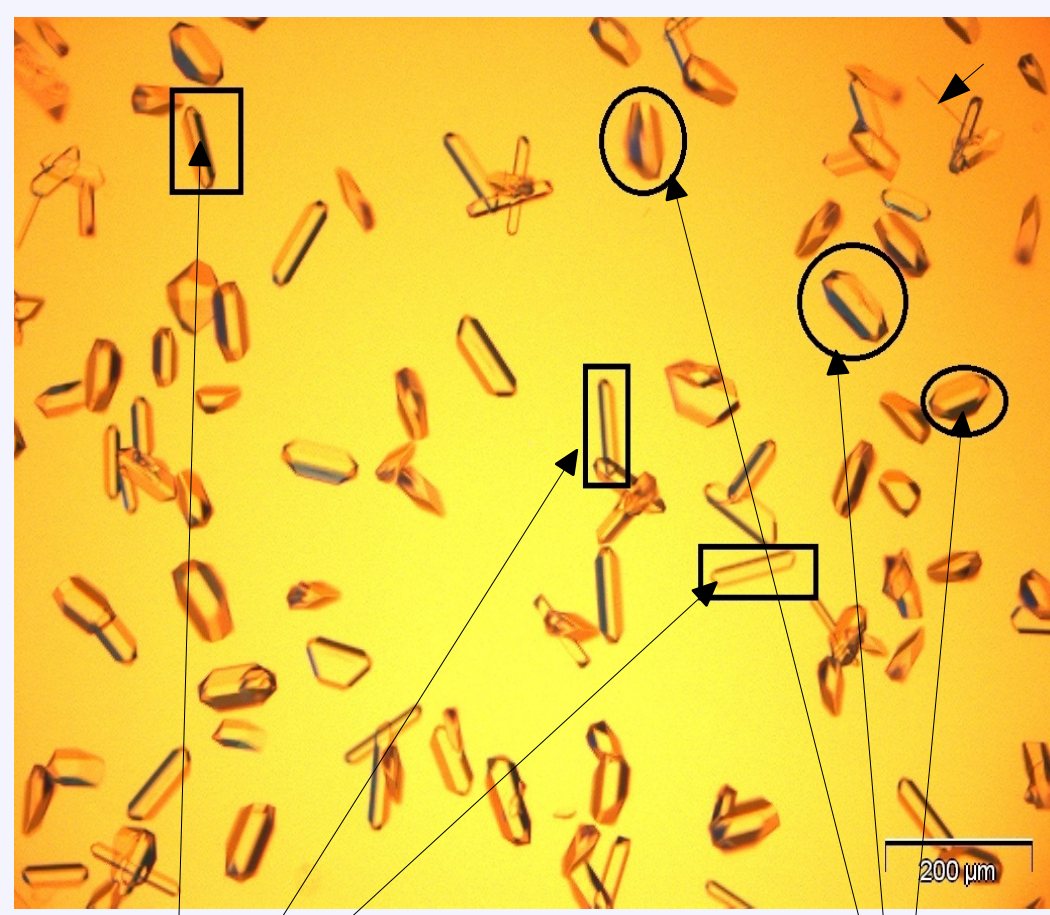
Le paracétamol a plusieurs polymorphes :

- la forme I, stable, maille monoclinique ;
- la forme II, moins stable, maille orthorhombique ;
- la forme III peu stable existe aussi ;

La forme II serait la plus intéressante pour un usage thérapeutique en raison de ses propriétés mécaniques qui permettent sa compression sans additifs et parce que sa vitesse de dissolution plus grande augmente sa biodisponibilité.

Banghu *et al.* observent que la cristallisation en présence de cavitation ultrasonore modifie les proportions des nombres de cristaux rhomboédrique et des cristaux dont les contours se présentent comme des bâtonnet et des aiguilles. Les résultats de leurs expériences sont rappelés dans le cartouche bleu ci-dessous.

En se référant aux cristaux obtenus par refroidissement dans l'eau (Sudha *et al.*), ils attribuent la forme I aux rhomboèdres, la forme II aux bâtonnets et la forme III aux aiguilles.



bâtonnets rhomboèdres

La distinction entre cristaux arrondis et bâtonnets est faite à partir du rapport longueur/largeur : proche de 1 pour les cristaux arrondis et plus pour les bâtonnets, la valeur limite du rapport séparant les deux types de cristaux n'est pas précisée.

Les analyses, par spectroscopie infra-rouge, par calorimétrie différentielle à balayage et par diffraction des rayons X, des poudres obtenues n'ont cependant pas permis de détecter la présence de forme II. Les auteurs pensent que sa proportion massique est en dessous du seuil de détection de ces méthodes.

En reprenant strictement ou légèrement modifiées les conditions expérimentales des expériences faites par Banghu *et al.* et en laissant l'opérateur trier les cristaux selon leurs contours, nous avons retrouvé les proportions en nombres des différents cristaux avec des valeurs similaires à celles de ces auteurs (cartouche verte).

L'analyse par calorimétrie différentielle à balayage et diffraction des rayons X n'a pas non plus permis la détection de cristaux de paracétamol de forme II (maille orthorhombique).

Nous présentons d'abord les distributions du rapport longueur sur largeur pour rechercher sa valeur limite entre rhomboèdre et bâtonnet ; puis nous décrivons les expériences en cours de réalisation pour permettre d'analyser par diffraction des rayons X des cristaux ayant crû à partir d'un bâtonnet dans une solution sursaturée progressivement refroidie (protocole décrit dans le cartouche rouge).

Rappels des résultats de Banghu *et al.*

Les ultrasons sont produits par un élément vibrant placé sous un réacteur cylindrique à double paroi, pour différentes fréquences. Les puissances ont été déterminées par calorimétrie.

Préparation des solutions :

- 200 g d'eau maintenue à 5°C dans le réacteur à double paroi,
- 30 g de solution éthanol paracétamol, 30% (9g), de paracétamol en masse, soit 2,24 mol/L préparée à 65°C. Après mélange la concentration est 0,265 mol/L

Opérations expérimentales :

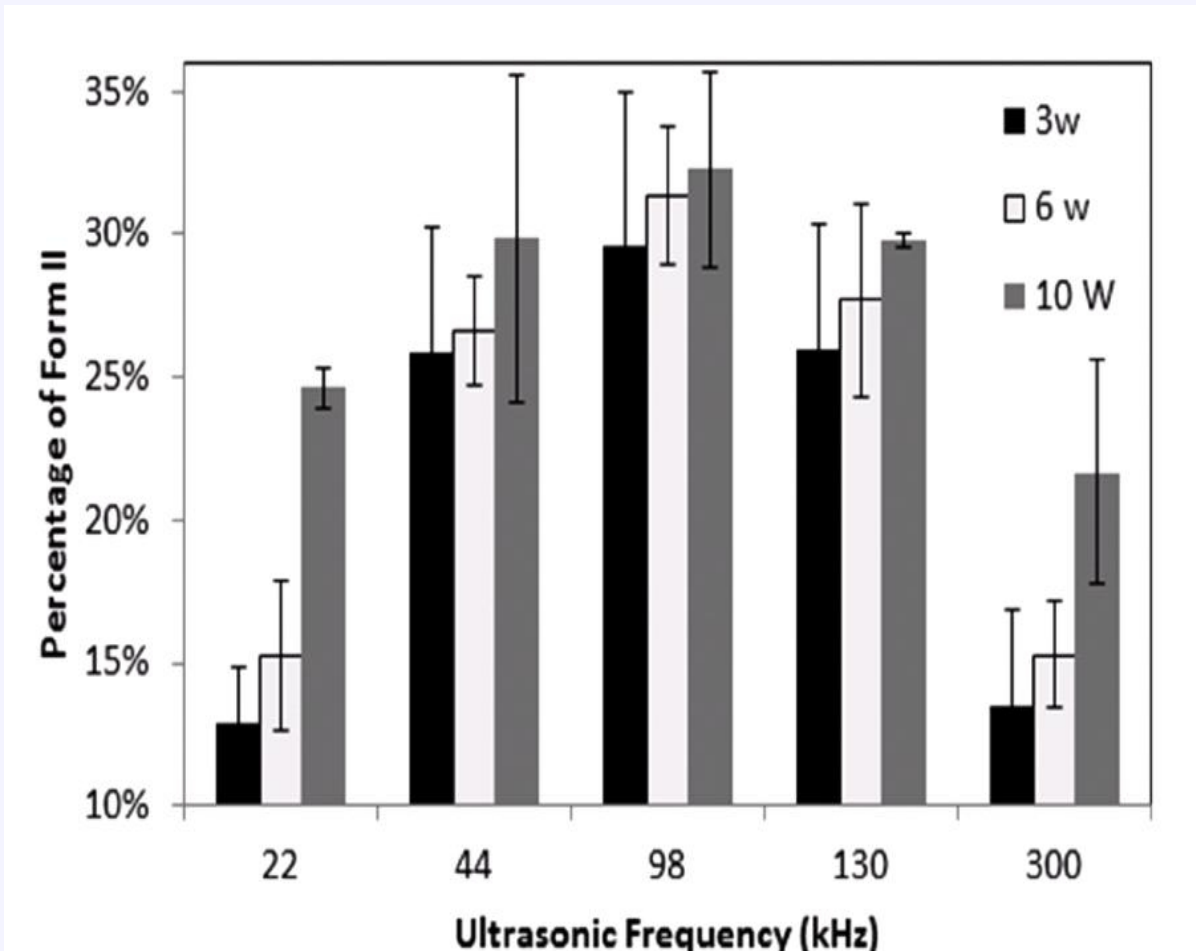
- Mélange de la solution de paracétamol (65°C) dans l'eau (5°C), sous agitation à 800 tour/min pendant 180 s.
- Récupération des cristaux par filtration, puis séchage en étuve.

Analyse :

- Prise de photographies au microscope optique
- Analyse des faciès selon leur rapport longueur / largeur à l'aide d'un logiciel.

Résultats, figure ci-contre :

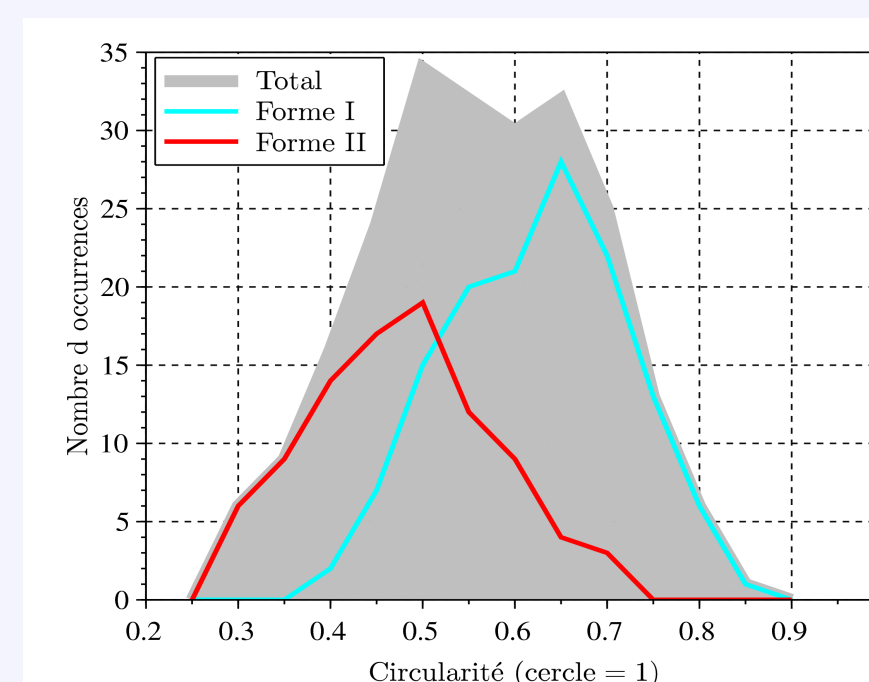
Pourcentages de cristaux de forme II, pour différentes fréquences et puissances. Un maximum de 32% de forme II à 98 kHz [Banghu].



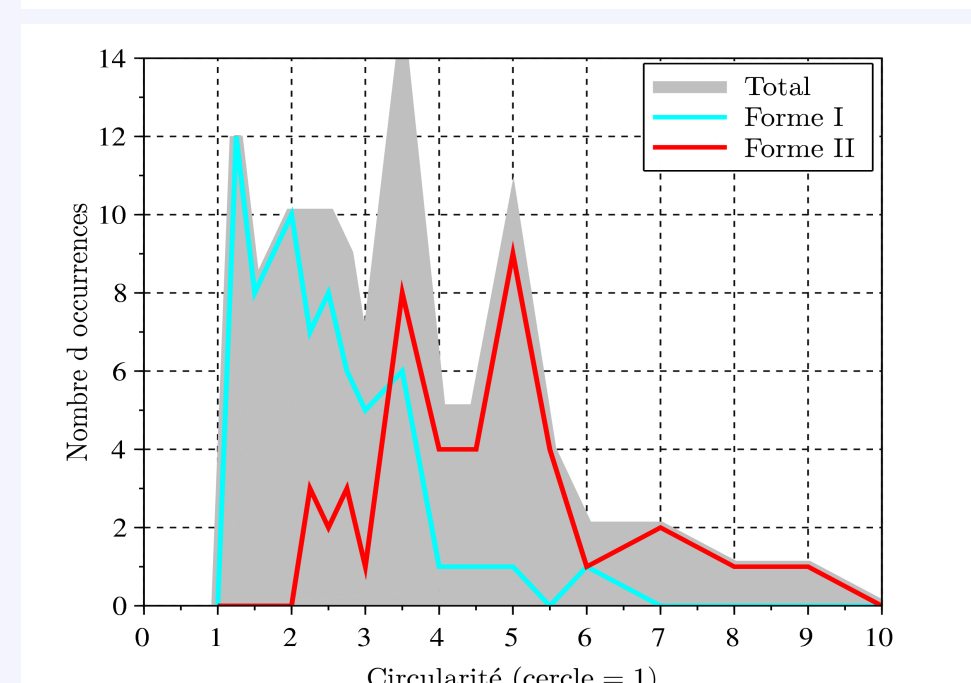
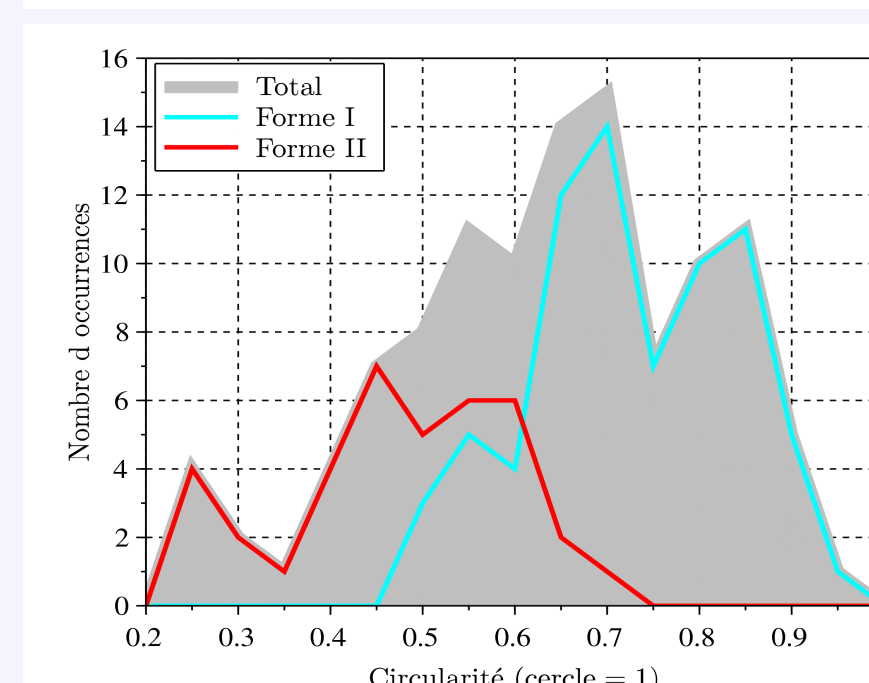
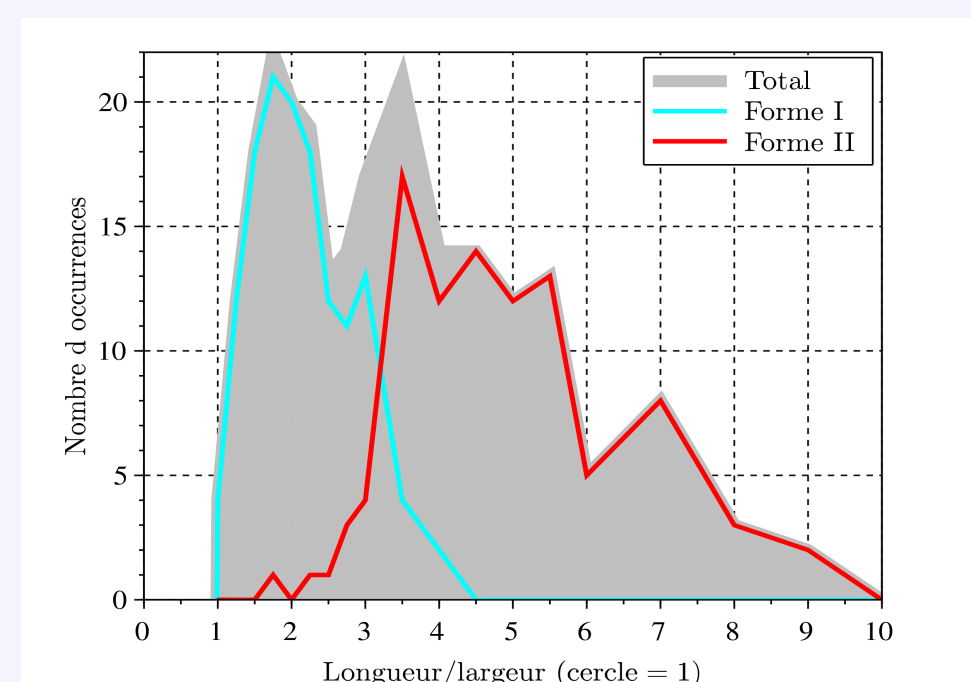
Distributions du rapport longueur / largeur et de la circularité* des cristaux

Les distributions obtenues lors de 2 expériences pour les rapport longueur / largeur et pour la circularité des cristaux montrent que l'opérateur n'est pas capable de distinguer strictement deux types de cristaux car ce critère ne permet pas de distinguer clairement deux populations.

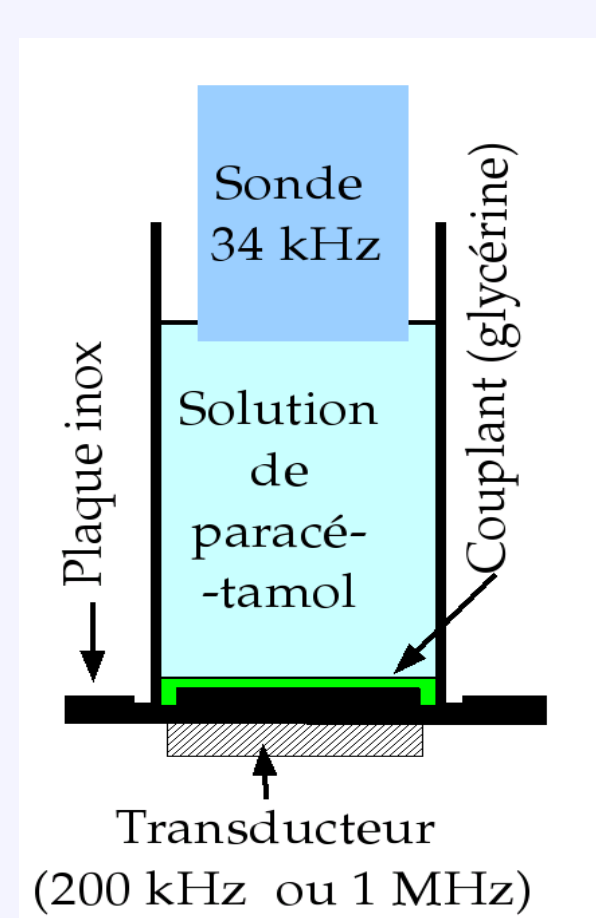
Distribution du rapports longueur / largeur



Distribution de la circularité des cristaux



*La circularité est définie par : $(2\pi \text{ surface} / \text{périmètre})$ et vaut 1 pour un contour de cristal parfaitement circulaire.



L'analyse par diffraction des rayons X des poudres est plus simple à celle d'un seul cristal en raison du risque de directions privilégiées. Cependant, un seul cristal bâtonnet est trop petit pour obtenir une quantité de poudre adéquate pour une analyse peu bruitée ; et trier les cristaux bâtonnets en grand nombre ne paraît pas réalisable à court terme. La solution retenue consiste en la récupération d'un cristal bâtonnet pour le faire croître doucement dans une solution sursaturée de manière à ce que le cristal final conserve la structure cristalline du bâtonnet initial.

Cristallisation sous ultrasons

Filtration et séchage de la poudre

Récupération sous binoculaire d'un cristal parmi les cristaux éparpillés sur une plaque de verre à l'aide d'un fil de soie attaché à des platines de déplacement*.
Le cristal adhère au fil, un soucis est de le décoller.
(* il paraît que c'est plus facile de manipuler le fil à la main).

Le cristal est versé dans un flacon avec une solution de paracétamol-eau (entre 2,5 g/l et 5 g/l) sous-saturée du fait d'une température suffisamment élevée, pour éviter la germination d'autres cristaux.

Le flacon est placé dans le logement d'une cellule thermostatée sur la platine d'un microscope ; la solution est refroidie sans attendre jusqu'à saturation, et le cristal est recherché pour être observé en continu

La solution est alors refroidie lentement pour faire croître le cristal en conservant sa structure initiale.

Le cristal sera récupéré, séché, broyé, puis la poudre analysée par diffraction des rayons X.

Conclusion : l'issue de l'expérience reste incertaine de par les difficultés de mise en oeuvre et sa lenteur. A ce jour, on sait récupérer un rhomboèdre et le faire croître. La concentration adéquate de la solution reste à déterminer. L'identification de la forme II rendrait pertinent la recherche des mécanismes qui sont responsables de sa formation.

Références

- [Banghu] S. K. Banghu, M. Ashokkumar, J. Lee : Ultrasound assisted crystallisation of paracetamol, crystal size distribution and polymorph control ; Cryst. Growth Des. 16, 1934-1941 (2016)
- [Sudha] C. Sudha, K. Vrinivasan, Nucleation control and separation of paracetamol polymorph through swift cooling crystallisation process., Journal of Crystal Growth, 401, 248-251 (2014)

Remerciements à Dalila Bakour, stagiaire de Master 1 chimie, catalyse à l'université Lyon 1 qui réalise actuellement les expériences.