

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des Matériaux

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Présenté et soutenu par

KADID Asma et LOUNES Yasmine

11 Novembre 2020

Thème

Formulation d'une pommade à base de menthol naturel cristallisé

Devant le jury composé de :

IREKTI Amar	Maître de conférences B - FS-UMBB	Président
BOUZID Mohammed	Maître de conférences A - FS-UMBB	Promoteur
DJADI Amina	Attachée de recherche CRAPC	Co- promotrice
HAMIDOUCHE Fahim	Maître de conférences - FS-UMBB	Examineur

Remerciements

Nous remercions **Dieu** Le Tout Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et d'éditer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mr **BOUZID Mohamed, professeur de l'université de Boumerdes**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous voudrions également remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que **Mr HAMIDOUCHE ; Mr IREKTI, A** responsable de spécialité chimie des matériaux et le personnel et les enseignants du département de chimie de la faculté des sciences de l'université de Boumerdes.

Nos profonds remerciements vont à notre encadreur au centre de recherche CRAPC. Mme **DJADI Amina** qui a accepté d'encadrer nos travaux.

Nos remerciements vont également à Mr **BOUDA**, directeur de laboratoire galénique de CRD Saidal, de nous avoir ouvert son laboratoire et de nous m'avoir ainsi donné la possibilité de réaliser ce travail.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenu de près ou de loin. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents mon père rabi yerahmou et ma mère qui m'ont offert leur amour et leur soutien et qui n'ont cessé de m'encourager et m'enseigner persévérance durant toute mes années d'études.

Ma très chère sœur : Meriem

Mes très chères cousines : Soumia , Khadidja , Zahra , Rym .

La famille Kadid et Khalfi .

Dédicace

*Tout d'abord je me remercie ALLAH de m'avoir donner la
force d'accomplir ce travail, je dédie premièrement mes
chères parents pour leur amour, leurs soutien, leur
encouragement et leur sacrifice rien n'aurait été possible sans
eux, que dieu me les garde en très bonne santé*

A mes sœurs Dalila, Nadia, Radia, Amina, Sara

A mes frère Samir, Amine, Bilal

A ma grande mère Dahbia

A mes nièces Lina, Khadija, Hadjer

A ma cousine Rihabe

A toutes mes amies



Sommaire

Sommaire

Listes de figure	I
Résumé	II
Introduction générale	01

Chapitre 1 : Partie bibliographique

Introduction.....	03
I. Généralité sur le menthol.....	04
I.1. Les huiles essentielles.....	04
I.1.1. La menthe poivrée.....	04
I.1.2. Composition chimique de de l'huile essentielle de Mentha.....	05
I.2. Propriétés chimiques du menthol	06
I.2.1.réactivités chimiques.....	07
I.3. Méthodes d'extraction de menthol.....	09
I.3.1. Hydro distillation.....	09
I.3.2. Extraction par micro-ondes.....	09
I.4. La biosynthèse du menthol.....	10
I.5.Propriétés.....	12
I.5.1. Propriétés biologiques	12
I.6. Les effets du menthol naturel	12
I.6.1. Les effets rafraîchissants du menthol.....	12
I.6.2. Effet analgésique.....	12
I.6.3. Activité antibactérienne	12
I.6.4. Activité anti-inflammatoire.....	13
I.6.5.Effets antitussifs	13

I.6.6.Effets sur le système respiratoire.....	13
I.7.Domaine d'application de menthol	14
I.7.1.Application en médecine	14
I.7.2.Application en pharmacie.....	14
I.7.3.Application en cosmétique	14
I.7.4.Application en agroalimentaire.....	14
II. La pommade.....	15
II .1. Définitions.....	15
II .2. Classification des pommades.....	15
II .2.1. Pommades hydrophobes.....	15
II .2.2. Pommades absorbant l'eau.....	15
II .2.3. Pommades hydrophiles.....	16
II.3. Formulation d'une pommade	16
Conclusion.....	21

Chapitre II : Matériels et méthodes

Introduction	22
I. Matériels.....	22
II. Méthodes de caractérisation.....	22
II.1. Spectroscopie ultraviolet-visible.....	22
II.2. Spectroscopie infra- rouge à transformée de Fourier (FTIR).....	24
II.3. Résonance magnétique nucléaire (RMN).....	25
II.3.1. Caractérisation par RMN C ¹³	27
II.3.2. Caractérisation par RMN H ¹	27
II.4. La spectrométrie de masse.....	27
II.5. L'analyse thermogravimétrique (ATG).....	28
II.6. Analyse thermodifférentielle (ATD).....	29

II.7. Analyse thermique : Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	31
II.8. Diffraction de rayons X	32
Conclusion.....	33

Chapitre 3 : Résultats et discussions

Introduction.....	34
I. Etudes physico chimiques du menthol naturel.....	35
I.1. Spectrophotométrie UV-Visible.....	35
I.2. Spectre infrarouge.....	35
I.3. Spectre RMN H^1	36
I.4. Spectre RMN C^{13}	37
I.5. Spectre de masse de menthol naturel pur.....	38
I.6. Analyse thermogravimétrique ATG.....	38
I.7. La courbe DTG.....	39
I.8. calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	39
I.10. Spectre DRX de menthol.....	40
II. Formulation de la pommade Décongestionnant, anti-inflammatoire	41
Conclusion.....	45
Références bibliographiques	46

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1. Les cristaux du menthol.....	03
Figure I.2 . Mentha x piperata (menthe poivrée).....	05
Figure I.3. Structure chimique des principaux constituants de l'huile de menthe de différentes espèces	06
Figure I.4. Animation d'une représentation en 3D de la molécule de menthol.....	07
Figure I.5 Les quatre paires d'isomères optiques de menthol.....	07
Figure I.6. Quelques réactions sur le menthol.....	08
Figure I.7. Procédé d'extraction des huiles essentielles par entraînement à la vapeur.....	09
Figure :I.8 Schéma du procédé d'extraction sans solvant assistée par micro-onde.....	10
Figure I.9. Voie et organisation subcellulaire de la biosynthèse du (-) –menthol.....	11
Figure I.10. La vaseline	18
Figure I.11 : huile de serpolet.....	18
Figure I.12 : huile de noix de muscade	19
Figure I.13 : huile de thym.....	19
Figure I.14 : camphre.	20
Figure I.15 : huile de térébenthine.	21

Chapitre II

Figure II.1 Schéma de principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-vis.....	22
Figure II.2 Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier.....	25
Figure II.3 Schéma de principe d'un spectromètre RMN.....	26
FigureII.4 structure d'un spectromètre de masse	28
Figure II.5 : Schéma du montage utilisé en ATG avec balance du type setaram.....	29
Figure II.6 Schéma du principe utilisé en ATD.....	30
Figure II.7 Schéma du montage utilisé en DSC.....	31
Figure II.8 Schéma d'un diffractomètre à compteur.....	32

Chapitre III

Figure III.1 . organigramme expérimentale.....	34
--	----

Figure III.2 Spectre UV-Visible de menthol pur.	35
Figure III.3. . Spectre FTIER de menthol pur	36
Figure III.4. Spectre RMN C13 de menthol pur.....	37
Figure III.5 Spectre RMN H1de menthol pur.....	38
Figure III.6. Spectre de masse de menthol pur.....	39
Figure III.7 Spectre ATG de menthol pur	40
Figure III. 8. Spectre DTG de menthol pur.	40
Figure III.9. Spectre DSC de menthol pur	41
DRX diffractogramme de menthol pur.....	42

RESUME

Le but de notre travail est la formulation d'une pommade anti-inflammatoire à partir du menthol naturel. L'obtention de cristaux se fait par différents modes d'extraction :

- la distillation à la vapeur (Hydro distillation,
- L'extraction par micro-ondes.

La technique retenue étant l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau (hydro distillation, couramment employé en pharmacologie. Les cristaux de menthol obtenus sont caractérisés par les techniques d'analyses physicochimiques: UV, IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , SDM, ATG, DSC et la DRX en collaboration avec le CRAPC.

L'essai de formulation de la pommade anti inflammatoire est effectué en collaboration avec la le CRD de la société SAIDAL.

ABSTRACT

The goal of our work is the formulation of an anti-inflammatory ointment from natural menthol. The crystals are obtained by different extraction methods:

- Steam distillation (Hydro distillation,
- Microwave extraction.

The technique used is extraction by entrainment with water vapor (hydro distillation, commonly used in pharmacology). The menthol crystals obtained are characterized by physicochemical analysis techniques: UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, SDM, ATG, DSC and DRX in collaboration with CRAPC.

The formulation test for the anti-inflammatory ointment is carried out in collaboration with the CRD of the company SAIDAL.

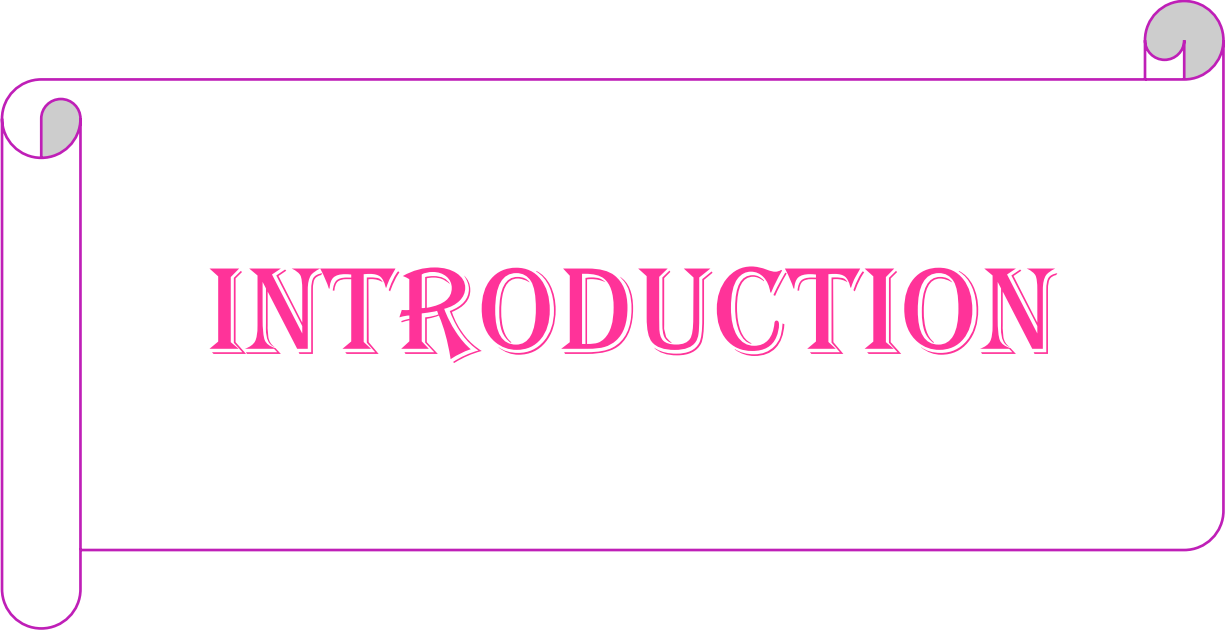
ملخص

الهدف من عملنا هو صياغة مرهم مضاد للالتهابات من المنشول الطبيعي. يتم الحصول على البلورات بطرق استخلاص مختلفة:

- التقطير بالبخر (التقطير المائي ،
- شفت الميكروويف.

التقنية المستخدمة هي الاستخلاص بالحبس مع بخار الماء (التقطير المائي ، شائع الاستخدام في علم الأدوية. تتميز بلورات المنشول التي تم DRX و DSC و ATG و SDM ، ^{13}C NMR ، ^1H NMR ، IR ، UV الحصول عليها بتقنيات التحليل الفيزيائي الكيميائي: بالتعاون مع مركز البحث العلمي والتقني في التحليل الفيزيائي الكيميائي

. يتم إجراء اختبار صياغة المرهم المضاد للالتهابات بالتعاون مع من شركة صيدال



INTRODUCTION

Introduction générale

Le menthol est le principal composant des huiles essentielles de menthe, de maïs et de menthe poivrée. Il peut être extrait de plantes ou produit de manière synthétique. C'est une substance cristalline blanche ou incolore, floconneuse. Il est solide à température ambiante. Il a une odeur et un goût de menthe poivrée. C'est l'une des substances aromatisantes. Le menthol est un produit largement utilisé en pharmacologie, chimie, cosmétique, détergents, agroalimentaire...

Le L-menthol naturel est obtenu par congélation de l'huile essentielle. Les cristaux résultants de L-menthol sont ensuite séparés par filtration. L'huile surnageante est appelée huile de menthe dé-mentholée (DMO).

Les impuretés dans les cristaux proviennent de l'huile essentielle et donnent généralement un arôme de menthe poivrée au L-menthol cristallisé. **Le DMO**, riche en L-menthone (~ 28%) et en l-menthol, peut être traité ultérieurement pour donner du L-menthol naturel

Parmi les nombreuses méthodes de synthèse d'un menthol optiquement inactif, la plus répandue concerne l'hydrogénation catalytique du thymol (obtenu à partir de sources naturelles ou synthétisé à partir de m-crésol ou d'acide crésylique). La difficulté dans la synthèse du (-) - menthol vient du fait que le menthol contient trois atomes de carbone asymétriques, et il y a donc huit stéréoisomères, désignés par (-) - et (+) - menthol, (-) - et (+) - isomenthol, (-) - et (+) - néomenthol, et (-) - et (+) - néoisomenthol. Pour obtenir un produit répondant aux exigences USP, il est nécessaire de séparer (-) - menthol à partir de ses stéréoisomères, pour lesquels une cristallisation fractionnée, une distillation sous pression réduite ou une estérification peuvent être utilisées.

Parmi les huit isomères, le seul ayant une importance commerciale significative est **le (1R, 3R, 4S) - (-) - menthol**, généralement appelé l-menthol. C'est le plus commun dans la nature et a le meilleur caractère organoleptique des huit. Il a le seuil de refroidissement le plus bas et la sensation de refroidissement la plus forte. Il a un bon profil de goût propre, frais et mentholé avec une faible contribution des composants moisis et amers qui gâtent le profil de nombreux autres isomères. Le menthol racémique, connu sous le nom de (+, -) - menthol

ou d, l-menthol , est utilisé dans le commerce, mais surtout comme substitut bon marché du l-menthol optiquement pur, en particulier lorsque le prix de ce dernier est élevé./ L-Menthol /

Le menthol est un additif alimentaire autorisé pour l'addition directe aux aliments destinés à la consommation humaine en tant que substance aromatisante synthétique et adjuvant conformément aux conditions suivantes:

- a) ils sont utilisés dans la quantité minimale requise pour produire l'effet escompté, et autrement conformément à tous les principes de bonnes pratiques de fabrication, et
- b) ils consistent en un ou plusieurs des éléments suivants, utilisés seuls ou en combinaison avec des substances aromatisantes et des adjuvants généralement reconnus comme sûrs dans les aliments, approuvés au préalable pour une telle utilisation ou réglementés par une section appropriée dans cette partie.

Notre mémoire s'articule autour de trois chapitres :

Dans un premier élan, nous avons effectué une recherche bibliographique autour du menthol. La littérature rapporte effectivement les études théoriques et pratiques de cette gamme de molécules notamment en pharmaco chimie depuis les temps mémoriaux.

Le deuxième élan présente quelques techniques physicochimiques d'analyse comme la RMN, L'infrarouge, la spectrométrie de masse, la thermogravimétrie...

Dans le troisième chapitre nous présentons l'interprétation des spectres d'analyse de la molécule active et la formulation de la pommade.

La conclusion résume l'approche et les résultats obtenus.



CHAPITRE I :

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<Introduction

Le menthol a été découvert au Japon, il y a plus de 2 000 ans. Il n'a été isolé pour la première fois, qu'en 1771 par **Gaebius** [1].

Le menthol est un composé naturel. L'extrait est obtenu par distillation de la *Mentha Piperata* et *Mentha Arvensis*. Lors de la digestion, il est métabolisé par le foie. Puis éliminé par les reins. Ses effets en physiologie humaine sont nombreux :

- sensation de froid lors de son exposition à la peau
- sensation de fraîcheur lors de son inhalation
- goût caractéristique,
- diminution des spasmes coliques lors de l'injection intra-murale au cours de coloscopies.

Vue ses caractéristiques le menthol est utilisé comme :

- décongestionnant nasal
- antitussif
- antispasmodique dans le syndrome de l'intestin irritable

Les cristaux de menthe ou de menthol sont obtenus par le processus physique de cristallisation à froid de l'huile essentielle de menthe.



Figure I.1 : Les cristaux du menthol.

I. Généralités sur le menthol

I.1. Les huiles essentielles

Les définitions suivantes proviennent des pharmacopées françaises et européennes, des normes AFNOR et ISO, ainsi que de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et du code de la santé publique.

Huile essentielle

« L'huile essentielle est une drogue porteuse d'une senteur, généralement de composition complexe,

obtenu à partir de la matière végétale par plusieurs approches techniques :

- par entraînement à la vapeur (le plus fréquent).
- par distillation sèche.
- Soit par procédé mécanique approprié sans chauffage des agrumes (uniquement pour le genre Citrus).

La matière première végétale utilisée peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, pulvérisée, à l'exception des fruits du genre Citrus qui sont traités à l'état frais.

L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition de la drogue. ». [2].

I.1.1. La menthe poivrée

La menthe poivrée est la variété de menthe la plus répandue. En France elle est cultivée dans l'Essonne et le Maine et Loire, notamment pour l'industrie pharmaceutique. On la trouve généralement sur des terrains humides et frais, de nature argileuse et calcaire.

La menthe poivrée est une plante hybride issue du croisement de la menthe aquatique (*mentha aquatica*) et la menthe verte (*mentha spicata*), d'où le "X" présent dans sa dénomination latine. Elle est appelée également menthe sauvage ou encore menthe Anglaise.

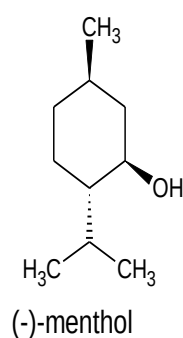
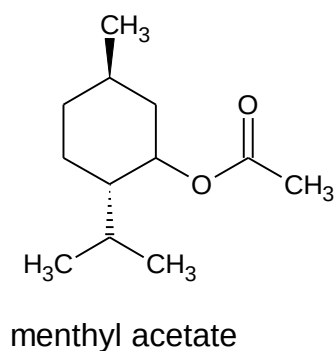
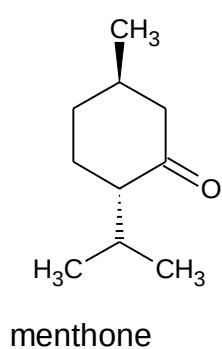


Figure I.2 : *Mentha* x piperata (menthe poivrée).

I.1.2 Composition chimique de l'huile essentielle de Menthe :

Différentes espèces de Menthe présentent des propriétés aromatisantes différentes selon la teneur en huile essentielle et sa composition. Le polymorphisme est relatif à l'écosystème :

- La température.
- L'ensoleillement.
- l'humidité relative [3].



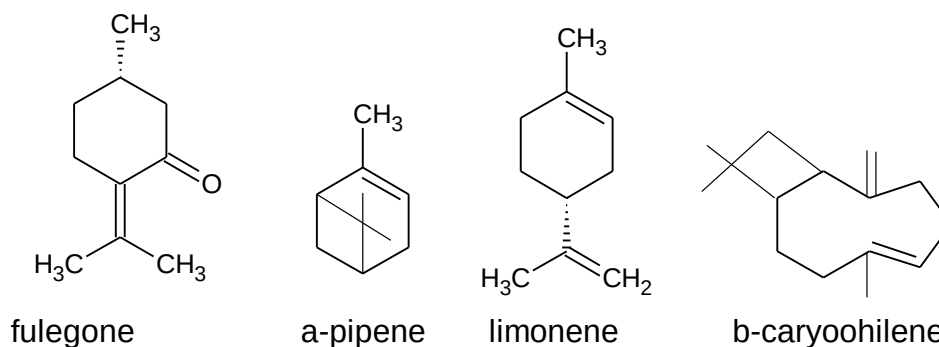


Figure I.3 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile de menthe.

I.2. propriétés chimiques du menthol

Menthol, également appelé camphre à la menthe poivrée, alcool terpénique avec une forte senteur et un goût mentholés rafraîchissants. C'est un composé organique obtenu par :

- synthèse organique pur.
- extraction à partir de l'huile essentielle de menthe poivrée (entre 45 à 60% de menthol).

Le menthol de formule chimique brute : $C_{10}H_{20}O$.

De masse molaire : $M=156,27\text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

T de fusion : 35-33-31 °C, (–) –isomère.

T d'ébullition : 212 °C (485 K).

Masse volumique : 0,890 g/cm³, solide.

Point d'éclair : 93 °C.

Le menthol est un terpène cyclique d'alcool.

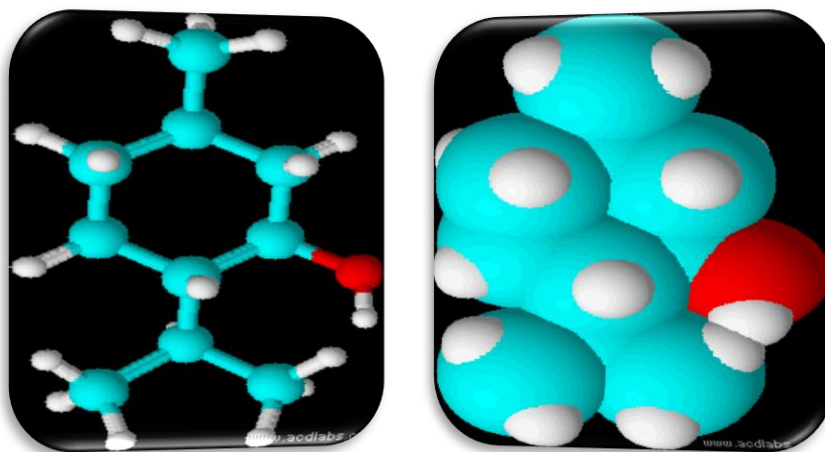


Figure I.4 représentation en 3D de la molécule de menthol
Stéréochimie de la molécule de menthol

Le menthol a trois atomes de carbone asymétriques dans son cyclohexane, et se présente donc sous la forme de quatre paires de isomères optiques ; (-) - et (+) - menthol, (-) - et (+) - néomenthol, (-) - et (+) - isomenthol et (-) - et (+) - néoisomenthol, comme illustré sur la figure I.5.

(-) - Le menthol est l'isomère le plus répandu dans la nature [4].

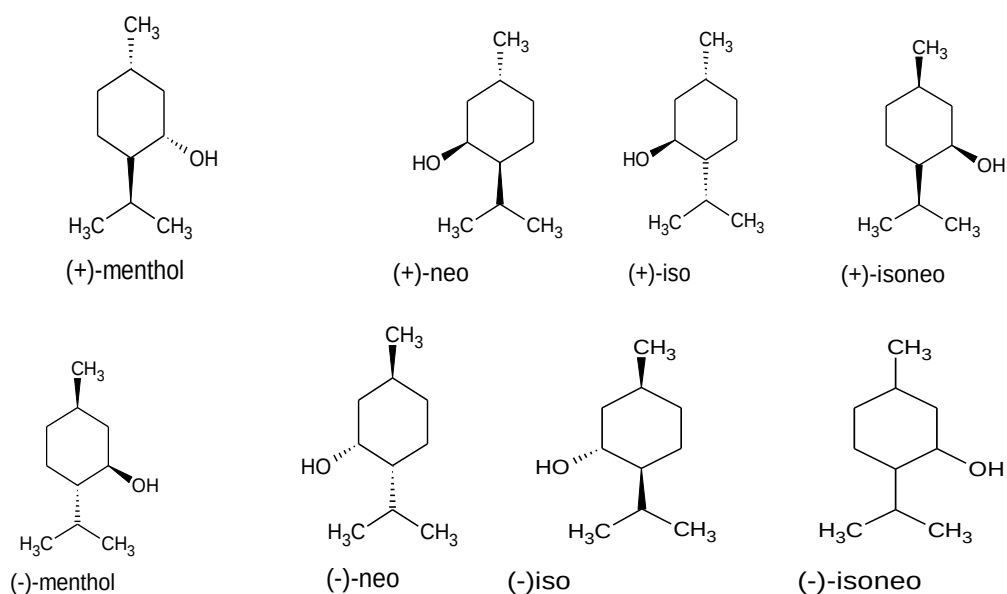


Figure I.5 : Les quatre paires d'isomères optiques de menthol.

I.2.1. réactivités chimiques

Le menthol réagit souvent de la même façon qu'un alcool secondaire normal. Il est oxydé en menthone en réduisant des agents tels que l'acide chromique, bien que dans certaines

conditions l'oxydation puisse aller plus loin et casser le cycle. Le menthol est facilement déshydraté pour donner principalement le 3-menthène, par l'action de 2 % d'acide sulfurique. Le traitement au PCl_5 donne du chlorure de menthyle [5].

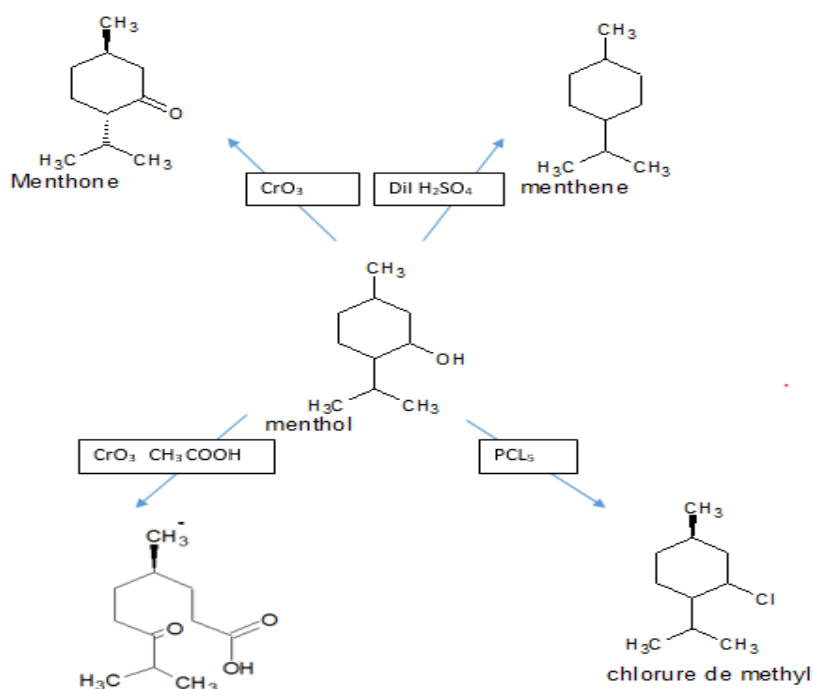


Figure I.6 Quelques réactions sur le menthol.

I.3.Méthodes d'extraction de menthol

I.3.1. Hydro distillation

La matière botanique est déposée dans un alambic. Et la vapeur d'eau est utilisée directement pour le drainage. Sinon on peut également utiliser une deuxième approche d'extraction des molécules de menthol : par trempage de la matière botanique dans du l'eau par distillation [6].

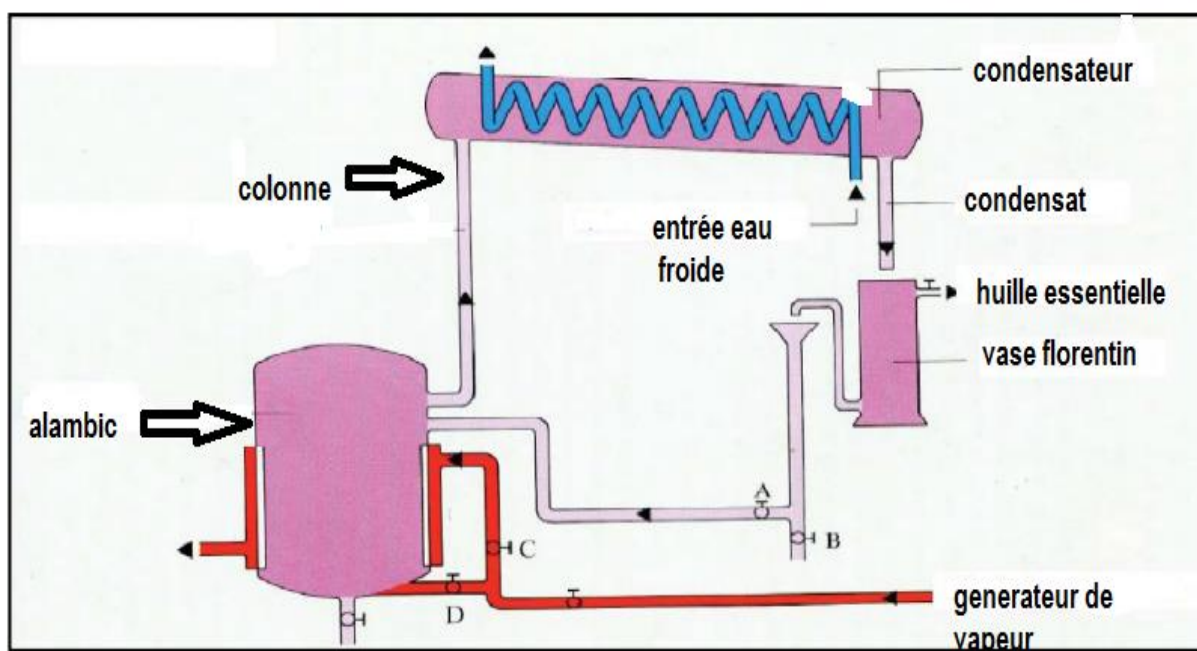


Figure I.7 Procédé d'extraction des huiles essentielles par entraînement à la vapeur.

I.3.2. Extraction par micro-ondes

Après avoir préparé la matière végétale, dans un ballon d'un litre, le ballon est placé dans un four micro-ondes. En soumettant les micro-ondes, la matière végétale organique libère ses huiles essentielles évaporables [7].

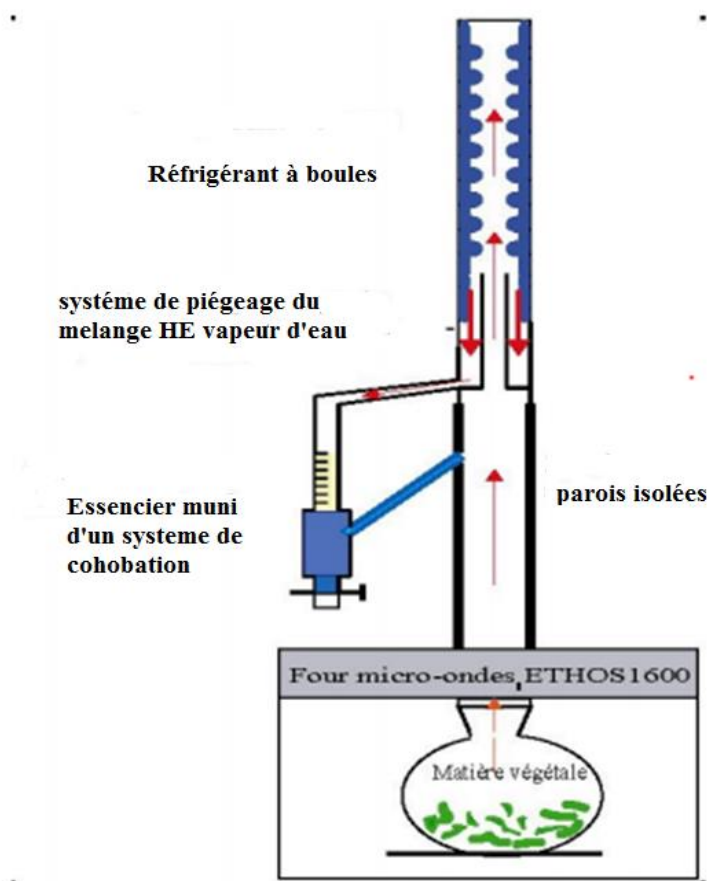


Figure I.8 : Schéma du procédé d'extraction sans solvant par micro-onde. [8]

I.4. La biosynthèse du (-) –menthol

Le menthol occupe une place de choix dans les applications industrielles.

La voie de production du menthol par voie biotechnologique est complexe. Elle nécessite des enzymes spécifiques.

Utiliser usuellement comme catalyseur dans la biosynthèse dans la famille des terpènes.

La biosynthèse du (-) -menthol à partir du métabolisme primaire nécessite huit étapes enzymatiques et implique la formation et la cyclisation subséquente du diphosphate de géranyle précurseur universel du mono terpène en l'oléfine mère (-) - (4 S) - le limonène comme première réaction engagée de la séquence. Près l'hydroxylation en C3, une série de quatre transformations redox et une isomérisation se produisent dans un schéma général

« Oxydation allylique - réduction conjuguée » qui installe trois centres chiraux sur le cycle cyclohexanoïde substitué pour donner (-) - (1 R, 3 R, 4 S) -menthol. [9].

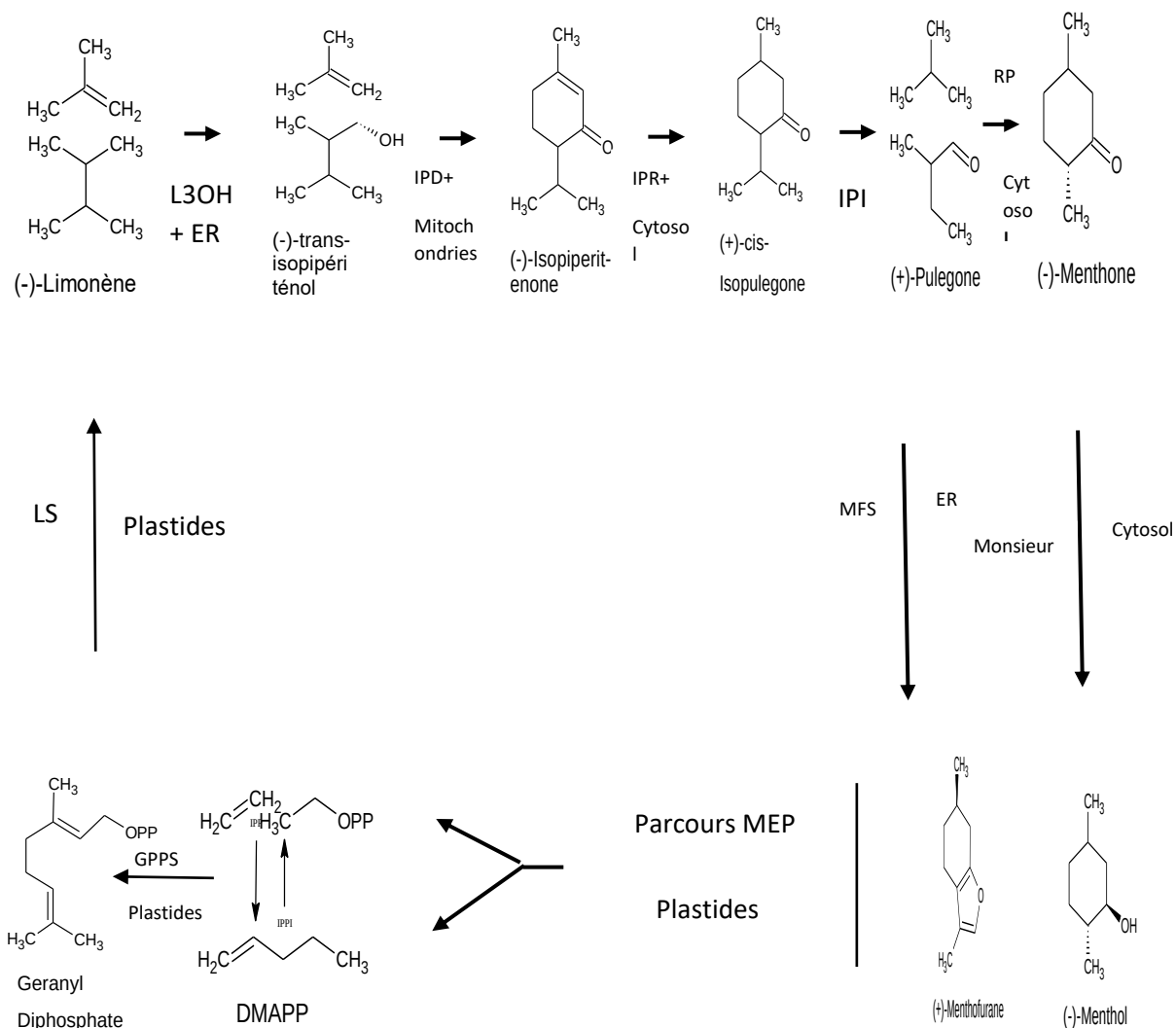


Figure : I.9 Voie et organisation subcellulaire de la biosynthèse du (-) -menthol dans les cellules de la glande sécrétoire de la menthe poivrée.

I.5. Propriétés

I.5.1. Propriétés biologiques

Le menthol est un alcool de la famille des terpènes. Il possède des propriétés :

Calmantes

Antiseptiques.

Il est aussi efficace lors des refroidissements tels que faire tomber la fièvre. La capacité du menthol est de déclencher chimiquement les récepteurs sensibles au froid dans la peau qui est responsable de la sensation de refroidissement. Le menthol a des propriétés anti-inflammatoires et antivirales. Il est utilisé pour soulager les irritations mineures de la bouche et de la gorge.

Il est aussi un anesthésique local pour soulager à court terme des douleurs mineures telles que des crampes musculaires, entorses, migraines,... Pour les douleurs musculaires, on peut combiner la menthe à du poivre ou du camphre qui est lui-même légèrement anesthésique.

I.6. Les effets du menthol naturel

Diverses études in vitro et in vivo ont documenté les différents effets du menthol tel que son effet rafraîchissant, analgésique, antibactérien, antifongique, anesthésiant.

I.6.1. Les effets rafraîchissants du menthol

Le menthol est bien connu pour son effet ou sensation de rafraîchissant lorsqu'il est ingéré et inhalé. Le menthol stimule les récepteurs de froid. Sa durée d'action de refroidissement est de 20-25min. [10].

I.6.2. Effet analgésique

L'hyperalgésie est l'amélioration de la sensibilité à la douleur causée par des nerfs périphériques.

L'effet du menthol sur l'hyperalgésie a été observé la diminution la douleur froide et seuils de douleur mécanique et augmentation de la douleur mécanique [11].

I.6.3. Activité antibactérienne

Les huiles essentielles sont utilisées depuis l'Antiquité pour traiter les infections, de nombreuses études ont confirmé l'activité antimicrobienne du menthol.

Les propriétés antimicrobiennes in vitro de l'huile de *M. piperita*, menthone et le menthol ont été étudiées contre les micro-organismes pathogènes humains et végétaux par micro-dilution, diffusion d'agar et méthodes bio autographiques. Huile de menthe poivrée et deux de ses composants se sont avérés inhiber les micro-organismes pathogènes des plantes, tandis que les micro-organismes pathogènes humains ont montré une activité modérée. En utilisant le test bio-autographique, le menthol a été identifié comme le composé responsable de l'activité antimicrobienne de l'huile de *M. piperita*[12].

I.6.4. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse biologique complexe qui se produit lorsque le corps est exposé à des agents infectieux ou à des changements chimiques. Une étude in vitro a montré que Le L-menthol a considérablement réduit la production de chacun des trois médiateurs de l'inflammation par les monocytes [13].

I.6.5.Effets antitussifs

L'utilisation du menthol comme antitussif remonte à plus de cent ans.

Le menthol a été montré pour influencer l'activité des récepteurs froids dans le larynx.et peuvent également influencer l'activité des récepteurs sensoriels laryngés impliqués dans le réflexe de la toux.

Ce composé est plus actif produisant une réduction significative de la fréquence et de la toux de 28% et 56%, respectivement [14].

I.6.6.Effets sur le système respiratoire :

Le menthol est largement utilisé dans les médicaments pour le soulagement de symptômes du rhume tels que la congestion nasale et toux, mais il y a peu de preuves scientifiques solides à l'appui toute activité nasale décongestionnante ou antitussive.

Rejet respiratoires : Le flux d'air inspiratoire refroidit le nez et larynx et stimule

Les récepteurs du froid pour provoquer une sensation de refroidissement des voies respiratoires associé au flux d'air. L'inhalation de menthol provoque la même inhibition réflexe de la respiration comme stimulus de l'air froid mais sans aucun changement de température des voies respiratoires chez le cobaye anesthésié [15].

I.7.Domaine d'application de menthol

I.7.1.Application en médecine

Le menthol était jadis un composant essentiel de la médecine traditionnelle chinoise. De nos jours, il trouve de nombreuses utilisations dans la vie courante et notamment en médecine moderne. La propriété la plus connue du menthol est l'effet de fraîcheur qu'il génère. Il contient pour cela des composants capables de stimuler les récepteurs chimiques réactifs au froid, qui sont situés en dessous de la peau. Le menthol renforce le froid sensations dans la bouche et module l'activité des récepteurs gustatifs [16].

Dans le cadre de la chirurgie, la propriété anesthésiante du menthol s'avère très utile pour l'élaboration des différentes substances narcotiques. En outre, le menthol renferme des vertus antibactériennes et antivirales très efficaces contre les germes microbiennes. Ses bienfaits antioxydants ainsi que ses effets antispasmodiques facilitent la digestion. De plus, le menthol permet de prévenir et traiter de nombreuses maladies. Par exemple, ce composé est efficace contre la toux, l'arthrite, l'asthme et les divers troubles digestifs [17].

I.7.2.Application en pharmacie

Le menthol induit une sensation de refroidissement sur la peau lors de l'inhalation, de l'ingestion orale ou de l'application topique en stimulant les récepteurs sensibles au froid exprimés sur la peau, sans pour autant provoquer une baisse de la température cutanée [18].

I.7.3.Application en cosmétique

Dans les produits cosmétiques pour le visage, le corps ou les cheveux, le menthol est présent dans de nombreuses formules. Il peut être utilisé pour différentes raisons, ses propriétés apaisantes et antibactériennes sont bien souvent mises en avant pour expliquer la présence de cet ingrédient en cosmétique. Son action tonifiante et purifiante en fait un parfait allié pour les pommades et crèmes censées redonner éclat et tonus à la peau. Qu'une crème ou un soin est composé de différents ingrédients, le menthol va favoriser leur infiltration sous la peau pour assurer l'efficacité du produit en question. Dans ce cas de figure, le menthol sert d'ingrédient secondaire. [19]

I.7.4. Application en agroalimentaire :

L'industrie agroalimentaire utilise le menthol pour la confection de chewing-gum, mais aussi dans les sodas. Les fabricants de tabac se servent du menthol pour donner une saveur supplémentaire à leurs produits [20].

II. La pommade

Dans la thérapeutique, sont utilisés de nombreux médicaments destinés à être appliqués sur la peau. Ces médicaments existent sous une multitude de formes, les plus utilisés sont principalement : les pommades, les crèmes, les gels. Elles ont l'avantage de permettre aux principes actifs d'atteindre la circulation générale sans subir les modifications hépatiques.

II .1. Définitions

Les pommades sont des préparations de consistance molle, obtenues par le mélange d'une substance médicamenteuse avec un excipient approprié ; elles sont appliquées sur la peau soit dans le but d'administrer des médicaments par voie dermique, ou pour obtenir une action locale superficielle. Les baumes sont des pommades douées d'une propriété antalgique et anti-inflammatoire. Les crèmes sont des préparations de consistance liquide résultant de la dispersion d'un liquide sous forme de fines gouttelettes (huile) au sein d'un autre liquide non miscible (eau). Ces sont des émulsions [22]. Les gels sont des préparations de consistances solides constitués à l'aide d'agents gélifiants [22].

II .2. Classification des pommades

II .2.1. Pommades hydrophobes

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont la paraffine solide ou liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides, les cires.

II .2.2. Pommades absorbant l'eau

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et conduire à l'obtention d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau selon les agents émulsifiants employés. Des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan, des monoglycérides, des alcools gras, ou des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des alcools gras sulfatés, des polysorbates, l'éther cétostéarylique de

macrogol ou des esters d'acides gras et de macrogols peuvent être utilisés dans ce but. Les excipients utilisés sont ceux d'une pommade hydrophobe.

II .2.3. Pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de mélanges de macrogols (polyéthylèneglycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau. [24]

II.3. Formulation d'une pommade

La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition.

Dans la formulation on distingue deux sortes de composés : le principe actif et les excipients.

EXCIPIENTS + des PRINCIPES ACTIFS + des ADDITIFS

➤ **Principe actif**

La substance active, ou le principe actif d'un médicament désigne chacun des composants de ce médicament qui possède un effet thérapeutique. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Cela peut être une substance pure chimiquement définie (plus ou moins abusivement qualifiée de «molécule») ou un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (isomères, par exemple) ou encore une substance définie par son mode d'obtention.

➤ **Excipient**

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent aptes à remplir son rôle d'excipient [25].

➤ **Choix des excipients**

Un bon excipient doit contribuer à donner à la pommade une consistance convenable qui permette un étalement facile.

- Il doit être bien toléré et son pouvoir allergisant doit être faible ;
- Il doit présenter le moins d'incompatibilités possible avec les autres constituants de la pommade et le conditionnement ;
- Il doit en général faciliter la pénétration des principes actifs dans les tissus ;
- Il doit être stable pour permettre une bonne conservation ;
- Purifiable.

➤ **Choix des Additifs**

1-Les conservateurs

Les conservateurs se définissent comme des substances naturelles ou synthétiques qui protègent un produit de la contamination microbienne (bactéries, moisissures et levures) et de l'oxydation (rancissement des graisses).

Il est nécessaire d'ajouter un conservateur à chaque produit afin de lutter contre les proliférations bactériennes et fongiques. Leur action consistant à éliminer les microorganismes, n'est pas inoffensive au contact de notre peau. Ils entraînent des irritations cutanées, des allergies voire des toxicités.

2-Les humectant

Ils maintiennent le taux d'humidité des produits cosmétiques constant (glycérol, sorbitol, propylène glycol).

➤ **Matières premières**

1. La vaseline :

Du point de vue chimique, la vaseline est un mélange purifié d'hydrocarbures saturés à longues chaînes, solides et liquides. Son inertie chimique et physiologique en fait un véhicule idéal pour protéger les ingrédients actifs sensibles. Pour créer des pommades dermiques.

La vaseline utilisée aussi pour formuler des produits avec un pH acide ou alcalin.

Sa nature chimique et sa microstructure colloïdale définissent ses qualités multiples. Grâce à sa consistance semi-solide, la vaseline peut être employée seule comme un agent structurant idéal pour les pommades hydrophobes. En fonction de ses propriétés telle que la viscosité, le point de goutte ou la capacité d'absorber l'huile, elle peut être utilisée comme régulateur de consistance ou stabilisateur d'émulsion.



Figure I.10 : la vaseline

2. L'huile essentielle de Serpolet

Proche du thym et de la sarriette, l'huile essentielle de Serpolet est presque aussi puissante en cas d'infection. L'huile essentielle de Thym serpolet sera également indiquée sur la sphère pulmonaire (toux, bronchite, grippe, asthme, coqueluche, insuffisance respiratoire voire tuberculose en complément de la médecine conventionnelle...), avec une action expectorante et antiseptique puissante des voies respiratoires [26]



Figure I.11 : huile de serpolet

3. L'huile essentielle de noix de muscade

La noix de muscade est utilisée, traditionnellement, contre les problèmes respiratoires et rhumatismaux. Ces propriétés principales : antiseptique, analgésique, neurotonique, carminative, antibactérienne, antiparasitaire. [27]



Figure I.12 : huile de noix de muscade.

4. L'huile essentielle de thym

L'HE du thym est extraite principalement à partir des feuilles et des sommités fleuries.

La tige fleurie du thymus contient en plus de l'huile essentielle des flavonoïdes (thymonine, cirsilinéol et 8-methoxy- cirsilinéol) et des acides phénoliques, des tanins. [28].



Figure I.13 : huile de thym.

5. Camphre :

L'huile essentielle de Camphre a des propriétés décongestionnantes et mucolytiques mucine. Ce sont des molécules anti-infectieuses puissantes avec un spectre d'action très large qui lutte contre les bactéries, les virus, mais aussi les champignons. Les monoterpénols qu'elle contient stimulent également les défenses naturelles par ses composants antioxydants. Les oxydes terpéniques, et en particulier le 1-8 cinéole, inhibent les médiateurs de l'inflammation. Grâce à sa richesse en monoterpènes, l'huile essentielle de Camphre est un tonique et stimulant général de l'organisme [29].



www.floranjou.fr

Figure I.14: camphre.

6. Thymol :

Le thymol a des propriétés : Anti-infectieuse puissante à large spectre d'action : antibactérienne, antifongique, antivirale et antiparasitaire.

Physiologiquement parlant le thymol est un Stimulant immunitaire et digestif. [30]

7. Essence de térébenthine :

L'essence de térébenthine a des propriétés : antibactériennes et antivirales grâce à un mécanisme d'inhibition de leur développement, vasodilatateur bronchique et décongestionnant des voies respiratoires. Elle tonifie les parois veineuses et contribue à améliorer la circulation sanguine et lymphatique [31].



Figure I.15 : huile de térébenthine.

8. Essence d'eucalyptus :

L'huile essentielle d'eucalyptus est très convoitée en aromathérapie : expectorante, anti-infectieuse, antispasmodique, astringente et antiseptique. Elle contribue aussi à renforcer le système immunitaire afin de mieux lutter contre les infections grippales hivernales [32].

Conclusion :

Le menthol est un composé organique covalent obtenu soit par synthèse, soit par extraction à partir de l'huile essentielle de menthe poivrée ou d'autres huiles essentielles de menthe. Il a un effet rafraîchissant, refroidissement, analgésique, antitussifs et sur le système respiratoire, activité antibactérienne et anti-inflammatoire. Il trouve de nombreuses utilisations dans la vie courante et notamment en médecine et agroalimentaire.

A decorative scroll frame with a purple outline and grey scroll ends. The text is centered within the frame.

CHAPITRE II :

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Introduction

Dans le cadre de cette étude, plusieurs méthodes ont été utilisées pour caractériser le principe actif et la pommade obtenue après formulation. Dans ce chapitre, nous allons décrire les différentes méthodes de caractérisation physico-chimiques :

- spectroscopie UV-Visible,
- spectroscopie infra- rouge à transformée de Fourier,
- résonance magnétique nucléaire
- spectroscopie de masse,
- diffraction de rayons X,

I. Matériels :

II.1. Méthodes de caractérisation

II.1 Spectroscopie ultraviolet-visible

La spectroscopie UV-Visible permet d'accéder qualitativement à des renseignements quant à la nature des liaisons présentes au sein de l'échantillon mais également de déterminer quantitativement la concentration d'espèces absorbant dans ce domaine spectral. Non destructive et rapide, cette spectroscopie est largement répandue en travaux pratiques de chimie ainsi qu'en analyse chimique ou biochimique.

➤ Principe de la spectroscopie UV – Visible

Lorsque la solution est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 . Comme expliqué précédemment, elle en diffuse une partie et absorbe l'autre. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0).

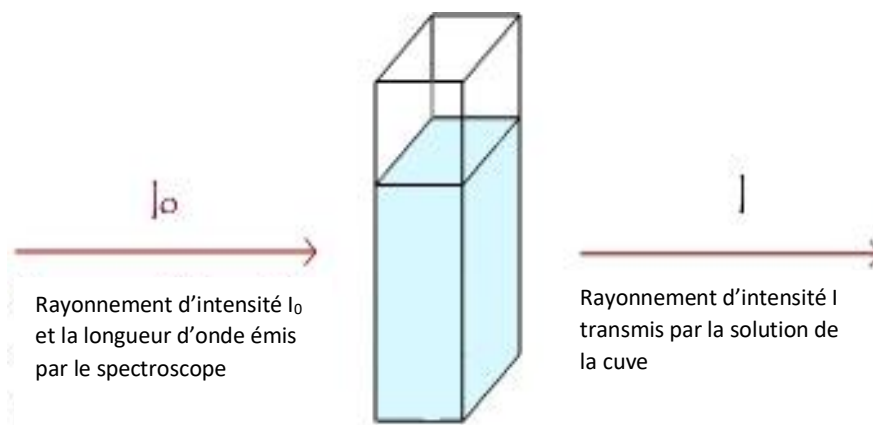


Figure II.1 Schéma de principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-visible.

A partir de ces intensités on définit l'absorbance A : L'absorbance est une grandeur sans unité qui est d'autant plus grande que le rayonnement est absorbé. **La loi de Beer**

Lambert L'absorbance A mesurée par un spectroscope dépend de plusieurs facteurs :

- La largeur L de cuve de spectroscopie,
- La concentration C de la substance dissoute,
- Le coefficient d'absorption molaire ε , aussi appelé coefficient d'extinction molaire. Il s'agit d'une grandeur qui dépend de l'espèce dissoute en solution, du solvant utilisé et de la longueur d'onde du rayonnement.

Ces grandeurs sont liées par la loi de **Beer-Lambert** :

$$A = \varepsilon LC$$

Avec :

- ε en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
- c en mol.L^{-1}
- L en cm
- A sans unité

Etant donné que le coefficient d'absorption molaire dépend de la longueur d'onde du rayonnement [33].

Application :

Elle est utilisée dans beaucoup de domaines : chimie, pharmacie, environnement, agroalimentaire, biologie etc., aussi bien au laboratoire que sur site industriel. Les possibilités apportées par l'analyse multi variable permettant l'analyse de plusieurs constituants, en limitant les phénomènes d'interférences spectrales ou physico-chimiques, ont ouvert de nouvelles utilisations, notamment pour l'analyse industrielle. Les constructeurs publient de nombreuses notes d'applications.

II.2 Spectroscopie infra- rouge à transformée de Fourier (FTIR)

Principe

FTIR est simple et rapide comme technique. Elle mesure tout simplement l'absorption des fréquences IR qui s'étalent de 4000 à 400 cm^{-1} [034]. la région au-dessous de 1600 cm^{-1} appelée régions de l'empreinte digitale.

Elle permet de déterminer la présence de divers groupements fonctionnels. Les radiations IR provoquent la vibration des atomes ou des groupes d'atomes formant les composés [35].

Pour ce faire, l'échantillon est pastillé dans du KBr puis placé sur un porte- échantillon que l'on introduit dans l'appareil pour analyse.

L'analyse par spectroscopie infrarouge est effectuée, ici, via un spectromètre de type PERKIN- Elmer, couplé à un ordinateur permettant l'enregistrement et le stockage des spectres ainsi que leur traitement : Il émet un faisceau de radiations IR qui traverse l'échantillon et compare le faisceau transmis à un faisceau de référence. On obtient alors un spectre qui donne l'absorbance en fonction de la fréquence ou de la longueur d'onde [36] (Figure II.8).

Les vibrations moléculaires :

A température ambiante, les molécules son dans un état constant de vibration .l'énergie requise pour étalonner ou déformer une liaison de l'ordre de 10^3 à 10^5 j mol $^{-1}$ cette énergie correspond a la région (IR) .donc la spectrophotométrie infrarouge et principalement employer pour différencier entre les types de liaisons.

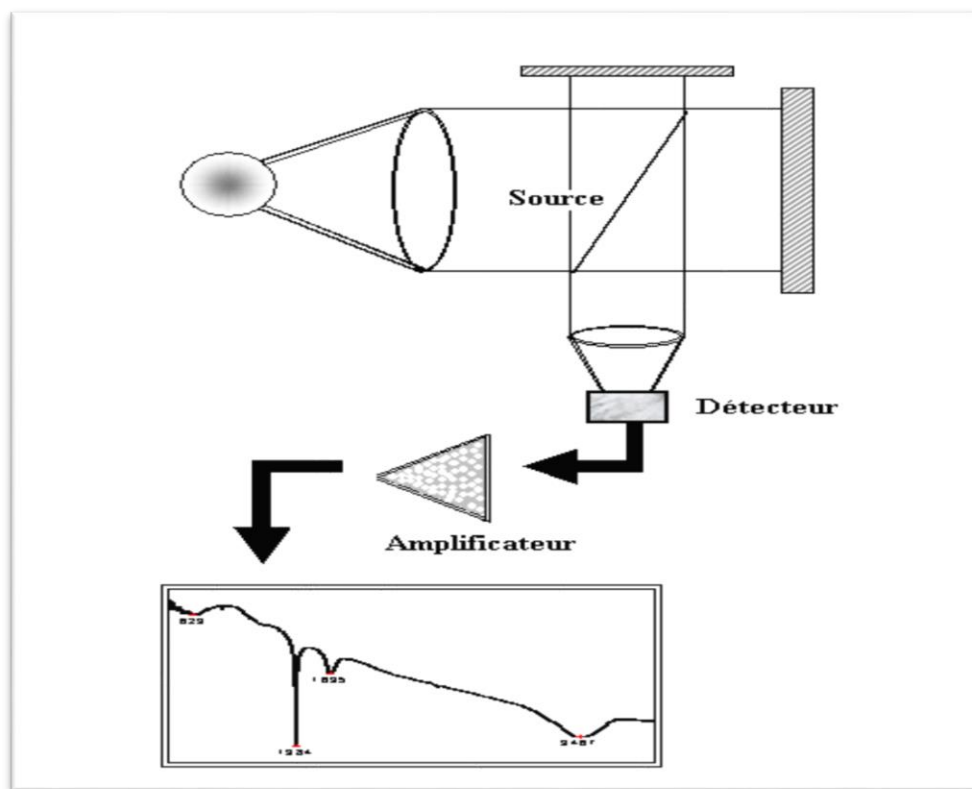


Figure II.2 Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier.

Application :

Spectroscopie infrarouge met en jeu des échanges d'énergie entre une molécule et le rayonnement électromagnétique peut être utilisé dans la caractérisation des principes actifs .applicable à l'analyse des produits alimentaires, dans les industries agroalimentaires et la chimiothérapie.

Aussi employer en biologie pour étudier les liaisons de ligands, la conformation moléculaire.

II.3 Résonance magnétique nucléaire (RMN)

La RMN est une technique de détermination des structures moléculaires reposent sur la réponse des noyaux atomiques (d'où le terme nucléaire) placé dans un état physique particulier (appelé résonance) par l'action combiné d'un champ magnétique statique et d'un champ magnétique oscillant (appelé champ radiofréquence(RF) car il oscille à des fréquences dans le domaine des fréquences radio).

Le principe consiste à :

- i. utiliser un champ magnétique pour orienter les "spins" nucléaires des atomes.
- ii. à exciter ces spins par une onde radio à la fréquence de résonance, ce qui fait basculer certains spins.
- iii. après l'excitation, les spins reviennent à leur état initial, mais ceci n'est pas instantané : cette relaxation dépend d'une composante appelée spin-réseau (interaction des spins avec les autres atomes) et d'une composante spin-spin (interaction entre les spins).

Le spin nucléaire se définit comme la résultante des moments cinétiques (= rotation sur eux-mêmes) des protons + neutrons (= nucléons) d'un atome. A ce spin nucléaire est associé un nombre quantique I . La RMN concerne essentiellement les noyaux avec un nombre de spin = $1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P). Cette méthode permet, à condition de disposer d'une substance parfaitement pure et en quantité suffisante, d'aboutir à la détermination complète des structures avec en particulier la stéréochimie des liaisons entre atomes. Il est possible d'utiliser la RMN du proton (^1H -RMN), celle du carbone (^{13}C -RMN) ou celle du phosphore (^{31}P -RMN). La faible abondance du ^{13}C dans la nature (1% environ) fait que la RMN du carbone est peu sensible. [37]

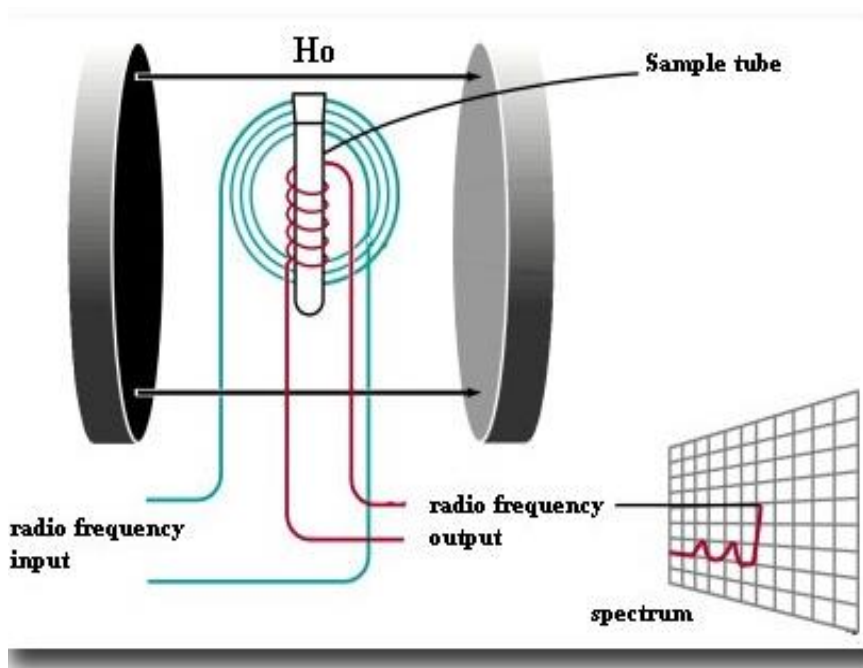


Figure II.3 Schéma de principe d'un spectromètre RMN .

II.3.1 Caractérisation par RMN C^{13}

La RMN ^{13}C est une méthode spectroscopique de résonance magnétique nucléaire. Elle permet l'analyse des atomes de carbone dans une molécule organique, elle est identique à la RMN de proton qui identifie des atomes d'hydrogène.

II.3.2 Caractérisation par RMN H^1

Les spectres par Résonance Magnétique Nucléaire sont basés sur l'énergie du noyau des atomes d'hydrogène (protons) lorsqu'ils sont placés dans un champ électromagnétique.

L'énergie des protons dépend de leur environnement, par exemple n'ont pas la même énergie s'ils sont dans un groupe méthyle CH_3 , méthylène CH_2 ou hydroxyde OH ...

L'environnement influe sur la position du signal (repéré en abscisse par le déplacement chimique), son intégration (aire) et sa multiplicité (nombre de pics).

Application :

Les domaines d'application sont très variés et concernent l'analyse structurale des substances organiques en solution, la caractérisation des matériaux organiques et inorganiques à l'état solide et l'imagerie par résonance magnétique.

La RMN des liquides pour l'étude des petites molécules organiques en solution, substances naturelles ou synthétiques, et l'étude des macromolécules solubles.

La RMN des solides permet d'étudier des substances amorphes ou faiblement cristallines.

II.4 La spectrométrie de masse

Principe :

Un composé organique introduit dans le spectromètre de masse est ionisé par bombardement électronique à 70eV. L'ion ainsi obtenu, appelé ion moléculaire, permet la détermination de la masse molaire du composé. Il peut y avoir des ruptures des liaisons chimiques au sein de l'ion moléculaire, formant ainsi des ions fragments caractéristiques puisque cette dissociation éventuelle ne se fait pas au hasard mais selon des mécanismes bien déterminés. Ces ions fragments sont ensuite séparés en fonction de leur rapport masse/charge par l'application d'un champ magnétique et/ou électronique, puis collectés par un détecteur. L'ensemble de ces ions fragments constitue le spectre de masse dont la lecture permet l'identification de la structure moléculaire.

La composition de base d'un spectromètre de masse:

- Un système d'introduction de l'échantillon
- Une source d'ions ou chambre d'ionisation
- Un analyseur qui sépare les ions en fonction de leur masse et de leur charge
- Un détecteur qui détecte les ions sortant de l'analyseur



FigureII.4 structure d'un spectromètre de masse .[38].

Application :

La spectrométrie de masse est une technique analytique très puissante et très sensible permettant d'analyser des composés organiques solides, liquides ou gazeux. Elle permet de déterminer la masse moléculaire, de corrélérer le spectre d'un composé avec sa structure, d'expliquer des mécanismes de ruptures de liaisons, de trouver les facteurs rendant plus ou moins probable la formation de l'un ou l'autre des fragments ioniques.

II.5 L'analyse thermogravimétrique (ATG)

Une technique d'analyse thermique qui consiste en la mesure de la variation de masse d'un échantillon en fonction du temps, pour une température ou un profil de température donné. [39]

Principe :

L'analyse thermique englobe un ensemble de techniques destinées à mesurer l'évolution d'un matériau minéral ou organique en fonction du temps, de la température et de l'atmosphère. Ces différentes techniques rendent possible l'identification des propriétés physiques des matériaux au cours de leur cycle de vie.

L'analyse thermogravimétrique (ATG), en anglais : thermogravimetric analysis (TGA), est une technique d'analyse thermique qui consiste en la mesure de la variation de masse d'un échantillon en fonction du temps, pour une température ou un profil de température donné.

Une telle analyse suppose une bonne précision pour les trois mesures : masse, temps et température. Comme les courbes de variations de masse sont souvent similaires, il faut

souvent réaliser des traitements de ces courbes afin de pouvoir les interpréter. La dérivée de ces courbes montre à quels points ces variations sont les plus importantes. [40]

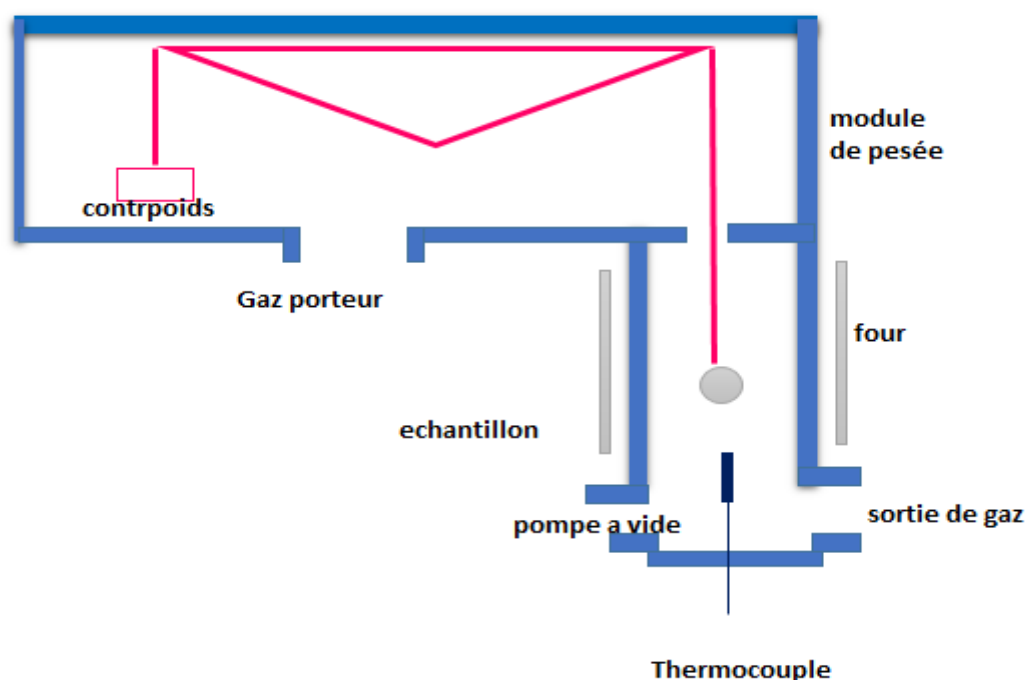


Figure II.5 : Schéma du montage utilisé en ATG avec balance du type setaram.

II.6 Analyse thermo différentielle (ATD)

L'ATD (Analyse thermo-différentielle) est une technique d'évaluation des effets thermiques d'un échantillon soumis à une programmation en température, tout comme la DSC. La différence majeure est qu'elle n'est pas quantitative. Toutefois à haute température elle donne des informations plus pertinentes [41].

Principe :

L'analyse thermique différentielle (ATD) est une technique d'analyse thermique très populaire pour mesurer les transitions endothermiques et exothermiques en fonction de la température. Cette technique permet d'enregistrer, en fonction du temps ou de la température, la différence de température entre l'échantillon et un milieu de référence lorsque ceux-ci sont placés dans une enceinte soumise à un programme de températures déterminé. Elle est généralement plus riche de renseignements que l'analyse thermique simple en raison du montage différentiel des thermocouples qui lui confère forcément une plus grande sensibilité.

Selon la norme DIN 51 007, l'analyse thermique différentielle (ATD) convient pour la détermination des températures caractéristiques, tandis que la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) permet en plus la détermination des valeurs calorifiques telles que la chaleur de fusion ou la chaleur de cristallisation .[42].

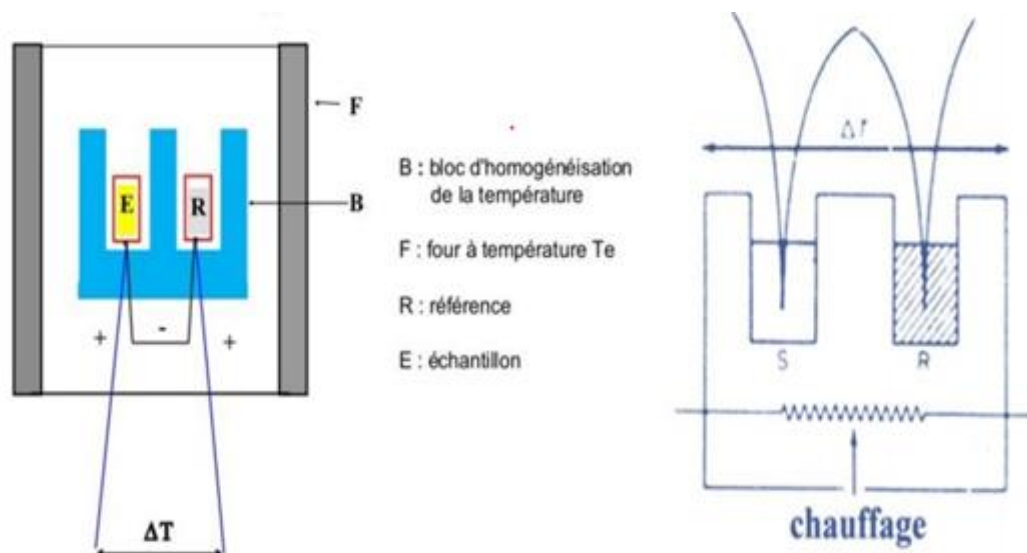


Figure II.6 Schéma du principe utilisé en ATD

Applications :

L'ATD permet l'analyse de produits organiques, inorganiques, etc. Pour chaque catégorie de composés, certaines parties de l'appareillage sont spécifiques. Par exemple, pour les métaux et les alliages, l'appareil doit posséder des thermocouples en céramique spéciale chimiquement inactive pour ne pas interférer avec l'analyse si les températures sont très élevées.

II.7 Analyse thermique : Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Technique de mesure pour identifier le flux de chaleur associé à des phénomènes sur l'échantillon étudié par comparaison avec une référence (inerte) alors qu'un profil de température est imposé. [43]

Principe :

La calorimétrie à balayage différentielle (DSC en anglais abréviation de Differential Scanning Calorimetry) est une technique utilisée pour étudier le comportement thermique d'un matériau. Elle permet de déterminer des transitions de phase comme :

- la température de transition vitreuse (T_g en anglais pour Glass transition);
- la température de fusion et de cristallisation ;
- l'enthalpie de réaction.

Le principe est simple, l'appareil renferme 2 creusets, l'un comme référence et l'autre contient l'échantillon à analyser. Ces 2 creusets sont dans un four que l'on chauffe jusqu'à la température choisie, habituellement à $10^\circ\text{C}/\text{minute}$. Ces creusets sont reliés à un thermocouple qui lit la température et la transmet à un ordinateur. Au fur et à mesure que l'on chauffe, la température du creuset contenant l'échantillon et celle du creuset de référence sera différente. L'ordinateur convertira ces 2 températures en flux de chaleur.

Ainsi, ce que nous mesurons en DSC est la quantité de chaleur supplémentaire à fournir au creuset de référence, pour atteindre la même que le creuset contenant l'échantillon. Cette analyse se fait sous atmosphère inerte pour éviter les réactions de l'échantillon avec l'oxygène de l'air .[44].

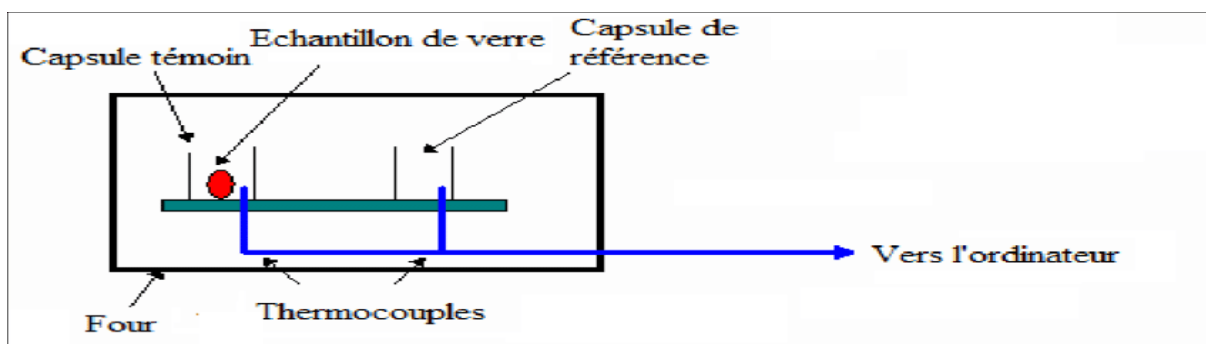


Figure II.7 Schéma du montage utilisé en DSC.

Application :

La DSC est la méthode parfaite pour déterminer les quantités thermiques, étudier les procédés thermiques et caractériser ou comparer des matériaux. Cette technique est idéale dans les domaines du contrôle qualité, de la recherche et du développement de matériaux.

La DSC peut être utilisée pour analyser et étudier les polymères (tels que les thermoplastiques, les thermodurcissables, les élastomères et les adhésifs) ainsi que les produits issus des industries agroalimentaire, chimique et pharmaceutique.

II.8 Diffraction de rayons X

Elle est basée sur la diffraction des rayons X par la poudre. Méthode très répandue, elle permet de voir la structure cristalline à l'échelle atomique et de vérifier la pureté. La distance intermoléculaire qui est déterminée par la mesure des angles de diffraction est donnée par la

$$\text{loi de Bragg : } n \lambda = 2 d \sin \theta$$

Avec :

n : le nombre entier correspondant à l'ordre de la diffraction (1, 2, 3).

λ : longueur d'onde du rayonnement utilisé par l'appareil ($\lambda_{K\alpha} = 1,5418 \text{ \AA}$).

θ : l'angle de diffraction entre le faisceau incident et diffracté par le plan.

d : l'espacement minimal entre deux plans parallèles successifs du réseau cristallin.

L'étude radiocristallographie de notre produit a été effectuée sur un diffractomètre, dont le mode de fonctionnement est indiqué sur **Figure II.14**.

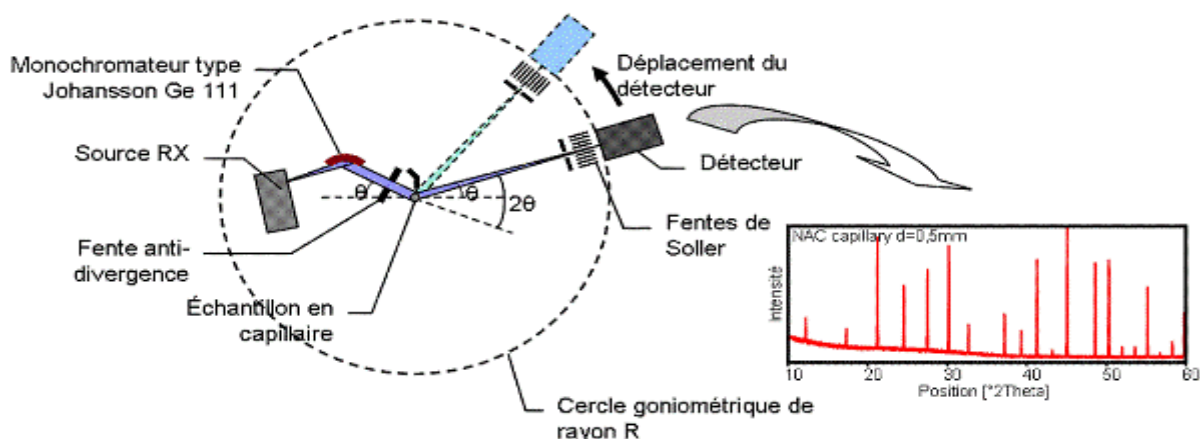


Figure II.8 : Schéma d'un diffractomètre à compteur.[045].

Principe :

La poudre est bombardée par un faisceau de rayons X monochromatiques et parallèles de longueur d'onde connue, produit grâce à une anticathode de cuivre. Le rayonnement émis est défini par un système de fentes (dites fentes Soler) et de fenêtres situées avant et après l'échantillon. Ce dernier est étalé sous forme de poudre sur une lame de verre qui tourne d'un mouvement uniforme autour d'un axe situé dans son plan, permettant ainsi d'augmenter le nombre d'orientations possibles des plans réticulaires.

Les particules étant orientées au hasard, il y aura toujours une famille de plans donnant lieu à la diffraction, de telle sorte que l'on obtiendra simultanément tous les faisceaux susceptibles de diffracter : ces faisceaux forment des cônes de demi-angle au sommet 2θ .

Un détecteur ou compteur mesure l'intensité du rayonnement X diffracté dans certaines directions. Il tourne autour du même axe mais à une vitesse double de celle de l'échantillon. Pour un angle d'incidence θ , l'angle mesuré par le déplacement du compteur sera donc 2θ . L'enregistrement réalisé est la courbe de l'intensité des rayons X diffractés en fonction des angles de diffraction [46].

Application :

- Identification/quantification de la phase cristalline
- Mesure de la taille moyenne du cristal, de la tension ou des effets de micro tension .dans les échantillons de densité globale et dans les échantillons de couche mince.
- Détermination du ratio de matériaux cristallins par rapport aux matériaux amorphes dans les matériaux à densité globale et dans les échantillons à couche mince.

Conclusion :

Pour caractériser le principe actif et la pommade obtenue après formulation on a utilisé des méthodes de caractérisation physico-chimiques : spectroscopie UV-Visible, spectroscopie infra- rouge à transformée de Fourier, diffraction de rayons X, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie de masse, spectrométrie de fluorescence des rayons X. Ces méthodes permet une analyse rapide, à distance, elle nous donne des renseignements sur le squelette hydrocarboné et l'obtention de la masse molaire d'un composé et l'identification des produits inconnus.

A decorative scroll frame with a purple border and rounded corners. The top right corner has a small grey scroll tab, and the left side has a vertical grey scroll tab.

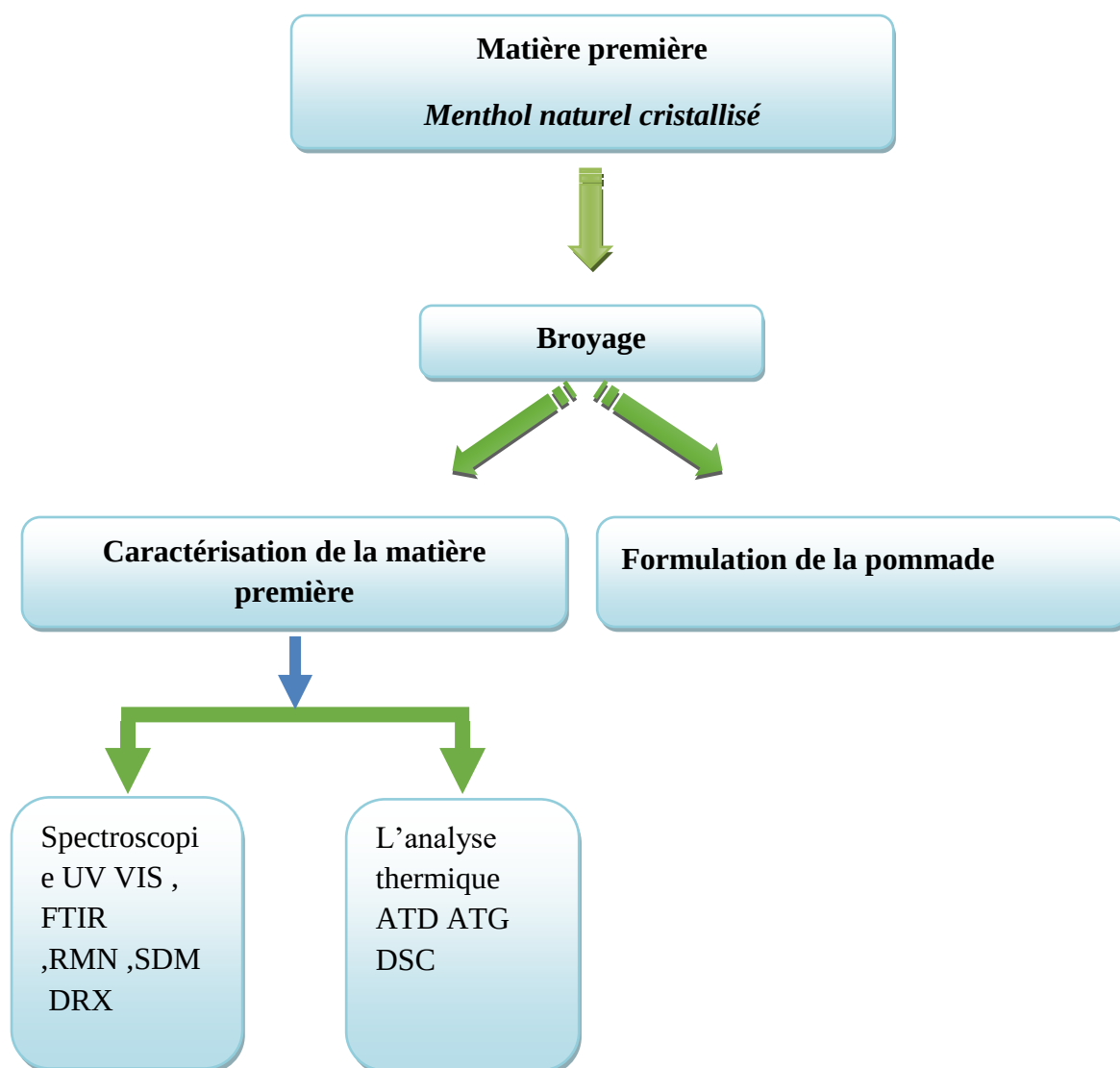
CHAPITRE III :

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction

Les HEs des plantes aromatiques et médicinales, le plus souvent utilisées dans l'industrie alimentaire comme arômes, l'industrie cosmétique comme parfums et l'industrie pharmaceutique pour leurs propriétés fonctionnelles (comme principes actifs). Le menthol représente un intérêt croissant pour leurs éventuelles utilisations plus particulièrement pour le traitement de certaines maladies infectieuses en tant qu'agents antimicrobiens.

Au cours de ce chapitre, nous présentons la caractérisation physico-chimique du menthol naturel cristallisé, ainsi que la formulation d'une pommade Décongestionnant, anti-inflammatoire.



I. Etudes physico chimiques du menthol naturel

I.1 Spectrophotométrie UV-Visible

La spectroscopie d'absorption Ultraviolet Visible est surtout employée en analyse quantitative et qualitative de contrôle et est probablement plus utilisée que toutes les autres méthodes dans les laboratoires d'analyses chimiques ou biologiques [047].

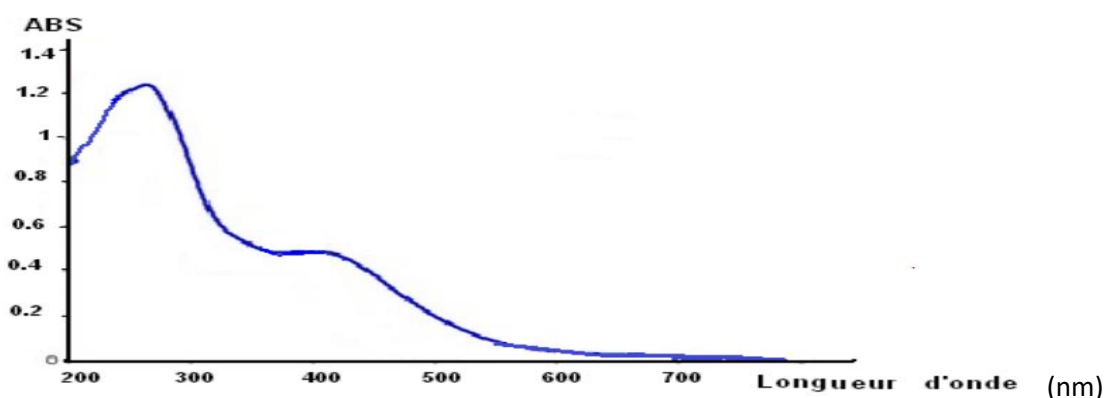


Figure III.2 Spectre UV-Visible de menthol pur.

Le spectre UV-Visible de menthol à la concentration 10^{-4} mol /l dans le cyclohexane a permis d'identifier le maximum d'absorption vers 263 nm correspond au pic d'absorbance de menthol.

I.2 Spectre infrarouge

Dans cette étude par infrarouge est obtenu dans le domaine $4000-400\text{ cm}^{-1}$ par un spectromètre à transformée de Fourier. Le spectre enregistré est représenté sur la figure III.3

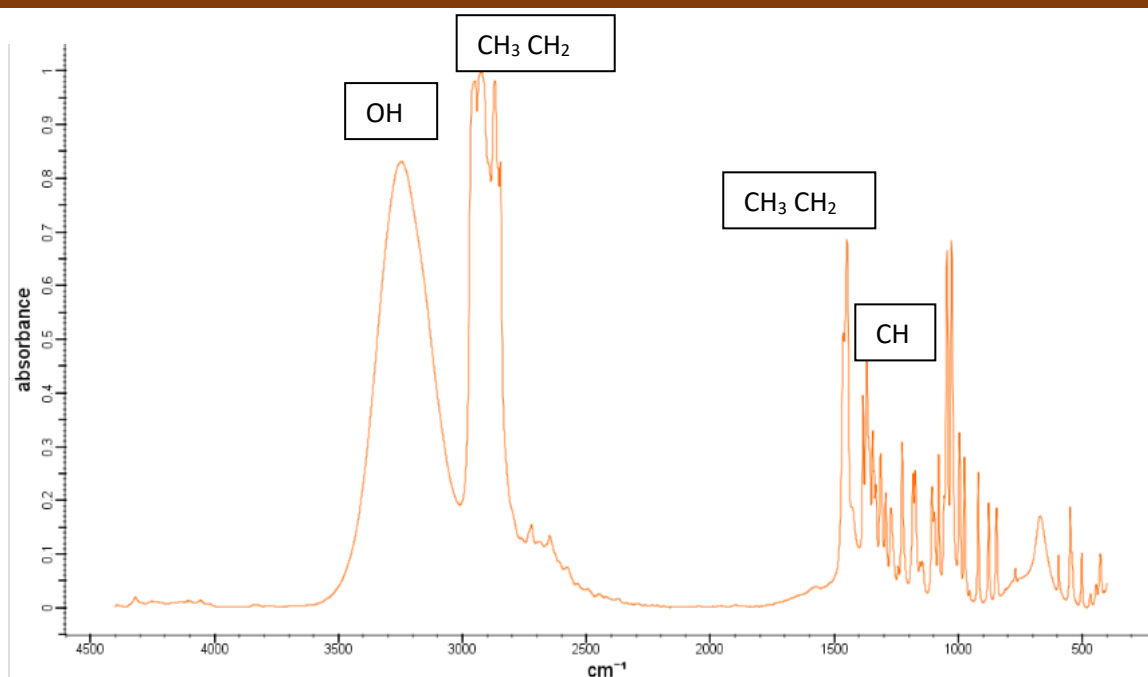


Figure III.3 Spectre FTIER de menthol pur [048].

On constate que le spectre présente une bande intense entre 3400 cm^{-1} et 3450 cm^{-1} caractéristique des O-H, il montre aussi des bandes dans la région entre 2950 et 2850 cm^{-1} liées aux vibrations des groupes CH₂ et CH₃. Les bandes entre 1450 cm^{-1} et 1350 cm^{-1} présente la déformation des groupes CH₃ CH₂ et CH.

Une zone entre 1000 cm^{-1} et 1100 cm^{-1} caractéristique du groupement C-O .

I.3 Spectre RMN H¹

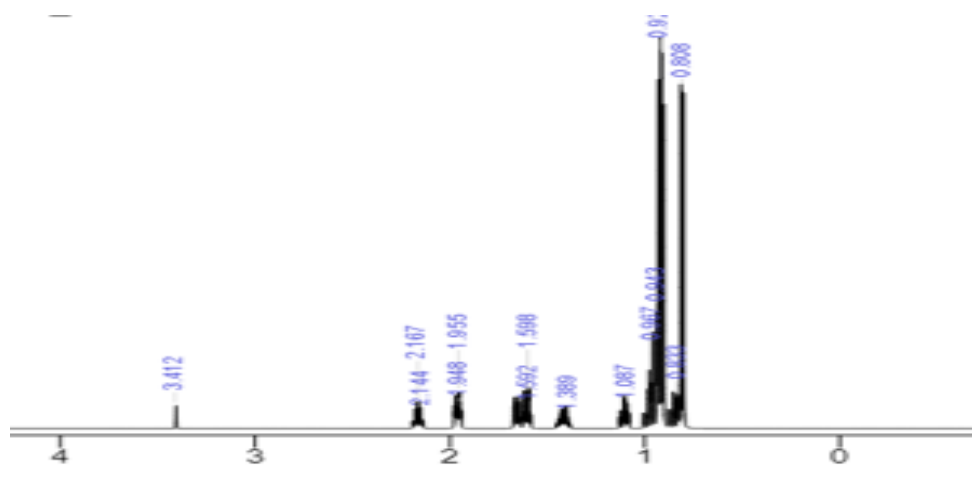


Figure III.5 Spectre RMN H¹de menthol pur [049].

Spectre de notre menthol naturel cristallisé pur est composé de 7pics (signaux) :

- Un pic à 3.41ppm correspond aux H liée de l'oxygène de groupement hydroxyle.

- Un massif à 2.14 ppm correspond aux H liée au carbone 1.
- Un massif à 1.95 ppm correspond aux H liée au carbone 3voisin de méthyle.
- Un massif à 1.5 ppm correspond de H de l'isopropyle
- Un massif a 1.3 ppm correspond aux H liée aux C3.
- Un massif a 0.9 correspond aux H de l'isopropyle

I.4 Spectre RMN C¹³

Spectre de notre menthol naturel cristallisé pur est composé de:

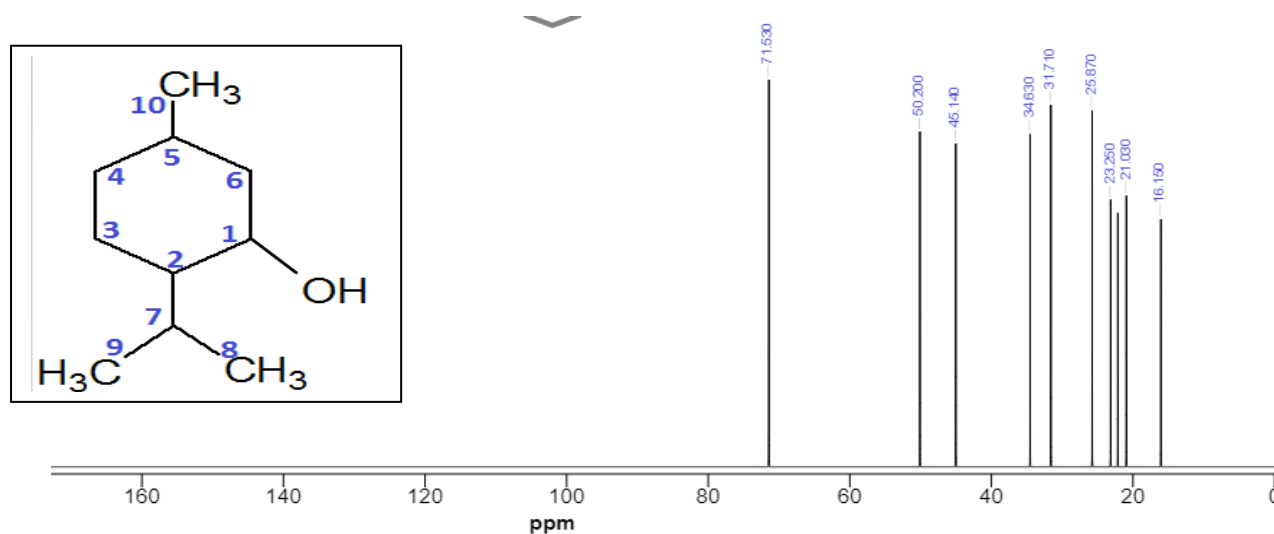


Figure III.4 Spectre RMN C¹³ de menthol pur.

- Un pic 71.5 ppm correspond au carbone C : 01 lié au groupement hydroxyle.
- Un pic à 50.20 ppm correspond au carbone C : 06.
- Un pic à 45.14 ppm compte pour le carbone C: 02 .
- Un pic à 34.6 ppm compte pour le carbone C : 03.
- Un pic à 31.7 ppm compte pour le carbone C : 05 de cycle.
- Un pic à 25 ppm compte pour le carbone C : 04.
- Deux pics intenses a 23.25 ppm compte pour les deux CH3 d'isopropyle (09 et 08).
- Un pic à 21.3 ppm pour le groupement méthyle (carbone 7)
- Un pic à 16.1 ppm pour le carbone C :10.

I.5 Spectre de masse de menthol naturel pur :

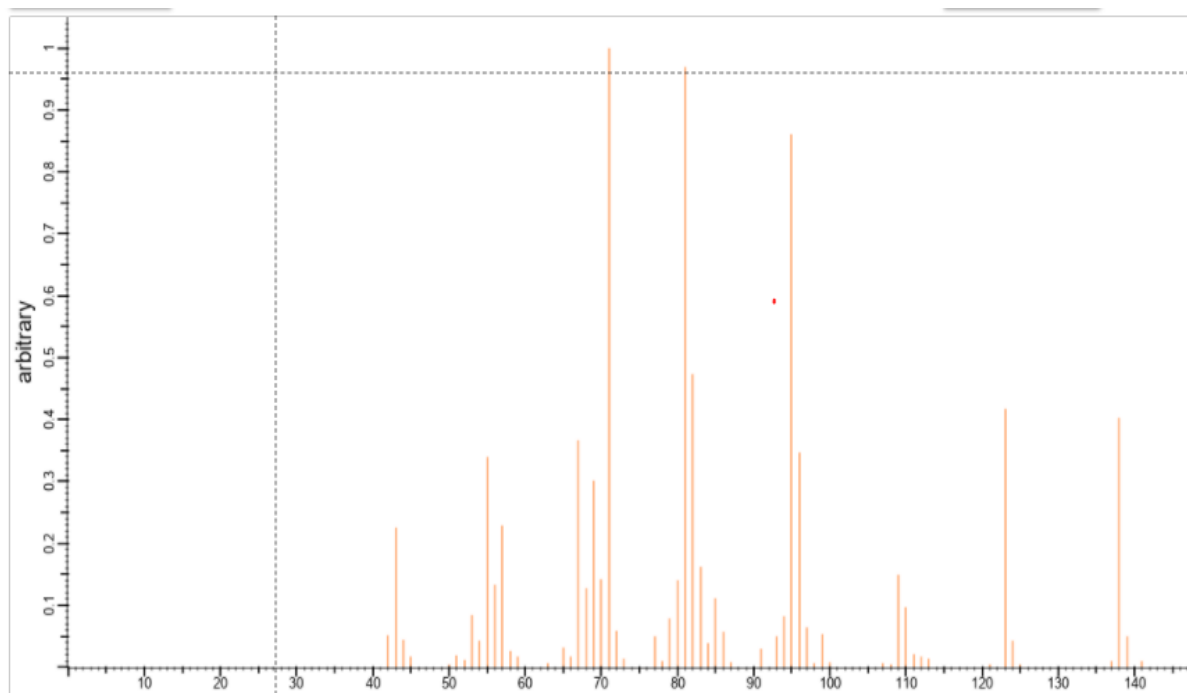


Figure III.6 Spectre de masse de menthol pur [050].

Le spectre de masse ci-dessus met en évidence la fragmentation de l'ion m/z :

Le premier pic à 138 une perte d'ion moléculaire de H_2O , un deuxième fragment a 123 c'est une perte d'ion d'isopropyle. La perte de H_2O et l'isopropyle nous donne une molécule C_7H_{12} correspond à un pic à 95, un pic à 81 m/z de cycle (la perte de H_2O et CH_3 et l'isopropyle). Le pic de molécule de base et a 71.

I.6 Analyse thermogravimétrique ATG

La stabilité thermique et la variation de température menthol est montré sur la figure III.7:

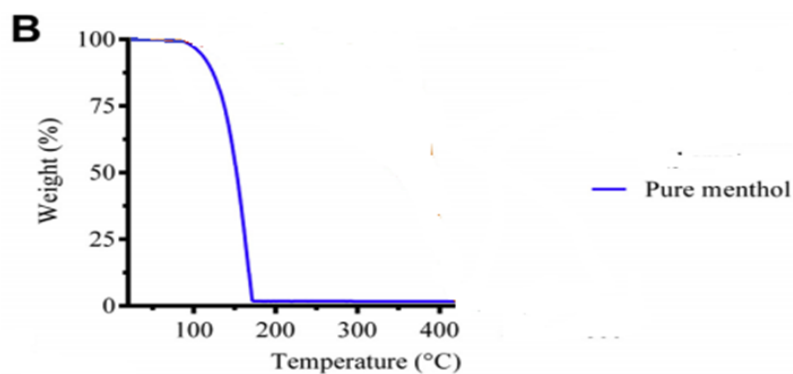


Figure III.7 Spectre ATG de menthol pur.

Le menthol est caractérisé par ATG. Cette technique fournit des informations sur la perte de poids progressive des échantillons liés à la volatilisation et / ou à la dégradation par oxydation thermique. Comme montré sur la figure 5B, le menthol pur a montré une perte de poids rapide commençant à 76 ° C qui a continué à accélérer rapidement de 81 à 171 ° C, avec fusion de plus de 99% en raison de sa caractéristique et / ou dégradation très volatile [053].

I.8 La courbe DTG

Les courbes DTG ont été construite pour distinguer les étapes de perte de masse de menthol pur dans la plage de températures de 50 à 200 ° C.

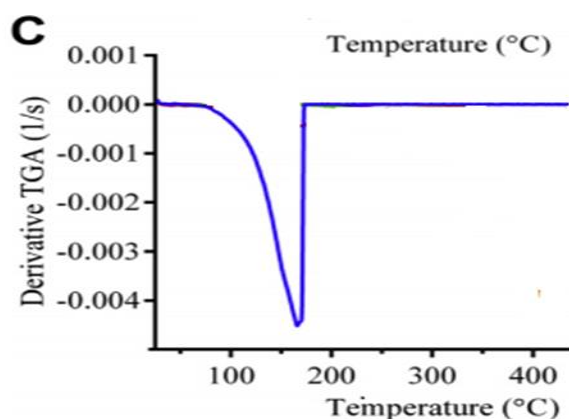


Figure III.8 Spectre DTG de menthol pur.

I.9 calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Une technique d'analyse thermique permet de mesurer les variations d'enthalpie suite à l'évolution de ces propriétés physiques et chimiques en fonction de température et de temps. Le menthol pur a présenté un événement endothermique marqué une température de fusion (T_m) de 43,97 ° C dans l'intervalle de la théorie (33 à 45 ° C) et une température d'ébullition (T_b) de 199,47 ° C proche de la T_v 212°C, et l'enthalpie de transition thermique (ΔH) était de 81,65 et 390,53 J / g, respectivement montré sur **Figure III.9** [51]

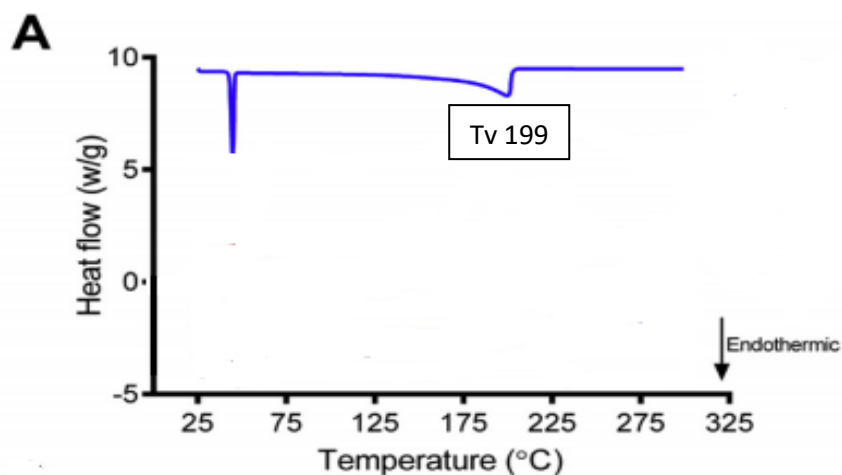


Figure III.9 Spectre DSC de menthol pur .

I. 10 Spectre DRX de menthol

La DRX est une technique d'analyse fondée sur la diffraction des rayons X par la matière. Elle permet de distinguer les différentes formes de cristallisation d'un même composé. Cependant, elle ne peut généralement pas permettre d'identifier des composés amorphes.

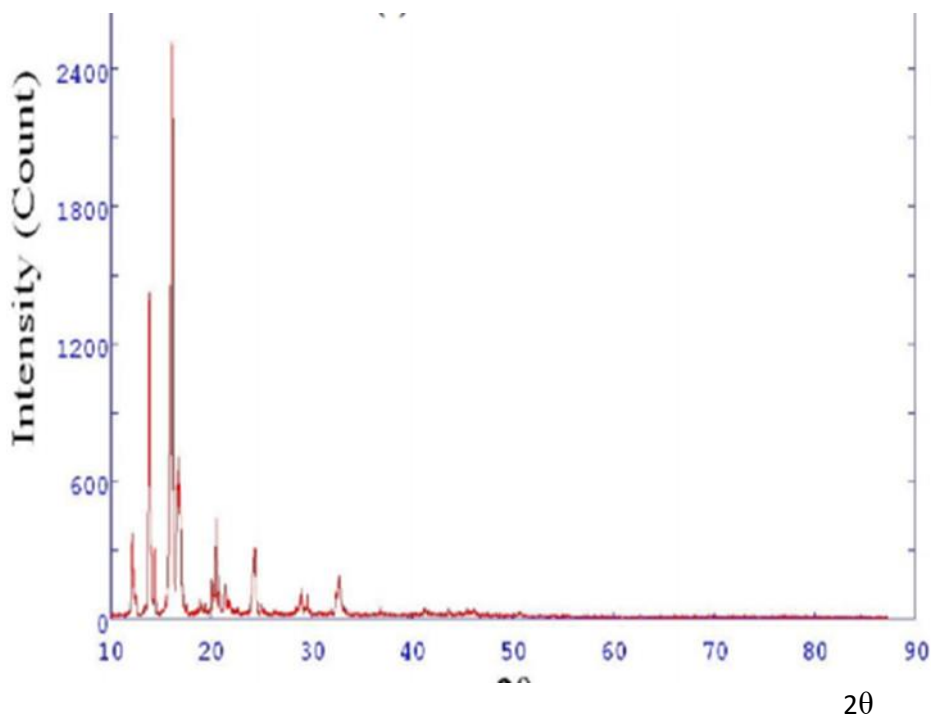


Figure III.10 DRX diffractogramme de menthol pur [052].

La figure **Figure III.10** montre le diffractogramme DRX de cristaux de menthol. L'échantillon a bien montré (figure III.10) les pics cristallins définis à 2θ sont égaux à 12.11° , 12.33° , 13.83° , 14.09° , 14.41° , 16.07° , 16.21° , 16.64° , 16.78° , 16.93° , 20.56° , 20.82° , 24.38° et 32.74° .

Taille des cristallites a été calculés à partir de DRX diffractogrammes utilisant la formule de Scherrer (taille des cristallites = $k\lambda / b \cos \theta$) le menthol présent une taille de cristallite de 52,23 nm [052].

Avec :

K : est une constante $K=0.9$

λ : longueur d'onde

II. Formulation de la pommade Décongestionnant, anti-inflammatoire :

Les propriétés d'un mélange dépendent généralement de sa composition, il est fréquent que l'on veuille traduire les variations d'une propriété en fonction de la concentration des divers constituants.

Notre travail a pour objectif de la recherche d'une composition optimale pour formuler une pommade décongestionnant anti-inflammatoire avec les propriétés suivantes :

- Aspect : Opaque blanche ;
- Consistance : Crémeuse ;
- Homogénéité : Bonne ;
- Odeur : conforme à celle de l'odeur de l'essence végétale
- Toucher : collant, étalement facile.

Matériels :

Agitateur magnétique, barreaux aimantés ;

Plaque chauffante ;

Homogénéisateur ;

Matériel courant de laboratoire : fioles Erlenmeyer, béchers, spatules, sondes de température, Cristalliseur.

Matières Premières :

➤ Les matières premières utilisées lors de la formulation sont :

- Vaseline ;
- Cristaux de menthol ;
- Camphre
- Thymol
- Essence d'eucalyptol ;
- Essence de romarin ;
- Essence de térébenthine ;
- Essence de serpolet ;
- Essence de noix de muscade.

➤ La formulation doit être effectuée en mélangeant les ingrédients en une seule phase organique (huileuse), les quantités en masse ainsi que les rapports de phase sont regroupés sur le tableau III .1

MATIERES PREMIERES	%
Menthol	2.74
Camphre	5
Thymol	0.24
Essence de térébenthine	5
Essence d'eucalyptus	1.5

Essence de romarin	0.5
Essence de serpolet	0.5
Essence de noix de muscade	0.5
Vaseline	84

Tableau III.1 : composition de la formule de pommade .

La démarche expérimentale suivie durant notre travail est la suivante :

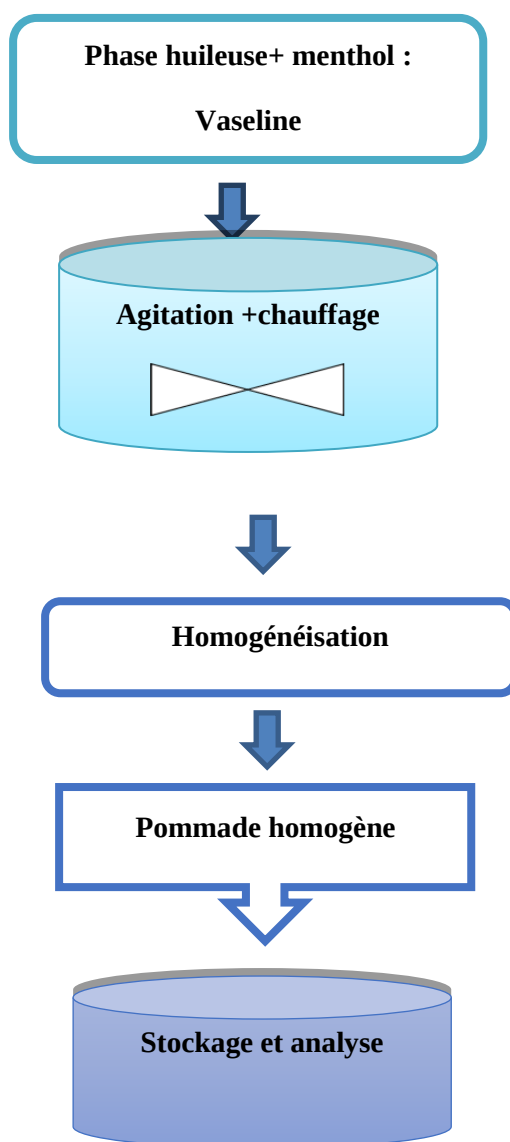


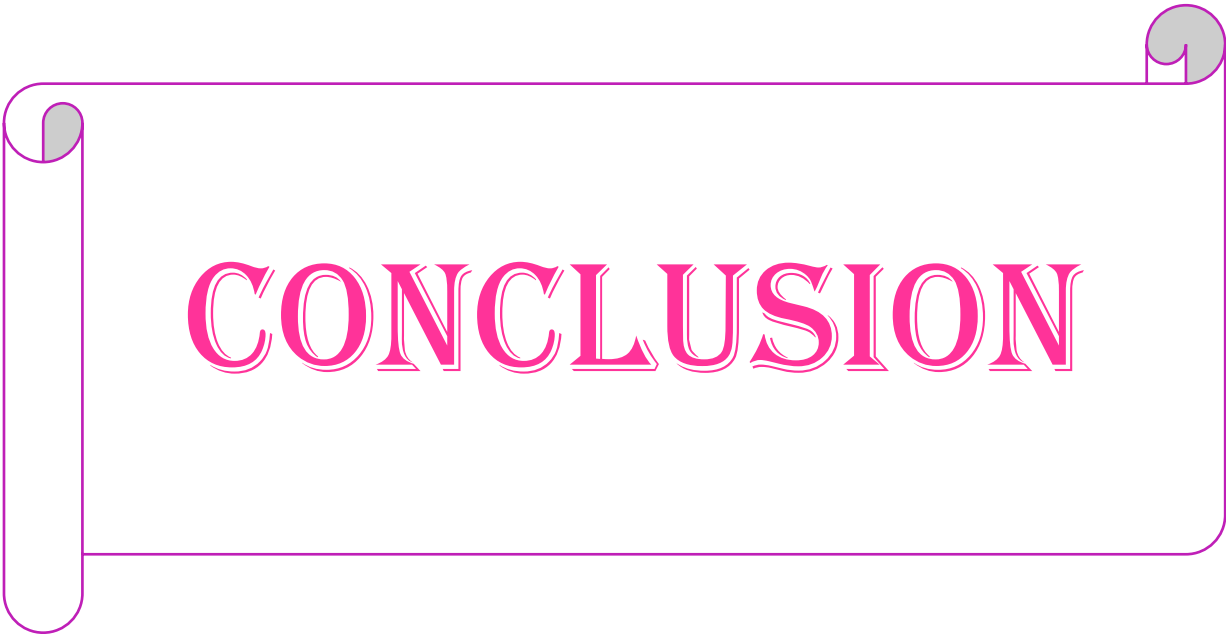
Figure III.11 La démarche expérimentale.

Conclusion :

Au terme de ce chapitre, nous avons mis en évidence certaines caractéristiques

Physicochimiques de cristaux de menthol naturel cristallisé extrait par hydro distillation.

D'autre part nous avons aussi formulé une pommade anti inflammatoire décongestionnante à base de menthol naturel.



CONCLUSION

Conclusion générale

Au terme de ce travail, nous avons mis en évidence certaines caractéristiques

Physicochimiques de cristaux de menthol naturel cristallisé extrait par hydro distillation.

D'autre part nous avons montré quelques effets biologiques notamment l'effet antibactérien, anti inflammatoire, antitussif et quelques effets pharmacologiques de menthol.

Ce qui nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

- ✓ Le spectre UV-Vis montre la présence d'une bande d'absorption caractérisant le domaine d'absorption de menthol
- ✓ Les bandes d'absorption observées dans le domaine infrarouge confirme bien aussi la présence des liaisons caractérisant le menthol, parmi ces bandes la bande OH, CH, CO.
- ✓ Le spectre RMN C_{13} , RMN H_1 et le spectre de masse a bien définis notre structure de menthol.
- ✓ Les spectres ATG et DSC (T_m) de 43,97 ° C et une température d'ébullition (T_b) de 199,47 ° C.
- ✓ Le diffractogramme e menthol présent une taille de cristallite de 52,23 nm
- ✓ La pommade élaborée offre un aspect blanc homogène, odeur caractéristique de menthol, non miscible à l'eau, pour un usage pharmacologique.

Bibliographie

- [1] : Eccles R. Menthol and related cooling compounds. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(8):618—30.
- [2] :] K. Francis, H-M. Dordrecht., 2012, La connaissance des huiles essentielles : Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Springer Verlag, France. 2-23.
- [3] : Chauhan, RS, Kaul, MK, Shahi, AK, Kumar, A., Ram, G., Tawa, A., 2009. Composition chimique des huiles essentielles dans l'adhésion de *Mentha spicata* L. [IIIM (J) 26] de Région himalayenne du nord-ouest , Inde. *Cultures ind. Prod.* 29, 654–656.
- [4]: Bauer, K., Garbe, D., Surburg, H. (1990) *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*. VCH, Weinheim, Germany.
- [5] : O. Persenaire, M. Alexandre, P. Degee, P.H. Dubois, Mechanisms and kinetics of thermal degradation of poly(epsilon-caprolactone), *Biomacromolecules* 2 (2001) 288 –294.
- [6] : V.D. Zheljazkov, T. Astatkie. (2012). Effect of distillation time on *Mentha canadensis* essential oil yield and composition. *HortScience*. 47(5): 643647.
- [7] : S.S. Costa, Y. Gariepy, S.C. Rocha, V. Raghavan. (2014). Microwave extraction of mint essential oil– temperature calibration for the oven. *Journal of Food Engineering*.126: 1-6.
- [8] : BOUSBIA, Nabil .Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. Thèse en co-tutelle, Chimie, 2013.
- [9] : (-) - Biosynthèse du menthol et génétique moléculaire .Publié en ligne: 15 novembre 2005# Springer-Verlag 2005.
- [10] : Yosipovitch, G., Szolar, C., Hui, X.Y., Maibach, H., 1996. Effect of topically applied menthol on thermal, pain and itch sensations and biophysical properties of the skin. *Archives of Dermatological Research* 288, 245–248.

Bibliographie

- [11]: Binder, A., Stengel, M., Klebe, O., Wasner, G., Baron, R., 2011. Topical highconcentration (40%) menthol – Somatosensory profile of a human surrogate pain model. *Journal of Pain* 12, 764–773.
- [12] : Iscan, G., Kirimer, N., Kürkcüoğlu, M., Başer, K.H., Demirci, F., 2002. Antimicrobial screening of *Menthapiperita* essential oils. *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 50, 3943–3946.
- [13] : Juergens, U.R., Stöber, M., Vetter, H., 1998. The anti-inflammatory activity of Lmenthol compared to mint oil in human monocytes in vitro: a novel perspective for its therapeutic use in inflammatory diseases. *European Journal of Medical Research* 3, 539–545.
- [14] : Laude, E.A., Morice, A.H., Grattan, T.J., 1994. The antitussive effects of menthol, camphor and cineole in conscious guinea-pigs. *Pulmonary Pharmacology* 7, 179–184.
- [15] : : B., Anderson, J. W., Sant’Ambrogio, G. (1991)Effect of L-menthol on laryngeal receptors. *J. Appl. Physiol.*
- [16] : Orani, G. P., Anderson, J. W., Sant’Ambrogio, G., Sant’Ambrogio, F. B. (1991) Upper airway cooling and L-menthol reduceventilation in the guinea pig. *J. Appl. Physiol.* **70**: 2080-2086.
- [17] : Médecine aromatique ou Aromathérapie, Formation professionnelle niveau 1, D.Baudoux, Ed. N.A.R.D 2009.
- [18] Avril 4, 2014 [Performances sexuelles et plaisir](#)
- [19] : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16666#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
- [20] :<https://www.evoleum.fr/content/454-menthol-et-cosmetique-un-principe-actif-de-beaute>
- [21] : **Legrand. G** (1986) : Manuel du préparateur en pharmacie, 10^{ème} édition Masson, Paris, 618 pages.

Bibliographie

[022] : **Legrand. G** (1993), 12^{ème} édition Masson révisée par **J.M Aiache** : Manuel du préparateur en pharmacie à l'usage des élèves préparateurs, préparateurs et étudiants stagiaires en pharmacie, 644 pages.

[023] : http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Pommades/fr-fr/#Pommades_hydrophobes

[024] : Marti-Mestres, G. and F. Nielloud, Emulsions in health care applications—an overview. Journal of dispersion science and technology, 2002. **23**(1-3): p. 419-439.

[25] : www.eduonline.net.

[26]: https://doctonat.com/huile-essentielle-serpolet_1

[27]: https://fr.wikipedia.org/wiki/Noix_de_muscade

[28]: Chikhoun A., « Huiles essentielles de thym et d'origan : étude de la composition chimique, de l'activité antioxydante et antimicrobienne », mémoire de magister, sciences alimentaires, Institut national agronomique El Harrach (Algérie), 2017.

[29]: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-camphre>

[30] : <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-thym-thymol-aroma-zone?page=library>

[31] : <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-terebenthine>

[32] : <https://www.topsante.com/medecines-douces/huiles-essentielles/huile-essentielle-d-eucalyptus>.

[33] : <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/terminale-s/la-spectroscopie/spectrometrie-ultraviolet-visible.html>.

[34] : T.W.Graham Solomons, Graig B. Fryhle; chimie organique; 7^{ème} édition Dunod, Canada, (2000).

[35] : M.Hesse, H.Mrier, Bernd Zeert; méthodes spectroscopiques pour la chimie organique, Masson, Paris, (1997).

Bibliographie

- [36] : Silverstein - Basler - Morill. Identification Spectrométrie de composés organiques. DeBoeck Université. 1998
- [37] : : P.Goussot, Rhéophysique des pâtes et des suspensions. EDP Sciences, 1993
- [38] : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/spectro/C5.html>.
- [39] : <http://www.technobio.fr/article-la-spectrometrie-de-masse-51092779.html>
- [40] : <https://linkilab.fr/portfolio/analyse-thermogravimetrique-atg/>)
- [41] : <http://www.ribori-instrumentation.com/analyse-thermique>
- [42] : <https://linkilab.fr/portfolio/analyse-thermodifferentielle-atd>
- [43] : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01393984/document>
- [44]: file:///C:/Users/Lenovo/Desktop/Cours_GE2010_cours%202.pdf
- [45]: <https://linkilab.fr/portfolio/calorimetrie-differentielle-a-balayage-dsc/>
- [46]: D. Bazin, J. Lynch, M. Ramos. Fernander oil, gaz scie. Techno. rev, 58 (2003) 6
- [47]: https://pmb.univ-saida.dz/buscopac/doc_num.php?explnum_id=276
- [48]: https://spectrabase.com/spectrum/JH2XTx98xLt?a=SPECTRUM_JH2XTx98xLt
- [49] : https://hmdb.ca/spectra/nmr_one_d/2993#spectrum
- [50] : <https://spectrabase.com/spectrum/2lH0iYVh59t>
- [51]: Optimization of menthol-loaded nanocapsules for skin application using the response surface methodology. Journal of Drug Delivery Science and Technology .j o u r n a l h o m e p a g e : www.elsevier.com/locate/jddst
- [52] : <https://www.researchgate.net/publication/281586885>