

République Algérienne Démocratique Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة ابن خلدون - تيارت  
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière

كلية علوم المادة

Département de Chimie

قسم الكيمياء

## *Mémoire*

**Présenté par :**

FEDDANE ZINEB

DJILLALI HOURIA

Pour obtenir le diplôme de

***Master II***

**Filière : Chimie**

**Spécialité: Chimie Organique**

**Sujet :**

*Préparation et caractérisation des complexes "B-cyclodextrine-principes actifs". Étude de la libération de ces principes actifs à partir de différentes formes galéniques*

Soutenu le : 26/06/2018

Devant le jury:

Mr. M.DEBDAB	MCA	Président	UNIV .Tiaret
Mlle. H.SEHIL	MCB	Examinatrice	UNIV .Tiaret
Mlle. L.BENNABI	MCB	Co-Encadreur	UNIV .Tiaret
Mme. I.ABDELMALEK	MCB	Encadreur	UNIV .Tiaret

Année Universitaire : 2017 /2018

# Remerciement

*Ce mémoire de master a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie de l'Université des Sciences et de science de la matière de Tiaret «Ibn Khaldoun».*

*Je remercie en premier lieu mon dieu qui m'éclairé le chemin du savoir et qui m'a donné la volonté et la patience d'achever ce modeste travail.*

*Nous tenons à vous exprimer Madame **I.ABDELMALEK** notre profonde gratitude pour avoir dirigé ce travail pour l'opportunité qui nous a été donnée de travailler sur ce sujet et la confiance qui nous a été accordée.*

*Tous nos remerciements vont également à notre co-encadreur à Mademoiselle **L.BENNABI**, pour sa contribution de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.*

*Nous aimerons exprimer nos vifs remerciements au Président à Monsieur **M. DEBDAB**, pour l'honneur qu'il nous a accordé en acceptant d'examiner ce mémoire.*

*Nos sincères remerciements vont également à Mademoiselle **H .SEHIL** membre du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Nous souhaitons lui témoigner toute notre reconnaissance*

*Nous adressons aussi nos sincères remerciements aux techniciens principalement **A. LARBI, N.SAHNOUN, K.ZERROUKI, F.BABOU** pour leurs disponibilités, leurs aides constantes, ses remarques, ses suggestions et ses encouragements qui ont permis d'apporter des améliorations à la qualité de ce rapport.*

*Nous n'oublierons surtout pas nos professeurs, Monsieur **B .DAHO**, Monsieur **M.CHAIB**, Monsieur **A.BOUHADJAR**, Monsieur **A.KADARI**, Madame **SOUALMI**, Madame **H. MABRAK**, Mademoiselle **M.HENNI** et l'ensemble de nos professeurs qui ont contribués à notre formation aussi, pour leur soutien. Nous profitons donc de l'occasion pour vous adresser un grand Merci.*



*DEDICACE*

*A toute ma famille*

*A mon père*

*A mes sœurs et frères*

*A mes neveux et mes nièces*

*(Janah, sérine, wissame, Aissam et Mohamed)*

*A tous mes amis (es)*

*En particulier la plus belle Hanane et Khadîdja.*

*ZINEB*



*DEDICACE*

*A toute ma famille*

*A ma grand-mère*

*A mon père*

*A ma très chère et adorable mère*

*A Mes Très chers frères : Omar, Abdeldjalil,*

*Khaled et surtout Mohamed*

*Pour leur soutien constant*

*A tous mes amis(es)*

*En particulier les plus belles Hadjer, Hanane et*

*Khadîdja.*

*HOURIA*

# *Sommaire*

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I : Etude bibliographique</b>	
I. Généralités sur les formes galéniques	3
I.1. Introduction.....	3
I.2. Intérêts de la formulation pharmaceutique.....	3
I.3. Classification des formes galéniques selon le mode de libération.....	4
I.3.1. Forme galénique à libération immédiate.....	4
I.3.2. Forme galénique à libération modifiée.....	5
I.3.2.1. Forme à libération retardée ou différée.....	5
I.3.2.2. Forme à libération prolongée ou progressive.....	6
I.3.2.3. Forme à libération contrôlée ou accélérée.....	6
II. Généralités sur les Cyclodextrines	7
I.1. Introduction .....	7
II.2. Définition.....	8
II.3. Structure .....	8
II.4. Caractéristiques physicochimiques .....	9
II.5. Application.....	10
II.5.1. Pharmaceutique.....	10
II.5.2. Agroalimentaires et agrochimiques.....	11
II.5.3. Cosmétique.....	11
II.6. Les béta-Cyclodextrines.....	12
II.6.1. Toxicité.....	12
II.6.2. Dérivés des $\beta$ -cyclodextrines.....	12
II.6.2.1. Les dérivés méthyles.....	13
II.6.2.2. Les dérivés hydroxypropylés.....	13
II.6.2.3. Les dérivés sulfobutylés.....	13
II.7. Rappel sur les techniques de complexation	14

II.7.1. Principe.....	14
II.7.2. Méthodes de complexation.....	15
II.7.2.1. Co-précipitation.....	15
II.7.2.2. Complexation en pâte.....	15
II.7.2.3. Mélange à sec.....	15
II.7.2.4. Scellage.....	16
II.7.2.5. Complexation par agitation.....	16
II.7.2.6. Neutralisation.....	16
II.7.2.7. Séchage par pulvérisation.....	17
II.7.2.8. Lyophilisation.....	17
II.7.2.9. Évaporation de solvant.....	17
III. Généralités sur les antibiotiques	18
III.1. Définition.....	18
III.2. Classification des antibiotiques.....	18
III.3. Mode d'action des antibiotiques.....	18
III.4. Amoxicilline.....	19
III.4.1. Définition.....	19
III.4.2. Structure chimique.....	19
III.4.3. Propriété pharmacologique et physico-chimique.....	20
III.4.4. Mécanisme d'action anti bactérienne.....	21
III.4.5. Les effets secondaires .....	21
IV. Généralités sur les anesthésiques	22
IV.1. Définition.....	22
IV.2. la Procaïne.....	23
IV.2.1. Historique.....	23
IV.2.2. Structure.....	24
IV.2.3. Synthèse de la procaïne.....	24
IV.2.4. L'effet et les applications de la procaïne.....	25
<b>Chapitre II : La partie expérimentale</b>	
I. Partie expérimentale.....	27
I.1. Les produits chimiques.....	27
I.2. Préparation des complexes.....	27
I.3. Caractérisations des complexes préparés.....	29

I.3.1. UV-Vis .....	29
I.3.2. Spectroscopie Infrarouge.....	29
I.3.3.Observation par microscope électronique à balayage (MEB).....	29
I.3.4. Diffraction des rayons X (DRX) .....	29
I.3.5. RMN.....	29
I.4. Préparation des formes galéniques « disques ».....	30
I.5. Etude de la cinétique de la libération de la procaine.....	31
I.5.1. Préparation de milieu d'étude : pH = 7,3.....	31
I.5.2. Cinétique de libération de PA à partir des disques.....	31
I.5.3. Facteurs influençant les transferts de matières.....	32
I.5.4. Conditions de mesures.....	33
I .6. Analyse du principe actif.....	33
I.6.1.Recherche de $\lambda$ max.....	33
I.6.2.Courbe d'étalonnage et Calcule de $\epsilon_{\max}$ .....	34
I.7.Recherche de l'espèce prédominante de PR au pH d'étude 7,3.....	35
<b>Chapitre III : Résultats et discussion</b>	
I. Résultats et discussion	37
I.1. Introduction.....	37
I.2.Caractérisation des complexes.....	37
I.2.1.Spectroscopie UV-VIS.....	37
I.2.2.Caractérisation par IR.....	38
I.2.3. DRX.....	40
I.2.4. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	42
I.2.5. RMN.....	44
I.3.Etude de la libération du PR à partir des Formes galéniques D1-D8.....	46
I.3.1. Calcule de la quantité du PA libéré au cours du temps.....	46
I.3.2. Calcule de la quantité du liquide absorbé par la forme galénique.....	47
I.3.3. Cinétiques de relargage des principes actifs (Pa).....	49
I.3.4.Rappel théorique.....	49
I.3.4.1. Lois de Fick.....	50
I.3.4.2.Coefficient de diffusion "D".....	51
I.3.4.3 Calcule de la diffusivité.....	52

I.3.4.3.a. Détermination de D pour les temps courts.....	52
I.3.4.3.b. Détermination de « D » pour les temps longs.....	53
I.3.5. Modélisation des cinétiques selon les lois classiques.....	54
I.3.6. Calcule de $m_{\infty}$ .....	56
I.3.7. Calcule des diffusivités.....	57
Conclusion générale.....	60
Annexe.....	61
Références bibliographiques.....	70



## *Liste des figures*

N°Figure	Titre	Page
1	Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique	4
2	Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique – $k_l$ : constante de libération ; $k_d$ : constante de dissolution ; $k_a$ : constante de vitesse d'absorption ; $k_e$ : constante d'élimination	4
3	Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée	7
4	Représentation schématique des cyclodextrines	8
5	Représentation d'une unité glucosidique en conformation Chaise et représentation schématique de la $\beta$ -cyclodextrine	9
6	Classification des publications sur les cyclodextrines	11
7	Schéma général des dérivés de la $\beta$ -cyclodextrine	12
8	Représentation schématique des différents types de complexes d'inclusion des cyclodextrine	14
9	Structure de l'amoxicilline	19
10	Le mode d'action générale des anesthésiques	23
11	Structure de la procaïne	24
12	Réaction de synthèse de la procaïne	25
13	Montage utilisé pour la préparation des complexes	28
14	le montage utilisé pour la libération de la procaïne	32
15	Le spectre d'absorption de la procaïne dans le milieu pH=7,3	34
16	Courbe d'étalonnage de la procaïne au pH=7,3 et T 37°C	35
17	Structure du PR avec les sites des Pk	36
18	Spectres UV-Vis de PR pure, $\beta$ -CD pure et C1	38
19	Spectre FTIR de $\beta$ -CD	38
20	Spectre FTIR de C1	39
21	Spectre FTIR de C3	39
22	Spectre DRX de $\beta$ -CD	41
23	Spectre DRX de C1	41
24	Spectre DRX de C2	41
25	Spectre DRX de C3	42

26	Photographie MEB de C3	42
27	Photographie MEB de C1	43
28	Spectre RMN $^1\text{H}$ de C3	44
29	La distribution des protons d'AMO et $\beta$ -CD	44
30	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de C3	45
31	%PR libéré en fonction du temps à partir du D1 à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m)	47
32	%PR libéré en fonction du temps à partir du D6 à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m)	47
33	%PR libéré en fonction du temps à partir du D7 à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m)	47
34	%PR libéré en fonction du temps à partir du D8 à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m)	47
35	% liq absorbé par D7 en fonction du temps	48
36	% liq absorbé par D6 en fonction du temps	48
37	% liq absorbé par D8 en fonction du temps	48
38	Concentration de PR libérée en fonction du temps (D6)	54
39	$\ln [(m_0-m_t)/m_0]$ en fonction du temps(D6)	54
40	$1/ (Pa_0- Pa_t) -1/ Pa_0$ en fonction du temps (D6)	55
41	%PR libérée en fonction de la racine carrée du temps (D6)	56
42	$\log(m_t/m_i)$ en fonction du(1/t) du PR libéré par la forme galénique D6	56
43	$m_t/m_\infty$ du PR en fonction du ( $t^{1/2}$ ) pour la forme galénique D6, T° 37°C	58
44	$\text{Ln} [1-(m_t/m_\infty)]_{\text{PR}}$ en fonction du temps de D6 dans pH=7,3T°= 37°C	58

## Liste des tableaux

N° Tableaux	Titre	Page
1	Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines	9
2	les masses et les réactifs utilisés	28
3	composition des disques	30
4	Compositions et tailles des disques préparés	31
5	Les bandes caractéristiques	40
6	L'attribution des principaux pics du spectre RMN $^1\text{H}$ de C3	44
7	L'attribution des principaux pics du spectre RMN $^{13}\text{C}$ de C3	45
8	Caractéristiques des formes galéniques étudiées dans le pH=7,3	57
9	Valeurs des diffusivités pour les différentes formes galéniques étudiées	59

## Liste des abréviations

<b>A</b>	Absorbance
<b>AMO</b>	Amoxicilline
<b><math>\beta</math>-CD</b>	$\beta$ -cyclodextrine
<b>C</b>	Concentration
<b>C<math>^{\circ}</math></b>	dégré Celsius
<b>C1</b>	Complexe 1
<b>C2</b>	Complexe 2
<b>C3</b>	Complexe 3
<b>D</b>	Coefficient de diffusion
<b>D1</b>	Disque 1
<b>D2</b>	Disque 2
<b>D3</b>	Disque 3
<b>D4</b>	Disque 4
<b>D5</b>	Disque 5
<b>D6</b>	Disque 6
<b>D7</b>	Disque 7
<b>D8</b>	Disque 8
<b>DO</b>	Densité optique
<b>DRX</b>	Diffraction des rayons X
<b>Dt.c</b>	Diffusivité aux temps cours courts
<b>Dt.l</b>	Diffusivité aux temps cours clong
<b>EC</b>	Ethylcellulose
<b>FTIR</b>	Infra rouge de transformé à fourrier
<b>G</b>	Gramme
<b>H</b>	Hauteur
<b>h</b>	Heur
<b>k<sub>d</sub></b>	Constante de dissolution
<b>K<sub>l</sub></b>	Constante de libération
<b>K<sub>a</sub></b>	Constante de vitesse d'absorption
<b>K<sub>e</sub></b>	Constante d'élimination
<b>KBr</b>	Bromure de potassium
<b>Kv</b>	Kilovolt
<b>MEB</b>	Microscope électronique à balayage
<b>Mg</b>	Milligramme
<b>m<sub>D</sub></b>	Masse de disque
<b>m<sub>i</sub></b>	Masse initiale
<b>MI</b>	Millilitre
<b>m<sub>t</sub></b>	Masse libérée à l'instant t
<b>Mn</b>	Minute
<b>m<sub>t</sub></b>	Masse libérée à l'instant t
<b>N</b>	Normalité
<b>Nm</b>	Nanomètre
<b>R</b>	Rayon
<b>PR</b>	Procaine
<b>Pa</b>	Principe actif

<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>RMN H</b>	Résonance magnétique nucléaire proton
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire carbone 13
<b>r.p.m</b>	Tours par minute
<b>S</b>	Sorbitol
<b>T</b>	Température
<b>t</b>	Temps
<b>UV-VIS</b>	Ultraviolet-visible
<b>V<sub>p</sub></b>	volume prélève
<b>%PR</b>	Le pourcentage de procaine libérée en fonction du temps
<b>%liq</b>	Le pourcentage de liquide absorbé en fonction du temps
<b>λ</b>	Longueur d'onde
<b>λ<sub>max</sub></b>	Longueur d'onde maximale
<b>μi</b>	Mobilité électrophorèse apparent de procaine

*Introduction*  
*générale*

## *Introduction générale*

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments produits ce qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu' à la cible [1].

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action. Les barrières à traverser sont des systèmes très complexes faisant intervenir plusieurs éléments (épithélium, endothélium, membrane cellulaire) et plusieurs composantes (barrières mécaniques ou physico-chimiques et barrières enzymatiques). Certaines molécules sont inefficaces car elles ne diffusent pas spontanément à l'intérieur de la cellule alors que leur cible thérapeutique est à localisation intracellulaire [2].

Cette connaissance accrue permettrait de bien maîtriser les procédés de synthèse et d'améliorer la qualité des produits. Les procédés choisis dans cette étude sont le procédé de complexation par évaporation de solvant, et la préparation des formes galénique par compression. Des techniques les plus utilisées au niveau industriel et présentant un intérêt particulier pour le domaine pharmaceutique.

Le but précis de cette mémoire de master est de préparer différentes formulations à base d'une molécule médicamenteuse (l'amoxicilline et la procaïne); ainsi l'étude de leur libération à partir des différents systèmes microparticulaires obtenus selon le modèle de Fick.

Le compte rendu de ces recherches sera présenté dans de ce manuscrit en trois grandes chapitres :

- Le chapitre 1 sera consacré à la présentation d'un rappel bibliographique sur les systèmes des libérations contrôlées, sur et des principaux systèmes de complexation, leurs propriétés ainsi que l'intérêt qu'ils représentent au niveau industriel.

Nous commençons dans le chapitre deux par une étude expérimentale de procédé de la complexation des deux principes actifs "amoxicilline et procaïne". Les systèmes obtenus sont ensuite caractérisés par IR, Microscopie (Optique et électronique), et DRX. Et on termine cette partie par la préparation des formes galéniques "disque" et l'étude de la libération de la procaïne à partir des formes galénique préparées.

- Dans le chapitre trois nous présentons les résultats de synthèse des complexes, l'étude cinétique de libération de la procaïne à partir des formes galénique et les calculs des coefficients de diffusion.
- Une conclusion générale résumera les principaux résultats obtenus et dressera les propriétés d'avenir qui découlent du présent travail.



*Chapitre I:*  
*Etude*  
*Bibliographique*

## **I. Généralités sur les formes galéniques :**

### **I.1. Introduction :**

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt [1]. Les formes prises par voie orale présentent une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal peut être facilement modélisable [2]. Malheureusement, son importante variabilité, liée principalement au temps de vidange gastrique, peut conduire à une mauvaise reproductibilité des effets thérapeutiques et à une diminution de la biodisponibilité.

Diverses expressions ont été proposées pour désigner les formes galéniques permettant d'accroître la durée d'action des entités médicamenteuses [3,4]: forme à libération ou action soutenues, contrôlées, différées, ralenties, programmées, prolongées, etc.

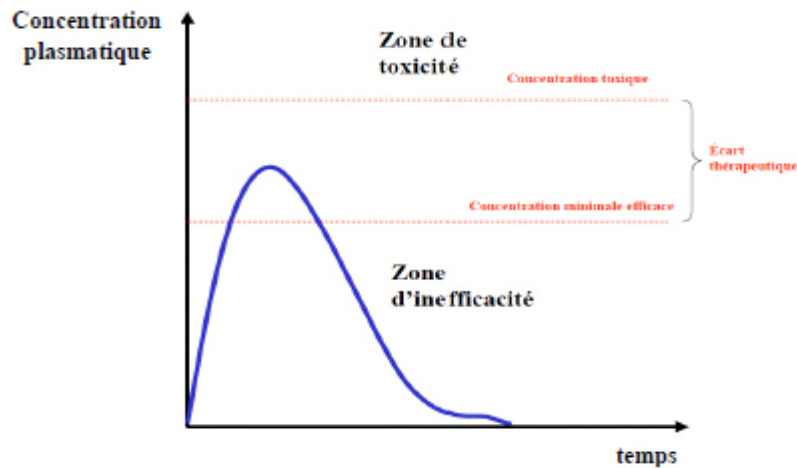
### **I.2. Intérêts de la formulation pharmaceutique :**

C'est la mise au point d'un produit optimisé à partir d'une molécule thérapeutique efficace et dotée de propriétés physico chimiques et/ou physiologiques optimales. La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires. Parmi les avantages du concept de formulation :

- Choix de la voie d'administration la plus économique.
- Contrôle de la libération du PA.
- Diminuer la fréquence des prises.
- Amélioration de la biodisponibilité.

Dans le but d'atteindre l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant aux concentrations données comme le montre la figure 1 [5, 6] :

- La limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante, et
- La limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.



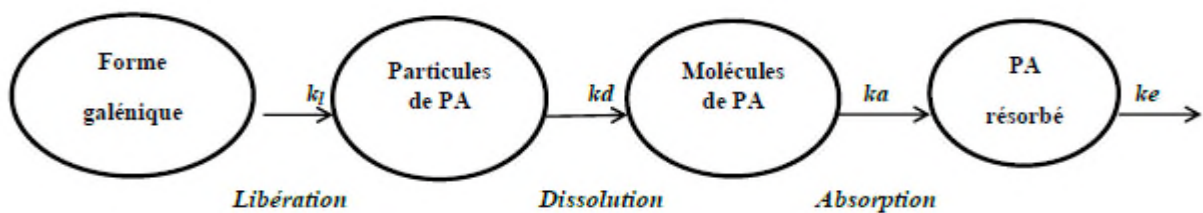
**Figure 1 :** Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

**I.3. Classification des formes galéniques selon le mode de libération :**

La majorité des formes pharmaceutiques orales se présentent sous forme de comprimés ou de gélules et peuvent être caractérisées par deux types de libération : immédiate ou modifiée.

**I.3.1. Forme galénique à libération immédiate :**

Les formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les principes actifs dans le tractus digestif, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du principe actif incorporé durant l'heure [7]. Un système à libération immédiate implique une constante de vitesse de libération supérieure à la constante de vitesse d'absorption (figure 2).



**Figure 2 :** Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique –  $k_l$  : constante de libération ;  $k_d$  : constante de dissolution ;  $k_a$  : constante de vitesse d'absorption ;  $k_e$  : constante d'élimination.

Dans ce cas, c'est l'absorption de l'agent actif à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitant et non pas la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique [8].

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique et un temps de demi-vie plasmatique court, ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée. Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non-respect de la posologie (figure 3).

### **I.3.2. Forme galénique à libération modifiée :**

La forme à libération modifiée est une préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

En accord avec la Pharmacopée Européenne [9], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération des substances actives».

Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération retardée, à libération prolongée et à libération contrôlée :

#### **I.3.2.1. Forme à libération retardée ou différée :**

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés. Leur but est :

- Protection du principe actif contre une dégradation par les acides de l'estomac (Nexium®)
- Protection de la muqueuse gastrique contre une irritation par le principe actif (Aspirine® Cardio)

Les systèmes à libération retardée présentent un temps de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du principe actif – ex. formes gastrorésistantes [10].

**I.3.2.2. Forme à libération prolongée ou progressive :**

Plusieurs technologies pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un principe actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels. Ce type de système libère le PA de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée [11].

Entre deux prises, ils maintiennent ainsi la concentration plasmatique en PA dans la fenêtre thérapeutique. Leur fréquence d'administration s'en trouvant réduite, les systèmes à libération prolongée apportent un réel avantage par rapport aux formes conventionnelles. En effet, le non-respect du schéma pomologique est plus courant pour des formes nécessitant des prises journalières multiples, et ceci d'autant plus que la fréquence d'administration est élevée. Des prises quotidiennes répétées réduisent la compliance du patient, augmentant le risque d'erreur et donc de toxicité (12).

Sur la figure 3 ci-dessous sont représentés les profils des concentrations plasmatiques obtenus à partir des différentes formes à libération «modifiée » [13].

**I.3.2.3. Forme à libération contrôlée ou accélérée :**

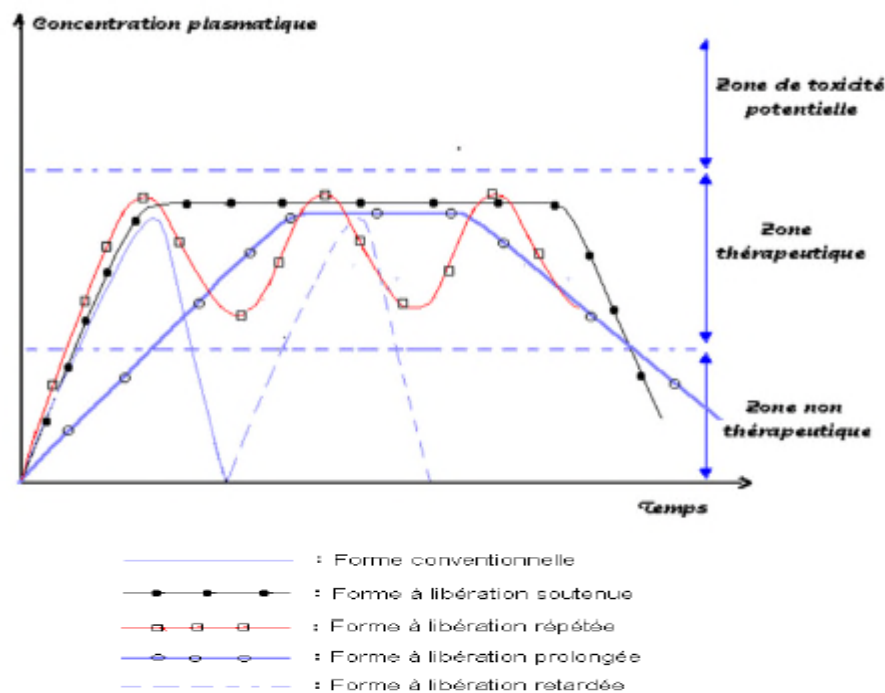
Une forme pharmaceutique à libération contrôlée peut être définie comme étant un système capable de délivrer une substance active au niveau d'une cible fixée, à une vitesse et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré [14].

Elle contrôle la vitesse de libération du PA afin d'obtenir des taux plasmatiques constants compris dans la fenêtre thérapeutique pendant une période de temps déterminée [12] et présente donc une cinétique de libération d'ordre zéro [9-17].

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [18-21].

Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:

- La réduction des prises journalières,
- Accroissement du confort du malade,
- Amélioration de l'observance du traitement,
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatique.



**Figure 3 :** Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée

## II. Généralités sur les Cyclodextrines :

### II.1. Introduction :

Les cyclodextrines, nommées aussi dextrines de Schardinger, cycloamyloses, Cyclomaltooligosaccharides ou Cyclooligoglucanes, sont des produits connus depuis un siècle. Elles ont été isolées en 1891 par Villiers à partir de produits de dégradation partielle de l'amidon [22]. Ce n'est qu'à partir de 1903 que Schardinger décrit leur préparation, leur isolement et leurs principales caractéristiques [23]. De part leur capacité à former des complexes avec de nombreuses molécules, les cyclodextrines ont aujourd'hui d'innombrables applications industrielles et font l'objet de multiples recherches scientifiques, au vue des nombreuses publications et brevets qui leurs sont consacrés.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques. Elles ont la capacité de former des complexes d'inclusions avec une molécule invitée. Elles sont largement employées dans l'industrie pharmaceutique, pour améliorer les propriétés physicochimique et pharmacologique de la molécule hôte au sein du complexe, les cyclodextrines peuvent notamment favoriser la diffusion de la molécule complexée à travers les barrières biologiques [24,25].

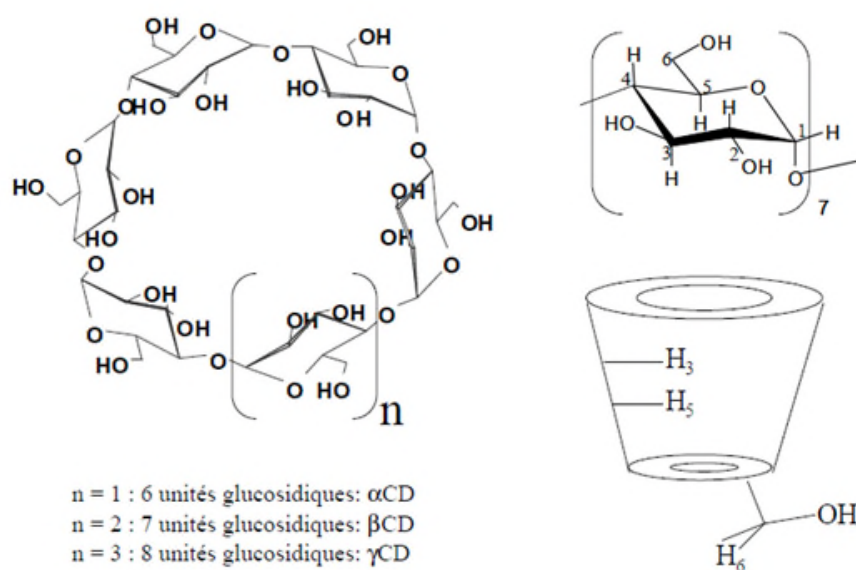
**II.2. Définition:**

Les cyclodextrines sont des macromolécules naturelles (oligosaccharides) cycliques composées principalement de 6 à 12 motifs de glucose ( $\alpha$   $\beta$   $\gamma$ ) reliés par des liaisons  $\alpha$ -1,4. Elles ont une cavité centrale hydrophobe et une surface hydrophile. Elles peuvent encapsuler diverses molécules inorganiques /organiques pour former des complexes hôtes invité ou des espèces supramoléculaires ; ils sont préparés pour la première fois en 1924.

**II.3. Structure :**

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques constituées d'unités  $\alpha$ -D-glucopyranose. Les principales cyclodextrines sont l' $\alpha$ -cyclodextrines (6 unités glucopyranose), la  $\beta$ -cyclodextrines (7 unités) et la  $\gamma$ -cyclodextrines (8 unités).

Ces unités glucopyranose, en conformation chaise, sont reliées entre elles par des liaisons glycosidiques  $\alpha$ -1,4. Cet arrangement est à l'origine de la forme des cyclodextrines, celle d'un cône tronqué possédant une cavité centrale (Figure 4) dont les ouvertures sont bordées de groupes hydroxyle [26].



**Figure 4 :** Représentation schématique des cyclodextrines

Toutes les fonctions hydroxyles des unités glucose sont situées à l'extérieur de la cavité, plus précisément au niveau des deux ouvertures conférant ainsi à la cyclodextrine un caractère hydrophile. Plus particulièrement, les groupes hydroxyles primaires (OH-6) sont situés au niveau de la plus petite des deux ouvertures (« face primaire ») tandis que les groupes hydroxyles secondaires (OH-2 et OH-3) sont localisés au niveau de l'ouverture opposée (« face secondaire ») (Figure5) [26].



**Figure 5 :** Représentation d'une unité glucosidique en conformation Chaise et représentation schématique de la  $\beta$ -cyclodextrine.

#### II.4. Caractéristiques physicochimiques :

Les trois principales cyclodextrines natives sont des composés cristallines, homogènes et non hygroscopiques. Leurs principales caractéristiques physicochimiques sont rassemblées dans le tableau 1 [27] :

	$\alpha$ - cyclodextrine	$\beta$ - cyclodextrine	$\gamma$ - cyclodextrine
Nombre d'unités glucoses	6	7	8
Formule Brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire ( $g \cdot mol^{-1}$ )	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau ( $g \cdot L^{-1}$ )	145	18,5	232
$\varnothing$ cavité (Å) (petite face-grande face)	4,3-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hauteur du cône (Å)	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Volume approx. de la cavité (Å <sup>3</sup> )	147	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau	6-8	12	13

**Tableau 1 :** Caractéristiques physico-chimiques des principales cyclodextrines



Notons la faible solubilité dans l'eau de la  $\beta$ -cyclodextrine en comparaison des deux autres. Ceci s'explique par la rigidité de la structure due à la présence d'une ceinture complète de sept liaisons hydrogènes au niveau de la couronne secondaire. Ces liaisons hydrogènes mettent en jeu un groupe hydroxyle d'une unité glucose (OH-2) avec un autre groupe hydroxyle (OH-3) de l'unité adjacente [28].

Dans le cas de l' $\alpha$ -cyclodextrine cette ceinture de liaison hydrogène est incomplète car une unité glucose se trouve en position distordue par rapport aux autres unités glucoses. Moins rigide que la  $\beta$ -cyclodextrine, l' $\alpha$ -cyclodextrine possède ainsi une plus grande solubilité dans l'eau. De la même façon, la très grande solubilité de la  $\gamma$ -cyclodextrine est due sa très grande flexibilité

La  $\beta$ -cyclodextrine étant la plus intéressante du point de vue de la complexation, plusieurs méthodes ont été développées pour améliorer sa solubilité en solution. L'une d'elles consiste en l'addition de solvants organiques. Il a été montré que l'acétonitrile et l'éthanol permettent d'augmenter cette solubilité, contrairement au méthanol [29,30].

Une autre méthode consiste à substituer les groupes hydroxyle par divers autres groupes fonctionnels

### **II.5. Application :**

Les cyclodextrine sont très utilisés pour leur capacité de la complexation d'une très large gamme de composés organiques ; on les trouve dans multitude d'applications :

#### **II.5.1. Pharmaceutique :**

Elles sont utilisées comme des excipients pour améliorer plusieurs propriétés physiques et chimiques du médicament encapsulé dans les solutions physiologiques. Les caractéristiques souhaitées sont [31] :

- L'amélioration de la disponibilité des produits et Protection des composés facilement oxydables
- La diminution des effets secondaires.
- L'augmentation de la solubilité et la stabilité des produits encapsulés tels que les vitamines.
- La transformation des médicaments de forme liquide à solide et la stabilisation de médicaments instables comme les substances volatiles.
- L'élimination des odeurs et goûts déplaisants ainsi la formulation de composés incompatibles, du à la protection par la complexation dans les cyclodextrines.

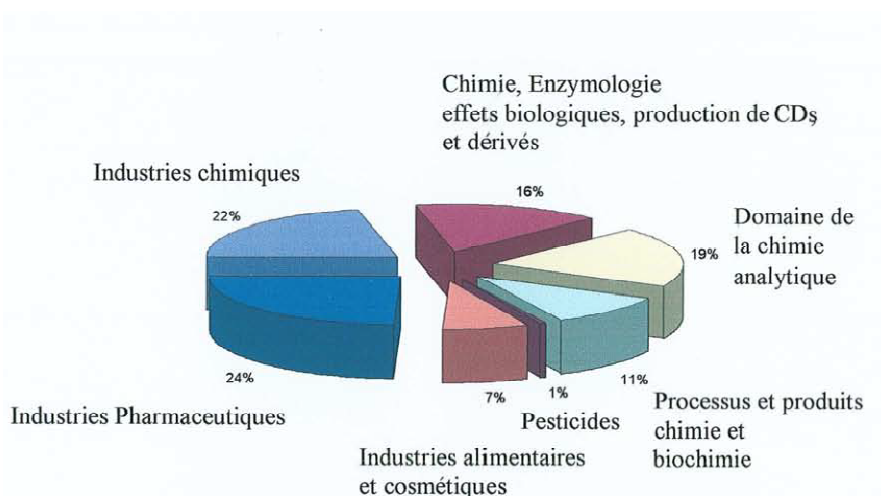
**II.5.2. Agroalimentaires et agrochimiques :** Elles ont un rôle important dans ce domaine parait dans [32]:

- La stabilité des produits volatils (moutarde ; menthol).
- La résistance à l'oxydation et à l'hydrolyse (framboise ; miel).
- Le masquage d'odeurs indésirables (café, the).
- La diminution du taux de cholestérol par son extraction (beurre, lait, œuf).
- La prolongation des aromes (bonbon, épices).
- l'amélioration de la stabilité et solubilité (insecticides).
- La diminution de la toxicité.

**II.5.3. Cosmétique :** Elles sont aussi utilise dans le domaine du cosmétiques, car elles peuvent entraine [33]:

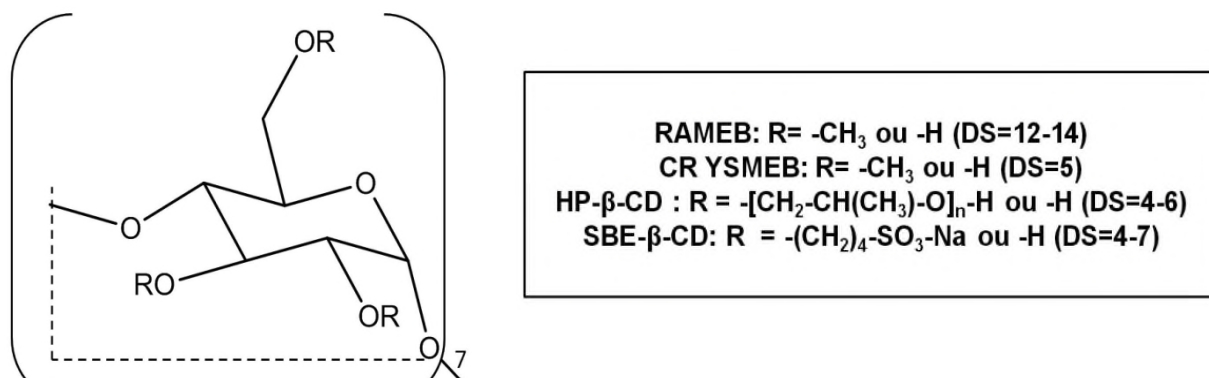
- La diminution de l'effet irritant.
- Le masquage d'odeurs des agréables.
- l'amélioration de pouvoir moussant (savon).
- La désodorisation des produits d'hygiène
- l'augmentation de la solubilité
- La stabilité des parfums.

Plusieurs recherche ont été menés pour étudier les cyclodextrines dans différents domaines, en vue de leur rôle dans l'amélioration de divers caractéristiques des produits encapsulés. Sur l'image suivant on donne une illustration d'utilisations des cyclodextrines dans plusieurs domaines [34].



**Figure 6 :** Classification des publications sur les cyclodextrines.

**II.6. Les bêta-Cyclodextrines:** sont des molécules naturelles; des oligosaccharides formées de 7 unités de glucosidique en conformation de chaise; reliées par des liaisons glycosidiques  $\alpha$  (1; 4), de forme d'un cylindre conique. Leurs propriétés physico-chimiques sont indiquées dans le tableau précédant.



**Figure 7 :** Schéma général des dérivés de la  $\beta$ -cyclodextrine

### II.6.1. Toxicité :

L'absorption de la  $\beta$ -cyclodextrine dans le tractus intestinal est négligeable. Cette CD est dégradée par les bactéries colonisant le colon et le caecum. Toutefois, la  $\beta$ -cyclodextrine ne peut pas être administrée en forte concentration car sa fermentation peut provoquer des diarrhées. La  $\beta$ -cyclodextrine est fréquemment utilisée dans des médicaments à administration orale, rectale et topique. Son administration parentérale est exclue car elle peut provoquer une néphrotoxicité due à sa possible cristallisation vu sa faible solubilité aqueuse (1,85 mg/ml) ou à l'extraction du cholestérol membranaire dans les tissus rénaux [35,36].

**II.6.2. Dérivés des  $\beta$ -cyclodextrines :** Ils existent plusieurs dérivés de la  $\beta$ -cyclodextrine obtenues par différentes hémi-synthèses réalisées par substitution des hydroxyles de  $\beta$ -cyclodextrines natives. On rencontre surtout des dérivés de type hydroxypropyle, sulfobutyle et méthyle [37,38].

Les objectifs principaux de ces modifications sont :

- L'augmentation de la solubilité aqueuse des cyclodextrines.
- L'augmentation de leur capacité de complexation.
- l'accroissement de leur affinité pour une molécule donnée.
- l'introduction des groupements spécifiques facilitant la complexation.
- la synthétiser des polymères.
- la diminution des dégâts provoqués au niveau des membranes cellulaires.

Dans la suite de cette partie, on citera quelques propriétés physico-chimiques de quelques  $\beta$ -cyclodextrines modifiées :

#### **II.6.2.1. Les dérivés méthyles :**

Le greffage de groupements méthyles améliore notablement la solubilité des  $\beta$ -cyclodextrines dans l'eau (>500 mg/ml). Les formes commerciales les plus intéressantes sont la RAMEB ( $\beta$ -cyclodextrine méthylée, de manière aléatoire, sur l'intégralité des hydroxyles primaires ainsi que sur 7 à 9 hydroxyles secondaires) et la CRYSMEB (méthylée en position 2 de la  $\beta$ -cyclodextrine) (Figure 7). Ces dérivés présentent une meilleure solubilité que la  $\beta$ -cyclodextrine native et une bonne capacité d'inclusion pour les produits faiblement solubles dans l'eau. Néanmoins, la RAMEB reste plus attractive pour le domaine pharmaceutique car elle présente une capacité de complexation importante [39, 40].

#### **II.6.2.2. Les dérivés hydroxypropylés :**

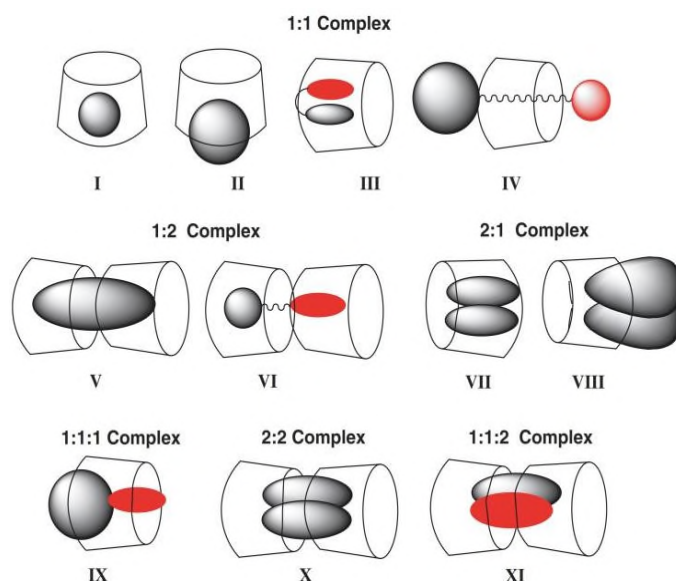
Ces dérivés sont produits par la réaction de la  $\beta$ -cyclodextrine avec l'oxyde de propylène en milieu alcalin. L'hydroxypropyle- $\beta$ -cyclodextrine se caractérise par une très grande solubilité dans l'eau (> 600 mg/ml) à cause de son fort caractère hydrophile. Par conséquent, l'hydroxypropyle- $\beta$ -cyclodextrine présente un large intérêt dans le domaine pharmaceutique [39-41].

#### **II.6.2.3. Les dérivés sulfobutylés :**

Les sulfobutyléther- $\beta$ -cyclodextrines (SBE- $\beta$ -CDs) ont de fortes solubilités aqueuses et un pouvoir de solubilisation important. Ce dernier présente un degré de substitution entre 6 et 7 et porte une charge négative dans les conditions physiologiques. Cela est dû aux groupements d'acide sulfonique qui lui confèrent un PKa très faible. Les chaînes butyles et la répulsion des charges négatives permettent d'allonger la cavité. Par conséquent, cette  $\beta$ -cyclodextrine présente une meilleure affinité pour accueillir les invités. La charge négative lui permet aussi de complexer les invités ayant une charge positive. Comme l'hydroxypropyle- $\beta$ -cyclodextrine, le captisol® est intéressant pour l'utilisation pharmaceutique vu sa faible toxicité et sa solubilité élevée (> 500 mg/ml) [39].

**II.7. Rappel sur les techniques de complexation :****II.7.1. Principe:**

Étant donné leur structure particulière et la dualité de leur polarité, les cyclodextrines sont capables d'augmenter la solubilité aqueuse de composés, en formant des complexes d'inclusion. Possédant une cavité plutôt hydrophobe, elles peuvent encapsuler des substances ou des parties de molécules à caractère lipophile [42]. Des complexes de stœchiométries diverses peuvent être formés :



**Figure 8 :** Représentation schématique des différents types de complexes d'inclusion des cyclodextrine.

On parle de complexe 1:1 lorsqu'une molécule invitée interagit avec molécule de cyclodextrine. Un complexe 1:2 voire 1:3 est formé si la molécule invitée, est de grande taille et si plusieurs molécules de cyclodextrine peuvent interagir avec elle. Par contre, un rapport 2:1 est obtenu dans le cas où la cavité de la cyclodextrine est suffisamment spacieuse pour accueillir deux molécules. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent donc un rôle important dans le processus de complexation. Il est à noter, qu'aucune liaison covalente n'est formée au cours de la complexation. La principale force provoquant la formation des complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires [43].

**II.7.2. Méthodes de complexation :**

Plusieurs techniques sont utilisées pour former des complexes d'inclusion à base de cyclodextrine, on expliquera ci-dessous certaines de ces techniques :

**II.7.2.1. Co-précipitation :**

Cette méthode est une des plus anciennes mais reste souvent utilisée. Elle consiste à agiter à une température entre 40 et 60°C une solution ou une suspension de cyclodextrine à laquelle l'invité (dissout dans l'eau ou un autre solvant) sera ajouté. Un chauffage peut s'installer, si l'invité le tolère. Ensuite, le refroidissement lent permet la co-précipitation du complexe formé. Le précipité est collecté par décantation, centrifugation ou filtration puis lavé dans le but d'éliminer l'excès d'invité non encapsulé. Les principaux inconvénients de cette technique sont liés surtout au lavage, la large quantité d'eau utilisée, le cout élevé des plusieurs étapes de préparation, ainsi que le faible rendement. Un additif (solvant organique, sel, polymère hydrosoluble) peut être ajouté au milieu de préparation pour optimiser le rendement de préparation [44].

**II.7.2.2. Complexation en pâte :**

Le processus de pétrissage est similaire au processus de granulation humide et nécessite des pétrins conventionnels (par exemple des mélangeurs à cisaillement faible et élevé) [45]. Le complexe d'inclusion contenant la molécule invitée et la cyclodextrine est préparé en laboratoire en mouillant le mélange physique dans un mortier avec un volume minimum d'eau et en malaxant soigneusement pour obtenir une pâte qui est ensuite séchée sous vide à une température ambiante et tamisée à travers un tamis approprié et est stockée dans un décanteur jusqu'à une évaluation ultérieure [46-49].

**II.7.2.3. Mélange à sec :**

Dans cette technique, les invités sont ajoutés au cyclodextrine et mélangés simplement. Parmi les résultats de complexation, Parlati et al ont préparé des complexes solides avec la méthode de mélange à sec en broyant les réactifs dans le rapport molaire 2: 1 pendant 3 jours [50].

Cette méthode fonctionne mieux avec des huiles ou des invités liquides. Le principal avantage de cette méthode est qu'il ne faut pas ajouter d'eau, sauf si une étape de lavage est requise. Les inconvénients de cette méthode sont le risque de prise en masse lors de la mise à l'échelle, mélange insuffisant qui conduit à une complexation incomplète et à un temps de mélange prolongé. La durée du mélange est variable et dépend de l'invité [46].

**II.7.2.4. Scellage :**

Les complexes solides peuvent être formés en broyant une quantité définie de mélanges physiques d'invité et de cyclodextrine, en scellant le mélange dans un récipient en verre et en gardant dans une gamme de température de 60 à 90 °C. Wang et al [51] ont préparé le complexe d'inclusion de Paeonol avec de la  $\beta$ -cyclodextrine par cette méthode simple et rapide. La formation du complexe a été confirmée par le spectre infrarouge (IR) et la diffraction des rayons X sur poudre. L'étude a également révélé que la formation de complexes d'inclusion par cette méthode a été affectée par température de chauffage.

**II.7.2.5. Complexation par agitation :**

Dans cette méthode, la cyclodextrine est mise en suspension dans l'eau jusqu'à une concentration de 40-45% en poids, soumis sous agitation dans un réacteur. La cyclodextrine qui est en solution forme des complexes qui se précipitent généralement. Les températures ambiantes sont requises pour lisier la complexation. Avec de nombreux invités, une certaine chaleur peut être appliquée pour augmenter le taux de complexation, mais il faut faire attention car trop de chaleur peut déstabiliser le complexe [46, 52]. Le temps nécessaire pour compléter la complexation dépend des caractéristiques de l'invité et de la vitesse d'agitation [51]. Le complexe peut être recueilli dans la même manière comme avec la méthode de co-précipitation. Le principal avantage de cette méthode est la réduction de la quantité d'eau nécessaire [46].

**II.7.2.6. Neutralisation :**

Des complexes solides ionisables peuvent être préparés par une méthode de neutralisation, dans laquelle l'invité est dissout dans une solution acide contenant la cyclodextrine (pour les invités de base) ou basique (pour les invités acides). Ensuite, la solubilité de l'invité est réduite par des ajustements de pH appropriés pour forcer le complexe hors de la solution. La Terféndine a une biodisponibilité relativement faible après administration orale en raison de sa solubilité limitée dans l'eau. Choi et al [53] ont préparé la Terféndine- $\beta$ -cyclodextrine (1: 2) par la méthode de neutralisation pour améliorer l'activité antihistaminique de la Terféndine. La constante de formation du complexe d'inclusion était plus élevée à pH plus faible, tandis que le rapport de formation était 1:2 dans les deux pH. Ils ont conclu que ce complexe d'inclusion augmente l'activité antihistaminique de la Terféndine suite à la solubilité et la dissolution de la Terféndine dans le complexe.

**II.7.2.7. Séchage par pulvérisation :**

Lors du séchage par pulvérisation, la cyclodextrine est dissoute dans 200 mL d'une solution préalablement alcalinisée avec de l'ammoniaque à 25% (pH final 9,5). L'invité est dissous dans 100 mL d'alcool éthylique à 96%. Les deux solutions sont mélangées et soniquées, la solution finale est séchée par atomisation pour obtenir les complexes [54].

**II.7.2.8. Lyophilisation :**

Dans la lyophilisation, le mélange physique d'invité et de cyclodextrine est mouillé avec une petite quantité de solution tampon et est malaxé en formant une suspension homogène qui est ensuite lyophilisée. Les complexes finaux sont pulvérisés et tamisés à travers un tamis approprié. La lyophilisation est une méthode applicable industriellement pour les invités thermolabiles, mais si une grande quantité d'eau est utilisée comme solvant, une cyclodextrine excessif serait nécessaire en raison de la faible solubilité de l'invité hydrophobe dans une solution aqueuse et rendrait le processus long [55].

**II.7.2.9. Évaporation de solvant :**

Dans cette méthode, des solvants organiques sont utilisés et par conséquent, les solvants résiduels doivent être éliminés. Osadebe et al [56] ont préparé une dispersion solide de piroxicam et de  $\beta$ -cyclodextrine par une méthode d'évaporation de solvant. Tout d'abord, des quantités appropriées de piroxicam et de  $\beta$ -cyclodextrine sont dissoutes dans un solvant commun « méthanol » et agitées pendant 24 h à 28 ° C pour préparer un complexe d'inclusion avec des rapports molaires de 1: 1 et 1: 2. Après cela, le mélange est concentré sous vide, filtré et séché à 25 ° C pendant 24 h pour obtenir le complexe.



### **III. Généralités sur les antibiotiques :**

#### **III.1. Définition :**

Le mot antibiotique dérive du terme "antibiose" créé en 1889 par VUILLEMIN pour désigner les phénomènes d'antagonisme entre les micro-organismes.

En 1944 WAKSMAN définit les antibiotiques comme "toute substance chimique produite par un micro-organisme, champignon ou bactérie pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres micro-organismes".

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des antibiotiques peuvent être obtenus par synthèse ou par héli-synthèse.

Un antibiotique est donc actuellement défini comme une substance, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries [57].

Quelle que soit l'origine de l'antibiotique, il doit avoir les propriétés suivantes [58] :

- Une action antibactérienne
- Une toxicité sélective
- Une activité en milieu organique
- Une possibilité d'absorption et de diffusion dans l'organisme.

#### **III.2. Classification des antibiotiques :**

Pour pouvoir mieux connaître les antibiotiques afin qu'ils soient utilisés à bon escient, ils sont classés selon certains critères [59] :

- Les antibiotiques ayant une même structure chimique, à l'origine de leur mécanisme d'action, se classent dans une même famille.
- Au sein d'une même famille, les antibiotiques peuvent se différencier par leur spectre d'activité et sont réunis alors dans des groupes.
- Au sein d'un même groupe, l'activité antimicrobienne est identique mais les antibiotiques peuvent se différencier par leur propriété pharmacologique ou leur tolérance.

#### **III.3. Mode d'action des antibiotiques :**

D'une façon générale, pour exercer son activité, l'antibiotique va se fixer sur une cible cellulaire, bactérienne, spécifique et bloquer la fonction physiologique associée à cette cible [60].

Selon les conséquences de cette fixation de l'antibiotique sur la cible, on peut distinguer deux types d'activités d'antibiotiques : la bactériostase et la bactéricide [61].

➤ **Bactériostase :**

Elle est définie comme une diminution de la croissance bactérienne sans phase de destruction. Lorsqu'elle est maximale, le nombre de bactéries, reste égal à l'inoculum [62].

➤ **Bactéricide :**

Elle est définie comme l'activité d'un antibiotique qui entraîne la mort accélérée des bactéries. Elle est fonction de la concentration de l'antibiotique, du temps d'action, mais aussi du type d'antibiotique [63].

### **III.4. Amoxicilline :**

#### **III.4.1. Définition :**

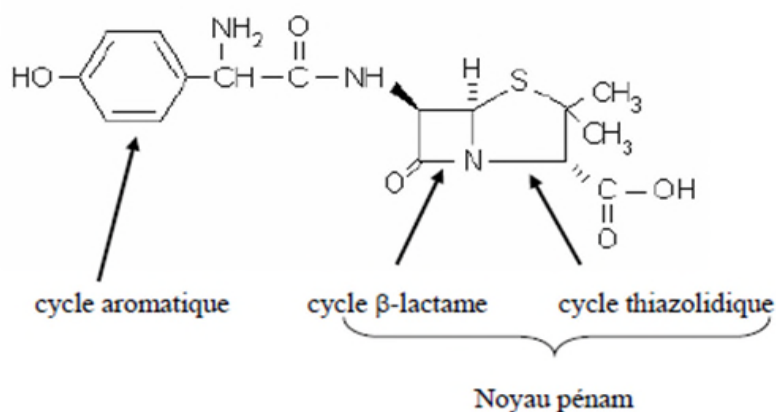
L'amoxicilline est le produit actif contenu dans plusieurs antibiotiques. Ce médicament est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines du groupe des amines pénicillines qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché en France.

Il est indiqué habituellement dans le traitement de certaines infections à germes et dans le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum [64].

#### **III.4.2. Structure chimique :**

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 daltons. la formule chimique brute est  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ . Il s'agit en fait de ( $\alpha$ -amino-p-hydroxybenzyle-penicillin)

Tel qu'illustré à la (figure 9) ci-dessous, elle possède trois groupements, ionisables : le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para-hydroxyphényle et le groupement amine Primaire sur la chaîne latérale du cycle  $\beta$ -lactame.



**Figure 9 :** Structure de l'amoxicilline

### III.4.3. Propriété pharmacologique et physico-chimique :

- **Caractère** : Son caractère est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
- **Solubilité** : Peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans les huiles grasses. L'amoxicilline trihydratée se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins [65].
- **Ionisation** : Un des préalables à l'activité biologique d'une molécule est qu'elle doit pouvoir traverser les membranes cytoplasmiques de différentes cellules qui s'interposent entre son site d'administration et son site d'action. Cette membrane est composée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont dispersés des hydrates de carbone et des protéines. Une propriété physico-chimique qui favorise ce passage transmembranaire est une charge ionique nulle de l'amoxicilline.
- **Hydrosolubilité et liposolubilité** : Une deuxième propriété physico-chimique favorisant l'absorption est la capacité de la molécule à se solubiliser dans l'eau et les lipides. Il est établi que les molécules liposolubles traversent plus facilement la membrane cytoplasmique que les molécules polaires [66].
- **Stabilité en milieu acide** : Une autre propriété physico-chimique qui favorise l'usage thérapeutique de l'amoxicilline est que sa structure permet de conférer une stabilité au noyau  $\beta$ - lactame en milieu acide, ce qui était un obstacle majeur à l'utilisation orale des pénicillines. Cette stabilité est obtenue grâce à la présence d'une chaîne latérale suffisamment longue pour que son noyau hydroxyphényl protège le lien amide du cycle  $\beta$ -lactame. Cette caractéristique favorise d'ailleurs son utilisation par rapport à celle de l'ampicilline, dont la biodisponibilité orale est moins élevée [67].
- **Pharmacologie** : L'amoxicilline, dérivé de la pénicilline semi synthétique, est un antibiotique bêtalactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles, son spectre élargi vers les bacilles gram (-) et certains bacilles gram (+). C'est un analogue de l'ampicilline (dérivé 4-hydroxy de l'ampicilline). L'amoxicilline résiste à l'inactivation par l'acidité gastrique. Elle est rapidement et complètement absorbée et cela mieux que l'ampicilline. De plus la présence d'aliments dans l'estomac n'influence pas son absorption [68- 70].

**III.4.4.Mécanisme d'action anti bactérienne :** L'amoxicilline comme les autres  $\beta$ -lactamines, est un inhibiteur de la paroi bactérienne. En effet, ces antibiotiques, en se fixant sur les protéines de liaisons des pénicillines (PLP) ; présentes à la surface de la membrane cytoplasmique des bactéries, inhibent l'activité enzymatique des PLP, enzymes nécessaires à l'assemblage du peptidoglycane. La fixation de l'amoxicilline aux PLP entraîne l'arrêt de la paroi et surtout l'action d'auto-lyse. Cela conduit, ensuite, à une lyse bactérienne, expliquant l'activité bactéricide de cet antibiotique.

**III.4.5.Les effets secondaires :** L'amoxicilline peut causer plusieurs effets secondaires tels que :

- L'allergie, il peut se manifester de façon plus ou moins grave : éruption sur la peau, augmentation de certains globules blancs, œdème de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc allergique.
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse...
- Une candidose vulvo-vaginale

Il peut causer aussi plus rarement :

- Une augmentation modérée et transitoire des enzymes du foie (transaminases).
- Une anémie, baisse des globules blancs et des plaquettes, atteinte rénale. éruption cutanée à type d'érythème lors de son utilisation chez un patient atteint d'une mononucléose, colites hémorragiques [71].

## IV. Généralités sur les anesthésiques :

**IV.1. Définition :** Les anesthésiques sont des médicaments capables de supprimer de façon réversible la sensibilité sensorielle. Selon l'étendue de leur action, on distingue les anesthésiques locaux et les anesthésiques généraux.

**Les anesthésiques locaux :** inhibent momentanément l'activité des éléments sensoriels et des fibres nerveuses (qui existent au voisinage de la moelle d'une région du corps) vis-à-vis de la douleur en laissant les autres sensibilités (pression, chaleur et toucher) plus ou moins actives.

Le premier anesthésique local répertorié est la cocaïne découverte en 1864 par Niemann. Sa première utilisation clinique eut lieu en 1884 à Vienne par S. Freud et K. Koller, mais en raison de ses redoutables propriétés toxicomanogènes, elle n'est plus prescrite actuellement. En 1905, Einhorn et Braun synthétisèrent le premier anesthésiant local, la procaine, caractérisée par un faible effet psychostimulant mais qui peut engendrer à forte dose des états convulsifs. Depuis, de nombreux anesthésiques locaux ont été découverts comme la tétracaïne, la prilocaïne, l'articaine et plus récemment la tétrodotoxine qui est 2500 fois plus puissante que la procaine [72-76].

**Les anesthésiques généraux :** L'anesthésie générale a pour objectif de permettre la réalisation d'actes douloureux (chirurgie) ou désagréables (endoscopies). Elle consiste en une perte de conscience pharmacologique qui :

- évite au malade de sentir la douleur et de se souvenir de l'acte.
- évite (ou limite) les réactions neuro-endocriniennes réflexes à la douleur opératoire : activation sympathique, hypersecretion d'ADH, cortisol, aldostérone, etc...
- entraîne un relâchement musculaire suffisant pour permettre la réalisation de l'acte chirurgical.

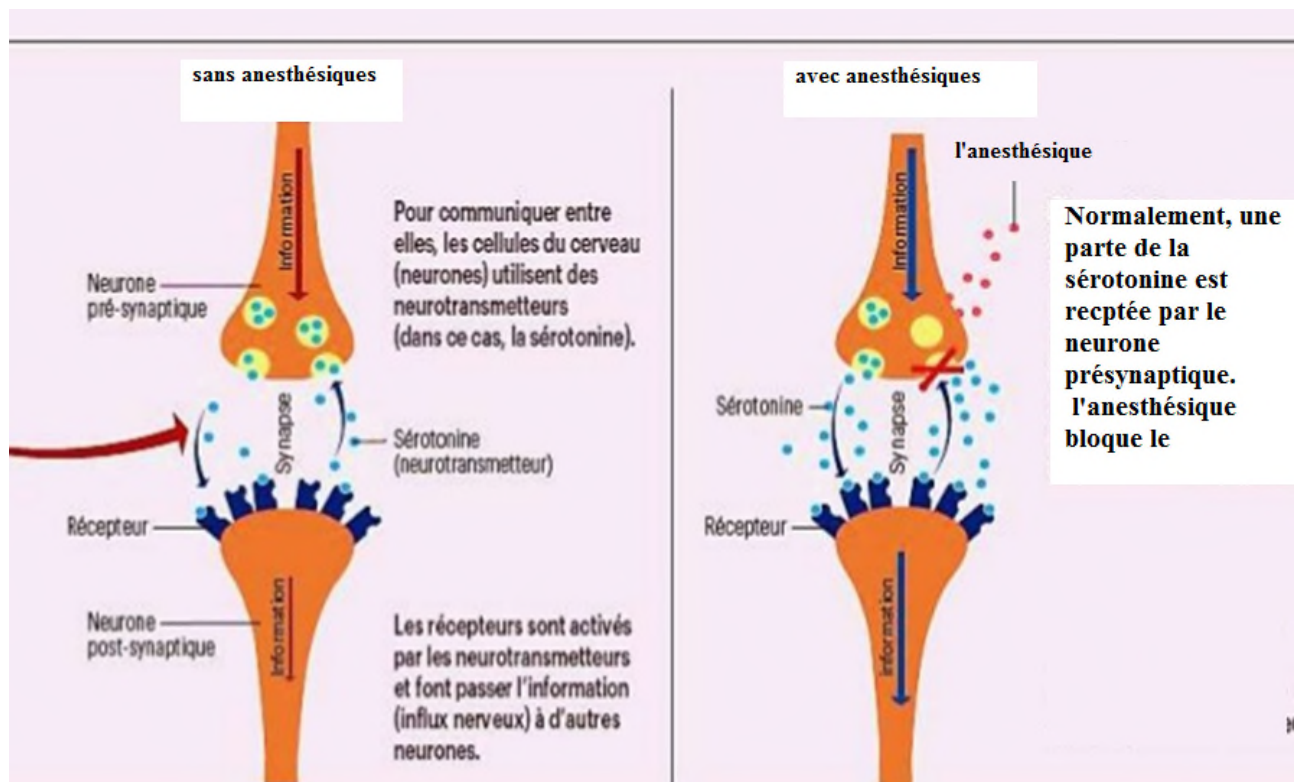
Pour atteindre cet objectif, on utilise plusieurs médicaments :

• *un anesthésique général* administré par voie intraveineuse (barbiturique type thiopental ou non barbiturique comme le propofol, l'étomidate, la kétamine) ou par inhalation (protoxyde d'azote, halogénés comme l'halothane, l'isoflurane, le desflurane, le sévoflurane).

• *un analgésique central* dérivé de la morphine : fentanyl, alfentanil, sufentanil, rémifentanil. Cet analgésique est utilisé pour diminuer la stimulation douloureuse.

• éventuellement *un curare* pour accentuer le relâchement musculaire, *ou une benzodiazépine* pour potentialiser les autres agents d'induction et ainsi réduire leur posologie.

Les indications de l'anesthésie générale sont donc représentées par tous les actes dont le caractère douloureux ou désagréable les rend insupportables chez le sujet conscient. Ceci est assez clair pour les actes de chirurgie profonde mais peut être discutable pour certains actes peu douloureux. La notion d'anesthésie de confort ressort donc de ces considérations. Les indications de l'anesthésie générale peuvent aussi être opposées à l'anesthésie locorégionale. En premier, le refus du patient des techniques d'anesthésie locorégionale est une indication de l'anesthésie générale. Dans les autres situations, les indications respectives des deux types de techniques dépendent du site opératoire, de sa durée, des habitudes de l'équipe [77].



**Figure 10 :** Le mode d'action générale des anesthésiques.

## **IV.2. La Procaine :**

### **IV.2.1. Historique :**

Pour trouver un anesthésique local moins nocif que la cocaïne, le chimiste allemand Alfred Einhorn a synthétisé des centaines de produits tels que Orthoforme, Nirvanine...En 1898, il a synthétisé avec E Uhlfelder l'acide  $\beta$ -diéthylaminoéthylaminobenzoïque, qui a été vendu par Hoechst en 1905 sous le nom de Novocaïne (à partir du latin novus "new") et il est maintenant connu sous les propriétés des noms internationale procaine.

La procaine a été examinée médicalement et traitée par le chirurgien Heinrich Braun et son érudit Arthur Laewe. Les deux ont introduit la substance fournie avec de l'adrénaline comme anesthésique.

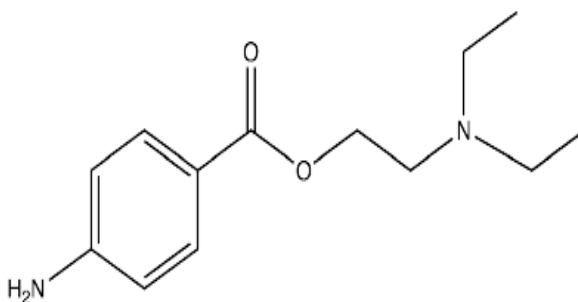
La procaine est le premier anesthésique local non-addictif et dû à sa solubilité dans l'eau, son efficacité et sa basse toxicité, au milieu des années 40, il est utilisé comme l'anesthésique standard-local dans la guerre mondiale pour les soldats blessés.

À la fin des années 40, il a été remplacé par l'anesthésique le plus efficace Lidocaine, qui a été développé en 1943 et 1947 est venu sur le marché. La procaine est une partie naturelle du jus d'agave [78].

#### **IV.2.2. Structure :**

La procaine (2-(diéthylamino) éthyl4-aminobenzoate)  $C_{13}H_{20}N_2O_2$  est un ester aminé qui est utilisé comme anesthésique local. La procaine est le premier anesthésique non addictif. La procaine est une poudre blanche solide il peut être retrouvé comme hydrochloride de procaine sous sa forme protonée.

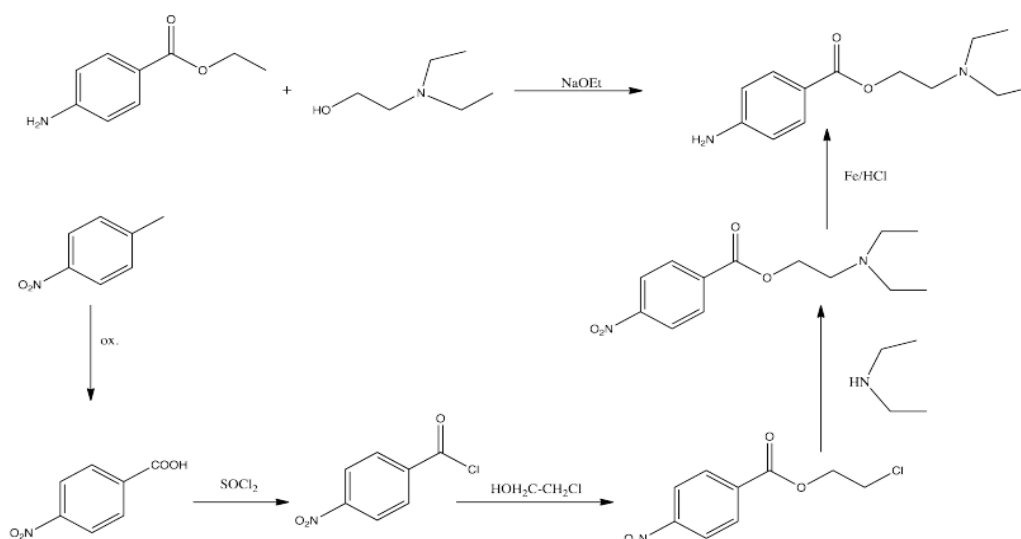
La procaine est un ester de l'acide p-aminobenzoïque et du N, N-diéthylaminoéthanol.



**Figure 11 :** Structure de la procaine.

#### **IV.2.3. Synthèse de la procaine :**

4-nitrotoluène réagit avec le thionylchlorure pour donner le 4-nitrobenzo-chlorure. Cette dernière donne un ester avec l'éthylène chlorohydrine, le produit va réagir avec le diéthylamine et réduit avec le Fe/HCl pour donner la procaine. Alternativement, il peut être synthétisé par catalyse basique de 4-aminobenzoate avec le diéthylaminoéthanol [78].



**Figure 12 :** Réaction de synthèse de la procaine

#### **IV.2.4. L'effet et les applications de la procaine :**

L'effet de la procaine est comme tous les amino-esters, est basé sur sa capacité à éviter le porteur d'un signal neurone en bloquant les canaux sodique et potassique. La différence de charge à l'intérieur et à l'extérieur du neurone induit à une tension de circuit ouvert d'environ 57 mV. Cet équilibre est maintenu vivant transport d'ions par des pompes sodium-potassium.

Dans le cas d'un signal arrivant à l'axonehillock (Membrane sur l'Axone), les ions sodium à voltage contrôlés de l'axone s'ouvrent rapidement pour laisser les canaux sodiques s'écouler le long du gradient électrique dans la cellule, poussés par diffusion, ce qui conduit à une dépolarisation. Dans cette veine, le signal est porté le long de l'axone sous la forme d'une onde de dépolarisation. Après une période de temps relativement longue (quelques ms), les canaux potassiques procaines sont capables de passer l'axolème sous sa forme non chargée et de se dissocier à l'intérieur de la cellule. La forme déprotonée est maintenant capable de bloquer les canaux de sodium de l'intérieur pour éviter l'écoulement des ions de sodium, ainsi le porteur d'un signal le long de l'axone est empêché. Dans une moindre mesure, la procaine est également capable de bloquer les canaux de potassium .

Le blocage des canaux ioniques est souvent réversible. La procaine est craquée par l'enzyme pseudo cholinestérase en l'hydrolysant en acide p-aminobenzoïque et en N, N-diéthylaminoalcool. Les produits de décomposition sont anesthésiques avec des basses concertations non toxiques. Cela peut être dupliqué en ajoutant de l'adrénaline.



En anesthésie, aujourd'hui, la procaïne n'est que rarement utilisée car il existe des substituts agissant plus vite et mieux. A côté de la dentisterie, elle est principalement utilisée en neurologie systémique et locale en raison de son effet antiphlogistique, perfusion assistant sympathicolitique. En 2003, ils ont découvert que procaïne est un inhibiteur de l'ADN-méthyltransférase.

Généralement, la procaïne est relativement biocompatible. Rarement, il s'agit d'une allergie locale contre le produit de décomposition acide p-aminobenzoïque en outre, il y a des effets secondaires comme essoufflement, spasme systémique, les turgescents et les œdèmes. En cas d'exposition orale, elle peut entraîner des troubles gastro-intestinaux, des maux d'estomac et des maladies [78].

**Conclusion :**

La complexation dans la  $\beta$ -cyclodextrine conduit à libération immédiate, et facilite la solubilité dans le milieu physiologique.

*Chapitre II :*  
*Partie expérimentale*

**I. Partie expérimentale :**

Dans ce chapitre, on va citer les produits et les matériels utilisés, la description de la synthèse des complexes à base de  $\beta$ -cyclodextrine et de principes actifs " la procaine (PR) et l'amoxicilline (AMO)" et la caractérisation des produits obtenus, ensuite, on passera à la préparation des formes galéniques "disques" puis l'étude de la libération du principe actif à partir de ces disques.

**I.1. Les produits chimiques :**

- Ethyle cellulose est obtenue à partir de Fluka Analytical (produit USA).
- Amoxicilline est provient de Sigma (St. Louis, MO, USA).
- Procaine est provient de Sigma (St. Louis, MO, USA).
- $\beta$ -cyclodextrine est obtenue de Sigma-Aldrich (USA).
- Ethanol est obtenu à partir de Sigma (St. Louis, MO, USA).
- Additifs : Borax Borax (Panreac (Barcelone –Espagne)), HCl (36%) (Stinnes Chemicals), NaCl (Acros Organics), NaOH (Panreac), Chlorure de calcium (Panreac), Carbonate de potassium (MERCK, Darmstadt).

**I.2. Préparation des complexes :**

Dans cette partie, on procède à la complexation des principes actifs "l'amoxicilline et la procaine" par la technique d'évaporation de solvant.

Trois expériences ont été réalisées à différentes quantités et compositions initiales. Ce travail est alors poursuivi par plusieurs techniques de caractérisation pour voir la différence entre les produits obtenues.

La formulation des complexes a été conduite dans un réacteur cylindrique (volume du réacteur = 1000 ml, diamètre externe = 80 mm). L'agitation est assurée par un agitateur mécanique (type : IKA RW20 digital, UK), muni d'un mobile d'agitation avec 4 pales (longueur de la pale = 08 mm, type : Heidolph RZP1).



**Figure 13 :** Montage utilisé pour la préparation des complexes.

Initialement, on prépare une solution de 30mL contenant (10mL de l'éthanol et 20mL de l'eau distillée). Cette solution est mise dans le réacteur décrit ci dessous puis introduit dans un bain d'eau et chauffé à une température de 55°C. La solution est soumise à une agitation mécanique de 650 tours/mn. On ajoute ainsi une quantité de  $\beta$ -CD puis une autre quantité du principe actif choisi. On agite pendant 30 minutes. Le chauffage est toujours maintenu.

Une fois le solvant est évaporé ; on arrête le chauffage, et on laisse l'agitation pendant 4 heures. Ensuite, on met le mélange dans le réfrigérateur pendant 15 heures à 4°C, Finalement, on sèche le produit obtenu à 50°C pendant 24 heures dans l'étuve puis on laisse à température ambiante 24h.

Les réactifs et les masses utilisés ainsi les masses obtenues sont classés dans le tableau suivant :

complexe	Quantité de $\beta$ -CD	Quantité d'AMO	Quantité de PR	Masse obtenue du complexe	Rendement Rdt%
C1	2,5 g	/	2,5 g	3,9 g	78%
C2	2,5 g	/	1,25 g	3,2 g	85,33%
C3	1,5 g	1,5g	/	2,5 g	83,33%

**Tableau 2 :** les masses et les réactifs utilisés.

### **I.3. Caractérisations des complexes préparés :**

Les complexes préparés ont été caractérisés par plusieurs techniques pour les identifier et pour confirmer l'inclusion de la procaine dans la  $\beta$ -cyclodextrine.

**I.3.1. UV-Vis :** Les spectres UV-Vis de la procaine, la  $\beta$ -cyclodextrine et du complexe ont été enregistrés sur un spectromètre UV-1650 PC, Shimadzu (Laboratoire synthèse et catalyse, université Ibn Khaldoun, Tiaret). Les analyses ont été effectuées à une température fixe de 37°C.

**I.3.2. Spectroscopie Infrarouge :** Nous avons utilisé un spectrophotomètre infrarouge à transformé de Fourier type 8400-Schimadzu (Laboratoire de Génie Physique à l'Université Ibn Khaldoun-Tiaret), pour caractériser les complexes préparés, l'analyse par spectroscopie FTIR a été effectuée sur des pastilles obtenues en ajoutant 0,002g de la substance à analyser dispersé dans du bromure de potassium KBR (0, 2g) parfaitement sec. Le spectre FTIR de chaque échantillon est enregistré à la température ambiante dans la plage de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

**I.3.3. Observation par microscope électronique à balayage (MEB):** Afin d'étudier la morphologie des complexes préparés, l'analyse par microscopie électronique à balayage a été réalisée sur deux complexes avec un MEB (JSM-6360LV) localisé au centre de développement et technologie avancée à l'université Baba AHCEN, Alger.

**I.3.4. Diffraction des rayons X (DRX) :** L'analyse DRX des complexes a été réalisée à l'aide d'un diffractomètre à poudre (Rigaku – Mini Flex 600) (Laboratoire synthèse et catalyse, université Ibn Khaldoun, Tiaret). Les analyses ont été réalisées à température ambiante. L'échantillon à analyser est placé sous forme de poudre sur un support plat. Les conditions générales d'acquisition correspondent à une plage angulaire en  $2\theta$  allant jusqu'à 70° sous un potentiel de 40 kV et une intensité du courant de 30 mA. La raie  $K\alpha$  du cuivre a été utilisée comme source des rayons X.

**I.3.5. RMN:** Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés dans le DMSO par rapport au TMS comme référence interne, sur l'appareil Brücker AVANCE 500 MHz de l'Université d'ORAN-1.

**I.4. Préparation des formes galéniques « disques » :**

Huit disques de différentes compositions ont été préparés et caractérisés par mesure de taille. Les disques ont été formulés manuellement, en utilisant des complexes à base de procaine, en ajoutant des autres excipients tels que l'éthylcellulose (EC) et le Sorbitol (S).

L'éthanol absolu est alors pulvérisé en quantité suffisante sur les mélanges intimement écrasés dans un moule de forme disque. Les masses ont été choisies de façon à obtenir une masse finale de  $\approx 300$  mg par disque.

Les compositions et les masses des disques sont classées dans le tableau suivant :

Code	Composition
D1	C1 (0,3g)
D2	$\beta$ -CD (0,15g) + PR (0,15g)
D3	$\beta$ -CD (0,1g) + PR (0,15g) + S (0,05g)
D4	$\beta$ -CD (0,075 g) + S (0,075g) + PR (0,15 g)
D5	S(0,1g) + $\beta$ -CD (0,1g) + PR (0,15 g)
D6	EC (0,15 g) + C1 (0,15 g)
D7	EC (0,1 g) + C1 (0,2 g)
D8	EC (0,2 g) + C1 (0,1 g)

**Tableau 3 :** composition des disques.

Les disques sont caractérisés par la mesure de leurs poids et leurs tailles. Ils sont séchés pendant un temps suffisamment nécessaire jusqu'à l'évaporation totale de l'Éthanol. Les disques seront pesés continuellement et séparément jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Les résultats sont classés dans le tableau :

Code	$m_D$ (g)	$m_i$ PR (g)	Diamètre (mm)	Hauteur (mm)
D 1	0,23	0,115	5	4
D2	0,296	0,148	5	4
D 3	0,2573	0.128	5	4
D 4	0,200	0,1	5	4
D5	0,290	0,145	5	4
D6	0,280	0,0063	7	5
D 7	0,240	0,08	7	5
D 8	0,269	0,044	7	5

**Tableau 4 :** Compositions et tailles des disques préparés.

### **I.5. Etude de la cinétique de la libération de la procaïne :**

Dans cette partie, On a étudié la libération de procaïne à partir de formes galéniques préparées (Disques) pour but de comparer l'effet retard pour chaque échantillon sur le pourcentage de libération. Pour cela, on a préparé un milieu d'étude (pH=7,3) pour réaliser nos cinétiques.

#### **I.5.1. Préparation de milieu d'étude : pH = 7,3**

Un volume de 500mL de la solution de Borax à 0,025N a été mélangé avec 20mL de la solution d'acide chlorhydrique (0,1N), puis on ajuste avec l'eau distillée jusqu'à 1000mL.

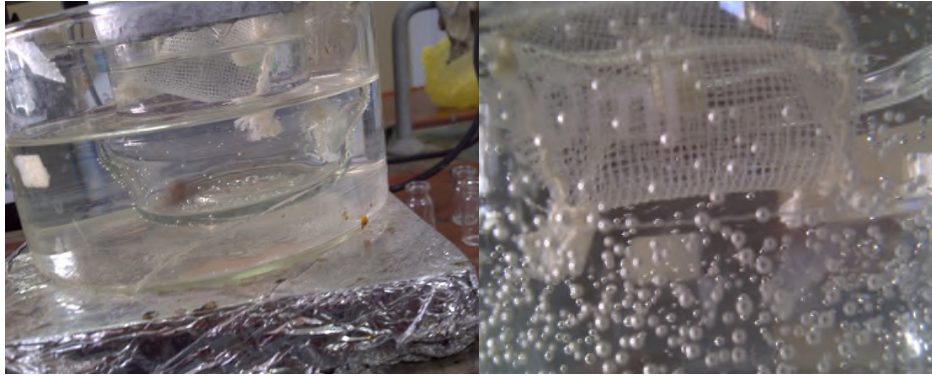
#### **I.5.2. Cinétique de libération de PA à partir des disques :**

Dans un flacon de capacité 500mL, la forme galénique a été placée dans 100mL du milieu d'étude (pH=7.3). Le milieu a été maintenu à 37°C et agité à une vitesse de rotation de 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.

A chaque instant " t " le disque est retiré du flacon, roulé sur du papier Joseph pour enlever la pellicule de liquide qui s'est formée, puis pesée, et en même temps un volume  $V_p = 1\text{mL}$  du milieu liquide est prélevé.

Le volume  $V_p$  est dilué par un volume  $V_d = 10\text{mL}$  du même milieu reconstitué.

La densité optique (DO) est ensuite déterminée par UV pour chaque prélèvement.



**Figure 14** : le montage utilisé pour la libération de la procaine.

### **I.5.3. Facteurs influençant les transferts de matières :**

- **L'agitation du milieu :**

La concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 500 r.p.m pour toutes les expériences). Puisque le non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie U.V.

- **La température du milieu :**

L'influence de la température est très importante dans les phénomènes de diffusion (intervient dans la solubilité du principe actif et facilite la diffusion). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un agitateur chauffant.

- **La nature du milieu, son pH et son volume**

- La nature du milieu, comme la température, intervient sur la solubilité de l'agent actif, laquelle influera sur la diffusion.
- Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.
- Le volume du milieu influe d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur sa masse libérée au temps infini (temps à l'équilibre).

Cette influence du volume du liquide conduit à deux méthodes expérimentales :

- **Méthode " non sink" :** où le volume choisi (100 mL) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.



- **Méthode "sink"** : le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge, le volume utilisé est donc plus grand. La première méthode (non sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

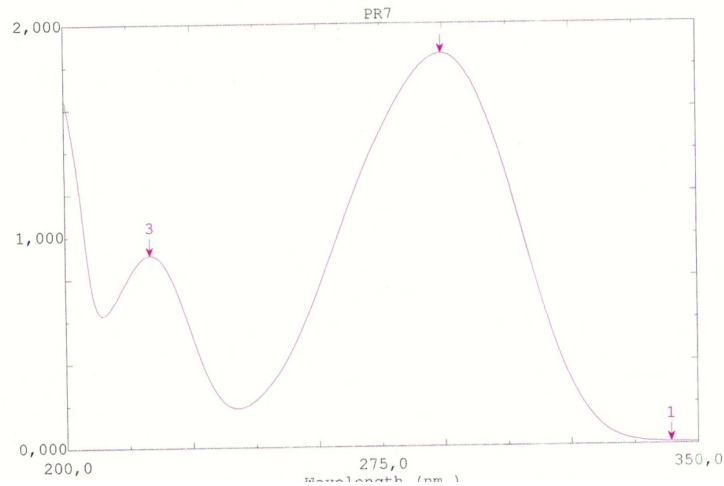
#### **I.5.4. Conditions de mesures :**

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constants tous les paramètres suscités pour éviter toute influence sur les transferts de matières :

- **La préparation des complexes** : est faite de la même manière expliquée.
- **Le support des formes galéniques** : il est en fibres de verre, un peu élevé par rapport au barreau aimanté afin d'éviter les chocs qui peuvent s'y produire et permet aussi une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique.
- **La composition du milieu d'étude** : la préparation du milieu liquide environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires pour une même expérience avec le même liquide.
- **La température** : maintenue constante à 37°C à l'aide d'un agitateur chauffant.
- **L'agitation** : constante durant toutes nos expériences, et fixée sur 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.
- **La longueur d'onde maximale** : les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV. Vis calibré à une longueur d'onde fixe propre au principe actif étudié.

#### **I.6. Analyse du principe actif :**

**I.6.1. Recherche de  $\lambda$  max :** La valeur de la longueur d'onde est déterminée en faisant le spectre U.V d'une solution de concentration connue ( $10^{-2}$  mole.Litre<sup>-1</sup>) de la procaine. On donne ci-dessous la courbe spectrale d'absorption de la solution de la procaine dans le milieu de pH= 7,3.



**Figure 15 :** Le spectre d'absorption de la procaine dans le milieu pH=7,3.

La valeur de  $\lambda_{\max}$  ainsi trouvée ( $\lambda_{\max} = 290$ ) est maintenue constante pour suivre le relargage du principe actif étudié (PR). L'appareil utilisé est le spectrophotomètre (JSM-6360LV) du Laboratoire de recherche de l'Université Ibn Khaldoun de Tiaret.

### **I.6.2.Courbe d'étalonnage et Calcul de $\epsilon_{\max}$ :**

Une courbe d'étalonnage de la procaine est réalisée afin de déterminer  $\epsilon$  dans le pH=7,3. Différentes solutions de concentrations ( $10^{-3}$  -  $10^{-4}$  mole.Litre $^{-1}$ ) ont été préparées à base de pH étudié contenant la procaine pure et analysées entre 200 nm et 400 nm.

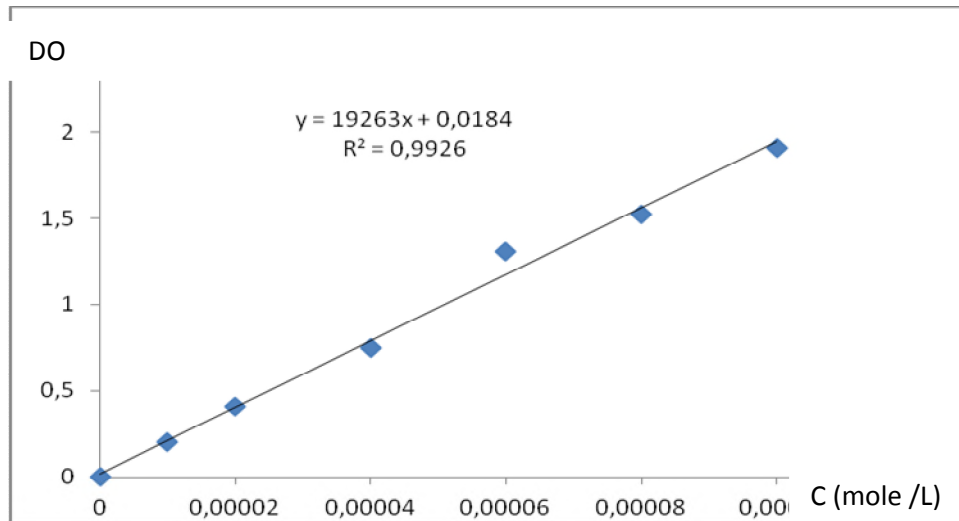
La Densité Optique (D.O) ou l'Absorbance (A) et la concentration (mole/litre) sont liées par la loi de Beer- Lambert :

$$(D.O)_{\max} = \log(I_{\max}/I_0) = \epsilon_{\max} \cdot l \cdot C \quad , \quad (D.O)_{\max} = \epsilon_{\max} \cdot l \cdot C,$$

Où:

- \*  $I_{\max}/I_0$  : est la transmittance.
- \*  $\epsilon_{\max}$  : le coefficient d'absorption spécifique (L.cm $^{-1}$ .mole $^{-1}$ ).
- \* C : la concentration en mol/L de la solution.
- \* l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

A partir de 5 solutions de concentrations connues, il est possible de tracer la «Droite d'Etalonnage », permettant de déterminer la valeur de  $\epsilon_{\max}$  de la procaine. La valeur de  $\epsilon_{\max}$  correspond à la valeur de la tangente de la droite (D.O) $_{\max}=f(C)$ .



**Figure 16 :** Courbe d'étalonnage de la procaine au pH=7,3 et T 37°C.

La valeur de coefficient d'absorption spécifique de la procaine dans le pH=7,3 égale à  $19263 \text{ L.cm}^{-1}.\text{mole}^{-1}$ .

### **I.7. Recherche de l'espèce prédominante de PR au pH d'étude 7,3 :**

Avant de décrire la libération du principe actif à partir des disques plongés dans le pH=7,3 aqueux à 37°C, il nous faut préciser la composition exacte des solutions étudiées. Cette étude préliminaire permettra ensuite de suivre par UV-Visible l'évolution des concentrations en principe actif libéré au cours du temps. L'étude bibliographique permet de relever les pks du principe actif étudié :

- Procaine :  $\text{pK}''_1 = 2,28$  ;  $\text{pK}''_2 = 9,02$  [79].

La recherche de la structure prédominante a été basée sur l'équation d'Henderson :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$[\text{A}^-]$ : Concentration de la base conjuguée

$[\text{HA}]$ : Concentration de l'acide

On Présente le calcul pour la fonction  $\text{NH}_2$  dans le pH=7,3 :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$7,3 = 2,28 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 7,3 - 2,28$$

$$\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 5,02$$

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \exp(5,02)$$

$$[A^-] / [HA] = 151,41$$

$$[A^-] = 151,41 [HA]$$

On peut dire que la concentration de  $NH_2$  se trouve dans le  $pH = 7,3$  151 plus que la forme  $NH_3^+$ .

On donne ainsi le calcul pour la fonction N  $(CH_2 CH_3)_2$  dans le  $pH = 7,3$  :

$$pH = pK_a + \log [A^-] / [HA]$$

$$7,3 = 9,02 + \log [A^-] / [HA]$$

$$\log [A^-] / [HA] = 7,3 - 9,02$$

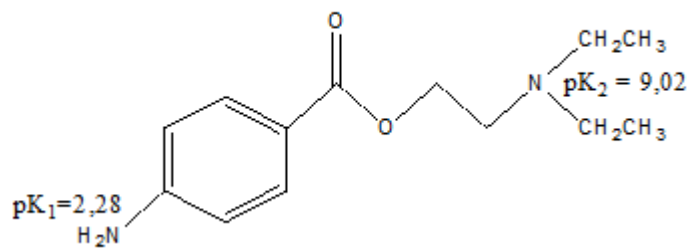
$$\log [A^-] / [HA] = -1,72$$

$$[A^-] / [HA] = \exp (-1,72)$$

$$[A^-] / [HA] = 0,18$$

$$[A^-] = 0,18 [HA]$$

On peut dire que la concentration de N  $(CH_2 CH_3)_2$  se trouve dans le  $pH = 7,3$  plus que la forme  $NH^+ (CH_2 CH_3)_2$



**Figure 17 :** Structure du PR avec les sites des pK

### **Conclusion :**

Les techniques utilisées de caractérisation confirme l'inclusion du principe actif dans la  $\beta$ -CD, et l'étude de libération de principe actif selon les lois de Fick conduit à deux types de libération « immédiate et prolongée »



*Chapitre III :*  
*Résultats et Discussion*

## **I. Résultats et discussion :**

### **I.1. Introduction :**

Dans un travail de recherche, la technique de l'électrophorèse capillaire a été développée pour déterminer la constante de liaison [80]. La mobilité électrophorèse apparente de procaine ( $\mu_i$ ) a été mesurée dans une série de concentration de  $\beta$ -CD. Son calcul est besoin d'appliquer une correction de la viscosité des solutions  $\beta$ -CD préparées.

Plusieurs techniques permettent de déterminer la constante de liaison (**log  $K_f$** ) tels que l'électrophorèse de capillaire, et la fluorescence [81]. Les valeurs déterminées sont respectivement 2,10 et 2,09.

Dans notre travail, la constante d'inclusion de la préparation des complexes procaine- $\beta$ -cyclodextrine st déjà pré-connu.

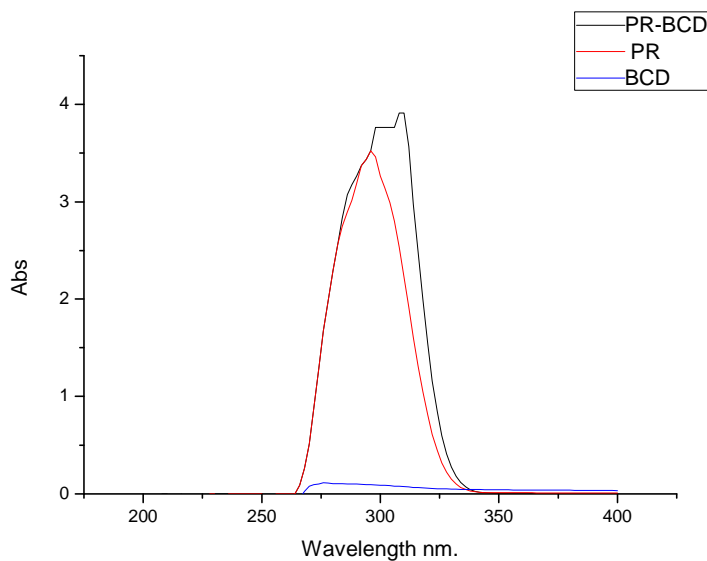
Dans la suite de cette partie, on va présenter initialement la caractérisation des complexes préparés ensuite, on entamera la partie libération de PR dans le pH=7,7.

### **I.2.Caractérisation des complexes :**

#### **I.2.1.Spectroscopie UV-VIS :**

Les spectres d'absorption sont utilisés pour confirmer la formation du complexe d'inclusion. Dans cette étude, les spectres d'absorption de la  $\beta$ -CD, de PR, et du complexe d'inclusion C1 ont été pris en compte.

Sur la **figure (18)**, il a été noté que la  $\beta$ -CD n'a pratiquement aucune absorption; par conséquent, son absorbance peut être négligée. Les spectres d'absorption pour la PR et le C1 étaient similaires à la plupart des points le long de la longueur d'onde enregistrée, ce qui montre que l'absorbance provient de la PR seule. Alors que le complexe d'inclusion avait une intensité accrue à tous les points de longueur d'onde en raison des phénomènes d'inclusion et de formation de complexe entre la  $\beta$ -CD et la PR.

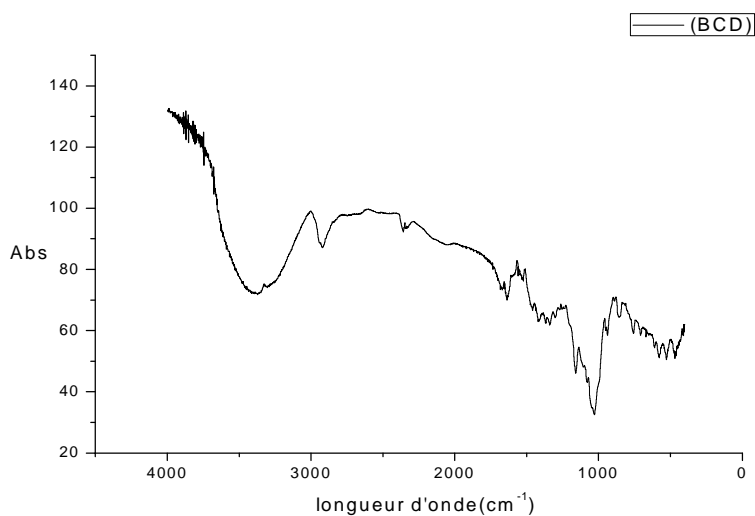


**Figure 18 :** Spectres UV-Vis de PR pure,  $\beta$ -CD pure et C1.

### I.2.2. Caractérisation par IR :

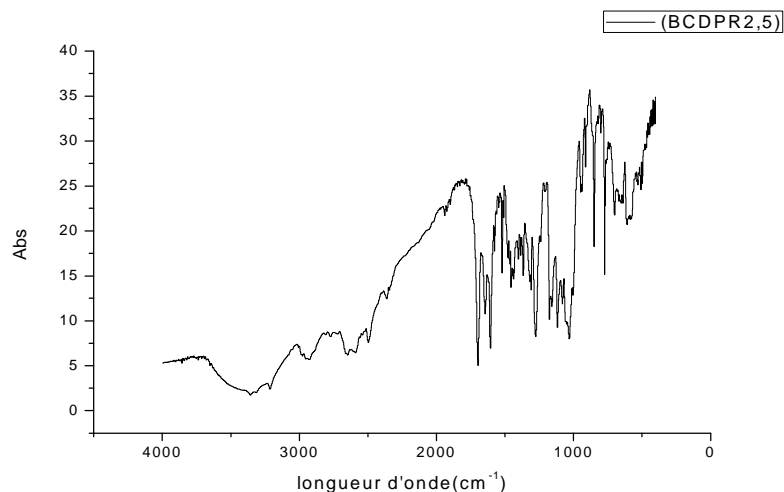
IR est un outil très utile pour prouver l'existence de deux molécules hôte et invitée dans un complexe d'inclusion.

La formation des complexes d'inclusion est vérifiée par IR dans un intervalle de fréquence entre  $4000$  et  $400\text{ cm}^{-1}$ . Les spectres infrarouge des complexes sont analysés et comparés aux spectres des espèces libres. Les échantillons ( $0,002\text{g}$ ) sont préparés en mélange avec du KBr ( $0,2\text{g}$ ). Ce mélange est ensuite soumis à une pression pour former la pastille. Les spectres sont ensuite enregistrés.

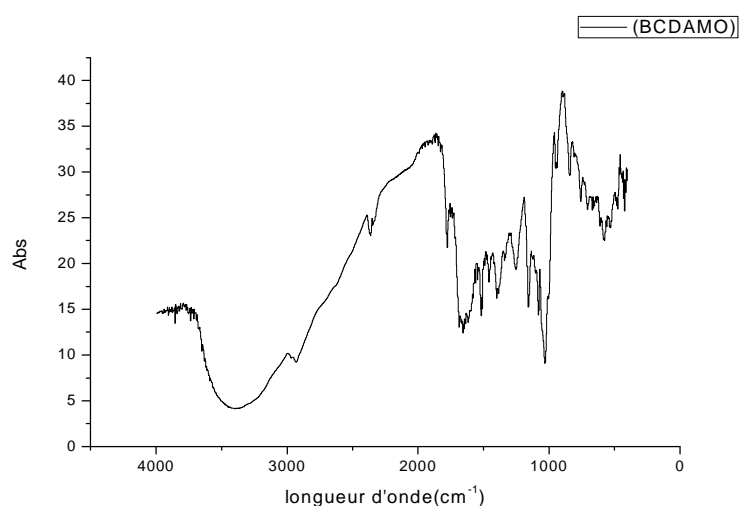


**Figure 19 :** Spectre FTIR de  $\beta$ -CD.





**Figure 20 :** Spectre FTIR de C1.



**Figure 21 :** Spectre FTIR de C3.

Les bandes caractéristiques des produits analysés sont classées dans le tableau suivant, Confirmant la présence des bandes caractéristique du  $\beta$ -CD et de principe actif "PR ou AMO"

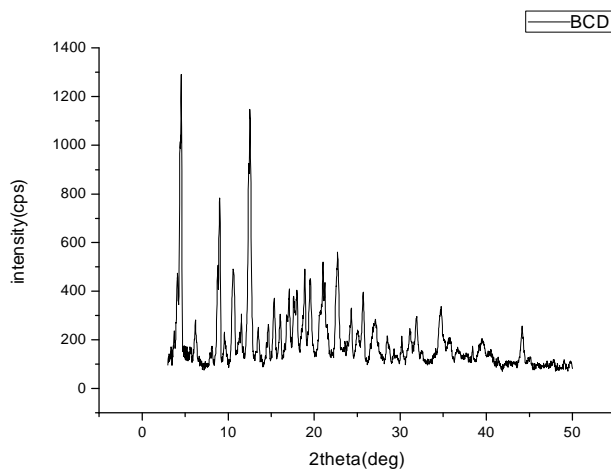
Le produit	Les bandes caractéristiques
<b><math>\beta</math>-CD</b>	OH élongation antisymétrique: $3400\text{ cm}^{-1}$ O-H vibration : $1050\text{ cm}^{-1}$ C-H <sub>2</sub> : $2900\text{ cm}^{-1}$ . C-C aromatique : $1650\text{ cm}^{-1}$ C-C: $1157\text{ cm}^{-1}$ .
<b>C1</b>	En plus des bandes caractéristiques de la $\beta$ -CD, on identifie ainsi la bande caractéristique spécifique de la procaïne : La fonction ester : $1450\text{cm}^{-1}$
<b>C2</b>	On confirme la présence du PR par la présence de la bande caractéristique spécifique de la procaïne : La fonction ester : $1350\text{cm}^{-1}$
<b>C3</b>	En plus des bandes caractéristiques de la $\beta$ -CD, on identifie ainsi les bandes caractéristiques de l'AMO : N-C aromatique : $1300\text{cm}^{-1}$ S-C : $2400\text{ cm}^{-1}$ C=O, O-H de l'acide carboxylique apparaissent respectivement à $1770\text{ cm}^{-1}$ et $2900\text{ cm}^{-1}$

**Tableau 5 :** Les bandes caractéristiques

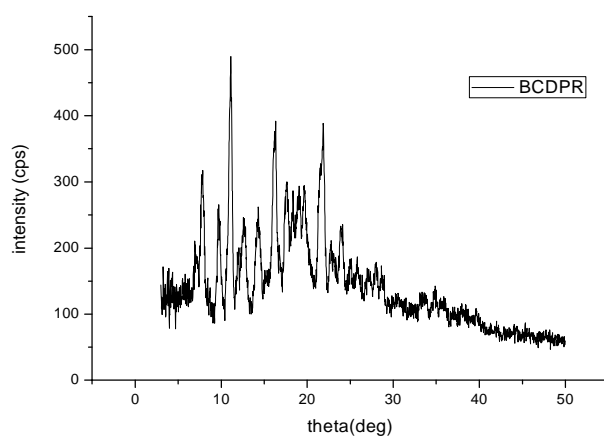
### **I.2.3. DRX :**

Un solide présentant la même composition chimique, peut exister sous différentes phases cristallographiques, chaque phase pouvant posséder des caractéristiques et des propriétés catalytiques distinctes. La DRX est la méthode la plus efficace et la plus simple pour caractériser un composé cristallisé. Elle permet de confirmer l'inclusion et la formation du complexe.

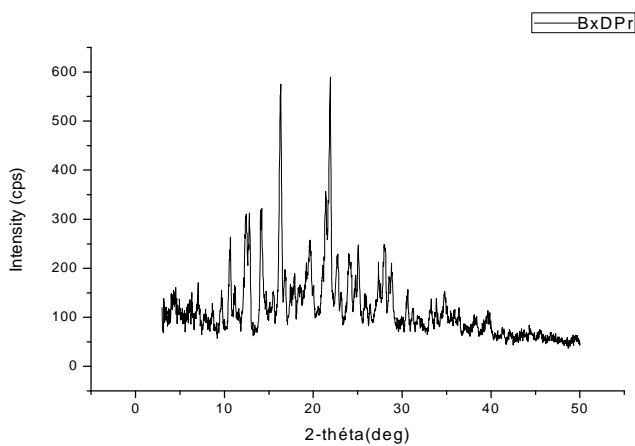
En vue des Diffractogrammes des principes actifs utilisés « PR et AMO » qui sont classés dans l'annexe, on déduit qu'ils sont des produits cristallins.



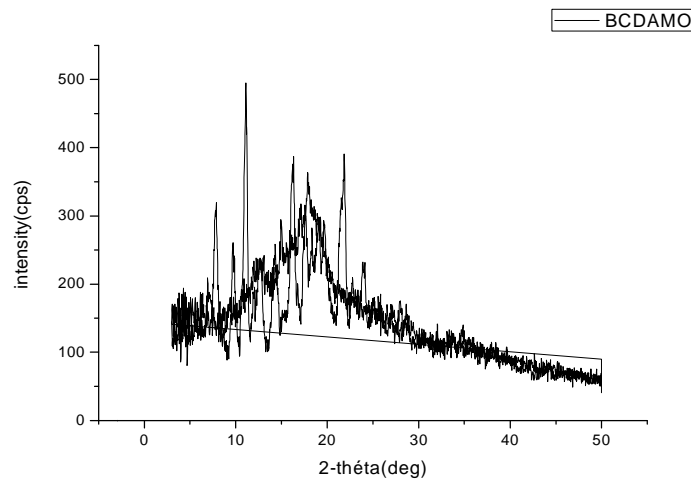
**Figure 22 :** Spectre DRX de β-CD.



**Figure 23 :** Spectre DRX de C1.



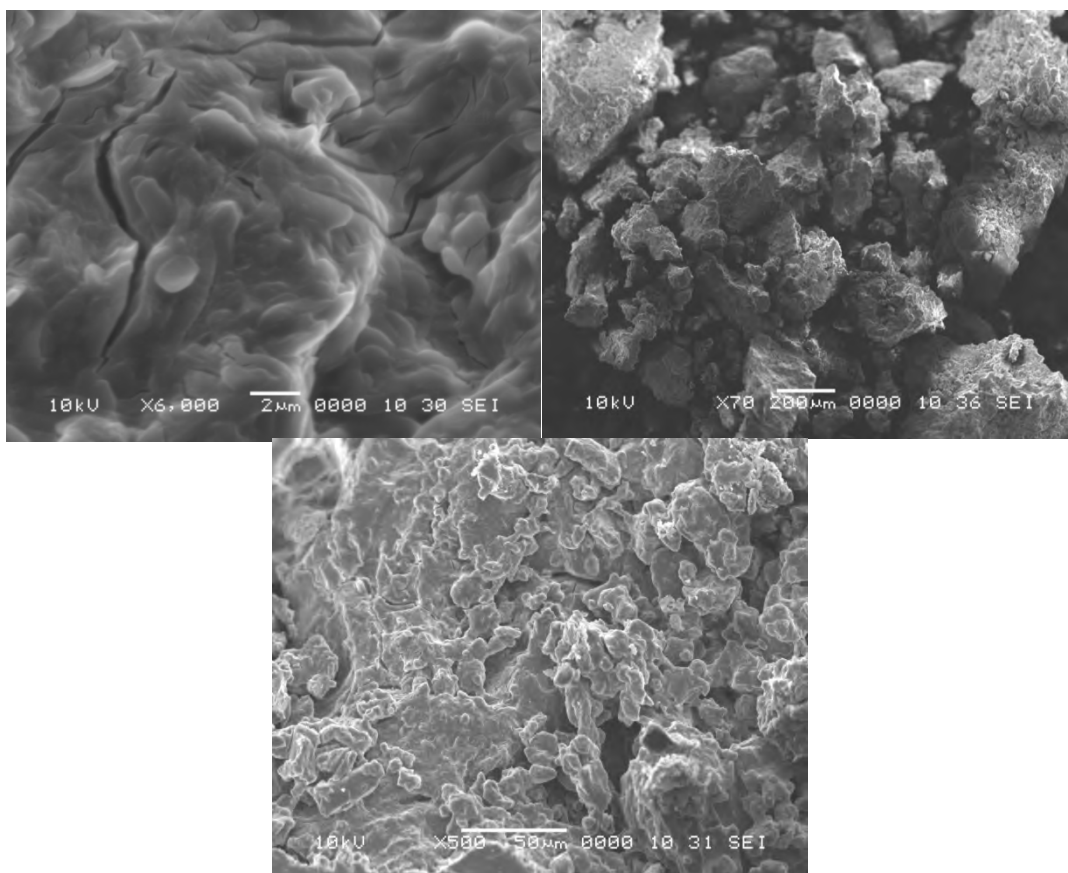
**Figure 24 :** Spectre DRX de C2

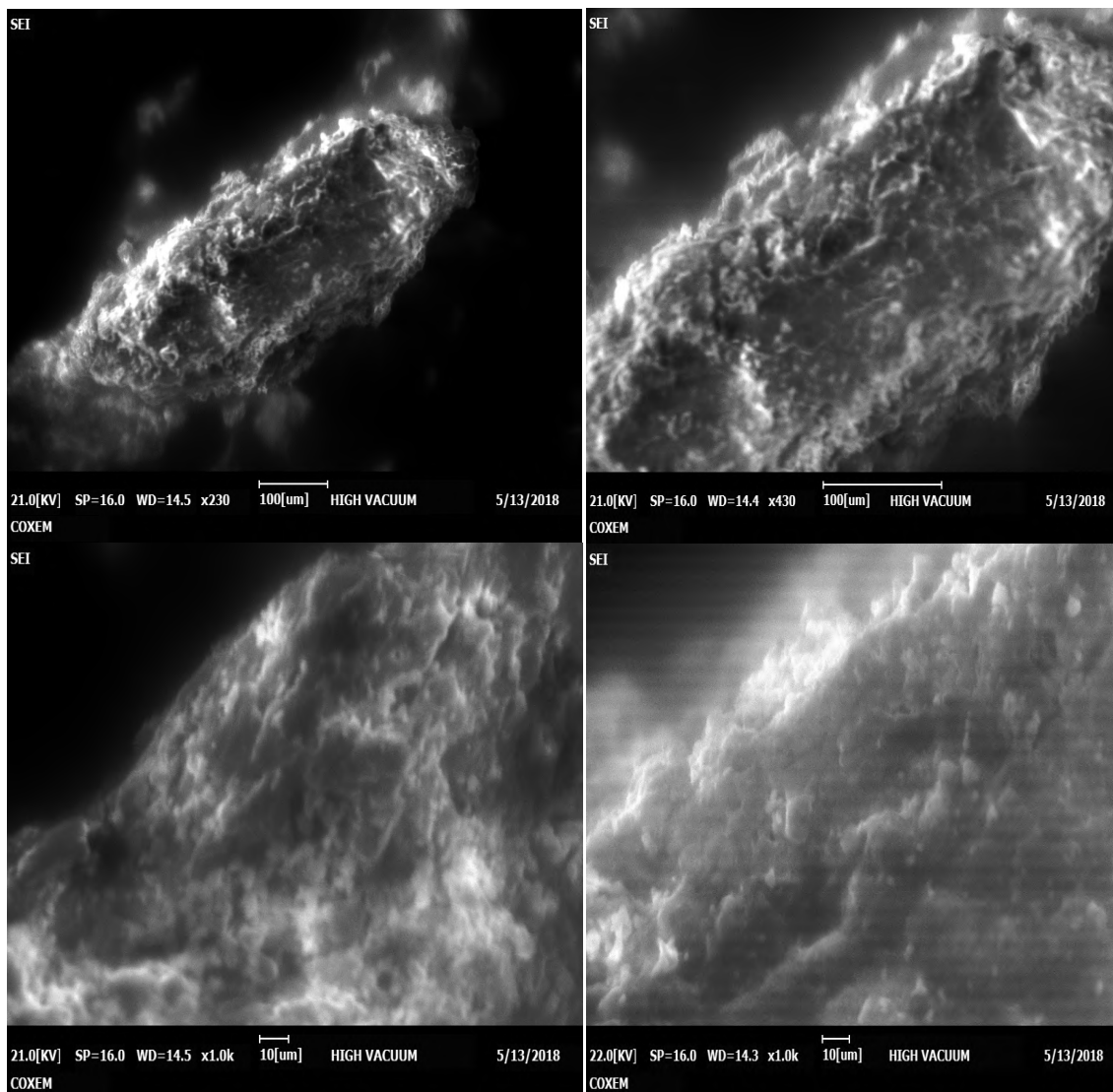


**Figure 25 :** Spectre DRX du C3.

Sur le diffractogramme de C1, C2 et C3, on confirme clairement que les complexes préparés sont cristallins par les pics caractéristiques DRX qui sont bien définis entre  $7^{\circ}\text{C}$  à  $30^{\circ}\text{C}$ . Les pics des complexes sont moins intenses que celles de  $\beta\text{-CD}$  et des principes actifs purs, ce qui confirme l'inclusion des PA dans la  $\beta\text{-CD}$ .

**I.2.4. Microscopie électronique à balayage (MEB) :**

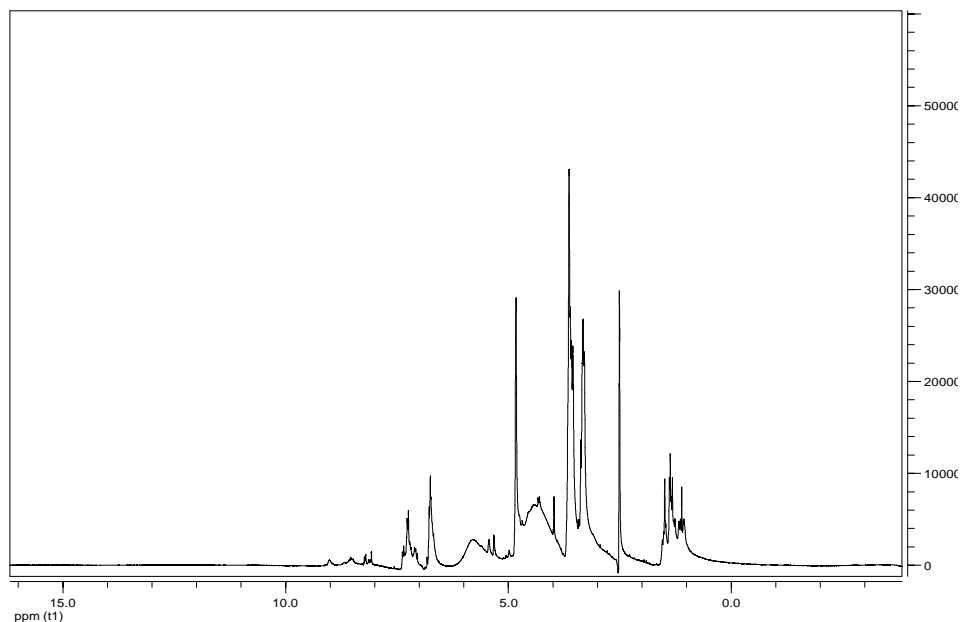
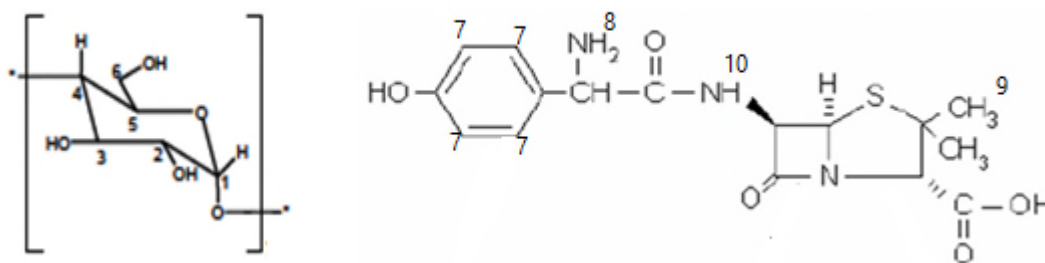


**Figure 26** : Photographie MEB de C3.**Figure 27** : Photographie MEB de C1.

Les images MEB des complexes solides montrent clairement les petites tailles de particules obtenues.

Ces particules forment des agrégats homogènes indiquant l'existence des particules amorphes en présence d'un seul produit.

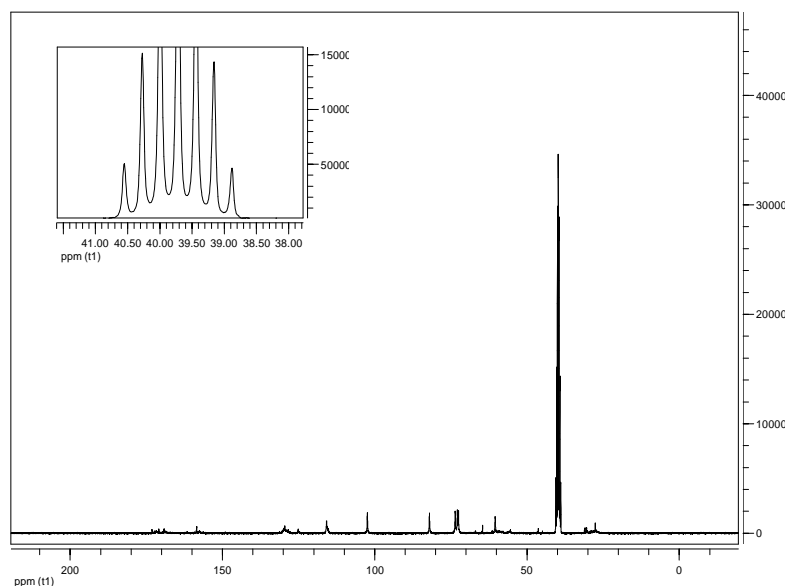
Cette suggestion confirme l'optimisation de la complexation.

**I.2.5. RMN :****a. RMN  $^1\text{H}$ :****Figure 28 :** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de C3.**Figure 29 :** La distributions des protons d'AMO et  $\beta$ -CD.

protons	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub> - H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>
$\delta$ (ppm)	4,9	3,3-3,8	6,6-6,8	2,7	1,4	5,8
multiplicité	Singulet	Triplet	doublet	singulet	singulet	singulet

**Tableau 6 :** L'attribution des principaux pics du spectre RMN  $^1\text{H}$  de C3.

**b. RMN  $^{13}\text{C}$  :**



**Figure 30 :** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de C3.

On a attribué les déplacements chimiques d'AMO dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de C3.

protons	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
$\delta$ (ppm)	38-40	60	72	81	113	118
	CH	C-N	C-N	C=O	CH aro	CH aro

**Tableau 7 :** L'attribution des principaux pics du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de C3.

**I.3. Etude de la libération du PR à partir des Formes galéniques D1-D8 :****I.3.1. Calcul de la quantité du PA libéré au cours du temps :**

La cinétique de libération du principe actif à partir des formes galéniques, a été suivie par spectrophotométrie U.V, dans le milieu reconstitué à pH = 7,3 à 37°C.

Le dosage du principe actif libéré s'effectue au cours du temps à partir de solutions diluées obtenues avec les prises ( $V_p$ ) du milieu reconstitué étudié afin de pouvoir évaluer le taux libéré en fonction du temps. Ce dernier est calculé par rapport à la masse initiale du principe actif incluse dans les différents supports.

La masse libérée à l'instant t ( $m_t$ ) est donnée par la relation :

$$m_t = D.O \times V_d \times M.M / \epsilon \cdot V_f$$

**D.O** : Densité Optique lue à chaque prélèvement

**$\epsilon$** : Coefficient d'extinction moléculaire

**$V_d$**  : Volume de dilution du prélèvement (10 cm<sup>3</sup>) ;

**$V_f$**  : Volume du flacon (réacteur) (100 mL)

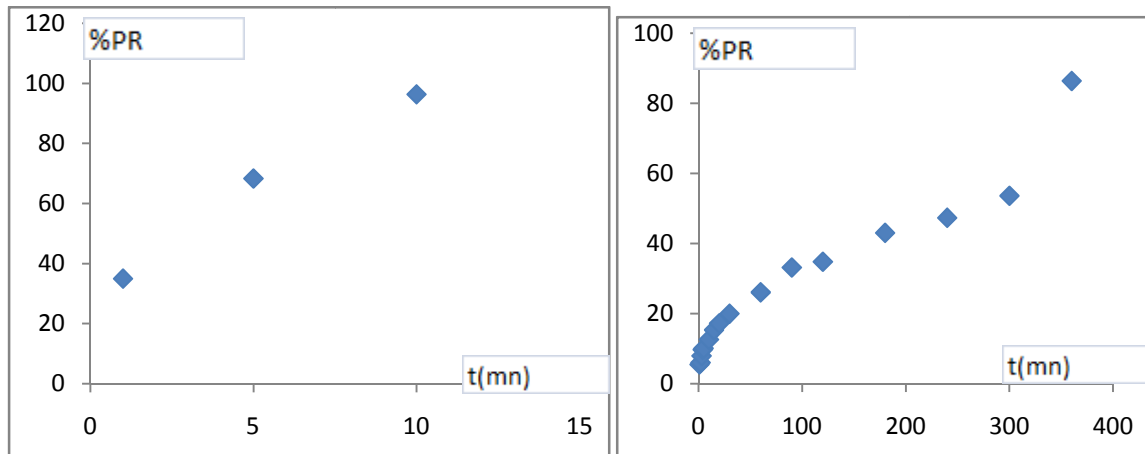
**M.M** : Masse Molaire du principe actif.

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée «  $m_t$  » sur la masse initiale en principe actif «  $m_i$  » contenu dans la forme galénique.

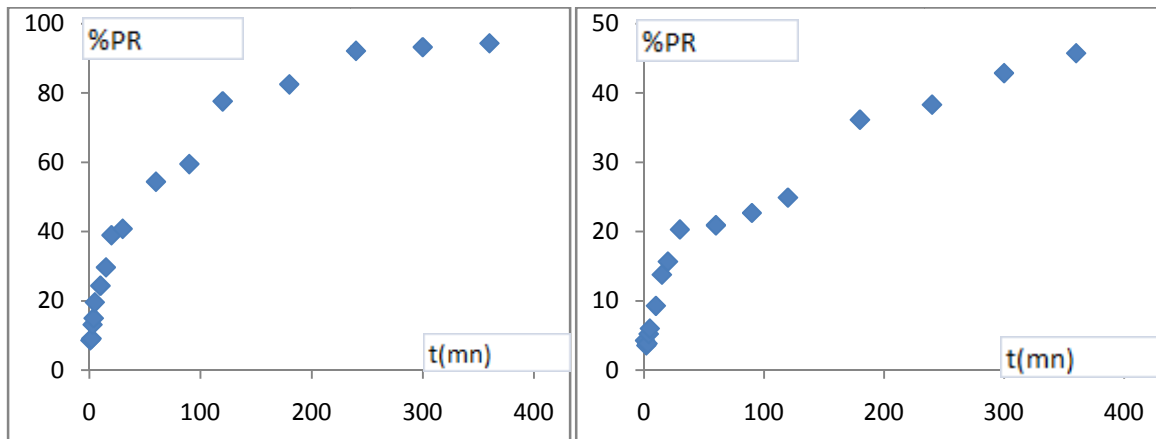
$$\% P.A = (m_i - m_t / m_i) * 100.$$

L'étude de la libération est maintenue pour toutes les formes galéniques préparées (D1-D8). Par la suite, on présente 4 courbes de libération de D1, D6, D7 et D8, car les 4 autres formes (D2-D5) donnent une forme de libération immédiate.





**Figure 31 :** %PR libéré en fonction du temps à partir du **D1** à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m). **Figure 32 :** %PR libéré en fonction du temps à partir du **D6** à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m).



**Figure 33 :** %PR libéré en fonction du temps à partir du **D7** à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m). **Figure 34 :** %PR libéré en fonction du temps à partir du **D8** à (pH =7,3 à T=37°C, 650 r.p.m).

Les formes (D6-D8) permettent d'obtenir une libération prolongée présentée par une libération accélérée dans les premiers temps, puis un ralentissement du pourcentage libéré jusqu'à avoir un palier dans les derniers temps.

### **I.3.2. Calcul de la quantité du liquide absorbé par la forme galénique :**

La quantité du liquide absorbé par la forme galénique « disque » est calculée par la méthode classique du « suivi pondéral ». Pour calculer la masse du liquide absorbé ( $mt'$ ), on applique l'équation suivante :

$$mt = mt_{\text{disque}} - m_0$$

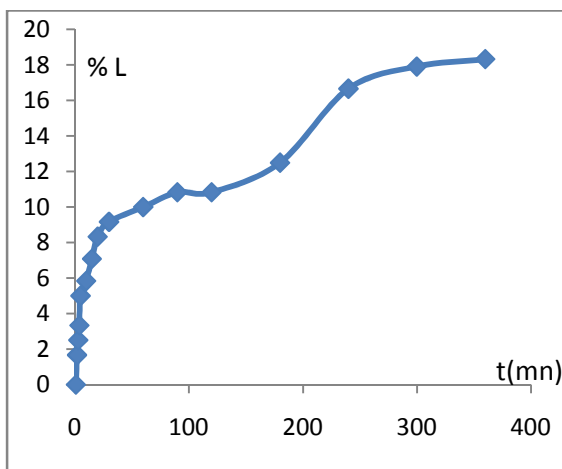
**Mt** : masse du liquide absorbé par la forme galénique au temps « t ».

**mt<sub>disque</sub>**: masse de la forme galénique à l'instant « t » de la pesée.

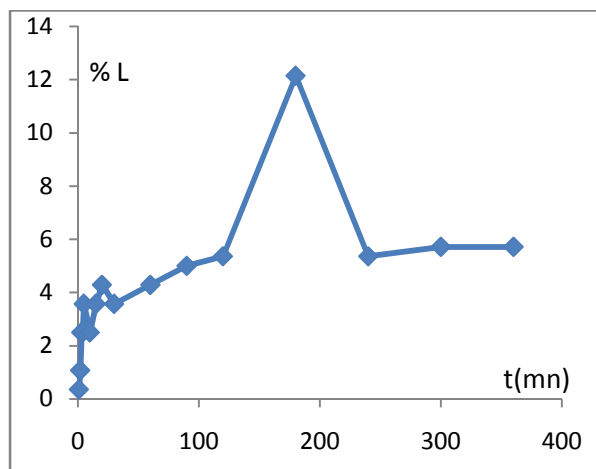
**m<sub>0</sub>** : masse initiale de la forme galénique « sèche ».

Le pourcentage du liquide absorbé par la forme galénique est calculé par rapport à la masse initiale de la forme galénique.

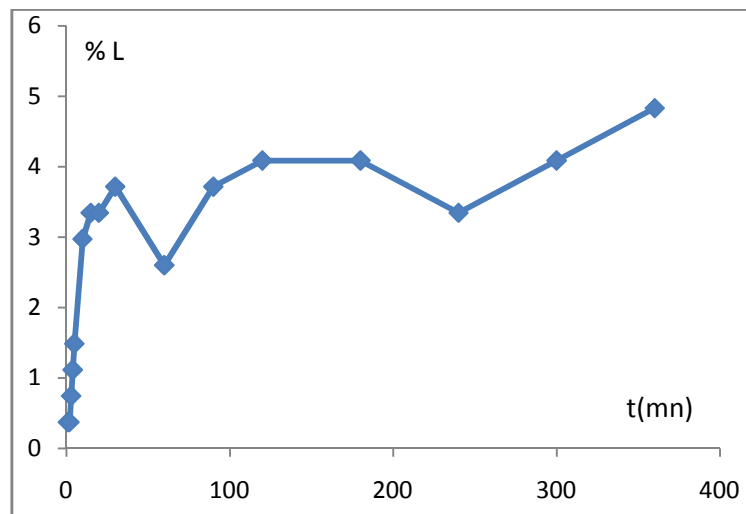
$$\% \text{ liq abs} = \frac{mt}{m_0} * 100.$$



**Figure 35 :** %liq absorbé par D7 en fonction du temps.



**Figure 36 :** %liq absorbé par le D6 en fonction du temps.



**Figure 37 :** %liq absorbé par D8 en fonction du temps.

L'étude de la libération de la PR est accompagnée avec l'absorption du milieu d'étude. Ce dernier pénètre dans la forme galénique et solubilise le PR ce qu'il permet un transfert de matière vers le milieu externe.

La courbe d'absorption du liquide est similaire à celle de la libération du PR, d'où on observe une absorption accélérée suivie par un palier.

### **I.3.3. Cinétiques de relargage des principes actifs (Pa) :**

Les cinétiques de libération ont été suivies à l'aide d'un spectromètre UV-Vis. Dans le cas où le médicament est dispersé seul dans la matrice d'enrobage, sa libération par diffusion à travers cette matrice dépend de trois facteurs essentiels :

- La vitesse de « pénétration » du liquide dans la forme galénique à travers la structure de la matrice (capacité d'absorption du liquide par la matrice).
- La vitesse de « dissolution » du principe actif dans le liquide piégé.
- La « diffusion » du principe actif à travers la matrice.

### **I.3.4. Rappel théorique:**

Après l'étude expérimentale, nous avons pu modéliser nos résultats expérimentaux avec des modèles qui utilisent les solutions analytiques ou numériques décrites par **Cranck [82]**. Ces calculs permettent de calculer aisément les diffusivités selon les deux cas suivants :

#### ➤ **Cas simple où la diffusivité est constante :**

Dans ce cas, l'équation de transfert, en régime transitoire, admet une solution analytique en tenant compte d'une condition particulière limite qui est : « l'équilibre des concentrations est atteint à la surface de la forme galénique dès que le processus de diffusion démarre ».

L'application de cette solution permet de calculer la masse du liquide transférée et la concentration en tout point de la matière et à tout instant  $t$ , en fonction des paramètres caractérisant le phénomène : le rayon de la forme galénique, la diffusivité et la capacité d'absorption du liquide par la matrice.

➤ **Cas complexe où la diffusivité est variable :**

Dans ce cas, il n'existe pas de solutions analytiques car le coefficient de diffusion varie en fonction de la concentration. Pour résoudre ce type de phénomène, on fait appel aux solutions numériques, comme par exemple, celles utilisant une méthode de calcul aux différences finies.

Dans ce cas, tous les paramètres intervenant dans le processus de transfert de matières entrent en considération dans la résolution des différentes équations proposées par Cranck [82].

Pour cela, et quel que soit le cas, il est nécessaire de faire un rappel théorique sur les lois de Fick.

**I.3.4.1. Lois de Fick :**

La première loi de Fick [83] permet de relier le flux de matière transférée au gradient de concentration :

$$J = \frac{1}{S} \cdot \frac{\Delta Q}{\Delta t} = -D \cdot \frac{\partial C}{\partial X} \quad [1]$$

Où :

**J** : le flux de matière en  $\text{gr.cm}^2.\text{sec}^{-1}$ .

**S** : l'aire ( $\text{cm}^2$ ) d'une petite surface plane, traversée par un courant de matière diffusante.

**X** : l'abscisse (en cm) sur un axe perpendiculaire à la surface considérée.

**$\Delta Q$**  : la quantité de matière (en gr) ayant traversée cette surface durant un intervalle de temps  $\Delta t$  (en sec).

**C** : concentration de la matière diffusante (en  $\text{gr/cm}^3$ ).

**D** : coefficient de diffusion (en  $\text{cm}^2.\text{sec}^{-1}$ ).

**D** est indépendant de la concentration, c'est une constante caractéristique de la matière diffusante à une température donnée.

La relation [1] est une loi universellement adoptée pour définir les coefficients de diffusion.

La deuxième loi de Fick donne la variation de concentration au cours du temps dans le cas d'une diffusivité isotrope.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left( D \frac{\partial c}{\partial z} \right) \quad [2]$$

Si la forme galénique est une sphère, le flux est du type radial et l'équation [2] devient :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( D \cdot r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) \quad [3]$$

Où :

$r$  est la distance au centre de la forme galénique.

#### **I.3.4.2. Coefficient de diffusion "D" :**

Les solutions analytiques définies par Crank pour la résolution des équations de Fick dans le cas où  $D$  est constant se basent sur les hypothèses suivantes :

- Un coefficient de diffusion constant.
- Une concentration uniforme dans la forme galénique au temps  $t=0$ .
- Une concentration d'équilibre atteinte dès l'instant initial à la surface de la sphère.
- Un transfert radial.

Si  $C_1$  est la concentration initiale de la sphère et  $C_0$  la concentration d'équilibre, la concentration  $C$  en un point d'abscisse radiale " $r$ " est déterminée par la série suivante :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + \frac{2R}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin \frac{n\pi r}{R} \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad [4]$$

avec  $R$  : rayon de la sphère.

Quand l'abscisse radiale " $r$ " tend vers  $0$ , la concentration au centre est donnée dans l'équation suivante :

$$\frac{C_c - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad [5]$$

On obtient la quantité de matière transférée au cours du temps en intégrant la fonction précédente [5] :

$$1 - \frac{m_t}{m_\infty} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \pi^2}{R^2} t\right) \quad [6]$$

Où :

- $m_t$  : la masse transférée au cours du temps dans l'intervalle de temps "0" et "t".
- $m_\infty$  : la masse totale transférée à l'équilibre.

### I.3.4.3. Calcul de la diffusivité :

Le coefficient de diffusion est déterminé à partir de la solution analytique donnée par Crank [82], avec les mêmes hypothèses qu'auparavant :

#### I.3.4.3.a. Détermination de D pour les temps courts :

Pour les temps courts d'une réaction étudiée, la détermination de **D** fait appel à la série suivante, applicable tout au long de la cinétique :

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 6 \sqrt{\frac{Dt}{R^2}} \left\{ \frac{1}{\sqrt{\pi}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \text{ierfc} \frac{nR}{\sqrt{Dt}} \right\} - \frac{3Dt}{R^2} \quad [7]$$

Lorsque « t » est petit, tous les termes de la série ainsi que le dernier terme du second membre peuvent être négligés devant le premier terme, ainsi l'erreur commise sur  $m_t$  ne dépasse pas 3%, tant que  $m_t/m_\infty$  ne dépasse pas les 10%.

Dans ce cas le coefficient de diffusion est donné par :

$$D = \left( \frac{m_t}{\sqrt{t}} \frac{R\sqrt{\pi}}{6m_\infty} \right)^2 \quad [8]$$

Ceci implique que :

$$\frac{m_t}{m_\infty} = \sqrt{\frac{36.D}{R^2.\pi}} \cdot \sqrt{t} \quad [9]$$

En portant  $\frac{m_t}{m_\infty}$  en fonction de  $\sqrt{t}$ , on peut déduire facilement **D** :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\text{tg } \alpha)^2 \quad [10]$$

**tg α** : pente de la droite  $[m_t/m_\infty]=f(\sqrt{t})$

#### **I.3.4.3.b. Détermination de « D » pour les temps longs :**

Pour les temps longs de la réaction, la détermination de **D** fait appel à l'équation [6].

Lorsque « t » est grand, le premier terme de la série devient prépondérant, on aura donc :

$$1 - \frac{m_t}{m_\infty} \approx \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D\pi^2}{R^2} t\right) \quad [11]$$

Que l'on pourra écrire sous forme :

$$\text{Ln}\left(1 - \frac{m_t}{m_\infty}\right) = -\frac{D\pi^2 t}{R^2} + \ln\frac{6}{\pi^2} \quad [12]$$

En traçant le graphe  $\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]=f(t)$ , on pourra calculer la valeur du coefficient de diffusivité « **D** » des temps longs, en appliquant l'équation suivante :

$$D = -P \cdot \left(\frac{R^2}{\pi^2}\right) \quad [13]$$

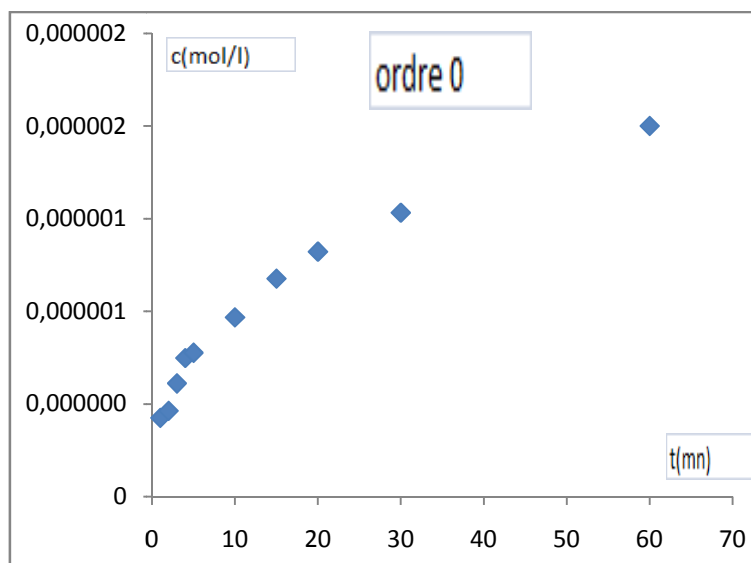
Où :

**P** est la pente de la droite  $\text{Ln}[1-(m_t/m_\infty)]=f(t)$ .

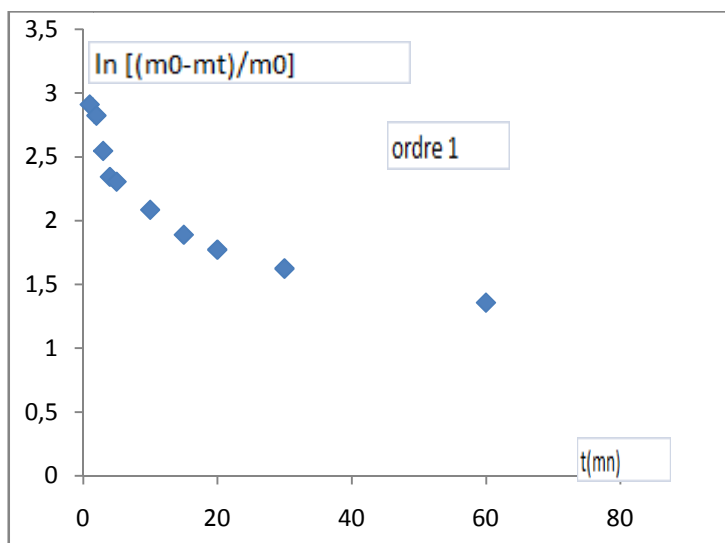
### **I.3.5. Modélisation des cinétiques selon les lois classiques:**

On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques.

On donne ci-dessous, à titre d'exemple, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques :  $n = 0$ ,  $n = 1$  et  $n = 2$  pour le disque D6. Les autres courbes sont classées en annexe.

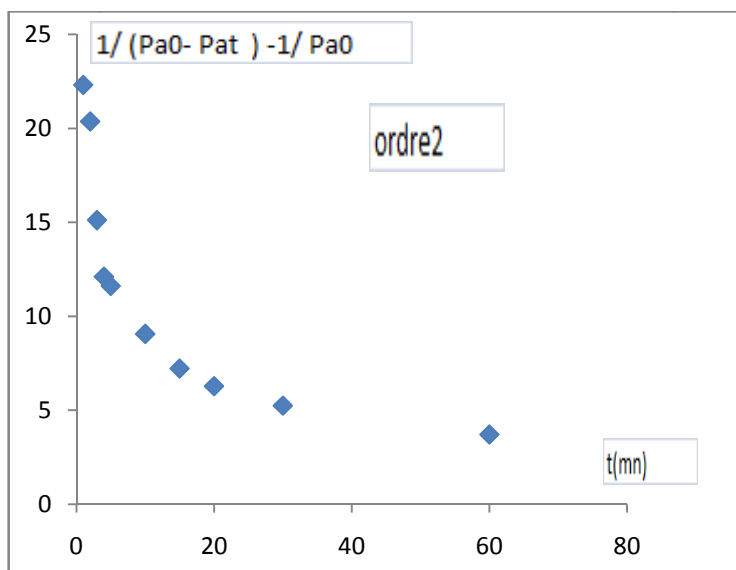


**Figure 38** : Concentration de PR libérée en fonction du temps (D6).



**Figure 39** :  $\ln [(m_0 - m_t)/m_0]$  en fonction du temps (D6).



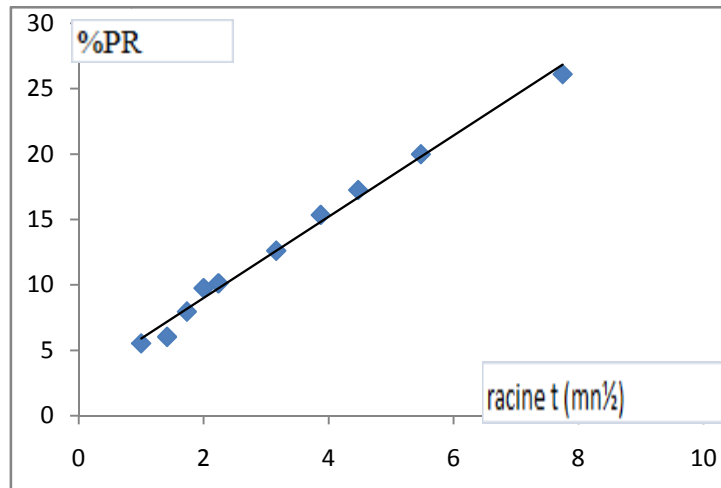


**Figure 40 :**  $1/(Pa_0 - Pa_t) - 1/Pa_0$  en fonction du temps (D6).

A partir de ces trois ordres on confirme que la cinétique n'obéit pas aux lois classiques pour cela on trace le  $PR\% = f(\sqrt{t})$ .

La libération de PR ne subit aucun ordre cinétique classique (0,1 ou 2) pour toutes les formes galéniques testées. Par contre, si on trace le pourcentage de PR en fonction de la racine carrée du temps, on remarque une nette linéarité surtout, aux temps courts de libération, cela nous a permis de dire que nos cinétiques subissent un caractère diffusionnel.

On donne ci-après, à titre d'exemple, la courbe obtenue pour la forme galénique D6. Les autres sont classées en annexe.



**Figure 41 :** %PR libérée en fonction du la racine carrée du temps (D6).

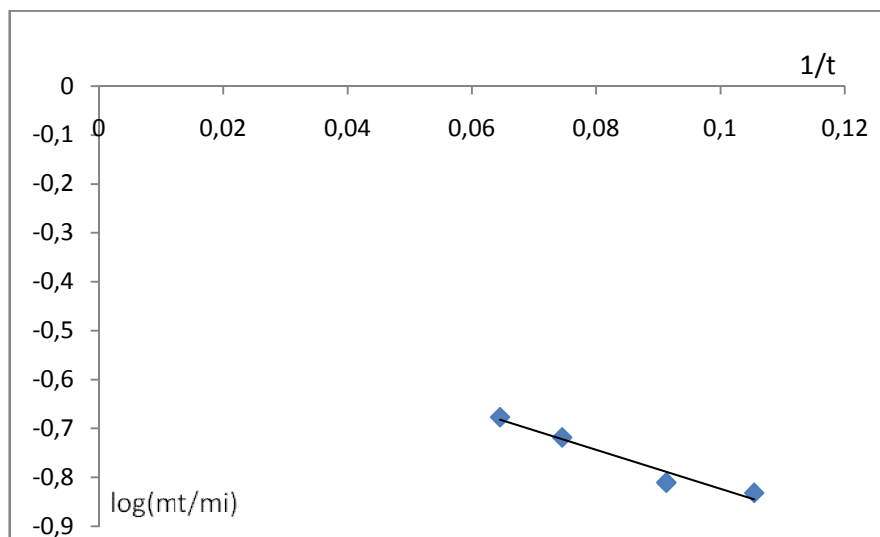
**I.3.6. Calcul de  $m_{\infty}$  :**

Les valeurs de  $m_{\infty}$  sont obtenus en traçant les graphes  $\log (m_t/m_i) =f (1/t)$ . Quand t tend vers l’infini ,1/t tend vers 0, l’ordonnée à l’origine représente alors  $\log (m_{\infty}/m_i)$ , connaissant  $m_i$ , la masse initiale, on peut facilement calculer  $m_{\infty}$ .

Ce calcul a été repris pour l’ensemble des formes galéniques étudiées.

On donnera à titre d’exemple la détermination de  $m_{\infty}$  pour la forme galénique D6 dans le pH =7,3. (Les autres sont en annexe).

Caractéristiques de la forme galénique:  $R= 0,7\text{cm}$ ,  $m_{\text{disque}} = 0,280\text{g}$ ,  $m_i Pa = 0,0063\text{g}$ .



**Figure 42 :**  $\log (m_t/m_i)$  en fonction du 1/t de PR libéré par la forme galénique D6.

Par extrapolation si :  $t \longrightarrow \infty$  ,  $1/t \longrightarrow 0 \Rightarrow m_t \longrightarrow m_\infty$

$1/t \longrightarrow 0$  ;  $\log (m_\infty/m_i) = -x$  (x : l'ordonnée à l'origine)

$$\Rightarrow m_\infty/m_i = \exp(-x)$$

$$\Rightarrow m_\infty = \exp(-x) m_i$$

**Principe actif** :  $x = -0,4246 \Rightarrow m_\infty = \exp(-x) \cdot 0,0063 = 0,0041 \text{g}$ .

La détermination de  $m_\infty$  pour les formes galéniques testées dans le tableau suivant :

Disques	$m_i$ de la f.g (g)	$m_i$ du PR (g)	$m_\infty$ du PR (g)
<b>D6</b>	0,280	0,0063	0,0041
<b>D7</b>	0,243	0,080	0,0014
<b>D8</b>	0,269	0,044	0,0025

**Tableau 8** : Caractéristiques des formes galéniques étudiées dans le pH=7,3.

### I.3.7. Calcul des diffusivités :

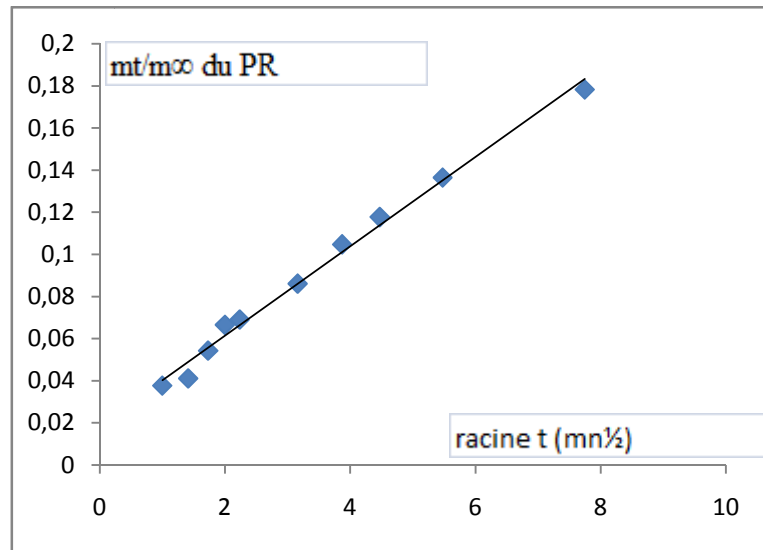
#### ➤ Aux temps courts de la réaction (t.c) :

La diffusivité est obtenue par l'équation [10].

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\text{tg } \alpha)^2$$

Où :  $\text{tg } \alpha$  : représente la pente de la droite de  $[m_t/m_\infty] = f(\sqrt{t})$ .

Exemple de détermination de  $D_{t,c}$  (t,c : temps courts) pour une forme galénique D6.(les autres sont dans l'annexe).



**Figure 43 :**  $m_t/m_\infty$  du PR en fonction du  $(t^{1/2})$  pour la forme galénique D6,  $T^\circ 37^\circ\text{C}$ .

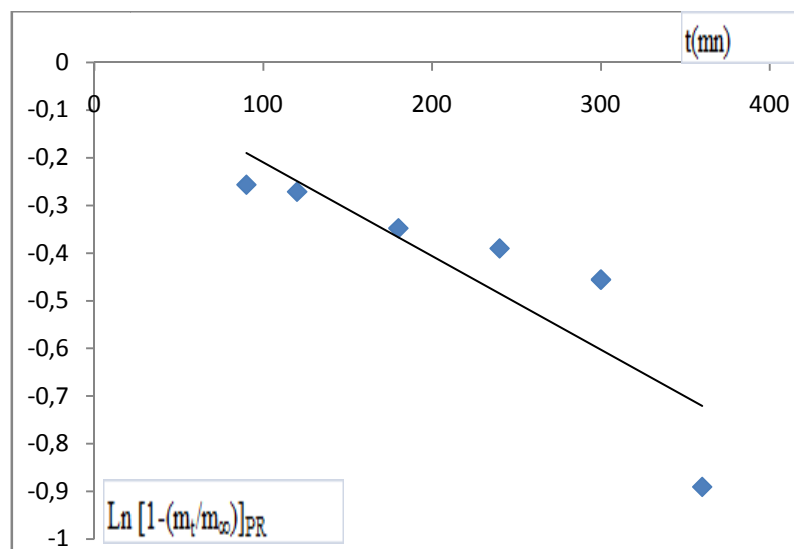
➤ **Aux temps longs de la réaction :**

Le coefficient de diffusion, aux temps longs, est calculé par :

$$D = -p \left( \frac{R}{\pi} \right)^2$$

Où  $p$  est la pente de la droite  $\ln [1-(m_t/m_\infty)] = f(t)$ .

On donne à titre d'exemple la détermination de  $D_{t,l}$  (temps longs) pour la forme galénique D6 dans  $\text{pH} = 7,3$ . (les autres sont dans l'annexe).



**Figure 44 :**  $\ln [1-(m_t/m_\infty)]_{PR}$  en fonction du temps de D6 dans  $\text{pH} = 7,3, T^\circ = 37^\circ\text{C}$ .

La détermination de  $D_{t,c}$ (temps court) et  $D_{t,l}$  (temps longs) pour les formes galéniques testées sont dans le tableau suivant :

Disque	Dtc	Dtl
<b>D6</b>	8,36857E-11	0,000005
<b>D7</b>	1,47489E-11	0,0000005
<b>D8</b>	2,50551E-11	0,000001

**Tableau 9 :** Valeurs des diffusivités pour les différentes formes galéniques étudiées.

On remarque que les coefficients de diffusion au temps courts est de l'ordre de  $10^{-11}$ , ce qui confirme que la vitesse de libération est lente du à l'enchevêtrement matriciel de la forme galénique « mois de pore ». A la fin de la libération, on note que les coefficients de diffusion sont faible par rapport aux temps courts (de l'ordre de  $10^{-6}$ - $10^{-7}$ ) du à l'augmentation de la taille des pores au temps long de libération.

# *Conclusion générale*

### *Conclusion Générale*

Pour permettre le prolongement de la libération des substances biologiquement actives, la préparation des formes galéniques et le procédé de complexation ont été appliqués pour la protection de l'agent actif et la modification de sa libération dans des milieux physiologiques reconstitués à température contrôlée.

Pour cela, l'amoxicilline et la procaïne ont été incluses dans la  $\beta$ -cyclodextrines par évaporation de solvant. Les particules préparées ont été caractérisées par FTIR, RMN, Microscope Électronique à balayage et DRX.

Les formes galéniques réservées aux principes actifs solides sont de type "matriciel" préparées par compression engageant comme matrice l'éthylcellulose et le sorbitol polymères biocompatibles utilisés en pharmacologie. Les formes galéniques décrites dans ce travail sont de morphologie rigide, de porosité et de taux d'inclusion de principe actif variable.

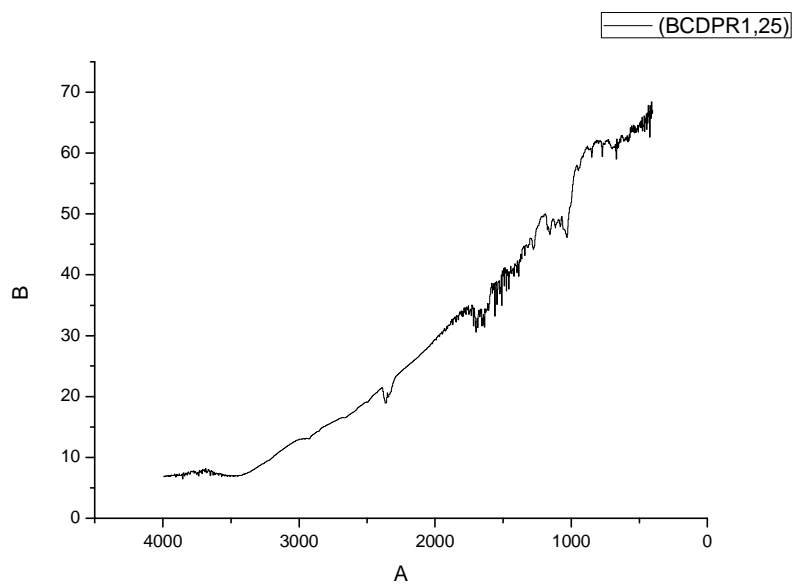
Le relargage de principe actif a été étudié à partir des disques préparées plongées dans le milieu d'étude agités au pH reconstitué (pH= 7,3) à T=37°C.

L'application du modèle mathématique de Fick à nos résultats montre que la libération des agents actifs est régie essentiellement par le phénomène de diffusion. Le calcul des coefficients de diffusion aux temps courts " $Dt,c$ " et au temps longs " $Dt,l$ " sont ainsi déterminés utilisant le premier et le dixième lois de Fick.

Comme conclusion, on peut dire que l'inclusion par la  $\beta$ -CD permettre l'obtention des formes de libération immédiate et l'utilisation de polymère biocompatible non soluble induit a des formes de libération modifiée dite "prolongée"

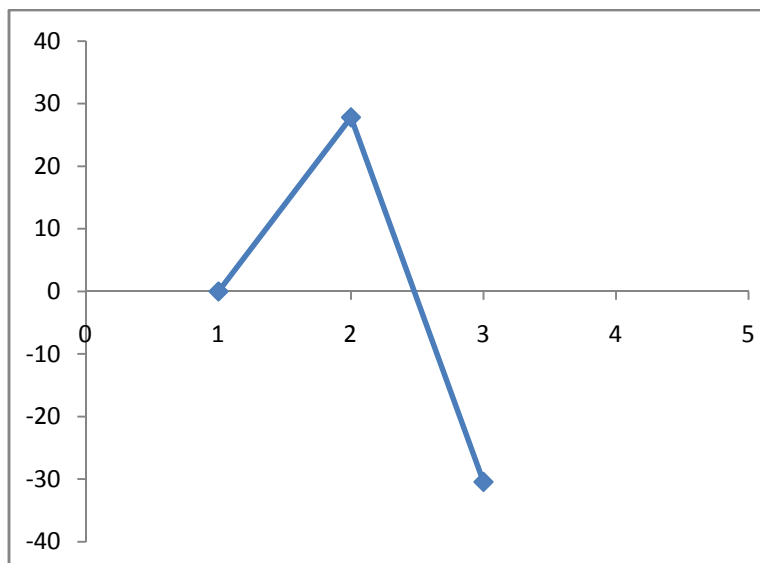
# Annexe



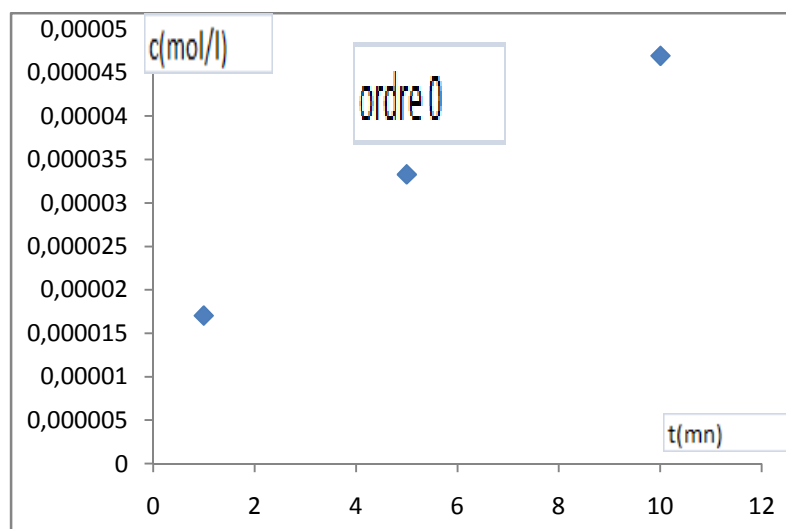


**Figure 1 :** Spectre IR du C2.

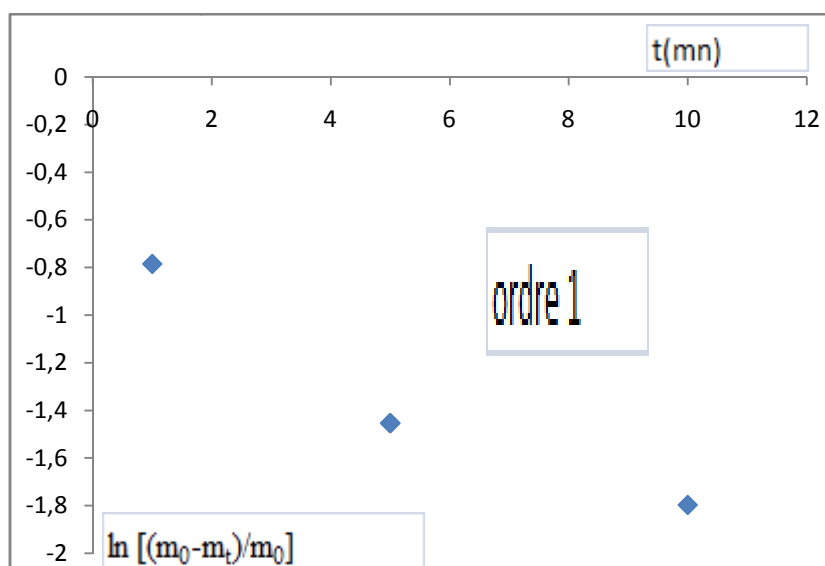
**Disque 1 :**



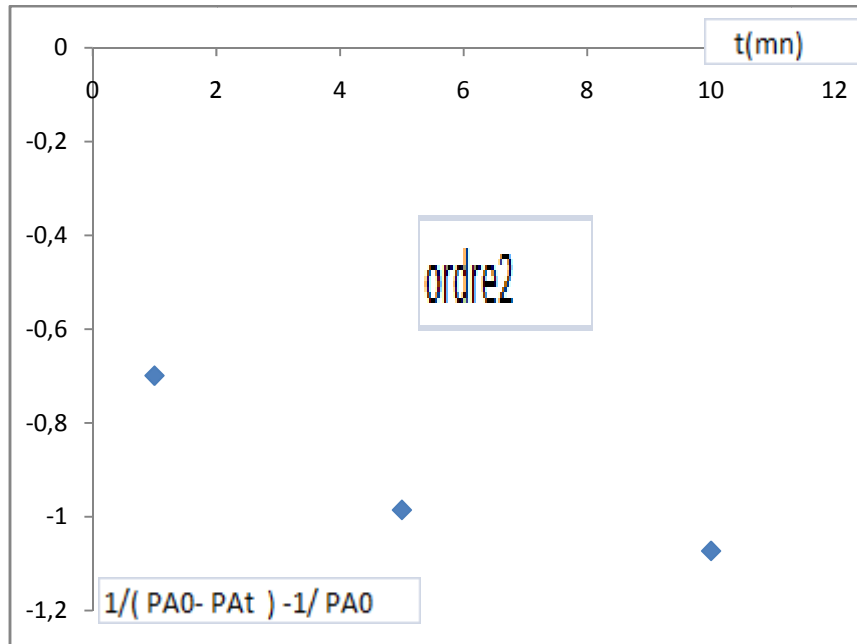
**Figure 2:** % liq absorbé par le disque 1 en fonction du temps



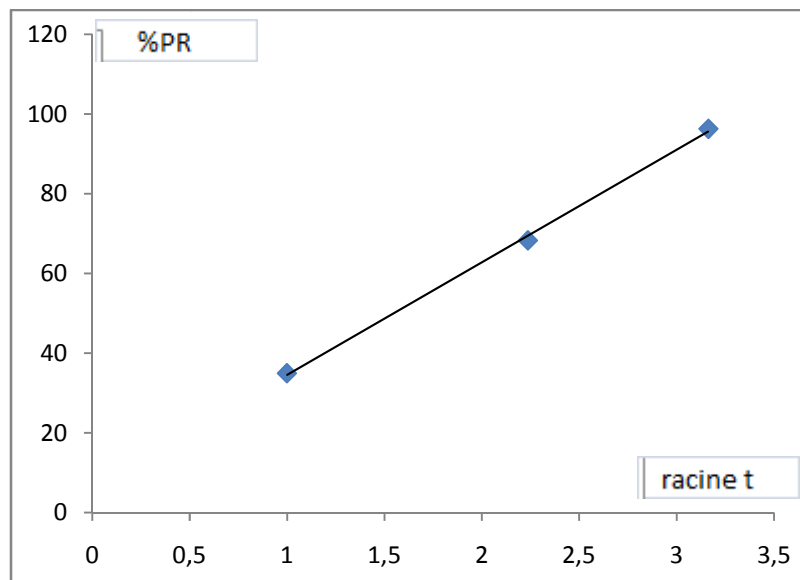
**Figure 3** : Concentration de PR libérée en fonction du temps (D1).



**Figure 4** :  $\ln [(m_0 - m_t)/m_0]$  en fonction du temps(D1).

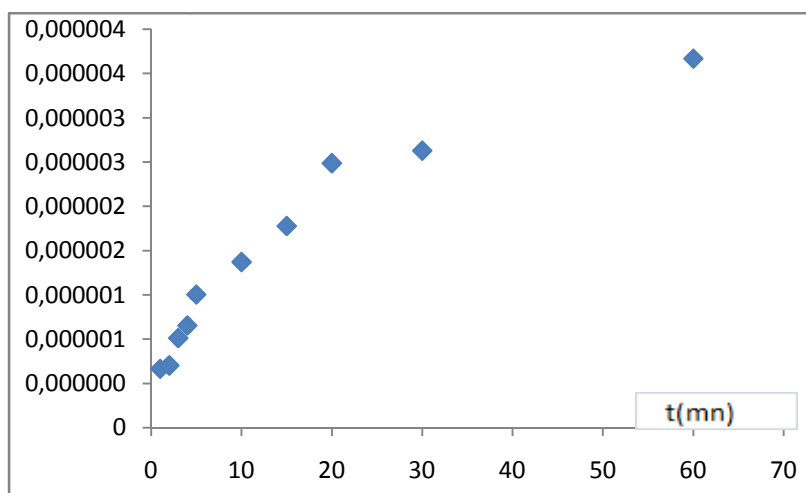


**Figure 5 :**  $1/(PA_0 - PA_t) - 1/PA_0$  en fonction du temps (D1).

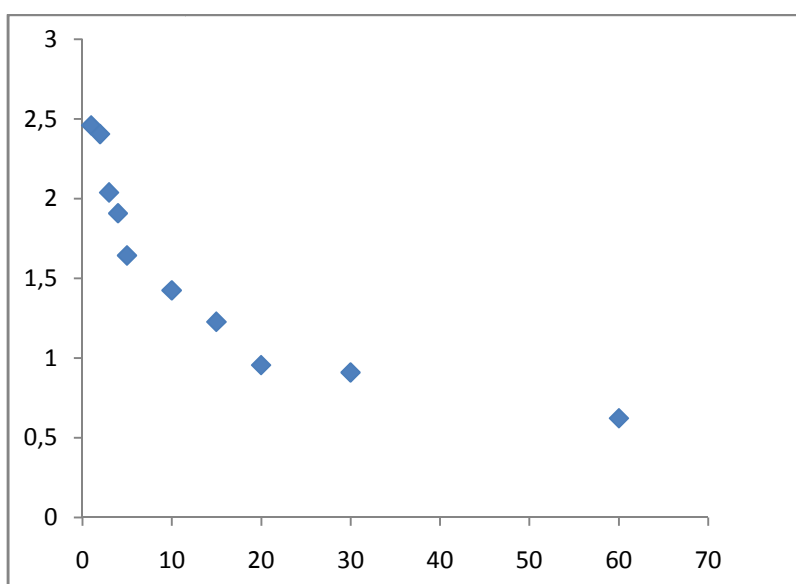


**Figure 6 :** %PR libérée en fonction de la racine carrée du temps (D1).

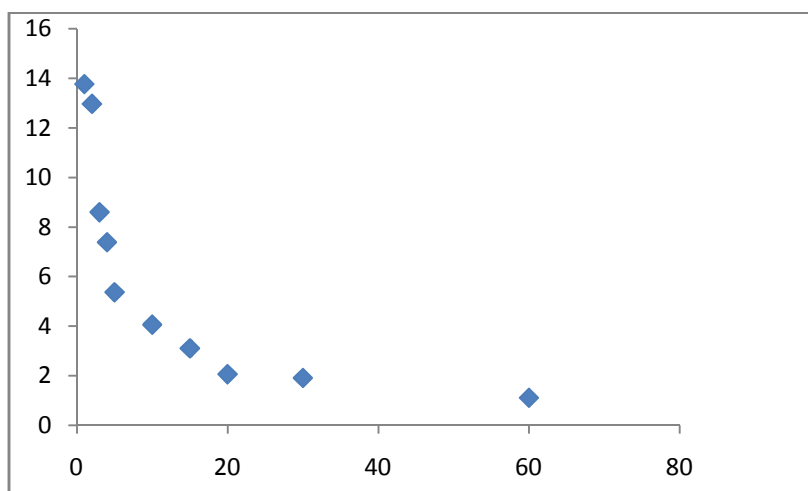
**Disque7 :**



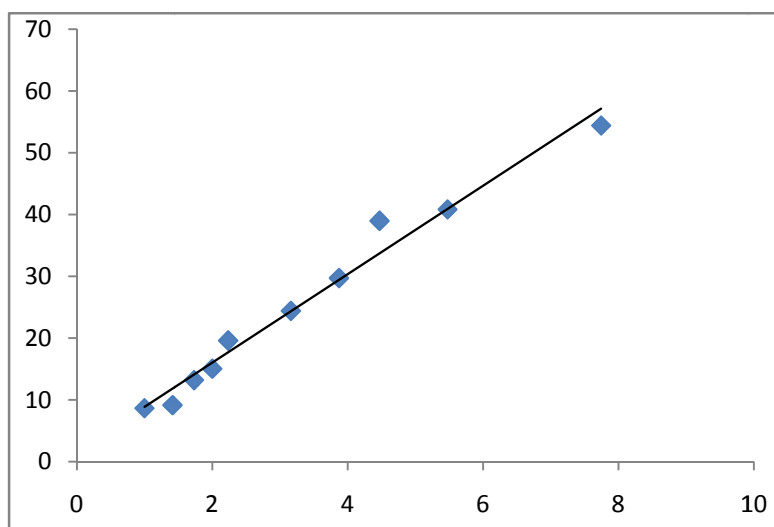
**Figure 7 :** Concentration de PR libérée en fonction du temps (D7).



**Figure 8:**  $\ln [(m_0 - m_t)/m_0]$  en fonction du temps(D7).

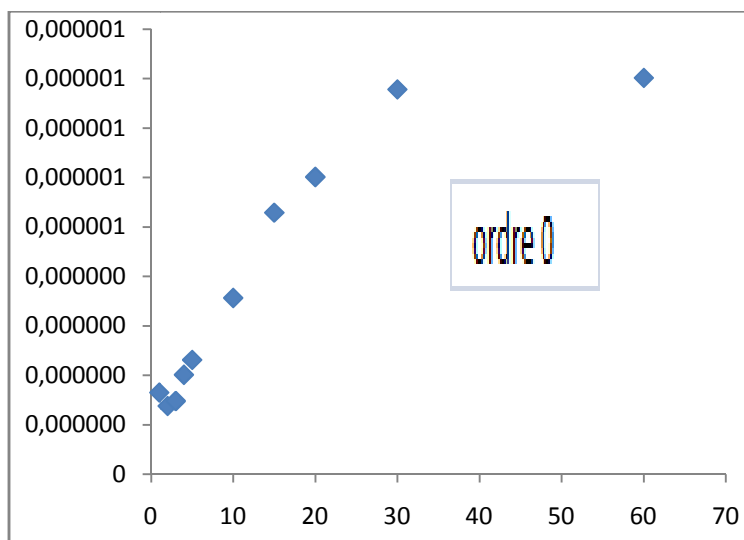


**Figure 9 :**  $1/(P_{a0} - P_{a_t}) - 1/P_{a0}$  en fonction du temps (D7).

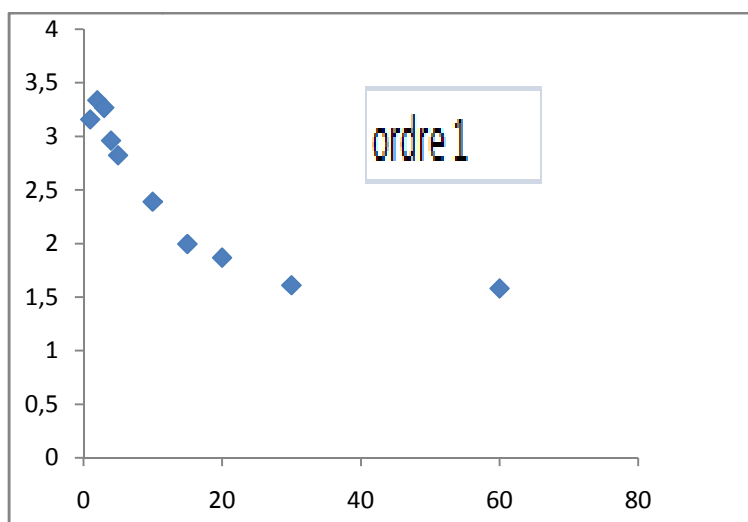


**Figure 10:** %PR libérée en fonction de la racine carrée du temps (D7).

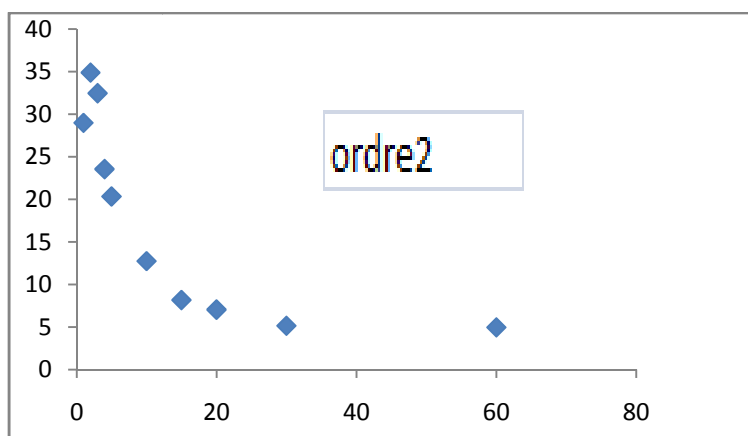
## Disque8 :



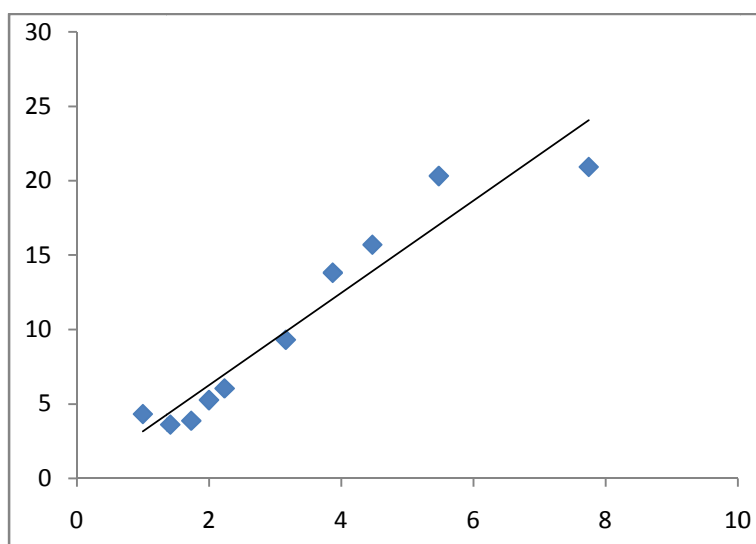
**Figure 11 :** Concentration de PR libérée en fonction du temps (D8).



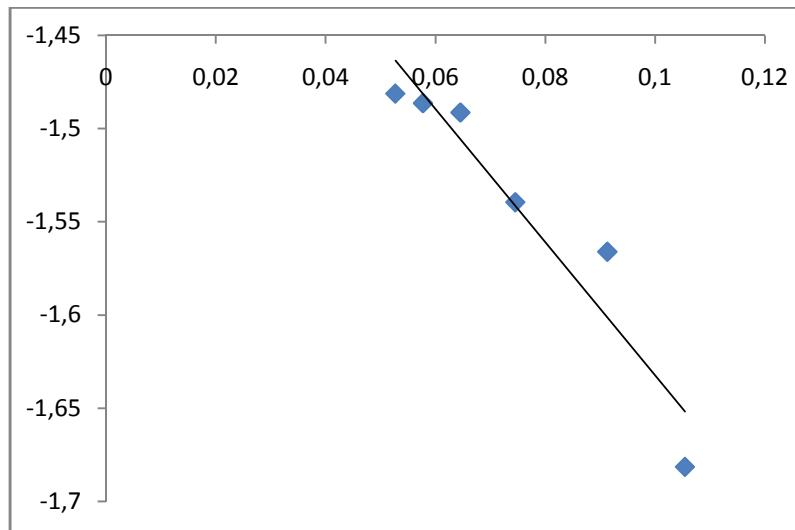
**Figure 12:**  $\ln [(m_0 - m_t)/m_0]$  en fonction du temps (D8).



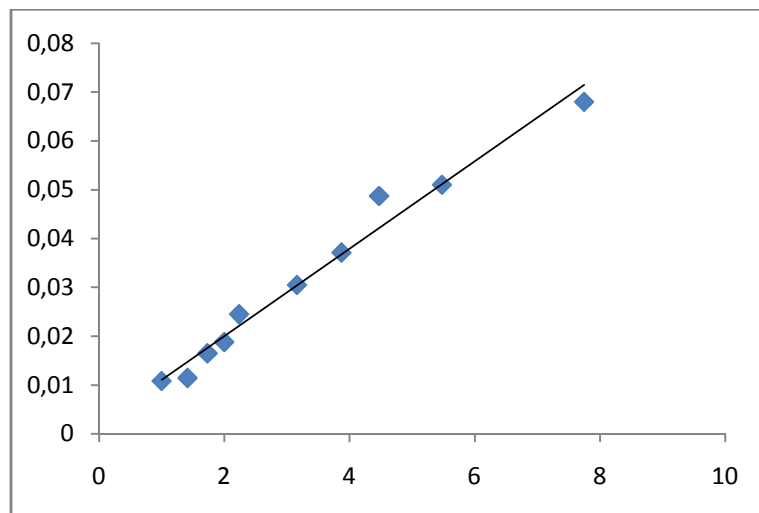
**Figure 13 :**  $1/(P_{a0} - P_{at}) - 1/P_{a0}$  en fonction du temps (D8).



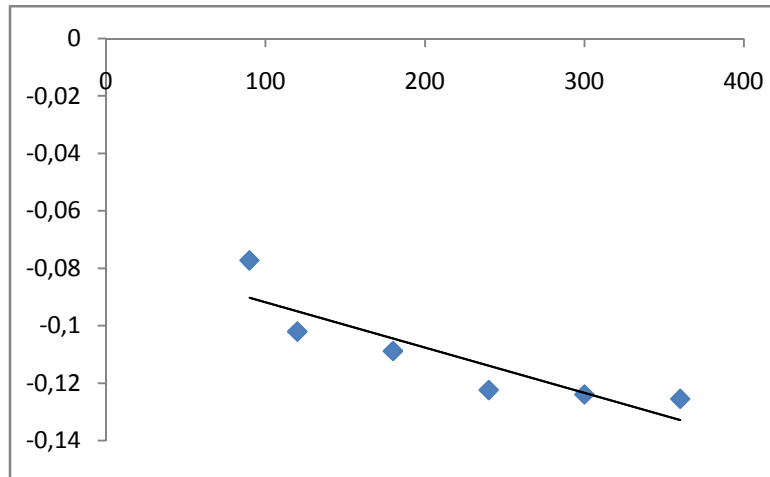
**Figure 14 :** %PR libérée en fonction de la racine carrée du temps (D8)

Calcul de  $m_\infty$  :

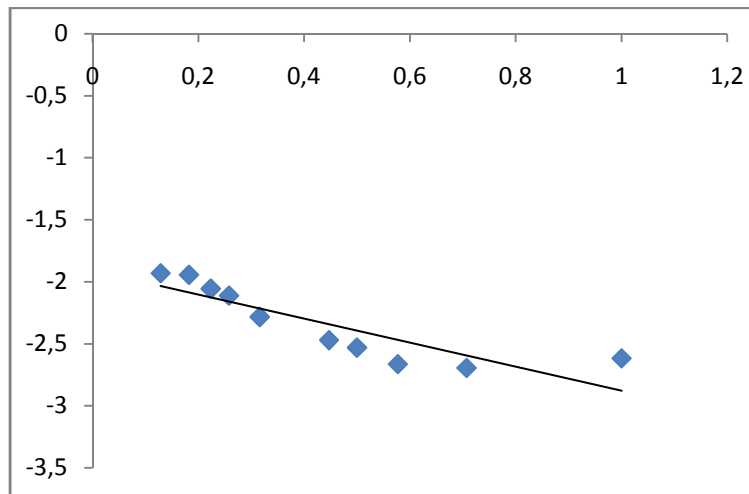
**Figure 14** :  $\log(m_t/m_i)=f(1/t)$  du PR libéré par la forme galénique D7.



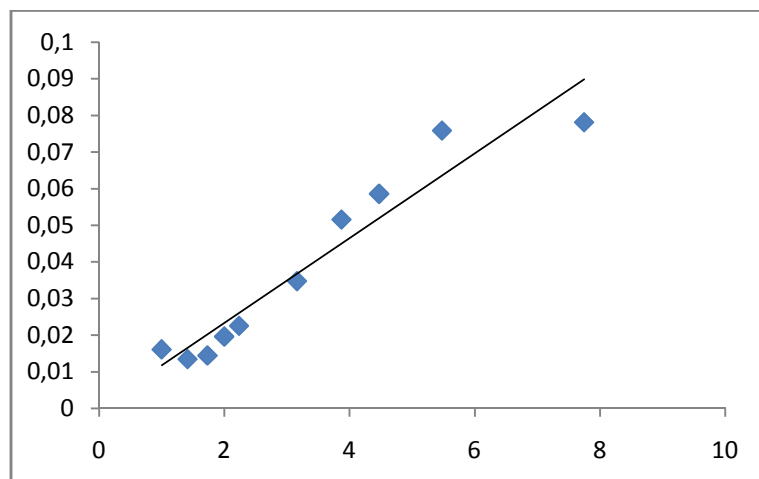
**Figure15** :  $m_t/m_\infty$  du PR  $=f(t^{1/2})$  pour la forme galénique D7,  $T^\circ 37^\circ\text{C}$ .



**Figure 16:**  $\ln [1 - (m_t/m_\infty)]_{PR} = f(t)$  de D7 dans  $\text{pH}=7,3$   $T^\circ=37^\circ\text{C}$

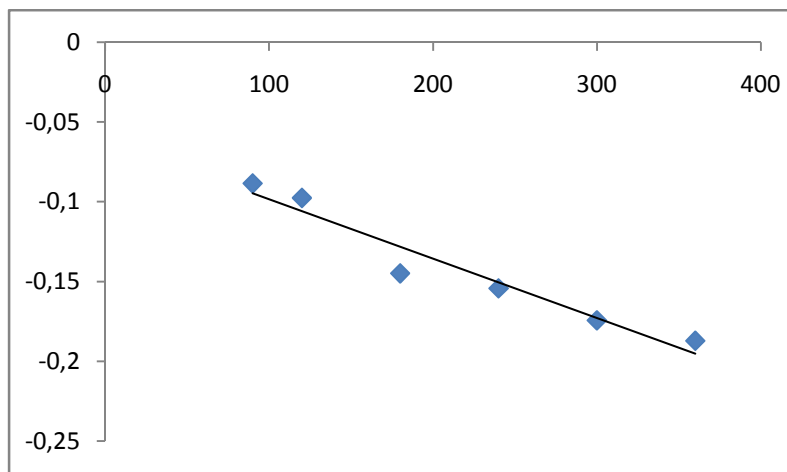


**Figure 17:**  $\log(m_t/m_i) = f(1/t)$  du PR libéré par la forme galénique D8.



**Figure 18:**  $m_t/m_\infty$  du PR  $= f(t^{1/2})$  pour la forme galénique D8,  $T^\circ=37^\circ\text{C}$ .





**Figure 19:**  $\text{Ln} [1-(m_t/m_\infty)]_{PR} = f(t)$  de D8 dans  $\text{pH}=7,3 T^\circ= 37^\circ\text{C}$

*Références  
Bibliographiques*

## Références bibliographiques :

- [1]: A.A. Deshpande, C.T. Rhodes, N.H. Shah, A.W. Malick., Drug Dev. Ind. Pharm., **1996**, 22,531-539.
- [2]: K.S. Soppimath, A.R. Kulkarni, W.E. Rudzinski, T.M. Aminabhavi, Drug Metabolism Review., **2001**, 33, 149-160.
- [3]: J. Lazarus et J. Cooper, Pharm. Pharmacol., **1959**, 11(5), 257-290.
- [4]: W.H. Helfand et D.L. Cowen, Pharmacy in History., **1983**, 25(1), 3-18.
- [5]: A. Le HIR, J.-C. Chaumeil, D. Brossard, "Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments", MASSON: PARIS, **2009**, p. 275.
- [6]: J.A. Uchizono, "Design of Controlled Release Drug Delivery Systems", McGraw Hill, **2006**, p. 1.
- [7]: Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Development, Evaluation and Application of In Vitro/ In Vivo Correlation, **1997**, U.S. Depart of Health and Human Services, FDA, CDER.
- [8]: V.H. Li, J.R. Robinson, V.H. Lee, Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 1987, 3-61.
- [9]: Pharmacopée Européenne, 6ème édition, DEQM, Conseil de l'Europe (Strasbourg), Editor. **2010**.
- [10]: N. Rouge, P. Buri, E. Doelker, "Int. J. Pharm", **1996**, 136, 117-139.
- [11]: S. Venkatraman, N. Davar, A. Chester, L. Kleiner, "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York., **2000**, 431-463.
- [12]: G.W. Jantzen, J.R. Robinson, "Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker", NewYork., **2002**,501-528.
- [13]: P. Buri, J. Suisse de Pharm., **1976**, 114, 405-411.
- [14]: M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, C. Buseti, F. Giordano, A. Gazzaniga, J. Control. Release., **2001**, 73, 103-110.
- [15]: M.E. Sangalli, A. Maroni, A. Foppoli, L. Zema, F. Giordano, A. Gazzaniga, Eur. J. Pharm. Sci., **2004**,22, 469-476.
- [16]: <http://www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm> **CAPP-INFO-N° 36**, Sept. 2005 ou <http://www.hug-ge.ch/QuickPlace/pharmacoclin/Main.nsf/>.
- [17]: P. BURI, Introduction des formes pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologiques, Biopharmaceutiques et Médicaux, TEC & DOC Lavoisier: Paris., **1985**, p. 3.

- [18]: Yie. Chien, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3Th Edition. p. 1082.
- [19]: J. Siepmann, and F. Siepmann, Time-Controlled Drug Delivery Systems, Modern Pharmaceutics. p. 1.
- [20]: N. G. DAS and S.K, *Pharmtech*, **2003**. p. 10.
- [21]: S. Segot-Chicq, E. Teillaud, and N. A. Peppas, "Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et Applications", *S. T. P. PHARMA.*, **1985**. p. 25.
- [22]: A. Villiers. 1891. "Chimie organique: sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique". C.R. Acad. Sci. 112:536.
- [23]: D. Duchêne, , B. Debruyères, , A. Brétilon, 1984. Les cyclodextrines. Nature, Origine et intérêts en pharmacie galénique. Labo. Pharma.-Prob. Tech 32:842-850.
- [24]: T. Loftsson, "Drug Stability" , (1995) 22–33.
- [25]: R. Rajewski, V. Stella, *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1142–1169.
- [26]: J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 1825-1845.
- [27]: J. Szejtli, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743-1753.
- [28]: J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1825.
- [29]: M. Taghvaei, G. Stewart, *Anal. Chem.* 63 (1991) 1902-1904.
- [30]: A. Chatjigakis, C. Donzé, A. Coleman, *Anal. Chem.* 64 (1992) 1632-1634.
- [31]: T. Loftsson, M.E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.* 2010. 62(11), 1607–1621.
- [32]: L. Alonso, P. Cuesta, J. Fontecha, M. Juarez, S.E. Gilliland, *J. Dairy Sci.* 2009. 92(3), 863–869.
- [33]: H.J. Buschmann, E.Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* 2002.53(3), 185–191.
- [34]: Szejtli, *J. Chem. Rev.* 98, 1998, 1743.
- [35]: T. Irie, K. Uekama, *J. Pharm. Sci.* 1997. 86(2), 147–162.
- [36]: D.W. Frank, J.E. Gray, R.N. Weaver, *J. Pathol.* 1976. 83(2), 367–382.
- [37]: L. Szente, J. Szejtli. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 1999.36(1), 17–28.
- [38]: E.M.M. Del Valle, *Process Biochem.* 2004. 39(9), 1033–1046.
- [39]: T. Loftsson, D. Duchene, *Int. J. Pharm.* 2007. 329(1-2), 1–11.
- [40]: M.E. Davis, M.E. Brewster, *Rev. Drug Discov.* 2004. 3(12), 1023–1035.
- [41]: V.J. Stella, Q. He, *Cyclodextrines.Toxicol.Pathol.* 2008. 36(1), 30–42.
- [42]: M.E. Brewster, T. Loftsson. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2007**, 59, 645.
- [43]: E.M.M. Del Valle, *Process Biochemistry*, **2004**, 39, 1033.
- [44] : T. Loftsson, D. Hreinsdottir, M. Masson, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007. 57(1-4), 545–552.

- [45]: LA. Miller, RL. Carrier, I. Ahmed, J Pharm Sci 2007; 96 (7): 1691-1707.
- [46]: EM. Martin Del Valle, Process Biochem 2004; 39 (9): 1033-1046.
- [47]: HM. Patel, BN. Suhagia, SA. Shah, IS. Rathod, VK. Parmar, Acta Pharm 2007; 57 (3): 351-359.
- [48]: CM. Fernandes, FJB. Veiga, Chem Pharm Bull 2002; 50 (12): 1597-1602.
- [49]: M. Cirri, C. Rangoni, F. Maestrelli, G. Corti, P. Mura, Drug Dev Ind Pharm. 2005; 31(7): 697-707.
- [50]: S. Parlati, R. Gobetto, C. Barolo, A. Arrais, R. Buscaino, C. Medana, P. Savarino. J Incl Phenom Macrocytl Chem. 2007; 57: 463-470.
- [51]: QF. Wang, XW. Fan, L. Xu, Y. Yao, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2007; 32(3): 218-221.
- [52]: T. Loftsson, BJ. Ólafsdóttir, H. Fridriksdóttir, S. Jónsdóttir, Eur J Pharm Sci 1993; 1(2): 95-101.
- [53]: HG. Choi, BJ. Lee, JH. Han, MK. Lee, KM. Park, CS. Yong, JD. Rhee, YB. Kim, CK. Kim, Drug Dev Ind Pharm, 2001, 27(8): 857-862.
- [54]: MJ.Arias, JR.Moyano, P.Mun˜oz, JM.Gine´s, A.Justo, F.Giordano, Drug Dev Ind Pharm 2000; 26: 253-259.
- [55]: RO III.Williams, V.Mahaguna, M.Sriwongjanya, Eur J Pharm Biopharm 1998; 46(3): 355-360.
- [56]: PO. Osadebe, LE. Onugwu, AA.Attama, Scientific Res Essay 2008; 3(3): 086-093.
- [57]: P. Pirson, A. Bribosia, C. Martin, A.Tadino, (2003) Chimie 6è. Sciences générales. 264 p. De Boeck éducation secondaire.
- [58]: Pharmacopée Européenne ;sixième édition ; tome 1 ,01-2008.
- [59]: M.Talbert, G.Willoquet. Et R.Gervais, 2009. Pharmaco clinique, Wolters Kluwer France. P 641, 648,655.
- [60]: A. Andremont, Antibiogramme : données générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance. 1993. Rev. Prat, Paris, 43, 19, pp. 2545-2547.
- [61]: S-A. Mbengue. Th. Pharm, Dakar, 1997, 73.
- [62]: A-M. Oleye. Forum médical, Dakar (1996). 9 . 2-5.
- [63]: O. Oiallo, Pharm, Dakar, (1993), 60.
- [64]: D. Silvy Laporte, Mixtes dans L'étude de La variabilité Pharmacodynamique Des médicaments Antithrombotiques . 2005, 56.
- [65]: Graham, L.Patrick, Paul Depovere ; chimie pharmaceutique ;boeck ; 2 ème édition.

- [66]: L. Shargel, S.Wu-Pong, Yu, A.B.C. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th edition. États-Unis, McGraw-Hill Medical, 2004.
- [67]: E.L. Miller, The penicillins: a review and update. Midwifery and Women's Health. (2002). 47, 426-434.
- [68]: R. Roy Camille ; Atlas de chirurgie orthopédique ; Masson, TOME I, 1989.
- [69]: M. Moulin, A. Coquerel; Pharmacologie (connaissances et pratique), Masson ; 2ème édition 2002.
- [70]: Bulletin d'information pharmacothérapeutique, Burkina Faso, Volume10-n°32, juin 2007.
- [71]: M. Smalla, K., FEMS Microbiology Ecology, 2007, 62, 290-302.
- [72]: C. Avendano, introduccion une la Quimica Farmacética, McGraw Hill Interamericana, Madrid, 1993.
- [73]: H. Schmit, Eléments de pharmacologie, 1957, Flammarion, Paris.
- [74]: L. Iecron, chiox d'un anesthésique local dans l'anesthésie locorégionale, Arnette, Paris, 1990.
- [75]: P. Gauthier-Lafaye, Anesthésie locorégionale et traitement de la douleur, Masson, Paris, 2009.
- [76]: R. Norbert et T. Holger, Atlas de poche d'anesthésie, 2003, Flammarion, Paris.
- [77]: S. Kamran et S. Jean-Michel, Anesthésie et de Réanimation, 01/2014 (4ème édition), chap.13.
- [78]: M. Jäger, D. Bauer, M. Gleditzsch, G. Rabbow, DaMocles SS 2011, (1-3).
- [79]: S. Babic ,A J M. Horvat ,D M. Pavlovic , M. Kastelan-Macan , Trends in Analytical Chemistry, 2007; 26; 11; 1043-1061.
- [80]: N. Li, J. Duan, H. Chen, G. Cheng, TALANTA, 2003,59 493-499.
- [81]: T. Higuchi, K.A. Connors, Anal. Chem. Instrum. 4, 1965, 117.
- [82]: J. Crank, «The Mathematics of Diffusion»1975, Clarendon, Oxford, 2<sup>nd</sup>. Chap.6; 85-92
- [83]: S. Segot-Chiq , E. Teillaud , Peppas NA, S. T. P. Pharma1985, 1, 25-36

*Préparation et caractérisation des complexes "B-cyclodextrine- principes actifs". Étude de la libération de ces principes actifs à partir de différentes formes galéniques*

**ملخص:** إن العمل في هذه الأطروحة يتعلق بالدراسة الحركية لإطلاق البروكايين في وسط غير متجانس عند  $T = 37^{\circ}C$  و  $pH = 7.3$ . لهذا الغرض ، تم إقران البروكايين في  $\beta$ -سكلوديكسترين ثم بعد ذلك إعداد جرعات "القرص".

تتميز المجمعات المعدة بالأشعة تحت الحمراء ، MEB،RMN وDRX. إن التطبيق على نتائجنا للحلول التحليلية التي اقترحها Crank للانتشار يدل على أن إطلاق المكونات الفعالة (PR) ينظمه الانتشار ويمكن حساب ثابت المعدل في كل حالة. هذه النتائج تشير إلى وجود تأثير تأخير كبير للنماذج التي تم اختبارها.

**Résumé :** Le travail faisant l'objet de ce mémoire concerne l'étude cinétique de la libération de la procaine en milieu hétérogène à  $pH = 7,3$  et  $T = 37^{\circ}C$ . Pour cela on a réalisé la complexation de la procaine dans les  $\beta$ -cyclodextrines puis préparé des formes galéniques "disque".

Les complexes préparés ont été caractérisés par IR, RMN, MEB et DRX.

L'application à nos résultats des solutions analytiques proposées par Crank pour la diffusion démontre que la libération de principe actif (PR) est réglée par la diffusion et les constantes de vitesse ont pu être calculées dans chaque cas.

Ces résultats laissent envisager un effet retard conséquent pour les formes testées.

**Abstract:** The aim of this work is the study of the release of Procaine in heterogeneous medium at  $pH = 7.7$  and  $T = 37^{\circ}C$ . For this purpose, the procaine was complexed in  $\beta$ -cyclodextrines and then prepared "disk" dosage forms.

The prepared complexes were characterized by IR, NMR, SEM and XRD

The modelisation of our results with Crank's equations demonstrates that the release of active agent is controlled by the diffusion and the rate constant could be calculated in each case.

This study considers a delay effect for tested forms.

**Mots clés :** Complexation-  $\beta$ -cyclodextrine -Procaine- Forme galénique- Loi de Fick

Par : **Feddane Zineb & Djillali Houria**

*Département de Chimie*

*Faculté des sciences de la Matière*

*Université Ibn Khaldoun*

*- Tiaret -,*

