

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
N°:



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIÈRE : CHIMIE
OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de
Master Académique

Par:

M^{elle}. KHAOUNI Hamida

M^{elle}. BEN KHALFFALLAH Khawla

Intitulé:

**Systeme hybride à base de principe actif /en β -cyclodextrine
/en argile pour amélioration de la stabilité du Captopril et la
solubilité de HCTZ**

Devant le jury composé de :

M^{me}. O.E BELHADDAD

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Présidente

M^{me}. S. ZIDANE

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Promotrice

M^r. H. BOULEGHLEM

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examineur

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Dans le préambule de ces notes, nous remercions Dieu qui nous a aidés et Il nous a donné une longue patience et du courage tout au long de nos années scolaires difficiles.

Remerciez-le de nous avoir amenés à ce niveau.

Nous sommes particulièrement fiers de l'attention qu'il a portée

M^{me}.S. ZIDANE et M. H. BOULEGHLEM

à nos travaux et nous les remercions pour leur précieuse contribution à connaître les conditions de leur intégration effective et les motifs de leur réalisation de travail

et leur perspicacité continue, et nous savons que nous avons grandement bénéficié de leurs connaissances approfondies dans ce domaine

Leur vigilance nous a beaucoup aidés lors de la rédaction de ce mémoire

Nous tenons également à remercier les membres du jury,

M. H. BOULEGHLEM et M^{me}. O. BELHADDAD *d'avoir accepté de juger notre travail.*

Enfin, nous n'oublierons pas nos amis et proches pour leur encouragement tout le temps, toutes ces années qui ont joué un rôle pour ne pas baisser les bras et abandonner. Merci pour votre amour et votre soutien jusqu'à la fin

Dédicace 1

سنوات طويلة علمتني الخطوات الصحيحة و تصحيح الخاطئة للوصول لهذا
أهدي هذا النجاح و العمل المتواضع برفقة حب عميق إلى جنتي سندي مأمني
فرحتي "قرة أملي " قدوتي إلى أمي وأبي

-أحمد خوني -

-أم الخير خوني -

لا يمكن لأي تعبير أن
يفي الحب و الاحترام و النعم والتضحيات التي دائما كنت احضى بها من طرفكم
لا شيء في العالم يكافئ الجهد المبذول ليلا نهارا لتعليمي و تحقيق لي أسمى
معاني الحياة وهذا العمل ثمرة ادعيتكم المحاطة بي
إلى إخواني وأخواتي سندي و دعمي في الحياة
عبد الرحمن عائشة سارة وحيد سعيد وزوجات اخوتي
إلى براعم قلبي و فرحة البيت احمد سيرين رتاج غيث
إلى رفيقات الدرب مؤنسات الحياة (سمية . نور الهدى . سعيدة . خولة . حياة
. فطيمة الزهراء . بثينة . شيماء رانيا . اية)
سنوات طويلة من "إلى من استمد قوتي وصبري توأمي و شريكتي في
التجارب " أسماء

حميدة

Dédicace 2

مضت اعوام بدأتها بخطوة وها انا اليوم اقطف ثمار مسيرتي التي كان
هدفي فيها الوصول الى اعلى المراتب، وكنت اسعى كل يوم لتحقيقه وها قد
وصلت وببيدي شعلة علم لاتنطفي ووراء هذا الوصول اعظم عائلة، التي
حرصت دائما ان تكون معي في جميع محطات حياتي ، الشخص الذي امسك
بيدي الذي حين خروجي من الامتحان اجده بانتظاري متلهفا ابي سندي وعزي

مأمني وطمأنينتي

حماك الله ورعاك

-بن خلف الله عبد الوهاب -

اما عن الحب والحنان فهناك امراة عظيمة كانت طاقتي حين افشل
ملكتي وزهرة حياتي امي جنتي - بن حليلة مريم -

وفي حياة كل طفلة هناك بطل وكتف تستند البنت اليه هوا الاخ وفي حياتي هناك
اربعة ابطال جعلو مني اميرة اخوتي عزي :صديق، بلال، صهيب، ايوب
ولن انسى صديقاتي اللواتي كانو مؤنسات لي في حياتي: (اية، سارة، زينب،
كوثر، اميرة، امينة، مروى جمانة، سارة، بشرى. خولة) وكل من صادفتهم
ولاقتني بهم الحياة وجميع صديقاتت في المخبر وخريجي دفعتي كل باسمه.

خولة

Le but de notre travail est d'étudier la solubilité d'Hydrochlorthiazide et la stabilité de Captopril en présence du facteur de complexation β -CD et du facteur de piégeage Argile (neutre et thermique) et de suivre les résultats obtenus par l'UV-Visible, une comparaison entre les méthodes de formation des complexes et des systèmes hybrides a été réalisé pour déterminer quel type d'argile en présence de β -CD est le plus efficace. Nous avons constaté que le complexe (CAP: β -CD:Arg neutre) à inhiber la dégradation de Cap pendant une longue période, plus de deux mois, donc ce système est plus efficace pour stabiliser le Cap.

D'autre part, nous avons constaté que le système (HCTZ: β -CD:Arg thermique) est également plus efficace pour atteindre la solubilité d'HCTZ, où la solubilité est amélioré par un facteur de 13.

Mots clés: Amélioration, argile, β -Cyclodextrine, complexation, principe actif, solubilité, système hybride, stabilité.

The goal of our work is to study the solubility of hydrochlorothiazide and the stability of captopril in the presence of a β -CD complexing agent and a clay trapping agent (neutral and thermal) and to follow up the results obtained by UV-visible radiation. A comparison between the methods of formation of complexes and hybrid systems was carried out to determine which type of clay in the presence of β -CD is the most effective. We found that the compound (CAP: β -CD:neutralArg) prevents cap deterioration for a long time, more than 2 months, so this system is more effective in stabilizing of Cap.

On the other hand, we found that the system (HCTZ: β -CD:thermalArg) is also more efficient in reaching the solubility of HCTZ, in which the solubility is improved by a factor of 13.

Key words: Improvement, clay, β -cyclodextrin, complexity, active ingredient, solubility, hybrid system, stability.

الهدف من عملنا هو دراسة قابلية ذوبان هيدروكلورثيازيد واستقرار الكابتوبريل في وجود عامل مركب β -CD وعامل محاصرة الطين (المحايد والحراري) ومتابعة النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة الأشعة فوق البنفسجية المرئية ، تم إجراء مقارنة بين طرق تكوين المجمعات والأنظمة الهجينة لتحديد أي نوع من الطين في وجود β -CD هو الأكثر فعالية.

وجدنا أن المركب (نقي CAP: β -CD: Arg) يمنع تحلل الكابتوبريل لفترة طويلة تزيد عن شهرين، لذلك فإن هذا النظام هو الأكثر فعالية في تثبيت كابتوبريل. من ناحية أخرى، وجدنا أن المركب (الحراري HCTZ: β -CD: Arg) أكثر كفاءة أيضًا في الوصول إلى قابلية ذوبان HCTZ، حيث تم تحسين الذوبان بمعامل 13.

الكلمات المفتاحية: التعزيز ، الطين ، β -Cyclodextrin ، التعقيد ، المكون الفعال ، الذوبان ، النظام الهجين ، الاستقرار.

PA: Principe Actif

HCTZ : Hydrochlorothiazide

CAP : Captopril

OMS : Organisation Mondial de la Santé

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

CDs : Cyclodextrine

β -CD : Beta- Cyclodextrine

UV: Ultra-violet / Visible

IF : infrarouge

BPF : bonne pratique de fabrication

KnM: Malaxage

MO: Irradiation via micro-onde

VE: Co-évaporation

US : Ultrasons

CEC: capacité d'échange de cations

HPLC: chromatographie en phase liquid à haute performance

Partie I : Partie théorique	
Chapitre I Étude bibliographique sur Captopril & Hydrochlorothiazide	
	Page
Figure. I.1. Structure générale du CAP.....	4
Figure. I.2. Structure développée du disulfure de CAP.....	5
Figure. I.3. Structure générale de HCTZ.....	9
Chapitre II Généralités sur les Cyclodextrines	
Figure. II.1. Structure générale de la β -Cyclodextrine.....	12
Figure. II.2. Structure des nouveaux dérivés	17
Figure. II.3. Structure de l'anti-inflammatoire Piroxicam.....	19
Figure. II.4. Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de Cyclodextrine et une molécule invitée.....	19
Figure. II.5. Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors.....	21
Chapitre III Généralités sur les argiles	
Figure. III.1. Processus de formation de l'argile.....	27
Figure. III.2. Structure des minéraux argileux.....	29
Figure. III.3. Analyse chimique d'argile verte type Montmorillonite.....	30
Figure. III.4. Structure ionique d'un feuillet d'argile.....	32
Partie II : Partie expérimentale	
Chapitre II : Résultats et discussion	
Figure. II.1. Spectre UV du HCTZ à différentes concentrations.....	41
Figure. II.2. Variation de l'absorbance en fonction de la concentration du HCTZ....	41
Figure. II.3. Courbe de tendance du spectre de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration du HCTZ	42
Figure. II.4. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH 7) à différentes concentration.....	43
Figure. II.5. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD (pH=7)	43
Figure. II.6. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=7) à température ambiante (25°C).....	44
Figure. II.7. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=7) à température ambiante	45
Figure. II.8. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à différentes concentration.....	46
Figure. II.9. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD (pH=4)...	46
Figure. II.10. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à température ambiante (25°C).....	47
Figure. II.11. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à température ambiante.....	47
Figure. II.12. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence de l'argile thermique (pH=7) à différentes concentration.....	48
Figure. II.13. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en présence d'argile thermique (pH=7).....	49
Figure. II.14. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile thermique (pH=7) à température ambiante (25°C)...	49
Figure. II.15. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans (pH=7) à température ambiante) une solution aqueuse de β -CD et d'argile thermique	50
Figure. II.16. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence de l'argile neutre (pH=7) à différentes concentration.....	51
Figure. II.17. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en	

présence d'argile neutre (pH=7).....	51
Figure. II.18. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile neutre (pH=7) à température ambiante (25°C).....	52
Figure. II.19. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile neutre (pH=7 à température ambiante.).....	52
Figure. II.20. Spectre UV de Cap, Cap:Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=0.....	56
Figure. II.21. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=15h.....	56
Figure. II.22. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=10j.....	56
Figure. II.23. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=14j.....	57
Figure. II.24. UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=45 jours.....	57
Figure. II.25. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t= deux mois et deux semaines	58
Figure. II.26. Absorbance en fonction du temps	58
Figure. II.27. Structure chimique de Captopril et de dissulfure de Captopril.....	59
Figure.II.28. Spectre UV de Cap, Cap :Arg Th, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg Th à t=0.....	59
Figure. II.29. Spectre UV de Cap et Cap: β -CD:Arg Th à t= 14j.....	59
Figure. II.30. Spectre UV de Cap, Cap:Arg Th, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg Th à t=45jours.....	60
Figure. II.31. Spectre UV de Cap, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg Th à t= 2 mois et 2 semaines	60
Figure. II.32. Absorbance en fonction du temps.....	60
Figure. II.33. Spectre UV de Cap, Cap:Arg N, Cap: β -CD :Arg N à pH =7 et à t=0... ..	61
Figure. II.34. Spectre UV de Cap, Cap: β -CD, Cap: β -CD:Arg N, Cap:Arg N à pH =7 et à 6j.....	61

Partie I : Partie théorique

Chapitre III Généralités sur les argiles

Tableau.III.1. Pourcentage d'absorption d'argiles en fonction de leur poids.....	32
Tableau III.2. Surface spécifique et capacité d'échange de cations de différentes argiles.	33
Tableau III.3. Comparatif des pouvoirs d'absorption et d'adsorption de différentes argiles.....	33

Partie II : Partie pratique

Chapitre I : Méthodes & Matériels

Tableau I.I. Différents complexes et systèmes hybrides formés (Cap).....	38
---	----

Chapitre II : Résultats et discussion

Tableau.II.1. Comparaison entre les méthodes de formation des systèmes hybrides (HCTZ : β -CD).....	40
Tableau.II.2. Comparaison entre les méthodes de formation des systèmes hybrides (HCTZ : β -CD: Argile N et/ou Th).....	40
Tableau .II.3. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD.....	42
Tableau .II.4. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD (pH=4).....	46
Tableau .II.5. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et l'argile thermique (pH7).....	48
Tableau .II.6. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et l'argile neutre (pH=7)	50
Tableau .II.7. Rapport solubilité et constante de stabilité d'agent de complexe avec l'argile neutre et thermique.....	53
Tableau II.8. Concentration de HCTZ solubilisé (mol/L) en présence de β -CD et argile thermique dans le tampon pH=7 et le suc gastrique en fonction du temps.....	53
Tableau. II.9. Comparaison entre les méthodes de formation des complexes (Cap: β -CD) et/ou (Cap: Arg).....	54
Tableau.II.10. Comparaison entre les méthodes de formation des systèmes hybrides (Cap : β -CD:Argile N et/ou Th).....	55

Remerciements.....	I
dédicace 1.....	II
dédicace 2.....	III
Résumé.....	IV
Abstract.....	V
ملخص.....	VI
liste des abréviations.....	VII
liste des figures.....	VIII
liste des tableaux.....	X

Introduction générale 1.....	1
Références bibliographiques.....	2

Partie I : Partie théorique

Chapitre I : Étude bibliographique sur Captopril & Hydrochlorothiazide

I.1. Introduction.....	3
I.2. Le Captopril.....	3
I.2.1. Généralités.....	3
I.2.2. Historique.....	4
I.2.3. Structure générale de captopril.....	4
I.2.4.Principale impureté.....	5
I.2.5. Stabilité du Captopril.....	5
I.2.6. Classification pharmacologique de Captopril.....	6
I.2.6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	6
I.2.7. Métabolisme/métabolites.....	6
I.2.8.pharmacocinitique.....	7
I.2.8.1.Absorbtion.....	7
I.2.8.2.Distribution.....	7
I.2.8.3.Métabolisme.....	7
I.2.8.4.Elimination.....	7
I.3. L'hydrochlorothiazide.....	8
I.3.1. Généralité.....	8
I.3.2. Historique.....	8
I.3.3. Structure générale de hydrochlorothiazide.....	8
I.3.4.Demi-vie biologique.....	9
I.3.5. Importance de la solubilité.....	9
I.3.5.1. Mécanisme De solubilisation.....	10
I.3.5.2.Technique d'amélioration de solubilité.....	10
Références bibliographiques.....	11

Chapitre II : Généralités sur les Cyclodextrines

II.1. Introduction.....	12
II.2. Historique des Cyclodextrine.....	12
II.3. Caractéristiques des cyclodextrines.....	14
II.4.Effete du complexe.....	14
II.5. Toxicité des cyclodextrines.....	15
II.6. Les dérivés des Cyclodextrines.....	16
II.7. Application.....	16
II.7.1. Domaine pharmaceutique.....	17
II.7.2. Domaine industrielles.....	18
II.7.2.1. Applications alimentaires.....	18
II.7.2.2. Applications cosmétiques.....	18

II.8. Les complexes d'inclusion.....	19
II.8.1. Etude des complexes d'inclusion.....	19
II.8.2. Formation des complexes d'inclusion	19
II.8.3. Préparation des complexes d'inclusion.....	20
II.8.3.1. L'inclusion par mélange physique ou mélange sec.....	20
II.8.3.2. L'inclusion par micro-onde.....	20
II.8.3.3. L'inclusion par pétrissage.....	21
II.8.3.4. L'inclusion par co-évaporation.....	21
II.9. Diagramme de solubilité.....	21
Références bibliographiques.....	23

Chapitre III : Généralités sur les argiles

III.1. Introduction.....	26
III.2. Définition.....	26
III.3. Sa place en thérapeutique.....	26
III.4.Obtention de l'argile.....	27
III.4.1. Formation.....	27
III.5. Structure de l'argile.....	27
III.5.1. Minéraux argileux.....	28
III.6. Les différents types d'argiles.....	29
III.6.1. Classification selon la structure chimique.....	29
III.6. 1. 1. Kaolin.....	29
III.6. 1. 2. Smectites.....	30
III.6. 1. 2. 1. Montmorillonite.....	30
III.6.2. Classification selon la couleur.....	31
III.6.2. 1. Verte.....	31
III.6.2.2. Blanche.....	31
III.6.2.3. Rose.....	31
III.6.2.4. Rouge.....	31
III.6.2. 5. Jaune.....	31
III.6.3. Propriétés.....	31
III.6.3. 1. Absorbante et Adsorbante.....	31
Références bibliographiques.....	34

Partie expérimentale

Chapitre I : Méthodes & Matériels

I.1. Préparation de l'argile.....	35
I.1.1. Argile neutre (Argile N)	35
I.1.2. Argile thermique (Argile Th)	35
I.2 Formation des complexes d'inclusion entre HCTZ et β -CD.....	35
I.2.1. Préparation des systèmes binaires.....	35
I.2.1.1. Mélange physique (Mp).....	35
I.2.1.2. Méthode de malaxage (Kneading Méthode) (KN).....	35
I.2.1.3. Méthode par l'irradiation micro-ondes (Mw).....	35
I.2.1.4. Par Co-évaporation (CE).....	35
I.2.1.5. Par Ultrasons.....	36
I.2.2. Préparation des systèmes ternaires.....	36
I.2.2.1. L'inclusion par mélange physique(MP) ou mélange sec.....	36
I.2.2.2. L'inclusion par malaxage (Kneading Méthode) (KN).....	36
I.2.2.3. L'inclusion par micro-onde.....	36
I.2.2.4. L'inclusion par Co-évaporation.....	36

I.2.2.5.L'inclusion par ultrasons.....	37
I.3. Phase solubilité.....	37
I.3.1.Préparation des solutions.....	37
I.4. Formation des complexes d'inclusion Cap, β -CD, argile.....	37
I.4.1. Préparation des systèmes binaires et ternaire.....	37
I.5. Etude de la stabilité de Captopril en présence de β -CD et d'argile.....	38
I.5.1. Préparation des solutions	38
Références bibliographiques.....	39
Chapitre II : Résultats et discussion	
II.1. Les différentes techniques de formation des complexes d'inclusion.....	40
II.2.Vérification de la loi de Béer-Lambert.....	41
II.2.1.Vérification de la loi de Béer-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire(ϵ).....	41
II.2.1.1. Préparation des solutions.....	41
II.2.1.2.Calcul de coefficient d'absorption moléculaire(ϵ).....	42
II.3. Étude de la phase de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD, β -CD et argile neutre et/ou thermique.....	42
II.3.1. En présence de β -CD.....	42
II.3.1.1. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD).....	44
II.3.1.2. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD) dans le tampon pH=4.....	47
II.3.2. En présence de β -CD :Argile thermique pH=7.....	48
II.3.2.1. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD : Argil Th) dans le tampon pH=7.....	50
II.3.3. En présence de β -CD : Argile neutre pH=7.....	50
II.4. Dissolution du HCTZ.....	53
II.5. Les complexes d'inclusion Cap, β -CD et argile.....	54
II.6. Etude de la stabilité de Captopril en présence de β -CD et d'argile.....	54
II.6.1. En présence de β -CD et d'argile neutre.....	56
II.6.2. En présence de β -CD et d'argile thermique.....	59
II.6.3. En présence β -CD et d'argile neutre à pH 7.....	61
Référence bibliographique.....	63
Conclusion générale.....	64

Introduction générale

L'hypertension est une maladie très répandue qui affecte 10 à 15% de la population et qui constitue donc un problème de santé publique [1]. C'est un facteur de risque cardiovasculaire en soi, son diagnostic et son traitement sont une occasion de détecter d'autres facteurs de risque cardiovasculaires [1,2]. C'est une cause importante de morbidité et de mortalité (10 à 20%) qui contribue de manière significative aux dépenses de santé [3], alors qu'elle a des médicaments thérapeutiques tels que l'Hydrochlorothiazide (HTZ) qui est un médicament peu soluble dans les milieux aqueux et le Captopril (Cap) qui est instable en solution.

En revanche, la solubilité et la stabilité jouent un rôle très important dans la préparation de nombreuses formes posologiques et revêt une importance capitale pour la biodisponibilité des médicaments, indépendamment de leur administration dans le corps [4]. L'amélioration de l'absorption par voie orale des principes actifs non hydrosolubles est l'un des défis les plus fréquents et les plus importants pour les scientifiques de la formulation dans l'industrie pharmaceutique. Par conséquent beaucoup d'efforts ont été fait pour augmenter la dissolution des médicaments pour cette classe de composés, comme la classe II et la classe IV [5] de la classification (BCS) où les médicaments ont une faible solubilité et une faible perméabilité après administration orale. Différents tensioactifs et complexes d'inclusion ont été utilisés pour améliorer la solubilité et la stabilité et, par conséquent augmenter la biodisponibilité globale de différents principes actifs. Dans ce contexte nous sommes intéressées à la formation des complexes d'inclusion entre HCTZ et/ou Cap et la β -CD et à la formation des systèmes hybrides entre HCTZ et/ou Cap, la β -CD et l'argile qui a des propriétés thérapeutiques.

Le contenu de ce mémoire est divisé en deux parties précédé d'une introduction générale: la première partie consiste en une étude bibliographique, constituée par trois chapitres, nous parlerons dans le premier chapitre sur les notions générales du Captopril et d'HCTZ, dans le second sur les β -cyclodextrines et leurs complexes d'inclusion, les méthodes de formation des complexes d'inclusion et le troisième sur l'argile et leur intérêt. La seconde partie qui concerne la partie expérimentale où nous avons présenté les différentes méthodes de formation des complexes et des systèmes hybrides, l'étude de la phase de solubilité de HCTZ en présence de différents agents complexant et à différent pH et l'étude de la dissolution de HCTZ en présence des différents complexants dans le suc gastrique d'un lapin. D'un autre côté, nous avons suivi la stabilité de Captopril en présence de β -CD et d'argile en fonction du temps. Ce mémoire se termine par une conclusion générale résume l'essentiel de nos résultats.

- [1]. C. R.B. Atoba, C. Kayembet , A.S.batina, J.P. Mbom, N. L. C. Nganduw, K. Z. Tsongo, B. L. Bolukaoto, B . W. Tshitenge, H. A. Bakili, K. P. Kambale, M. D. Kazadi, B. J. Ossinga, S. M. Poyo, L. J. Losimba. Prévalence, connaissance et degré de contrôle de l'hypertension artérielle à Kisangani, RD Congo. *KisMed*. 5(2), 2014:pp.86 – 93.
- [2]. Kalonji M. Quelle est la fréquence de l'HTA de vos urgences médicales et consultation?. *Congo Médical* 8 (2),1998.
- [3]. D.Duhot, L.Martinez, P. Ferru, O. Kandel, B. Gavid (SFMG). Prévalence de l'HTA en médecine générale, *Médecine Générale*. Tome 16 (562), 2002 :pp.177-180.
- [4]. A.L.Hir, D.Brossard, J.C. Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition, 2009.
- [5]. P. Sanphui, V.K. Devi, D. Clara, N. Malviya, S. Ganguly, G.R. Desiraju, Cocrystals of hydrochlorothiazide: solubility and diffusion/permeability enhancements through drug–coformer interactions. *Mol. Pharm.* 12, 2015 :pp.1615-1622.

Partie I

Partie théorique

Chapitre I :
Étude bibliographique sur
Captopril & Hydrochlorothiazide

I.1. Introduction

Les toxines produites par les espèces animales venimeuses peuvent servir de base au développement de médicaments, c'est le cas du Captopril. En effet, le physicien et pharmacologiste brésilien Sérgio Henrique Ferreira qui dans les années 60, avec ses collaborateurs, avait remarqué que des personnes mordues par un serpent particulier, le *Bothrops jararaca*, ont supprimé toutes d'importantes chutes de pression artérielle.

Les chercheurs se sont penchés sur la composition du venin du jararaca pour isoler la molécule en cause, et son principe actif capable d'améliorer la réponse à la bradykinine. Du venin du jararaca, Sérgio Ferreira est parvenu à isoler une substance (la Tépérotide), capable d'inhiber les agents naturels de l'organisme qui élèvent la pression artérielle, appelle l'angiotensine I et II, tout en prolongeant l'effet d'une molécule qui subit la pression basse, la bradykinine [1]

L'hypertension est une maladie très répandue qui affecte 10 à 15% de la population et constitue donc un problème de santé publique [2]. C'est un facteur de risque cardiovasculaire en soi, son diagnostic et son traitement sont une occasion de détecter d'autres facteurs de risque cardiovasculaires [3]. C'est une cause importante de morbidité et de mortalité (10 à 20%) qui contribue de manière significative aux dépenses de santé [4], alors qu'elle a des médicaments thérapeutiques tels que Captopril et Hydrochlorothiazide.

I.2. Captopril

I.2.1. Généralités

Le Captopril est un analogue de la proline contenant des sulfhydryles avec une activité anti hypertensive et une activité antinéoplasique potentielle et inhibe de manière compétitive l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), diminuant ainsi les taux d'angiotensine II, augmentant l'activité de la rénine plasmatique et diminuant la sécrétion d'aldostérone. Cet agent peut également inhiber l'angiogénèse tumorale en inhibant les métalloprotéinases de la matrice des cellules endothéliales (MMP) et la migration des cellules endothéliales. Il peut également présenter une activité antinéoplasique indépendante des effets sur l'angiogénèse tumorale. (NCI04) [5].

Il est associé à un faible taux d'élévations transitoires des aminotransférases sériques et a été associé à de rares cas de lésions hépatiques aiguës [2].

Ce médicament est un dérivé de L-proline dans lequel la L-proline est substituée sur l'azote par un groupe (2S)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyle. Il a un rôle d'inhibiteur (peptidyl-dipeptidase A) et d'agent antihypertenseur [3].

I.2.2. Historique

La première pierre du développement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été posée en 1956 avec l'explication de la fonction de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) par Leonard T. Skeggs. En 1968 le Dr Y.S. Bakhle démontrait que l'enzyme de conversion extraite du poumon de chien était inhibée par un mélange de peptides extrait du venin de la vipère brésilienne *Bothrops jararaca*, décrit pour la première en 1965 par Sergio Ferreira comme potentialisant la bradykinine. Une étude de ces peptides par Cushman et Ondetti de la firme Squibb, a permis d'affiner le modèle hypothétique du site actif de l'enzyme de conversion, considérée comme une zincmetallopeptidase. La séquence Trp-Ala-Pro, ou la séquence plus stable Phe-Ala-Pro, ont été jugées optimales pour se lier au site actif de l'enzyme de conversion. La synthèse de dérivés de cette structure montra que lorsque le carboxylate est remplacée par une fonction sulfhydryl, on obtenait une augmentation de plus de 2000 fois de la capacité inhibitrice de la molécule. De même, l'adjonction d'une fonction méthyl en 2 sur le résidu succinyl montra une augmentation de 15 fois de la capacité inhibitrice de la molécule. Le captopril, chef de file des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, fut donc créé en 1974[6].

I.2.3. Structure générale de captopril

Le nom chimique du Captopril est : Acide (2S)-1-[(2S)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique de formule brute : $C_9H_{15}NO_3S$ et un poids moléculaire de 217,3 g/mol. Sa formule développée est présentée sur la figure I.1.

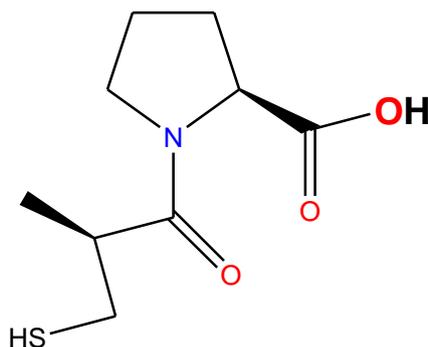


Figure.I.1. Structure générale du Captopril [7]

Le Captopril est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol. Le captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

I.2.4.Principale impureté : le disulfure de captopril

-Nom chimique :Acide (2S, 2S')-1,1'-[disulfanediy]bis[(2S)-2-méthyl-1- oxapropanone-3,1-diyl]-bis[pyrrolidine-2-carboxylique] de formule développée :

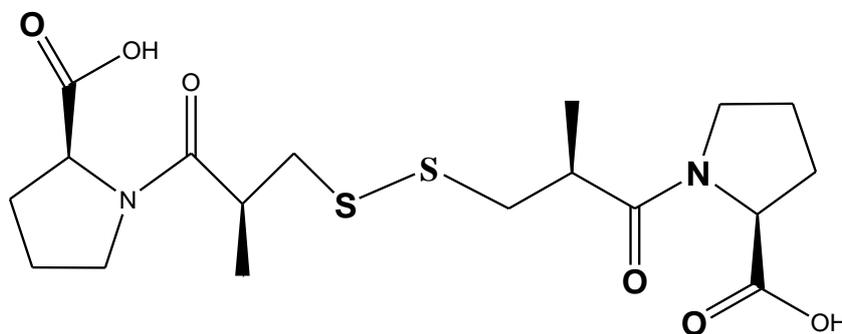


Figure.I.2. Structure développée du disulfure de Captopril

I.2.5. Stabilité du Captopril

Il n'existe qu'une étude portant sur la stabilité de gélules de Captopril sur une durée ne dépassant pas deux mois. En solution, le Captopril est instable et se dégrade essentiellement en disulfure de Captopril. Cette décomposition consiste en la formation d'un pont disulfure entre deux molécules de Captopril, due à l'oxydation des groupements sulfhydryl du captopril. En plus, une hydrolyse de la fonction amide en solution aqueuse a été décrite. La dégradation oxydative du Captopril prédomine dans la gamme de pH 4,6 et augmente de façon importante avec le pH. Le disulfure de Captopril n'a pas d'activité inhibitrice sur l'enzyme de conversion. Un certain nombre d'informations sur la stabilité du Captopril en solution sont disponibles. Les résultats publiés indiquent des stabilités pour les solutions préparées à partir de comprimés variant de 3 à 28 jours. Les solutions de Captopril pur ayant un goût désagréable incompatible avec un usage pédiatrique, différents essais de formulations figurent dans la littérature [8].

Les principaux facteurs influant sur la vitesse de dégradation sont les suivants :

- La température joue un rôle important dans cette dégradation. En solution, la vitesse de dégradation du captopril augmente avec la température.

- Le pH : le Captopril est très stable en milieu acide. Il est au contraire peu stable dans les tampons alcalins. La stabilité du captopril est pH-dépendante avec une stabilité maximale dans une gamme de pH inférieure à 4. Au-delà, l'oxydation devient la principale voie de dégradation.

- La concentration d'oxygène ;

Les ions métalliques (cuivre ou fer). La stabilité est diminuée par le contact avec des ions métalliques qui catalysent la réaction d'oxydation. Néanmoins, d'autres facteurs jouent un rôle dans la stabilité des formes aqueuses de Captopril:

- La concentration en Captopril de la solution : la stabilité du Captopril augmenterait avec la concentration.
- Les formulations à base de sirop non dilué sont plus stables que les formules à base d'eau pure ou celles dans lesquels de l'eau a été utilisée pour diluer le sirop ou les formulations contenant de la méthylcellulose.

En raison de la grande variabilité des résultats des différentes études, la présence des excipients provenant de l'extraction des comprimés joue sans doute un rôle dans la stabilité du Captopril. Les solutions préparées à partir de comprimés seraient moins stables que celles préparées à base de poudre, notamment de par la présence d'ions catalysant la réaction de dégradation, mais une étude présente des résultats différents [6].

I.2.6. Classification pharmacologique de Captopril

I.2.6.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Classe de médicaments dont les principales indications sont le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Ils exercent leur effet hémodynamique principalement en inhibant le système rénine-angiotensine. Ils modulent également l'activité du système nerveux sympathique et augmentent la synthèse des prostaglandines. Ils provoquent principalement une vasodilatation et une légère natriurèse sans affecter la fréquence cardiaque et la contractilité.

I.2.6.2. Agents antihypertenseurs

Médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension vasculaire aiguë ou chronique quel que soit le mécanisme pharmacologique. Parmi les antihypertenseurs figurent les Diurétiques; (surtout Diurétiques, Thiazide); Bêta-Antagonistes Adrénergiques ; Alpha-antagonistes adrénergiques ; Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; Bloqueurs de canaux calciques; bloqueurs ganglioniques ; et agents vasodilatateurs [9].

I.2.7. Métabolisme/métabolites

Les principaux métabolites sont le Captopril-Disulfure de Cystéine et le dimère disulfure du captopril. Des études in vitro suggèrent que le Captopril et ses métabolites peuvent subir des interconversion réversibles [8]. Environ la moitié de la dose absorbée de

Captopril est rapidement métabolisée, principalement en disulfure de Captopril-cystéine et en dimère disulfure de Captopril. Il a été suggéré que le médicament pourrait être métabolisé plus largement chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. [6]

I.2.8 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est le devenir du médicament dans l'organisme s'articule en 4 étapes que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

I.2.8.1. Absorption

Chez un sujet à jeun, entre 60 et 75% de la dose administrée sont résorbés par le tractus gastro-intestinal. L'administration au cours d'un repas réduit d'environ 30% la résorption. Le pic plasmatique est atteint 0,5 à 1,5 heures après la prise de 100 mg per os. L'effet débute 15 min après l'ingestion et est maximal en 1 heure.

I.2.8.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques varie entre 25 et 30%. Le volume de distribution est de 7 litre par kg de poids corporel. Le Captopril diffuse rapidement dans tous les tissus, à l'exception du système nerveux central. Il ne franchit que peu la barrière hémato-encéphalique et ne franchirait pas la barrière placentaire. Il diffuse très peu dans le lait maternel (le rapport lait/sang total est environ 1/100).

I.2.8.3. Métabolisme

Il est rapidement métabolisé au niveau hépatique (à hauteur de 44%).

I.2.8.4. Élimination

La demi-vie est d'environ 1,9 heure, chez les adultes sains et est allongée en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque (2,1 heures chez les insuffisants cardiaques). Chez les enfants, la demi-vie est de 1,5 heure, et de 3,3 heures chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque. L'élimination est essentiellement rénale, 95% de la dose administrée est éliminée par les urines en 24 heures, dont environ la moitié sous forme inchangée. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est réduite en fonction de la clairance [6].

I.3. L'hydrochlorothiazide

I.3.1. Généralité

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique thiazidique à courte durée d'action. L'HCTZ est largement utilisé pour traiter l'hypertension et l'œdème. Le métabolite de cet agent semble se lier préférentiellement aux globules rouges et s'y accumuler. Cet agent est principalement excrété par les reins

L'hydrochlorothiazide est une benzothiadiazine qui est le 3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde substitué par un groupe chloro en position 6 et un sulfamide en 7 position [10]. L'utilisation de l'hydrochlorothiazide est courante mais diminue au profit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De nombreux produits combinés contenant de l'hydrochlorothiazide et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont disponibles. L'hydrochlorothiazide a reçu l'approbation de la FDA 1959 [11].

I.3.2. Historique

Les médicaments thiazidiques réduisent le nombre de décès, d'accidents vasculaires cérébraux, de crises cardiaques et d'insuffisances cardiaques causés par l'hypertension artérielle [11]. Les dérivés thiazidiques ont les mêmes propriétés et visent le même endroit dans le corps, mais leur composition chimique varie. L'analogue thiazidique constitue l'alternative appropriée aux patients allergiques aux composés sulfonamides. En 1950 Le premier thiazidique a été synthétisé avec du chlorithiazide et a été commercialisé sous le nom de Dai Yaril en 1958 [12]. Le thiazidique est le médicament le moins coûteux pour traiter l'hypertension artérielle [13]. Le premier thiazidique est le chloroéthiazide (actuellement non utilisé en traitement et le système digestif n'est pas bien absorbé).

I.3.3. Structure générale de hydrochlorothiazide

Son nom chimique est le 6-chloro-1,1-dioxy-3,4-dihydro-2H-2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide de formule brute $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ (poids moléculaire : 297.74g/mol) et sa formule développée est présentée ci-dessous :

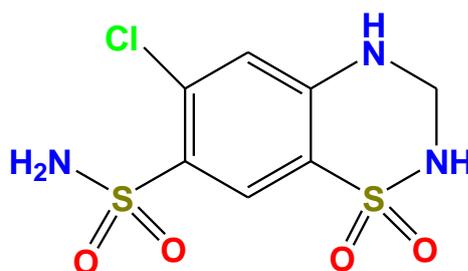


Figure I.3. Structure générale de l'Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est une poudre blanche, ou pratiquement blanche, inodore, cristalline, elle est pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme et l'éther, et est peu soluble dans l'alcool. Elle est cependant soluble dans l'éthanol, l'acétone, le diméthylformamide, le méthanol, le n-butylamine, ou encore la soude. L'hydrochlorothiazide n'étant pas soluble dans l'eau, il ne pourra pas être mis en solution. Il faudra donc réaliser une suspension buvable [14,15].

I.3.4. Demi-vie biologique

La demi-vie plasmatique de l'hydrochlorothiazide est de 5,6 à 14,8 heures. D'après la détermination des concentrations plasmatiques du médicament sur une période d'au moins 24 heures, la demi-vie plasmatique de l'hydrochlorothiazide serait comprise entre 5,6 et 15 heures [16]. La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide à partir de doses de comprimés oraux de 50 mg a été examinée chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun et non à jeun. ... La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide dans le plasma pourrait être décrite en termes de fonction triexponentielle, et la demi-vie moyenne déterminée à partir des 3 exposants était de 1,0, 2,2 et 9,0 h [17].

La radioactivité dans le plasma humain pendant les 10 premières heures après l'administration orale d'hydrochlorothiazide a diminué avec une phase rapide, mais les niveaux de marqueur ont ensuite suggéré une phase lente. L'existence d'une telle phase a été vérifiée chez le sujet ayant reçu 75 mg HCTZ par voie orale. Ses taux plasmatiques de HCTZ (déterminés par chromatographie gaz-liquide) ont diminué selon un modèle à 2 compartiments, les demi-vies des phases alpha et bêta étant respectivement de 1,7 et 13,1 heures [18].

I.3.5. Importance de la solubilité

L'efficacité thérapeutique d'un médicament dépend de la biodisponibilité et en fin de compte de la solubilité de molécules de médicament. La solubilité est un des paramètres importants pour atteindre la concentration désirée de médicament dans la circulation systémique

pour que la réponse pharmacologique soit localisée. Actuellement, seulement **8%** des nouveaux médicaments sont à la fois une haute solubilité et perméabilité. Près de 40% des nouvelles entités chimiques actuellement découverts sont faiblement hydrosoluble. Plus d'un tiers des médicaments énumérés dans la pharmacopéeaméricaine tombe dans lacatégorie insoluble dans l'eau. Faible solubilité est le problème majeur rencontré avec le développement de la formulation de nouvelles entités chimiques.

I.3.5.1. Mécanisme de solubilisation

Le procédé implique la rupture des liaisonsinter-ioniques ou intermoléculaires dans le soluté, la séparation des molécules de solvantpour fournir un espace pour le soluté dans le solvant, l'interaction entre le solvant et lamolécule ou l'ion.

I.3.5.2. Techniques d'amélioration de solubilité

- Réduction de la taille des particules (Micronisation, Nano-suspension et Sono-cristallisation) ;
- Complexation par les Cyclodextrine (c'est la suite de notre travail) ;
- Solubilisation par des tensioactifs: Microémulsions ;
- Changement de pH ;
- Utilisation de tampon.

- [1]. A.L.Hir, D.Brossard, J.C. Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition, (2009).
- [2]. K.Malu, Quelques caractéristiques de l'HTA dans la région sud-est de la RDC, Congo Médical. 8(2), 1998.
- [3]. M.Kalonji, Quelle est la fréquence de l'HTA de vos urgences médicales et consultation ?, Congo Médical. 8 (2), 1998.
- [4]. D.Duhot, L.Martinez, P. Ferru, O. Kandel, B. Gavid (SFMG). Prévalence de l'HTA en médecine générale, Médecine Générale. Tome 16 (562), 2002 :pp.177-180.
- [5].Gabriel.Caputo.Hipertensão:Hypertension, sur hipertensaobioquimica.blogspot.com, 16 (2019).
- [6].N.Veran., étude de stabilité de gélules de Captopril a usage pédiatrique., Thèse de doctorat., université Henri Poincare - Nancy I., 2009 :pp.17-25.
- [7]. J Brem, S.S, Van Berkel, D Zollman, S.Y Lee, O Gileadi, P.J McHugh. Structural Basis of Metallo- β -Lactamase Inhibition by Captopril Stereoisomers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **60** (1), 2016:pp.142-150.
- [8]. A.B Tkinson, J.I Robertson. Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure .*Lancet*. **2** (8147),1979, 836-839.
- [9]. Beermann B *Clin Pharmacol Ther* 19 (5 Pt 1), 1976:pp.531-537
- [10].Baudin.b-enzyme de conversion de l'angiotensine la sarcosine .*patholbiol*. 2005. pp.53.183.186
- [11]. S Attoub, A.M. Gaben, S Al-Salam, M.A Al Sultan, A John, M.G Nicholls. Captopril as a potential inhibitor of lung tumor growth and metastasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1138 (1), 2008:pp. 65-72.
- [12]. G.C. Roush, F.H. Messerli. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass and adverse effects. *Journal of Hypertension*. 39 (6), 2021:pp. 1254-1260.
- [13]. D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008:pp.117:510-526.
- [14]. Ravina E *The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs* (1st ed.). Weinheim: Wiley-VCH. 2011:pp. 74-88.
- [15]. B. Beermann, M.Groschinsky-Grind, A. Rosén. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther*. **19** (5 (Pt 1)), 1976:pp. 531–37.

- [16]. GC Roush, FH Messerli .Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects.*Journal of Hypertension*. **39** (6), 2021: 1254-1260.
- [17]. J. Lacourcière, Y. Antihypertensive effects of two fixed-dose combinations of losartan and hydrochlorothiazide versus hydrochlorothiazide monotherapy in subjects with ambulatory systolic hypertension. *American Journal of Hypertension*. **16**(12),2003: pp.1036-1042.
- [18]. L. Wilson, K.V Nair, J.J Saseen. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension".*Journal of Clinical Hypertension*. **16** (12), 2014: pp.864–868.

Chapitre II:
Généralités sur les
Cyclodextrine

II.1. Introduction

Les cyclodextrines sont des molécules "hôtes" naturelles obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon. Elles se présentent sous forme d'oligomères cycliques du glucose et comportent de 6 à 12 unités. Les plus abondantes sont les hexamères (α -cyclodextrine), heptamères (β -cyclodextrine) et octamères (γ -cyclodextrine). La figure 1 montre la structure de la β -cyclodextrine. Cette molécule se présente sous la forme d'un abat-jour. Tous les groupes polaires (hydroxyles OH) sont localisés à l'extérieur, l'ensemble délimitant une cavité relativement hydrophobe. Ce caractère amphiphile permet aux cyclodextrines d'inclure dans leur cavité des molécules hydrophobes pour former des complexes d'inclusion solubles dans l'eau. Leur caractère biodégradable les prédispose à des applications importantes dans les domaines agro-alimentaires et pharmaceutiques. L'encapsulation dans les cyclodextrines permet en effet de protéger des molécules fragiles ou d'assurer leur libération lente et contrôlée. De plus, la solubilisation de médicaments insolubles dans l'eau sous forme de complexes d'inclusion.

Les cyclodextrines apparaissent donc comme d'excellents candidats pour optimiser l'action des médicaments, en particulier pour ceux très peu solubles dans l'eau. La synthèse de dérivés de ces cyclodextrines est également un élément incontournable de l'amélioration de leurs propriétés. [1-3]

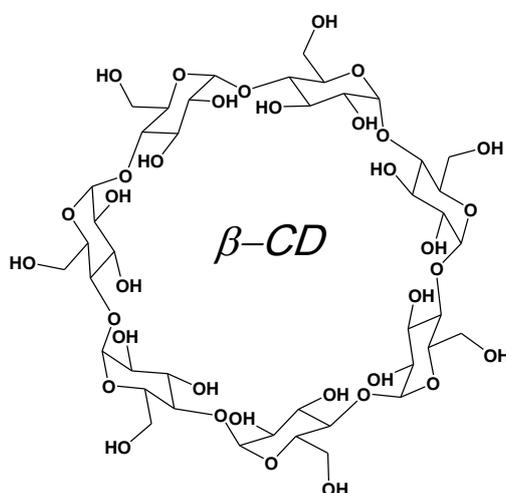


Figure.II.1. Structure de la β -cyclodextrine

II.2. Historique des cyclodextrines

La cyclodextrine a été fabriquée pour la première fois par erreur en 1891 par Villiers. Celui-ci désirait réduire des dextrans grâce au bacillus amylobacter. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoirs

analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$ et l'appela « cellulose ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macerans*.

Au début du XX^{ème} siècle, Schardinger réussit à isoler plusieurs cyclodextrines mais n'en connaissait pas la structure. Il fallut attendre l'apparition des analyses au rayon X pour qu'en 1948 la structure macrocyclique des cyclodextrines soit déterminée. [4]

En 1903, Schardinger a ensuite été en mesure d'isoler deux produits cristallins: dextrine A et B, caractérisées par l'absence de «réduction de la puissance.» Malheureusement, la souche bactérienne capable de former ces produits d'amidon non retenu.

En 1904, Franz Schardinger isole un nouvel organisme, capable de synthétiser l'acétone et l'alcool éthylique à partir d'extraits végétaux contenant de l'amidon et de sucre. En 1911, il catalogués cette souche (*Bacillus macerans*) Capable de produire une grande quantité d'amidon cristallin de dextrine (25-30%). Schardinger appelle les composés cristallins précisément "*dextrine cristallisé*. « Seulement en 1935, vingt-quatre ans plus tard, la dextrine ont été isolés. Ils ont également été mis au point plusieurs systèmes pour la dextrine de fractionnement et cyclisation, ce qui constitue précisément les cyclodextrines.

A cette époque, les structures de ces composés étaient encore inconnues, mais en 1942 les structures de cyclodextrines ont été déterminées avec Cristallographie aux rayons X.

En 1946, à la suite d'autres examens Rayons X, les molécules de cyclodextrines ont été reconnues comme étant capables de former des complexes. Leur capacité à former des complexes d'inclusion avec divers composés a été la base du général d'intérêt.

À partir des structures aux rayons X qui sont apparus dans des cyclodextrines groupes hydroxyle secondaires (en C2 et C3) sont situés sur le côté le plus long de l'anneau, tandis que les groupes hydroxyle primaires (C6) étaient de l'autre côté. Cependant, l'apolaire C3, C5 et les atomes d'hydrogène sur l'oxygène étheré, ont été placés à l'intérieur de la molécule.

De cette analyse, il a donné lieu à une molécule avec un externe *hydrophile*, qui pourrait alors se dissoudre dans l'eau, et une cavité interne apolaire, ce qui a donné lieu un caractère *hydrophobe*. Cyclodextrines ont été décrits comme "*micro-environnement hétérogène*» [5]

II.3. Caractéristiques des cyclodextrines

Les cyclodextrines présentent une structure creuse tronc de cône. En fonction du nombre de monomères (6, 7, ou 8) sont appelés alpha, bêta ou gamma cyclodextrines.

Les trois classes de cyclodextrines diffèrent par leur taille de l'anneau et donc de la cavité, égale à 5,70, 7,80 et 9,50 Å, et la solubilité dans l'eau, égale à 18,5 g/L pour la β , 145 g/L pour α et 232 g/L de γ . A température ambiante sont présentés sous forme d'une poudre cristalline blanche inodore de goût légèrement sucré.

La structure tridimensionnelle force les groupes hydroxyle sur les bords extérieurs, tandis que dans la cavité sont présentes uniquement des atomes d'hydrogène et des ponts oxygène. Cela provoque la cavité centrale présente une nature hydrophobe, tandis que la partie extérieure est hydrophile: cela se traduit par la capacité des cyclodextrines pour accueillir des molécules hydrophobes dans la cavité et d'être soluble dans l'eau. Il montre également la capacité d'induire une augmentation de la solubilité des substances hydrophobes logées dans la cavité dans l'eau. Quand une polarité des dimensions moléculaires et appropriés est logée dans la cavité de la cyclodextrine forme un soi-disant complexe d'inclusion type supramoléculaire.

Ainsi, vous avez une relation entre les deux molécules invitées et hôte. Parmi les trois cyclodextrines les plus couramment utilisés est la β , comme l' α semble avoir une cavité trop petite, le γ tourne plutôt vers des coûts de production sont trop élevés. La β -cyclodextrine est moins soluble dans l'eau que les deux autres à cause de la tendance avec laquelle former des dimères insolubles, pour ce nombre de changements structurels afin de déterminer une diminution de la dimérisation et donc une augmentation de la solubilité dans l'eau ont été réalisées. [5]

II.4. Effets du complexe

La complexation d'une molécule peut influencer sur ses propriétés, tout d'abord au niveau de sa solubilité. La formation d'un complexe permet de solubiliser certaines molécules en milieu aqueux. Pour des molécules instables. La complexation de la molécule invitée permet de la protéger et la stabiliser. Mais. On peut observer aussi le phénomène inverse ou la CD se comporte comme une enzyme et va accélérer diverses réactions avec la molécule complexée. Les changements des propriétés de la molécule complexée vont avoir pour conséquence de modifier le comportement de celle-ci lors des différentes études analytiques maximum d'absorption en spectre UV. [5]

II.5. Toxicité des cyclodextrines

Le profil toxicologique des 3 cyclodextrines naturelles les plus communes et de certains dérivés chimiquement modifiés a été passé en revue [6]. En général, les cyclodextrines naturelles et leurs dérivés plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les muqueuses ou la peau, avec de grandes difficultés. Même la β -CD méthylée qui est plus ou moins lipophile ne passe pas facilement les membranes biologiques lipophiles, bien qu'elle interagisse de manière plus efficace avec les membranes que les dérivés hydrophiles. Gerloczy et coll. [7] ont ainsi montré que seule une très faible quantité de diméthyl- β -cyclodextrine radiomarquée est absorbée transdermiquement. On peut supposer que le haut poids moléculaire des CD est une des causes limitant ce passage.

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de cyclodextrines est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3%). Le caractère hémolytique des cyclodextrines est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5mmol pour l' α -CD et 10mmol pour la β -CD) les cyclodextrines protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique et l'hémolyse induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relarguant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec l' α -CD et la β -CD et cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la γ -CD, la 2-hydroxypropyl- β -CD, la sulfobutyléther- β -CD et la maltosyl- β -CD sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' α -CD, la β -CD et les β -CD méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β). Les cyclodextrines ont longtemps été accusées de provoquer des irritations lors de leur application cutanée [8]; ceci étant lié directement à leur pouvoir hémolytique et donc à leur capacité à inclure les différents constituants des membranes biologiques. Mais une étude, consistant en l'application de quantités équivalentes à 2mg de CD sur 1 cm² de peau (volontaires sains avertis) et utilisant un vélocimètre laser Doppler afin de mesurer les 34 vasodilatations éventuelles de la peau, a démontré clairement l'absence d'effet irritant (après 24h d'occlusion) des cyclodextrines naturelles, de la diméthyl- β -cyclodextrine et des dérivés hydroxypropyl de la β -CD et la γ -CD [9]. Il a aussi été montré par cette même technique que l'utilisation du complexe d'inclusion β -CD/acide rétinoïque permettait de réduire significativement l'irritation cutanée produite par le principe actif seul

[10]. De plus il faut souligner le fait que cet effet irritant “supposé” est lié aux cyclodextrines vides et que dans leur utilisation habituelle celles-ci sont, pour un temps donné sous forme complexée. [11]

II.6. Les dérivés des cyclodextrines

Dérivés de cyclodextrine, utilisable pour solubiliser des composés chimiques hydrophobes tels que des médicaments et leurs procédés de préparation. Les dérivés de cyclodextrines répondant à la structure ci-dessous, dans laquelle R_1 représente OH ou $\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, n 'est égal à 5,6, ou 7 et p est un nombre entier allant de 2 à 6, les p pouvant être différents lorsque un ou plusieurs des R_1 représentent $\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{-OH}$. Ces dérivés sont utiles pour solubiliser des composés chimiques hydrophobes tels que des principes actifs dans un milieu aqueux par formation de complexes d'inclusion. [12]

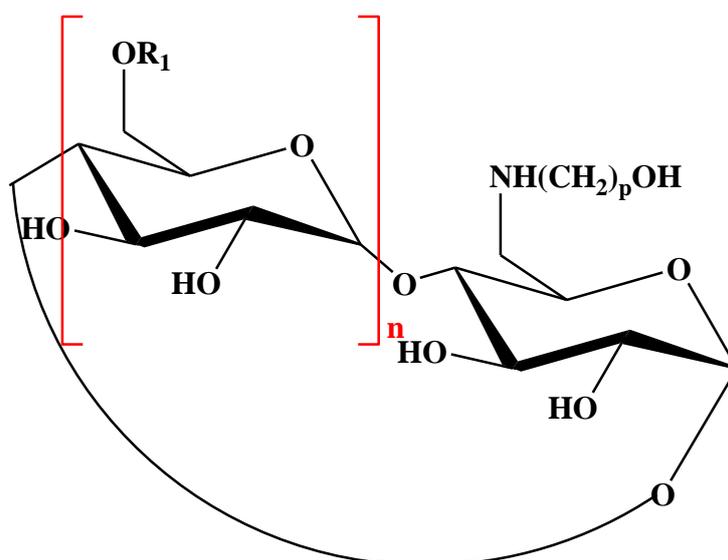


Figure .II.2. Dérivés de cyclodextrine [12].

II.7. Application

Les cyclodextrines sont produites en quantité industrielles depuis 40 ans. De nombreuses branches de l'industrie (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, etc.) utilisent régulièrement des CD dans la formulation de leurs produits. Parallèlement à ces utilisations quotidiennes, les CD font l'objet de recherches aussi bien dans le domaine public que privé.

L'intérêt majeur des cyclodextrines est l'encapsulation moléculaire des molécules lipophiles. En effet, les complexes d'inclusion modifient les propriétés de la molécule invitée notamment l'amélioration de la solubilité et la stabilité de la molécule.

II.7.1. Domaine pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique par ses grandes entreprises européennes (Sevier, Novartis, Pierre Fabre,...ect.), américaines (Pfizer, CTP, NCI,...) ou japonaises (Takeda, Ono,...) utilisent depuis de nombreuses années les CDs en raison de leur applications Multiples [13]. Les CDs entrent souvent dans la composition des médicaments comme excipient de formulation grâce à leurs nombreuses qualités [14]:

- ✓ Une structure bien définie ;
- ✓ Une disponibilité de CDs de tailles et de substitutions différentes ;
- ✓ de faibles activités pharmacologiques et toxicologiques ;
- ✓ Une bonne solubilité dans l'eau.

Les CDs, par la précipitation des complexes d'inclusion, permettent de transformer en solides (poudre, gélules, comprimés...ect.) des principes actifs liquides. Les substances actives, souvent hydrophobes, peuvent voir leur biodisponibilité et leur stabilité vis-à-vis des dégradations causées par le stockage ou leur métabolisation précoce dans l'organisme (oxydation, hydrolyse,...) largement améliorés grâce à leur inclusion dans la cavité de la CD [15]. A titre d'exemple, le sulfonamide (Piroxicam) (**Figure II.3**), un anti-inflammatoire, présente une solubilité cinq fois supérieure sous sa forme complexée que sous sa forme seul et peut être absorbé au niveau de la barrière intestinale ainsi protégé de toute dégradation gastrique. Le produit est alors plus efficace en raison de sa meilleur biodisponibilité et présence moins d'effet secondaire au niveau de l'estomac [18]. C'est d'ailleurs l'un des premiers produits pharmaceutiques européens contenant une cyclodextrine dans sa formulation.

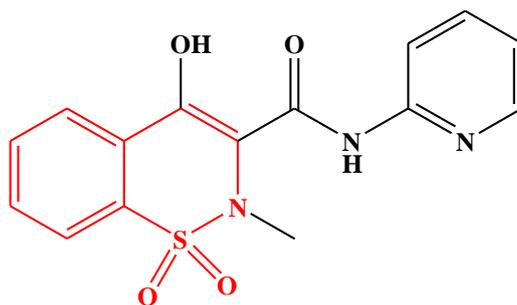


Figure II.3. Structure de l'anti-inflammatoire Piroxicam [16].

La majorité des applications pharmaceutiques utilise des β -CD natives ou modifiées, les applications avec des α - et γ -CD étant plus rares. En raison de ses propriétés hémolytiques, la β -CD native est généralement réservée aux spécialités administrables par les voies naturelles (sirops, comprimés, suppositoires [17]) tandis que les spécialités administrables par

voie nasale [18], oculaire [19] ou intraveineuse [17]. La recherche pharmaceutique autour des CDs continue encore aujourd'hui et s'articule en particulier autour de thématiques comme le contrôle du relargage (drug delivery), le ciblage ou le passage contrôlé des membranes comme la barrière hémato-encéphalique [20].

II.7.2. Domaine industrielles

En raison de leurs remarquables capacités à complexer un large éventail de molécules, les CDs s'ouvrent un vaste champ d'applications industrielles. Si les premières applications étaient essentiellement à visée thérapeutique, dorénavant les CDs sont utilisés dans de nombreuses branches comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique [21].

II.7.2.1. Applications alimentaires

Les cyclodextrines ont trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire. Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants. Elles sont utilisées pour supprimer et masquer les composants indésirables et pour relarguer avec le temps les constituants désirés. [22]. Les cyclodextrines sont également utilisées pour protéger et faire relarguer les arômes. Les arômes naturels et artificiels sont des huiles ou des liquides volatils, et leur complexation avec des cyclodextrines fournit une alternative prometteuse aux technologies conventionnelles d'encapsulation pour la protection des arômes. Par exemple, la complexation des édulcorants tels que l'aspartame avec la cyclodextrine stabilise et améliore son goût. Elle élimine également le goût amer d'autres édulcorants tels que le stevioside et le rubusoside. Les flavonoïdes et les terpénoïdes sont bons pour la santé en raison de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes mais ils ne peuvent pas être utilisés comme des produits alimentaires à cause de leur faible solubilité et leur goût amer [23].

II.7.2.2. Applications cosmétiques

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (Libération prolongée). Les principaux avantages des cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le relargage, la protection et la livraison des arômes [24].

II.8. Les complexes d'inclusion

Le caractère amphiphile des cyclodextrines leur permet de solubiliser dans l'eau des molécules hydrophobes par formation de complexes d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat ou invité est encapsulée de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur ou hôte sous l'effet d'interactions faibles [25].

II.8.1. Etude des complexes d'inclusion

L'étude des propriétés physico-chimique du complexe d'inclusion est une large partie de la chimie organique moderne, la première étape consiste à déterminer la stœchiométrie du complexe formé. Après avoir déterminé la stœchiométrie du complexe, évaluer la constant d'association qui reflète la force d'interaction entre les deux espèces moléculaires (molécule invitée- molécule cage) et permet de connaître la proportion de la molécule complexée, un certain nombre d'études physico-chimique décrites dans la littérature pour déterminer la constant d'association reposent sur les technique suivantes : RMN, spectroscopie UV-visible, électrophorèse capillaire, solubilité.....etc. La troisième étape qui consiste à étudier la géométrie du complexe [26].

II.8.2. Formation des complexes d'inclusion :

La formation des complexes d'inclusion (**Figure II.4**) peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable [27].

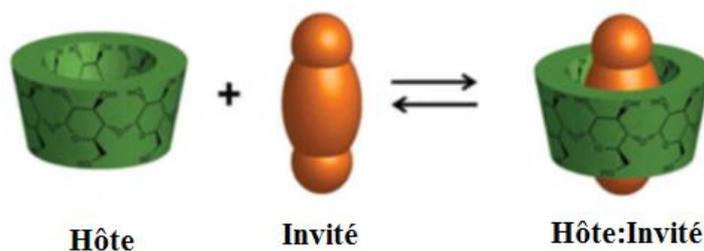


Figure.II.4. Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée [27]

La formation d'un complexe d'inclusion CD: invité peut être décrit en 5 étapes [28] :

Étape 1 : Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de

L'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité ;

Étape 2 : L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe ;

Étape 3 : L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Vander Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène ;

Étape 4 : Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles ;

Étape 5 : La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé.

II.8.3. Préparation des complexes d'inclusion

Il existe diverses techniques de préparation des complexes inclusions. Pour tous ces procédés et pour chaque molécule invitée, les quantités d'eaux, la vitesse et le temps d'agitation, la température et le temps de chauffage, doivent être optimisés [29].

II.8.3.1. L'inclusion par mélange physique ou mélange sec

La complexation dans cette méthode est basée sur un mélange homogène des cyclodextrines et du substrat dans un mortier, le temps de mélange nécessaire à la complexation varie selon l'invité. Ce protocole est généralement réalisé à température ambiante. [30]

II.8.3.2. L'inclusion par micro-onde

Cette méthode permet d'atteindre rapidement la température nécessaire pour la formation de complexe d'inclusion tout en gardant une bonne uniformité des propriétés du complexe. Le temps de réaction ne dépasse généralement pas 90s et une température de 60°C (à 150 W) [31].

II.8.3.3. L'inclusion par pétrissage

La cyclodextrine est broyée dans un mortier avec une petite quantité d'éthanol ou eau pour obtenir une pâte homogène. La molécule invitée est alors ajoutée. Le temps nécessaire pour la complexation varie selon l'invité. La consistance de la pâte dépend de la quantité d'éthanol ou eau et de la nature de l'invité. Une fois récupéré et séché le complexe doit passer par une étape de broyage supplémentaire [32].

II.8.3.4. L'inclusion par co-évaporation

Elle consiste à mélanger la CD et l'invité pendant un certain temps nécessaire pour avoir une complexation en présence d'un autre solvant à la même température. Puis le complexe solide est récupéré par co-évaporation des solvants présents [33].

II.9. Diagramme de solubilité

Cette méthode de solubilité est connue sous le nom de la méthode Higuchi et Connors [34]. Les diagrammes ou isothermes de solubilité sont réalisés en mesurant la concentration maximale que le composé peut atteindre dans une solution aqueuse de CDs. La molécule invitée est placée en excès dans des solutions de concentrations croissantes de CD, à une température donnée. Après agitation puis filtration, la quantité totale du composé solubilisée est mesurée. Un diagramme de solubilité est donc réalisé en représentant sur un graphique la solubilité apparente du composé en fonction de la concentration totale en CD. Différents types de courbes caractérisant les interactions CD/invité peuvent être ainsi obtenues (**Figure II.5**).

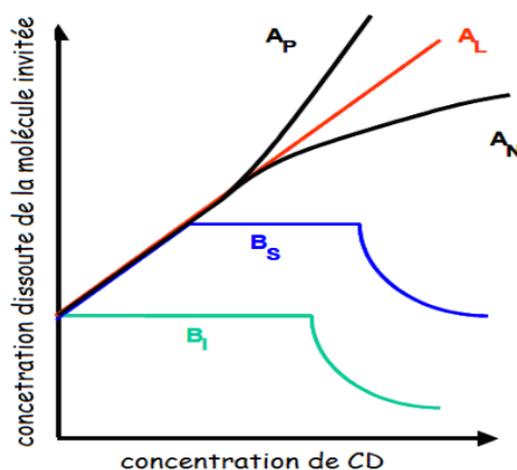


Figure II.5. Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors [34].

Le type B est obtenu lorsque le complexe présente une solubilité limitée. En d'autres termes, sa solubilité est inférieure à celle de la CD. Le type B_s désigne les diagrammes de phase de solubilité où la solubilité du complexe est supérieure à celle de l'invité seul. Le

complexe atteint sa solubilité maximale au point A et du point B l'ajout de CD conduit à la précipitation du complexe. Dans le cas du diagramme B_I, le complexe formé est moins soluble que l'invité et l'ajout de CD n'entraîne aucune augmentation de solubilité. Les diagrammes de type A_L et la partie linéaire des diagrammes B_S permettent de déterminer la stabilité du complexe (1:1) calculée en termes de K_s selon l'équation suivante :

$$K_s = \frac{Pente}{S_0 (1-Pente)} \quad (1)$$

Où S₀ est la solubilité intrinsèque de l'invité (en absence de CD) et Pente est la pente du diagramme de phase de solubilité.

- [1] W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 344-362 (1980)
- [2] B. Perly, F. Djedaïni-Pilard, P. Berthault. *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Edition de Santé, Paris, Chapitre V, 1990: pp.5-20.
- [3] F. Djedaïni-Pilard, B. Perly. *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*. Editions de Santé, Paris, Chapitre VII, 1990, pp. 57-96.
- [4] T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra-Paternault, *Microencapsulation, Ed. Tec & Doc*, Lavoisier, 2007 : pp. 280-290.
- [5] PAC, (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995) 67, pp.1307-1330.
- [6] S. S. Jambhekar, P. Breen. *Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. Drug Discov Today.* 21(2), 2016:pp.356-362.
- [7] Gerloczy, A., Antal, S., Szathmari, I., Muller-Horvath, R., Szejtli, J. Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-labelled hydroxypropyl β -cyclodextrin in rats following oral administration. In *Minutes, 5th International Symposium on Cyclodextrins*, Paris, March (1990) (D. Duchêne, ed., pp. 507-513). De Sante, Paris.
- [8] Uekama, K., Irie, T., Sunada, M., Otagiri, M., Arimatsu, Y. Nomura, S. (1982). Alleviation of porchlorperazine-induced primary irritation of skin by cyclodextrin complexation. *Chem. Pharm. Bull.* 30, 3860-3862.
- [9] P. Montassier, (1996). *Inclusion de la tretinoïne dans les cyclodextrines*, Paris XI. Munoz-Botella, S., Lerner, D. A., DelCastillo, B. Martin, M. A. (1996). Analytical application of retinoid-cyclodextrin inclusion complexes. *Analyst*, 121, 1557-1560.
- [10] D. Amdidouche, Montassier, P., Poelman, M.C. Duchêne, D. Evaluation by laser Doppler velocimetry of the attenuation of tretinoin-induced skin irritation by β -cyclodextrin complexation. *Int. J. Pharm.* 111, 1994 :pp.111-116
- [11] S. Weisse. *Complexes cyclodextrines /ester de vitamine A : stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée*, thèse de doctorat, faculté de pharmacie de Châtenay-malabry université Paris XI, 2002, pp.34-47.
- [12] B. Perly, N. Azaroual-Bellanger, F. Djedaïni-Pilard. *Dérivés de cyclodextrine, utilisable pour solubiliser des composés chimiques hydrophobes tels que des médicaments et leurs procédés de préparation*. 1995, Université Paris-Saclay.
- [13] Hedges, A. R. *Industrial Applications of Cyclodextrins. Chem. Rev.* 1998, 98 (5): pp.2035–2044.

- [14] Alsarra, A.; Ahmed, M. O.; Alanazi, F. K.; El-Tahir, K.E.H.; Alsheikh, A. M.; Neau, S. H. *Int J Med Sci* 2010, 7(4):232-239.
- [15] Matsuda, H.; Arima, H. Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999, 36(1): pp.81-99.
- [16] Merkus, F. W. H. M.; Verhoef, J. C.; Martin, E.; Romeijn, S. G.; Van Der Kuy, P. H. M.; Hermens, W. A. J. J.; Schipper, N. G. M.; *Adv. Drug Delivery Rev.* 36, 1999:pp.41-54.
- [17] Loftssona, T.; Järvinen, T.; *Adv. Drug Delivery Rev.* 36, 1999:pp.59-73..
- [18] Gervaise C., Bonnet V., Wattraint O., Aubry F., Sarazin C., Jaffrès P.-A., Djedaïni-Pillard F. Synthesis of lipophosphoramidyl-cyclodextrins and their supramolecular properties. *Biochimie.* 2012;94:pp. 66-74.
- [19] Szejtli, J.; Szente, L. Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 61(3), 2005:pp.115-125.
- [20] Hedges, A. R. Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* 98(5), 1998:pp.2035-2044.
- [21] Szente, L. Szejtli, J. Cyclodextrins as food ingredients *Trends Food Sci. Technol.* 15(3-4), 2004:pp.137-142.
- [22] Prasad, N., Strauss, D., Reichart, G., Cyclodextrins inclusion for food, cosmetics and pharmaceuticals. *European Patent* 1, 1999, 84:pp. 625-630.
- [23] Ellouze, F., Ben Amar, N., Deratani, A. Les cyclodextrines a large cycle: synthèse, purification et applications *Large ring cyclodextrins: Synthesis, purification and applications. Comptes Rendus Chimie.* 14(10), 2011:pp.967-971
- [24] Bushmann, H.J., Schollmeyer, E., J. Cosmet. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: *A review .Sci*, 53, 2002, pp.185-191
- [25] Sanger, W.; Jacob, J.; Gessler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha, T. *Chem. Rev.* 98, 1998:pp.1787-1798.
- [26] Bakkour, Y. (2005). Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées (Doctoral dissertation, Lille 1)
- [27] Watson, J.; Hopkins, N.; Roberts, J.; Steitz, J.; Weiner, A. *Molecular Biology of the Gene*, Benjamin Cummings, Menlo Park. 4, 1987:pp.189-197.
- [28] Umeyama H.; Morokuma K. Origin of Alkyl Substituent Effect in the Proton Affinity of Amines, Alcohols, and Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98:pp.4400-4404.
- [29] Challa, R. Ahuja, A. Ali, J. Khar, R. K, Cyclodextrins drug delivery: an updated review, *AAPS Pharm Sci Tech.* 6(2), 2005:pp. 329-357.

- [30] Del valle, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: review. *Process biochem.* 39(9), 2004: pp. 1033-1046.
- [31] Kfoury, M., Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines: applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes, *Thèse de Doctorat*, université de Littoral -côte d'opale et université de libanaise, 2015.
- [32] Cavallaria, C.; Abertinia, B.; Gonzalez Rodriguezb, M. L.; Rodriguez, L., Improved dissolution behaviour of steam-granulate dpiroxicam. *European, Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 54(1) , 2002: pp.65-73.
- [33] Yurtdas, G.; Demirel, M.; Genç, L., inclusion complexes of fluconazole with β -cyclodextrin: physicochemical characterization and in vitro evaluation of phenomena and macrocyclic chemistry, 70(3-4), 2010: pp.429-435.
- [34] Higuchi T., Connors K A. Phase Solubility Techniques,” *Advanced Analytical Chemistry of Instrumentation*, 4, 1965:pp. 117-212.
- [35] Loftsson T., Jarho P., Másson M., Järvinen T. Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2, 2005: pp.335-351.

Chapitre III

Généralités

sur les argiles

III.1. Introduction

L'argile est l'un des matériaux les plus anciens utilisé par l'être humain. Récoltée à même la terre dans des carrières, on ne trouve pas une mais des argiles. De part une structure spécifique, ainsi que des propriétés multiples, les argiles répondent à de nombreuses indications. L'argile est déformable, transformable, adhérente, coulante, glissante, fixante et a ainsi de nombreuses capacités parmi lesquelles le transport, la capture, la libération de substances liquides, gazeuses, mais également solides, vivantes, et mortes. Sa richesse minérale et en oligo-éléments en fait un outil dans la santé, le bien-être, la beauté, l'entretien du corps, de la maison, des constructions, dans l'industrie. Ces éléments ne dépassant pas le micron, on peut leur attribuer, en santé, le bénéfice d'une forme d'oligo-métallo-thérapie conférant certaines de leurs propriétés à l'argile [1].

III.2. Définition

Le mot argile provient du latin Argilla. Ce même mot est dérivé du grec argillos, dont la racine, argos, signifie " d'une blancheur éclatante ". Du XIIe au XVIe siècle, argile se disait "Ardille", puis ce mot est devenu "arzille", puis "arsille" pour finir en "argile"[2].

Le terme générique, «argile » est couramment utilisé pour désigner différentes roches sédimentaires, cristaux, présentant une forte teneur en minéraux. Selon leurs compositions et leurs concentrations en minéraux, les différentes argiles ont des structures et des propriétés différentes [1].

III.3. Sa place en thérapeutique

Au moyen Âge, l'argile était couramment utilisée pour soigner. Un grand médecin et savant perse, Avicenne, a relaté douze types d'argiles différentes ainsi que leurs utilisations, en usage externe et en usage interne, en particulier en tant qu'antipoison. Les premières méthodes de filtration de l'eau se faisaient dans des lits de sable et d'argile. Au début du siècle dernier, des thérapeutes se servaient d'argile pour traiter des affections par voie externe ou interne. Durant la première guerre mondiale, les soldats français ayant consommé de la moutarde comprenant de l'argile dans sa formule, utilisée comme excipient gélifiant, se révélaient être moins sujets à la dysenterie. Les soldats russes se voyaient distribués des compléments alimentaires d'argile [1].

III.4. Obtention de l'argile

III.4.1. Formation

Les argiles naissent du sol en constant mouvement. Elles apparaissent selon trois grands processus de formation, juxtaposables. Le premier est relatif à la simple décomposition des roches par érosion. Les phénomènes caractérisant une érosion des sols sont nombreux. La pluie, le vent, le gel, le dégel, les vagues et bien d'autres sont autant de phénomènes naturels à l'origine de la formation des argiles. Le deuxième processus est appelé néoformation. Ceci correspond à la formation du minéral. Par combinaison, des substances transportées par l'eau du solvant, par combinaison, s'arrangent pour former une structure minérale. Le troisième mécanisme correspond au processus de transformation des minéraux évoluant par dégradation (perte d'équilibre du sol) ou aggradation (accumulation de sédiments dans un cours d'eau par excès de transport par l'eau) d'ions minéraux argileux[3]

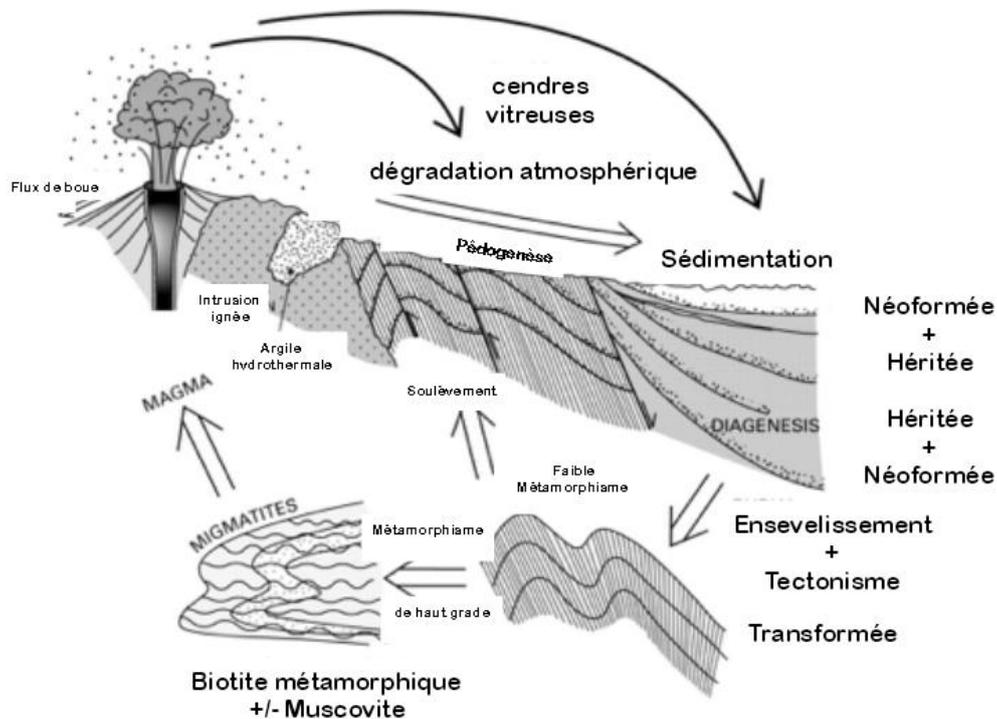


Figure III.1. Processus de formation de l'argile [3]

III.5. Structure de l'argile

Ce sont des phyllosilicates d'aluminium dont les feuillets sont constitués de couches d'octaèdres $Al(OH)_6$ et de couches de tétraèdres SiO_4 reliées par les atomes O et OH mis en commun. Les substitutions d'atomes sont fréquentes dans les feuillets. L'édifice cristallin peut être désorganisé (la cristallinité est moins bonne). D'autre part, il y a des déséquilibres au niveau des charges; ce déséquilibre est compensé par adsorption de cations dans l'espace interfoliaire (capacité d'échange des argiles). D'après la structure du feuillet, on

distingue principalement les argiles 1/1 (1 couche tétraédrique + 1 couche octaédrique) et les argiles 2/1 (2 tétraédrique pour 1 octaédrique) [4]

III.5.1. Minéraux argileux

Les minéraux argileux sont des phyllosilicates hydratés, se présentant très fréquemment en plaquettes ou fibres ultra-microscopiques voire cryptocristallines de quelques micromètres. Ils sont très nombreux et diffèrent essentiellement par leur structures cristallines : kaolinite, illite, smectites (montmorillonite, nontronite, beidellite...), interstratifiés, vermiculite, attapulgite... On y inclut parfois les variétés microcristallines de certains chlorites et de quelques micas. Ils sont classés en 3 familles en fonction de leurs structures :

- **Les minéraux argileux dits TO (TO (ou 1/1)) :** Ces derniers sont constitués d'un feuillet tétraédrique surplombant une couche octaédrique. En fonction de la nature du feuillet octaédrique, on distingue les argiles TO à feuillet trioctaédrique (feuillet de type brucite) et les argiles TO à feuillet dioctaédrique (feuillet de type gibbsite).
- **Les minéraux argileux dits TOT (ou 2/1) :** Ces derniers sont constitués de deux feuillets tétraédriques encadrant une couche octaédrique. Comme pour les argiles TO, on distingue les argiles TOT à feuillet dioctaédrique et les argiles TOT à feuillet trioctaédrique.

Les minéraux argileux dits TOTO (ou 2/1/1) : Ces derniers sont constitués de deux feuillets tétraédriques encadrant une couche octaédrique, l'espace interfoliaire est rempli par un feuillet trioctaédrique (on parle de feuillet brucitique). Ce groupe est constitué par le grand groupe des chlorites. On les classe également selon l'aspect dioctaédrique ou trioctaédrique du feuillet octaédrique (non interfoliaire).

Exemple : La kaolinite fait partie des TO, ses feuillets sont d'équidistance apparente stable de 7 Å. Les argiles de type TOT ont une équidistance de 10Å, elles sont classées selon le nombre d'atomes de silicium par feuillet tétraédrique. La montmorillonite possède huit atomes de silicium par feuillet et une équidistance apparente variable. La beidellite et la vermiculite ont également une équidistance apparente variable mais le nombre d'atomes de silicium est inférieur à huit. Tout comme ces deux dernières, l'illite contient par feuillet un nombre d'atomes de silicium inférieur à 8 mais une équidistance apparente stable [5].

Beaucoup des minéraux argileux se forment par altération d'autres silicates, comme les feldspaths, les amphiboles ou les pyroxènes (Figure III.2).

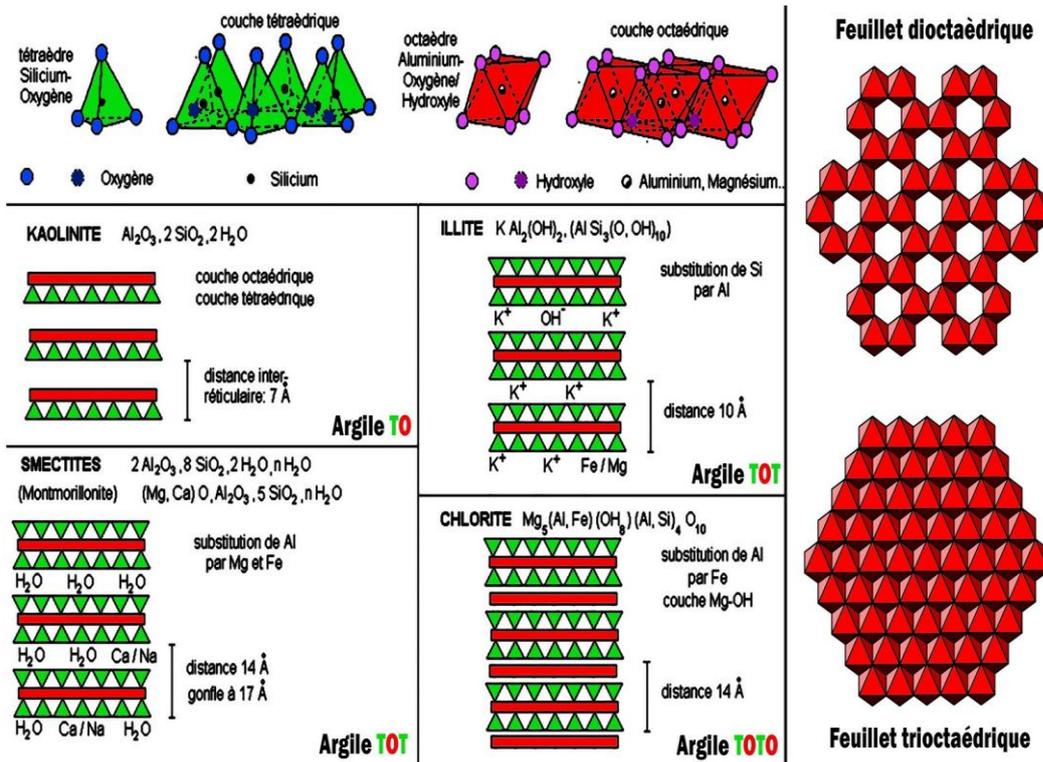


Figure III.2. Structure des minéraux argileux [4].

III.6. Différents types d'argiles

III.6.1. Classification selon la structure chimique

La classification des argiles fut réalisée par Millot. Les argiles font parties des silicates hydratés. Ceux-ci sont soit amorphes, soit cristallisés (cas des argiles). Les cristaux sont regroupés en deux classes : phylliteux (roche métamorphique foliée) et semi-phylliteux. Les chlorites sont les seules représentantes des semi-phylliteux. Les phylliteux, quant à eux, sont séparés selon que leurs feuillets soient continus ou discontinus. L'attapulgite ainsi que la sépiolite présentent des feuillets discontinus. Les feuillets continus ont une structure simple ou complexe. La structure dite complexe voit ses feuillets se superposer selon 2 ou plusieurs équidistances apparentes ou réelles. Aucune argile n'est recensée dans cette classe. Les feuillets ayant un seul type d'équidistance apparente sont séparés en fonction de la constitution des feuillets.

III.6.1.1. Kaolin

Cette roche argileuse tire son nom du site chinois kao-Ling, où elle fut découverte. Son nom est dérivé du terme chinois "gaoling" traduit par "hautes collines". On appelle la roche kaolin et la minérale argileuse kaolinite. Cette argile blanche, douce, friable, réfractaire, contient autant d'aluminium que de silice. [6] Riche en silice et peu concentrée en sels

minéraux, elle est utilisée pour la fabrication de porcelaine et de céramique. C'est une des rares argiles inerte chimiquement.[7] Cette caractéristique en fait un composant idéal pour le papier, en tant que liant dans les peintures, dans les plastiques, ainsi que dans les médicaments.

III.6. 1. 2. Smectites

Cette famille d'argile regroupe les montmorillonites, les bentonites, les saponites, les nontronites, les beidelites,[8] Ces différentes argiles sont connues pour leur capacité à piéger les molécules d'eau. Elles sont appelées argiles gonflantes. Sous l'action de l'eau, elles peuvent augmenter leur volume jusqu'à 30%. En piégeant l'eau elles fixent aussi des cations permettant les échanges par adsorption. Elles prennent une texture de type gel, pouvant transporter des ions ou des molécules actives, cette propriété est à la base des technologies de pansements pour le tube digestif [9].

III.6. 1. 2. 1. Montmorillonite

Argile la plus communément récoltée, elle est généralement vendue verte mais peut-être trouvée sous d'autres coloris : gris, blanc, bleuté. Son nom provient de sa ville d'origine, Montmorillon située dans la Vienne. Elle détient une forte concentration en silice, en minéraux, dont de la potasse, des oxydes de magnésium, de fer, de manganèse, d'aluminium, de la soude[10]. D'une rare pureté, l'argile Montmorillonite présente des qualités et des attraits supérieurs à n'importe quelle autre argile verte. Ceci explique que c'est l'argile la plus commune à la vente. On veut signaler que dans la suite de notre travail, nous avons utilisé ce type d'argile comme porteur du principe actif.

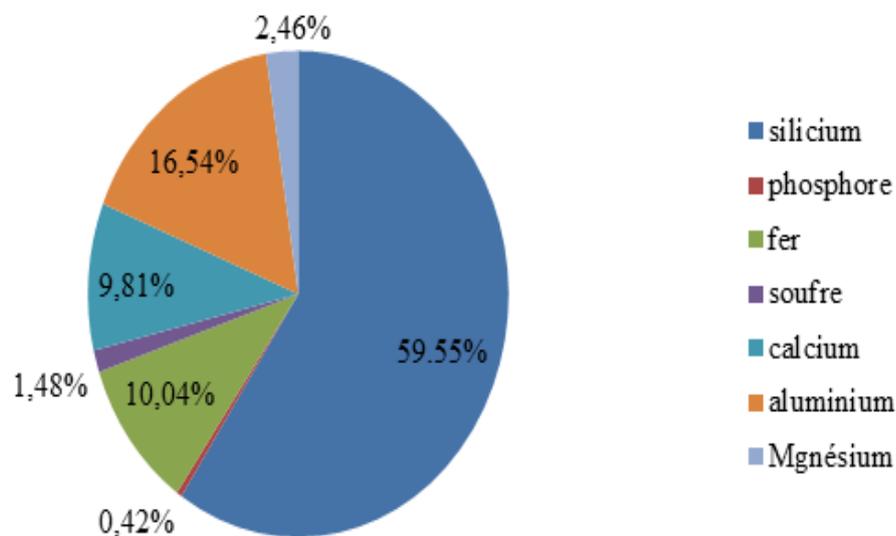


Figure III.3. Analyse chimique d'argile verte type Montmorillonite. [11]

III.6.2. Classification selon la couleur

Les argiles ne sont pas identifiées par leur couleur. Une couleur peut être attribuée à plusieurs types d'argiles, la couleur verte par exemple est retrouvée chez la montmorillonite, l'illite ou encore le chlorite, ... La variation de couleur constatée est fonction de la concentration en oxyde de fer. [3]

III.6.2. 1. Verte

Les argiles vertes présentent une faible teneur en fer, ce sont généralement les montmorillonites, les illites et les smectites. [1]



III.6.2.2. Blanche

Ces argiles ne contiennent aucune substance colorée. Leur formation n'a donc pas été perturbée, elle a été uniforme. On retrouve le plus souvent des kaolinites mais également des smectites. [12].



III.6.2.3. Rose

Ces roches argileuses ne sont pas retrouvées au naturel, telles quelles. Il s'agit d'un mélange d'argile rouge et d'argile blanche. Ce mélange a pour but d'augmenter la concentration en oligo-éléments de l'argile blanche tout en



III.6.2.4. Rouge

Généralement des illites, ces argiles sont riches en oxyde de fer [14]. Très reminéralisantes, elles sont idéales en usage externe pour les peaux irritées, fatiguées ou ternes qu'elles adoucissent et purifient. [1]



III.6.2. 5. Jaune

Ces illites riches en oxyde de fer et magnésium [14] vont apaiser de nombreuses douleurs (articulaires, musculaires) et tonifier la peau. Appliquées en masques, la peau et les cheveux normaux l'apprécient tout particulièrement. [1].



III.6.3. Propriétés

Les propriétés sont définies par la constitution chimique, l'épaisseur et l'écartement des feuillets de l'argile. [1]

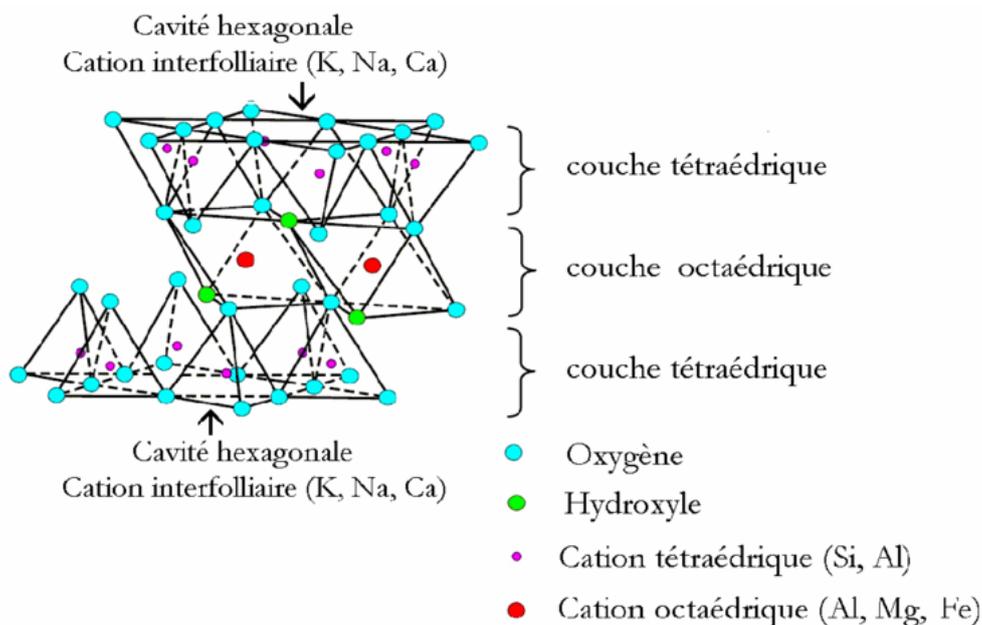
III.6.3. 1. Absorbante et Adsorbante

L'absorption correspond à l'internalisation d'un liquide ou d'un gaz. L'exemple typique est celui de l'éponge s'imbibant de liquide. Au niveau de l'argile ce phénomène est passif, il se produit par capillarité, contrairement à l'absorption au niveau du tube digestif [1].

Tableau.III.1. Pourcentage d'absorption d'argiles en fonction de leur poids[11]

Type d'argile	Pourcentage d'absorption de son poids
Attapulgite	40 %
Illite	25 %
Montmorillonite	20 %

Les argiles les plus absorbantes ne sont pas conseillées en usage interne. Le risque de constipation est trop important. Elles sont généralement utilisées comme capteur de liquides et d'odeur (entrent dans la composition des litières) ou comme détachant. L'adsorption est une autre qualité des argiles. Contrairement au phénomène d'absorption qui internalise les molécules (à l'état liquide ou gazeux), l'adsorption correspond à la fixation de molécules en surface. Elle s'applique également aux liquides et aux gaz. Cette fixation peut être ionique, électrostatique ou encore relative aux tensions superficielles. Deux types d'adsorptions sont identifiés. Le premier est physique, par la formation de complexes avec des molécules organiques, les liens électrostatiques entre les feuillets et les cations interfoliaires étant très faibles (liaisons de Van der Waals), ils permettent la fixation de molécules organiques externes. Le second, l'adsorption chimique, qui relève des liaisons ioniques, est la majeure partie du pouvoir adsorbant. Les argiles étant chargées négativement à l'intérieur et positivement en surface (Figure III.4). Les atomes de silicium (Si) et aluminium (Al), à l'intérieur de la structure, sont positifs. Les ions oxygène (O) et hydroxyles (OH) aux sommets de la structure sont négatifs. Ces ions négatifs à la surface du feuillet sont fixés à des atomes de sodium (Na), chargés positivement [15].

**Figure III.4.** Structure ionique d'un feuillet d'argile [15]

L'adsorption est mesurable par les échanges ioniques, par la méthode CEC . C'est une méthode colorimétrique à l'aide de bleu de méthylène exprimée en milliéquivalents de colorant adsorbé pour 100g d'argile [11].

Tableau III.2. Surface spécifique et capacité d'échange de cations de différentes argiles.

Mineral	Surface interne (m ² /g)	Surface externe (m ² /g)	Surface totale (m ² /g)	Surface totale (m ² /g)
Kaolinite	0	10-30	10-30	5-15
Illite	20-55	80-120	100-175	10-40
Smectites	600-700	80	700-800	80-150
Vermiculite	700	40-70	760	100-150
Chlorite	–	100-175	100-175	10-40

C'est de la charge positive de surface que découle une grande partie des propriétés des argiles. Cette propriété est utilisée dans le raffinage du pétrole, celui du sucre ou encore des huiles, ainsi que dans certaines méthodes analytiques telles que l'HPLC L'argile, dont le pouvoir d'adsorption est optimal, est la smectite, argile utilisée en thérapeutique (exemple : Smecta®). Les argiles peuvent donc adsorber des toxines, virus, bactéries, antibiotiques, acides organiques, gaz intestinaux, alcaloïdes,... Elles ont un rôle anti-infectieux par fixation des microorganismes qui seront ensuite éliminés dans les selles. Leur efficacité est démontrée pour certaines espèces bactériennes, également comme détoxiquant par élimination de toxines. Pour exemple, la strychnine (Alcaloïde indolique extrêmement toxique) est neutralisée jusqu'à 250mg/g d'argile.[11]

Tableau III.3. Comparatif des pouvoirs d'absorption et d'adsorption de différentes argiles [16].

	Pouvoir d'absorption	Pouvoir d'adsorption
Montmorllinite	+	+++
Illite	+++	+
Kaolinite	+	+++
Attapulgite	+++	+
Ghassoul	+++	+++

- [1] F. Hernot. L'argile, son utilisation à l'officine. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université d'Angers, 2016, France.
- [2] P. Chavanne, Chavanne, 200 remèdes à l'argile, éditions First, dépôt légal : 2011., pp.11-22.
- [3] F. Villieras, Argiles : histoire d'avenir, éditions Récréateurs, dépôt légal : (2008),
- [4] R. Morel - Les sols cultivés. (2^o édition) Lavoisier, Paris, 1996 : pp.1-20.
- [5] G. Millot, Géologie des argiles. Alterations. Sédimentologie. Géochimie, In: Bulletin du Groupe français des argiles. Tome 14, série 9, 1964. pp. 165-166.
- [6] D. Merabet., H. Belkacemi, Caractérisation minéralogique et chimique du kaolin de Tamazert (Algérie), Annales de Chimie Science des Matériaux, Elsevier. 28(5), 2003 : pp. 61-83.
- [7] O. Liétard : Contribution à l'étude des propriétés physicochimiques, cristallographiques et morphologiques des kaolins. Thèse doctorat en sciences. INPL Nancy. 1977: pp.322-345.
- [8] D. M. Moore, R. C. Reynolds : X-ray Diffraction and the Identification and Analysis of Clay Minerals. 2nd ed. Oxford ; New York : Oxford University Press, 1997.
- [9] R. Prost : Etude de l'hydratation des argiles: interactions eau-minéral et mécanisme de la rétention de l'eau. II. Etude d'une smectite (hectorite). *Annales agronomiques*, 1975.
- [10] M. Segad, B. Jonsson, T. Åkesson, B. Cabane : Ca/Na montmorillonite: structure, forces and swelling properties, *Langmuir* 26(8), 2010: pp.5782-5790.
- [11] P. Adrienne , L'argile, médecine ancestrale de la tradition aux preuves scientifiques, éditions Amirys SPRL, dépôt légal. 2003.
- [12] D. Merabet., H. Belkacemi, Caractérisation minéralogique et chimique du kaolin de Tamazert (Algérie), Annales de Chimie Science des Matériaux. Elsevier, 28(5), 2003 : pp. 61-83.
- [13] N. Cousin, Argile : Un concentré de bienfaits pour votre santé, votre beauté et votre maison, éditions Eyrolles, dépôt légal : 2013 : pp.31-88.
- [14] P. Ségalen, Contribution à la connaissance de la couleur des sols à sesquioxydes de la zone intertropicale : sols jaunes et sols rouges. *Cah.Orstom, Sér. Pédol*, 7(2), 1969: pp 225-236.
- [15] T. S. Gaaz, A. B. Sulong, M. N. Akhtar, A. A. H. Kadhum, A. B. Mohamad and A. A. Al-Amiery, Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and Their Nanocomposites, *Molecules*, 20(12), 2015: pp.22833-22847
- [16] A. Lelief-Delcourt, Argile c'est malin (Santé, beauté, maison, les mille et un secrets de cette terre magique), Leduc.s Éditions, Paris – France. 2018: pp. 39-55.

Partie II:

Partie

Expérimentale

Chapitre I :

Méthodes

&

Matériels

I.1. Préparation de l'argile

I.1.1. Argile neutre (Argile N) : Nous avons lavé l'argile, on la plongeant dans de l'eau distillée et on la filtré plusieurs fois pour obtenir de l'argile pure, puis nous l'avons séchée.

I.1.2. Argile thermique (argile Th): Pour l'obtention de l'argile thermique, nous avons utilisé l'argile pure et nous l'avons mise dans un four à une température de 800°C et une vitesse 10°C/min pendant 2 heures.

I.2. Formation des complexes d'inclusion entre HCTZ et β -CD

I.2.1. Préparation des systèmes binaires

I.2.1.1. Mélange physique (Mp)

Nous avons mélangé à sec des quantités équimolaires de β -CD et de HCTZ et/ou une quantité de HCTZ et d'argile neutre et/ou argile activé thermiquement d'un rapport (1:2) dans un mortier, on a soumis le mélange au malaxage pendant 30 min jusqu'à l'obtention d'une pâte. Un séchage complet a été réalisé, on plaçant le complexe obtenu dans une étuve à 40°C pendant 24 h. On obtient le complexe (HCTZ: β -CD) Mp, (HCTZ:Argile N) Mp et/ou (HCTZ:Argile Th) Mp[1].

I.2.1.2. Méthode de malaxage (Kneading Méthode) (KN)

Les produits malaxés ont été préparés à partir des PM correspondants. Brièvement, les MP ont été placés dans un mortier, 0,8mL d'une solution eau/éthanol 50:50 (v/v) ont été ajoutés. Le mélange a ensuite été malaxé manuellement au pilon 30 min ou plus jusqu'à l'obtention d'une pâte. Un séchage complet a été réalisé en plaçant le complexe obtenu dans une étuve à 40°C pendant 24h. Les complexes obtenus sont (HCTZ: β -CD) KN, (HCTZ:Argile N) KN et/ou (HCTZ : Argile Th) KN[2].

I.2.1.3. Méthode par l'irradiation micro-ondes (Mw)

Les complexes préparés par Mw ont été préparés à partir des PM correspondants, les Mp ont été placés dans un mortier, 2 mL d'éthanol a été ajouté, après un léger malaxage, le mélange a été mis au micro-onde à 350 watts pendant 15 min, et nous avons obtenu les complexes (HCTZ : β -CD) Mw, (HCTZ:Argile N) Mw et/ou (HCTZ:Argile Th) Mw[3].

I.2.1.4. Par Co-évaporation (CE)

Deux solutions ont été préparées à partir de la β -CD et le HCTZ, on dissolvant une quantité (0.37.g) et (0.37g), dans 10mL d'éthanol, respectivement. Puis nous avons agité les deux solutions séparément 30 min, puis les deux solutions ont été mélangées ensemble pendant 45 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution claire.

Enfin, nous avons mis le mélange à l'évaporateur rotatif et le produit obtenu est séché à 40°C pendant 24 heures. Nous avons obtenu le complexe (HCTZ: β -CD) CE [4-6].

Nous avons refait le même protocole entre β -CD et Argile N et/ou Argile Th (l'argile est dissolvé dans l'eau) pour l'obtention des complexes (HCTZ:Argile N) CE et (HCTZ:Argile Th) CE

I.2.1.5. Par Ultrasons

Les complexes sont préparés selon le même protocole suivis pour la méthode de co-évaporation mais avant de mettre le mélange à l'évaporateur rotatif, le mélange est placé d'abord aux Ultrasons pendant 1h. Les complexes obtenus sont (HTZC: β -CD).

I.2.2. Préparation des systèmes ternaires

Nous avons suivis les méthodes cités avant pour la préparation des systèmes ternaires (HCTZ: β -CD:Argile) avec un rapport massique (1:1:2).

I.2.2.1. L'inclusion par mélange physique ou mélange sec

Des mélanges physiques ternaires ont été préparés par mélangeage de 30 min en mélangeant le HCTZ avec le β -CD et l'argile sélectionné pour l'obtention des systèmes hybrides (HCTZ: β -CD:Argile N) Mp et (HCTZ: β -CD:ArgileTh) Mp

I.2.2.2. L'inclusion par malaxage (Kneading Méthode) (KN)

A partir des mélanges physiques ternaires (Mp), sont préparés les systèmes hybrides (HCTZ: β -CD:Argile N) KN et (HCTZ: β -CD:Argile Th) KN comme dans le cas des systèmes binaires.

I.2.2.3. L'inclusion par micro-onde

Les systèmes Hybrides (HCTZ: β -CD:Argile N) Mw et (HCTZ: β -CD:Argile Th) Mw sont préparés par le suivit des mêmes étapes que les systèmes binaires.

I.2.2.4. L'inclusion par Co-évaporation

Des solutions ont été préparées à partir de la β -CD, l'HCTZ et l'argile neutre et/ou argile thermique, on dissolvant une quantité de (0.37g), (0.37g), et (0.74g) respectivement, dans 10ML d'éthanol pour la β -CD et le HCTZ et 10mL d'eau pour l'argile neutre et/ou thermique. Puis nous avons agité les trois solutions séparément 30 min, puis les solutions ont été mélangées ensemble pendant 45 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Enfin, nous avons mis le mélange à l'évaporateur rotatif pendant 37 min à 78°C et le produit obtenu est séché à 40°C pendant 24 heures. Nous avons obtenu les complexe (HCTZ : β -CD : Argile N) CE et (HCTZ : β -CD :Argile Th) CE.

I.2.2.5. l'inclusion par ultrasons (US)

Nous avons utilisé le même protocole suivis pour la méthode de co-évaporation (II.2.2.4) est avant de mettre le mélange à l'évaporateur rotatif, le mélange est placé d'abord aux Ultrasons pendant 1h. Les complexes obtenus sont (HCTZ: β -CD : Argile Th) (HCTZ: β -CD : Argile N) (US)

I.3. Phase solubilité

La mise en évidence de l'association des différents agents complexant tel que β -CD, Argile neutre et argile thermique avec l'HCTZ se fait essentiellement par l'observation de la dissolution progressive du HCTZ en solution aqueuse de ces agents.

I.3.1.Préparation des solutions

D'un côté, une quantité de HCTZ est dissoute dans des flacons fermés, contenant 10mL d'une solution aqueuse de β -CD (pH = 7 et/ou pH = 4), afin d'obtenir les solutions [HCTZ : β -CD], à différentes rapports molaires (1,0), (1 :1), (1 :2), (1 :3) et (1 :4). Les mélanges ont été bien agités pendant 48 heures à température ambiante, jusqu'à l'équilibrage des mélanges. Après la filtration des échantillons, nous avons préparé des solutions diluées, afin de les analysées par le spectrophotomètre UV.

D'un autre côté, une quantité de HCTZ et d'argile neutre et/ou argile activé thermiquement est dissoute dans des flacons fermés, contenant 10mL d'une solution aqueuse de β -CD, afin d'obtenir les solutions [HCTZ : β -CD : Argile N] et/ou [HCTZ : β -CD : Argile Th] à différentes rapports molaires (1,0,0), (1 ,1,2), (1 ,2,2), (1 ,3,2), (1 ,4,2) et (1 ,1,4). Les mélanges ont été bien agités pendant 48 heures à température ambiante, jusqu'à l'équilibrage des mélanges. Après la filtration des échantillons, nous avons préparé des solutions diluées, afin de les analysées par le spectrophotomètre UV.

La constante de la stabilité est calculé d'après l'équation suivante :

$$K_s = \frac{\text{pente}}{S_0(1-\text{pente})} \quad (1)$$

I.4. Formation des complexes d'inclusion Cap : β -CD :Argile

I.4.1. Préparation des systèmes binaires et ternaire

Pour préparer les complexes d'inclusion (Cap: β -CD) et (Cap: β -CD:Argile), avec un rapport massique [1:1] et [1:1:2] respectivement, nous avons choisis les mêmes procédures utilisés pour la formation des complexes (HCTZ: β -CD) et (HCTZ: β -CD:Argile), dans le paragraphe I.2, les différents complexes et systèmes hybrides formés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau.I.1. Différents complexes et systèmes hybrides formés (Cap)

	Symbole	Système binaire	Système ternaire
Mélange physique	Mp	(Cap: β -CD) (Cap: Argile N) (Cap : Argile Th)	(Cap: β -CD:Argile N) (Cap: β -CD:Argile Th)
Malaxage	KN	(Cap : β -CD) (Cap: Argile N) (Cap : Argile Th)	(Cap: β -CD:Argile N) (Cap: β -CD:Argile Th)
Irradiation micro-ondes	Mw	(Cap : β -CD) (Cap: Argile N) (Cap : Argile Th)	(Cap: β -CD:Argile N) (Cap: β -CD:Argile Th)
Co-évaporation	CE	(Cap: β -CD) (Cap:Argile N) (Cap:Argile Th)	(Cap: β -CD:Argile N) (Cap: β -CD:Argile Th)
Ultrasons	US	(Cap: β -CD) (Cap:Argile N) (Cap:ArgileTh)	(Cap: β -CD:Argile N) (Cap: β -CD:ArgileTh)

I.5. Etude de la stabilité de Captopril en présence de β -CD et d'argile

La mise en évidence de l'association des différents agents complexant tel que β -CD, Argile neutre et argile thermique avec Captopril se fait essentiellement par l'observation de la dissolution progressive du Captopril en solution aqueuse de ces agents en fonction du temps.

I.5.1. Préparation des solutions

Nous avons préparé cinq solutions de Captopril (CAP, CAP: β -CD, CAP:Arg N, CAP:Arg Th, CAP: β -CD:Arg N, CAP: β -CD:Arg Th), les solutions préparées ont été agité et laisser à température ambiantes. L'évolution de la réaction est suivie par le temps. Des échantillons ont été pris et filtrés à l'instant t_0 , $t = 5h$Nous avons préparé des solutions diluées, afin de les analysées par le spectrophotomètre UV avec un système de traitement des données. Les spectres obtenus sont regroupés dans les figures (voir le chapitre II : résultats et discussion). On a tracé aussi la variation de l'absorbance de captopril en fonction du temps en présence de différents agents complexants.

- [1]. J.S Patil, D.V Kadam, S.C Marapur, M.V Kamalapur. Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2, 2010:pp.29-34.
- [2] P.S Mohanachandran, P.G Sindhumol, T.S Kiran, Enhancement of solubility and dissolution rate, *An overview Muvattupuzha, Kerala, India.* 2010, ISSN 0976-8157
- [3] S.Zidane, A Maiza, H. Bouleghlem, W. Herizi, S. Dahmani, Investigation of Cyclodextrin Inclusion Compounds Using FT-IR, SEM and X-Ray Diffraction. *International Journal of Chemical Engineering and Applications.* 7(3), 2016:pp.182-185.
- [4] M.A. Silva Pires, R.A. Souza Dos Santos, and R. D.Sinisterra, Pharmaceutical composition of hydrochlorothiazide: β -CD: preparation by three different methods, physico-chemical characterization and *in vivo* diuretic activity evaluation. *Molecules.*16, 2011: pp.4482 - 4499.
- [5] G. Yurtdas, M. Demirel, L. Genc, Inclusion complexes of fluconazole with β -cyclodextrin: Physicochemical characterization and *in vitro* evaluation. *J. Incl. Phenom. Macro,* 70, 2011:pp. 429- 435.
- [6] L. Ribeiro, R.A Carvalho, D.C. Ferreira, J.B. Veiga-Francisco, Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. *Eur. J. Pharm. Sic.* 24, 2005: pp.1-13.

Chapitre II

Résultats et discussion

II.1. Les différentes techniques de formation des complexes d'inclusion

Les tableaux ci-dessous présentent une comparaison de différentes techniques utilisées pour la formation des complexes.

Tableau.II.1. Comparaison entre les méthodes de formation des complexes

Mode d'accès	Complexe	Temps de réaction	solvant utilise	Rdt%
Malaxage (KN)	(HCTZ : β -CD)	30min	MeOH/H ₂ O (2 mL) (v/v)	70
	(HCTZ :ArgTh)			91
	(HCTZ :Arg N)			95
Irradiation via micro-onde (Mw)	(HCTZ : β -CD)	15 min	MeOH/H ₂ O (2 mL) (v/v)	59
	(HCTZ :ArgTh)			91
	(HCTZ :Arg N)			90
Co-évaporation(VE)	(HCTZ : β -CD)	15min	Eau distillée (10mL) MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	28
	(HCTZ :ArgTh)			45
	(HCTZ :Arg N)			37
Ultrasons (Us)	(HCTZ : β -CD)	45min	Eau distillée (10mL) MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	44.5
	(HCTZ :ArgTh)			47
	(HCTZ :Arg N)			46

Tableau.II.2. Comparaison entre les méthodes de formation des systèmes hybrides (HCTZ : β -CD:Argile N et/ou Th)

Mode d'accès	Complexe	Temps de reaction	solvant utilise	Rdt%
Malaxage (KN)	HCTZ : β -CD:ArgileN	30min	MeOH/H ₂ O (2mL) (v/v)	81
	HCTZ : β -CD:ArgileTh			90
Irradiation via micro-onde (Mw)	HCTZ : β -CD:ArgileN	15 min	MeOH/H ₂ O (2 mL) (v/v)	71
	HCTZ : β -CD:ArgileTh			68
Co-évaporation (VE)	HCTZ : β -CD:ArgileN	45min	Eau distillée (10mL) MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	56
	HCTZ : β -CD:ArgileTh			50
Ultrasons (Us)	HCTZ : β -CD:ArgileN	45min	Eau distillée (10mL) MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	58
	HCTZ : β -CD:ArgileTh			45

D'après le Tableaux. II.1 et II.2, nous avons conclu que la méthode de préparation du complexe par Malaxage, 90% pour (HCTZ: β -CD:ArgTh) KnM, 95% pour (HCTZ:ArgN)KnMet la méthode d'irradiation via micro-onde, 91% pour (HCTZ:Arg Th) Mwsont très efficace par rapport aux autres méthodes, d'un côté le temps est très court, la quantité de solvant est minimale et d'un autre coté le rendement est très élevé.

II.2.Vérification de la loi de B er-Lambert

II.2.1.Vérification de la loi de B er-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire(ϵ)

II.2.1.1. Préparation des solutions

Nous avons préparé trois solutions de HCTZ ($C_1=0.0005$ mol/L, $C_2=0.001$ mol/L et $C_3=0.002$ mol/L), les solutions pr epar es ont été filtr es et balay es sur un spectrophotomètre UV-visible dans la gamme entre 250-400 nm avec un système de traitement des donn es. Les spectres obtenus sont regroupés dans la figure.II.1.

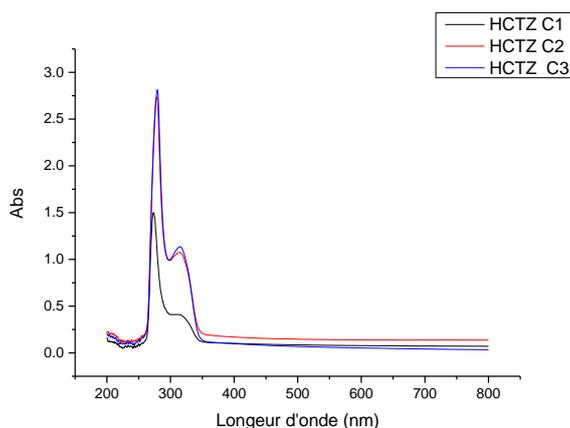


Figure.II.1. Spectre UV du HCTZ   différentes concentrations

Nous remarquons que l'absorbance augmente en fonction de la concentration de HCTZ. Pour calculer le coefficient d'absorption moléculaire (ϵ) et vérifier la loi de Beer Lambert nous avons tracé l'absorbance en fonction de la concentration de HCTZ, ensuite nous avons tracé la courbe de tendance, voir (Figure.II.2 et Figure.II.3)

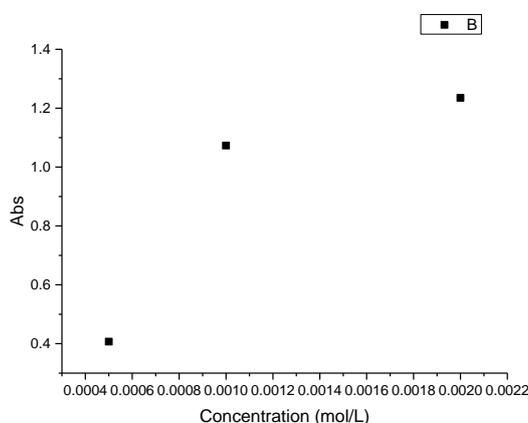


Figure.II.2. Variation de l'absorbance en fonction de la concentration du HCTZ

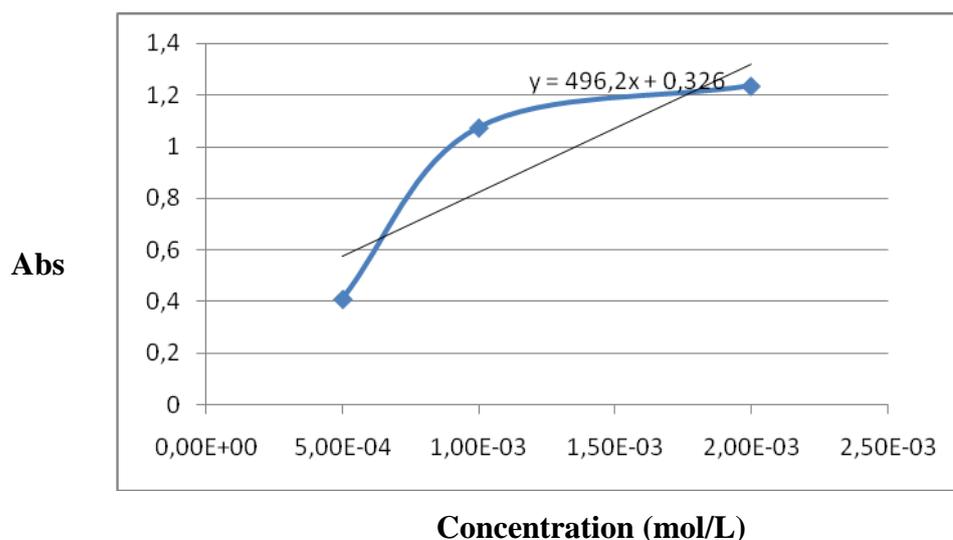


Figure.II.3. Courbe de tendance du spectre de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de HCTZ

II.2.1.2. Calcul de coefficient d'absorption moléculaire (ϵ)

D'après la figure précédente, la valeur de $\epsilon \cdot l = 496,29 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ (on va l'utiliser dans les calculs des concentrations du HCTZ solubilisé dans les complexes).

II.3. Étude de la phase de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD, β -CD et argile neutre et/ou thermique

II.3.1. En présence de β -CD

Le Tableau.II.3 résume (λ_{max}), l'absorbance et la concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD. La figure.II.4 montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau.II.3. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD

(HCTZ: β -CD)	[Complexe] (mol/L)	λ_{max}	Abs	[HCTZ solubilisé] (mol/L)
[1 : 0]	(0.01/0.00)	1.285	272.5	0.0026
[1 : 1]	(0.01/0.01)	2.73	278	0.0055
[1 : 2]	(0.01/0.02)	2.883	279.5	0.0058
[1 : 3]	(0.01/0.03)	2.91	279	0.0059
[1 : 4]	(0.01/0.04)	3.347	283.5	0.0067

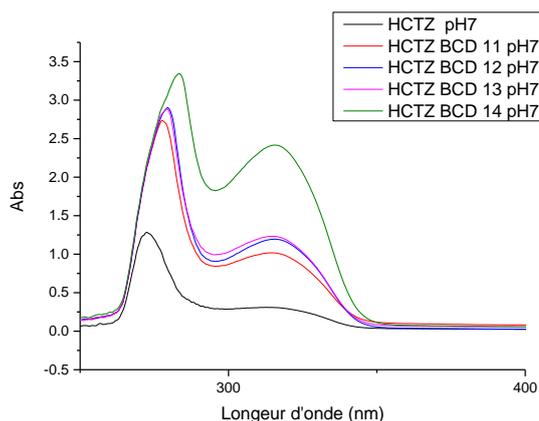


Figure.II.4. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH 7) à différentes concentration

De l'évolution de l'absorbance en fonction de la concentration de β -CD, à pH= 7 représentée sur la figure.II.4, pour des mélanges aqueux ayant une concentration maintenue constante de HCTZ, nous observons que l'intensité de la bande positionnée à 272 nm dépend de la concentration de β -CD. Ce comportement révèle que la formation du complexe (HCTZ; β -CD) a bien eu lieu, vu que la concentration de l'HCTZ est maintenue constante et que le β -CD n'absorbe pas dans ce domaine spectral.

Ces observations permettent également de déduire que l'intensité spectrale reflète indirectement la proportion de HCTZ qui est concerné par l'inclusion. Pour vérifier la variation de l'absorbance, nous avons tracé cette dernière en fonction de la concentration de β -CD.

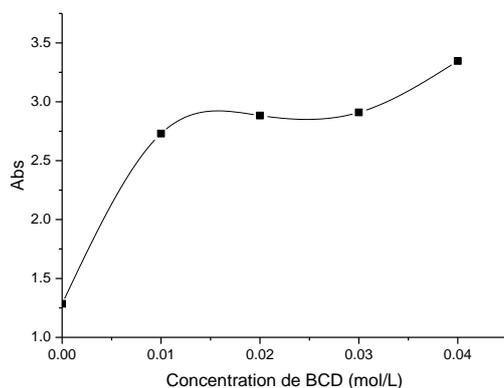


Figure.II.5. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD (pH=7)

Nous avons remarqué une augmentation de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de la β -CD (Figure.II.5). Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HCTZ en fonction de la concentration de β -CD (Figure.II.6).

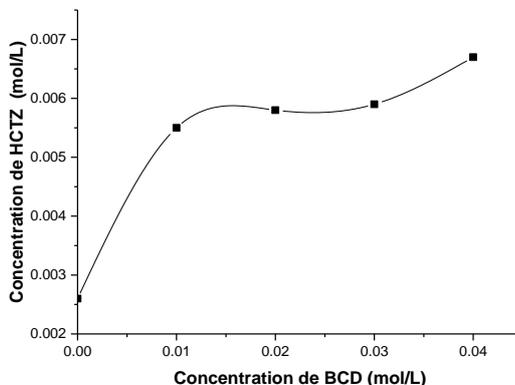


Figure.II.6. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=7) à température ambiante (25°C)

⊕ **Rapport de solubilité:** $R = C_{\text{Max}}/C_{\text{Min}}$, $R_{\beta\text{-CD}} = 3$

La courbe de la phase de solubilité de HCTZ a montré une augmentation de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD dans le tampon pH 7 par un rapport de 3

II.3.1.1. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD)

A partir de la pente la courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante (Figure .II.7), nous avons pu calculer la constante de stabilité K.

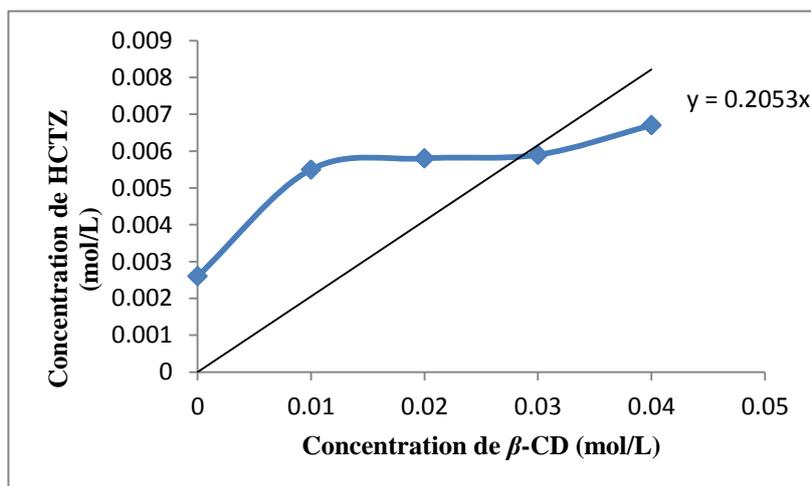


Figure.II.7. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=7) à température ambiante.

A l'aide de l'équation numéro (1), on a pu calculer la constante de stabilité :

$$S_0 = 0.0001 \text{ mol/L}, \text{Pente} = 0.086.$$

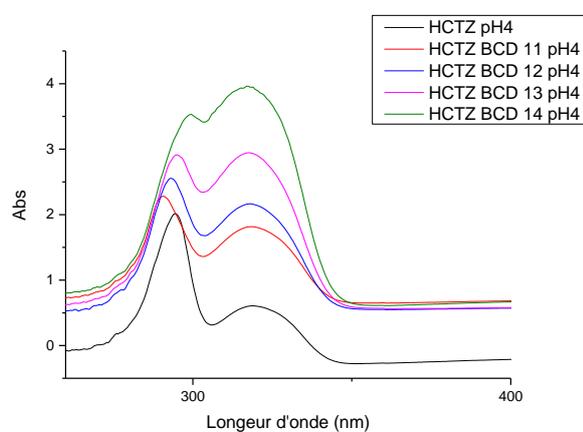
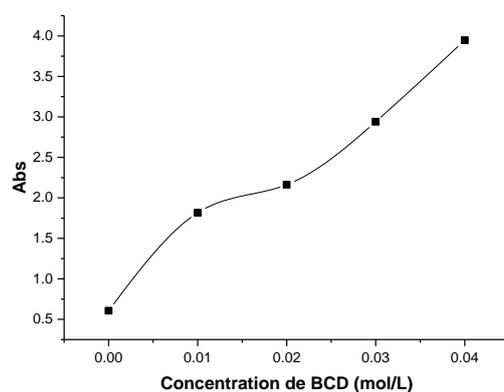
$$K_s = 940.92 \text{ M}^{-1}$$

La courbe de la phase de solubilité (Figure.II.6) a montré une courbe de solubilité de type A_P pour les β -CD, indiquant une déviation positive de la linéarité de l'isotherme ; c'est-à-dire que la β -CD est proportionnellement plus effective à haute concentration. Ce qui indique la formation de complexe d'inclusion de HCTZ en rapport de stœchiométrie [1:1] avec β -CD. La constante de stabilité (K_s) pour le complexe (HCTZ: β -CD) à température ambiante, en supposant une stœchiométrie [1:1], calculée à partir de la courbe de tendance de la courbe de solubilité est 940.92 M^{-1} , ce qui indique la formation du complexe stable, puisque K_s dans la gamme de $200\text{-}5000 \text{ M}^{-1}$ indique une bonne capacité de complexation. Cela suggère aussi qu'il y'a une augmentation dans le profil de dissolution qui serait certainement augmenter la biodisponibilité du HCTZ.

Nous avons refait l'étude la phase de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD dans un milieu aqueux à pH=4, le tableau.II.4 résume (λ_{max}), l'absorbance et la concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD (pH=4) et la figure.II.8 montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau.II.4. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD (pH=4)

(HCTZ: β -CD)	[Complexe] (mol/L)	λ_{max}	Abs	[HCTZ solubilisé] (mol/L)
[1 : 0]	(0.01/0.00)	318.5	0.6060	0.0012
[1 : 1]	(0.01/0.01)	318.5	1.8158	0.0036
[1 : 2]	(0.01/0.02)	318.5	2.1626	0.0043
[1 : 3]	(0.01/0.03)	318.5	2.9403	0.0059
[1 : 4]	(0.01/0.04)	318.5	3.9472	0.0079

**Figure.II.8.** Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à différentes concentration**Figure.II.9.** Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD (pH=4)

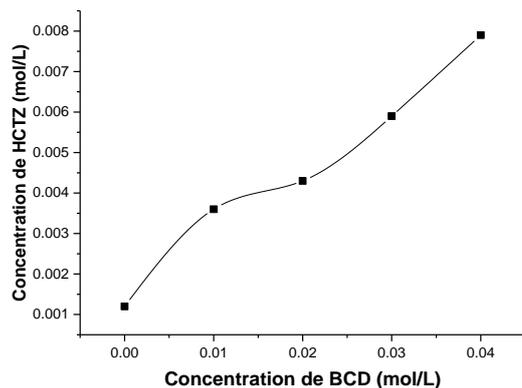


Figure.II.10. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à température ambiante (25°C)

⊕ **Rapport de solubilité: R=7**

La courbe de la phase de solubilité de HCTZ a montré une augmentation de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD dans le tampon pH=4 par un rapport de 7

II.3.1.2. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD) dans le tampon pH=4

Nous avons calculé la constante de stabilité K à partir de la (Figure.II.11), comme dans le cas du complexe dans le tampon pH = 7.

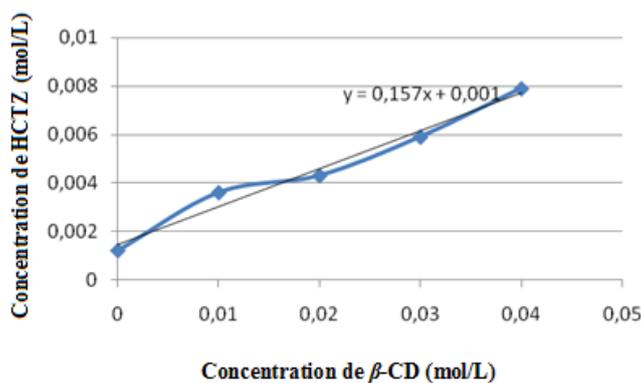


Figure.II.11. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD (pH=4) à température ambiante

$$K_s = \frac{0.157}{0.0001(1 - 0.157)}$$

$$K_s = 1862.39M^{-1}$$

La courbe de la phase de solubilité (Figure.II.10) a montré une courbe de solubilité de type A_p pour les β -CD comme dans le cas de $\text{pH}=7$ avec une constante de stabilité de 1862.39M^{-1}

II.3.2. En présence de β -CD:Argile thermique $\text{pH}=7$

Le tableau. II.5 résume (λ_{max}), l'absorbance et la concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et l'argile thermique ($\text{pH}=7$). La figure.II.12 montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau.II.5. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et d'argile thermique ($\text{pH}7$)

(HCTZ: β -CD:ArgileTh)	[Complexe](mol/L)	λ_{max}	Abs	[HCTZ solubilisé](mol/L)
[1 : 0 : 0]	(0.01/0.00/0.02)	315.5	0.307	0.0006
[1 : 1 : 2]	(0.01/0.01/0.02)	316.5	1.406	0.0028
[1 : 2 : 2]	(0.01/0.02/0.02)	315.5	2.172	0.0044
[1 : 3 : 2]	(0.01/0.03/0.02)	315.5	2.34	0.0047
[1 : 4 : 2]	(0.01/0.04/0.02)	315.5	3.797	0.0076
[1 : 1 : 4]	(0.01/0.04/0.02)	315.5	2.773	0.0056

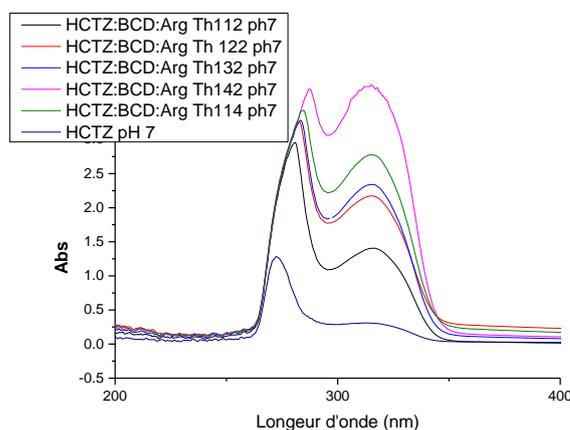


Figure.II.12. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence de l'argile thermique ($\text{pH}=7$) à différentes concentration

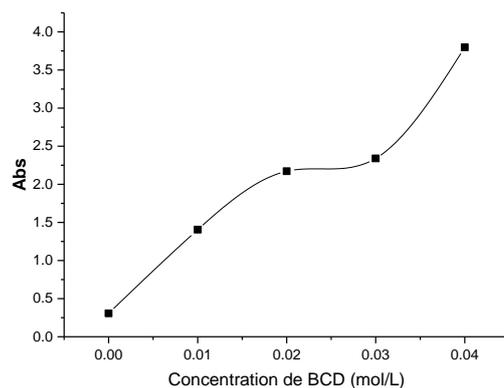


Figure.II.13. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en présence d'argile thermique (pH=7)

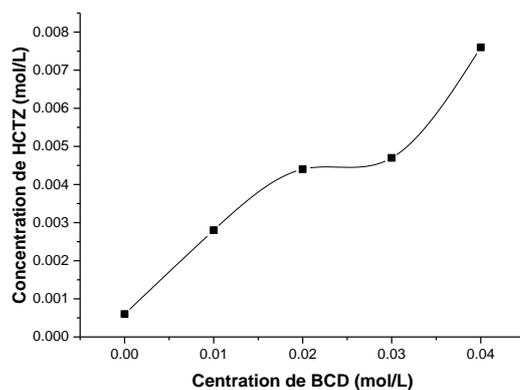


Figure.II.14. Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile thermique (pH=7) à température ambiante (25°C)

⊕ Rapport de solubilité: R=13

La courbe de la phase de solubilité de HCTZ a montré une augmentation de la solubilité de HCTZ en présence de β -CD et argile thermique dans le tampon pH=7 par un rapport de 13, alors qu'en présence de (β -CD : argile thermique) (1:4) a augmenté par un facteur de 10, ce qui indique que l'ajout de l'argile thermique a amélioré la solubilité de HCTZ par rapport à la présence de β -CD seul même par diminution du rapport de β -CD.

II.3.2.1. Calcul de la constante de stabilité du complexe (HCTZ : β -CD : Argile Th) dans le tampon pH=7

Nous avons calculé la constante de stabilité K à partir de la (Figure. II.15),

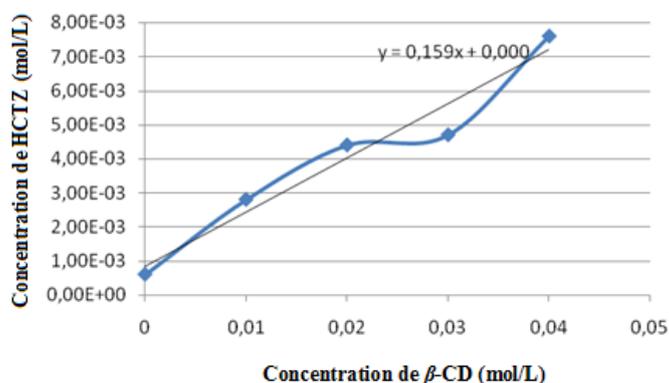


Figure.II.15. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD et d'argile thermique (pH=7) à température ambiante.

$Ks = 1890.61M^{-1}$, ce qui indique la formation d'un système hybride stable.

II.3.3. En présence de β -CD : Argile neutre pH=7

Le tableau. II.6. résume (λ_{max}), l'absorbance et la concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et l'argile neutre (pH=7). La figure.II.16 montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau.II.6. Concentration de HCTZ solubilisé en présence de β -CD et d'argile neutre (pH=7)

(HCTZ: β -CD:ArgileN)	[Complexe](mol/L)	λ_{max}	Abs	[HCTZ solubilisé](mol/L)
[1 : 0 :0]	(0.01/0.00/0.00)	313.0	0.310	0.00062
[1 : 1 :2]	(0.01/0.01/0.02)	315.5	0.729	0.00140
[1 : 2 :2]	(0.01/0.02/0.02)	313.0	0.900	0.00180
[1 : 3 :2]	(0.01/0.03/0.02)	312.0	1.126	0.00220
[1 : 4 :2]	(0.01/0.04/0.02)	312.5	1.461	0.00290
[1 : 1 :4]	(0.01/0.04/0.02)	309.0	1.824	0.00360

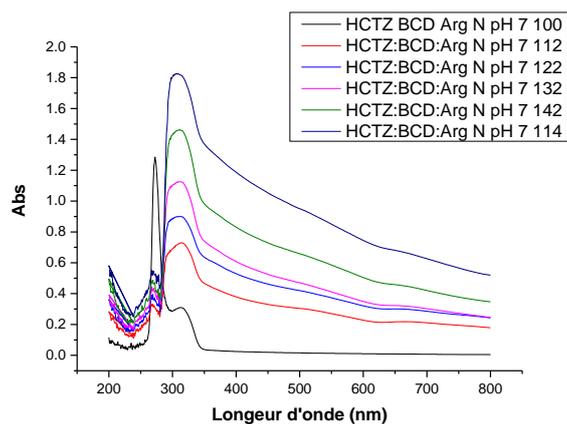


Figure.II.16. Spectre UV de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence de l'argile neutre (pH=7) à différentes concentration

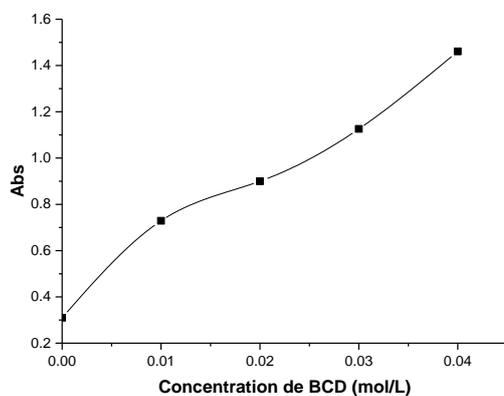


Figure.II.17. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en présence d'argile neutre (pH=7)

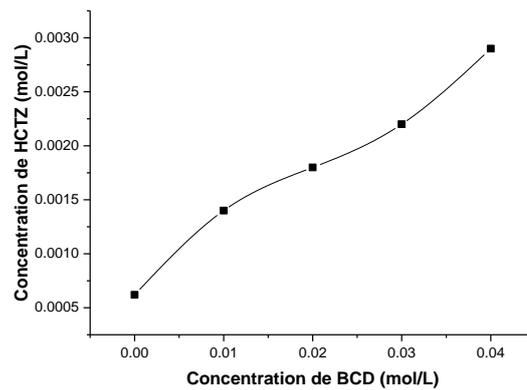


Figure.II.18.Spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile neutre (pH=7) à température ambiante (25°C)

⊕ **Rapport de solubilité:** $R = C_{Max}/C_{Min}$, $R_{\beta-CD} = 5$

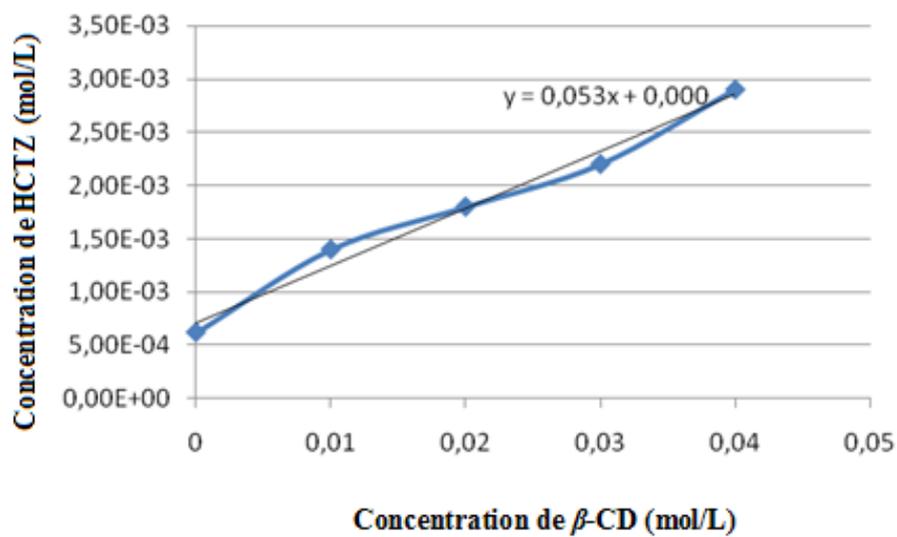


Figure.II.19.Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de HCTZ dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'argile neutre (pH=7 à température ambiante.)

$$K_s = \frac{0.0563}{0.0001(1 - 0.0563)}$$

$$K_s = 596.85M^{-1}$$

Tableau.II.7.Rapport solubilité et constante de stabilité d'agent de complexe avec l'argile neutre et thermique

	Rapport de solubilité	Constante de stabilité (M ⁻¹)
HCTZ:β-CD pH7	3	940.92
HCTZ:β-CD pH4	7	1862.39
HCTZ:β-CD:ArgileTh(pH=7)	13	1890.61
HCTZ:β-CD:Argile N (pH=7)	5	596.85

D'après le tableau ci-dessus, le système hybride qui a augmenté la solubilité de HCTZ plus est HCTZ:β-CD:ArgileTh, aussi ce système est le plus stable voyant sa constante de stabilité par rapport aux autres systèmes.

II.4. Dissolution du HCTZ

Pour étudier la dissolution de HCTZ, nous avons utilisé le HCTZ: β-CD:Argile Th avec le rapport (1:1:2) dans 10 mL de :

a: Solution tamponpH=7:on a pris des échantillon de 2 mL chaque 1h, nous les avons filtrés afin de les analysées par le spectrophotomètre UV.

b:Suc d'un lapin : Nous avons apporté un estomac de lapin et on a extrait le suc gastrique, nous l'avons filtré, de même nous avons pris des échantillon de 2 mL chaque 1h, et après filtration nous les avons analysé par UV, afin de calculer la concentration de HCTZ dissoute au profil du temps.

Tableau II.8.Concentration de HCTZ solubilisé (mol/L) en présence de β-CD et argile thermique dans le tampon pH=7 et le suc gastrique en fonction du temps.

	1 Heure			2 Heure			3 Heure		
	λ _{max}	Abs	Con	λ _{max}	abs	Con	Abs	Con	
Tampon pH=7	273	0.349	0.00070	273	0.363	0.00073	273	0.433	0.00087
	315	1.084	0.0022	315	2.468	0.0049	315	3.767	0.0075
Suc d'un lapin	273	0.181	0.0036	273	0.135	0.00027	273	0.135	0.00027
	315	0.143	0.00028	315	0.275	0.00055	315	0.275	0.00055

D'après le tableau ci-dessus ; dans le tampon pH=7, la concentration du HCTZ solubilisé augmente en fonction du temps, tandis que dans le suc gastrique (milieu de l'estomac) la concentration du HCTZ solubilisé est constante après la première heure, et ça peut être s'expliquer par la formation d'un système à libération prolongée, malheureusement le temps

et les conditions du travail dans le laboratoire, ne nous ont pas permis de mener à bien la suite de notre recherche.

II.5. Les complexes d'inclusion Cap, β -CD et Argile

Les tableaux ci-dessous présentent une comparaison entre les différentes techniques utilisées pour la formation des complexes de cap.

Tableau. II.9. Comparaison entre les méthodes de formation des complexes (Cap: β -CD) et/ou (Cap: Arg)

Mode d'accès	Complexe	Temps de réaction	solvant utilise	Rdt %
Malaxage (KN)	Cap: β -CD			85
	Cap:Arg N	30min	MeOH/H ₂ O (2 mL) (v/v)	66
	Cap:ArgTh			78
Irradiation via micro-onde (Mw)	Cap: β -CD			59
	Cap:ArgN	15 min	MeOH/H ₂ O (2 mL) (v/v)	62
	Cap:ArgTh			70
Co-évaporation (VE)	Cap: β -CD		Eau distillée (10mL)	25
	Cap:Arg N	30 min	MeOH/H ₂ O(20mL) (v/v)	29
	Cap:ArgTh			30
Ultrasons (Us)	Cap: β -CD		Eau distillée (10mL)	30
	Cap:Arg N	1 h	MeOH/H ₂ O(20mL) (v/v)	48
	Cap:ArgTh			42

Tableau.II.10. Comparaison entre les méthodes de formation des systèmes hybrides (Cap : β -CD:Argile N et/ou Th)

Mode d'accès	Complexe	Temps de réaction	solvant utilise	Rdt%
Malaxage	Cap : β -CD:ArgileN	30min	MeOH/H ₂ O (2mL) (v/v)	99
	Cap : β -CD:ArgileTh			99
Irradiation via micro-onde	Cap : β -CD:ArgileN	15 min	MeOH/H ₂ O (2 mL)	73
	Cap : β -CD:ArgileTh		(v/v)	74
Co-évaporation	Cap : β -CD:ArgileN	45min	Eau distillée (10mL)	38
	Cap: β -CD:ArgileTh		MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	53
Ultrasons	Cap : β -CD:ArgileN	1h	Eau distillée (10mL)	61
	Cap : β -CD:ArgileTh		MeOH/H ₂ O (20mL) (v/v)	62

D'après le Tableaux. II.8 et II.9, nous avons conclu que la méthode de préparation du complexe par Malaxage, 85% pour (Cap : β -CD)KnM, 78% pour (Cap:Arg Th) KnM et la méthode par irradiation via micro-onde (Mw), 70% pour (Cap:Arg Th) Mw est très efficace par rapport aux autres méthodes, d'un côté le temps est très court, la quantité de solvant est minimale et d'un autre coté le rendement est très élevé (c'est le même résultat trouvé pour la complexation du HCTZ).

II.6. Etude de la stabilité de Captopril en présence de β -CD et d'argile

Les spectres obtenus sont regroupés dans les figures ci-dessous. On a tracé aussi la variation de l'absorbance de Captopril en fonction du temps en présence de différents agents complexants.

II.6.1. En présence de β -CD et d'argile neutre

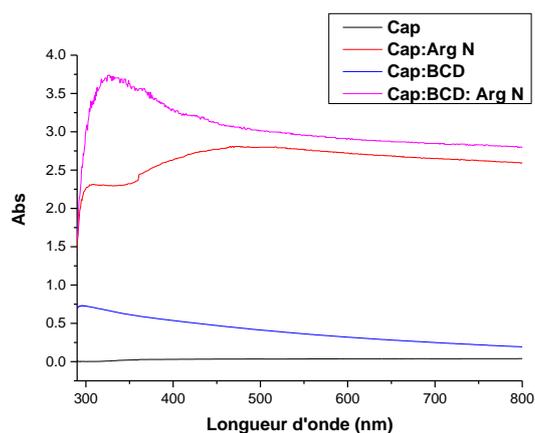


Figure.II.20. Spectre UV de Cap, Cap:Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=0

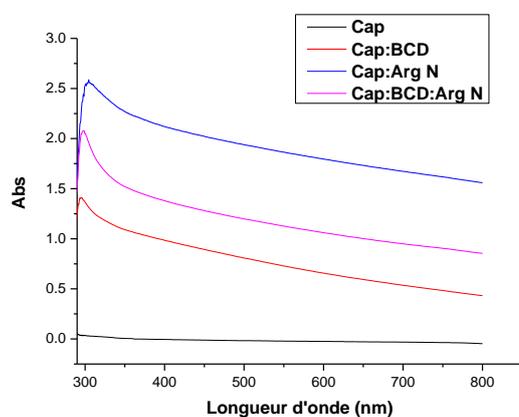


Figure.II.21. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=15h

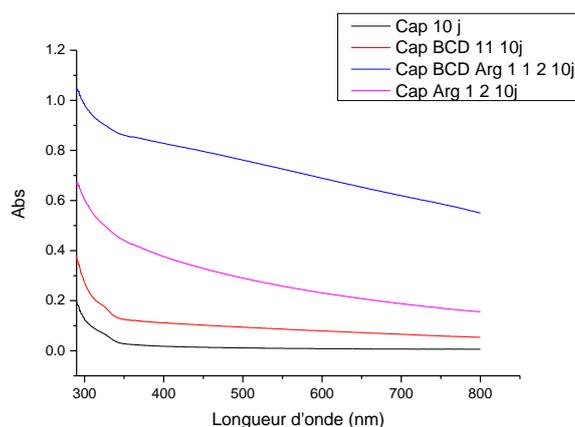


Figure.II.22. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=10j

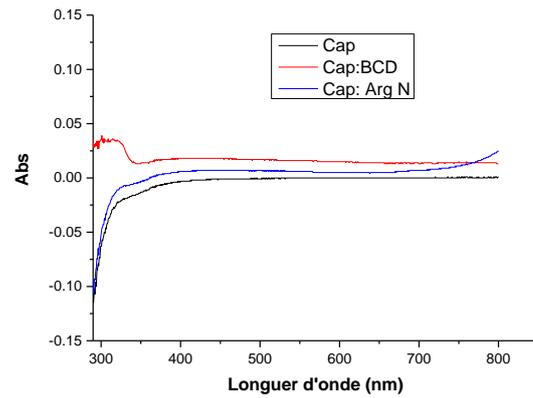


Figure.II.23. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=14j

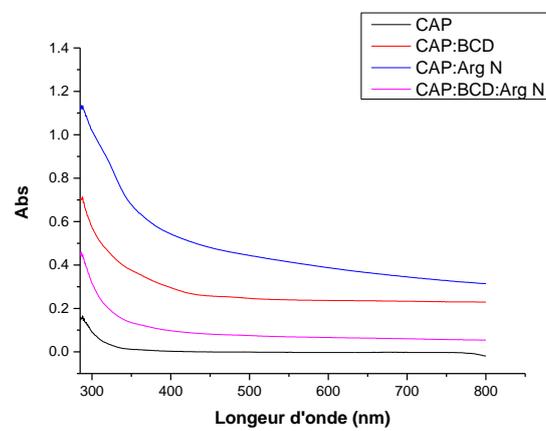


Figure.II.24. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t=45 jours

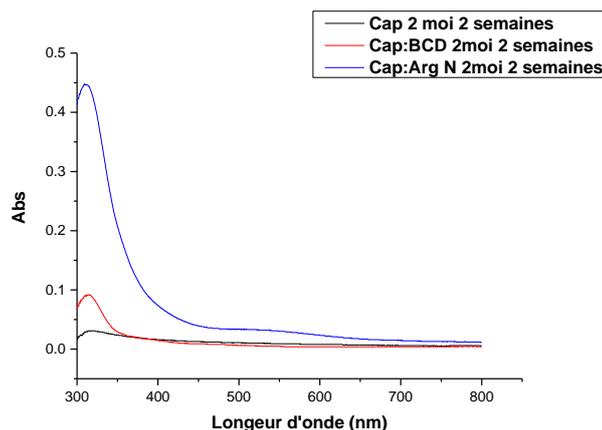


Figure.II.25. Spectre UV de Cap, Cap :Arg N, Cap: β -CD et Cap: β -CD:Arg N à t= deux mois et deux semaines

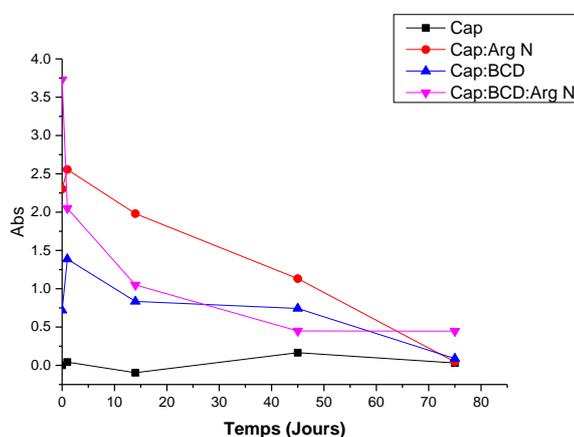


Figure.II.26. Absorbance en fonction du temps

D'après la figure précédente, on remarque que l'absorbance de Captopril est minimale et elle varie d'une manière minimale aussi, on conclut que le Captopril n'est pas stable en solution et il se dégrade en fonction du temps. L'ajout de β -CD, d'argile neutre, de β -CD et d'argile neutre ensemble a augmenté l'absorbance d'une manière différentes. L'absorbance de Captopril en présence de β -CD augmente graduellement dans les premiers jours, ensuite elle se stabilise pendant une longue période (plus d'un mois) et elle commence à se diminuer graduellement dans une période d'un mois aussi, donc on peut dire que la β -CD a stabilisé le Captopril pendant une durée presque de deux mois. Alors que dans le cas de l'ajout l'argile neutre seul, ce dernier a augmenté l'absorbance de Captopril dans les premiers jours puis, l'absorbance a diminué graduellement pendant une période de deux mois aussi. Tandis que l'ajout de β -CD et d'argile neutre ensemble ont pu stabiliser l'absorbance de Captopril plus de deux mois donc on peut conclure que le système hybride β -CD et argile neutre peut

inhiber la dégradation de Captopril en solution pendant une période dépasse deux mois, donc le système hybride à inhiber la formation de disulfure car la littérature montre que le Captopril en solution aqueuse, subit une dégradation oxydative à sa fonction thiol pour donner le disulfure de Captopril (Figure II.27) [1,2].

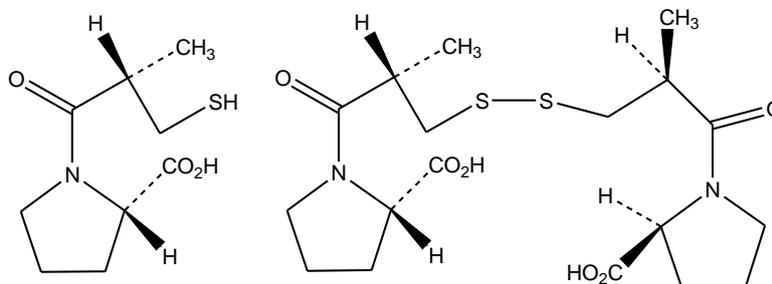


Figure.II.27. Structure chimique de Captopril et de disulfure de Captopril

II.6.2. En présence de β -CD et d'argile thermique

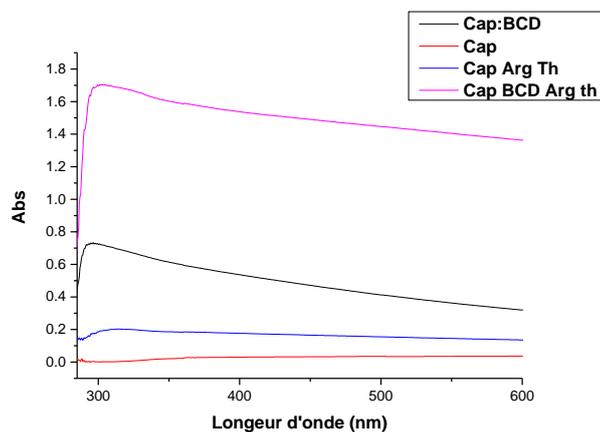


Figure.II.28. Spectre UV de Cap, Cap :ArgTh, Cap: β -CD et Cap: β -CD:ArgTh à t= 0

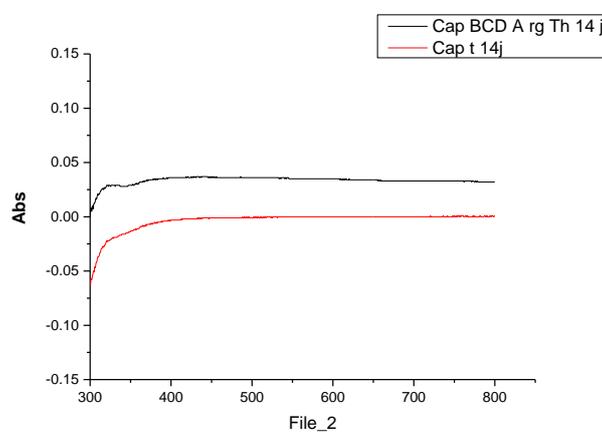


Figure.II.29. Spectre UV de Cap et Cap: β -CD:ArgTh à t= 14j

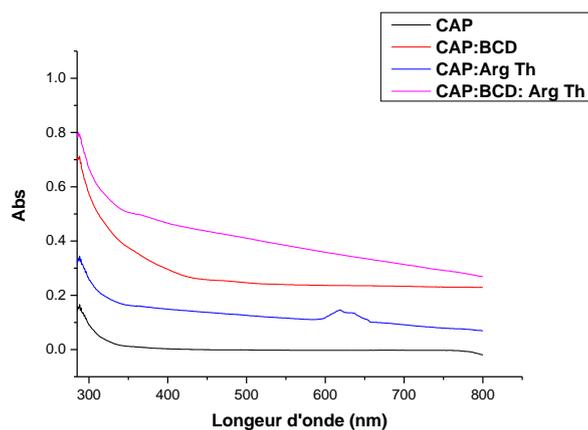


Figure.II.30. Spectre UV de Cap, Cap:ArgTh, Cap: β -CD et Cap: β -CD:ArgTh à t=45jours

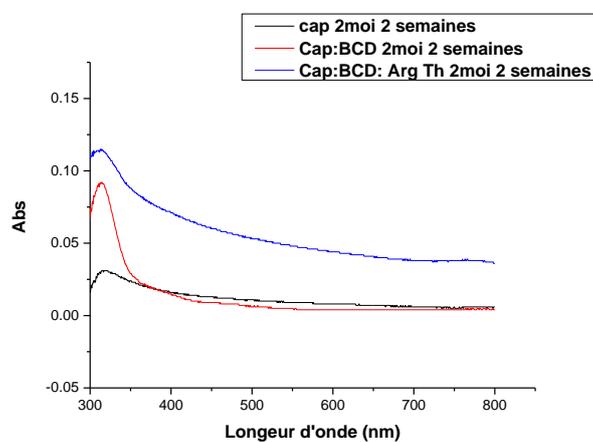


Figure.II.31. Spectre UV de Cap, Cap: β -CD et Cap: β -CD:ArgTh à t= 2 mois et 2 semaines

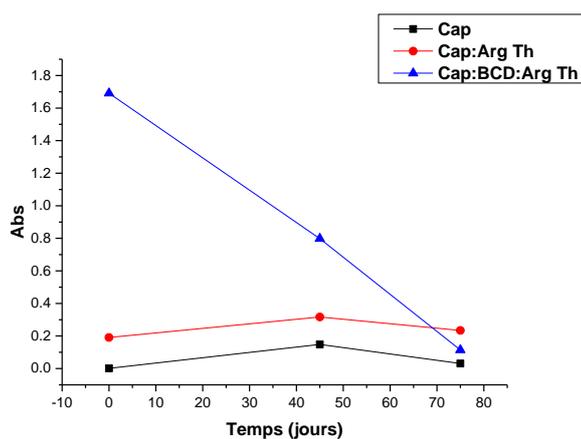


Figure.II.32. Absorbance en fonction du temps

D'après la figure précédente, on remarque que l'absorbance de Captopril varie d'une façon constante lors de l'ajout d'argile thermique seul pendant une longue période et peut inhiber la dégradation de Captopril en solution plus de deux mois alors que dans le cas de l'ajout de β -CD et d'argile thermique ensemble, l'absorbance diminue d'une façon presque linéaire pendant une période de deux mois donc on peut dire que la β -CD et l'argile peuvent conservé la solution de Captopril d'une période ne dépasse pas deux mois. Dans ce cas l'ajout d'argile thermique seule a donné des bons résultats par rapport à la combinaison de la β -CD et d'argile thermique.

II.6.3. En présence β -CD et d'argile neutre à pH 7

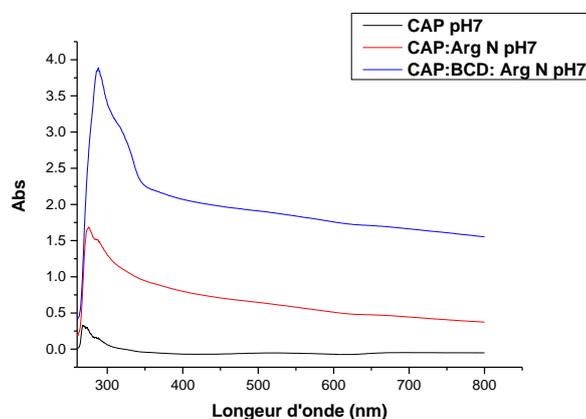


Figure.II.33. Spectre UV de Cap, Cap:ArgN, Cap: β -CD :Arg N à pH =7 et à t=0

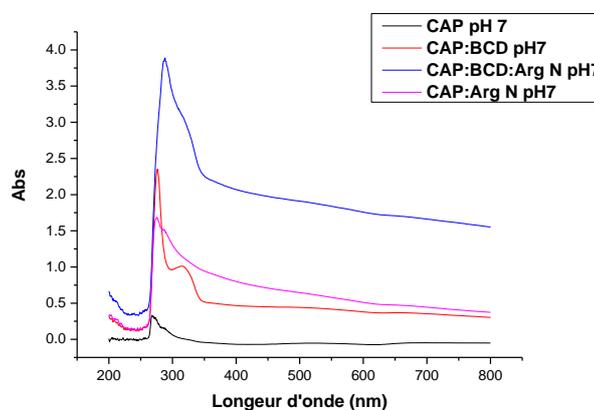


Figure.II.34. Spectre UV de Cap, Cap: β -CD, Cap: β -CD:Arg N, Cap:Arg N à pH =7 et à 6j

D'après les deux figures (II.33 et II.34) et les résultats préliminaires, on peut prédire que le pH =7 et l'ajout de β -CD, d'argile neutre et/ou la β -CD et l'argile neutre peuvent être un bon système pour stabiliser le Captopril en solution pendant une longue période, malheureusement on a pas pu continuer nos études car on a trouvé des difficultés au laboratoire et la période de stage est terminé.

- [1] V. Caplar, S. Rendic, F. Kajfez, H. Hofman, J. Kufinec, N. Blazevic, Acta Pharm. Jugosl. 32, 1982:pp.125 – 136.
- [2] K.A. Connors, G.L. Amidon, V.J. Stella, Chemical Stability of Pharmaceuticals, second ed., Wiley, New York,1986.

Conclusion Générale

Le travail que nous avons réalisé au niveau du laboratoire pédagogique de chimie à l'université Mohamed Boudiaf -M'sila a pour objet d'étudier l'effet d'agent complexant et du facteur de piégeage pour réunir dans un seul système de livraison les avantages de ces transporteurs et potentialiser leur capacité à améliorer les propriétés de la solubilité d'Hydrochlorothiazide et la stabilité de Captopril. Cette amélioration est liée au choix du type d'argile correspondant en présence du facteur de complexation (β -Cyclodextrine) en suivant les études par analyse UV-visible.

Nous avons constaté que le complexe de β -Cyclodextrine et d'argile neutre étaient plus efficaces pour stabiliser le Captopril pour une période de deux mois ou plus, donc le système hybride à inhiber la formation de disulfure de Captopril car la littérature montre que le Captopril en solution aqueuse, subit une dégradation oxydative à sa fonction thiol pour donner le disulfure de Captopril.

Le système hybride de β -Cyclodextrine et d'argile thermique est le plus efficace dans l'amélioration de la solubilité de l'hydrochlorothiazide avec un facteur de solubilité égale à 13.

D'un autre côté on a étudié la dissolution de HCTZ en présence de β -Cyclodextrine et d'argile thermique, par le suivi de sa décomposition dans le tampon pH= 7 et dans le suc gastrique de l'estomac d'un lapin, on a conclu que la concentration de HCTZ solubilisée dans le suc gastrique est constante après la première heure, et ça peut être expliqué par la formation d'un système à libération prolongée.

Résumé :

Le but de notre travail est d'étudier la solubilité d'Hydrochlorothiazide et la stabilité de Captopril en présence du facteur de complexation β -CD et du facteur de piégeage Argile (neutre et thermique) et de suivre les résultats obtenus par l'UV-Visible, une comparaison entre les méthodes de formation des complexes et des systèmes hybrides a été réalisé pour déterminer quel type d'argile en présence de β -CD est le plus efficace. Nous avons constaté que le complexe (CAP: β -CD:Arg neutre) à inhiber la dégradation de Cap pendant une longue période, plus de deux mois, donc ce système est plus efficace pour stabiliser le Cap. D'autre part, nous avons constaté que le système (HCTZ: β -CD:Arg thermique) est également plus efficace pour atteindre la solubilité d'HCTZ, où la solubilité est amélioré par un facteur de 13.

Mots clés: Amélioration, argile, β -Cyclodextrine, complexation, principe actif, solubilité, système hybride, stabilité.

Abstract:

The goal of our work is to study the solubility of hydrochlorothiazide and the stability of captopril in the presence of a β -CD complexing agent and a clay trapping agent (neutral and thermal) and to follow up the results obtained by UV-visible radiation. A comparison between the methods of formation of complexes and hybrid systems was carried out to determine which type of clay in the presence of β -CD is the most effective. We found that the compound (CAP: β -CD:neutralArg) prevents cap deterioration for a long time, more than 2 months, so this system is more effective in stabilizing of Cap. On the other hand, we found that the system (HCTZ: β -CD:thermalArg) is also more efficient in reaching the solubility of HCTZ, in which the solubility is improved by a factor of 13.

Key words: Improvement, clay, β -cyclodextrin, complexity, active ingredient, solubility, hybrid system, stability.

ملخص:

الهدف من عملنا هو دراسة قابلية ذوبان هيدروكلورثيازيد واستقرار الكابتوبريل في وجود عامل مركب β -CD وعامل محاصرة الطين (المحايد والحراري) ومتابعة النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة الأشعة فوق البنفسجية المرئية ، تم إجراء مقارنة بين طرق تكوين المجمعات والأنظمة الهجينة لتحديد أي نوع من الطين في وجود β -CD هو الأكثر فعالية. وجدنا أن المركب (محايد CAP: β -CD: Arg) يمنع تحلل الكابتوبريل لفترة طويلة تزيد عن شهرين، لذلك فإن هذا النظام هو الأكثر فعالية في تثبيت كابتوبريل. من ناحية أخرى، وجدنا أن المركب (الحراري HCTZ: β -CD: Arg) أكثر كفاءة أيضًا في الوصول إلى قابلية ذوبان HCTZ، حيث تم تحسين الذوبان بمعامل 13.

الكلمات المفتاحية: التعزيز ، الطين ، β -Cyclodextrin ، التعقيد ، المكون الفعال ، الذوبان ، النظام الهجين ، الاستقرار.