

**République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de  
l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ibn Khaldoun – TIARET**



**Faculté des Sciences de la Matière  
Département de chimie**

**Mémoire**

**Présenté par :**

**Mr : AOUS MOHAMED**

**Pour obtenir le diplôme de**

**Master**

**Filière : Chimie**

**Spécialité: chimie des polymères**

**Thème :**

*Synthèse des dérivés du paracétamol et étude de leur libération à travers  
une membrane polymérique*

**Soutenu le : 20 juin 2017**

**Devant le jury:**

■	Mr	M. Debdab	MCA	Président
■	Mr	K. Djakhdane	MCB	Examineur
■	M <sup>elle</sup>	C. Benhaoua	MCB	Encadreur
■	Mr	B. Ouarab	MAB	Co-Encadreur

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016/2017**

## *Dédicace*

Je cherche au fond de moi...

La réponse que je crois.

La source de ma joie : **mes parents**

Qu'il n'y a aucune dédicace n'exprimera assez  
fort la profondeur de l'amour que j'ai par  
Eux et ma reconnaissance pour leur  
sacrifice et leurs patiences.

A mes frères, à mes sœurs qui m'ont  
aidé beaucoup pendant mon  
parcours.

A toute ma grande famille  
A mes professeurs sans exception surtout  
mon encadreur M<sup>elle</sup> Benhaoua.

A tous ceux qui me connaissent de près et de  
loin, je dédie ce modeste travail.

*Mohamed Aous*



# Remerciements

*Avant tout, je remercie ALLAH le tout puissant qui m'a donné le courage ; la volonté et la patience pour mener à bien ce travail.*

*Je tiens à remercier sincèrement Melle C. Benhaoua, pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour son soutien et ses encouragements, pour la confiance qu'elle m'a témoigné, la rigueur scientifique qu'elle a su m'inculquer et son aide qui ont permis de concrétiser mes efforts.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Mr B. Ouarab pour toute l'aide qui m'a apporté avec beaucoup de patience et indulgence.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Mr M. Debdab de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de mémoire.*

*Je remercie Monsieur K. Djakhdane pour avoir accepté de prendre part à ce jury en tant qu'examineur.*

*Enfin je remercie tous les enseignants du département de chimie et tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, surtout les membres du laboratoire de chimie, trouvent ici l'expression de mes gratitude.*

*J'adresse mes sincères remerciements à tous mes proches et amis. Merci à tous et à toutes.*

# Sommaire

I. Introduction générale .....	1
<b>CHAPITRE I      RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
I. INTRODUCTION .....	3
II. HISTORIQUE .....	3
III. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL.....	4
III.1. Définition : .....	4
III.2. Les propriétés du paracétamol : .....	4
III.3. Pharmacologie du paracétamol : .....	5
III.4. Evaluation de l'activité du paracétamol :.....	5
III.4. 1. Indications :.....	5
III.4. 2. Posologies : .....	5
III.4. 3. Effets secondaires :.....	5
III.4. Contre-indications :.....	5
III.5. Métabolisme : .....	6
III.6. Etude de la toxicité aiguë du paracétamol : .....	6
III.7. Pouvoir cancérogène .....	6
IV. OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL : .....	6
V. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES THIAZOLIDINONES : .....	7
V.1. Définition :.....	7
V.2. Les activités biologiques des thiazolidinones .....	8
V.3. Activité antidiabétique : .....	8
V.4. Activité anti-inflammatoire .....	8
V.5. Activité antivirale :.....	9
VI. RAPPEL SUR LE PRINCIPE ACTIF OU MOLECULES ACTIVE: .....	9
VI. 1. Définition du principe actif :.....	9
VI. 2. Propriétés physico-chimiques du principe actif.....	10
A. Les propriétés physiques.....	10
B. Les propriétés chimiques.....	10
VI. 3. Les paramètres biologiques du principe actif .....	10

A. Liaison aux protéines .....	10
B. Absorption.....	10
C. Métabolisme .....	10
D. Distribution .....	11
E. L'excrétion .....	11
VI. 4. Aspect physique du principe actif.....	11
VI.5. La forme galénique (forme pharmaceutique) .....	11
VII. GENERALITE SUR LA LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF .....	12
VII.1. Introduction :.....	12
VII.2. Définition :.....	12
VII.3. Les étapes de libérations des médicaments.....	13
VII 4. Les différents types de la libération.....	13
VII 4. 1. Libération contrôlée :.....	13
VII 4. 2. Libération prolongée .....	14
VII 4. 3. Libération immédiate :.....	14
VII 5. Les avantages et les inconvénients de la libération contrôlée ....	14
a- Les avantages :.....	14
b- Les inconvénients : .....	15
VII .6 Les Facteurs influençant la libération :.....	15
a- Les facteurs physiologiques : .....	15
b- Les facteurs de formulation :.....	15
c- Facteurs technologiques :.....	15
VII .7. LES MATRICES :.....	16
a- Libération par diffusion .....	16
b- La libération par gonflement .....	17
c- La libération par érosion.....	17
VIII . RAPPEL SUR LA MEMBRANE POLYMERIQUE CHOISIE .....	18
VIII .1. Introduction .....	18
VIII .2. Les bio-polymères .....	18
VIII.3. La biodégradation.....	18
VIII.4. Les polymères biodégradables .....	19
VIII.4.1. Les polymères naturels .....	19
VIII.4.2. Les polyesters... ..	20

VIII.4.3. Les polyesteramides (PEA).....	20
IX. LE PHBV .....	20
IX. 1. Les propriétés de notre PHBV .....	21
IX. 2. Les applications du PHBV .....	21
IX. 3. La libération par le PHBV .....	21
X . CONCLUSION : .....	22

## **CHAPITRE II            PARTIE EXPERIMENTALE**

I. INTRODUCTION : .....	23
II.LA STRUCTURE DU PHBV.....	23
III. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DE NOS MOLECULES CIBLES : .....	23
IV. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES : .....	24
IV. 1. Introduction.....	24
IV. 2. Synthèse du composé 5 .....	24
IV. 3. Synthèse du composé 4 .....	25
IV. 4. Synthèse du composé 3 .....	27
IV. 5. Synthèse du composé 6.....	28
IV. 6. Synthèse du composé 7.....	29
V. MECANISMES REACTIONNEL .....	30
VI. LA CARACTERISTIQUE DE NOS PRODUITS.....	30
a - composé 3.....	30
b-Composé 4.....	31
c- Composé 5.....	31
d- Composé 6.....	31
e- Composé 7.....	32
VII. ETUDE DE LA LIBERATION DE LA MOLECULE ACTIVE.....	32
VII.1. La molécule active.....	33
a- Produits utilisés.....	33
b- Préparation des formes galéniques.....	33
VII.2. Spectre UV-visible de 2-hydrazino-n-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide (composé 4) .....	34

VII.3. Etude de la libération du composé 4.....	34
VII.3. 1. Préparation de la solution mère à (10 <sup>-2</sup> mol/l) : (solution1).....	34
VII.3. 3. Droite d'étalonnage .....	35
VIII. MODE OPERATOIRE DE LA LIBERATION .....	36
VIII. 1. La cinétique de la libération .....	36
IX. La molécule active: paracetamol.....	37

### **CHAPITRE III**

### **LES RESULTATS**

I. INTRODUCTION.....	38
II. LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU COMPOSE 4.....	38
<b>a-</b> Effet de la composition .....	39
<b>b-</b> Effet du liquide absorbé .....	39
II.1. Les ordres cinétiques.....	39
II.2. L'équation Higuchi.....	41
II.2. 1. Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi.....	41
III. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	42
IV. Méthode microbiologique utilisée .....	43
V. CONCLUSION.....	46
Conclusion générale.....	47

## Liste des figures

Figure 01 : Le paracétamol..... 1

Figure 02 : L'aminothiazolidinone ..... 2

### CHAPITRE I RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Figure.I. 03 : Le paracétamol ..... 4

Figure.I.04 : La synthèse du paracétamol ..... 4

Figure.I.05 : Stratégie synthèse de thiazolidinone ..... 6

Figure.I.06 : vitamine B1 et de la pénicilline..... 7

Figure.I.07 : La structure de thiazolidinone ..... 7

Figure.I.08 : Composé à activité antidiabétique..... 8

Figure.I.09 : Composé à activité anti-inflammatoire ..... 8

Figure.I.10 : Exemple de composé antiviral ..... 9

Figure.I.11 : Les trois principales présentations physiques de forme galénique.  
..... 11

Figure.I.12 : les étapes de libération des médicaments..... 13

Figure.I.13 : courbe des différents types de libération..... 14

Figure.I.14 : Libération par diffusion..... 16

Figure.I.15 : la libération d'un principe actif à gonflement ..... 17

Figure.I.16 : la libération d'un principe actif par érosion ..... 17

Figure.I.17: L'évolution de la production des polymères biodégradable. ... 19

Figure.I.18 : Les structures de l'amidon ..... 19

Figure.I.19 : La structure du PHBV ..... 20

Figure.I.20 : La structure du PBAT..... 20

Figure.I.21 : l'aspect du PHBV ENMAT Y 1000P..... 21

### CHAPITRE II PARTIE EXPERIMENTALE

Figure. II.01: La structure du PHBV..... 23

Figure.II .02 : Schéma rétro synthétique de notre molécule cible..... 23

Figure.II .03 : Synthèse de la thiazolidinone..... 24

Figure.II .04 : Montage utilisé..... 24

FigureII.05:N-(4-Hydroxy-phenyl)-2-[N'-(4-oxo-4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-hydrazino]-acetamide..... 25

Figure.II.06 : Synthèse de composé 4..... 25



Figure.II.07 : Montage utilisé.....	26
Figure.II.08: 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide.....	26
Figure.II.09: Synthèse du composé 3.....	27
Figure.II.10 : Montage utilisé.....	27
Figure.II.11: 2-Chloro-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide sou forme poudre	28
Figure.II.12: synthèse de du composé 6.....	28
Figure.II.13 : N-(4-Hydroxy-phenyl)-benzamide .....	28
Figure.II.14 : Synthèse du composé 7 .....	29
Figure.II.15: 2-bromo-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide .....	29
Figure.II.16: Mecanismes reactionnel .....	30
Figure.II.17 : Le composé 3 .....	30
Figure.II.18: Le composé 4.....	31
Figure.II.19: Le composé 5 .....	31
Figure.II.20: Le composé 6. ....	31
Figure.II.21 : le composé 7.....	32
Figure.II.22 : Le composé 4.....	32
Figure.II.23 : Les 3 disques préparés (compose 4 + PHBV).....	33
Figure.II.24: Spectre 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide Dans éthanol...	34
Figure.II.25 : Courbe d'étalonnage du composé 4.....	35
Figure.II.26 : Montage de la libération.....	36

### CHAPITRE III

### LES RESULTATS

Figure.III.01: %PA Libéré des 3 disques 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide en fonction du temps (éthanol).....	38
Figure.III.02: Masse libéré (mt) des 3 disques.....	39
Figure.III.03: Ln [(mi- mt)/ mi] des 3 disques.....	40
Figure.III.04: [1/ (mi- mt) -1/ mi] des 3 disques.....	40
Figure.III.05 : %PA Libéré des 3 disques 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide en fonction du la racine de temps (éthanol).....	41
Figure.III.06: Représentation graphique du brust effect et du larg time délai de libération.....	43
Figure.III.07: Préparation des bactéries jeunes.....	43
Figure.III.08: ensemence les suspensions bactériennes.....	44
Figure.III.09: résultats .....	44

# LISTE DES TABLEAUX

## **CHAPITRE II            PARTIE EXPERIMENTALE**

Tableau.II .01: Les caractéristiques de composé 5 .....	25
Tableau.II .02 : Les caractéristiques du produit 4.....	26
Tableau.II .03 : Les caractéristiques du composé 3 .....	27
Tableau.II .04 : Les caractéristiques du composé 6 .....	28
Tableau.II .05 : Les caractéristiques du composé 7 .....	29
Tableau.II .06 : Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour le compose 4/PHBV .....	33
Tableau.II .07: Préparation des solutions diluées.....	34
Tableau.II .08 : Les valeurs de $\lambda$ max et $\epsilon$ du composé 4. ....	35

## **CHAPITRE III            LES RESULTATS**

Tableau.III .01 : Les résultats de la libération 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy- phenyl)-acetamide. ....	38
Tableau.III .02 : Les résultats obtenus selon l'équation d'Higuchi. ....	41
Tableau.III .03: Les résultats obtenus de teste biologique.....	45

## La liste des symboles et abréviations

<b>D.O</b>	→	Densité optique
<b>F.g</b>	→	Forme galénique
<b>M.A</b>	→	Molécule active
<b>DCI</b>	→	Dénomination commune internationale
<b>PHBV</b>	→	Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)
<b>C<sub>d</sub></b>	→	Concentration diluée
<b>C<sub>p</sub></b>	→	Concentration prélevée
<b>m<sub>t</sub></b>	→	Masse de la molécule active libéré à l'instant (t)
<b>m<sub>i</sub></b>	→	Masse initial du disque
<b>m<sub>d</sub></b>	→	Masse de disque
<b>m<sub>PHBV</sub></b>	→	Masse de Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)
<b>V<sub>d</sub></b>	→	Volume de distribution
<b>V<sub>p</sub></b>	→	Volume prélevé en ml
<b>C<sub>d</sub></b>	→	Concentration du liquide après dilution
<b>V<sub>f</sub></b>	→	Volume de libération
<b>ε</b>	→	Coefficient d'absorption
<b>R<sup>2</sup></b>	→	Coefficient de corrélation
<b>Q<sub>t</sub></b>	→	Quantité de médicament libéré au temps (t)
<b>K<sub>h</sub></b>	→	Constante de libération
<b>UV</b>	→	Ultraviolet
<b>IR</b>	→	Infrarouge
<b>λ<sub>max</sub></b>	→	Longueur d'onde maximale
<b>VIH</b>	→	Virus d'immunodéficience humain
<b>R<sub>dt</sub> (%)</b>	→	Rendement de réaction
<b>R<sub>f</sub></b>	→	Rapport frontal
<b>T<sub>f</sub></b>	→	Température de fusion
<b>T<sub>g</sub></b>	→	glas Température
<b>pH</b>	→	Potentiel d'hydrogène
<b>H</b>	→	Hauteur
<b>D<sub>m</sub></b>	→	Diamètre
<b>D</b>	→	Disque formé [(X% composé 4) + (Y% PHBV)]

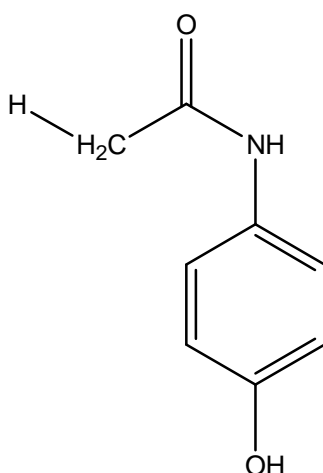
**UFC** → Unités Formant Colonie  
**IUPAC** → International Union of pure and Applied Chemistry  
**DCM** → Dichlorométhane

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

## INTRODUCTION GENERALE

Un médicament est constitué d'une molécule active qui est : le principe actif associé à un support galénique.

Le paracétamol (Figure 1) est un médicament parmi les plus consommés dans le monde. C'est un analgésique et un antipyrétique particulièrement bien toléré et possédant peu d'effets secondaires. Il est, par exemple, un des rares médicaments autorisés pour les femmes enceintes ou chez les enfants en bas âges.



**Figure. 1 :** Le paracétamol

Pour que le médicament soit efficace, il faut que le principe actif quitte le support galénique, migre, franchit toutes les barrières biologiques et enfin soit absorbé .c'est ce que nous appelons le processus de diffusion du médicament.

Ce processus correspond à la libération, dissolution et absorption du principe actif. Il faut noter qu'une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court. Mais dans la plupart des cas une telle libération ne peut se faire seul une libération du principe actif ralentie ou contrôlé est établi. Dans ce contexte, les formes de libération modifiée ont été développées, plusieurs procédés ont été utilisés, le plus couramment est l'incorporation du principe actif dans une matrice polymérique.

Donc la libération de principes actifs dans les produits formulés constitue un des enjeux majeurs des industries pharmaceutiques et cosmétiques. Le principe actif est une substance active destiné à exercer une action pharmacologique pour traiter une maladie.

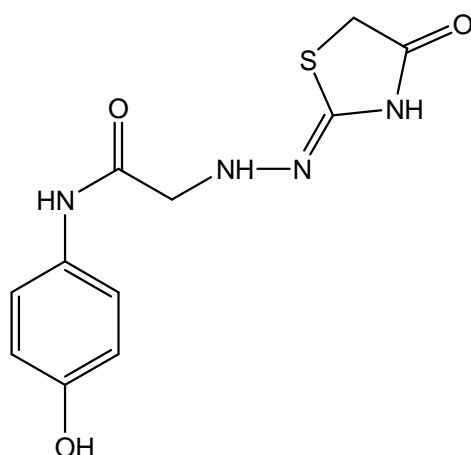
## INTRODUCTION GENERALE

Les thiazolidinones sont décrits dans la littérature comme produit antiinflammatoire,<sup>1</sup> antiviral<sup>2</sup> et antidiabétiques<sup>3</sup>

Selon la figure 1 le paracétamol possède un CH<sub>3</sub>, Nous avons pensé de combiner entre le paracétamol et la thiazolidinone en incorporant le cycle iminothiazolidinone en remplaçant le H de la figure 1.

Pour ce faire nous avons synthétisé un dérivé hydrazine du paracétamol en remplaçant le H (paracétamol) par l'hydrazine afin d'aboutir au produit -Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acétamide (figure 2).

Ensuite nous avons pensé à étudier leur libération à travers un système polymérique. qui est PHBV à différentes concentrations dans éthanol.



**Figure. 02 :** L'aminothiazolidinone.

Ce mémoire s'articule en trois chapitres.

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique sur le paracétamol et les propriétés des thiazolidinones ainsi que la libération d'un principe actif.

Dans le chapitre II, nous décrivons les différentes étapes de synthèse, l'étude de libération de ces derniers à travers le polymère PHBV ensuite nous exposerons les résultats des tests biologiques

Enfin le troisième chapitre, les résultats obtenus seront interprétés.

Nous clôturons notre travail par une conclusion.

<sup>1</sup> C. D. Barros, A. A. Amato, T. B. de Oliveira, K. B. R. Ianinni, A. L. da Silva, T. G. da Silva, E. S. Leite, M.Z. Hernandez, M. do Carmo Alves de Lima, S. L. Galdino, F. de Assis Rocha Neves, I da Rocha Pitta *Bioorg.Med. Chem.* **2010**, *18*, 3805-3811.

<sup>2</sup> Errebai Hocine, Synthèse et étude biologique de quelques dérivés de thiazolidin-4-ones. Septembre 2014 .

<sup>3</sup> R. Maccari, A. Del Corso, M. Giglio, R. Moschini, U. Mura, R. Ottana *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, ,200-203

# chapitre I



## **I. INTRODUCTION**

Le paracétamol est la substance active d'une large gamme de spécialités médicamenteuses telles que : Doliprane, Efferalgan, Expandol, Paralgan, ...etc., et est préconisé comme traitement symptomatique de la douleur et de la Fièvre.

Sa disponibilité sans ordonnance en pharmacie, ainsi que le peu ou l'absence d'effets indésirables qui lui sont associés, font de lui le médicament le plus prescrit et le plus consommé des antalgiques-antipyrétiques. Il s'agit d'une substance active de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés.

## **II. HISTORIQUE**

En 1878, Morse synthétise le paracétamol par acétylation du p-aminophénol en 4-acétamido-1-hydroxybenzène. en 1893, JOSEPH VON MERING, un médecin allemand, comparant les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine ainsi que leurs toxicités respectives, conclut que le paracétamol est beaucoup plus toxique pour le rein des malades que la phénacétine et donna la préférence à cette dernière, qui va, aux cotés de l'aspirine, jeter de l'ombre sur le paracétamol un demi-siècle durant.

En 1945, Brodie et Axelrod montrent que la phénacétine est métabolisée en paracétamol qui est en fait le principe actif. En 1950, les industries pharmaceutiques commencent à remplacer la phénacétine par le paracétamol associé à l'aspirine et à la caféine dans les pays anglo-saxons. Malgré des propriétés analgésiques et antipyrétiques connues depuis 1893, l'utilisation thérapeutique du paracétamol ne se généralisera qu'à partir des années 1960. Depuis cette date, grâce à son innocuité à dose thérapeutique et malgré son absence d'action anti-inflammatoire, sa consommation ne fait que croître. Actuellement le paracétamol entre dans la composition de plus de 60 spécialités en France et sa consommation mondiale dépasse celle de l'aspirine qui présente de nombreux effets secondaires.<sup>4</sup>

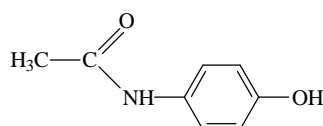
---

<sup>4</sup> Vincent Mukundabuntu , *Investigation sur l'usage abusif du paracétamol et de l'aspirine au Rwanda* ,2006.

### III. SYNTHÈSE DU PARACÉTAMOL

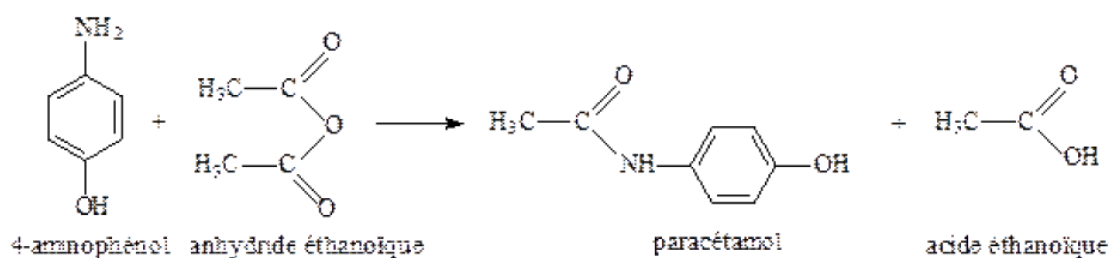
#### III.1. Définition :

Chimiquement le paracétamol vient de la contraction de **para-acetyl-aminophenol** est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acétamidobenzène c'est un médicament de formule brute << C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> >> connus sous plusieurs nominations noms commerciales : doliprane dafalgan efferalgan. (figure I.03)



**Figure. I.03 :** Le paracétamol

Le paracétamol est synthétisé au laboratoire à partir d'anhydride éthanöique, le 4-aminophénol et l'acide éthanöique en milieu aqueux. :



**Figure. I.04 :** La synthèse du paracétamol

#### III.2. Les propriétés du paracétamol :

Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Masse molaire : 151,1626

Couleur : solide blanc

Solubilité : acétone, éthanol, méthanol

Masse volumique : 1,29

Point de fusion : 174 C°

### III.3. Pharmacologie du paracétamol :

L'activité pharmacologique est diminuée ou supprimée par changement de la position des deux substituants -OH et -NH-CO-CH<sub>3</sub> sur le noyau benzénique, par estérification de la fonction phénol ou par l'introduction d'autres substituants sur le noyau. L'un des seuls dérivés intéressants, le bénomilate (Salipran) est un ester de paracétamol et de l'acide acétylsalicylique.<sup>5</sup>

### III.4. Evaluation de l'activité du paracétamol :

#### III.4. 1. Indications :

Les indications du paracétamol sont directement induites par ses deux actions pharmacologiques majeures : antipyrétique et antalgique. Le paracétamol est moins actif que l'aspirine sur les douleurs liées à un phénomène inflammatoire comme les arthrites. Le paracétamol sera préférable à l'aspirine du fait de sa meilleure tolérance et de ses faibles effets secondaires, dans les cas d'allergies à l'aspirine, de troubles gastriques, de troubles de la coagulation et lors de traitements par les anticoagulants.<sup>5</sup>

#### III.4. 2. Posologies :

Chez les adultes par voie orale, les posologies sont:

- doses usuelles : 0,5 g pour une dose de 1,0 à 1,5 g/24h ;
- doses maximales : 1,0 g pour une dose de 3,0 g/24h.

Chez les enfants de 0 à 15 ans, par voie orale ou rectale: 0,020 à 0,030 g/kg et par 24 heures à répartir en trois à cinq prises.

#### III.4. 3. Effets secondaires :

Le paracétamol peut provoquer des réactions allergiques.

#### III.4. Contre-indications :

Le paracétamol peut provoquer une insuffisance hépatique et rénale à forte dose 5 à 6,5g de paracétamol par 24 heures.

---

<sup>5</sup> S. Aissat. *Mesure de l'impact toxique du paracétamol à doses thérapeutiques chez 11 alcooliques adultes volontaires à travers le dosages des taux de quelques marqueurs hépatiques, et évaluation du danger encouru par deux présumés intoxiqués ce médicament*, UMMTO-D.E.S en biochimie;2010.

**III.5. Métabolisme :**

A doses thérapeutiques, le paracétamol est presque totalement métabolisé (95-98%) au niveau hépatique grâce à des systèmes enzymatiques.

**III.6. Etude de la toxicité aigue du paracétamol :**

La toxicité aiguë du paracétamol résulte de l'absorption d'une forte quantité en une seule prise ou en plusieurs mais à intervalles très rapproché.

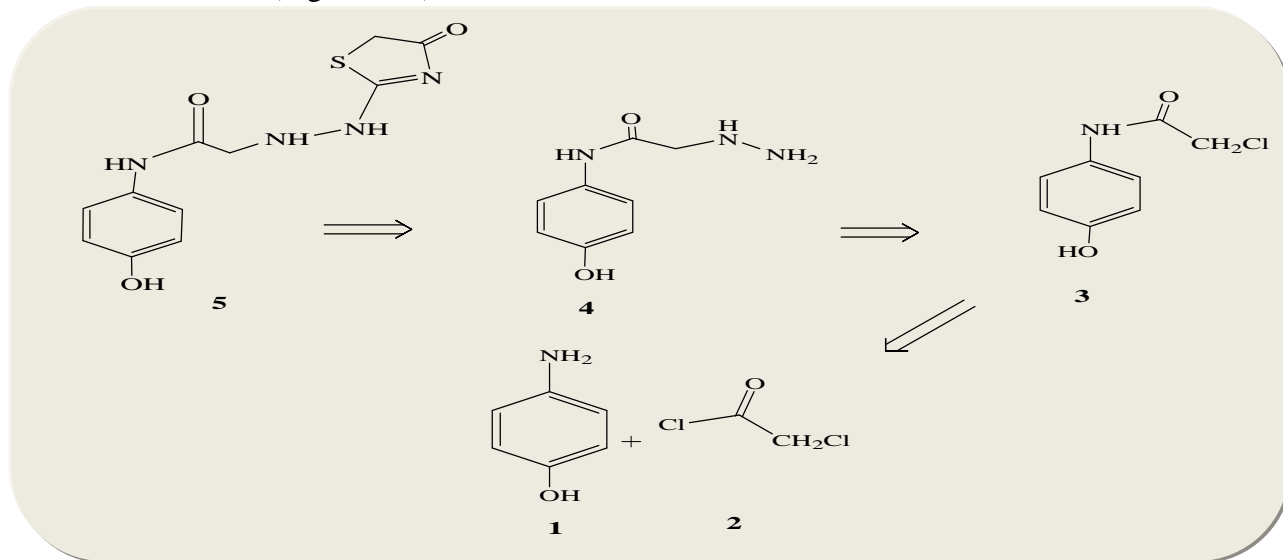
Dans la toxicité chronique, se manifestant de manière tardive, la majorité des cas enregistrés sont le plus souvent des personnes à risque (personnes alcooliques, dénutries et/ou sous certains traitements médicamenteux) et ayant consommé 5 à 6,5g de paracétamol par 24 heures et ce durant une période atteignant 6 à 8 semaines.<sup>5</sup>

**III.7. Pouvoir cancérigène**

Les expériences ont montré que le paracétamol n'a pas des effets cancérigènes ni mutagènes

**IV. OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL :**

Puisque le paracétamol est un médicament très consommé par les malades, nous nous sommes intéressé à synthétiser d'autres dérivés de ce produit. En partant du para-aminophénol comme produit de départ et arrivant jusqu'au emmino thiazolidinone (Figure I.05)

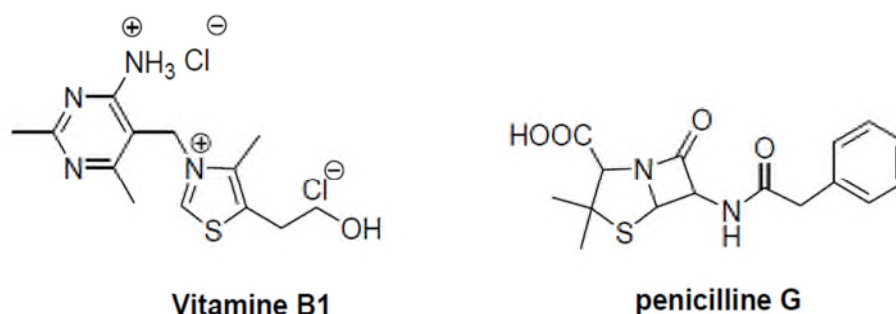


**Figure. I.05 :** Stratégie synthèse de emmino thiazolidinone

## V. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES THIAZOLIDINONES :

Au cours de ces dernières années des travaux de recherche se sont concentrés sur la synthèse des hétérocycles qui contiennent différents hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, en raison de leur importance biologique.

Un exemple de tels hétérocycles : le cycle thiazole qui est présent dans le squelette de la vitamine B1 (thiamine), de la pénicilline et aussi dans la structure de divers médicaments.<sup>6</sup>

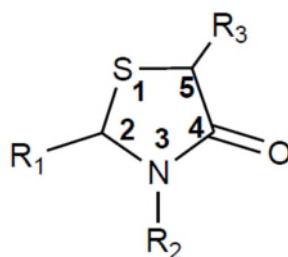


**Figure. I.06 :** vitamine B1 et de la pénicilline

Un des dérivés des thiazoles ; les thiazolidinones qui possèdent un large spectre d'application dans le domaine pharmacologie et médical.

### V.1. Définition :

La structure de base des thiazolidinones selon l'IUPAC, et constituée d'un cycle à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes, un atome de soufre en position 1 et un atome d'azote en position 3 et un groupement carbonyle en position 4.<sup>6</sup>



**Figure. I. 07 :** La structure de thiazolidinone

<sup>6</sup> A. Benmohamed *Synthèse et évaluation biologique de quelques hétérocycles soufres et azotes*, thèse de doctorat, Oran, 2015.

## V.2. Les activités biologiques des thiazolidinones

Les propriétés des thiazolidinones et leurs activités biologiques, permettent d'entrevoir des pistes de développement de nouvelles thérapies

### V.3 Activité antidiabétique :

Une première série de dérivés de glitazones (Figure I.08), a montré un fort potentiel antihyperglycémique avec un minimum d'effets indésirables.<sup>7</sup>

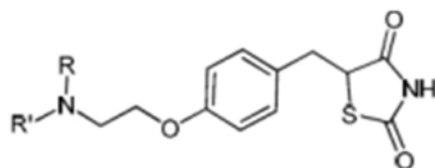


Figure. I.08 : Composé à activité antidiabétique

### V.4. Activité anti-inflammatoire

Barros *et al.* ont décrit la synthèse et l'évaluation de thiazolidinediones substituées en position 3 et 5, ayant une activité anti-inflammatoire remarquable (Figure I.09).<sup>8</sup>

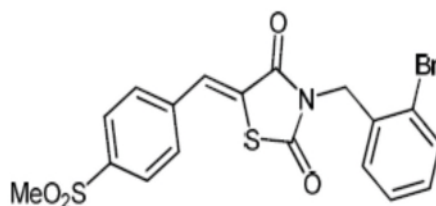


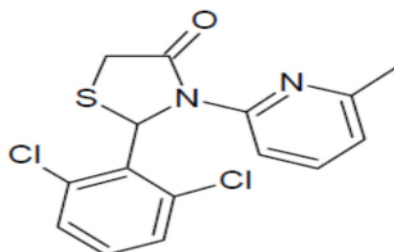
Figure. I.09 : Composé à activité anti-inflammatoire

<sup>7</sup> B. C. C. Cantello, M. A. Cawthorne, G. P. Cottam, P. T. Duff, D. Haigh, R. M. Hindley, C. A. Lister, S. A. Smith, P. L. Thurlby *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977-3985.

<sup>8</sup> C. D. Barros, A. A. Amato, T. B. de Oliveira, K. B. R. Ianinni, A. L. da Silva, T. G. da Silva, E. S. Leite, M.Z. Hernandez, M. do Carmo Alves de Lima, S. L. Galdino, F. de Assis Rocha Neves, I da Rocha Pitta *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3805-3811.

### V.5. Activité antivirale :

Barreca et ces collaborateurs ont montré qu'un dérivé de la thiazolidinone présente une bonne activité antivirale contre le virus HIV, il s'agit du 2,5-diphényl-1,3thiazolin-4-one (Figure I.10).<sup>9</sup>



**Figure. I.10 :** Exemple de composé antiviral

Vu l'intérêt que présente ces thiazolidinones<sup>8</sup>, nous nous sommes intéressé à synthétiser des iminothiazolidinones dérivés du paracétamol, ces molécules actives ont pour but d'étudier leur libération à travers une membrane polymérique.

## VI. RAPPEL SUR LE PRINCIPE ACTIF OU MOLECULES ACTIVE:

### VI. 1. Définition du principe actif :

Appelée aussi substance(s) bioactive(s) / molécule(s) active(s). Composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie.

Celui-ci est caractérisé par :

- En très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

Est désigné par sa dénomination commune internationale une DCI = Dénomination Commune Internationale

- Principe actif c'est le nom utilisé dans tous les pays du monde. C'est souvent son nom scientifique.

Au même titre que les P.A., les excipients jouent un rôle capital dans le médicament.

---

<sup>9</sup> M.L.Barreca, A.Chimirria, L.Luca, A.Monforte, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 11, Issue 13, 2001, Pa.1793-1796

## **VI. 2. Propriétés physico-chimiques du principe actif**

### **A. Les propriétés physiques**

Particulièrement sa solubilité dans l'eau, qui est essentielle, parce qu'elle permet de déterminer le choix et son administration ainsi elle permet de suivre sa biodégradabilité à travers l'organisme.

### **B. Les propriétés chimiques**

Leurs importances résident dans l'étude de la stabilité chimique du principe actif dans les différentes conditions de température, du milieu réactionnel, de l'air et de la lumière.

## **VI. 3. Les paramètres biologiques du principe actif**

### **A. Liaison aux protéines**

La capacité du principe actif de se lier aux protéines peut en conditionner l'activité. Les conséquences pratiques de cette liaison peuvent être la prolongation de la durée de vie du médicament dans l'organisme.

### **B. Absorption**

Les cellules humaines possèdent une membrane plasmique qui est la barrière principale que rencontre le médicament. Pour traverser la membrane cellulaire par diffusion passive, le principe actif doit posséder des caractéristiques physico-chimiques favorables au franchissement de la membrane. Ces caractéristiques sont entre autre le poids moléculaire, sa solubilité en milieu aqueux, son ionisation, et sa lipophile.

### **C. Métabolisme**

Après son administration, au cours de sa distribution, avant ou après avoir exercé son action, le principe actif va subir plusieurs modifications de sa structure chimique au sein de l'organisme : c'est le métabolisme ou biotransformation. L'objectif de la métabolisation est de rendre les principes actifs plus hydrosolubles pour faciliter leur élimination du corps.<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Maiti lakhdar Hellal othman , *étude de la liberation de l'isatine et son dérivé (isatine-3-hydrazone) par une matricepolymérique (éthyl cellulose)* 02 juin 2016.



#### D. Distribution

Après avoir été absorbé, le principe actif est distribué à partir de la circulation sanguine aux différents organes. En effet, la taille moléculaire des principes actifs étant généralement petite, ils peuvent quitter facilement la circulation sanguine par filtration capillaire pour atteindre les tissus.

#### E. L'excrétion

Les principes actifs sont éliminés du corps sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Les principales voies d'élimination sont l'excrétion rénale et l'excrétion biliaire

#### VI. 4. Aspect physique du principe actif

Le médicament se présente sous deux formes

1-La forme galénique

2-Le conditionnement

#### VI.5.La forme galénique (forme pharmaceutique)

Une forme galénique sert à désigner la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour former un médicament.

- Ces formes pharmaceutiques destinées à la voie orale sont multiples et ont des caractéristiques variées et sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques.<sup>10</sup>

Les solides

*Comprimés*



Les liquides

*Sirop*



Les semi-solides

*Pommade*



**Figure. I. 11** : Les trois principales présentations physiques de forme galénique.

<sup>10</sup> Maiti lakhdar Hellal othman , *étude de la libération de l'isatine et son dérivé (isatine-3-hydrazone) par une matrice polymérique (éthyl cellulose)* 02 juin 2016.

## VII. GENERALITE SUR LA LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF

### VII 1. Introduction :

Généralement, une libération modifiée permet d'avoir une action modifiée. Ceci n'est pas toujours vérifié surtout pour la voie orale : un principe actif libéré par petites fractions peut être soumis à une dégradation intense par le foie.

de termes sont utilisés pour exprimer une libération (ou action) modifiée : Effet prolongé, allongé, pour 12 heures d'action, à action soutenue, à libération programmée, étalée, continue, discontinue, freinée, contrôlée, retardée.

Plusieurs classifications ont été proposées. Elles sont basées soit sur les profils de libération obtenue, soit sur le mécanisme de rétention des principes actifs dans les supports galéniques, soit enfin sur le mode de libération (continue ou par fractions).<sup>11</sup>

### VII. 2. Définition :

Deux termes sont souvent utilisés pour exprimer la même chose : « action » modifiée et « libération » modifiée. En réalité, ces deux termes ont des significations différentes.

**Action** : c'est une notion liée à la réponse clinique et donc liée à la pharmacocinétique de la molécule. Elle renseigne sur la concentration plasmatique in vivo.

**Libération** : c'est une notion plus en rapport avec la forme galénique. Elle est établie par des études menées in vitro.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> D.W.ouessiDjewe, Ue6-Pharmacie Galénique : *Voies d'administration et formes Pharmaceutiques. Chapitre3 : Etude d'élaboration d'un médicament : du P.A au produit fini place de la pharmacie galénique origine & Classification des Excipients.* Université Joseph Fourier de Grenoble. **2010 /2011** .

### VII 3. Les étapes de libération des médicaments

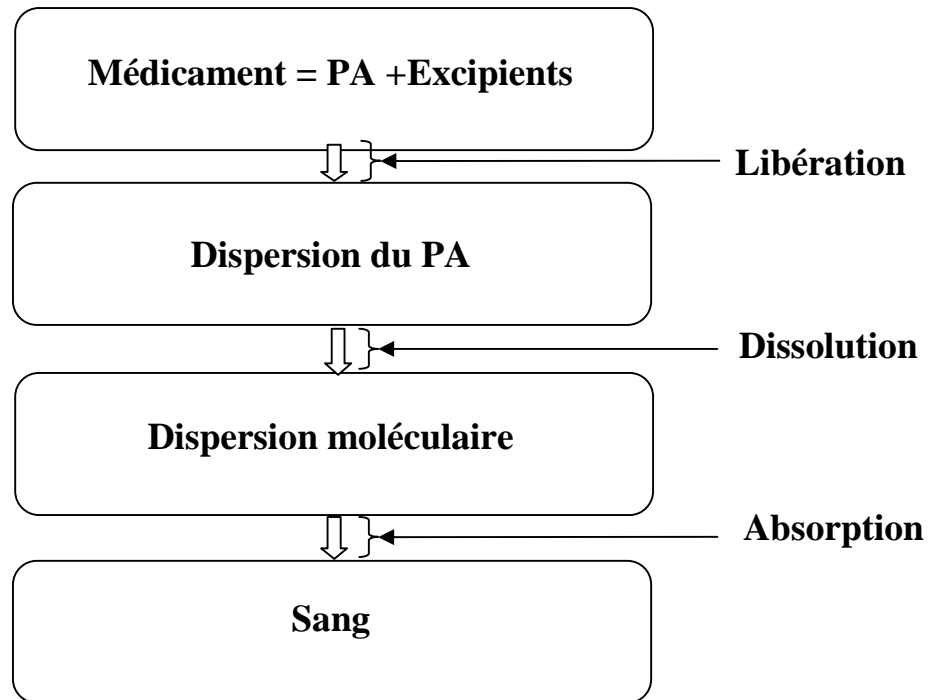


Figure. I. 12 : les étapes de libération des médicaments<sup>10</sup>

### VII .4. Les différents types de la libération:

#### VII .4. 1. Libération contrôlée :

La libération contrôlée est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro, indépendante du temps.

La libération contrôlée est basée sur deux principes :

1. la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption.

2. la durée de cette libération est étalée dans le temps. <sup>12</sup>

<sup>12</sup> Y.Capan, *Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée*, In *Sci. Techn. Pharm.*, Vigot (éditions): Paris. P. 43-47. **1984**

#### VII .4. 2. Libération prolongée

Appelées encore libération progressive. Elles libèrent d'abord une dose initiale, puis la libération est progressive<sup>12</sup>.

#### VII .4. 3. Libération immédiate :

D'autres médicaments ont une action rapide et plus courte, il s'agit de libération immédiate. Ils agissent en une demi-heure à une heure et l'action antidouleur peut durer entre 2 et 4 heures.

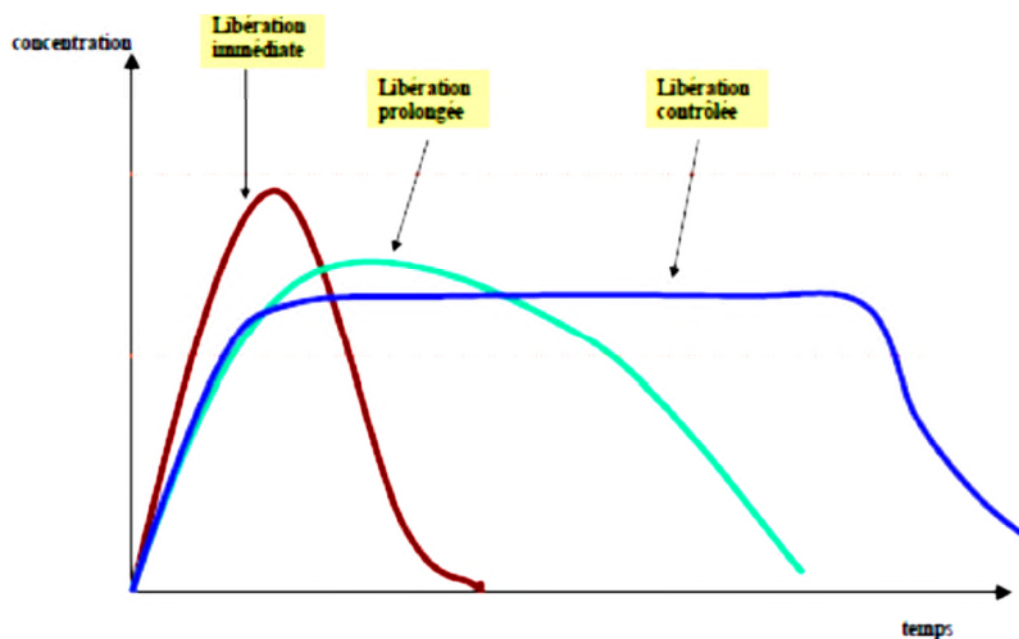


Figure. I. 13 : Courbe des différents types de libération

#### VII .5. Les avantages et les inconvénients de la libération contrôlée :

##### a- Les avantages :

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'un médicament
2. Diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie.
3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption
4. Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.
5. Stabilisation du PA.

**b- Les inconvénients :**

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
2. La présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour
3. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave Ou d'intolérance.
4. Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site D'administration ou de libération
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de Faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de Biotransformation ou d'élimination varient<sup>10</sup>.

**VII .6. Les Facteurs influençant la libération :**

**a- Les facteurs physiologiques :**

Durée du transit.

PH du milieu

**b- Les facteurs de formulation :**

Nature et pourcentage de l'excipient

La quantité, la granulométrie et la solubilité du principe actif intervient de façon très importante sur la vitesse de libération

**c-Facteurs technologiques :**

La force de compression joue un rôle important sur la vitesse et même sur le mécanisme de libération. Si la pression est forte et si la quantité de principe actif est faible, la porosité de la matrice sera faible ou nulle et la libération ne se fera que par érosion. Les travaux ont montré l'influence de la force de compression sur la vitesse de libération.

Mais ils expliquent cette influence par le fait qu'une forte pression induit la fusion de la matière grasse. Ceci accentuerait le caractère hydrophobe en surface des comprimés et gênerait la diffusion.

**Question :** que faut-il pour que la libération du principe actif soit prolongée ou contrôlée

Il faut que le principe actif soit mélangé avec un excipient formant ainsi une matrice

### VII .7. Les matrices :

Les matrices sont des préparations à base d'un principe actif introduit dans un milieu physiologiquement inerte. On peut dire alors que c'est une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. Le support qui forme le réseau de la matrice est de nature (polymérique, lipidique ou minéral).

Elles sont classées en 5 catégories :

1. Les matrices minérales.
2. Les matrices hydrophobes.
3. Les matrices hydrophiles.
4. Les matrices plastiques inertes.
5. Les matrices plastique a base d'gent d'enrobage.

Le mode de la libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature, il peut intervenir par : (diffusion, érosion, ou gonflement).<sup>13</sup>

#### a- Libération par diffusion

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure I.14). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique.

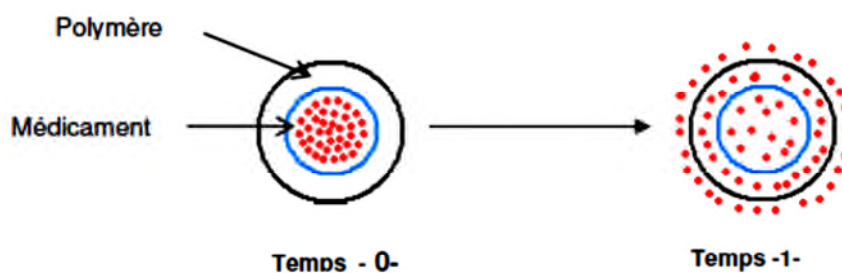
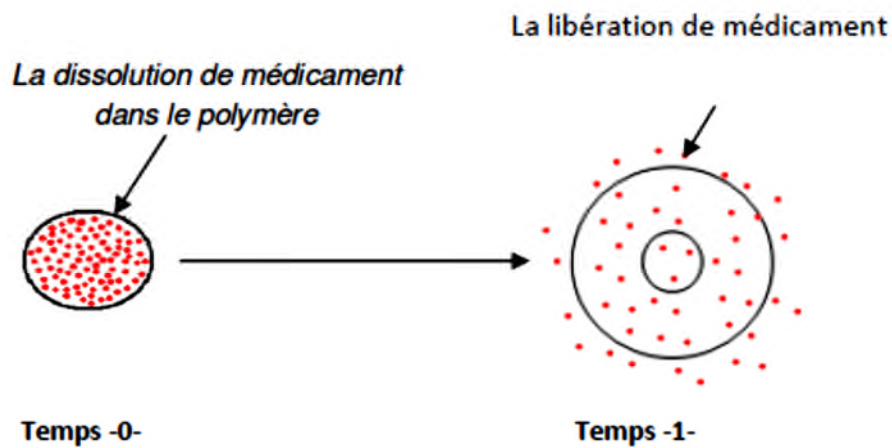


Figure. I. 14 : Libération par diffusio

<sup>13</sup> J.C.Lazarus, *Mechanisme of Sustained-action medication; theoritcalanalysis of Rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices journal pharmaceutical science* **1961**. 50: P. 715.

**b- La libération par gonflement**

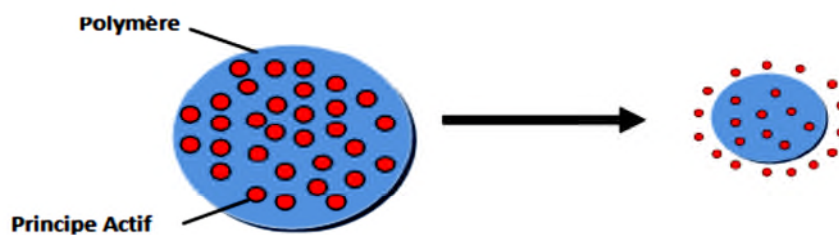
Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système (Figure I. 15)



**Figure. I. 15 :** la libération d'un principe actif à gonflement

**c- La libération par érosion**

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice



**Figure. I. 16 :** la libération d'un principe actif par érosion

## VIII : RAPPEL SUR LA MEMBRANE POLYMERIQUE CHOISIE

### VIII .1. Introduction

Ces dernières années ont vu naître une grande production des biomatériaux en général et pour les bio-polymères en particulier à cause de leurs avantages dans plusieurs domaines. Tel que la médecine, l'alimentation, la pharmaceutique, l'industrie ...etc.

### VIII .2. Les bio-polymères

Les polymères issus des plantes ou bio-polymères constituent la plupart du temps les parois cellulaires des végétaux comme la cellulose , On peut citer dans ce cas l'exemple de l'amidon. Ces polymères sont extraits directement des plantes.

Des monomères simples peuvent être également obtenus à partir des plantes et après transformations chimiques et/ou enzymatiques de ces molécules c.-à-d. la polymérisation de ces monomères, les polymères obtenus sont dit issus du végétal . Les microorganismes, par fermentation des molécules issues des plantes, produisent des polymères classés également comme bio-polymères.<sup>14</sup>

### VIII .3. La biodégradation

La biodégradation est une décomposition du matériau suite à l'action de microorganismes qui vont changer la structure chimique du matériau. Cela se traduit d'abord par une perte de masse puis par la transformation du matériau en CO<sub>2</sub> dans un milieu aérobie (en présence d'oxygène O<sub>2</sub>) ou en CH<sub>4</sub> en milieu anaérobie (en absence d'oxygène O<sub>2</sub>), avec la formation de l'eau et des produits en biomasse (La biomasse désigne l'ensemble des matières organiques pouvant se transformer en énergie).<sup>15</sup>

---

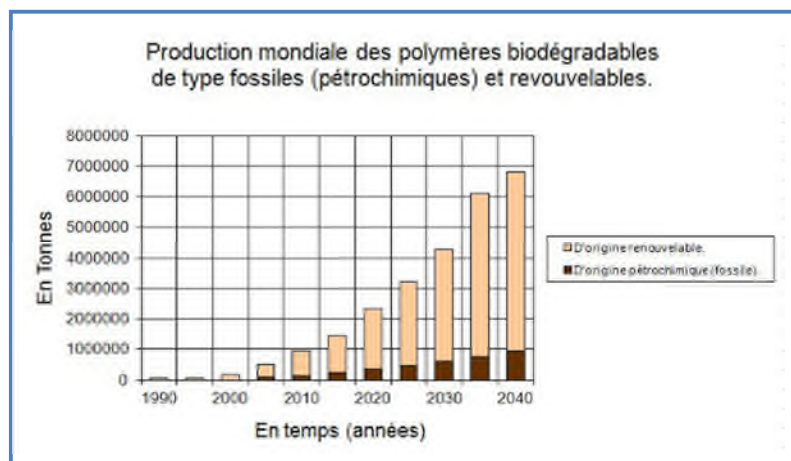
<sup>14</sup> H.N, Rabetafi ka; M, Paquot; P, Dubois. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2006**, 186

<sup>15</sup> <https://www.google.dz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwik6IL6oZXTAhXMNxQKHd0JBEIQFgg8MAQ&url=http%3A%2F%2Fmagzym.e-monsite.com%2Fmedias%2Ffiles%2Fmylene-nathalie-plastique-biodegradable.doc&usg=AFQjCNHA3H43r47AG1242RyHYOHTFbkUMA&bvm=bv.152174688,d.d24>



### VIII .4. Les polymères biodégradables

Les polymères biodégradables constituent donc un domaine en plein essor, comme en témoigne l'augmentation de leur capacité de production et leurs perspectives (Figure I.17).<sup>15</sup>



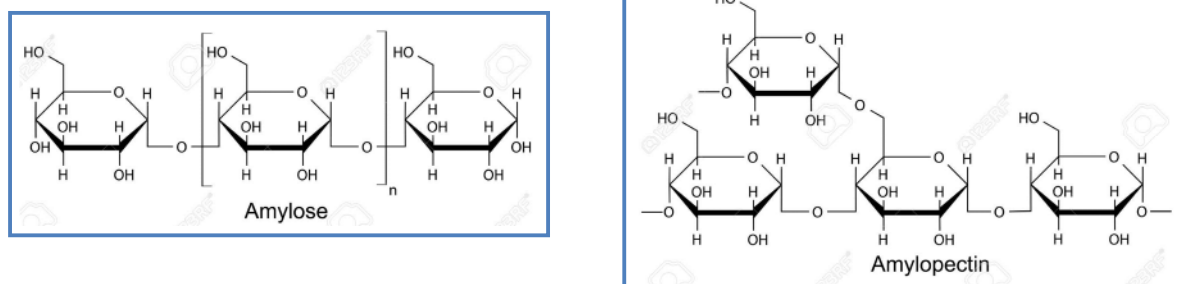
**Figure. I.17:** L'évolution de la production des polymères biodégradable.

Parmi les polymères biodégradables, il y a :

#### VIII .4.1. Les polymères naturels

On peut également les qualifier de bio-polymères car ils sont directement issus de ressources renouvelables, Il existe plusieurs sortes de bio-polymères comme les polysaccharides, les protéines, les triglycérides... nous avons comme exemple :

L'amidon est un mélange de deux homopolymères, l'amylose et l'amylopectine (Figure I.18).



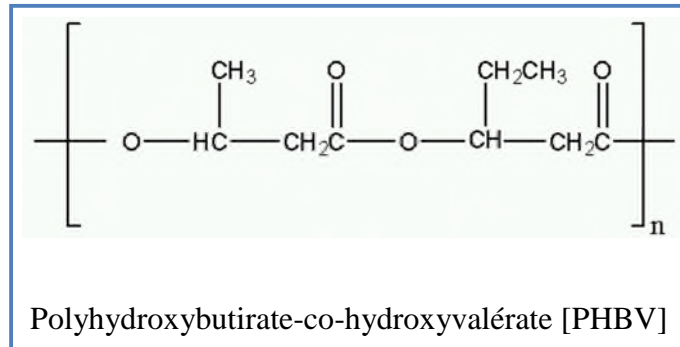
**Figure. I.18:** Les structures de l'amidon

<sup>15</sup><https://www.google.dz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwik6IL6oZXTAhXMNxQKHd0JBEIQFgg8MAQ&url=http%3A%2F%2Fmagzym.e-monsite.com%2Fmedias%2Ffiles%2Fmylene-nathalie-plastique-biodegradable.doc&usq=AFQjCNHA3H43r47AGI242RyHYOHTFbkUMA&bvm=bv.152174688,d.d24>

**VIII .4.2. Les polyesters**

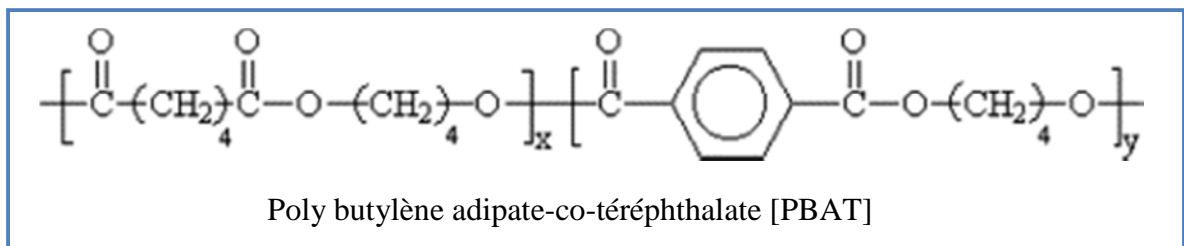
C'est de loin les polymères qui sont qualifiés de biodégradables. Ils se dégradent souvent par hydrolyse chimique ou enzymatique, Il y a 2 types :

**a- Les polyesters aliphatiques**



**Figure. I.19:** La structure du PHBV.

**b\_ Les polyesters aromatiques**



**Figure . I.20:** La structure du PBAT

**VIII .4.3. Les polyesteramides (PEA)**

Ces copolymères sont obtenus soit par réaction d'un diacide ou bien de son dichlorure d'acide avec un diol et un acide aminé.

**IX. LE PHBV**

Le poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) ou bien le PHBV est un copolymère biodégradable non toxique biocompatible il a obtenu naturellement par des bactéries et est une bonne alternative pour de nombreux polymères synthétiques non biodégradables.

C'est un Polyester aliphatique linéaire thermoplastique,<sup>16</sup> puisque est un copolymère il y a plusieurs classes selon le fabricant (c.-à-d. le pourcentage des monomères utilisé), Notre PHBV a été fabriqué par Tianan Biological Materials Co. Ltd. (Chine) (Figure I.21)



**Figure. I.21:** l'aspect du PHBV ENMAT Y 1000P

**IX. 1. Les propriétés de notre PHBV**

Densité = 1,25g/cm<sup>3</sup> , Tg = 8°C , Tf = 165°C.

**IX. 2. Les applications du PHBV**

Le PHBV est utilisé dans la libération contrôlée de médicaments, implants et réparations médicales, emballages spéciaux, appareils orthopédiques et bouteilles de fabrication pour les biens de consommation. Grace à sa biodégradabilité, ce polymère peut être utilisé comme alternative aux plastiques non biodégradables.<sup>17</sup>

**IX. 3. La libération par le PHBV**

Dans une expérience qui a été faite pour étudier l'encapsulation de la bixine dans le PHBV et évaluer le comportement de la libération de bixine dans différents solvants.

Les résultats indiquent que des particules sphériques ont été formées pour tous les essais réalisés avec une granulométrie allant de 0,20 µm à 0,55 µm, atteignant une efficacité d'encapsulation considérablement élevée, de 6,36% à 92,02%.Des analyses de profil de libération ont été effectuées dans de l'acétate d'éthyle, de l'acétone, de l'éther éthylique et de l'éthanol anhydre et contrôlées par une analyse de concentration par spectrophotomètre UV-visible. Les résultats ont indiqué que la libération de bixine était très lente dans l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique et l'éthanol anhydre avec

<sup>16</sup> <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/403121?lang=en&region=DZ>

<sup>17</sup> [https://books.google.dz/books?id=mM73CrwADx0C&pg=PA21&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.dz/books?id=mM73CrwADx0C&pg=PA21&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

une libération de la concentration maximale observée après 500 min. D'autre part, dans le milieu de l'acétone, on a observé un taux de libération initiale rapide avec la concentration maximale de bixine atteinte après 20 min.<sup>18</sup>

## **X. CONCLUSION :**

Nous constatons dans ce chapitre que les thiazolidinones forment une classe très importante de composés hétérocycliques. Ils possèdent des activités pharmacologiques et biochimiques très diverses et intéressantes. Nous nous sommes focalisés particulièrement sur les thiazolidinones ainsi que l'hydrazino dérivés du paracétamol.

Comme nous avons vu dans cette partie le mode de libération du principe actif et l'intérêt que porte le PHBV notre polymère choisie.

La suite de ce travail fait l'objet du chapitre 2 : qui consiste à synthétiser des analogues du paracétamol. Une étude de libération à travers la membrane choisie sera établie. Une fois les composés sont purifiés, des tests biologiques seront entamés en collaboration avec l'équipe biologiste.

---

<sup>18</sup> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669014003306>

# chapitre II

### I. INTRODUCTION :

Le paracétamol et ses dérivés sont des produits doués d'un grand potentiel thérapeutique, nous nous sommes intéressés au dérivé de ce dernier afin d'étudier sa libération à travers une membrane polymérique qui est PHBV.

### II .LE POLYMERE CHOISIE

Comme il ya a été indiqué dans le chapitre I, le poly(3-hydroxybutyrate-co-3hydroxyvalérate) ou bien le PHBV est un copolymère biodégradable non toxique biocompatible .

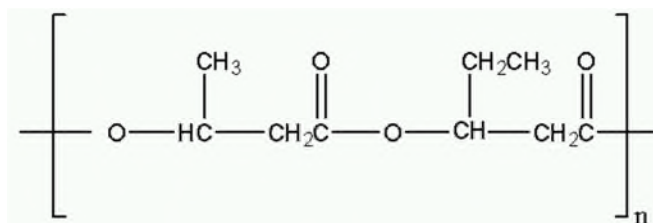


Figure. II.01: La structure du PHBV.

### III. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DE NOS MOLECULES CIBLES :

La synthèse de ce composé est envisagée en trois étapes :

La formation du cycle thiazole se fait à partir du dérivé hydrazone (4), ce dernier est préparé par action de l'hydrazine sur le dérivé chloré 3 lui-même obtenu par action de l'acide chlorure de chloroacétyl (2) sur l'aminophénol (1)

Le schéma rétro synthétique envisagé est le suivant :

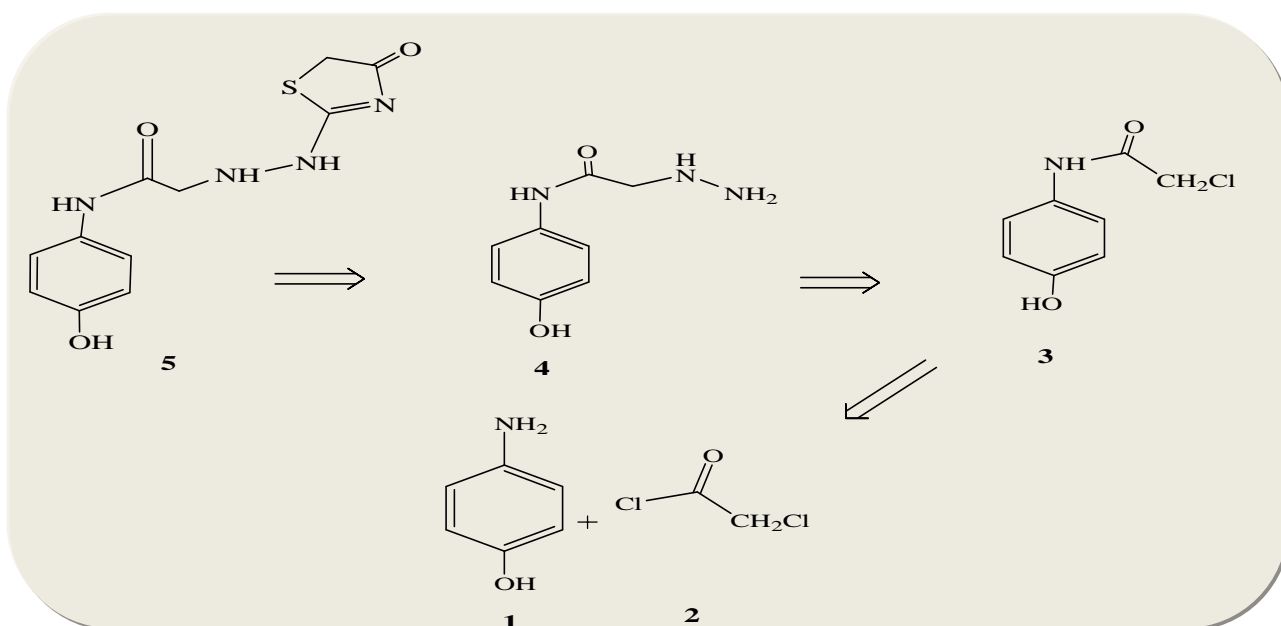


Figure. II. 02 : Schéma rétro synthétique de notre molécule cible.

#### IV. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES :

##### IV. 1. Introduction

Les dérivés des aminothiazoles appartiennent à une famille d'hétérocycles soufrés, azotés et oxygénés possédant un large potentiel pharmacologique : antimicrobien<sup>19</sup>, antivirale<sup>20</sup>, anti-inflammatoire.<sup>21</sup>

##### IV. 2. Synthèse du composé 5 :

La stratégie de synthèse consiste en une réaction de cyclocondensation de l'acide thiocyanato acétique sur le dérivé hydrazine qui est ajoutée goutte à goutte au milieu aqueux. L'acide thiocyanato acétique est obtenu in situ à partir du thiocyanate de potassium et de l'acide chloracétique selon une substitution nucléophile, La stratégie est un mode « one pot » une seule étape (Figure II .03).

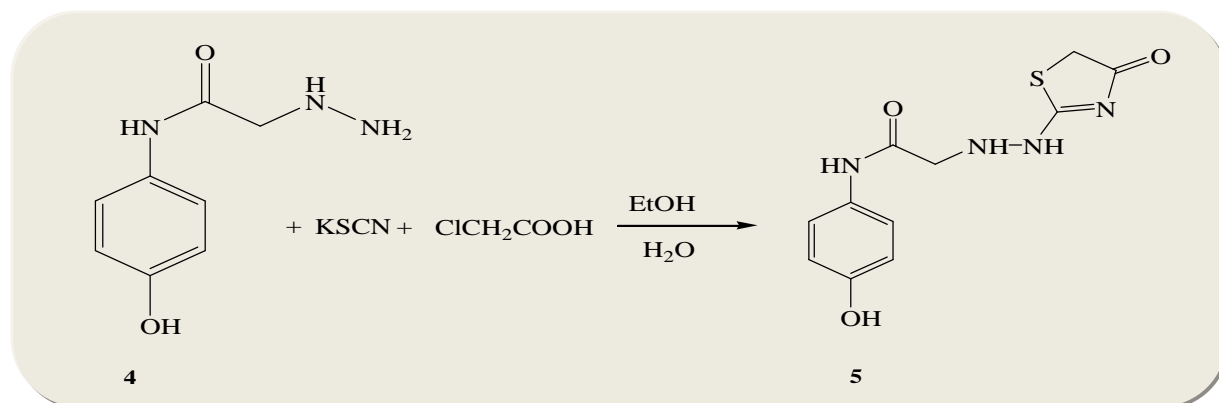


Figure. II .03 : Synthèse de thiazolidinone 5



Figure. II.04 : Montage utilisé

<sup>19</sup> Soltero-Higgin, M.; Carlson, E. E.; Phillips, J. H.; Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10532. b) Hu, Y.; Helm, J. S.; Chen, L.; Ginsberg, C.; Gross, B.; Kraybill, B.; Tiyanont, K.; Fang, X.; Wu, T.; Walker, S., *Chem. Biol.*, **2004**, *11*, 703.

<sup>20</sup> Abdel-Ghani, E., *J. Chem. Res. Synop.*, **1999**, *3*, 174.

<sup>21</sup> Nasr, M. N. A.; Said, S. A., *Arch. Pharm.*, **2003**, *336*, 551. b) Martin, L.; Rabasseda, X.; Castaner, J., *DrugsFuture.*, **1999**, *24*, 853. c) Marchini, F. *Curr. Opin. Anti-Inflamm. Immunol. Invest. Drugs.*, **1999**, *1*, 64.

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le tableau(II .01)

	Solvant	Rdt	solubilité	Tf °C (trouvé)
<b>Composé 5</b>	Eau/EtOH	57%	Soluble dans l'acétone Insoluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol	245

**Tableau.II .01:** Les caractéristiques de composé 5

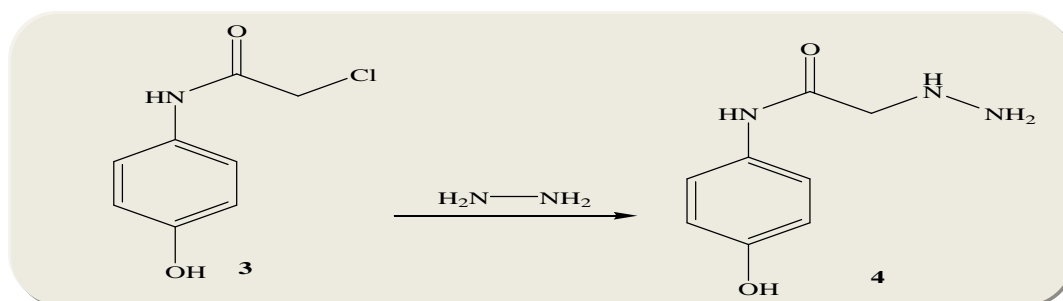
Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol, On obtient une poudre blanche (figure II.05).



**Figure. II.05:** N-(4-Hydroxy-phenyl)-2-[N'-(4-oxo-4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-hydrazino]-acetamide

#### IV. 3. Synthèse du composé 4 :

Ce produit est une condensation du 2-chloro-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide avec l'hydrazine , le mélange est porté au reflux pendant une nuit , (Figure II.06)



**Figure. II.06:** Synthèse de composé 4



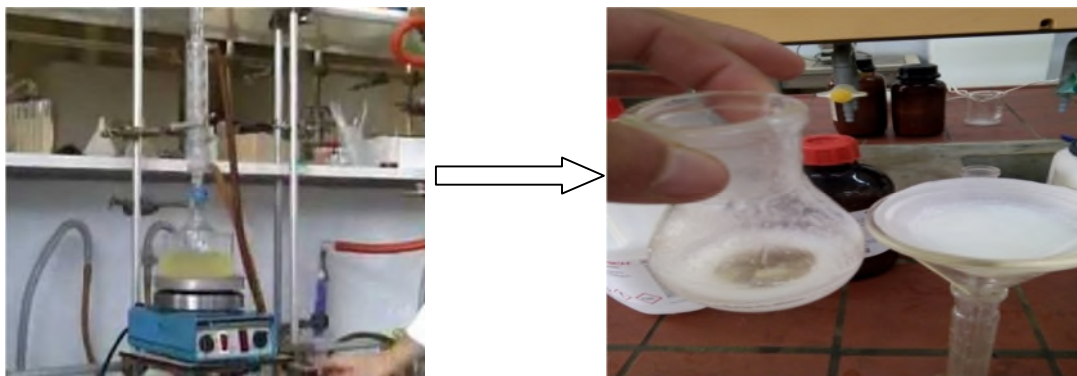


Figure. II.07: Montage utilisé

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le tableau(II.02).

	Rdt	solubilité	Tf °C (trouvé)
Composé 4	65%	Soluble dans l'acétone Insoluble dans l'eau	195

Tableau.II.02 : Les caractéristiques du produit 4

Le produit obtenu est purifié par lavage à l'eau, On obtient des cristaux blancs, (figure II.08).

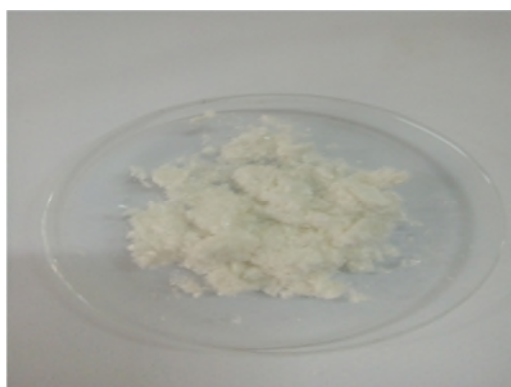
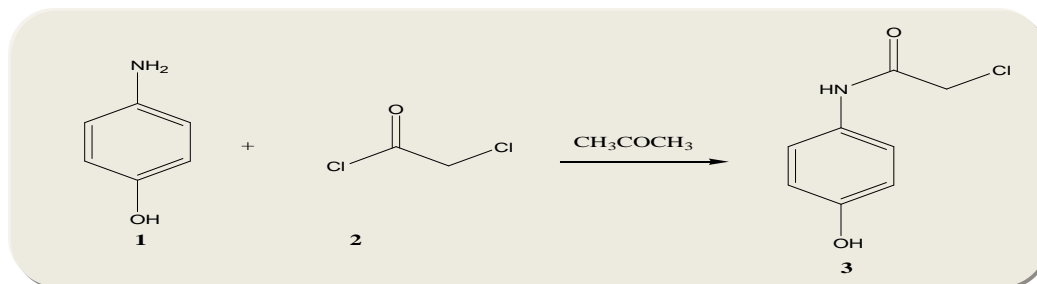


Figure. II.08: 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide

**IV. 4. Synthèse du composé 3 :**

Le composé **3** est obtenu par condensation du para-aminophenol avec le chlorure du chloroacétyle dans l'acétone par simple agitation pendant une nuit (Figure II.09).



**Figure. II.09:** Synthèse du composé **3**



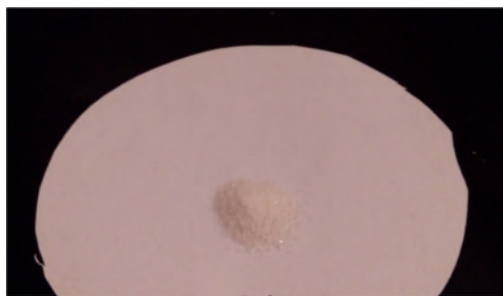
**Figure. II.10:** Montage utilisé

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le Tableau (II. 03).

	Solvant	Rdt	solubilité	Tf °C (trouvé)	Tf °C(Littérature)
<b>Composé 3</b>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	73%	Soluble dans l'eau Insoluble dans l'acétone	210	210 ± 30

**Tableau. II. 03 :** Les caractéristiques du composé **3**

Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'acétone. On obtient une poudre blanche, (figure II.11)

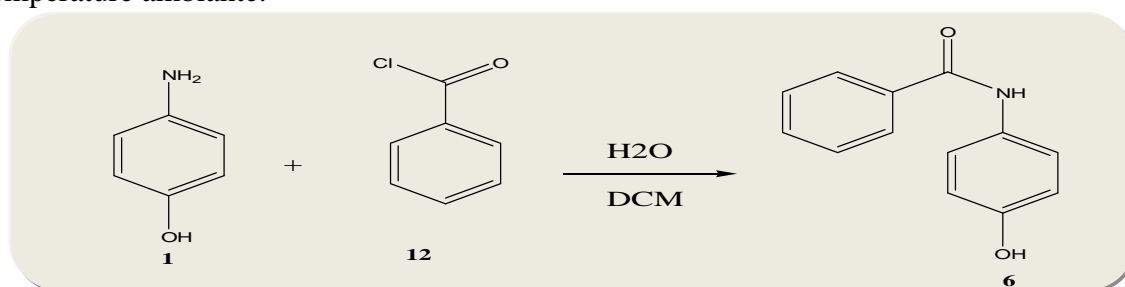


**Figure. II.11:** 2-Chloro-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide sou forme poudre

Plusieurs tentatives ont été envisagées pour aboutir au dérivé 3

#### IV. 5. Synthèse du composé 6

Ce composé est obtenu par action de l'aminophenol avec le chlorure de benzoyle à température ambiante.



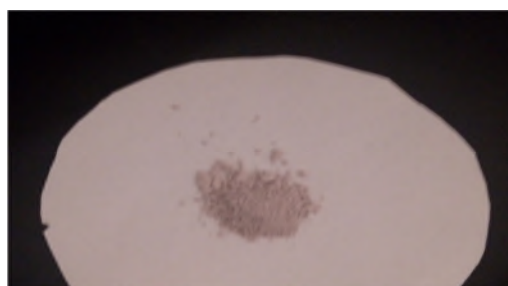
**Figure. II.12:** synthèse de du composé 6

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le tableau (II.04).

	Solvant	Rdt	solubilité	Tf °C
<b>Composé 6</b>	DCM H <sub>2</sub> O	77%	Soluble dans l'acétone et Insoluble dans H <sub>2</sub> O	225

**Tableau. II.04 :** Les caractéristiques du composé 6

Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'eau. C'est une poudre violette, figure(II.13).



**Figure. II.13:** N-(4-Hydroxy-phenyl)-benzamide

#### IV. 6. Synthèse du composé 7

Ce produit est une condensation du para-aminophenol avec le chlorure du bromoacétyle dans l'acétone à température ambiante pendant une nuit (Figure II.14)

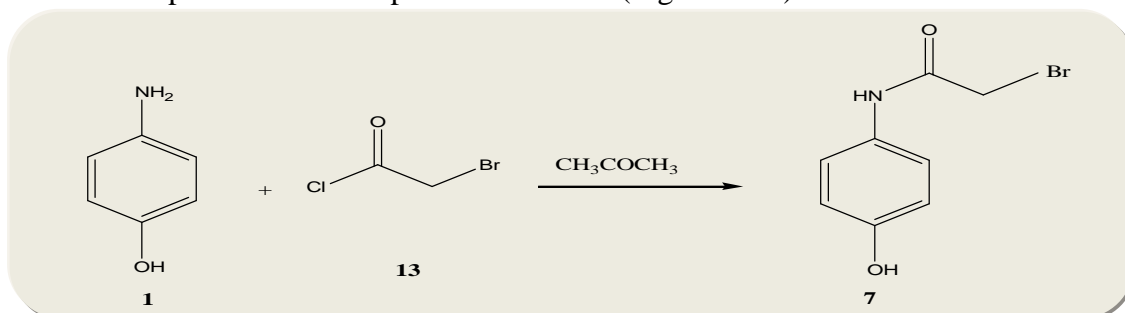


Figure. II.14: Synthèse du composé 7

Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques sont répertoriés dans le Tableau (II. 05).

	Solvant	Rdt	solubilité	Tf °C (trouvé)	Tf °C( Littérature)
<b>Composé 7</b>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	69%	L'eau Insoluble dans l'acétone	230	240 ± 30

Tableau. II. 05 : Les caractéristiques du composé 7

Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'acétone. On obtient une poudre blanche. (Figure II.15)



Figure. II.15: 2-bromo-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide

### V. MECANISMES REACTIONNEL :

Dans un premier temps, l'acide chloroacétique se condense avec l'isocyanate d'ammonium pour former l'intermédiaire (I.1). Celui-ci est activé par protonation intermoléculaire par l'amine pour conduire au dérivé (I.2). L'atome de l'azote de ce dernier s'additionne sur le carbonyle formant ainsi l'intermédiaire (I.3) ensuite l'intermédiaire forme, après élimination d'une molécule d'eau, la thiazolidinone est formée

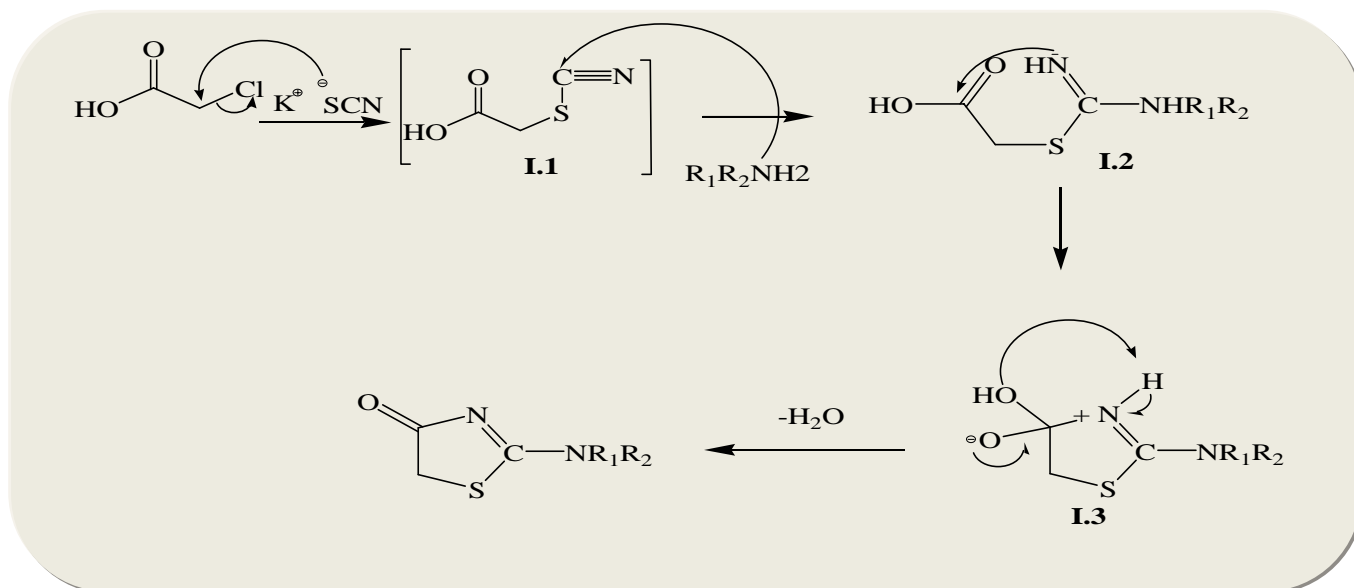


Figure. II.16: Le mécanisme réactionnel

### VI.7. LA CARACTERISTIQUE DE NOS PRODUITS

#### a - composé 3

- Une bande vers  $3283\text{ cm}^{-1}$ , confirme la présence de la liaison N-H.
- La bande d'élongation à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement C aromatique.
- La bande d'élongation à  $2981\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement  $\text{CH}_2$ .
- La présence de la bande vers  $1775\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C=O.
- La présence de La bande vers  $770\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C-Cl
- Des bandes moyennes dans la région de  $1592$  et  $1607\text{ cm}^{-1}$ , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

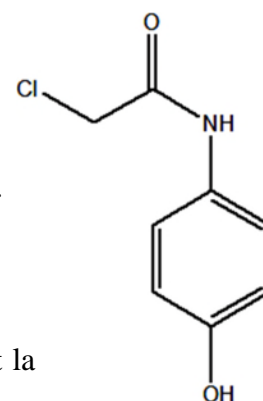


Figure. II.17: Le composé 3

**b- Composé 4**

- Des bandes vers  $3283\text{ cm}^{-1}$ , confirme la présence de la liaison N-H.
  - La bande d'élongation à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement C aromatique.
  - La bande d'élongation à  $2981\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement  $\text{CH}_2$ .
  - La présence de la bande vers  $1775\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C=O.
- Des bandes moyennes dans la région de  $1592$  et  $1607\text{ cm}^{-1}$ , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

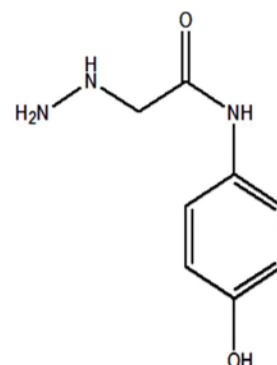


Figure. II.18: Le composé 4

**c- Composé 5**

- Des bandes vers  $3283\text{ cm}^{-1}$ , confirme la présence de la liaison N-H.
  - La bande d'élongation à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement C aromatique.
  - La bande d'élongation à  $2981\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement  $\text{CH}_2$ .
  - La présence de la bande vers  $1775\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C=O.
- Des bandes moyennes dans la région de  $1592$  et  $1607\text{ cm}^{-1}$ , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

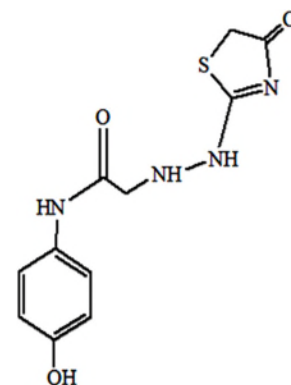


Figure. II.19: Le composé 5

**d- Composé 6**

- La bande vers  $3283\text{ cm}^{-1}$ , confirme la présence de la liaison N-H.
  - La bande d'élongation à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement C aromatique.
  - La bande d'élongation à  $2981\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement  $\text{CH}_2$ .
  - La présence de la bande vers  $1775\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C=O.
- Des bandes moyennes dans la région de  $1560$  et  $1854\text{ cm}^{-1}$ , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

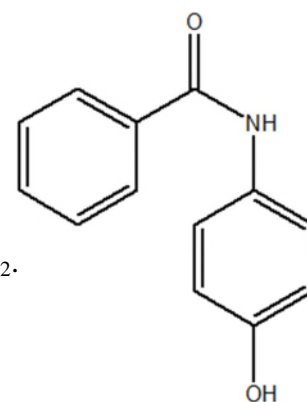


Figure. II.20: Le composé 6

e- Composé 7

- La bande vers  $3283\text{ cm}^{-1}$ , confirme la présence de la liaison N-H.
- La bande d'élongation à  $3050\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement C aromatique.
- La bande d'élongation à  $2981\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de groupement  $\text{CH}_2$ .
- La présence de la bande vers  $1775\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C=O.
- La présence de La bande vers  $770\text{ cm}^{-1}$  caractérise de la bande C-Br.
- Des bandes moyennes dans la région de  $1592$  et  $1607\text{ cm}^{-1}$ , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

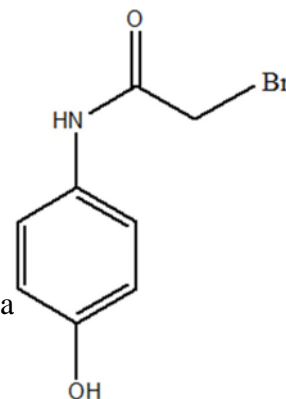
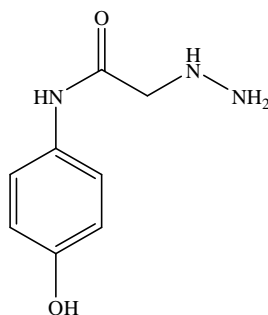


Figure. II.21: Le composé 7

La caractérisation RMN est en cours, nous avons envoyé nos produits pour analyse.

VII. ETUDE DE LA LIBERATION DE LA MOLECULE ACTIVE:

Nous avons synthétisés 5 produits dérivés du paracétamol mais l'étude de la libération à travers une membrane polymérique PHBV se fait sur le composé 4 (figure II.22)



4

Figure. II.22: Le composé 4

**VII.1. La molécule active le composé 4**

**a- Produits utilisés:**

Le composé 4 : (2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide).

PHBV

DCM

**b- Préparation des formes galéniques**

Les disques (figure 23) sont préparés par compression du mélange de poudre constitué de la substance active et de l'agent matriciel. Pour cela on réalise 3 lots de 200mg selon la composition suivante :

2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide: X%.

PHBV : Y%.

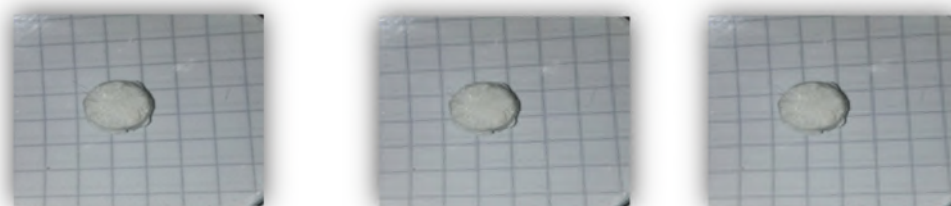
Diluant : DCM

Dans un récipient, on met 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide, PHBV, le mélange est broyé jusqu'à obtention d'une poudre fine, on ajoute quelques gouttes de DCM pour obtenir une pâte, cette dernière est placée dans un moule après une faible compression, on obtient les disques une fois séché on mesure leurs diamètre (**D**) et leurs épaisseur (**H**).

Le tableau 06 résume les caractéristiques des différentes formes galéniques (disques) :

	<i>La composition massique en % AM6/PHBV</i>	<i>M PA (mg)</i>	<i>M PHBV (mg)</i>	<i>Md (masse du disque) (mg)</i>	<i>D (mm)</i>	<i>H (mm)</i>
<b>D1</b>	25 % + 75 %	50	150	200	10	4
<b>D2</b>	50 % + 50%	100	100	200	10	3,8
<b>D3</b>	75 % + 25 %	150	50	200	9,5	4

**Tableau.II. 06 :** Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour compose 4/PHBV

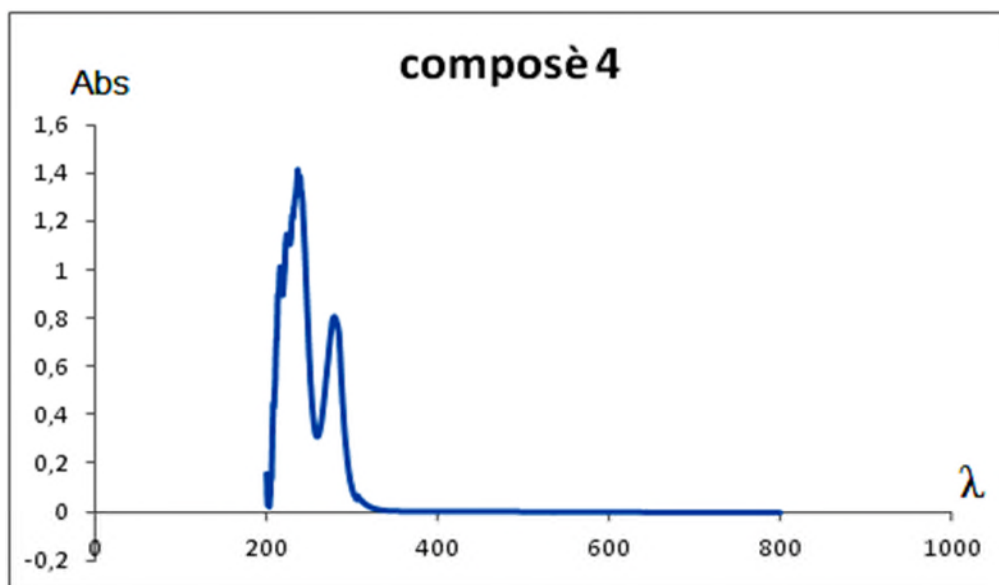


**Figure. II.23:** Les 3 disques préparés (le compose 4 + PHBV).



Nous avons tenté d'étudier la libération dans l'éthanol puisque le principe actif à étudier 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide (composé 4) est in soluble dans l'eau,

**VII.2. Spectre UV-visible de 2-hydrazino-n-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide (composé 4) :**



**Figure. II.24:** Spectre 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide Dans éthanol

**VII.3. Etude de la libération du composé 4**

**VII.3. 1. Préparation de la solution mère à (10<sup>-2</sup> mol/l) : (solution1)**

Dans une fiole de 100 ml, on verse 20 mg 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide et on complète jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol

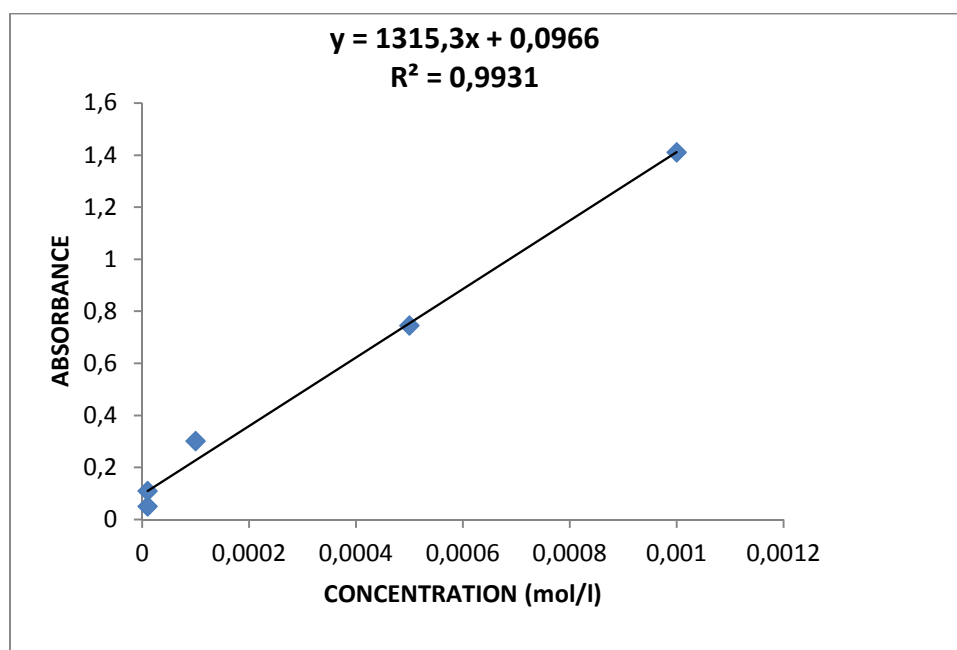
**VII.3. 2. Préparation des Solutions diluées :**

Solutions	Concentrations (mol/l)	Solutions diluées
Solution 2	10 <sup>-3</sup>	10 ml de la solution 1 + 90 ml d'éthanol
Solution 3	10 <sup>-4</sup>	10 ml de la solution 2 + 90 ml d'éthanol
Solution 4	10 <sup>-5</sup>	10 ml de la solution 3 + 90 ml d'éthanol
Solution 5	10 <sup>-6</sup>	10 ml de la solution 4 + 90 ml d'éthanol

**Tableau. II.07:** Préparation des solutions diluées.

### VII.3. 3. Droite d'étalonnage :

Les résultats obtenus après analyse UV-Visible des solutions diluées donnent la droite suivante, (figure II.25) :



**Figure. II.25:** Courbe d'étalonnage du composé 4

A partir de la courbe on a obtenu l'équation :  $y = 1315,3x + 0,0966$  ( $R^2 = 0,9931$ ) pour déterminer les coefficients.

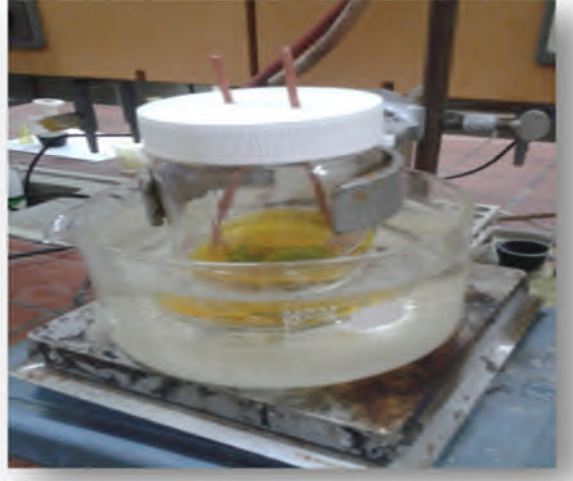
Le tableau ci-dessous résume les valeurs des  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon$  du composé 4

Composé 4	Le milieu	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )
	éthanol	236,5	1315

**Tableau.II. 08 :** Les valeurs de  $\lambda_{\max}$  et  $\epsilon$  du composé 4.

**VIII. MODE OPERATOIRE DE LA LIBERATION :**

Chaque disque est placé dans un support le tout est introduit dans un flacon contenant 100 ml d'éthanol, ce dernier (flacon) est mis sous agitation à T=37°C±1, figure (II.26).



**Figure. II.26:** Montage de la libération.

A chaque instant (t), on prélève 1 ml (Vp) de la solution. Ce volume(Vp) prélevé est mis dans une fiole de 10 ml et complété jusqu'au trait de jauge avec l'éthanol. Pour chaque prélèvement dilué (Vd), la densité optique est mesurée par UV-Visible.

**VIII. 1. La cinétique de la libération :**

D'après l'étude des résultats nous déterminerons le pourcentage du principe actif libéré en fonction du temps, la loi utilisée est :

$$mt = \frac{D_o \cdot V_d}{\epsilon \cdot V_p} \times V_f \cdot M$$

Avec :

**D.O :** densité optique mesurée à chaque instant t à partir du volume dilué (Vd).

**Vf :** volume du flacon (réacteur) (100 ml).

**Vp :** volume prélevé.

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

**ε:** Coefficient d'absorption

**mt :** masse du principe actif libéré (mg) à l'instant « t ».

Cette équation (A) est déterminée par la loi de Beer-Lambert :

$$D.O = \epsilon \cdot C_d \cdot l. \text{ où } (l = 1\text{cm}) \text{ et } C_d = D.O / \epsilon$$

Avec :

**Cd** : concentration de la fraction diluée.

**Cp** : Concentration prélevée.

**L** : largeur de la cuve en quartz (1cm)

**Donc** : le pourcentage du principe actif :

$$\%PA = m_t / m_i \cdot 100$$

### **IX. La molécule active : le paracétamol**

Nous avons tenté de préparer des disques en mélangeons le paracétamol avec le PHPV mais chaque fois les disques sont cassés, nous avons refais plusieurs tentatives mais le manque de temps nous a empêcher de continuer.

Les résultats de la cinétique de la libération font objet d'une discussion dans le chapitre III.

# *chapitre III*

## I. INTRODUCTION

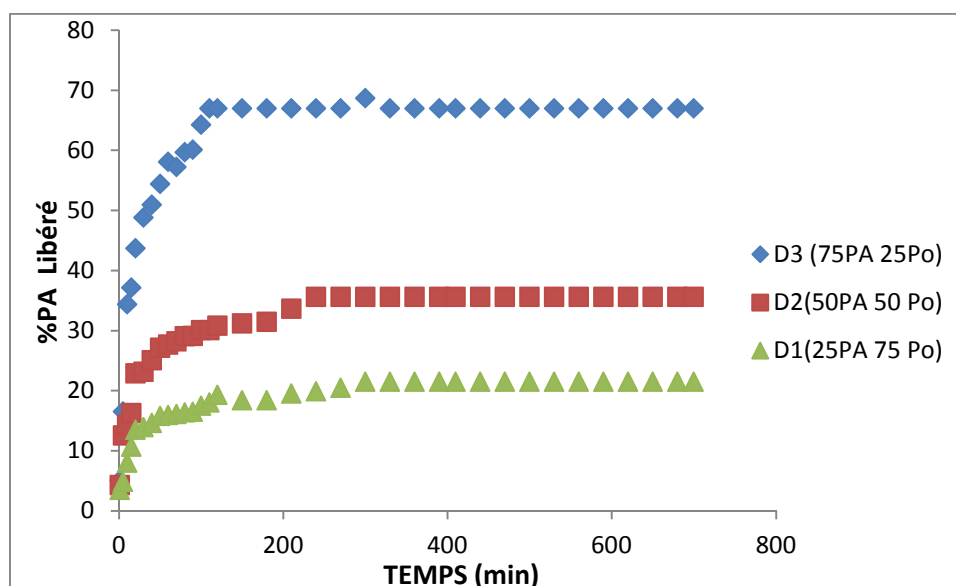
Dans ce chapitre nous présenterons les résultats de l'étude cinétique de la libération des deux molécules synthétisés et choisis parmi les quatre.

Il faut noter que la cinétique est suivie par la méthode spectroscopique UV-visible

## II. LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU COMPOSE 4

Les résultats des cinétiques de la libération seront discutés selon la composition du mélange (disque).

La figure 01 montre l'évolution du pourcentage du principe actif libéré des trois disques en fonction du temps. %PA Libéré



**Figure.III. 01:** %PA Libéré des 3 disques 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide en fonction du temps (éthanol).

L'étude de la figure donne les résultats qui sont résumés dans le tableau (III.01)

D1 (25%PA+ 75%PHBV)		D2 (50%PA+ 50%PHBV)		D3 (75%PA + 25%PHBV)	
%PA	t (min)	%PA	t (min)	%PA	t (min)
21,49	330	35,6	240	66,98	110

**Tableau.III.01 :** Les résultats de la libération 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide.

D'après le tableau (01), on remarque que la libération du PA est importante dans le cas du disque D3 par rapport au disque D2 et D1. On constate alors que l'augmentation de la quantité

du PA résulte une libération plus rapide de ce dernier, il s'agit dans ce cas du disque 3 dont la Composition est : 75%PA + 25%PHBV.

#### a- Effet de la composition

Effectivement en augmentant la quantité du principe actif dans la formulation du disque D3, on observe que la libération est plus rapide ceci est due au relargage de la molécule active qui se trouve le plus souvent à la surface du disque par rapport à la quantité à l'intérieur de la matrice.

#### b- Effet du liquide absorbé :

Nous avons tenté de calculer le pourcentage du liquide absorbé selon la formule suivante :

$\% \text{ liq abs} = (m_t/m_0)100$ , le problème rencontré est que la masse des disque à l'instant (t) était instable durant toutes les mesures établies, ceci est due à la volatilité du solvant surtout que la température du laboratoire lors de la manipulation était plus de 28°C.

### I.1. Les ordres cinétiques

Une étude cinétique de la libération du PA d'ordre 0, 1 et 2 des différents disques a été étudiée, les résultats sont présentés dans les figures :

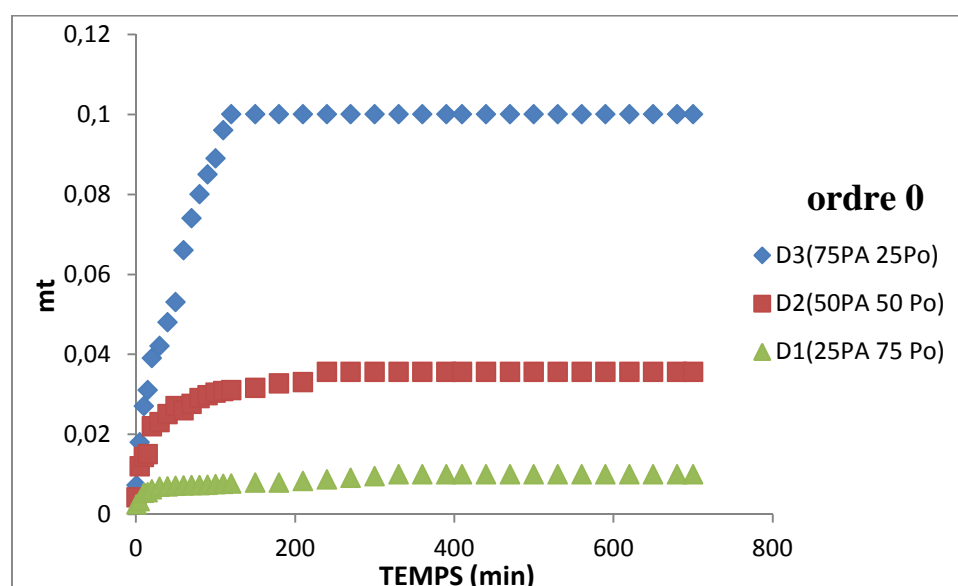


Figure.III. 02: Masse libéré (mt) des 3 disques

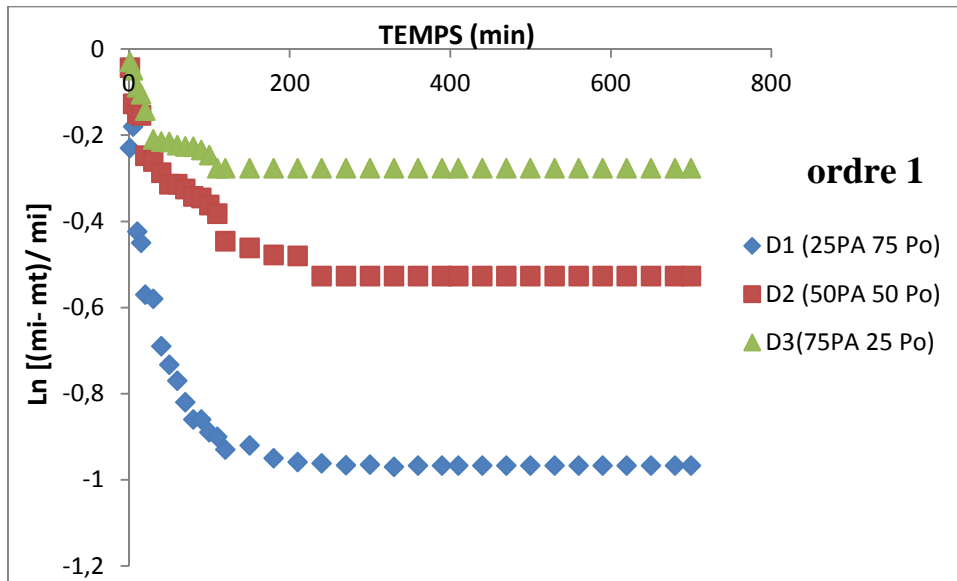


Figure.III. 03:  $\ln [(m_i - m_t) / m_i]$  des 3 disques

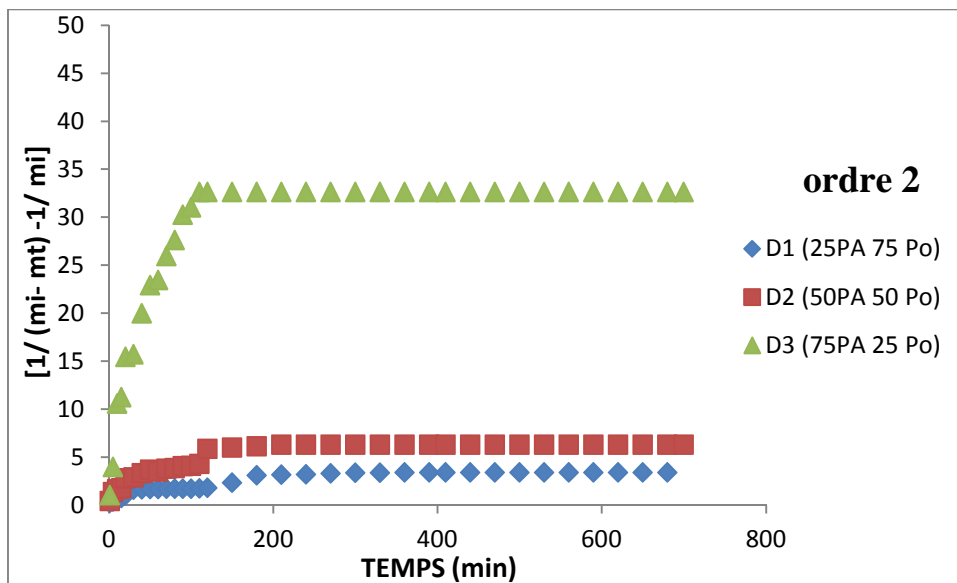


Figure.III. 04:  $[1 / (m_i - m_t) - 1 / m_i]$  des 3 disques

D'après les figures (2.3.4), aucune droite n'a été obtenue donc notre libération ne répond à aucun ordre cinétique (0, 1,2).

Pour décrire la libération des principes actifs à partir des matrices, un modèle mathématique a été développé par Higuchi. Selon lui, la libération dépend de la racine carrée de temps en obéissant à la loi de Fick



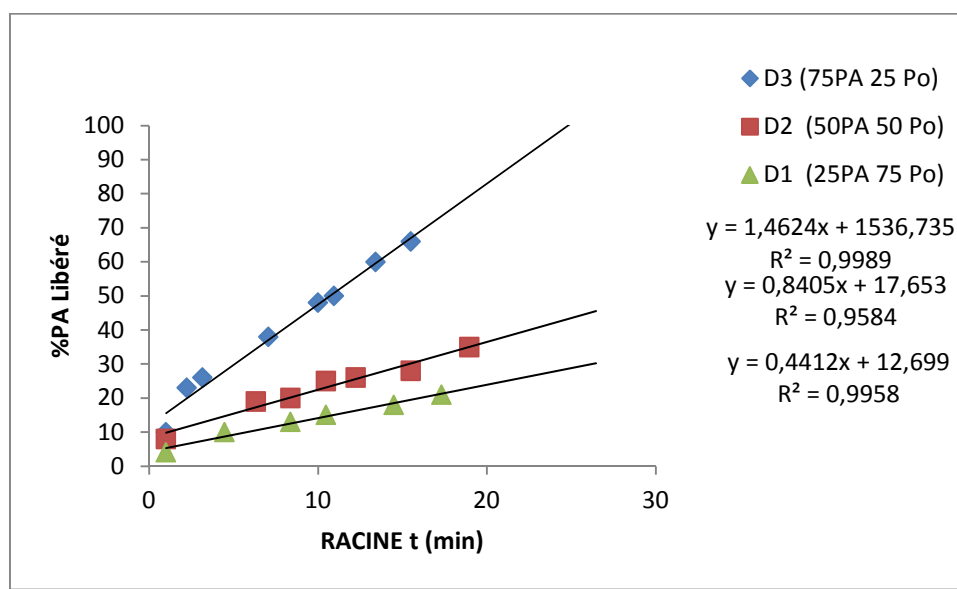
## I.2. L'équation Higuchi

$$Q_t = k_h t^{1/2}$$

$Q_t$  : quantité de médicament libéré au temps  $t$  (PA).

$k_h$  : constante de libération

### I.2. 1. Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi



**Figure.III. 05 :** %PA Libéré des 3 disques 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide en fonction de la racine de temps (éthanol).

Les tracés de %PA des formulations (D1, D2, D3) en fonction de la racine carrée du temps (Figure III. 05) sont des droites avec des coefficients de corrélation 0.9584 et 0.9989

D'après la figure (III. 05) on déduit les équations de droites suivantes :

milieu	Formes galénique	Equation d'Higuchi ( $Q_t = K_h t^{1/2} + c$ )
éthanol	D1	$y = 0,4412 t^{1/2} - 12,699$ ( $k_1$ )
	D2	$y = 0,8405 t^{1/2} - 17,635$ ( $k_2$ )
	D3	$y = 1,4624 t^{1/2} - 36,735$ ( $k_3$ )

**Tableau.III. 02 :** Les résultats obtenus selon l'équation d'Higuchi.

Les résultats des équations numériques montrent que la constante de libération d'Higuchi ( $K_h$ ) varie entre 1.46 et 0,44 dans les disques (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>). Ces résultats confirment la libération rapide du disque D<sub>3</sub> (75%PA + 25%PHBV) puisque sa constante de vitesse ( $k_3 = 1.4624$ ) est plus grande que celle du disque D<sub>2</sub> ( $k_2 = 0,8405$ ), que celle du disque D<sub>1</sub> ( $k_1 = 0,4412$ ).

Donc la libération est plus importante dans le disque D3 (75%PA + 25%PHBV) et on suppose que la libération est une diffusion type Fickien.

Les points expérimentaux vérifient très bien la linéarité en utilisant les modèles d'**Higuchi**.

Il en découle donc que, la libération est contrôlée par le phénomène de diffusion

## II. INTERPRETATION DES RESULTATS

La libération d'une molécule active ou bien un principe actif dans un milieu est complexe à cause des divers phénomènes qui ont lieu:

- 1- Transfert du solvant dans la forme polymérique.
- 2- Dissolution de la substance active dans le solvant ayant pénétré dans la forme.
- 3- Transfert de la substance active de la forme vers le milieu extérieur du solvant.

Afin de simplifier ces problèmes, les hypothèses suivantes sont à considérer:

- 1- Les formes sont des disques et la substance active se trouve mélangé avec le polymère.
- 2- On suppose que la cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice est contrôlée par diffusion donc le processus simple de libération est un transfert du produit vers le milieu du solvant.

Dans notre cas : seule la composition est discutée car le produit étudié est insoluble dans l'eau donc l'effet du pH n'est pas discuté.

En augmentant la quantité de la molécule active, la libération est plus rapide ceci est due au relargage de la molécule active qui se trouve le plus souvent à la surface du disque par rapport à la quantité à l'intérieur du polymère.

Donc on suppose que l'action de l'éthanol sur le polymère se traduit par un gonflement qui est une augmentation du volume entre les chaînes polymériques qui deviennent mobile permettant le plus probable la diffusion de notre molécule active.

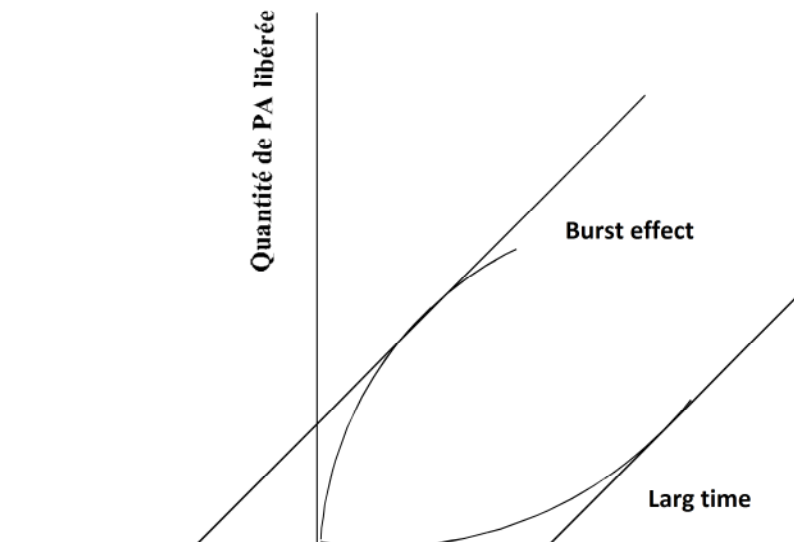
Sans oublier que la structure de la matrice polymérique est semi –cristalline c'est-à-dire : le solvant peut pénétrer dans le polymère.

Selon les figures 2, 3 et 4 : aucun ordre cinétique n'a été observé seule la diffusion est plus probable car la cinétique répond à la loi de Fick.

Selon la figure 5, une importante quantité de principe actif est libérée dès que le disque entre en contact avec le solvant.

Cette importante libération est alors suivie d'une diffusion du principe actif, ce phénomène s'appelle les (**bruts effect**), se produisant essentiellement en présence des formes matricielles,

il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération contrôlée même si ce phénomène reste difficilement contrôlable (Figure III.06).<sup>8</sup>



**Figure.III.06** : Représentation graphique du burst effect et du large time délai de libération.

### III. Méthode microbiologique utilisée :

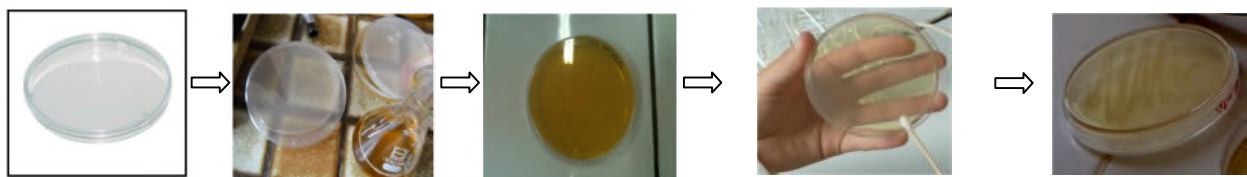
Cette méthode est proposée par Cooper et Woodman en 1946, et reprise par Shroder et Messing 1949, elle mesure une diffusion radiale des produits solubilisés à partir d'un puits en donnant une zone d'inhibition claire et facilement mesurable.

Evaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion dans les puits :

Prendre deux boîtes de pétri et couler par la gélose nutritive et laisser se solidifier à la température de la salle pour 20 min.

On prépare la suspension microbienne à une concentration de  $10^6$  -  $10^8$  UFC/ml. On ensemence dans chaque boîte de pétri une souche bactérienne à partir de la suspension préparée.

On laisse étuver les boîtes de pétri à 37°C de 18h à 24.



**Figure.III. 07** : Préparation des bactéries jeunes.

A partir de bactérienne indicatrices jeunes, en prépare une suspension microbienne de  $10^6$  à  $10^8$  UFC/ml équivalent de densité optique 0,08 à 0,13 mesure par L'appareil spectrophotomètre .

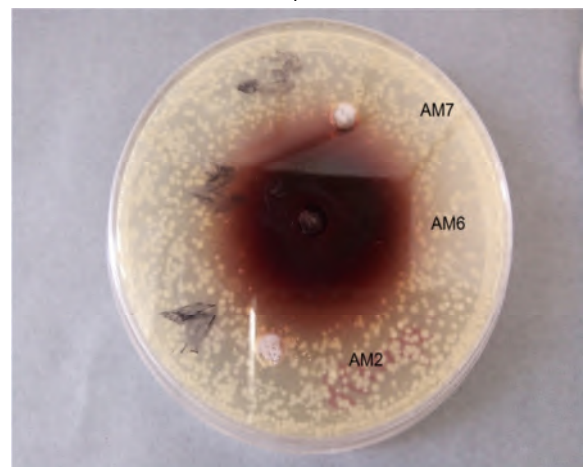
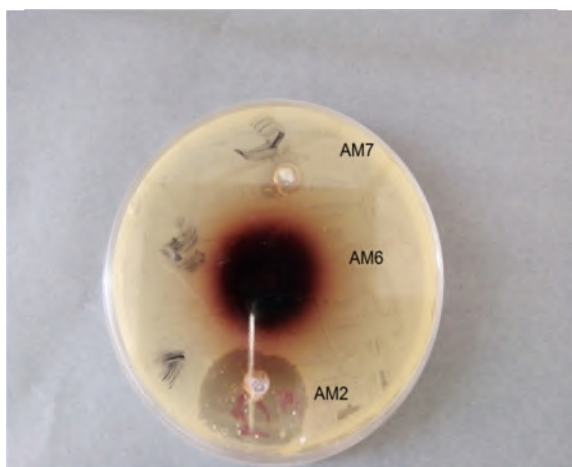
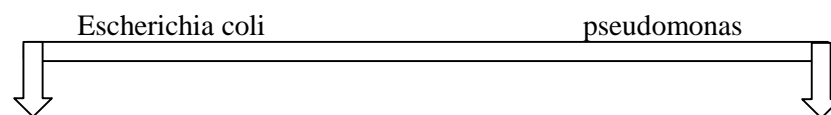


**Figure.III. 08 :** ensemence les suspensions bactériennes.

D'après la préparation de cette dernière, on prend deux boites de pétri et on fait couler le milieu Muller Hilton dans chaque boite. Ensuite on, ensemence une suspension bactérienne dans chaque boite (*Escherichia coli*, *pseudomonas Aerogénosa*). On met les deux boites dans l'étuve pendant 15 min. On perfore 3 puits dans chaque boite pour mettre les trois produits.



Dans chaque puits mètre un produit et On mais les boites dans l'étuve pendant 24h



**Figure.III.09 :** résultats.

	COMPOSE 6	COMPOSE 4	COMPOSE 5
Escherichia coli	+	++	-
Pseudomonas	-	+++	-
Zone d'inhibition (mm)	25	30	0
	0	45,7	0

**Tableau.III. 03:** Les résultats obtenus de teste biologique

+ : inhibition

- : pas inhibition

D'après ces résultats, nous constatons que nos deux composés 4, 6, ont une activité antibactérienne.

Les résultats présentés dans le tableau 3 révèlent que le **composé 4** exerce un effet antibactérien considérable contre les deux bactéries testées avec des zones d'inhibitions de 30 mm et 46 mm.

Par contre le composé 5 exerce un effet antibactérien contre la bactérie Escherichia coli avec des zones d'inhibitions de 25 mm.

Le composé 5 quant à lui ne présente aucune activité antibactérienne.

## II. CONCLUSION

Dans un premier temps, nous avons étudié la libération du composé 4 à travers le PHBV, nous constatons qu'aucun ordre cinétique classique (0, 1 et 2) n'a été obtenue, par contre si on modélise les cinétiques selon les lois de Fick et Higuchi, on obtient une nette linéarité, ceci confirme que notre libération admet une étape limitante de diffusion de type Fickien.

On suppose que l'action du solvant éthanol sur la matrice polymérique se traduit par un gonflement qui est une augmentation du volume entre les chaînes polymériques qui deviennent mobile permettant ainsi la diffusion de notre principe actif.

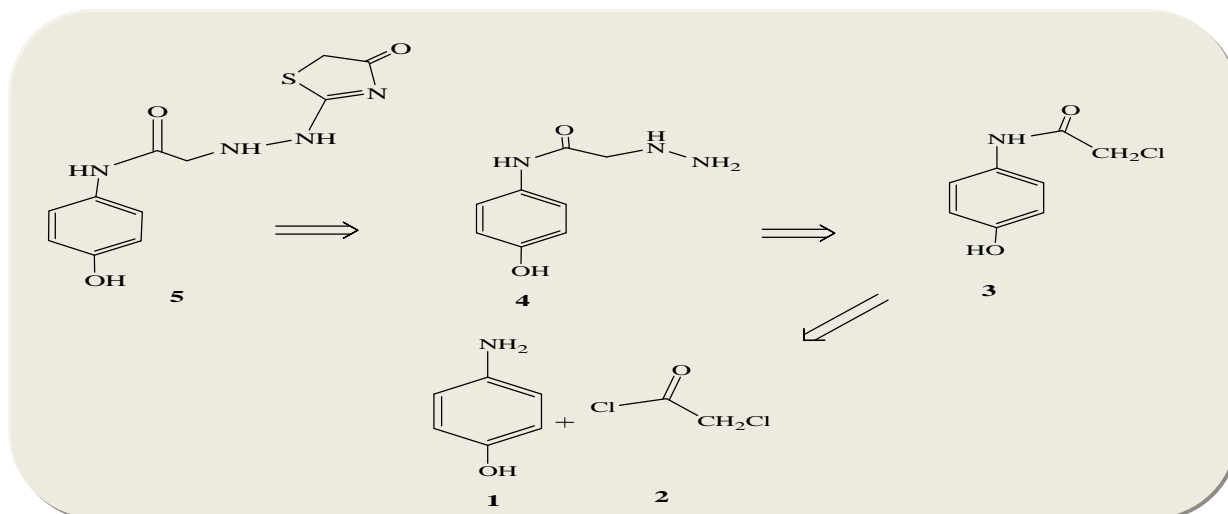
Dans un deuxième temps : nous avons effectués des tests biologiques sur nos 3 composés, le produit 4 a montré une activité remarquable vis-à-vis des deux bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas*, par contre le composé 6 présente une activité contre le *Escherichia* quant à la molécule 5, aucune activité n'est trouvée.

Comme perspectives, nous souhaitons synthétiser les sels de ces dérivés pour étudier la libération à travers le polymère dans les deux milieux pH tonpou, pour que l'étude soit plus complémentaire.

*Conclusion*  
*Générale*

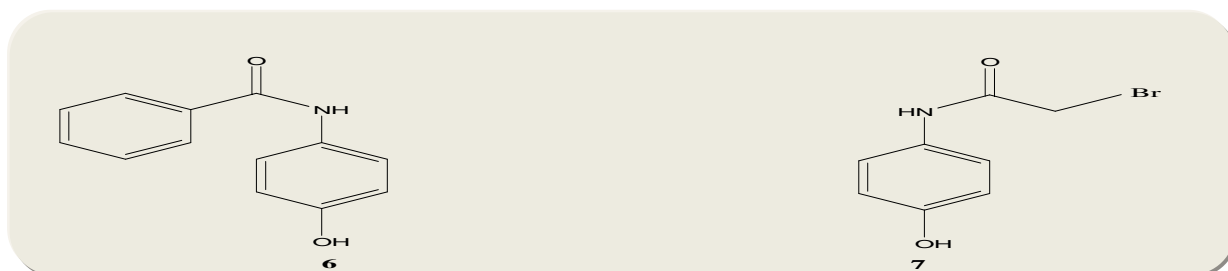
## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé plusieurs dérivés du paracétamol selon le schéma recto synthétique suivant (Figure 01)



**Figure 01 :** Le schéma recto synthèse des dérivés du paracétamol.

Comme nous avons synthétisé deux autres produits selon la figure 02



**Figure 02 :** Les dérivés du paracétamol (composé 6, 7)

Le composé 4 est utilisé comme molécule active et l'étude de sa libération à travers un polymère est effectuée dans l'éthanol car il est insoluble dans l'eau.

Pour ce faire, nous avons préparé des formes galéniques constituées du composé 4 avec un polymère biodégradable et biocompatible qui est le PHBV.

Ces formes sont des disques (D1, D2, D3) préparés à différentes concentrations dans l'éthanol. Les concentrations choisies dans nos cas sont :

- 1) 25% (MA) + 75% (PHBV) constituant le disque D1.
- 2) 50% (MA) + 50% (PHBV) constituant le disque D2.
- 3) 75% (MA) + 25% (PHBV) constituant le disque D3.

L'étude cinétique suivie par spectroscopie UV-Visible montre que : la libération du composé 4 par le PHBV ne correspond à aucun ordre cinétique mais à une diffusion selon la loi de Fick.



## *Conclusion générale*

Une étude de l'activité antibactérienne a été effectuée sur les composés (4, 5, 6), le produit 4 a montré une activité remarquable vis-à-vis des deux bactéries *Escherichia coli* et *Pseudomonas*, par contre le composé 6 présente une activité contre le *Escherichia* quant à la molécule 5, aucune activité n'est trouvée

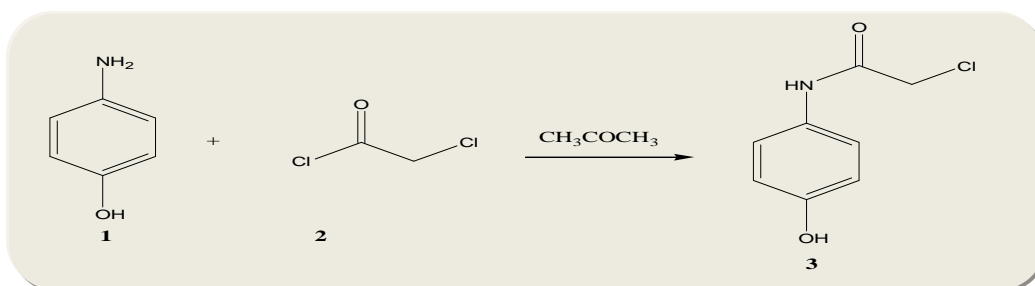
Comme perspectives, nous souhaitons synthétiser les sels de ces dérivés pour étudier la libération à travers le polymère dans les deux milieux pH tonpon, et étudier leur activité.

*Annexe*

## I. LE MODE OPERATOIRE DE NOS PRODUITS

### I.1. Synthèse de composé 3

L'aminophénole (0,0045 mol.) est dissout dans 20 ml d'acétone , le mélange est laissé sous agitation, (0,0125 mol) de chloroacetyl- chloride sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange est laissé sous reflux. Pendant une nuit .

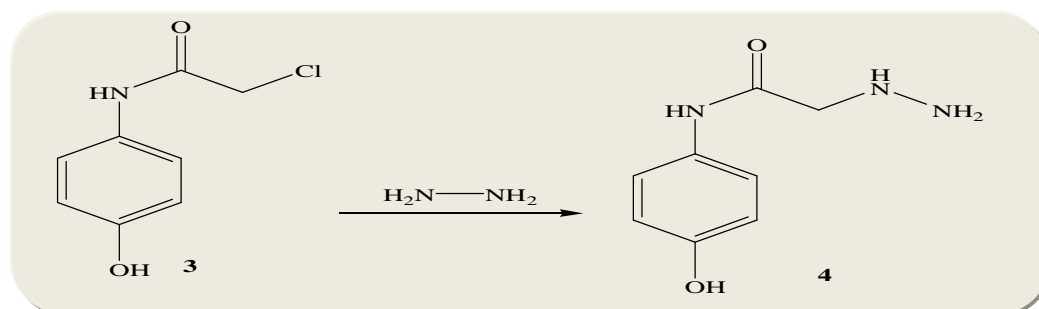


**Figure. 01 :** Synthèse du composé 3

Le mélange est filtré ensuite le produit est recristallisé dans l'acétone, on obtient des cristaux blancs avec un rendement de 73%, le point de fusion est de 210 °C

### I.2. Synthèse de composé 4

Le composé 3 (0,0016 mol.) est dissout dans 15 ml d'hydrazine , le mélange est laissé sous reflux pendant une nuit .

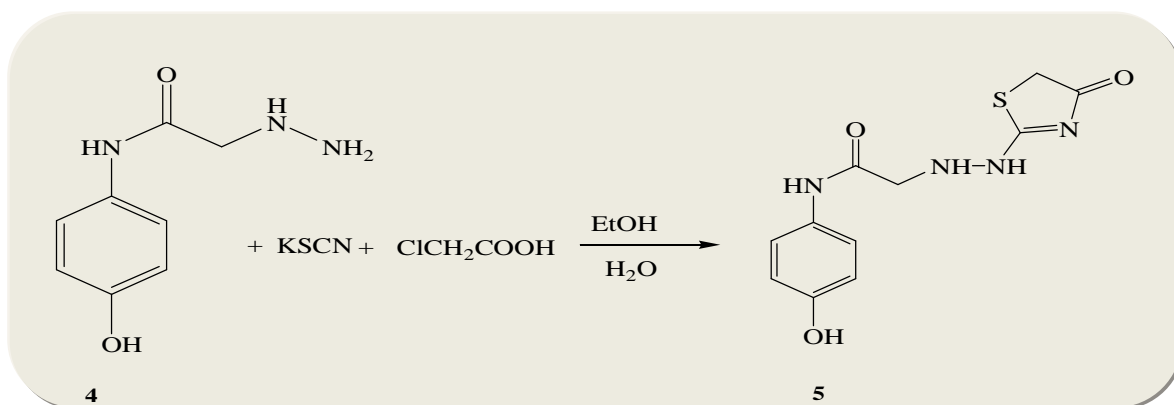


**Figure. 02 :** Synthèse du composé 4

Le mélange est filtré ensuite lavée à l'eau. On obtient des cristaux blancs avec un rendement de 65%. Le point de fusion est de 195 °C.

### I.3. Synthèse du composé 5

L'isocyanate de potassium ( 0,0158 mol.) est dissout dans 10 ml d'eau , (0,0096 mol) d'acide chloroacétique sont ajoutés , le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure. Ensuite (0,011 mol) du composé 4 sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange est laissé sous reflux.

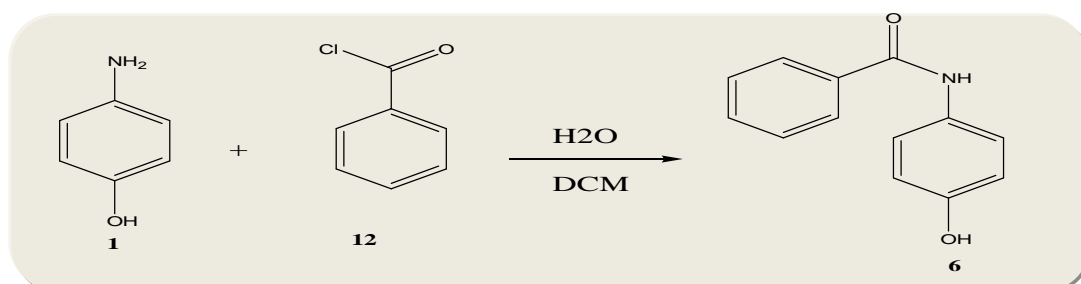


**Figure. 03 :** Synthèse du composé 5

Le mélange est filtré ensuite lavé à l'eau. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 57%. Le point de fusion est de 245 °C .

#### I.4. Synthèse du composé 6

L'aminophénole (0,009 mol.) est dissout dans 20 ml d'eau, le mélange est laissé sous agitation, (0,017 mol) de chlorure de benzoyle qui dissout dans 10 ml de DCM sont ajoutés puis le mélange est laissé sous agitation Pendant 1 heure.

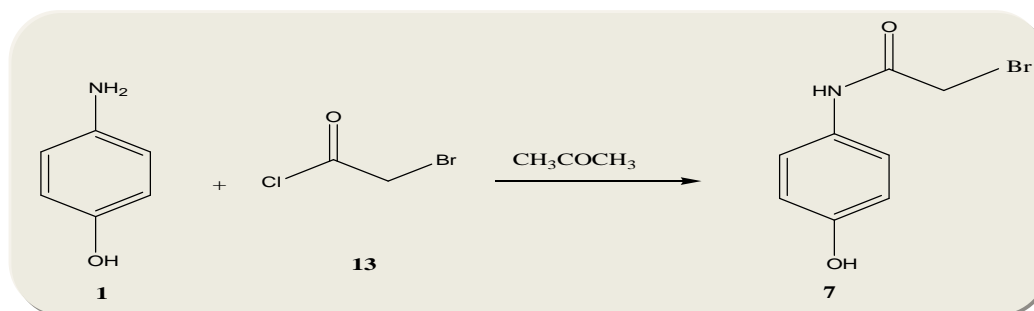


**Figure. 04 :** Synthèse du composé 6

Le mélange est filtré ensuite lavé à l'eau. On obtient une poudre violette avec un rendement de 77%. Le point de fusion est de 225 °C .

## I.5. Synthèse du composé 7

L'aminophénole (0,0045 mol.) est dissout dans 20 ml d'acétone , le mélange est laissé sous agitation, (0,0125 mol) de bromoacetyl- chloride sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange est laissé sous reflux. Pendant une nuit.



**Figure. 04 :** Synthèse du composé 7

Le mélange est filtré ensuite le produit est recristallisé dans l'acétone. On obtient des cristaux blancs avec un rendement de 70%. Le point de fusion est de 230°C .Le rendement est de 70%


## II. RAPPEL SUR LES ORDRE CINETIQUES

### II.1. Introduction

Afin d'interpréter les résultats obtenus des modèles mathématiques ont été utilisés, l'application de ces derniers pour décrire la libération des molécules actives n'est pas toujours précise, c'est plutôt une approximation de la libération réelle due aux paramètres qui changent durant la libération tel que le changement dans la porosité qui est causé par le gonflement de la matrice, ou encore le changement de la distance de diffusion de l'agent actif qui accompagne le gonflement et l'érosion de la matrice. Dans notre travail nous avons essayé d'appliquer les lois classiques de cinétique d'ordre 0, 1, et 2, ainsi que le modèle développé par Higuchi

Rappel sur les ordres cinétiques classiques

Il est nécessaire de faire un rappel sur les lois cinétiques afin d'attribuer les ordres cinétiques des réactions de libération (ordre : 0, 1 et 2).

	Molécule Active (Solide)		Molécule Active (Solution)
Temps = t <sub>0</sub>	m <sub>i</sub>		mt = 0
Temps = t	m <sub>i</sub> - mt		mt
	%(MA) <sub>i</sub> - %(MA) <sub>t</sub>		%(MA) <sub>t</sub>

Soit la réaction :  $A + B \rightarrow C$

La vitesse  $v$  de la réaction est donnée par la variation des concentrations de A, B ou C en fonction du temps :

$$v = -d[A]/dt = -d[B]/dt = d[C]/dt$$

On trouve expérimentalement que la vitesse dépend de la concentration des réactifs selon la loi de vitesse :

$$v = -d[A]/dt = k[A]^x [B]^y$$

où  $k$  est la constante de vitesse pour la réaction considérée (attention :  $k$  dépend de la température et du solvant).

$x$  et  $y$  sont les ordres partiels de la réaction par rapport à A et B respectivement.

L'ordre global est donné par  $(x + y)$ . <sup>[1]</sup>

Dans notre réaction nous avons la réaction :  $(m_i - m_t) \rightleftharpoons m_t$

Et nous voulons déterminer les équations des ordres cinétiques pour notre réaction,

Donc pour :

#### a- L'ordre 0

$$\text{Nous avons : } v = \frac{d[m_t]}{dt} = k [(m_i - m_t)]^0 \quad d[m_t] = k \cdot dt \quad \int d[m_t] = k \cdot \int dt$$

Après l'intégrale :  $m_t = k \cdot t + c$  , à  $t = 0 \implies m_t = 0$  Alors  $c = 0$

Donc l'équation d'ordre 0 sera  $\implies \mathbf{m_t = k \cdot t}$

La représentation graphique est une droite.

#### b- L'ordre 1

$$\text{Nous avons : } v = \frac{d[m_t]}{dt} = k [(m_i - m_t)]^1 \quad \implies \quad \frac{d[m_t]}{(m_i - m_t)} = k \cdot dt$$

On pose :  $U = (m_i - m_t)$

$$\implies \frac{d[U]}{dt} = \frac{d(m_i - m_t)}{dt} = \frac{d[m_i]}{dt} - \frac{d[m_t]}{dt} = - \frac{d[m_t]}{dt} \quad \implies \quad d[m_t] = - d[U]$$

$$\text{D'où } \frac{d[mt]}{[(mi - mt)]} = k \cdot dt \implies \frac{-d[U]}{[U]} = k \cdot dt \implies \int \frac{d[U]}{[U]} = -k \cdot \int dt$$

Après l'intégrale :  $\ln U = -k \cdot t + c$  , à  $t = 0 \implies mt = 0$  Alors  $\ln(mi) = c$

$$\ln U = -k \cdot t + \ln(mi) \implies \ln U - \ln(mi) = -k \cdot t$$

Donc l'équation d'ordre 1 sera  $\implies \ln \frac{[mi - mt]}{[mi]} = -k \cdot t$

La représentation graphique est une droite.

### c- L'ordre 2

$$\text{Nous avons : } v = \frac{d[mt]}{dt} = k [(mi - mt)]^2 \implies \frac{d[mt]}{[(mi - mt)]^2} = k \cdot dt$$

On pose :  $U = (mi - mt)$

$$\implies \frac{d[U]}{dt} = \frac{d[(mi - mt)]}{dt} = \frac{d[mi]}{dt} - \frac{d[mt]}{dt} = - \frac{d[mt]}{dt} \implies d[mt] = -d[U]$$

$$\text{D'où } \frac{d[mt]}{[(mi - mt)]^2} = k \cdot dt \implies \frac{-d[U]}{[U]^2} = k \cdot dt \implies \int \frac{d[U]}{[U]^2} = k \cdot \int dt$$

<sup>1</sup>Après l'intégrale :  $\frac{1}{[U]} = k \cdot t + c$  , à  $t = 0 \implies \frac{1}{[mi]} = c$

$$\frac{1}{[U]} = k \cdot t + \frac{1}{[mi]} \implies \frac{1}{[U]} - \frac{1}{[mi]} = k \cdot t$$

Donc l'équation d'ordre 2 sera  $\implies \frac{1}{[(mi - mt)]} - \frac{1}{[mi]} = k \cdot t$

La représentation graphique est une droite.<sup>2</sup>

Le système idéal est d'obtenir une cinétique d'ordre 0 mais dans la plupart des cas seul le phénomène de diffusion sont observé

### III. Rappel sur l'équation d'Higuchi

Pour décrire la libération des molécules actives des systèmes matriciels, le modèle d'Higuchi est de prépas sont le plus utilisé par les pharmaciens, dans notre travail le modèle d'Higuchi a été utilisé

Higuchi a développé des modèles décrivent la libération des molécules actives soluble et peu soluble supporté dans des matrices solides, le modèle d'Higuchi le plus s'simplifier est résumé dans l'équation suivante : <sup>2</sup>

<sup>1</sup><http://www.unige.ch/sciences/chiam/williams/tp/Pagewebgeologue/protocoles/19.Cinetique1.pdf>

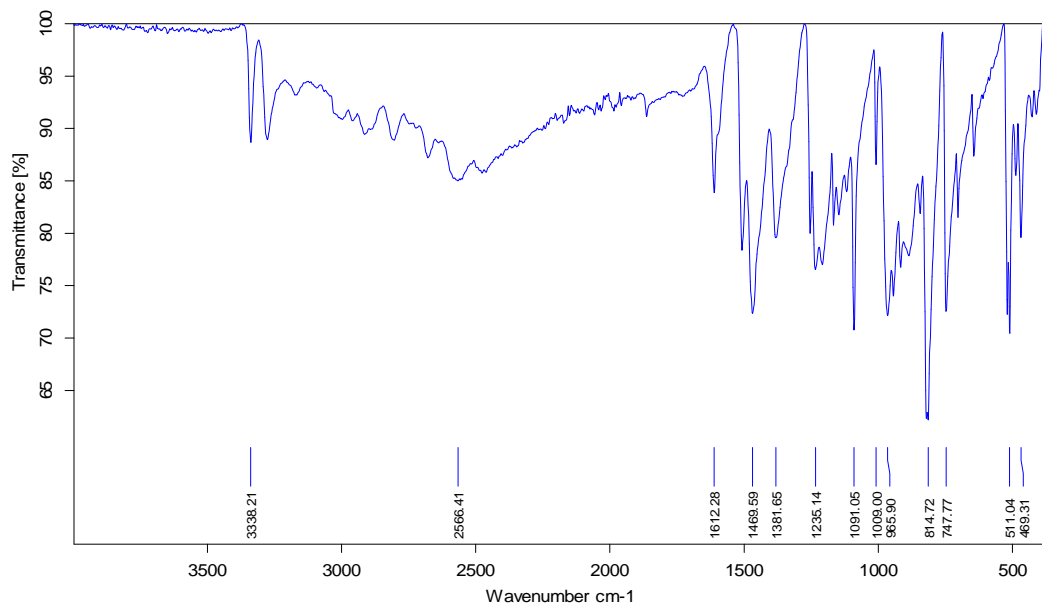
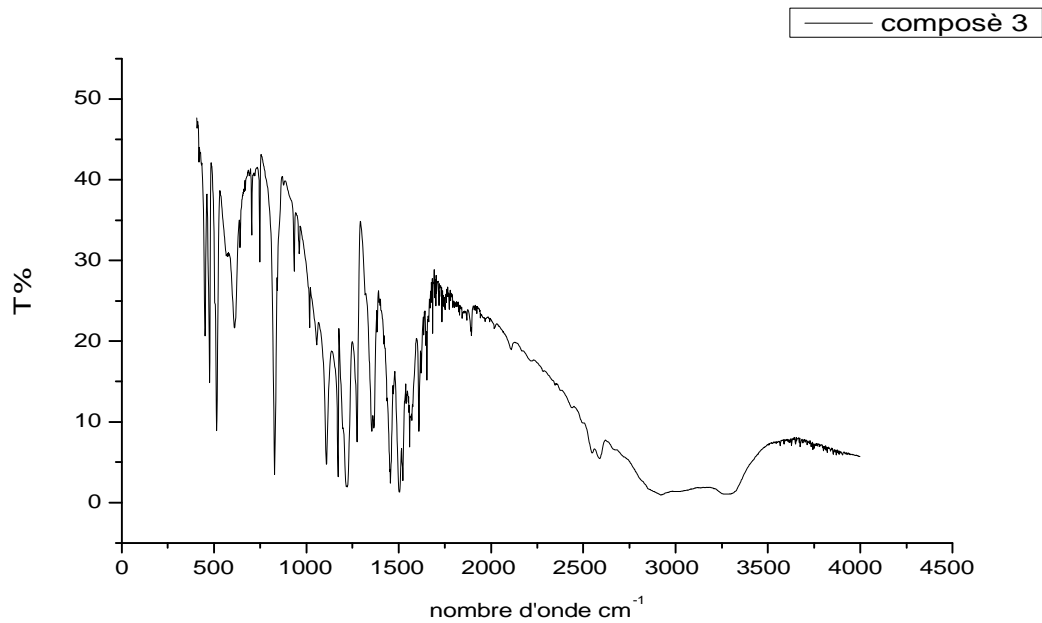
<sup>2</sup>M. Aulton, Powdered Cellulose, in handbook of pharmaceutical excipients 6ème edition 2006, pharmaceutical press. P. 136-138.

$$Q_t = K_h t^{1/2}$$

$Q_t$  : quantité de médicament libéré au temps t

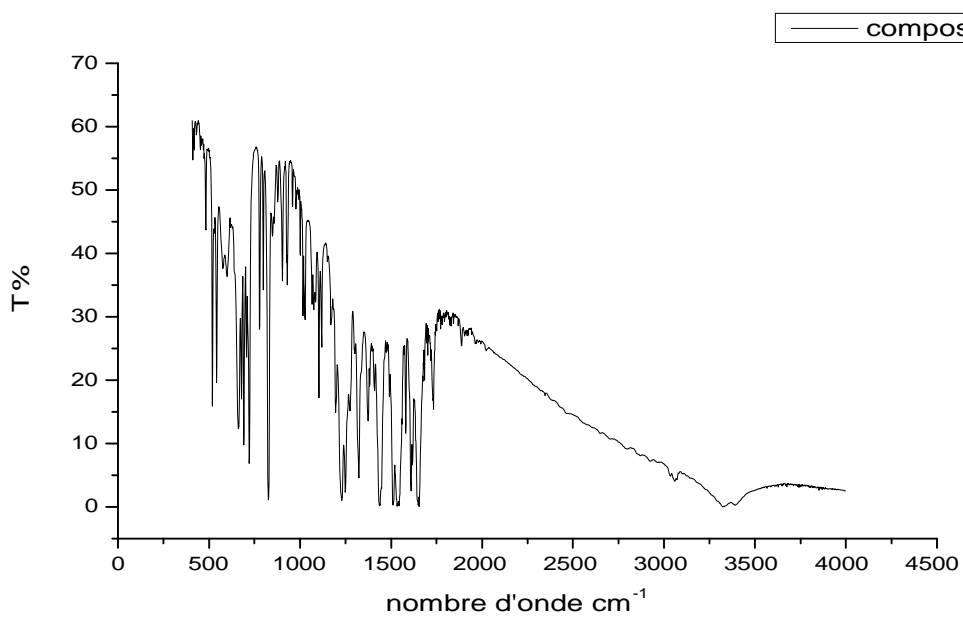
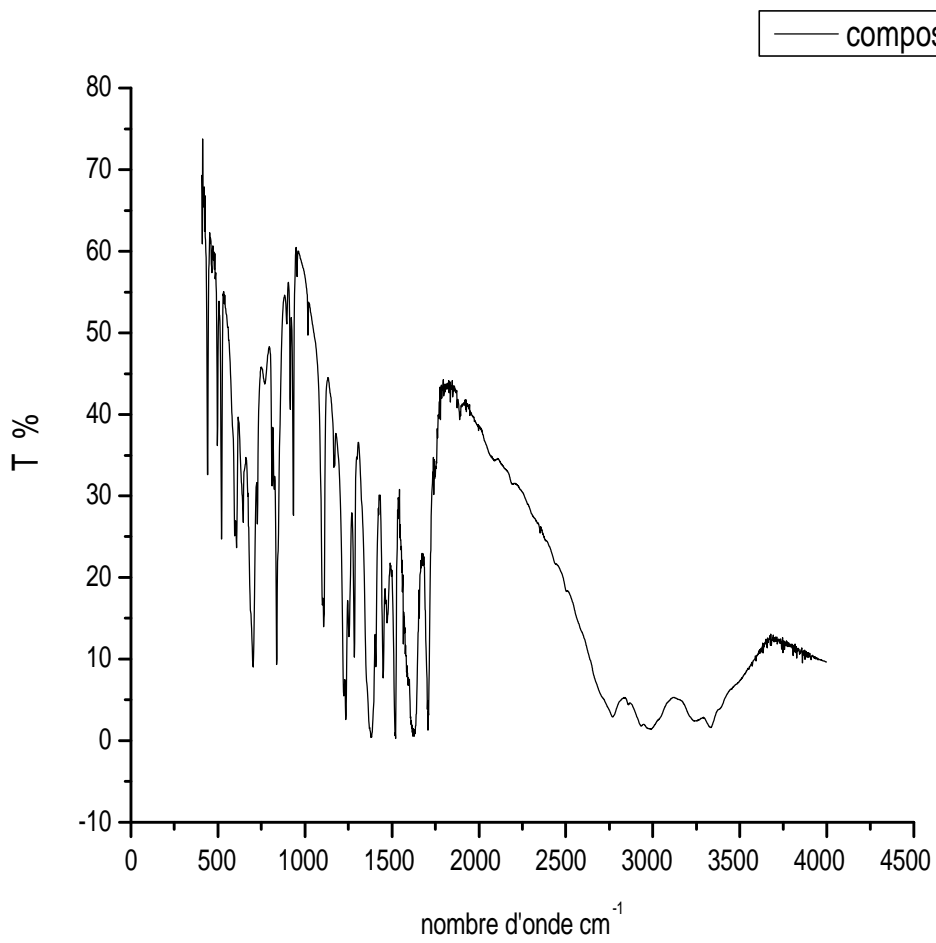
$K_h$  : constante de libération.

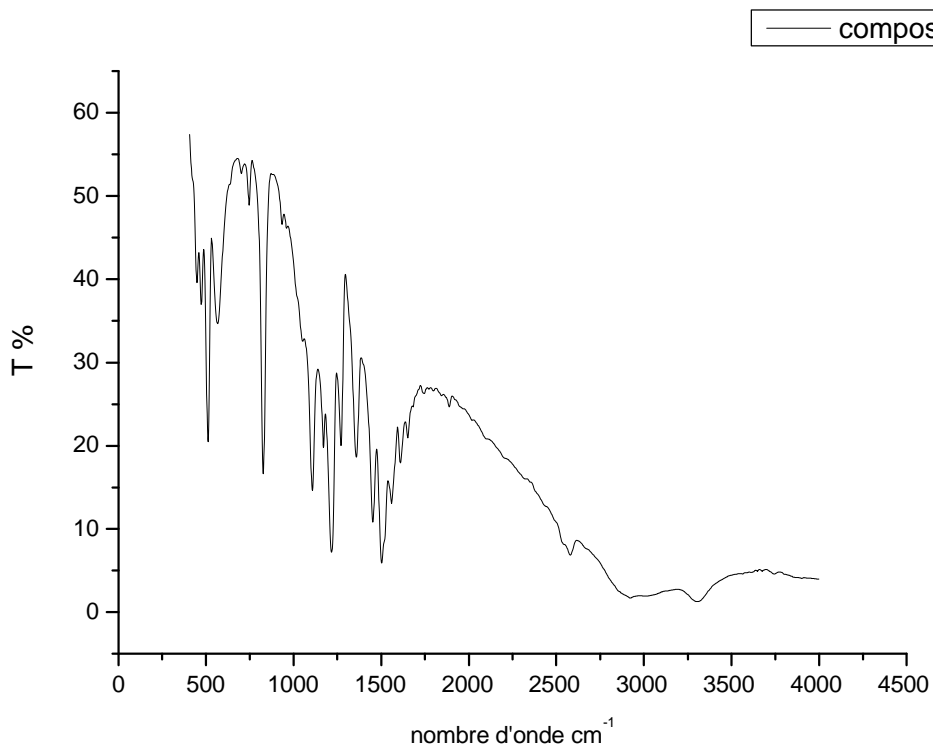
#### IV. Les spectres infrarouges des composé



Composé 4







## V. DEMONSTRATION DES EQUATIONS UTILISEES DANS LA LIBERATION

$$\text{PMAL} = \frac{m_t}{m_i} \times 100 \rightarrow (1)$$

$$m_t = \frac{D_o \times V_d}{\epsilon \times V_p} \times V_f \times M \rightarrow (2)$$

Avec :

PMAL → Pourcentage de la molécule active libérée.

$m_t$  → Masse de la molécule active libérée (mg) à l'instant « t ».

$m_i$  → Masse de la molécule active initiale dans le disque.

$D_o$  → Densité optique mesurée à chaque instant t à partir du volume dilué ( $V_d$ ).

$V_d$  → Volume de dilution.

$\epsilon$  → Coefficient d'absorption.

$V_p$  → Volume prélevé.

$V_f$  → Volume de la solution dans le flacon (100 ml).

$M \rightarrow$  Masse molaire de la molécule active.

Démonstration de l'équation (1)

Nous avons :  $m_i \rightarrow 100 (\%)$

Et  $m_t \rightarrow \text{PMAL} (\%)$

$$\text{Donc} \quad \Rightarrow \quad \text{PMAL} = \frac{m_t}{m_i} \times 100$$

Démonstration de l'équation (2)

Nous avons :  $m_t = n \times M = C_f \times V_f \times M$  Et  $C_f \times V_p = C_d \times V_d$

$$\Rightarrow C_f = \frac{C_d \times V_d}{V_p}$$

Alors :  $m_t = \frac{C_d \times V_d}{V_p} \times V_f \times M$  et puisque  $\boxed{D_o = \varepsilon \times l \times C_d}$  et  $l = 1 \text{cm}$

$$\Rightarrow C_d = \frac{D_o}{\varepsilon}$$

Avec :  $n \rightarrow$  nombre de moles ;  $l \rightarrow$  la longueur de la cuve ; la loi de Beer Lambert

$$\text{Donc} \quad \Rightarrow \quad m_t = \frac{D_o \times V_d}{\varepsilon \times V_p} \times V_f \times M$$

## Résumé

Dans ce mémoire nous avons synthétisé des dérivés du paracétamol à caractère antibactérien intéressant.

Ces travaux nous ont permis dans un premier temps de faire un rappel bibliographique sur les dérivés du paracétamol ainsi que sur leurs méthodes de préparations.

Ensuite nous avons préparé de nouvelles formes galéniques constituées d'une molécule chimique (PA) avec une matrice polymérique non toxique et biodégradable qui est Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) PHBV.

Ces formes sont des disques ( $D_1, D_2, D_3$ ) préparés à différente concentration dans l'éthanol.

L'étude cinétique suivie par spectroscopie UV-Visible montre que : la libération de 2-Hydrazino-N-(4-hydroxy-phenyl)-acetamide. par PHBV ne correspond à aucun ordre cinétique mais à une diffusion selon la loi Fick.

En raison de l'intérêt biologique de ces composés, nous avons fait des tests biologiques sur les 3 composé (composé 4, 5,6) et les résultats sont prometteurs vis-à-vis des bactéries disponibles.

## خلاصة

في هذا العمل قمنا بإنتاج مشتقات جزئية anti-bacterien paracetamol بصيغة . هذه الأعمال مكنتنا أولاً من إنجاز مذكرة مكتوبة حول مشتقات paracetamol وطريقة تركيبه. ثم قمنا بالبحث عن أشكال galéniques مركبة من جزيئات كيميائية (PA) مع موصوفة مناظرة غير سامة ومدمرة هي poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) PHBV .

هذه الأشكال هي عبارة عن أقراص ( $D_1, D_2, D_3$ ) محضرة بتركيزات مختلفة في l'ethanol.

الدراسة المتابعة ب spectroscopie UV-Visible بينت أن: التحرير

حركية , لكن مع الإنتشار حسب قانون Fick.

نظراً لأهمية بيولوجيا هذه المركبات , قمنا بوضع إختبارات بيولوجية على 3 مركبات (مركب 4,5,6) والنتائج مبشرة وجها لوجه خالي من البكتيريا.