

**République Algérienne Démocratique et populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA**

Faculté des Sciences  
Département de Chimie  
N° :...../2019



Domaine : Sciences de Matière  
Filière : Chimie  
Option : Chimie Pharmaceutique

## Mémoire

*Présenté pour l'obtention*

**Du diplôme de Master Académique**

**Présenté Par: M<sup>elle</sup>. HERIZI Kheira & M<sup>elle</sup>. GOUMRI Souhila**

## Thème

**Étude de la stabilité de Captopril et solubilité  
de HTZ avec différents agents  
complexant**

**Soutenu le 10/07/2019**

**Soutenu devant le jury composé de:**

<b>M<sup>f</sup>. H. DEBIH</b>	Université Med. Boudiaf –M'sila	Président
<b>M<sup>f</sup>. H. BOULEGHLEM</b>	Université Med. Boudiaf –M'sila	Rapporteur
<b>M<sup>me</sup>. O.E.K. BELHADDAD</b>	Université Med. Boudiaf –M'sila	Examineur

**Année universitaire : 2018 /2019**

## **Remerciement**

*Dans le préambule de ces mémoires, nous remercions **Dieu** qui nous a aidés et nous a donné de la patience et du courage tout au long des années d'étude. Grâce à lui, nous avons atteint ce niveau.*

*Nous sommes particulièrement honorés de l'attention portée par **M<sup>r</sup> .Hocine Bouleghlem** à notre travail, et nous le remercions pour ses précieuses contributions en termes de connaissances, pour son intégration efficace et sa motivation à accomplir ce travail, et nous sommes conscients que nous avons grandement bénéficié de sa dureté et de sa vigilance qui nous ont beaucoup aidés au cours de la rédaction de ce mémoire.*

*Nous tenons également à remercier les membres du jury **Mr H. DEBIH** et **Madame O. BELHADDAD** pour avoir accepté de juger notre travail.*

*Enfin, nous n'oublierons pas nos amis et nos proches pour les encourager tout au long de ces années. Merci de nous aimer et de nous soutenir jusqu'au bout*





*Je dédie ce travail avec grand plaisir et en particulier à la femme qui s'est sacrifiée pour moi :*

*c'est ma mère, elle est tout dans ma vie **MEKKI***

***Djamila \*LAWZA\****

*&*

*A mon père, **HERIZI A.El-Kader** que Dieu ait pitié de lui , Bien que je ne connaisse pas son odeur, mais son amour vit dans mon cœur.*

*À mes frères et mes sœurs, à tous les membres de ma famille, à mes proches amis et leurs famille, à tous mes enseignants et à tous ceux qu'ont contribué avec moi à mon déroulement d'étude*

*Je donne également ce travail à ceux qui me tiennent à cœur, qui m'ont toujours aimé et qui ont fait de leur mieux pour coopérer avec moi.*

**Merci**



## Dédicace 2

*long du travail et m'a inspiré les bons pas et les justes réflexes .sans sa miséricorde ,ce travail n'aura pas abouti  
Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :*

*A la mémoire de mon père : **Mobarek***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.  
Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être .ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mère très chère mère : **Nassira***

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Je dédié ce mémoire à ma petite famille, à mon cher mari Hamza et à notre fille Sirin*

*Je suis aussi dédié à mes frères et mes sœurs, à tous les membres de ma famille et à la famille de mon mari.*

**Souhila**



## *Liste des abréviations*

**PA:** Principe Actif

**HTZ :** Hhydrochlorothiazide

**OMS :** Organisation Mondial de la Santé

**ECA :** Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

**CDs :** Cyclodextrines

**CGT :** Cyclodextrine-Glycosyl-Transférase

**Trp :** Tryptophane

**Ala :** Alanine

**Pro :** Proline

**Phe :** Phénylalanine

**HP :** Hydroxypropyl

**PEG :** Polyéthylène Glycol

**$\alpha$ -CD :** Alpha –Cyclodextrine

**$\beta$ -CD :** Beta- Cyclodextrine

**$\gamma$ -CD :** Gamma-Cyclodextrine

**UV/Visible :** Ultra-violet / Visible

# *Liste des figures*

## **Partie I : théorique**

### **Chapitre I : *Notions générales sur les médicaments***

**Figure : I.I.1.** Principales formes galéniques **05**

### **Chapitre II : *Les agents complexant et la solubilité***

**Figure.I.II.1** « Disposition des atomes d'hydrogène par rapport à la cavité d'une molécule de cyclodextrine » **15**

**Figure : I.II.2.** Mécanismes d'inclusion et non-inclusion de CDs avec PA **18**

**Figure : I.II.3.** Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors **18**

## **Partie II : Expérimentale**

### **Chapitre I : *Méthodes d'analyses***

**Figure.II.I.1.**Schéma du principe du spectrophotomètre UV-visible **25**

## *Liste des Schéma*

### **Partie I : théorique**

#### **Chapitre I : *Notions générales sur les médicaments***

<b>Schéma: I.I.1</b> : Structure chimique de captopril	<b>07</b>
<b>Schéma: I.I.2</b> : Structure chimique de chloroéthiazide	<b>08</b>
<b>Schéma: I.I.3</b> : Structure chimique de thiazidique	<b>08</b>
<b>Schéma: I.I.4</b> : Structure chimique d'hydrochlorothiazide	<b>09</b>

#### **Chapitre II : *Les agents complexant et la solubilité***

<b>Schéma. I.II.1</b> : Structure chimique des trois principaux types de cyclodextrines.	<b>15</b>
<b>Schéma. I.II.2</b> : Structure chimique de 2-hydroxylpropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ CD) »	<b>16</b>
<b>Schéma I.II.3.</b> Structure de polyéthylène glycol.	<b>19</b>

*Liste des tableaux*

**Partie II : Expérimentale**

*Chapitre II : Résultats et discussions*

<b>Tableau. II.II.1</b> Concentration de HTZ solubilisé en présence de $\beta$ -CD	<b>33</b>
<b>Tableau. II.II.2</b> Concentration de HTZ solubilisé en présence de HP- $\beta$ CD	<b>37</b>
<b>Tableau. II.II.3</b> Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG5800	<b>40</b>
<b>Tableau. II.II.4</b> Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000	<b>43</b>

## *Liste des spectres*

### **Partie II : Expérimentale**

#### *Chapitre II : Résultats et discussions*

<b>Spectre II.II.1</b> Spectre UV de HTZ à différentes concentrations	<b>31</b>
<b>Spectre II.II.2</b> Vérification de la loi de Beer lambert	<b>32</b>
<b>Spectre II.II.3</b> Courbe de tendance du spectre de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de HTZ	<b>32</b>
<b>Spectre II.II.4</b> Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de $\beta$ -CD à différentes Concentrations	<b>34</b>
<b>Spectre II.II.5</b> Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de $\beta$ -CD à différentes concentrations	<b>34</b>
<b>Spectre II.II.6</b> Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de $\beta$ -CD	<b>35</b>
<b>Spectre II.II.7</b> Absorbance de captopril en fonction de la concentration de $\beta$ -CD	<b>36</b>
<b>Spectre II.II.8</b> Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de $\beta$ -CD à température ambiante	<b>37</b>
<b>Spectre II.II.9:</b> Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de HP- $\beta$ CD à différentes concentrations.	<b>38</b>
<b>Spectre II.II.10:</b> Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de HP- $\beta$ CD à différentes concentrations	<b>38</b>
<b>Spectre II.II.11.</b> Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de HP- $\beta$ CD	<b>39</b>
<b>Spectre II.II.12.</b> Absorbance de captopril en fonction de la concentration de HP- $\beta$ CD	<b>39</b>
<b>Spectre II.II.13.</b> Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG5800 à	<b>40</b>

différentes concentrations

<b>Spectre II.II.14.</b> Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de PEG5800 à différentes concentrations	<b>41</b>
<b>Spectre II.II.15.</b> Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de PEG5800	<b>42</b>
<b>Spectre II.II.16.</b> Absorbance de captopril en fonction de la concentration de PEG5800	<b>42</b>
<b>Spectre II.II.17.</b> Phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG5800 à température ambiante.	<b>42</b>
<b>Spectre II.II.18.</b> Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentrations	<b>44</b>
<b>Spectre II.II.19.</b> Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentrations	<b>44</b>
<b>Spectre II.II.20.</b> Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 à température ambiante	<b>45</b>
<b>Spectre.II.II.21.</b> Spectre de la phase de solubilité de captopril dans une solution aqueuse de PEG8000 à température ambiante	<b>46</b>
	<b>47</b>
<b>Spectre II.II.22.</b> Variation de l'absorbance de HTZ en fonction de la concentration des différents agents complexant	
<b>Spectre II.II.23.</b> Variation de l'absorbance de captopril en fonction de la concentration des différents agents complexant	<b>47</b>

# Sommaire

## *Partie I : théorique*

<b>Introduction générale</b> .....	<b>01</b>
<b>Chapitre I : Notions générales sur les médicaments</b> .....	<b>03</b>
<b>I.I.1.Généralités sur les médicaments</b> .....	<b>03</b>
<b>I.I.2.Définition d'un médicament</b> .....	<b>03</b>
<b>I.I.3.Composition</b> .....	<b>04</b>
I.I.3.1.Principe actif.....	<b>04</b>
I.I.3.2.Excipient.....	<b>04</b>
I.I.3.3.Formes galéniques (formes pharmaceutiques) .....	<b>04</b>
<b>I.I.4.Voies d'administration des médicaments</b> .....	<b>05</b>
<b>I.I.5.Captopril</b> .....	<b>06</b>
I.I.5.1. Historique.....	<b>06</b>
I.I.5.2. Structure.....	<b>06</b>
I.I.5.3.Effets indésirables.....	<b>07</b>
I.I.5.4.Effets pharmacologie.....	<b>07</b>
<b>I.II.6.Hydrochlorothiazid</b> .....	<b>08</b>
I.I.6.1.Historique.....	<b>08</b>
I.I.6.2.Structure.....	<b>09</b>
I.I.6.3.Effets indésirables.....	<b>09</b>
I.I.6.4.Effets pharmacologie.....	<b>09</b>
<b>Références</b> .....	<b>10</b>
<b>Chapitre II :Agents complexants</b>	
<b>I.II.1.Introduction</b> .....	<b>14</b>
<b>I.II.2.Solubilité</b> .....	<b>14</b>
<b>I.II.3.Complexe d'inclusion [(PA-<math>\beta</math>CD) , (PA-HP-<math>\beta</math>CD)] et solubilité</b> .....	<b>14</b>
I.II.3.1.Cyclodextrines .....	<b>15</b>
I.II.3.2.Utilisation des CDs en pharmacologie.....	<b>17</b>
I.II.3.3.Diagramme de solubilité.....	<b>17</b>
<b>I.II.4.Polyéthylène glycol (PEG)</b> .....	<b>19</b>
<b>Références</b> .....	<b>20</b>

## Partie II : Expérimentale

### *Chapitre I : Méthodes d'analyses*

<b>II.I.1.Introduction.....</b>	<b>25</b>
<b>II.I.2-Spectroscopie ultraviolet-visible.....</b>	<b>25</b>
II.I.2.1.Principe.....	26
II.I.2.2.Loi de Beer-Lambert.....	26
<b>Références.....</b>	<b>28</b>

### *Chapitre II : Résultats et discussions*

<b>II.II.1. Introduction.....</b>	<b>30</b>
<b>II.II.2. vérification de la loi de Béeer-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire (<math>\epsilon</math>).....</b>	<b>30</b>
II.II.2.1. Matériel et produits.....	30
II.II.2.2. Matière premières.....	30
II.II.2.3. Réactifs et solvants.....	30
<b>II.II.3. Préparation des solutions.....</b>	<b>30</b>
II.II.3.1.Étude la phase de la solubilité.....	33
<b>II.II.4.Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de <math>\beta</math>-CD..</b>	<b>33</b>
<b>II.II.5.Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de HP-<math>\beta</math>CD.....</b>	<b>37</b>
<b>II.II.6.Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de PEG5800.....</b>	<b>40</b>
<b>II.II.7.Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de PEG8000.....</b>	<b>43</b>
<b>II.II.8.Comparaison entre les différents substance de complication (<math>\beta</math>-CD ,HP-<math>\beta</math>CD,PEG5800, PEG8000).....</b>	<b>47</b>
<b>II.II.9.Discussions.....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>49</b>

**L**a pharmacologie est une science dans laquelle on recherche des médicaments,

leurs propriétés, leur solubilité, leur composition, leur stabilité etc. La pharmacologie est une profession de la santé qui relie les sciences de la santé aux sciences chimiques et qui est responsable de garantir la sécurité d'utilisation et l'efficacité des produits pharmaceutiques. L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important dans le système de la santé, ses produits son activité et sont soumise aux lois, et aux règlements qui s'appliquent à la mise au point, au contrôle qualité à, et la fabrication. <sup>[1]</sup>

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

La solubilité joue un rôle très important dans la préparation de nombreuses formes posologiques et revêt une importance capitale pour la biodisponibilité des médicaments, indépendamment de leur administration dans le corps. La solubilité consiste à diviser une substance à l'état moléculaire en un liquide. Le résultat du processus est appelé solution (une phase homogène) constituée de dissous (un groupe de substances solubles) et de solvants. <sup>[5]</sup>

Ces dernières années, les nouvelles méthodes de traitement utilisées dans l'industrie pharmaceutique ont permis la découverte de nouvelles molécules dont la majorité est peu soluble dans l'eau <sup>[6]</sup> et instable. Dans l'industrie pharmaceutique, les tests de solubilité et stabilité constituent un outil très important pour le développement de médicaments et le contrôle de la qualité. <sup>[7-8]</sup>

Les agents complexant sont utilisés pour améliorer la solubilité des substances actives insolubles dans le milieu aqueux, augmenter sa biodisponibilité, améliorer sa stabilité et assurer le traitement souhaité...etc., Les agents complexant de notre sujet sont CDs ( $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD) et PEG pour améliorer la solubilité de HTZ et stabilité de captopril.

## *Introduction générale*

---

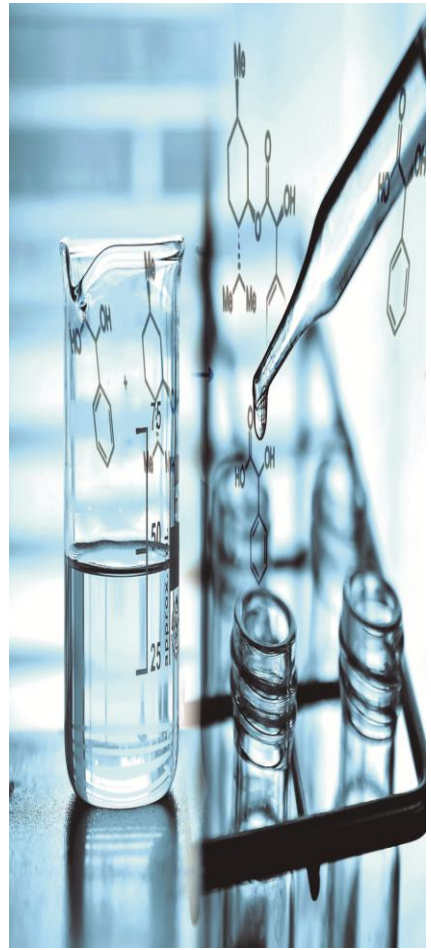
Dans cette mémoire, nous étudierons la solubilité du HTZ et stabilité du captopril, avec divers agents complexant de la CDs ( $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD) et de la PEG (8000 et 5800) à but de comparer ces facteurs et déterminer l'agent plus soluble de principe actif.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

La première partie consiste en une étude bibliographique, constituée par deux chapitres, nous parlerons dans le premier sur notions générales sur les médicaments et dans le second sur les agents complexant et la solubilité.

La seconde partie qui concerne la partie expérimentale se devise en deux chapitres ; dans le premier chapitre nous avons présenté des généralités sur méthodes d'analyses.

Et le deuxième chapitre nous avons présenté nos résultats et discussions sur la préparation des différents complexes avec les agents complexant. Ce manuscrit se termine par une conclusion générale.



# *Partie I*

## *Chapitre I :*

### *Notion générale sur les médicaments*

## I.I. Introduction

Le médicament est l'arme principale que les médecins devraient traiter ou soulager. Les produits pharmaceutiques doivent satisfaire aux exigences de base pour garantir la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité, quels que soient la forme, le processus de fabrication, la formulation et la méthode de gestion (engagement, efficacité, clonage, fabrication économique avec une bonne stratégie de contrôle) et une amélioration constante pour assurer une qualité constante dans le temps. <sup>[9]</sup>

Bien que la plupart des médicaments chimiques soient fabriqués à partir des substances naturelles qui rendent leurs effets thérapeutiques, ils ont également des effets secondaires pouvant nuire à l'organisme.

### I.I.1. Généralités sur les médicaments

Le médicament est largement défini comme un produit chimique qui affecte les processus de la vie. L'OMS fournit une définition plus restrictive: "toute substance ou produit utilisé pour modifier ou explorer des systèmes physiologiques ou des cas de maladie au profit du destinataire de la substance." <sup>[10]</sup>

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés substances actives, qui sont associées à substances inactives qui permettent la préparation et l'administration du médicament.

### I.I.2. Définition d'un médicament

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Toute la chaîne des médicaments (recherche, production, contrôle qualité, distribution en gros, délivrance aux patients, pharmacovigilance) est sous la responsabilité de spécialistes diplômés des médicaments, les pharmaciens <sup>[11]</sup>.

### **I.I.3.Composition**

Le médicament contient une partie responsable de ses effets sur le corps humain est le principe actif, et une partie inactive se compose d'un ou plusieurs excipients et la forme galénique :

#### **I.I.3.1.Principe actif**

Le principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui présente une structure chimique qui confère au médicament son activité thérapeutique grâce à ses propriétés pharmacologiques <sup>[12]</sup>. Dans tous les cas, les principes actifs, une fois libérés, devront être dissous dans les liquides biologiques avant leur réabsorption. <sup>[13]</sup>

#### **I.I.3.2.Excipient**

L'excipient est une substance qui n'est généralement pas active dans le traitement de la pathologie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe médicamenteux. C'est ce qu'on appelle véhicule ou adjuvant. Sa qualité principale est l'inertie vis-à-vis aux principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme. <sup>[14]</sup>

#### **I.I.3.3.Formes galéniques (formes pharmaceutiques)**

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales présentations physiques <sup>[15]</sup>. Toute variabilité de la forme pharmaceutique est due aux propriétés physiques et chimiques du principe actif et de la formulation galénique. Il reflète l'effet de la phase biopharmaceutique sur la phase pharmaceutique. <sup>[16]</sup>

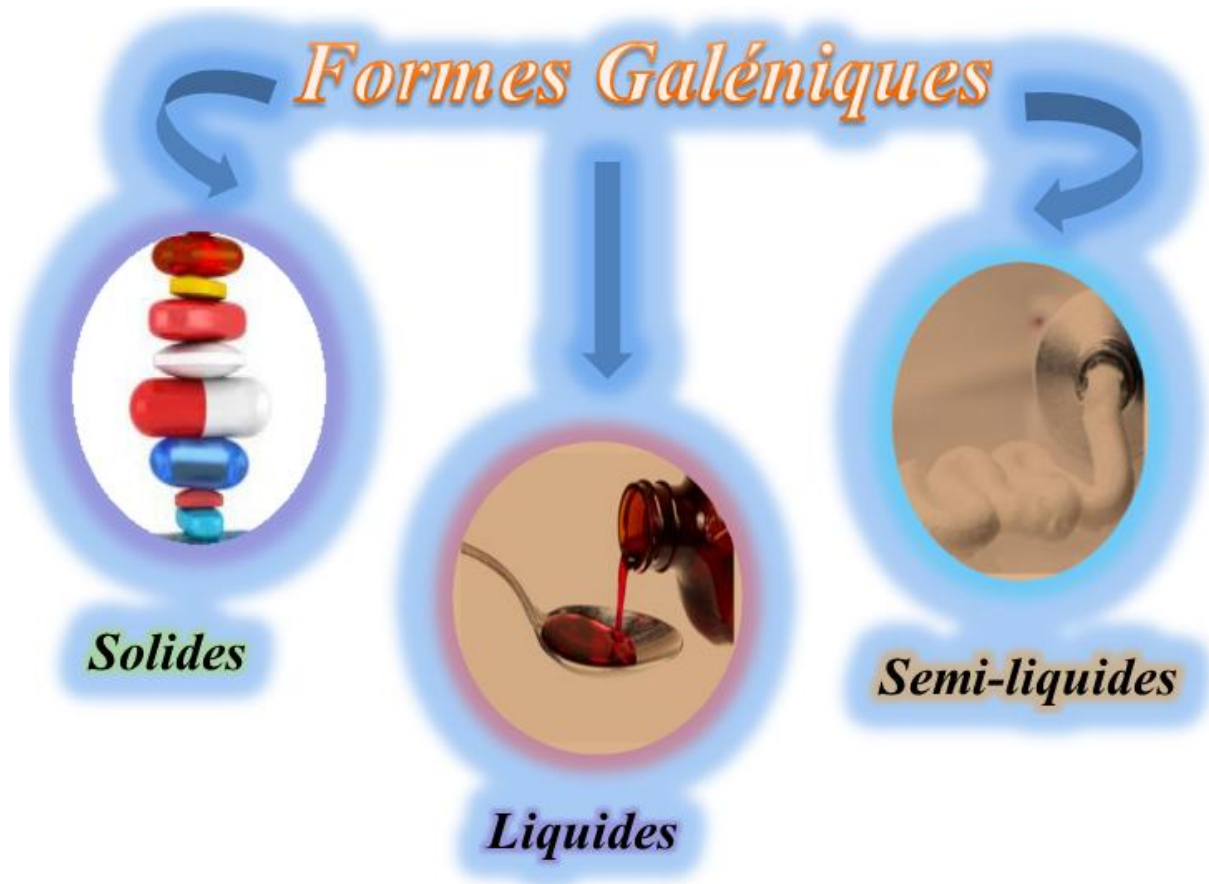


Figure I.I.1 : Principales formes galéniques

#### I.I.4. Voies d'administration des médicaments

Il existe plusieurs voies d'administration, mais, selon la voie utilisée, les PA n'ont pas le même devenir dans l'organisme et subissent des modifications métaboliques plus ou moins importantes, ce qui peut altérer leur activité pharmacologique, surtout en ce qui concerne le début, l'intensité et la durée de leur action. Les principales voies d'administration sont voie orale et voie cutanée et voie parentérale ; voies transmuqueuses : buccale, perlinguale, oculaire, nasale, pulmonaire ...etc. <sup>[17]</sup>

## I.I.5.Captopril

### I.I.5.1.Historique

La pierre angulaire du développement d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été posée en 1956 avec une explication de la fonction de l'enzyme de Conversion de l'angiotensine (ECA) de Leonard T. Skiggs. En 1968, le Docteur Y.S.Bakhle Il a été prouvé que l'enzyme de conversion provenant du poumon de chien était stabilisée par un mélange de peptides extraits du poison du serpent brésilien Potropas Gararaca, que Sergio Ferreira avait décrit pour la première fois en 1965 comme stimulant la bradykinine.

Une étude de ces peptides réalisée par Cushman et Aondete, Squibb, a amélioré le modèle par défaut du site actif de l'enzyme de conversion, à savoir la métopropididase. La séquence Trp-Ala-Pro, ou la séquence la plus stable de Phe-Ala-Pro, s'est révélée idéale pour la liaison au site actif de l'enzyme de conversion, et un test utilisant du benzylbenzène a été organisé en règle générale. La phénylalanine a la capacité de cacher le site actif de la carboxypeptidase A et de se lier à une molécule de proline, conformément aux séquences décrites ci-dessus.

Cette molécule, la benzylsuccinyl-L-proline, possède, malgré son inefficacité, toutes les propriétés d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion. La synthèse des dérivés de cette structure a montré que, lorsque la fonction carboxylique était remplacée par la fonction sulfate, on obtenait une augmentation de plus de 2000 fois de la capacité inhibitrice de la molécule. De même, l'addition de la fonction 2-méthyle au résidu axinyle a entraîné une augmentation de 15 fois de la capacité inhibitrice de la molécule. Captopril, le principal inhibiteur de conversion enzymatique, a été créé en 1974. <sup>[18]</sup>

### I.I.5.2.Structure.

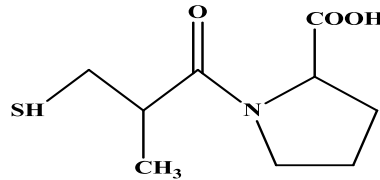
Dénomination commune : CAPTOPRIL

Nom chimique : 1 [(2S)-3-mercapto-2-méthylpropionyl] -L-proline

Formule moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

Poids moléculaire : 217,2 g/mol

Description : Poudre cristalline de couleur blanc à blanche cassé, dégagant une légère odeur due au groupement sulfhydryle de l'acide; soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, et peu soluble dans le chloroforme et l'acétate d'éthyle. Son point de fusion se situe entre 104 et 110°C.

Schéma: I.I.1 : Structure chimique de captopril<sup>[19]</sup>.

### I.I.5.3.Effets indésirables <sup>[20-25]</sup>

Les effets indésirables de Captopril sont connus. Les principaux effets indésirables des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont associés à une détérioration et à une accumulation graduelle de la bradykinine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les réactions cutanées associées ou non à des démangeaisons, telles que l'exanthème (0,1-1%) et l'urticaire (0,01-0,1%) en font partie. La majorité des effets indésirables sur le système respiratoire peuvent également être associés à une accumulation de bradykinine. Toux sèche (plus fréquente chez les femmes et les non-fumeurs), maux de gorge et maux de gorge (0,1-1%). Des épisodes d'asthme et de dyspnée peuvent survenir, bien que cela soit rare (0,01 à 0,1%). En raison de l'intervention du captopril dans l'équilibre eau / électrolyse, une insuffisance rénale est parfois observée (0,1-1%).

Les nouveau-nés, en raison du faible débit de filtration glomérulaire, risquent une insuffisance rénale grave s'ils sont exposés à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et doivent être utilisés exclusivement avec du captopril (en raison d'un raccourcissement à court terme) à la dose la plus faible possible.

Une hypercalcémie sévère est possible. De rares cas d'hypothyroïdie ont été observés. Le captopril est contre-indiqué pendant la grossesse et doit être remplacé par d'autres mesures de traitement appropriées. Il y a eu aussi des retards dans la croissance utérine, la prématurité et la continuation du canal artériel. Peu de cas d'incontinence pulmonaire obstructive ont été observés chez le nouveau-né au cours d'un traitement avec un mélange de diurétiques.

### I.I.5.4.Effets pharmacologie

Le captopril 1-((2S)-3-mercapto-2-méthylpropionyl-L-proline) a été le premier inhibiteur oral actif, non-peptidique et ECA utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le captopril est un inhibiteur de l'ECA efficace par voie orale. Il est couramment utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies cardiovasculaires. Il est également utilisé seul ou en association pour traiter l'hypertension

artérielle <sup>[26]</sup>. Le captopril est un médicament de choix pour le traitement de l'hypertension artérielle en raison de son efficacité et de sa faible toxicité. <sup>[27]</sup>

## I.II.6.Hydrochlorothiazid

### I.II.6.1.Historique

Les médicaments thiazidiques et thiazidiques réduisent le nombre de décès, d'accidents vasculaires cérébraux, de crises cardiaques et d'insuffisances cardiaques causés par l'hypertension artérielle <sup>[28]</sup>. Les dérivés thiazidiques ont les mêmes propriétés et visent le même endroit dans le corps, mais leur composition chimique varie. Les dérivés thiazidiques du sulfonamide n'étant pas similaires aux dérivés thiazidiques du sulfonamide, l'analogue thiazidique constitue l'alternative appropriée aux patients allergiques aux composés sulfonamides.

Ce type de médicament a été mis au point chez Merck et Coll. En 1950. Le premier thiazidique a été synthétisé avec du chlorithiazide et a été commercialisé sous le nom de Dai Yaryl en 1958 <sup>[29]</sup>. Dans la plupart des pays, le thiazidique est le médicament le moins coûteux pour traiter l'hypertension artérielle <sup>[30]</sup>. Le premier thiazidique est le chloroéthiazide (actuellement non utilisé en traitement et le système digestif n'est pas bien absorbé), le médicament le plus courant est l'hydrochlorothiazide. Des exemples de thiazidique sont la métulazone, la cloridalone.

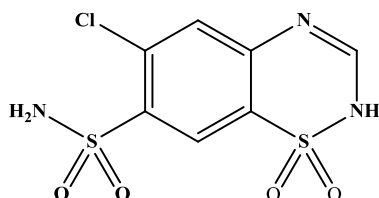


Schéma: I.I.2 : Structure chimique de chloroéthiazide

Les composés thiazidiques et thiazidiques constituent la pierre angulaire du traitement de l'hypertension depuis plus d'un demi-siècle depuis leur production en 1958.

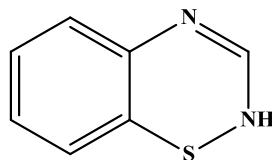


Schéma: I.I.3 : Structure chimique de thiazidique

"Il s'agit de la pierre angulaire de la gestion de l'hypertension artérielle depuis plus d'un demi-siècle depuis sa création. Très peu de facteurs ont été utilisés pour traiter une

maladie peut être fier de ceux qui restent dans la "force du pouvoir", et c'est la preuve de l'efficacité et de la sécurité de ces véhicules. <sup>[31]</sup>

### I.II.6.2. Structure.

Nom: 2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-1,1-dioxide

Nom systématique de l'UICPA: 6-Chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire relative: 297.74g/mol

Description : L'hydrochlorothiazide est une poudre blanche, ou pratiquement blanche, inodore, cristalline, au goût légèrement amer

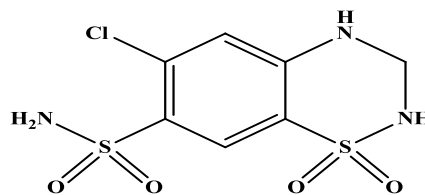


Schéma: I.I.4 : Structure chimique d'hydrochlorothiazide <sup>[32]</sup>

### I.II.6.3. Effets indésirable

L'hydrochlorothiazide, à l'instar des autres diurétiques thiazidiques, peut provoquer de nombreux troubles métaboliques, en particulier lorsqu'il est utilisé à fortes doses. Parmi ces troubles, il est possible d'observer une hyperglycémie, une hyperuricémie, une hypokaliémie ou une hypoprotéinémie avec une hypoprotéinémie pouvant entraîner une hypotension ou un syndrome obstétrical. <sup>[33]</sup>

### I.II.6.4. Effets pharmacologie

L'hydrochlorothiazide est souvent utilisée pour traiter l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive, l'œdème symptomatique, le faux diabète, l'acidose des tubules rénaux et la prévention des calculs rénaux. Il est également parfois utilisé pour l'hypercalcémie, les maladies urinaires et la maladie de Miner. Dans le cas du faux diabète, on pense que l'effet des diurétiques thiazidiques est également dû à une augmentation de l'hypoglycémie provoquée par la quasi-consommation de sodium et à une nouvelle absorption d'eau. <sup>[34]</sup>

## Référence Bibliographique

- [1]. J.M.Stellman, Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 3<sup>ème</sup> édition **2000**.
- [2]. K.Malu, Quelques caractéristiques de l'HTA dans la région sud-est de la RDC, Congo Médical. 8(2), **1998**.
- [3]. M.Kalonji, Quelle est la fréquence de l'HTA de vos urgences médicales et consultation ?, Congo Médical. 8 (2), **1998**.
- [4]. D.Duhot, L.Martinez, P. Ferru, O. Kandel, B. Gavid (SFMG). Prévalence de l'HTA en médecine générale, Médecine Générale. Tome 16 (562), **2002** :pp.177-180.
- [5]. A.L.Hir, D.Brossard, J.C. Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9<sup>ème</sup> édition, **2009**.
- [6]. I.M.Aïache, I.Ph.Devissaguet, A.M.G.Hermann, Biopharmacie. Paris: Technique et documentation, Galénica (2) **1978** :pp.584-585.
- [7]. S.C.Gad. Production and Processes 1<sup>ière</sup> édition, **2008**.
- [8]. R.Mark Berry, D.Michael Likar Pfizer. Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach Global. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **2007**.
- [9]. J. Zheng, Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products 1<sup>ère</sup> édition **2009**.
- [10]. A. Helali, *Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine*, ENAG, Alger, **1994** :pp.13-56 et pp.146-147.
- [11]. A. Gouraud, Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. **2012** : pp. 8-42-43-48.
- [12]. G. Bertram., Katzung., *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Italie. Piccin. **2006** :pp.1169-1170.
- [13]. T.M.Ludden, «Non-linear Pharmacokinetics», Clin Pharmacokinet, **1991** :pp.429-446.
- [14].J.M.Aiache, E.Beyssac, J-M.Cardot, V.Hoffart, R.Renoux Initiation à la connaissance du médicament.Paris: Masson. **2001** :pp.337-338.
- [15]. J. Calop, S. Limat , C. Fernandez , G. Aulagner, Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4<sup>ème</sup> éd.Paris: Elsevier Masson, **2012** : pp. 1336-1337.
- [16]. S.Ferry, L'usage du médicament, Edition technique et documentation, **2000** :pp.68-76.

- [17]. J.M.Aiache., S.Aiache et R .Renoux, *Initiation à la connaissance des médicaments*, Masson, Paris ,2<sup>ème</sup> édition, **1995**, pp.24-25.
- [18]. D.W.Cusham, M.A. Ondetti, History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*, **1991**, 17: pp. 589-592.
- [19]. Pharmacopée Européenne 6.0. Addendum 6.2 ; Strasbourg : Conseil de l'Europe, **2008** :pp.6499-6500.
- [20]. Le dictionnaire Vidal<sup>®</sup>, 85<sup>ème</sup> Édition, Paris : Editions Vidal.**2009** :pp.2656-2657.
- [21]. Guide Pratique des Médicaments Dorosz, 28<sup>ème</sup> Édition ; Paris : édition Maloine, **2009** :pp.1893-1894.
- [22]. Martindale: the complete drug reference, 34<sup>ème</sup> Edition; *London: Pharmaceutical Press* , **2005** :pp.2756-2757.
- [23]. C.Taketomo, J.Hodding, D.Kraus, Paediatric dosage handbook 15 édition, Hudson : Lexi-Comp, **1998**, pp.1600-1601.
- [24].T.Rosenthal, S.Oparil The effect of antihypertensive drugs on the foetus. *Journal of Human Hypertension* **2002**, 16: pp.293-308.
- [25]. J.P. Guignard, J.B. Gouyon. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biology of the Neonate* **1988**, 53: pp.243-252.
- [26]. G.P.Kapungu, G.Rukweza, T.Tran. *J. Phys. Chem. A*, **2013**, **117**, pp. 2704-2717.
- [27]. J.K.Wang, L.Gao, et Y.Liu, *J. Chem. Eng.* **2010**, **55** :pp.966-967.
- [28]. J.M.Wright, V.M. Musini . Editeur: Wright, James M. "Les médicaments de première ligne pour l'hypertension".**2009**.
- [29]. K.H.Beyer, "Chlorothiazide. How the thiazides evolved as antihypertensive therapy",**1993** :pp. 388-391.
- [30]. J.A.Whitworth, Organisation mondiale de la santé, Groupe de rédaction de la Société internationale d'hypertension. "Déclaration de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) / Société internationale d'hypertension artérielle en 2003 sur la gestion de l'hypertension". *J Hypertens.* **2003**, 21 (11): pp.1983-1992.
- [31].M.Marvin, F.U.Peter, "Symbiotic Cinquante Ans de Thérapie Diurétique Thiazidique pour l'Hypertension". *Arch Intern Med. JAMA.* **2009**, 169 (20): pp.1851-1856.
- [32].E.M.Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, **2004**, 39 :pp.1033-1046.
- [33].A.C.Moffatt, M.D.Osselton, B.Widdop. et coll. Clarke's Analysis of drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material, third edition. Pharmaceutical Press, London. **2004** : pp.1109-1110.

[34]. F.H.Messerli., H.Makani., A.Benjo., Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A metaanalysis of randomized trials. JACC, 57, 2011: pp.590-600.

# *Partie I*

## *Chapitre II*

### **Agents complexant**



### I.II.1.Introduction

La biodisponibilité de nombreux médicaments est faible en raison de sa faible solubilité dans l'eau. La voie orale a été la principale voie d'administration de médicaments pour le traitement chronique de nombreuses maladies. Cependant, les livraisons orales de 50% des composés médicamenteux sont gênées par la forte lipophile du médicament lui-même. Près de 40% des nouveaux médicaments candidats présente une faible solubilité dans l'eau, ce qui entraîne une faible biodisponibilité par voie orale, une variabilité élevée intra et inter-sujet, ainsi qu'un manque de proportionnalité de la dose <sup>[1]</sup>. Ainsi, pour de tels composés, le taux d'absorption de la lumière gastro-intestinale est contrôlé par la solubilité.

Afin d'améliorer la solubilité des médicaments, ont été utilisées de plusieurs techniques, notamment l'inclusion et les matrices des agents complexant (CDs/ PEG).

### I.II.2.Solubilité

La solubilité est la propriété d'une substance chimique solide, liquide ou gazeuse appelée soluté de se dissoudre dans un solvant solide, liquide ou gazeux pour former une solution homogène du soluté dans le solvant. La solubilité d'une substance dépend fondamentalement du solvant utilisé ainsi que de la température et de la pression. Le degré de solubilité d'une substance dans un solvant spécifique est mesuré en tant que concentration de saturation lorsque l'ajout de soluté n'augmente pas sa concentration dans la solution. <sup>[2]</sup>

La solubilité joue également un rôle majeur pour d'autres formes de dosage telles que les formulations parentérales <sup>[3]</sup>. La solubilité est l'un des paramètres importants pour atteindre la concentration souhaitée de médicament dans la circulation systémique pour obtenir la réponse pharmacologique requise. <sup>[4]</sup>

### I.II.3.Complexe d'inclusion [(PA- $\beta$ CD) , (PA-HP- $\beta$ CD)] et solubilité

Parmi toutes les techniques d'amélioration de la solubilité, la technique de formation de complexe d'inclusion a été utilisée plus précisément pour améliorer la solubilité dans l'eau, la vitesse de dissolution et la biodisponibilité de médicaments faiblement solubles dans l'eau. Les complexes d'inclusion sont formés par l'insertion de la molécule apolaire ou de la région non polaire d'une molécule (appelée invité) dans la cavité d'une autre molécule ou d'un groupe de molécules (appelé hôte). <sup>[5]</sup>

Ces dernières années, les formulations à base de lipides ont fait l'objet d'une attention particulière pour améliorer la biodisponibilité orale de composés médicamenteux peu solubles dans l'eau. En fait, l'approche la plus populaire est complexe d'inclusion médicamenteuse dans des véhicules lipidiques inertes. <sup>[6]</sup>

### I.II.3.1. Cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques naturels découverts il y a plus de 100 ans [7]. Les cyclodextrines naturelles les plus courantes comprennent six unités ( $\alpha$ -cyclodextrine), sept unités ( $\beta$ -cyclodextrine) et huit unités ( $\gamma$ -cyclodextrine) glucopyranose. Bien que les cyclodextrines naturelles et leurs complexes soient hydrophiles, leur solubilité dans l'eau est plutôt limitée, en particulier celle de la  $\beta$ -cyclodextrine. On pense que cela est dû à la liaison relativement forte des molécules de cyclodextrine à l'état cristallin (c'est-à-dire une énergie de réseau cristallin relativement élevée) [8].

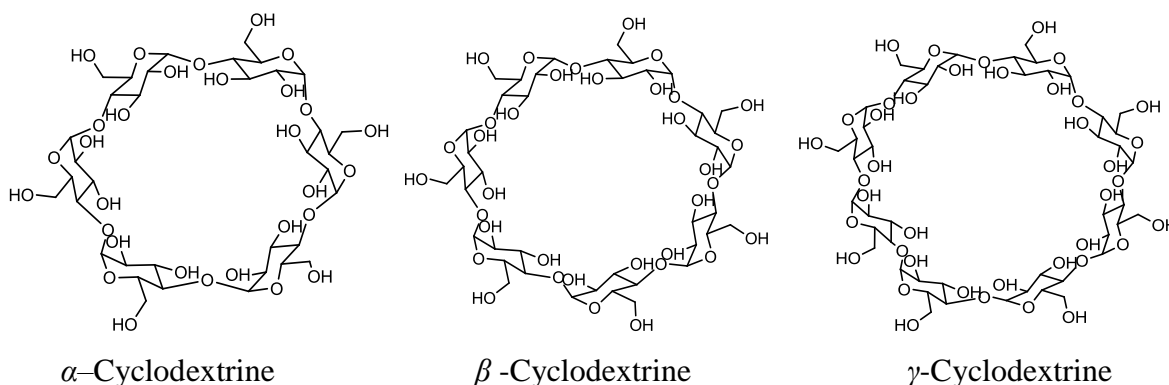


Schéma. I.II.1 : Structure chimique des trois principaux types de cyclodextrines.

Ces molécules hôtes (CDs) les plus couramment. La dégradation enzymatique de l'amidon par la cyclodextrine-glycosyltransférase (CGT) produit des oligomères cycliques, les cyclodextrines (CD). Ce sont des oligosaccharides cristallins, solubles dans l'eau et cycliques, non réducteurs, constitués de monomères de glucose disposés dans un anneau en forme de beignet ayant une cavité hydrophobe et une surface externe hydrophile, comme illustré sur le Schéma.I.II.1. Les trois CDs naturels sont l' $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -Cyclodextrine. [5]

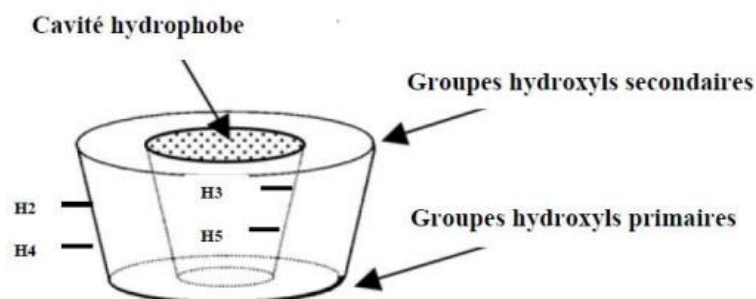


Figure.I.II.1. Disposition des atomes d'hydrogène par rapport à la cavité d'une molécule de cyclodextrine. [9]

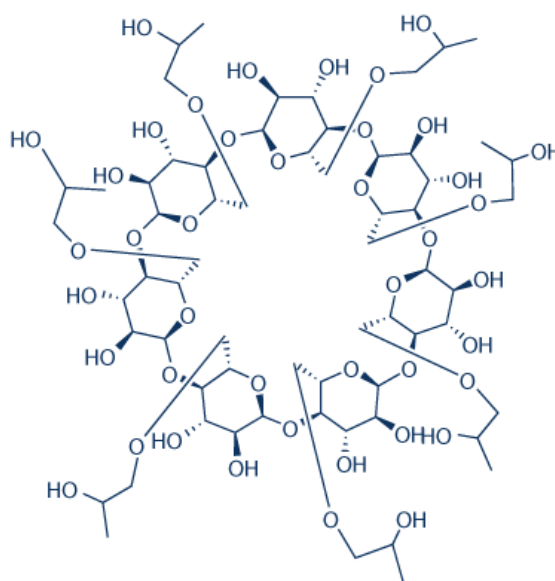
Les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion avec plusieurs composés peu solubles dans l'eau. Il a été démontré que ces complexes d'inclusion améliorent la stabilité, solubilité, vitesse de dissolution et biodisponibilité [10-15]. Ils peuvent également réduire les effets secondaires associés à certains médicaments. [16-17]

### ● $\beta$ -CD

Parmi les trois cyclodextrines mères, la  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ -CD) semble être la plus utile en tant qu'agent complexant pharmaceutique en raison de sa capacité complexante, de son faible coût et de sa solubilité d'autres propriétés [18]. D'autre part, la  $\beta$ -cyclodextrine ne peut pas être utilisée dans les formulations parentérales. Les dérivés lipophiles de la cyclodextrine, tels que les cyclodextrines méthylées, sont dans une certaine mesure absorbés par le tractus gastro-intestinal dans la circulation systémique et se sont révélés toxiques après une administration parentérale. [19]

### ● HP- $\beta$ CD

La 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ CD), un dérivé d'hydroxyalkyle, est une alternative aux cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , avec des propriétés améliorées de solubilité dans l'eau. [20,21]



**Schéma. I.II.2 : Structure chimique de 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine (HP- $\beta$ CD).** [22,23]

La faible solubilité dans l'eau du  $\beta$ -CD (environ 1,8% poids / volume à 25 ° C) indique l'utilisation de facteurs hydrosolubles plus complexes, tels que HP- $\beta$ CD, dont la solubilité est de 50% à 25 ° C. L'utilisation de ce dérivé de cyclodextrine est connue par injection et est également utilisée pour les applications orales car il est bien toléré. [24-27]

### I.II.3.2.Utilisation des CDs en pharmacologie

L'industrie pharmaceutique s'intéresse depuis quelques années à ses agents et à leurs applications éventuelles en anesthésie. Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés), par précipitation des complexes d'inclusion. La complication des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le système sanguin ou la progressivité de leur diffusion <sup>[28]</sup>. Elles sont employées par exemple pour faciliter l'administration de certaines chimiothérapies. <sup>[29]</sup>

### I.II.3.3.Diagramme de solubilité

On a généralement supposé que le mécanisme par lequel la cyclodextrine exerce ses effets, en particulier l'augmentation de la solubilité, passe par la formation de complexes d'inclusion dynamiques non covalents. Il s'agit d'un modèle qui considère les interactions médicament-cyclodextrine comme un phénomène distinct et ignore l'interaction possible entre ces complexes. Il devient de plus en plus évident que de telles hypothèses peuvent ne pas être universellement applicables ou englobantes. En particulier, de plus en plus de preuves confirment l'importante contribution des aspects non liés à l'inclusion à la solubilisation des médicaments par les cyclodextrines, notamment les effets du type tensioactif et l'agrégation moléculaire. Cette brève revue tente d'évaluer la littérature disponible pour les domaines dans lesquels de tels mécanismes de non-inclusion sont apparents et de les interpréter dans le contexte d'une théorie de travail plus large sur la manière dont la cyclodextrine exerce ses effets bénéfiques. <sup>[30-31]</sup>

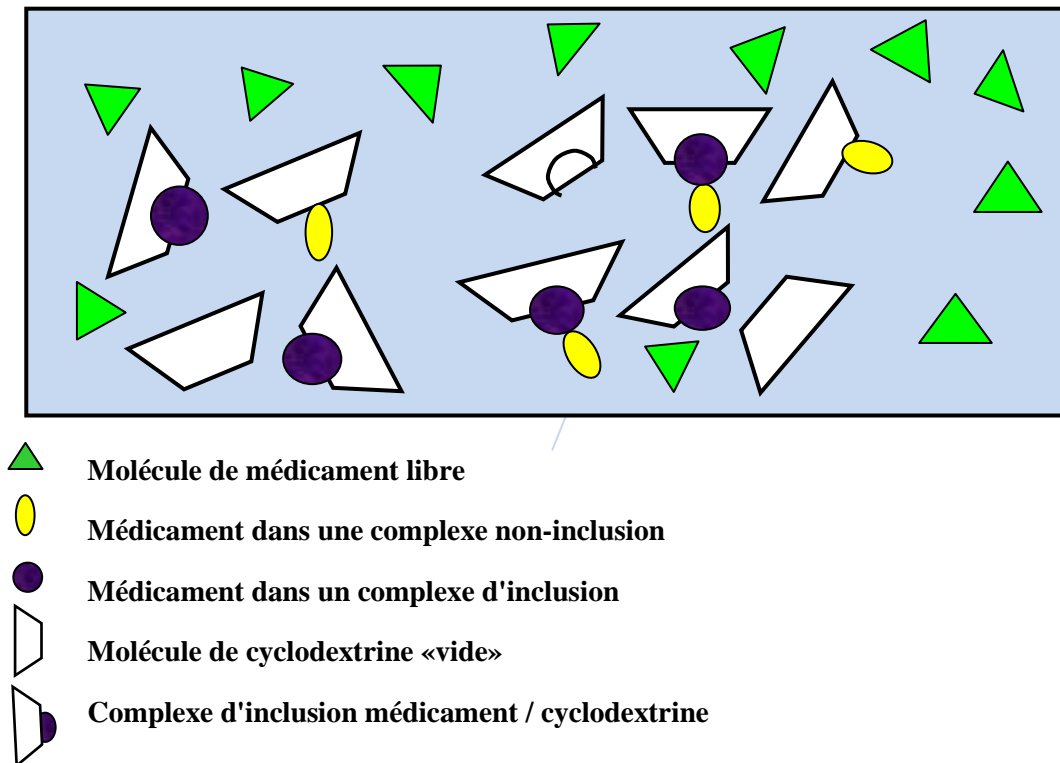


Figure : I.II.2. Mécanismes d'inclusion et non-inclusion de CDs avec PA.

[c] dissoute de la molécule invitée

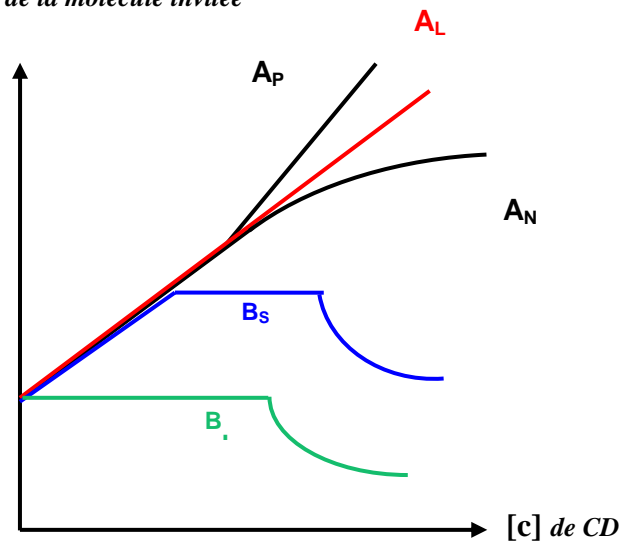


Figure I.II.3: Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors. [32]

Higuchi et Connors <sup>[33]</sup> ont classé les complexes sur leur effet sur la solubilité du substrat, comme l'indiquent les profils de phase de solubilité (Figure. I.II.2). Des profils de phase de solubilité de type A sont obtenus lorsque la solubilité du substrat (c-à-d. Un médicament) augmente avec la concentration croissante de ligand (c-à-d de cyclodextrine). Lorsque le complexe est du premier ordre par rapport au ligand et du premier ou supérieur ordre par rapport au substrat, ensuite, sont obtenus des profils de solubilité de type AL. Si le complexe est du premier ordre par rapport au substrat, mais du second ordre ou plus élevé par rapport au ligand, sont obtenus des profils de solubilité de phase de type AP. Les profils de solubilité de type AN peuvent être difficiles à interpréter. L'écart négatif par rapport à la linéarité peut être associé à des changements induits par la cyclodextrine dans la constante diélectrique du milieu de complexation aqueux, à des modifications de la solubilité d'un complexe ou à une autoassociation de molécules de cyclodextrine. <sup>[34]</sup>

Les profils de solubilité de phase de type B indiquent la formation de complexes avec une solubilité limitée milieu de complexation aqueux.

En général, les dérivés de cyclodextrine hydrosolubles forment des profils de solubilité de phase de type A, tandis que les cyclodextrines naturelles moins solubles forment fréquemment des profils de type B la plupart des complexes médicaments /cyclodextrine sont des complexes d'inclusion. <sup>[35,36]</sup>

#### I.II.4.Polyéthylène glycol (PEG)

Le PEG est un polyéthylène glycol ayant une forte affinité pour l'eau. Utilisé avec une concentration appropriée, il peut éliminer les protéines de l'eau. En général, plus la protéine est élevée, plus le besoin de liaison est faible. Les polymères de tête PEG5800, ont été utilisés pour le dépôt d'ADN et des polymères encore plus élevés, PEG 8000, peuvent être utilisés pour le dépôt d'ADN. Le PEG a également été utilisé pour restaurer des virus pathogènes et des virus à rotavirus humains à partir d'échantillons d'eau, d'huîtres et de sédiments.

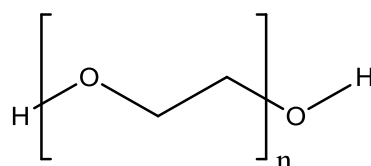


Schéma I.II.3. Structure de polyéthylène glycol.

## Référence Bibliographique

- [1]. J.R.Robinson. Introduction: Semi-solid formulations for oral drug delivery. *Bull Tech Gattefosse*, **1996**, 89: pp.11–13.
- [2]. L.Lachman, H.Lieberman et J.L.Kanig, The Theory And Practise of Industrial Pharmacy, Lea et Febiger, 3<sup>rd</sup> edition, **1986**.
- [3]. K.H.Edward et D.Li, “Solubility,” in Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods, from ADME to Toxicity Optimization, *Elsevier*, **2008**: pp. 56-57.
- [4]. V.R.Vemula, V.Lagishetty et S.Lingala, “Solubility enhancement techniques,” *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 5 (1), **2010**:pp. 41-51.
- [5]. K.Uekama, F.Hirayama et T.Irie, “Cyclodextrin drug carrier systems,” *Chemical Reviews*. 98 (5), **1998**:pp. 2045–2076.
- [6]. D.L.Burcham, M.B.Maurin, E.A.Hausner, S.M.Huang Improved oral bioavailability of the hypocholesterolemic DMP 565 in dogs following oral dosing in oil and glycol solutions. *Biopharm Drug Dispos.***1997**, 18:pp.737-742.
- [7]. A.Villiers: Sur la fermentation de la fécule par l’action du ferment butyriqué. *C.R.Hebd. Seances Acad. Sci.* **1891**,112: pp.536-538.
- [8]. T.Loftsson, M.E.Brewster:Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85:pp.1017-1025.
- [9]. F.Guillaume: Des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants. Thèse de Doctorat en chimie et science des matériaux. Université Louis Pasteur – Strasbourg I. 1er décembre **2005**.
- [10]. F.A.Andersen et H.Bundgaard, Inclusion complexation of metronidazole with  $\beta$ -cyclodextrin and its depression of anhydrate-hydrate transition in aqueous suspensions. *Int. J. Pharm.* 19, **1984**: pp. 189-197.
- [11]. T.Loftsson et N.Bodor, The effects of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on solubility and stability of chlorambucil and melphalan in aqueous solution. *Int. J. Pharm.* 57, **1989**: pp. 63-72.
- [12]. J.Pitha, J.Milecki, H.Fales, L.Pannell et K.Uekama, Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: preparation and characterization; effects on solubility of drugs. *Int. J. Pharm.*, 29, **1986**: pp.73-82.

- [13]. J.Blanco, J.L.Vila-Jato, F.Otero, et S.Anguiano, Influence of method of preparation on inclusion complexes of naproxen with different cyclodextrins. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17, **1991**: pp. 943-945.
- [14]. D.Chow et A.Karara, Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen-fl-cyclodextrin complex system. *Int. J. Pharm.* 28, **1986**: pp. 95-101.
- [15]. J.L.V.Jato, J.Blanco et J.J.Torres, Biopharmaceutical aspects of the tolbutamide- $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound. *II Farmaco, Ed. Prat*, 43: **1988**: pp.37-45.
- [16]. F.J.Otero-Espinar, S.Anguiano-Igea, J.Blanco-Mendes et J.L.Vila Jato, Reduction in the ulcerogenicity of naproxen by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.* 70, **1991**: pp.35-41.
- [17]. S.Lin, D.Wouessidjewe, M.Poelman, et D.Duchfne , In vivo evaluation of indomethacin/cyclodextrin complexes gastrointestinal tolerance and dermal anti-inflammatory activity. *Int. J. Pharm.* 106, **1994**: pp.63-67.
- [18]. T.Higuchi, K.Connors, A phase solubility technique, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* New York. 4, **1965**: pp.117–211.
- [19]. T.Irie, K.Uekama: Pharmaceutical applications of cyclodextrins. III.Toxicological issues and safety evaluation. *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86: pp.147-162.
- [20]. K.Uekama, F.Hirayama, T.Irie, Cyclodextrin drug carrier system. *Chem. Rev.* 98, **1998**: pp.2045-2076.
- [21]. A.Yoshida, M.Yamamoto, F.Hirayama, F.Uekama, Improvement of chemical instability of digitoxin in aqueous solution by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**: 36 :pp.4075-4080.
- [22] B.Ren, *Phys Chem Chem Phys.* **2016**, 18(30): pp.20476-85.
- [23] S.Gould, *Food Chem Toxicol.* **2005**, 43(10): pp.1451-9.
- [24]. M.E. Brewster et N. Bodor, Parenteral safety and uses of 2-hydroxypropyl-fl-cyclodextrin. In Duch6ne, D. (Ed), Minutes of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Cyclodextrins, Paris, **1990**: pp. 525-534.
- [25]. M.E.Brewster, K.S.Estes et N.Bodor, An intravenous toxicity study of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys. *Int. J. Pharm.*, 59, **1990**: pp. 231-243.
- [26]. W.Coussement, H.Van Cauteren, J.Vandenberghe, P.Vanparys, G.Teuns, A.Lampo, R.Marsboom, Toxicological profile of hydroxypropyl-fl-cyclodextrin in laboratory animals. Minutes of the 5th International Symposium on Cyclodextrins, **1990**: pp. 522-524.

- [27]. J.L.Mesens, P.Putteman et P.Verheyen, Pharmaceutical applications of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Pre clinical studies and current clinical developments. *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Paris, **1991**: pp. 369-407.
- [28]. A.M.Kaukonen, H.Lennernas, J.P.Mannerman, Water-soluble  $\beta$ -cyclodextrins in Paediatric oral solutions of spironolactone: Preclinical evaluation of spironolactone bioavailability from solutions of  $\beta$ -cyclodextrin derivatives in rats. *J. Pharm. Pharmacol.***1998**, 50: pp. 611-619.
- [29]. ME.Davis, ME.Brewster, Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3: pp.1023-1035.
- [30]. T. Loftsson, A.Magnúsdóttir, M.Másson et J.F.Sigurjonsdottir, Self-association and cyclodextrin solubilization of drugs“, *J. Pharm. Sci.* 91, **2002**: pp.2307-2316.
- [31]. T.Loftsson, M.Másson et M.E.Brewster, Self-Association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes”, *J. Pharm. Sci.* 93, **2004**: pp.1091-1099.
- [32]. T.Higuchi et K.A.Connors: Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 4, **1965**: pp.117-212.
- [33]. A.Bochot, M.Seiller. Cyclodextrins and emulsions. *Int J Pharm*, **2003**, 266: pp.85-90.
- [34]. T Loftsson, J.F.Sigurjons dottir. Self-association and cyclodextrin solubilization of drugs. *J Pharm Sci*, **2002**, 91: pp.2307-2316.
- [35]. F.Hirayama, K.Uekama. Methods of investigating and preparing inclusion compounds.In: eitor. Cyclodextrins and their industrial uses. Paris: *Editions de Sante'*, **1987**: pp.131-172.
- [36]. E.E.Sideris, G.N.Valsami, M.A.Koupparis, P.E.Macheras, Determination of association constants in cyclodextrin/drug complexation using the Scatchard plot: Application to  $\beta$ -cyclodextrin anilino-naphthalenesulfonates. *Pharm Res*, **1992**, 9: pp.1568-1574.

# Partie Expérimentale

## *Objectif*

*L'objectif principal de ce travail, consiste à l'étude de la stabilité de Captopril et de la solubilité de HTZ avec différents agents complexant qui ont été choisis suivant leurs disponibilités dans notre laboratoire.*

*Méthode utilisée de préparation des complexes : Méthode de différentes concentrations des agents complexant*

# Partie II : Méthode d'analyse



## II.I.1.Introduction

La spectroscopie ultraviolette et UV-Visible sont une technique d'âge respectable qui est encore largement utilisée dans les laboratoires et l'industrie. Il a bénéficié des avancées technologiques modernes - microcosme, fibre optique et des ressources informatiques fournies par l'outil informatique. De plus, il s'agit d'une technologie bien adaptée au contrôle et à la vérification, qui permet de produire des données de qualité quantifiées.

Dans ce chapitre, une étude générale des méthodes d'analyse usuelles UV-Visible est la connaissance du principe de cette technique et de la loi de Beer-Lambert. Cette technique consiste en des matériaux partiels ou totaux, trouvés dans des échantillons plus ou moins complexes.

## II.I.2-Spectroscopie ultraviolet-visible

La spectrophotométrie UV-Visible est une technique analytique fondée sur l'étude du changement de l'intensité de la lumière traversant une solution colorée, dans un domaine d'application comprise entre 200 et 800 nm, en effet pour pouvoir déterminer les concentrations des substances absorbantes. <sup>[1]</sup>

Le résultat correspond à des spectres d'émission ou d'absorption <sup>[2]</sup>, qui ressemble à des courbes de variation d'absorption en fonction de la longueur d'onde, il est obtenu par un spectrophotomètre à une lumière sensiblement monochromatique, ou le chromophore est le site dont la structure de l'élément à étudier possède l'aptitude à absorber les photons UV ou visible. Il est caractérisé par la longueur d'onde la plus absorbée ( $\lambda_{\max}$ ), et l'aptitude la plus importante à absorber les photons à cette longueur d'onde ( $\xi_{\max}$ ). <sup>[3]</sup>

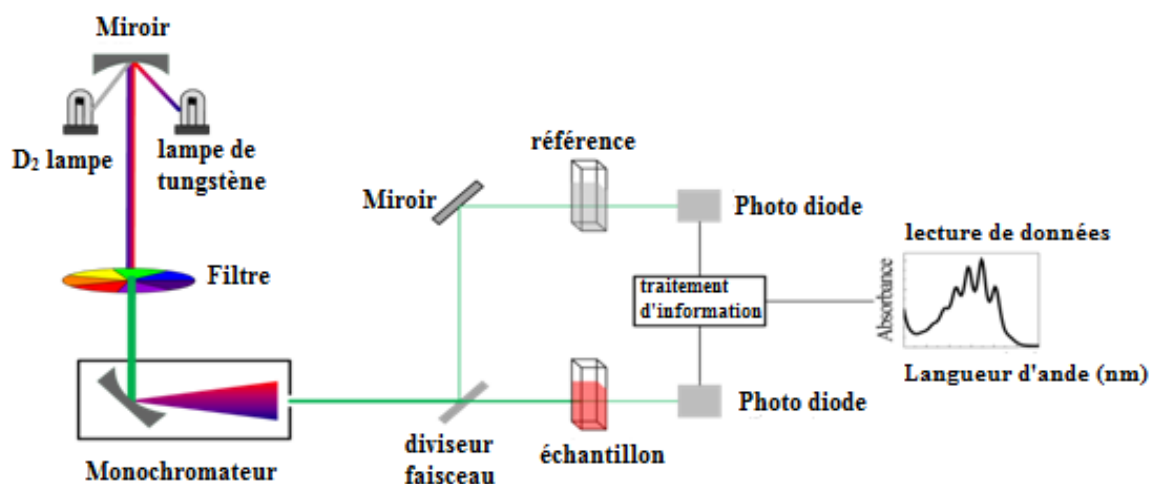


Figure.II.I.1.Schéma du principe du spectrophotomètre UV-Visible

### II.I.2.1.Principe

Le spectre UV-Visible est utilisé sur le site dans les réseaux d'assainissement. Il est basé sur la mesure de l'absorption de lumière par les substances dissoutes ou des longueurs d'onde en suspension allant de l'ultraviolet au visible. Il permettant de mesurer l'absorbance d'une solution, pour différentes longueurs d'onde. Pour cela, il fait passer un rayon d'une longueur d'onde choisie à travers une cuve contenant la solution à étudier. Les molécules de la solution absorbent plus ou moins le rayon lumineux, on définit alors l'absorbance pour cette longueur d'onde. <sup>[4]</sup>

La spectroscopie dépend de l'étude de la modification de l'absorption de la lumière par un intermédiaire, en fonction de la variation de la concentration du composant. La concentration du matériau est déterminée en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à la concentration d'une substance connue.

En spectroscopie, la lumière monochromatique est largement utilisée. Ces méthodes d'analyse sont intéressantes car elles permettent de travailler sur de petites quantités de matériaux non destructives pour l'échantillon. Ils s'appliquent à un très grand nombre de doses.

### II.I.2.2.Loi de Beer-Lambert

Les nouvelles techniques basées sur la spectroscopie ont commencé à évoluer au cours des 10 dernières années et font maintenant l'objet d'une attention renouvelée grâce à leur riche potentiel. Il est basé sur une loi simple appelée loi Beer-Lambert, qui lie linéairement le taux d'absorption à la concentration d'espèces absorbées. Cependant, cette linéarité est conditionnée dans la pratique par la résolution spectrale ainsi que par la concentration en sortie par la longueur d'absorption. La déviation de certaines valeurs de ces deux paramètres conduit à une déviation de la loi d'absorption de son péché. Si un faisceau de photons  $I_0$  traverse un réservoir de longueur  $L$  (généralement 1 cm) contenant une solution de concentration de  $C$  ( $\text{mol.L}^{-1}$ ), l'intensité ( $I$ ) traversée comme relation :

$$I = I_0 e^{-\epsilon LC}$$

L'intensité lumineuse n'est pas plus intéressante à traiter, c'est pourquoi on définit la transmittance ( $T$ ), elle exprimée en pourcentage est définie :

$$T = I_0/I$$

Donc l'absorbance ( $A$ ) s'écrit sous la forme:

$$A = \epsilon \cdot L \cdot C$$

$A$  : est l'absorbance ou densité optique. (Sans unité)

$\epsilon$  : est le coefficient d'extinction molaire (en  $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ). Il dépend de la nature chimique de l'entité et de la température.

**L** : est la longueur du trajet optique dans la solution traversée, elle correspond à l'épaisseur de la cuvette utilisée (en cm).

**C** : est la concentration molaire de la solution (en  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

Cette loi est utilisée pour de nombreux tests d'espèces chimiques colorées. Pour les composés incolores, il est parfois possible de créer des complexes colorés. Cette loi ne s'applique qu'aux faibles concentrations et généralement aux stratifiés inférieurs à 1. Toutefois, cela dépend de la matière dissoute étudiée et de la qualité du spectrophotomètre. Les nouveaux appareils acceptent une absorption beaucoup plus élevée. Dans tous les cas pour assurer la vérification de la loi dans le domaine d'étude choisi, l'absorption est suffisante en fonction de la concentration.

## Référence Bibliographique

---

- [1]. N.Yahiaoui, *Mémoire de Magister*. « Etude de l'adsorption des composés phénoliques des margines d'olive sur carbonate de calcium, hydroxyapatite et charbon actif », Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou, **2012**.
- [2]. S.Ramdani, F.Soltana, *Mémoire Ingénieur*. « Détermination simultanée de l'aluminium et du fer par spectrophotométrie dérivée à l'aide de la méthode Zero- Crossing », Université A. Mira -Bejaia, **2003**.
- [3]. M. Denier « spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'ultraviolet », *Bull. Un. Phys.* **1996**, 784 :P.895-908.
- [4]. A.Benaissa, *Thèse Doctorat*. « Etude de la dégradation photocatalytique d'un colorant synthétique et d'un tensioactif », Université Mentouri Constantine, **2011**.

## Partie II

# Résultats et discussion



*Dans ce chapitre, nous allons résumer les expérimentaux, et résultats obtenus et les discussions de ce mémoire.*

### **II.II.1. Introduction**

Après l'étude bibliographique effectuée, on a vérifié la loi de Beer-Lambert à différentes concentrations de HTZ et on a calculé le coefficient d'absorption moléculaire ( $\epsilon$ ) puis on a étudié la solubilité de HTZ en présence de  $\beta$ -CD, HP-  $\beta$ CD, PEG8000, PEG5800 à différentes concentrations par la spectroscopie UV-Visible.

### **II.II.2. vérification de la loi de B er-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire ( $\epsilon$ )**

#### **II.II.2.1. Matériel et produits**

L'appareille d'UV-VIS

#### **II.II.2.2. Matière premières**

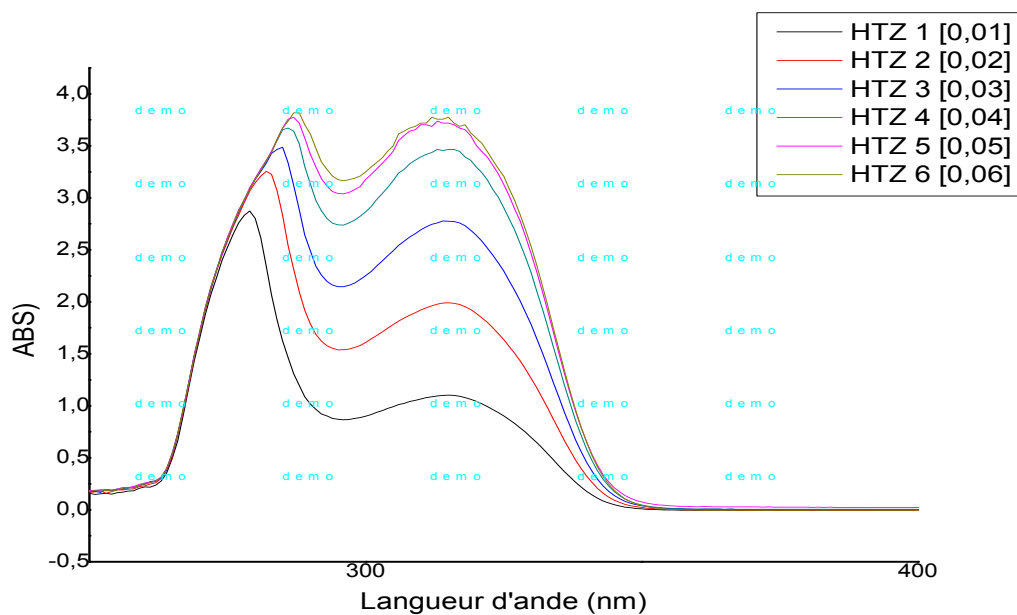
Principe actif (HTZ), Principe actif (captopril),  $\beta$ -CD, HP-  $\beta$ CD, PEG8000, PEG5800.

#### **II.II.2.3. Réactifs et solvants**

- Eau distill e.

### **II.II.3. Préparation des solutions**

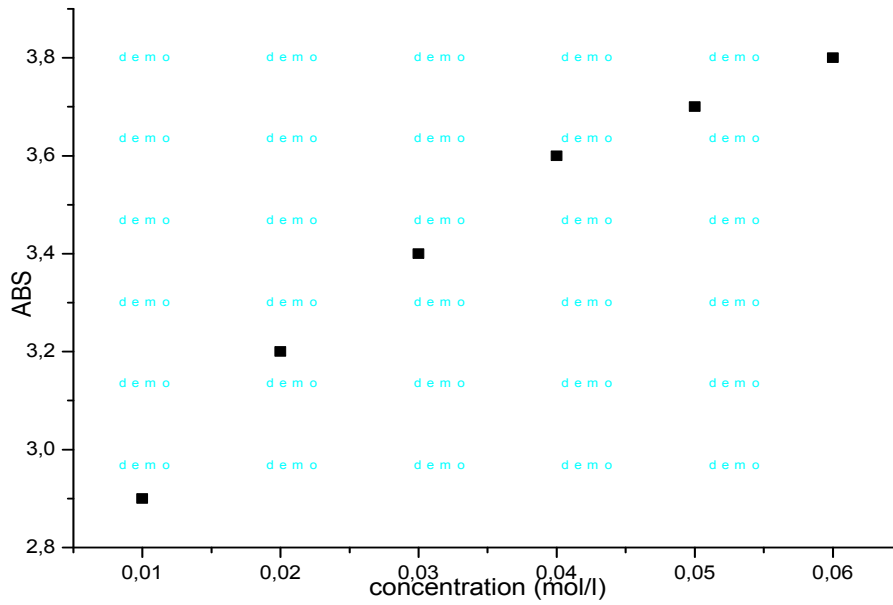
La forme pure de HTZ a été pes e avec précision puis dissous dans 200mL d'eau distill e. La solution mère a été davantage dilu e de manière appropri e avec de l'eau pour préparer des solutions à différentes concentrations. Les solutions pr par es ont été filtr es et balay es sur un spectrophotomètre UV-visible dans la gamme entre 200-400 nm avec un système de traitement des données. Les spectres obtenus sont regroupés dans le spectre (II.II.1).



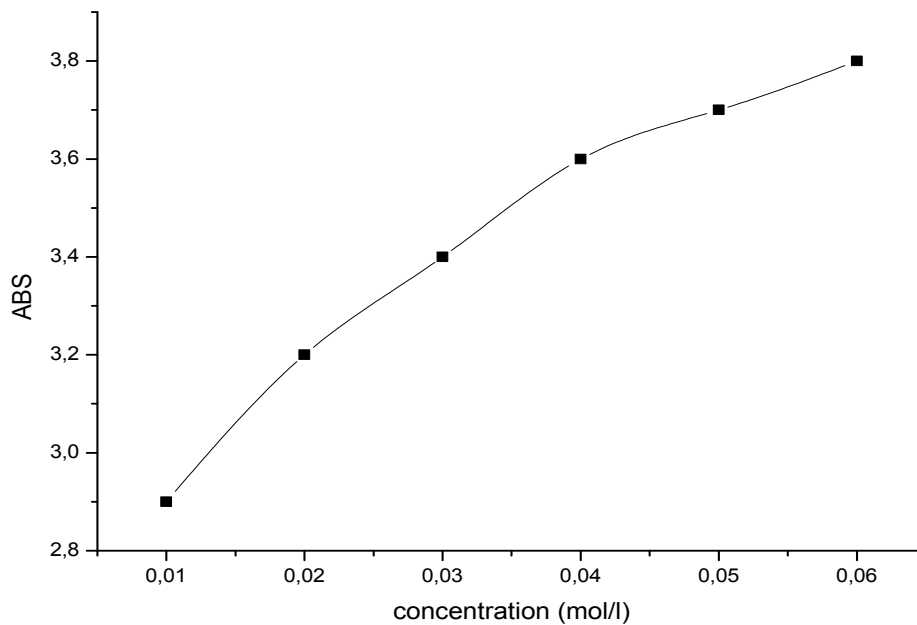
**Spectre II.II.1 : Spectre UV de HTZ a différentes concentrations**

**Note :**

On remarque que l'absorption augmente en fonction de la concentration de HTZ. Pour calculer le coefficient d'absorption moléculaire ( $\epsilon$ ) et vérifier la loi de Beer Lambert on a tracé l'absorbance en fonction de la concentration de HTZ, ensuite on a tracé la courbe de tendance, voire spectre **II.2** et spectre **II.3**



**Spectre II.II.2 : Vérification de la loi de Beer lambert.**



**Spectre II.II.3: Courbe de tendance du spectre de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de HTZ**

D'après le spectre II.3, la valeur de  $\varepsilon = 30 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  (on va l'utiliser dans les calculs des concentrations du HTZ solubilisé dans les complexes).

### II.II.3.1. Étude la phase de la solubilité

#### Mode opératoire

On a mis 0.0149 g de PA (HTZ) dans des flacons fermés, contenant 10 mL d'une solution de  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ -CD, PEG8000, PEG5800 afin d'obtenir les solutions [HTZ :  $\beta$ -CD], [HTZ : HP- $\beta$ CD], [HTZ : PEG8000], [HTZ : PEG5800] à différents rapports molaires (1,0), (1 :1), (1 :2), (1 :3) et (1 :4). On a agité les mélanges pendant 48 heures à température ambiante, jusqu'à l'équilibrage des mélanges. Même méthode pour le captopril de masse 0.054 g. Après la filtration des échantillons, on a préparé des solutions diluées, afin de les analyser par le spectrophotomètre UV, les résultats obtenus sont mentionnés sur les spectres et les tableaux cités ci-dessous.

### II.II.4. Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de $\beta$ -CD

Les tableaux II.II.1 et II.II.2 résume ( $\lambda_{\text{max}}$ ), l'absorbance et la concentration de HTZ et captopril solubilisé en présence de  $\beta$ -CD. Le spectre II.4 montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur dans une solution aqueuse de  $\beta$ -CD à différentes concentrations

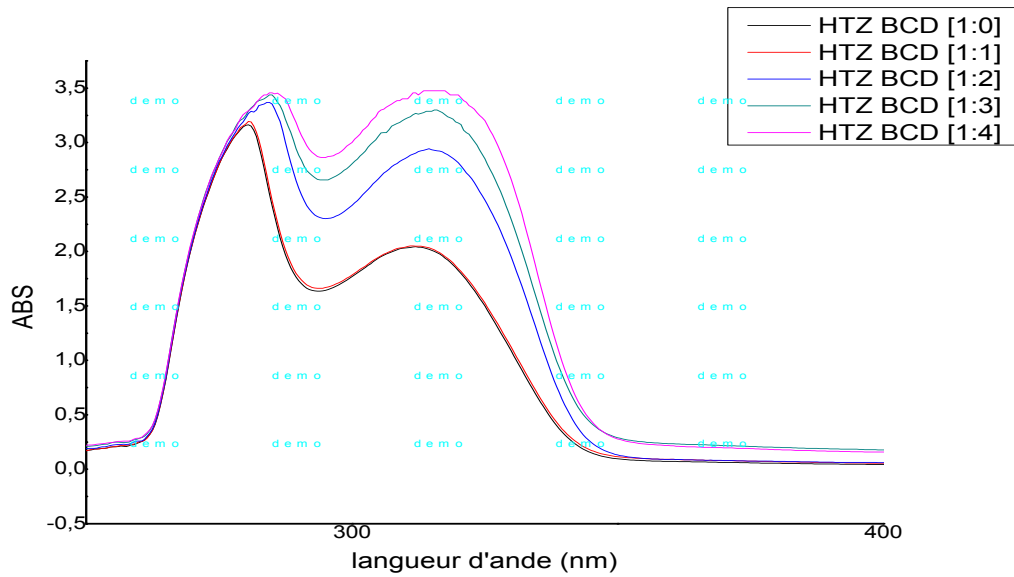
**Tableau II.II.1. Concentration de HTZ solubilisé en présence de  $\beta$ -CD :**

[HTZ : $\beta$ -CD]	Concentration du complexe (mol/L)	Abs	$\lambda_{\text{max}}$	Concentration de HTZ Solubilisé (mol/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	3,14	280.59	0.104
[1 :1]	(0.01/0.01)	3,22	280.87	0.107
[1 :2]	(0.01/0.02)	3,36	281.85	0.112
[1 :3]	(0.01/0.03)	3,43	282.29	0.114
[1 :4]	(0.01/0.04)	3.50	282.67	0.116

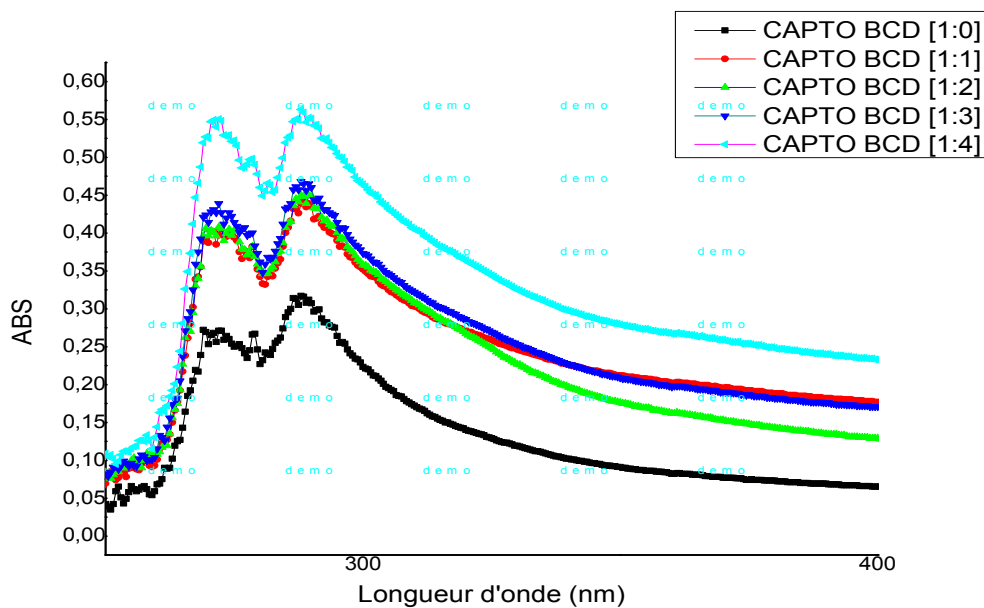
#### Rapport de solubilité (R)

$$R = C_{\text{Max}} / C_{\text{Min}}$$

$$R_{\beta\text{-CD}} = 1,11$$



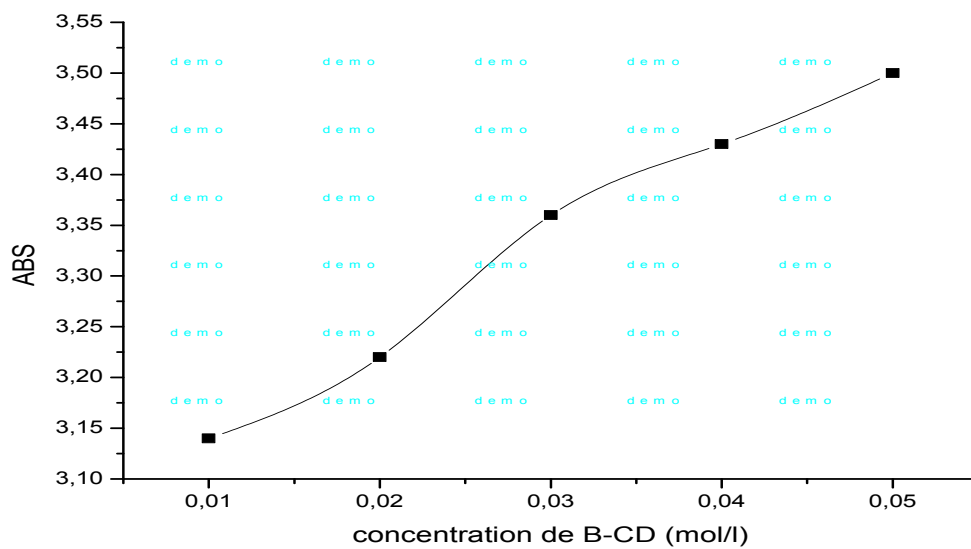
**Spectre II.II.4: Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de  $\beta$ -CD à différentes concentrations**



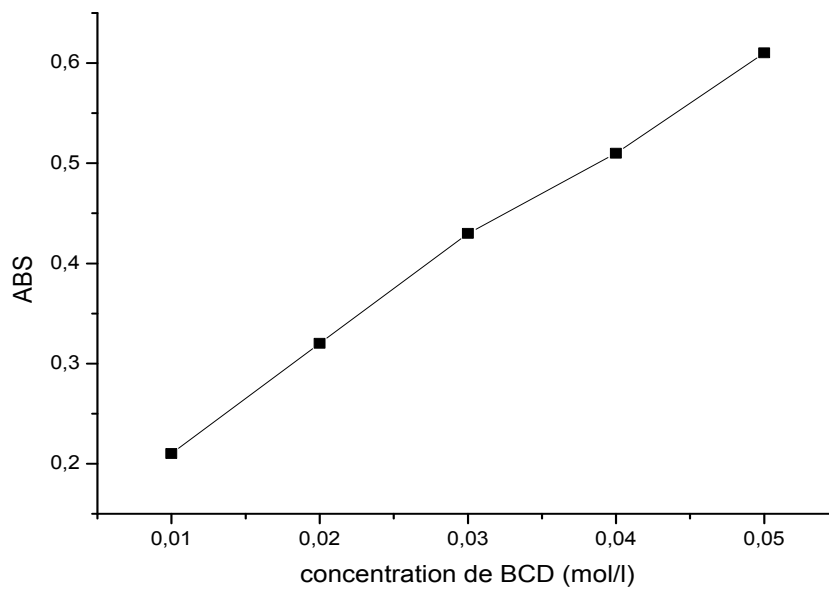
**Spectre II.II.5: Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de  $\beta$ -CD à différentes concentrations**

**Note :**

On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ (II.II.4) et captopril (II.II.5) avec l'augmentation de la concentration de  $\beta$ -CD dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de  $\beta$ -CD.



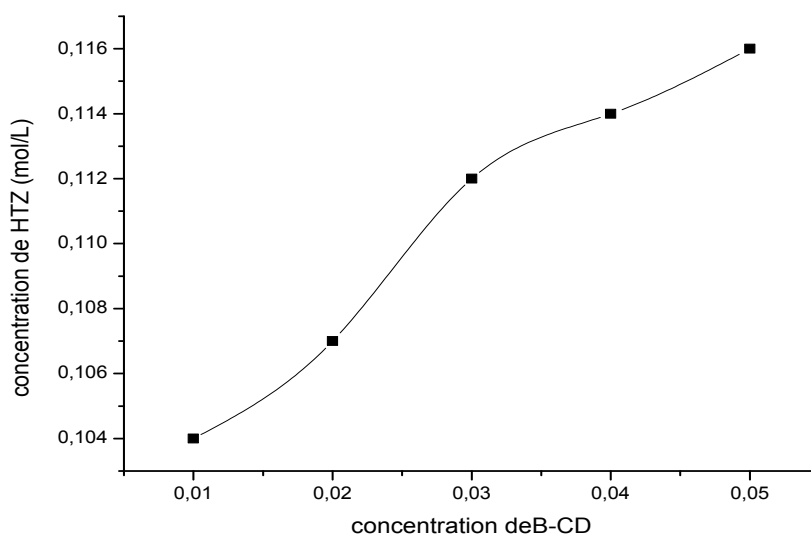
**Spectre II.II.6: Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de  $\beta$ -CD**



**Spectre II.II.7: Absorbance de captopril en fonction de la concentration de  $\beta$ -CD**

**Note :**

On remarque une augmentation presque linéaire de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de la  $\beta$ -CD. Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HTZ et captopril en fonction de la concentration de  $\beta$ -CD.



**Spectre II.II.8: Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de  $\beta$ -CD à température ambiante.**

### II.II.5. Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de HP- $\beta$ CD

Le tableau II.II.2 résume ( $\lambda_{\max}$ ), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de HP- $\beta$ CD, le spectre II.II.7, montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de HP- $\beta$ CD à différentes concentration.

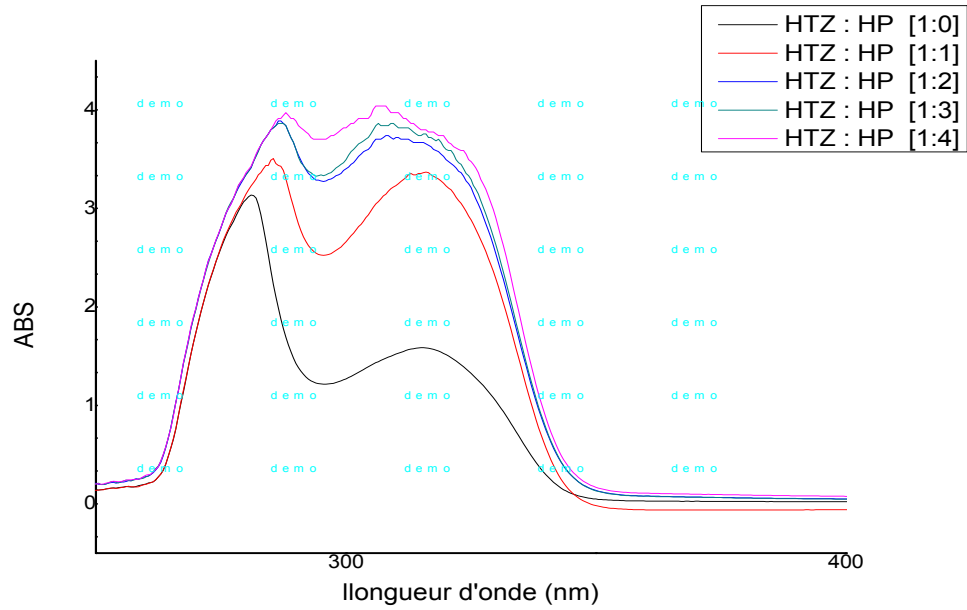
**Tableau II.II.2: Concentration de HTZ solubilisé en présence de HP- $\beta$ CD**

[HTZ:HP- $\beta$ CD]	Concentration du complexe (mol/L)	Abs	$\lambda_{\max}$	Concentration de HTZ solubilisé (mol/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	2,9	281,66	0.09
[1 :1]	(0.01/0.01)	3,2	284,67	0.10
[1 :2]	(0.01/0.02)	3,4	286,73	0.11
[1 :3]	(0.01/0.03)	3,8	287,46	0.12
[1 :4]	(0.01/0.04)	4,1	288,55	0.13

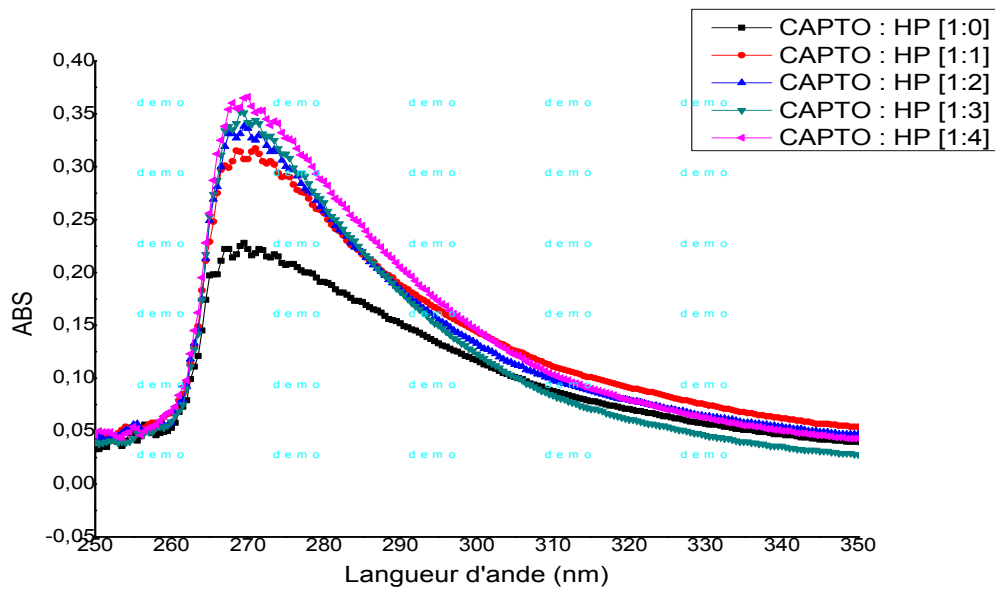
**Rapport de solubilité (R)**

$$R = C_{\text{Max}} / C_{\text{Min}}$$

$$R_{\text{HP-}\beta\text{CD}} = 1,4$$



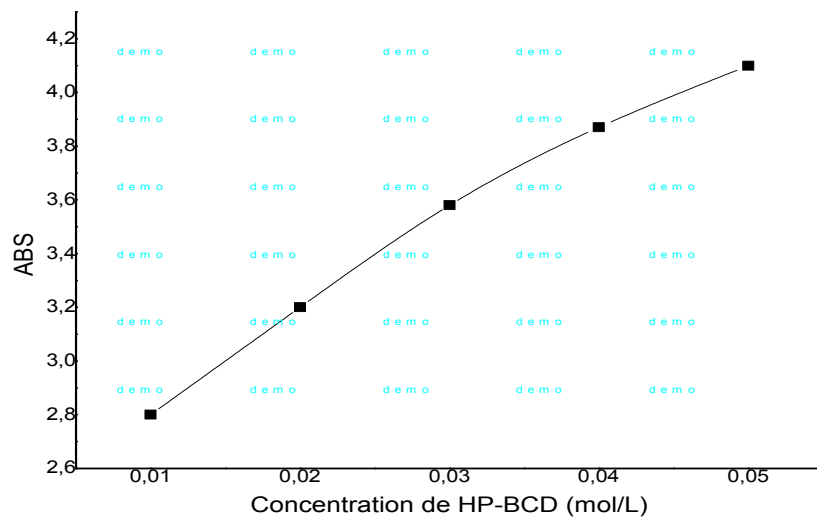
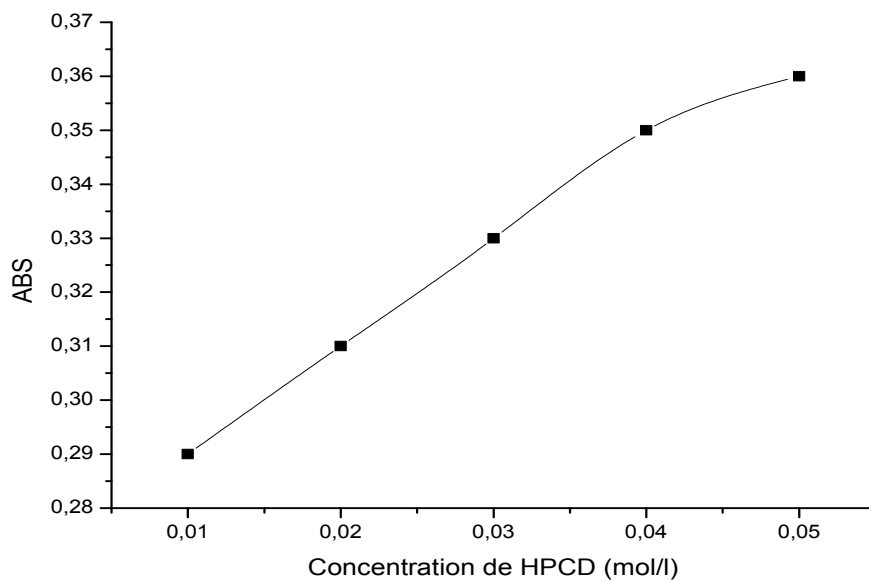
**Spectre II.II.9: Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de HP- $\beta$ -CD à différentes concentrations.**



**Spectre II.II.10: Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de HP- $\beta$ CD à différentes concentrations.**

**Note :**

On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ et captopril avec l'augmentation de la concentration de HP- $\beta$ CD dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de HP- $\beta$ CD.

**Spectre.II.II.11.Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de HP- $\beta$ CD****Spectre II.II.12.Absorbance de captopril en fonction de la concentration de HP- $\beta$ CD**

## II.II.6. Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de PEG5800

Le tableau II.II.3 résume ( $\lambda_{\max}$ ), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG5800, le spectre II.II.10 montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de PEG5800 à différentes concentrations.

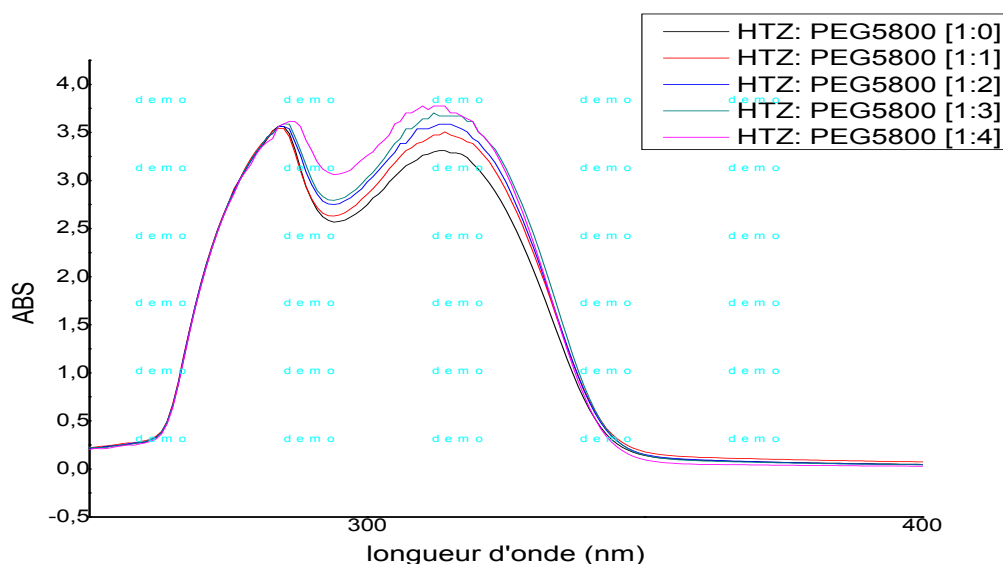
**Tableau. II.II.3: Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG5800:**

[HTZ:PEG5800]	Concentration du complexe (mol/L)	Abs	$\lambda_{\max}$	Concentration de HTZ solubilisé (mol/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	3.30	314.12	0.110
[1 :1]	(0.01/0.00)	3.50	313.74	0.116
[1 :2]	(0.01/0.00)	3.60	313.98	0.120
[1 :3]	(0.01/0.00)	3.70	311.80	0.123
[1 :4]	(0.01/0.00)	3.80	314.12	0.126

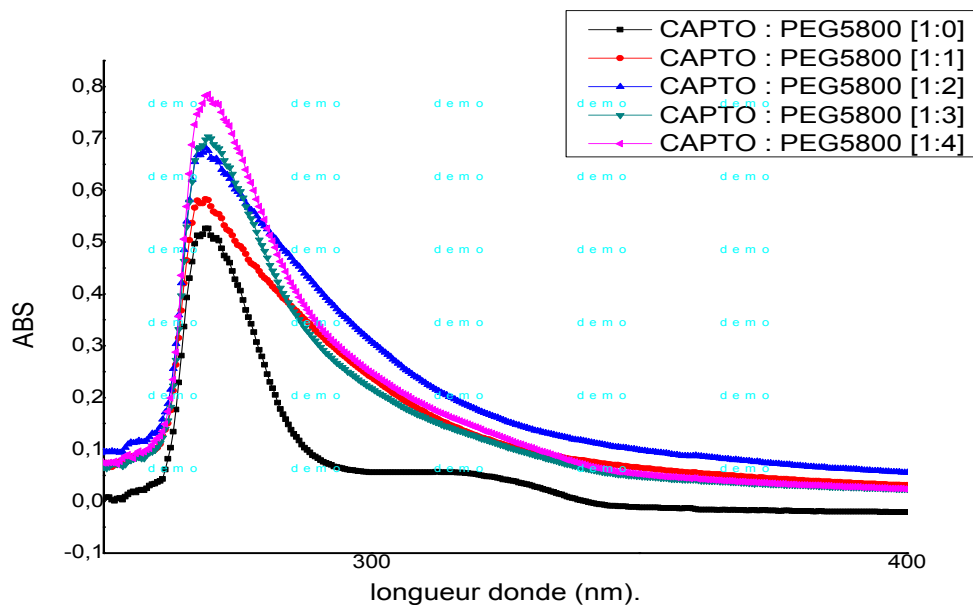
**Rapport de solubilité (R)**

$$R = C_{\text{Max}} / C_{\text{Min}}$$

$$R_{\text{PEG5800}} = 1,14$$



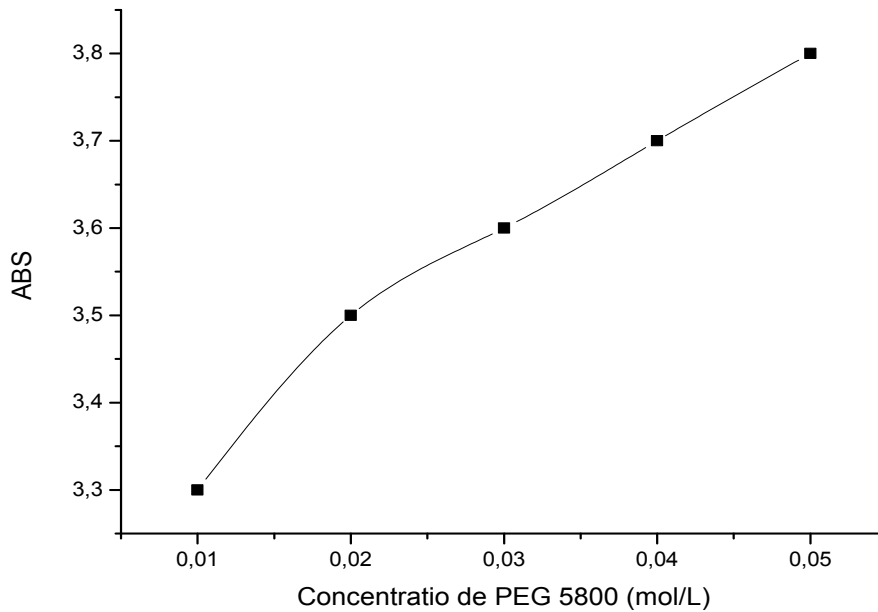
**Spectre II.II.13. Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG5800 à différentes concentrations**



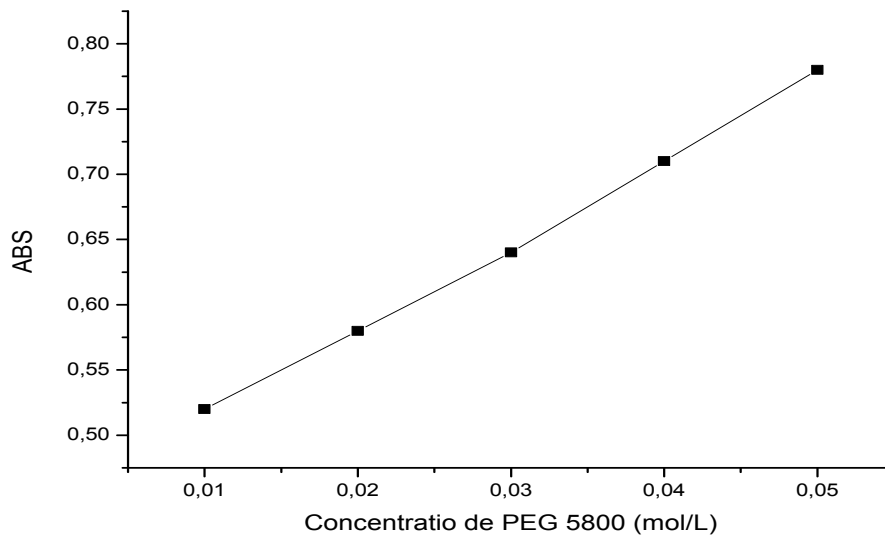
**Spctre II.II.14. Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de PEG5800 a différentes concentrations**

**Note :**

On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ et captopril avec l'augmentation de la concentration de PEG5800 dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de PEG5800.



**Spectre II.II.15. Absorbance de HTZ en fonction de la concentration de PEG5800**



**Spectre II.II.16. Absorbance de captopril en fonction de la concentration de PEG5800**

**Note :**

On remarque une augmentation de l'absorbance de HTZ et captopril en fonction de l'augmentation de la concentration de PEG5800. Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HTZ en fonction de la concentration de PEG5800.

**Spectre II.II.17. Phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG5800 à température ambiante.**

**II.II.7. Étude la phase de la solubilité de HTZ et captopril en présence de PEG8000**

Le **tableau. II.II.4**, résume ( $\lambda_{\max}$ ), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000, le spectre montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentration.

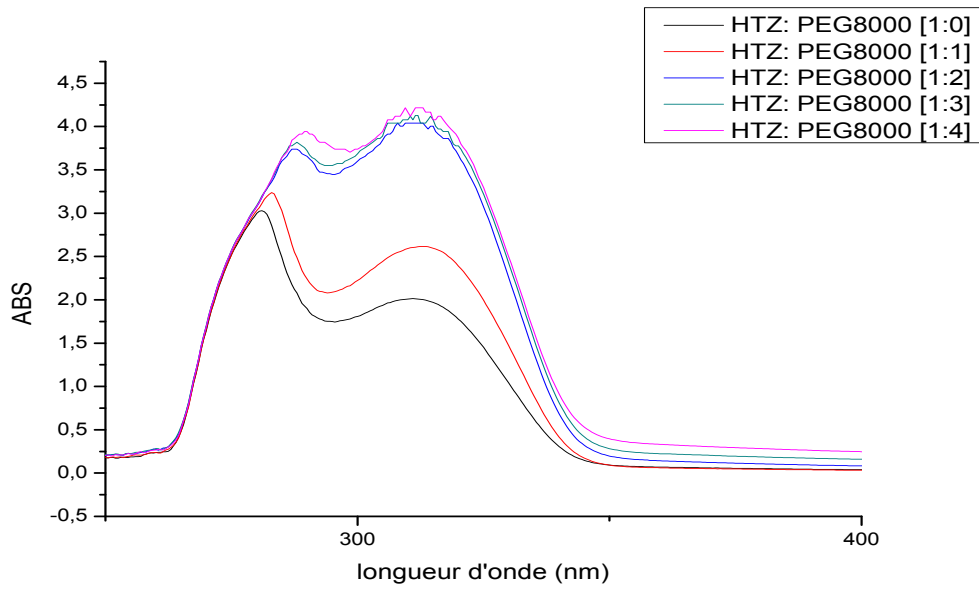
**Tableau. II.II.4:** Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000:

[HTZ:PEG8000]	Concentration du complexe (mol/L)	Abs	$\lambda_{\max}$	Concentration de HTZ solubilisé (mol/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	3.02	280.93	0.1
[1 :1]	(0.01/0.01)	3.22	283.28	0.107
[1 :2]	(0.01/0.02)	3.62	286.79	0.12
[1 :3]	(0.01/0.03)	3.82	288.36	0.127
[1 :4]	(0.01/0.04)	4.02	289.92	0.134

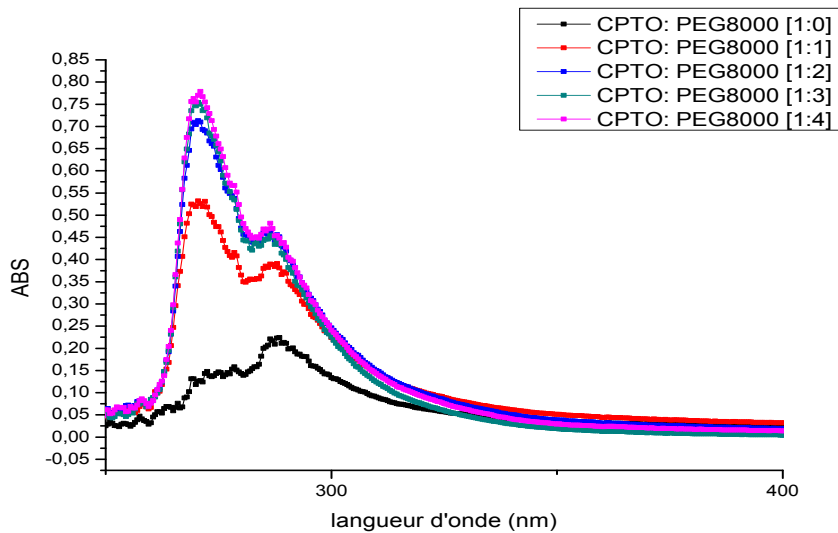
**Rapport de solubilité (R)**

$$R = C_{\text{Max}} / C_{\text{Min}}$$

$$R_{\text{PEG8000}} = 1,34$$



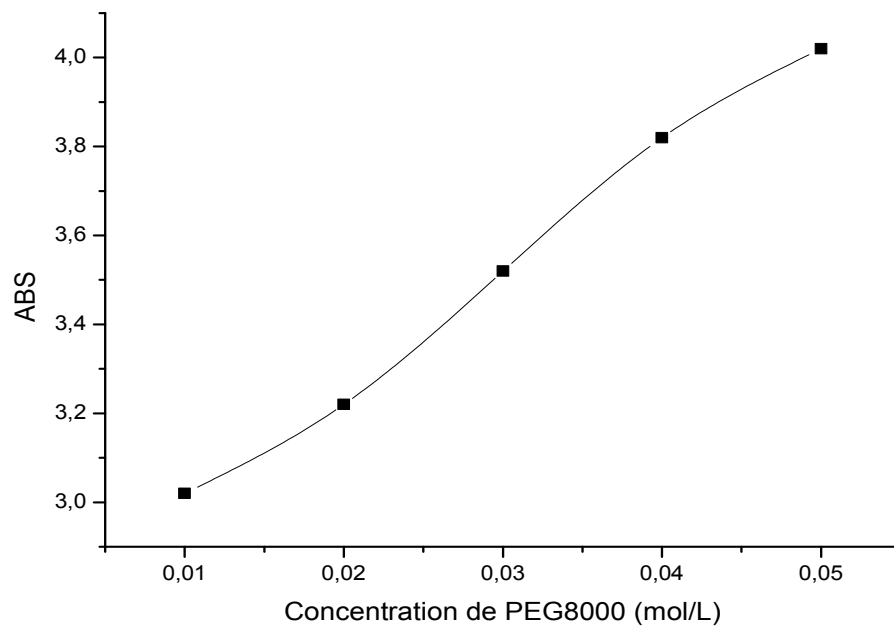
**Spectre II.II.18. Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 a différentes concentrations**



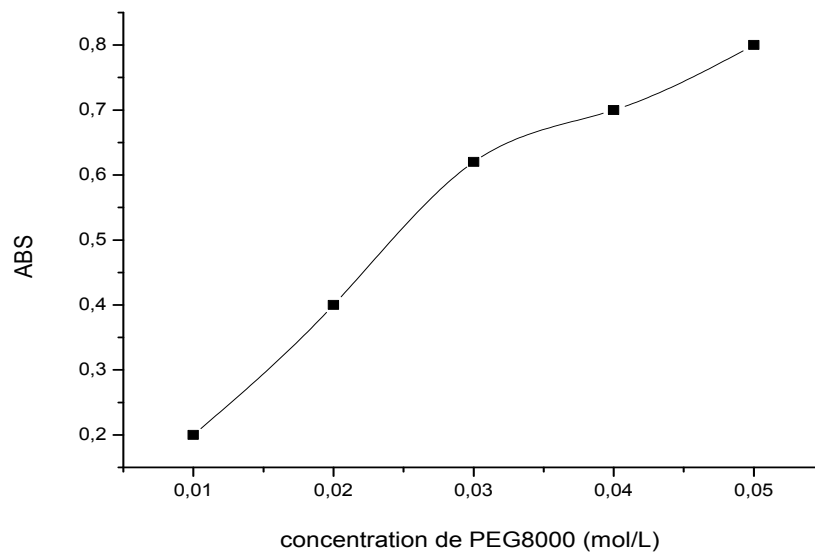
**Spectre II.II.19. Spectre UV de captopril dans une solution aqueuse de PEG8000 a différentes concentrations**

Note :

On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ et captopril avec l'augmentation de la concentration de PEG8000 dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de PEG8000.



**Spectre II.II.20. Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 à température ambiante.**

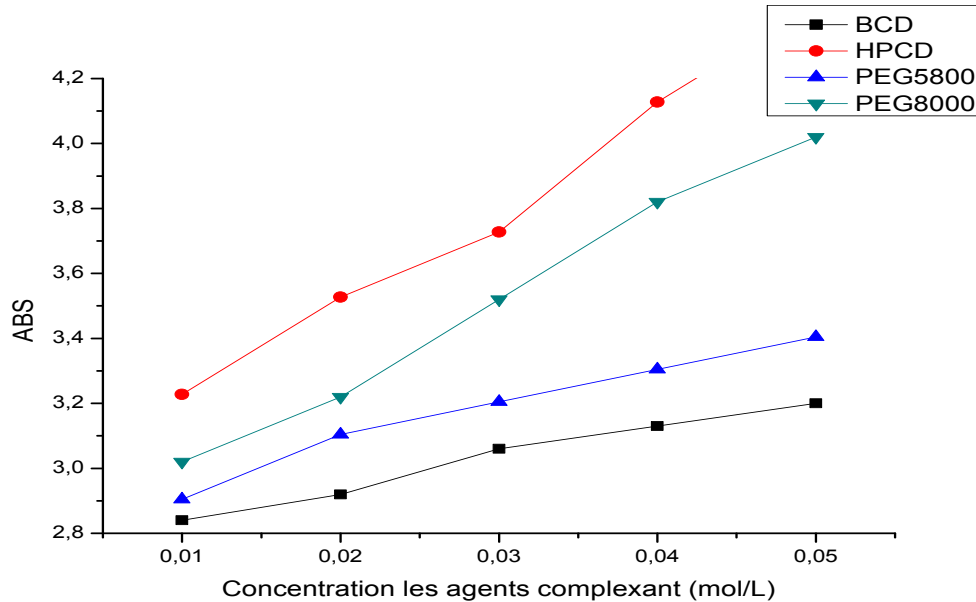


**Spectre.II.II.21. Spectre de la phase de solubilité de captopril dans une solution aqueuse de PEG8000 à température ambiante.**

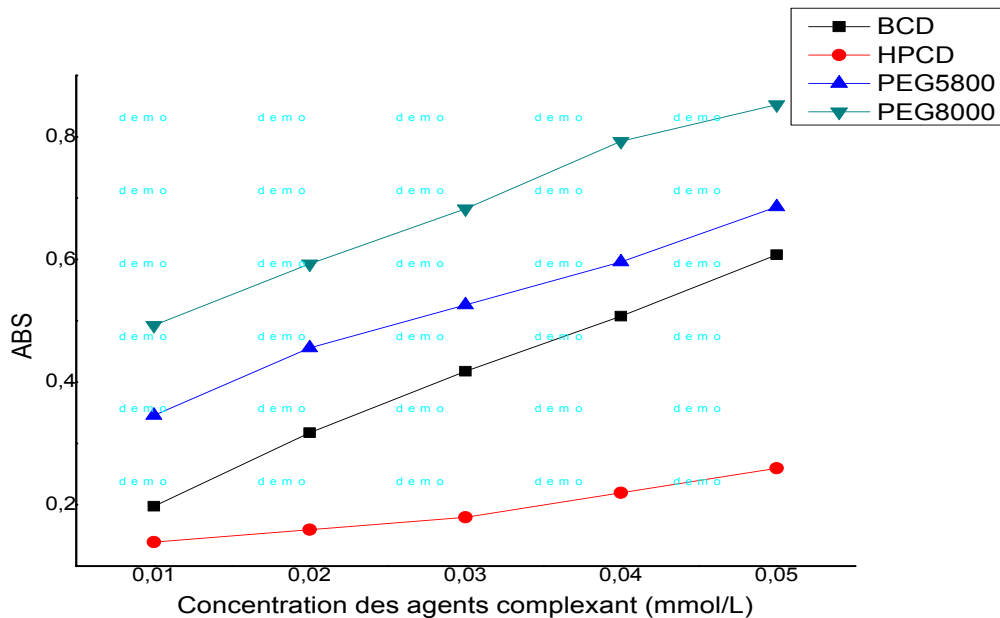
**Note :**

On remarque que la concentration de HTZ augmente avec l'augmentation de la concentration de PEG 8000.

### II.II.8. Comparaison entre les différentes substances de complication ( $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD, PEG5800, PEG8000).



Spectre II.II.22. Variation de l'absorbance de HTZ en fonction de la concentration des différents agents complexant.



Spectre II.II.23. Variation de l'absorbance de captopril en fonction de la concentration des différents agents complexant.

### II.II.9. Discussions

D'après le spectre II.II.22, on remarque que l'absorbance la plus élevée est l'absorbance de HP- $\beta$ CD, suivie l'absorbance de PEG 8000, et d'après le rapport de solubilité montre que le HP- $\beta$ CD a augmenté la solubilité de HTZ, suivie l'absorbance de PEG5800, puis l'absorbance de  $\beta$ -CD et d'après le spectre II.II.23, on observe que le PEG8000 a augmenté la stabilité du captopril que d'autres agents complexant.

Donc on peut conclure que le meilleur agent complexant avec formation des complexes d'inclusions est le HP- $\beta$ CD par rapport au  $\beta$ -CD pour la solubilité du HTZ, par contre pour la stabilité de captopril le  $\beta$ -CD est meilleur que HP- $\beta$ CD, le meilleur agent complexant avec formation de complexe de matrice est le PEG 8000 par rapport au PEG 5800 pour la solubilité de HTZ et pour la stabilité de captopril.

Enfin, les résultats obtenus dans notre recherche restent toujours limites, par le fait que notre recherche a été établie à partir des agents complexant qui ont été choisis suivant leurs disponibilités dans notre laboratoire pas plus.

## ***Conclusion générale***

Le travail qui nous avons réalisé au niveau du laboratoire pédagogique des sciences de la matière à l'université Mohamed Boudiaf-M'sila, a fait l'objet d'étudier l'effet des agents complexant qu'on a choisi selon leurs disponibilités dans notre laboratoire pour préparation des solutions à différents rapports molaires pour chaque agent complexant :  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD, PEG8000 et PEG5800, sur la solubilité de Hydrochlorothiazide et sur la stabilité de captopril, les résultats ont été suivis par la spectroscopie UV-visible.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration importante de la solubilité de HTZ et de stabilité de captopril, et cette amélioration est liée d'effet d'un agent à un autre.

D'après les études des différents spectres et d'après les rapports de solubilité, nous avons trouvé que le HP- $\beta$ CD le plus efficace que les autres agents complexant, et plus spécifiquement il est meilleur que la  $\beta$ -CD qu'ont la même structure (possibilité de former un complexe d'inclusion) pour solubilité de HTZ et l'inverse pour la stabilité de captopril.

D'une autre part le PEG8000 a amélioré la solubilité de HTZ et la stabilité de captopril par rapport le PEG5800 (possibilité de former un complexe de matrice).

Après ces études, nous concluons que la HP- $\beta$ CD peut être utilisée comme un excipient aux médicaments non solubles et le PEG8000 aux médicaments instables.

## Résumé

Le but de notre travail est l'étude de la solubilité de HTZ et de la stabilité de captopril en présence des agents complexant  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD, PEG8000, PEG5800 à différents rapports molaires. Les résultats obtenus sont suivis par la spectroscopie UV-Visible afin d'étudier la solubilité de HTZ et la stabilité de captopril en présence de ses agents complexants.

Une comparaison spectrale a été effectuée pour déterminer l'agent complexant le plus efficace, et nous avons découvert que HP- $\beta$ CD était le meilleur agent parmi d'autres agents complexant pour la solubilité de HTZ et le PEG8000 pour la stabilité de captopril.

**Mots clés :** Agent complexant, HTZ, Captopril, Solubilité, Stabilité, Rapport molaire, UV-Visible.

## Abstract

The goal is to of our work is the study of HTZ solubility and stability of captopril in the presence of complexing agents  $\beta$ -CD, HP- $\beta$ CD, PEG8000, PEG5800 at different molar ratios. The results obtained are followed by UV-visible spectroscopy to study the solubility of HTZ and the stability of captopril in the presence of its complexing agents.

A spectral comparison was performed to determine the most effective complexing agent, and we found that H-P $\beta$ CD was the best agent among other complexing agents for the solubility of HTZ and PEG8000 for the stability of captopril.

**Key words:** Complexant agent, Captopril, HTZ, Solubility, Stability, Molar report, UV-Visible.

## ملخص

الهدف من عملنا هو دراسة قابلية ذوبان HTZ واستقرار الكابتوبريل في وجود عوامل تعقيد  $\beta$ -CD و HP- $\beta$ CD و PEG8000 و PEG5800 بنسب مولارية مختلفة. وتتبع النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية لدراسة قابلية HTZ واستقرار الكابتوبريل في وجود عوامل التعقيد.

تم إجراء مقارنة طيفية لتحديد عامل التعقيد الأكثر كفاءة، ووجدنا أن HP- $\beta$ CD كان أفضل عامل تعقيد بين عوامل التعقيد الأخرى من أجل قابلية ذوبان HTZ و PEG8000 من أجل ثبات كابتوبريل.

**الكلمات المفتاحية:** عامل التركيب، HTZ ، الكابتوبريل ، الذوبان ، الثبات ، النسب المولارية ، الأشعة فوق البنفسجية المرئية.