

Républiques 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° :.../2018



Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Option : Chimie Pharmaceutique

Mémoire
En vue de l'obtention du
Diplôme de Master Académique

Thème

**Etude de la solubilité de HTZ avec différents
agents complexant (β -CD, HP- β CD, PEG-1000,
PEG-3500 et PEG-8000)**

Présenté par:

M^{elle}. KHELIFI Asma

et

M^{elle}. TABET Ouassila

Soutenue le 26/06/2018 devant le jury composé de :

M^r.N. LAIB

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Président

M^r.H. BOULEGHLEM

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Rapporteur

M^{elle}.Z. MESSASMA

Université Mohamed Boudiaf - M'sila

Examinatrice

Année universitaire : 2017/2018

Remerciement

*En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH** qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*Il m'est difficile d'estimer en peu de mots mon estime à l'égard de **Mr. Bouleghlem Hocine et Mme. Zidane Bouleghlem Sabrina**, qui en tant que Encadreur de mémoire .Se sont toujours à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire .Ainsi pour l'inspiration , l'aide et le temps qu'ils ont bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

Nous remercions les plus sincères à tous nos professeurs pour leurs expériences et leurs conseils qui nous ont guidé tout au long de notre parcours à fin d'obtenir notre licence.

*Et nous n'oublions pas mes frères **Walid et Ala eddine** qui nous aidé dans ce travail.*

*Enfin , nous remercions l'ensemble des enseignants de départements de chimie n'oublions pas de département de science de matière et merci à **Mr. N Ariouia et m^{elle} Sabrina** et toute l'équipe du laboratoire et pour **Dr. DJalel Kherifi et Dr. Omar***

Asma et Ouassila

Dédicaces :

قال تعالى (وما توفيقي الا بالله عليه توكلت واليه انيب)

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père lameri khelifi.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman aïlan habiba que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous frères et sœurs: lamia, walide, ala eddine, hichem, taki eddine mes neveux dadi (diae eddine) et mes nièces takwa et rokaya

Et les femmes de mes frères asma, imen

Je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragement mon époux ala eddine mehri

A mes amies zina, houda merym majeda

Dédicace spéciale

Pour ma sœur, mon amie et mon binôme wassila Tabet

Asma

Dédicace :

Tout d'abord ,louange a dieu qui m'a guidé sur le droit chemin tout au 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 : Lakhdar

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 : Maissa

J'espère que Dieu aura pitié de vous et fera de vous L'un des habituants du paradis

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 . Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études

En attendant qu'ils trouvent les fruits de ces efforts et la source de bonheur :

mes tantes: Souad et Zoubida .

A mes frères et sœur :Sofiane,Yacine , Lamia ,Nawel , Reghuia ,

Le petit : Ange Abdelhamid.

A mes oncles : Nasserddine ,louannas.

A mes cousines :Aicha, Warda, Imane ,Manel ,Asma, Hiba , Sarah

A mon amie qui m'accompagne toujours .ma chérie binome : Asma Khelifi

A mes amis : Adjellouli Nacira , Ghoulia Boutahina ,Rim , Fatna ;Hafida ,

Je n'oublie pas pour autant tous ceux qui sont absents sur cette feuille mais toujours présents dans mon cœur .

wassila

Liste des abréviations

PA: Principe Actif

HTZ, HCTZ, HCT : Hhydrochlorothiazide

USP : Unique selling proposition

HTA : Hypertension artérielle

BCS : système de classification biopharmaceutique

HP :Hydroxypropyl

PEG : Polyéthylène Glycol

α -CD : Alpha –Cyclodextrine

β -CD : Beta- Cyclodextrine

γ -CD : Gamma-Cyclodextrine

UV/VIS : Ultra-violet / Visible

IR : Infrarouge

Liste des figures

Partie I : théorique

Chapitre I : *Notions générales sur les médicaments et sur l'HTZ*

Figure: I.I. 1	Différente Formes des médicaments	3
Figure I.I.2	Exemple des Médicaments	3
Figure : I.I.3	Mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide	9

Chapitre II : *Les agents complexant et la solubilité*

Figure I.II.1	Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors	19
Figure I.II.2	Polyéthylène Glycol 4000	21

Partie II : Expérimentale

Chapitre I : *Méthodes d'analyses*

Figure II.I.1	Spectre électromagnétique	24
Figure II.I.2	Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono-faisceau	27

Liste des Schéma

Partie I : théorique

Chapitre I : *Notions générales sur les médicaments et sur l'HTZ*

Schéma: I.I.1 Structure chimique d'hydrochlorothiazide **07**

Chapitre II : *Les agents complexant et la solubilité*

Schéma. I.II.1 Structure chimique des trois principaux types de cyclodextrines **16**

Schéma I.II.2 Structure toroïdale de CD montrant l'arrangement spatial **17**

Schéma I.II.3 Structure de HP- β CD **18**

Schéma I.II.4 Structure de polyéthylène glycol **20**

Liste des tableaux

Partie I : théorique

Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur l'HTZ

Tableau I.I.1	Différente caractéristique d' hydrochlorothiazide	07
----------------------	---	-----------

Partie II : Expérimentale

Chapitre II : Résultats et discussions

Tableau II.II.1	Concentration de HTZ solubilisé en présence de β -CD	33
Tableau II.II.2	Concentration de HTZ solubilisé en présence de HP- β CD	35
Tableau. II.II.3	Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG1000	37
Tableau.II.II.4	Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG3500	39
Tableau.II.II.5	Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000	41
Tableau II.II.6	Les rapports de solubilité en fonction des différents agents complexant	42

Liste des spectre

Partie II : Expérimentale

Chapitre II : Résultats et discussions

Spectre II.II.1	Spectre UV de HTZ à différentes concentrations	31
Spectre II.II.2	Vérification de la loi de Beer lambert	31
Spectre II.II.3	Courbe de tendance du spectre de la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de HTZ	32
Spectre II.II.4	Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations	33
Spectre II.II.5	Absorbance en fonction de la concentration de β -CD	34
Spectre II.II.6	Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante	34
Spectre II.II.7	Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de HP- β CD à différentes concentrations	35
Spectre II.II.8	Absorbance en fonction de la concentration de HP- β CD	36
Spectre II.II.9	Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de HP- β CD à température ambiante	36
Spectre II.II.10	Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG1000 à différentes concentrations	37
Spectre II.II.11	Absorbance en fonction de la concentration de PEG1000	38
Spectre II.II.12	Phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG1000 à température ambiante	38
Spectre II.II.13	Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG3500 à différentes concentrations	39
Spectre II.II.14	Absorbance en fonction de la concentration de PEG3500	40
Spectre II.II.15	Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG3500 à température ambiante	40
Spectre II.II.16	Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentrations	41
Spectre II.II.17	Variation de l'abs en fonction de la concentration des différents agents complexant	42

- I- Remercîment***
- II- Dédicace1***
- III- Dédicace2***
- IV- Liste des abréviations***
- V- Liste des figures***
- VI- Liste des Schéma***
- VII- Liste des tableaux***
- VIII- Liste des spectre***

Sommaire

Partie I : théorique

Introduction générale.....	01
<i>Chapitre I : Notions générales sur les médicaments et sur l'HTZ</i>	
I.I.1 Généralités sur les médicaments02
I.I.2.Définition d'un médicament02
I.I.3.Principales composants d'un médicament03
I.I.3.1. Principe actif.....	.03
I.I.3.2.Rôle.....	.03
I.I.3.3.Origines et classification de principe actif04
I.I.3.4-Excipient04
I.I.3.5.Additifs04
I.I.4.Origines des médicaments04
I.I.4.1.Origines végétale04
I.I.4.2.Origine animale05
I.I.4.3. Origine synthétique05
I.I.4.4. Origine biogénétique05
I.I.5.Formes galéniques (pharmaceutiques)05
I.I.6. Enumération des formes galéniques06
I.I.7. Hydrochlorothiazide06
I.I.7.1. Noms commerciaux de l'hydrochlorothiazide06

I.I.7.2. Présentation de la molécule Hydrochlorothiazide	07
I.I.7.3. Utilisation médicale	07
I.I.7.4. Propriétés pharmacodynamique	08
I.I.7.5. Propriétés physico-chimiques	08
I.I.7.6. Propriétés pharmacocinétiques.....	08
I.I.7.7. Mécanisme d'action	08
I.I.7.7.1. Pharmacologie clinique	09
I.I.7.7.2. Pharmacocinétique et métabolisme	10
I.I.7.8. Comment ça marche	10
I.I.7.9. Indications et utilisation pour Hydrochlorothiazide	10
I.I.7.10 Effets indésirables	10
I.I.8. Hypertension Artérielle (HTA)	11
I.I.8.1. Définition de l'hypertension artérielle	11
I.I.8.2. Types d'hypertension artérielle et leurs causes	11
I.I.8.2. A -L'hypertension primaire ou essentielle	11
I.I.8.2. B- L'hypertension secondaire	11
I.I.8.3. Symptômes de l'hypertension artérielle.....	12
Références	13

Chapitre II : Les agents complexant et la solubilité

I.II.1. Introduction.....	15
I.II.2.	
Solubilité.....	15
I.II.3. Amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité de (HTZ).....	15
I.II.3.1- Cyclodextrines.....	16
I.II.3.1.1. Utilisations en médecine et pharmacologie	17
I.II.3.1.2. Complexe d'inclusion (PA : β -CD)	17
I.II.4. HP-β-C-D	17

I.II.5. Étude de complexes d'inclusion.....	18
I.II.5.1. Diagramme de solubilité	18
I.II.6. Polyéthylène glycol (PEG).....	20
I.II.6.1. Solubilité.....	20
I.II.6.2. Application du PEG 6000 et PEG 4000.....	21
I.II.6.3. Autres applications médicales de PEG.....	21
Références	13

Partie II : Expérimentale

Chapitre I : Méthodes d'analyses

II.I.1. Spectrophotomètre d'absorption moléculaire	24
II.I.1.1- Spectroscopie infrarouge (IR).....	24
II.I.1.2- Principe de la spectroscopie IR.....	25
II.I.2- Spectroscopie ultraviolet-visible.....	26
II.I.2.1. Principe	26
II.I.2.2. Loi de Beer-Lambert.....	27
Références	28

Chapitre II : Résultats et discussions

II.II.1. INTRODUCTION.....	30
II.II.2. vérification de la loi de Bér-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire (ϵ)	30
II.II.2.1. Matériel et produit.....	30
II.II.2.2. Matière premières	30
II.II.2.3. Réactifs et solvants	30
II.II.3. Préparation des solutions	31
II.II.3.1 Étude la phase de la solubilité	32
II.II.3.1.1 Mode opératoire	32
II.II.4. Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de β-CD.....	32

II.II.5.Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de HP-βCD.....	35
II.II.6.Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG100.....	37
II.II.6.1.Phase de solubilité de HTZ dans le PEG1000	38
II.II.7.Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG3500..	39
II.II.8.Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG8000.....	41
II.II.10.Comparaison entre les différents substance de complexation (β- CD ,HP-βCD,PEG1000, PEG3500).....	42
II.II.11.Discussions	43
Conclusion générale.....	44

Introduction générale

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisés.

L'hypertension artérielle est une maladie typique des pays développés. Le stress, l'obésité, la sédentarité sont autant de maux caractéristiques de la vie de beaucoup d'entre nous, maux qui favorisent l'hypertension artérielle, qui provoque les maladies cardiovasculaires et accidents vasculaires cérébraux.

Les diurétiques thiazidiques, dérivés sulfamides, sont des substances qui augmentent la diurèse ; ils diminuent le volume sanguin par élimination de l'eau et du sodium contenu dans le sang, faisant ainsi, baisser la pression artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Les diurétiques thiazidiques couramment utilisés comprennent l'hydrochlorothiazide, la chlorthalidone et l'indapamide.

La solubilité est un paramètre important pour réaliser la concentration désirée de la drogue dans la circulation systémique pour que la réponse pharmacologique soit montrée pour améliorer la solubilité de HTZ on a choisit La β -CD et le PEG comme des agents complexant car elles sont notamment utilisées pour favoriser la solubilité des substances actives insoluble en milieux aqueux, augmenter leur biodisponibilité, améliorer dans certains cas la stabilité ...etc

Notre travail est divisé en deux parties, dans la première partie on va présenter trois chapitres, dans le premier chapitre nous avons présenté des généralités sur les médicaments tandis que le deuxième parlera sur la solubilité et les substances de solubilité.

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

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

I.I.1 Généralités sur les médicaments

Le marché pharmaceutique consiste à lui seul un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale à pratiquement atteint 500 milliers de dollars en progression de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance.

Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques ^[1].

L'industrie pharmaceutique algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance ^[2].

I.I.2.Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes ^[3] « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » ^[4]

L'ensemble de 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. ^[5]

Un médicament = Principe(s) Actif(s) + Excipient(s)



Figure: I.I.1: Différente Formes des médicaments

I.I.3.Principales composants d'un médicament

Tout médicament est composé de trois éléments **figure. I.2**

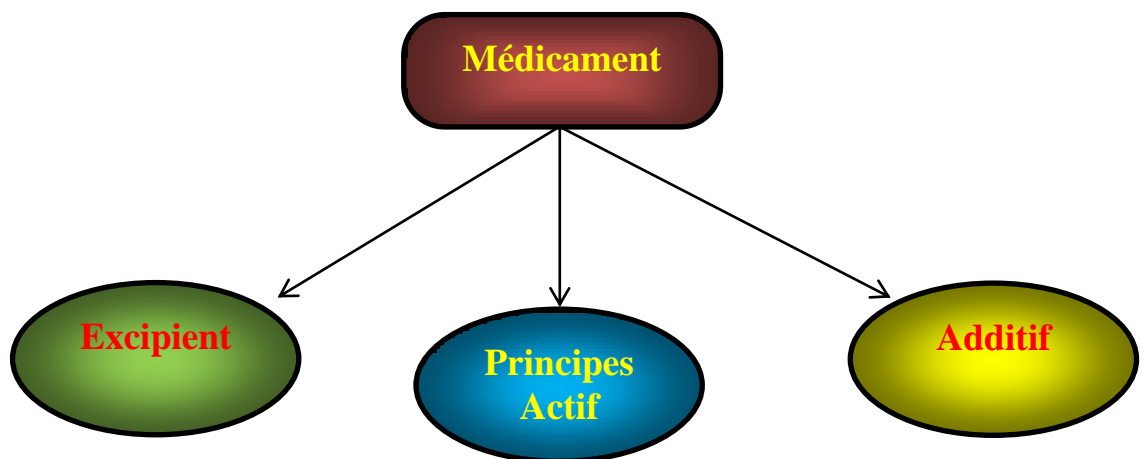


Figure I.I.2: Exemple des Médicaments.

I.I.3.1. Principe actif

Principes actifs ou les substances actives sont constituées d'une quantité de produit active (dose) ayant un effet pharmacologique démontré et un intérêt thérapeutique également démontré cliniquement. Il est à remarquer que toute substance pharmacologiquement active ne constitue pas nécessairement la base d'un médicamentait encore moins d'une thérapie médicamenteuse. ^[6]

I.I.3.2.Rôle

Ces molécules sont responsables de l'action du médicament (pharmacodynamie). Dans certains cas, plusieurs principes actifs sont associés.

- ✚ Le principe actif communique une action, une propriété au produit cosmétique.
- ✚ Il détermine sa nature et sa cible. ^[5]

I.I.3.3.Origines et classification de principe actif ^[5]

Les P.A. médicamenteux sont d'origines diverses et leur classification peut se faire selon plusieurs. Classification adoptée et la suivante :

- ✓ Végétale
- ✓ Animale
- ✓ Minérale
- ✓ Microbiologique
- ✓ Synthétique (chimique intégrale ou semi-synthésées à partir de produits naturels)
- ✓ Biotechnologique (génie génétique)

I.I.3.4-Excipient

Les excipient sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique ou destinée a créer une absorption par le corps. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler la ou les principes actifs, c'est-a-dire de présenter le principe actif sous une forme galénique déterminée.

Les excipients sont dans leur très grande majorité, des substances chimiquement inertes et pharmacologique ment inactive. D'autre part, les principaux rôles des excipients sont ^[6.7]:

- ✓ Permettre la préparation du médicament.
- ✓ Permettre ou faciliter l'emploi du médicament.
- ✓ Permettre la conservation du médicament.
- ✓ Moduler la libération d'un substance active a partir du support.
- ✓ Moduler la libération et la distribution d'une substance active a partir du support.

I.I.3.5.Additifs

Les additifs sont des substances qui s'ajoutent aux aliments pour assurer leur conservation, conserver ou renforcer leur arôme, donner la couleur et améliorer l'aspect^[7].

I.I.4.Origines des médicaments ^[8]

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

I.I.4.1.Origines végétale

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- ✓ Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine ;
- ✓ Les gommes : tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante).
- ✓ Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leur structures chimiques, tels que la digitoxine.

I.I.4.2.Origine animale

- ✓ Extraits de sang humain tel que le fibrinogène.
- ✓ Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline.
- ✓ Enzymes : tels que la trypsine, chymotrypsine et les kinases.

Ils existent des excipients pharmaceutiques tels que la lanoline.

I.1.4.3. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

- ✓ Synthèse totale ;
- ✓ Hémi-synthèses : tels que certaines pénicillines.

I.1.4.4. Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments : elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes, procaryotes ou eucaryotes, des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments :

- ✓ Hormones ;
- ✓ Facteurs de croissances.

I.I.5.Formes galéniques (pharmaceutiques) ^[9]

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

- **Cachet** : l'enveloppe est composée de deux demi-cylindres de forme aplatie, ou cupules, constitués de pain azyme généralement obtenu à partir de farine de riz. Le cachet est obsolète mais dans le langage populaire, le mot cachet est souvent utilisé à tort pour désigner le comprimé ou d'autres formes médicamenteuses.

- **Comprimé** : forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale, équivalent à une dose (unité de prise). Les comprimés sont obtenus en agglomérant par compression un volume de particules (poudre ou granule).
- **Dragée** : comprimé dragéifié, c'est-à-dire recouvert.
- **Gélule** : capsule gélatineuse contenant un médicament. Le mot gélule a été formé par l'association de "gél" (*gélatine*) et de "ule" (*capsule*).
- **Pilule** : préparation de consistance solide et de masse comprise entre 0,1 et 0,5 g qui contient une unité du médicament sous la forme solide, liquide ou pâteuse additionnée d'adjuvants ou d'excipients pour avoir la consistance voulue. Le terme pilule contraceptive est consacré par l'usage (même pour des comprimés).

I.I.6. Enumération des formes galéniques ^[9]

Formes orales :

- ✓ **solides**: comprimés, gélules, cachets, pilules, poudres, pâtes
- ✓ **liquides**: solutés, sirops, émulsions, suspensions, potions, teintures...

Autres formes

- ✓ **digestives** (rectales: suppositoires, lavements)
- ✓ **injectables** (solutions intraveineuses - suspensions)
- ✓ **pulmonaires** : aérosols, gaz
- ✓ **locales** : gouttes auriculaires, collyres, pommades (pâtes, crèmes et gels)

I.I.7. Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide, en abrégé HCTZ, HCT, ou HZT, est un médicament diurétique de la classe thiazidique qui agit en inhibant la capacité des reins à retenir l'eau. Cela permet de réduire le volume du sang, diminuant le retour du sang vers le cœur et de sortie ainsi cardiaque et par d'autres mécanismes, est soupçonné d'abaisser la résistance vasculaire périphérique.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique épargnant le calcium, ce qui signifie qu'il peut aider le corps à se débarrasser de l'excès d'eau tout en gardant le calcium. ^[10]

I.I.7.1. Noms commerciaux de l'hydrochlorothiazide ^[10]

MonoDayd[®], Modricks[®], Esidrex[®], Hidrotic Hydrox[®]

Sa formule structurale est présentée sur la figure I.I.3

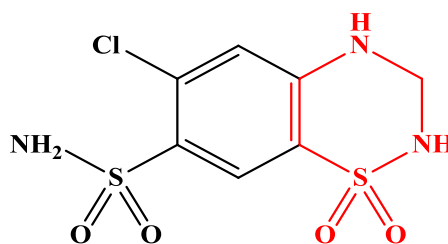


Schéma: I.I.1 : Structure chimique d'hydrochlorothiazide ^[11]

I.I.7.2.Présentation de la molécule Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est une poudre blanche, ou pratiquement blanche, inodore, cristalline, au goût légèrement amer ^[10,11].

Tableau I.I.1. Différente caractéristique d' hydrochlorothiazide ^[12, 13]

Identification	
Nom UICPA	6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide.
Synonymes	6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxyde.
Propriétés chimiques :	
Formule brute	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masse molaire ^[13]	297.739+/- 0.02g/mol
Pka	7.9 ^[12]
Propriétés physiques :	
T° fusion	274° C ^[12]
Solubilité eau	722 g.l ⁻¹ ^[12]

I.I.7.3. Utilisation médicale

Hydrochlorothiazide est fréquemment utilisé pour le traitement de l'hypertension, l'insuffisance cardiaque congestive, œdème symptomatique, le diabète insipide, une acidose tubulaire rénale, et la prévention des calculs rénaux. Il est aussi parfois utilisé pour la maladie hypercalciurie, dent et la maladie de Ménière. Pour le diabète insipide, l'effet des diurétiques thiazidiques est vrai semblablement médiée par une augmentation de l'hypovolémie induite en sodium proximale et la réabsorption de l'eau. ^[14]

I.I.7.4. Propriétés pharmacodynamique

Par suite de l'administration par voie orale, l'action diurétique se manifeste en l'espace de deux heures et l'effet maximal, en l'espace de quatre heures environ. L'effet diurétique dure approximativement de 6 à 12 heures. [15]

I.I.7.5. Propriétés physico-chimiques

L'hydrochlorothiazide se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, sans odeur particulière. Sa formule brute est $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, sa masse molaire est de $297,7 \text{ g.mol}^{-1}$. [12]

Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, le chloroforme et l'éther, et est peu soluble dans l'alcool. Elle est cependant soluble dans l'éthanol, l'acétone, le diméthylformamide, le méthanol, le n-butylamine, ou encore la soude. [16, 17]. Il faudra donc réaliser une suspension buvable.

I.I.7.6. Propriétés pharmacocinétiques

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé par le système digestif, mais pas totalement. Le pic plasmatique est obtenu en moyenne 4 heures après son administration par voie orale. Sa biodisponibilité varie selon les sujets de 65 à 70%.

Concernant sa distribution, sa liaison aux protéines plasmatiques est de 60%, et son volume de distribution de 0,8 L/kg. Sa demi-vie est variable d'un sujet à un autre puisqu'elle se situe entre 5 et 15h. L'hydrochlorothiazide est majoritairement excrétée sous forme inchangée dans les urines. 95% d'une dose d'hydrochlorothiazide administrée par voie IV est retrouvée inchangée dans les urines contre 65% par voie orale. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel. [16]

I.I.7.7. Mécanisme d'action

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. En inhibant le co-transport Na^+Cl^- au niveau du tubule contourné distal, il permet de diminuer la réabsorption du sodium et de faciliter celle du calcium (Figure.I.I.3). Ainsi, il augmente l'excrétion urinaire du sodium, et accroît la diurèse [18]

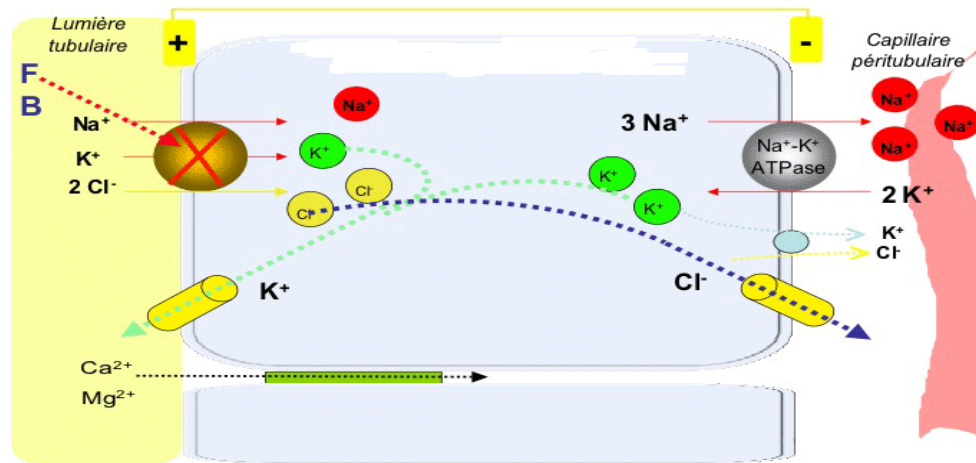


Figure : I.I.3 :Mécanisme d'action de l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action anti hypertensive ^[18].

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de **6 à 12** heures. L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile et souvent mal toléré d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées ^[18].

I.I.7.7.1.Pharmacologie clinique

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des thiazides est inconnu ^[18]. L'hydrochlorothiazide n'a généralement pas d'effet sur la tension artérielle normale. L'hydrochlorothiazide affecte le mécanisme tubulaire rénal distal de la réabsorption d'électrolytes. A la dose thérapeutique maximale, tous les thiazides ont une efficacité diurétique à peu près égale. L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités approximativement équivalentes. La natriurèse peut s'accompagner d'une perte de potassium et de bicarbonate. Après une prise orale, la diurèse commence dans les 2 heures, atteint son maximum en **4** heures environ et dure environ **6 à 12** heures.

I.I.7.7.2..Pharmacocinétique et métabolisme ^[18]

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par le rein. Lorsque les taux plasmatiques ont été suivis pendant au moins **24** heures, il a été observé que la demi-vie plasmatique varie entre **5,6** et **14,8** heures. Au moins **61%** de la dose orale est éliminée inchangée dans les **24** heures.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique et est excrété dans le lait maternel.

I.I.7.8. Comment ça marche ^[11]

- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (cela signifie qu'il augmente la miction) qui agit en inhibant la réabsorption des sels dans les reins.
- L'hydrochlorothiazide abaisse également la tension artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle par un mécanisme inconnu; les personnes ayant une tension artérielle normale ne sont généralement pas affectées par l'hydrochlorothiazide.
- L'hydrochlorothiazide appartient à la classe des médicaments appelés diurétiques thiazidiques. Hydrochlorothiazide peut être abrégé en HTZ.

I.I.7.9.Indications et utilisation pour Hydrochlorothiazide ^[16]

Les comprimés d'hydrochlorothiazide, USP, sont indiqués comme traitement d'appoint dans l'œdème associé à l'insuffisance cardiaque congestive, à la cirrhose hépatique et à la corticothérapie et à l'œstrogénothérapie.

Les comprimés d'hydrochlorothiazide, USP ont également été trouvés utiles dans l'œdème en raison de diverses formes de dysfonctionnement rénal telles que le syndrome néphrotique, la glomérulonéphrite aiguë et l'insuffisance rénale chronique. Les comprimés d'hydrochlorothiazide, USP sont indiqués dans la prise en charge de l'hypertension soit comme seul agent thérapeutique, soit pour augmenter l'efficacité d'autres médicaments antihypertenseurs dans les formes plus sévères d'hypertension.

I.I.7.10 Effets indésirables

L'hydrochlorothiazide, tout comme les autres diurétiques thiazidiques, peut entraîner de nombreux troubles métaboliques surtout lorsqu'il est utilisé à forte dose. Parmi ces troubles, il est possible d'observer une hyperglycémie, une hyper uricémie, une hypokaliémie ou encore une hyponatrémie avec hypovolémie qui peut être à l'origine d'une déshydratation, d'une hypotension orthostatique voire même d'un syndrome confusionnel ^[16].

Des troubles hématologiques peuvent aussi être observés tels qu'une thrombocytopenie. Nausées, vomissements, constipation, diarrhée, céphalées, troubles de la vision, photosensibilité ... ect, sont des effets indésirables que peut causer l'hydrochlorothiazide, mais qui restent cependant rarement constatés. ^[19]

I.I.8.Hypertension Artérielle (HTA)

L'**hypertension artérielle** (HTA) est une pathologie cardiovasculaire définie par une pression artérielle trop élevée. Souvent multifactorielle, l'HTA peut être aiguë ou chronique, avec ou sans signes de gravité.

I.I.8.1. Définition de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (tension) se caractérise, comme son nom l'indique, par une tension ou une pression trop élevée dans les artères .cette élévation anormale de la pression est souvent permanente.

En fait la tension artérielle est déterminée par la quantité de sang pompée et par la force de résistance du flux sanguin dans les artères. Si le cœur doit pomper plus de sang et plus les artères sont étroites alors plus la tension est élevée (risque d'hypertension). Il faut plus considérer l'HTA comme un Facteur de risque cardiovasculaire que comme une maladie en soi. L'hypertension, appelée aussi le tueur silencieux car il n'y a en général aucun symptôme, peut entraîner infarctus, une attaque cérébrale insuffisance rénale ^[20].

I.I.8.2. Types d'hypertension artérielle et leurs causes Il y a deux types:

I.1.8.2. A -L'hypertension primaire ou essentielle, dont la cause n'est pas connue.

I.1.8.2. B- L'hypertension secondaire: Il s'agit d'une hypertension acquise suite à une maladie sous-jacente comme une insuffisance rénale chronique, une maladie des artères rénales ou des troubles hormonaux.

I.1.8.2.A. Hypertension primaire

L'**hypertension primaire** (ou « essentielle ») représente environ 90 % des cas ^[21]. Elle est causée par une multitude de facteurs dont les effets s'accumulent avec les années. Les principaux sont liés à l'âge, à l'hérédité (surtout pour les hommes) et aux habitudes de vie. Ainsi, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, l'abus d'alcool et le stress contribuent à l'hypertension artérielle. Ce type d'hypertension apparaît le plus souvent graduellement à partir de 50 ans, mais peut aussi survenir avant cet âge.

Une forte consommation de sel est également associée à une élévation de la pression artérielle. Or, selon une enquête menée par Statistique Canada, plus de 85 % des hommes et 60 % des femmes ont un apport en sel ou sodium qui dépasse la limite supérieure recommandée de 2300 mg par jour ^[22].

I.1.8.2.B. Hypertension secondaire

L'**hypertension secondaire** peut résulter d'un autre problème de santé, comme un problème rénal ou endocrinien ou une anomalie congénitale de l'aorte. Elle peut aussi provenir de l'usage fréquent de certains médicaments, par exemple les anti-inflammatoires, qui créent une rétention d'eau et de sel, les bronchodilatateurs, qui ont un effet stimulant sur le cœur et les décongestionnants nasaux, en raison de l'éphédrine qu'ils contiennent (une substance dont l'effet ressemble à celui de l'adrénaline sécrétée en situation de stress) ^[23]. Elle peut aussi provenir de la consommation de drogues illégales, telles la cocaïne et les amphétamines. L'hypertension secondaire apparaît plus soudainement et la tension artérielle est souvent plus élevée ^[24].

I.1.8.3. Symptômes de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle ne s'accompagne, en général, d'aucun symptôme c'est pourquoi on parle d'elle comme d'un "tueur silencieux". Un tiers des personnes hypertendues ignore leur état. Chez les personnes présentant une hypertension, on peut toute fois remarquer :

- Palpitations
- Fatigue, somnolence
- Vertiges
- Troubles de la vue (mouches devant les yeux)
- Nervosité
- Maux de tête
- Bourdonnements d'oreille
- Saignements de nez
- Nausées voire vomissements
- Engourdissements ou fourmillements dans les mains et les pieds. ^{[25][26]}

Références Bibliographiques

- [1] . Akers M.J. Pyrogen testing in parenteral quality control sterility, pyrogen, particule and package integrity testing ». *Third Edition*. **1984**.
- [2] . Le Hir. Abrége, Pharmacie galénique. ©Edition, *Edition Masson, Paris*, pp : 156-231-302. **1999**
- [3] . Marcel G. A et Garnier M. Le médicament de l'an 2000, *Edition, Masson, Paris*, pp : 5-33. **1987**
- [4] . Gagnault G.A. Principe de la recherche du médicament, *Edition Masson, Paris*, pp : 75. **1982**
- [5] . Gouraud A., Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp : 8-42-43-48. **2012**
- [6] . Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. Guide pharmaco, *Edition Lamare, France*, pp : 25-44. **2001**
- [7] . Le Hir, , Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7^{ème} Edition, *Masson, Paris*, pp : 120-269. **2001**
- [8] . Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie. 2^{ème} édition, *Elsevier / Masson*. **2002**
- [9] . Fouteneau J.M, Orecchioni A.M et PAIN j .Galénique, préparateur en pharmacie. *Edition Paris*, p: 48. **1999**.
- [10] . Duarte J.D, C Dehoff. Mechanism for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics, RM. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 8(6), pp:793-802. **2010**.
- [11] . Pfizer canada Inc, spironolactone et hydrochlorothiazide, *Vol N° 157074,5*, **2010**.
- [12] Messerli F.H, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am. J. Med.* 124, pp:896–899. **2011**
- [13] . Carter BL, Ernst ME, Cohen JD, Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability, *Hypertension.* 43, pp :4–9, **2004**.
- [14] . Messerli F.H, Makani H, Benjo A. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *JACC*, 57, pp :590-600. **2011**.
- [15] Sanofi-Aventis. Comprimés d'irbesartan et d' hydrochlorothiazide, .canada, Inc. *USP, Vol N°152466.2*, **2012**.

- [16] Moffatt A.C, Osselton M.D, Widdop B. et coll. Clarke's Analysis of drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material, third edition. *Pharmaceutical Press*, London. p1109-1110. **2004**.
- [17] Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosén A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide". *Clin Pharmacol Ther.* **19** (5 (Pt 1)). pp: 531–537. **1976**.
- [18] Messerli, Franz; Makani, Harikrishna; Benjo, Alexandre; Romero, Jorge; Alviar, Carlos; Bangalore, Sripal. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring: A Meta-Analysis of Randomized Trials". *Journal of the American College of Cardiology.* **57** (5). pp: 590–600. **2011**.
- [19] Dvorak MM, De Joussineau C, Carter DH, et coll. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by targeting a NaCl cotransporter in bone. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18** (9): pp.2509–2516. **2007**.
- [20] .Poulter N.R Prabhakaran, D; Caulfield, M. *Hypertension. Lancet.* 386 (9995). pp: 801–812. **2015**.
- [20] . Ehret G.B, Munroe P.B, Rice K.M, et coll. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* **478** (7367): pp.103–109. **2011**.
- [21] .Lifton R.P, Gharavi A.G, Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension". *Cell.* **104** (4): pp.545-56. **2001**.
- [22] .Dluhy RG, Williams. Endocrine hypertension. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology* .pp. 729-749. 1998.
- [23] . Abhyankar L.N, Jones M.R, Guallar E, Navas-Acien, A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review". *Environmental Health Perspectives.* **120** (4):pp. 494–500. **2012**.
- [24] . O'Brien E, Beevers D. G, Lip-Gregory Y. H. *ABC of hypertension*. London: BMJ Books. ISBN 1-4051-3061-X. **2007**.
- [25] Fisher N.D, Williams G.H. Hypertensive vascular disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.) pp. 1463–1481. **2005**.
- [26] . Wong T, Mitchell P . The eye in hypertension". *Lancet.* **369** (9559), pp: 425-435. **2007**.

I.II.1.Introduction

Parmi toutes les entités chimiques nouvellement découvertes, environ 40% des médicaments sont lipophiles et ne parviennent pas sur le marché en raison de leur faible solubilité dans l'eau ^[1]. Les médicaments hydrophiles sont solubles dans les solvants polaires et les principes actifs hydrophobes sont quant à eux solubles dans les solvants apolaires. Pour les médicaments administrés par voie orale, la solubilité est l'un des paramètres limitant la vitesse pour atteindre la concentration désirée dans la circulation systémique en réponse pharmacologique. ^[2]

Selon l'équation de Noyes et Whitney, ^[3] ceci peut être obtenu par réduction de la taille des particules, l'augmentation de la surface du médicament qui est accessible pour le milieu de dissolution et une amélioration de sa solubilité en plus d'une méthode relativement simple pour augmenter les taux de dissolution ^[4]. Les additifs qui peuvent modifier la solubilité en l'augmentant ou en la diminuant.

I.II.2. Solubilité

La solubilité d'une substance dépend fondamentalement des propriétés physiques et chimiques du soluté et du solvant ainsi que de la température, de la pression et de la présence d'autres produits chimiques de la solution. L'étendue de la solubilité d'une substance dans un solvant spécifique est mesurée par la saturation de la concentration, où l'ajout de plus de soluté n'augmente pas la concentration de la solution et commence à précipiter l'excès de soluté. L'insolubilité est l'incapacité à se dissoudre dans un solvant solide, liquide ou gazeux. ^[5]

La solubilisation et le transport de principes actifs de polarité moyenne constituent des objectifs de grande envergure dans les domaines pharmaceutiques et/ou cosmétique. La protection du principe actif vis-à-vis des agressions chimiques ou biologiques, sa solubilisation dans l'eau ou encore sa libération contrôlée dans le temps sont des enjeux majeurs pour les pharmacologues. ^[6]

I.II.3.Amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité de

l'hydrochlorthiazide

Les diurétiques thiazidiques constituent le traitement de première ligne de l'hypertension artérielle, ^[7]. HTZ est un thiazide diurétique insoluble dans l'eau, appartient à la classe 4 du système de classification biopharmaceutique (BCS), où les médicaments ont une

faible solubilité et une faible perméabilité. Ces propriétés limitent leur biodisponibilité dans un organisme.^[8]

L'étude du complexe d'inclusion en solution se fait principalement par la méthode de solubilisation, dites aussi, méthode de Higuchi et Connors^[9]. Parmi les agents complexant utilisés et cités dans la littérature pour l'amélioration de la biodisponibilité de hydrochlorothiazide sont : Cyclo dextrine, HP-Cyclo dextrine, PEG6000 et PEG4000) :

I.II.3.1- Cyclodextrines

Les cyclo dextrines (parfois appelées cyclo amyloses) sont une famille de composés de molécules de sucre liées ensemble dans un cycle (oligosaccharides cycliques).

Les cyclo dextrines sont produites à partir d'amidon par conversion enzymatique . Ils sont utilisés dans plusieurs domaines^[10]

Les cyclo dextrines sont composées de 5 unités d' α -D-glucopyranoside ou plus liées (1-4), comme dans l'amylose (un fragment d' amidon). Les cyclodextrines typiques contiennent un certain nombre de monomères de glucose allant de six à huit unités dans un anneau, créant une forme de cône: (Schéma. I.II.1)

- α -CD : molécule à cycle de sucre à 6 chaînons
- β -CD : molécule à cycle sucré à 7 chaînons
- γ -CD : molécule à cycle sucré à 8 chaînons.^[11]

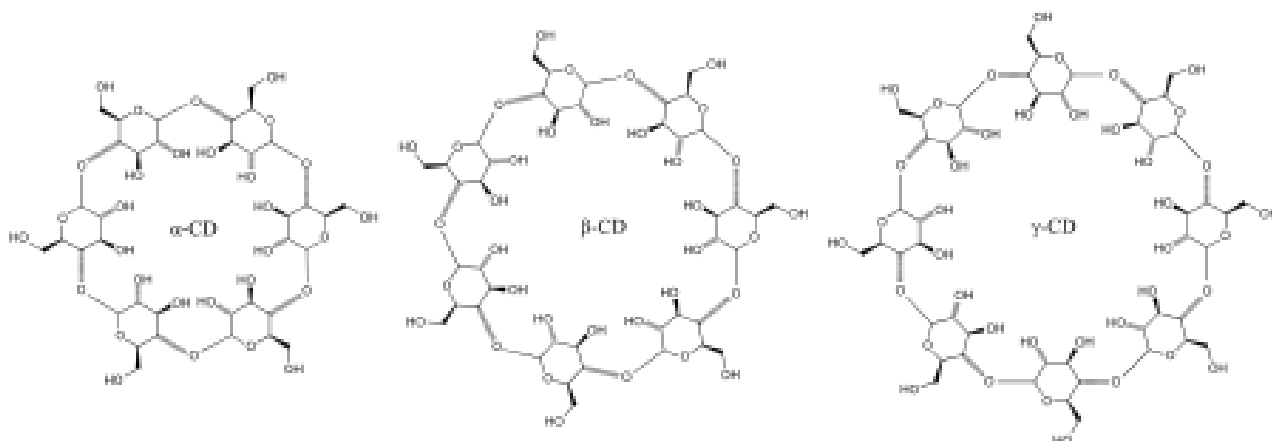


Schéma. I.II.1 : Structure chimique des trois principaux types de cyclodextrines.

Les cyclodextrines typiques, peuvent être représentées topo logiquement comme des tores avec les ouvertures les plus grandes et les plus petites du tore exposant respectivement aux groupes hydroxyle secondaire et primaire du solvant. En raison de cette disposition, l'intérieur des tores n'est pas hydrophobe, mais considérablement moins hydrophile que l'environnement aqueux et donc capable d'accueillir d'autres molécules hydrophobes. ^[11]

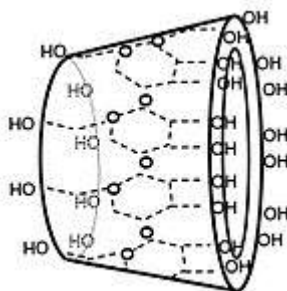


Schéma I.II.2 : Structure toroïdale de CD montrant l'arrangement spatial

En revanche, l'extérieur est suffisamment hydrophile pour conférer aux cyclodextrines (ou à leurs complexes) une solubilité dans l'eau. ^[12]

I.II.3.1.1. Utilisations en médecine et pharmacologie

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 complexation des principes actifs permet de mieux contrôler leur passage dans le système sanguin ou la progressivité de leur diffusion. ^[13]

I.II.3.1.2. Complexe d'inclusion (PA : β -CD)

La formation des composés d'inclusion modifie considérablement les propriétés physiques et chimiques de la molécule invitée, principalement en termes de solubilité dans l'eau, parce que les composés d'inclusion de cyclodextrines avec des molécules hydrophobes peuvent pénétrer dans les tissus corporels, ils peuvent être utilisés pour libérer des composés biologiquement actifs dans des conditions spécifiques ^[14].

I.II.4. HP- β -CD

HP- β CD (2- Hydroxypropyl- β - cyclo dextrine) est un oligosaccharide cyclique contenant sept unités D- (+) - glucopyranose qui est largement utilisé pour améliorer la solubilité aqueuse de divers composés, en particulier ceux contenant un groupe phényle. ^[14]
L'arrangement circulaire de ses unités de glucose produit une configuration en anneau en

forme de tore dans laquelle les groupes CH_2 et les liaisons éther de la molécule font face à l'intérieur creux, résultant en une cavité hydrophobe non polaire et un extérieur hydrophile polaire. Schéma I.II.3.

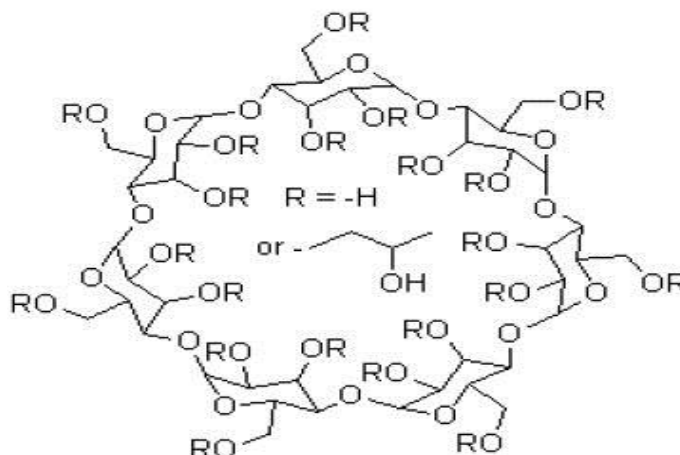


Schéma I.II.3. Structure de HP- β CD

Lorsqu'ils sont combinés en solution avec d'autres composés, les parties aromatiques non polaires de ce composé interagissent avec l'intérieur non polaire du HP-molécule de β -CD, isolant ainsi la partie aromatique de la molécule de l'eau et augmentant ainsi sa solubilité dans l'eau. [\[15\]](#)

Le HP- β CD peut

- ✚ Augmente la solubilité aqueuse;
- ✚ Améliore la stabilité;
- ✚ Convient parfaitement à toutes les formes posologiques - y compris les formulations solides, semi-solides ou liquides

I.II.5. Étude de complexes d'inclusion

I.II.5.1. Diagramme de solubilité

L'étude du complexe d'inclusion en solution se fait principalement par la méthode de solubilisation, dites aussi, méthode de Higuchi et Connor. Des diagrammes de solubilité ou isothermes de solubilité sont réalisés en mesurant la concentration maximale que le composé peut atteindre dans une solution aqueuse de CD. La molécule invitée est placée en excès en présence de solutions aqueuses de cyclodextrines de concentrations croissantes, à une température donnée. Après un temps d'agitation nécessaire pour atteindre la complexation (de plusieurs heures à plusieurs jours), la quantité totale du composé solubilisée est mesurée. Un diagramme de solubilité est donc réalisé en représentant sur un graphique de solubilité apparente du composé en fonction de la concentration totale de CD. [\[16\]](#) [\[17\]](#)

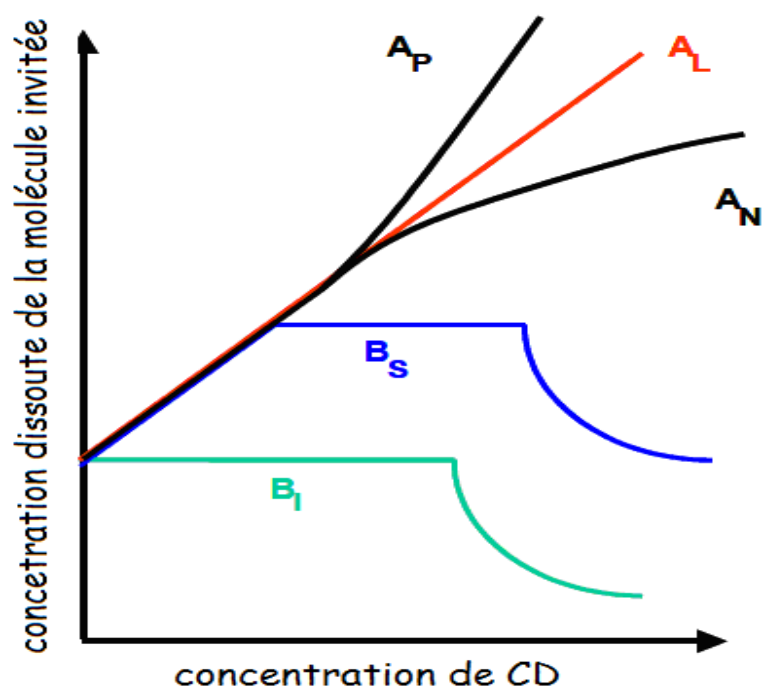


Figure I.II.1: Types de diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors^[23]

Higuchi et Connors ont classés les différents types de diagrammes caractérisant les interactions substrat-ligand, auxquelles peuvent être assimilées les interactions cyclodextrine-molécules invitée (Figure I.II.1), soit comme type A (un complexe soluble est formé) soit type B (complexe avec une solubilité définie est formé), comme le montre la (figure I.II.1). Le type A peut être classé dans les sous-types AL, AP et AN, où la solubilité invitée du premier type augmente linéairement avec la concentration en cyclodextrine tandis que les types second et troisième s'écartent positivement et Négativement, respectivement, de la ligne droite. La formation complexe avec une stœchiométrie 1: 1 donne le diagramme de type AL, alors que la formation du complexe d'ordre supérieur dans laquelle plus d'une cyclodextrine est impliquée dans la complexation (1 : 2, 1 : 3,...) donne le type AP. Le mécanisme d'interaction pour le type AN est compliqué, en raison d'une contribution significative de l'interaction soluté-solvant à la complexation^[18], La chute de solubilité par rapport au profil linéaire peut être liée à des modifications de solubilité du complexe, de la constante diélectrique du milieu ou à l'association de molécules de cyclodextrines entre elles.^[17] Dans le cas du type BS, la partie ascendante initiale du changement de solubilité est suivie d'une région de plateau (au fur et à mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre), et ensuite d'une diminution de la solubilité à des

concentrations supérieures de cyclodextrine, accompagnant une précipitation microcristalline du complexe (tout l'excès de PA est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée). Le diagramme du type BI est indicatif de la formation de complexes insolubles dans l'eau, le complexe est tellement insoluble que l'augmentation initiale de solubilité ne peut être détectée. [\[17\]](#) [\[18\]](#)

I.II.6. Polyéthylène glycol (PEG)

Le PEG est un polyéthylène glycol sous forme polymère ayant une forte affinité pour l'eau. Lorsqu'il est utilisé à la bonne concentration, il peut éliminer les protéines de l'eau. Généralement, plus la protéine est grosse, moins le PEG est nécessaire. Des polymères PEG plus élevés, PEG 4000-6000, ont été utilisés pour la précipitation de l'ADN et même des polymères supérieurs, PEG 8000, peuvent être utilisés pour précipiter l'ADN. Le PEG a également été utilisé pour récupérer des virus pathogènes et des rota virus humains à partir d'échantillons d'eau, d'huîtres et de sédiments. (Schéma I.II.4),.

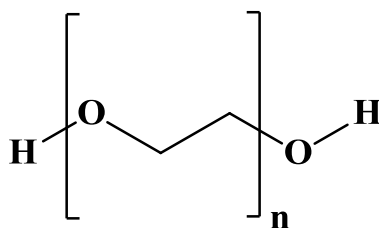


Schéma I.II.4. Structure de polyéthylène glycol

Ou n= 1000, 2000, 3500 6000 8000etc

I.II.6.1. Solubilité

Le PEG est soluble dans l'eau, le toluène, le dichlorométhane, l'alcool et l'acétone mais n'est pas soluble dans les hydrocarbures aliphatiques comme l'hexane, le cyclohexane ou le diéthyléther. Le PEG dans l'eau peut être considéré comme un cosolvant de l'eau qui fait baisser la polarité de la solution pour permettre une meilleure solubilité des produits organiques. La faible solubilité des réactifs organiques et de leurs intermédiaires dans l'eau est le principal obstacle au développement de la chimie en milieu aqueux. De plus, le PEG peut être récupéré d'une solution aqueuse avec un solvant adéquat ou par distillation.

I.II.6.2. Application du PEG 6000 et PEG 4000

Le PEG 6000 a été réalisée par E. Sangeetha et coll, pour l'amélioration de la solubilité de HTZ par l'utilisation de polymère PEG 6000 et des dispersions solides avec l'évaporation de solvant. La solubilité à l'équilibre a été déterminée dans l'eau pour étudier l'effet de PEG 6000 sur la solubilité du HTZ. Ce qui montre que la dispersion solide de HTZ offre une solution simple et attrayante pour augmenter la solubilité du médicament faiblement soluble dans l'eau et ainsi améliorer sa biodisponibilité orale.

Des dispersions solides d'hydrochlorothiazide ont été préparées par un procédé de fusion par solvant utilisant du PEG 4000 (figure I.II.2) comme polymère support ^[19], les résultats obtenus indiquent que les formulations compactes liqui-solides sont plus efficaces pour augmenter la vitesse de dissolution par rapport à la technique de dispersion solide. Les compacts liqui-solides améliorent la vitesse de dissolution jusqu'à 95% tandis que la dispersion solide l'augmente à 88%. ^[19]



Figure I.II.2: Polyéthylène Glycol 4000

I.II.6.3. Autres applications médicales de PEG

Le PEG de haut poids moléculaire, par exemple le PEG 8000 donné per os, est un agent très efficace de prévention du cancer colorectal dans les modèles précliniques ^[20] Dans la base de données de chimio-prévention c'est le produit le plus puissant pour inhiber la cancérogenèse induite chimiquement chez le rat. ^[21]

Le PEG est aussi utilisé pour fusionner deux cellules en vue de l'obtention d'hybrides somatiques.

et pour augmenter la biodisponibilité de l'interféron dans le cadre du traitement de l'hépatite C. ^[22]

Références Bibliographiques

- [1]. L Lachman, H Lieberman, JL Kanig. *La théorie et la pratique de la pharmacie industrielle* . 3^{ème} édition Lea et Febiger; 1986.
- [2]. M Clugston, R Fleming. *Advanced Chemistry* . 1ère édition Oxford, Royaume-Uni: Oxford Publishing; **2000**.
- [3]. Concept of dissolution. *Cuvillier* .**2016**
- [4]. AU Nora, CL Bernhard Dispersions solides de la nimodipine et du polyéthylène glycol **2000**: propriétés de dissolution et caractérisation physico-chimique Eur J Pharm Biopharm , p. 107 – 118.59 (**2005**) ,
- [5]. B Grambow., N Michel. Les 6^e Journées scientifiques de Marcoule. p. 1, 53 p., Subatech, Nantes. **2006**.
- [6]. Jump up UICPA, *Compendium of Chemical Terminology* , 2e éd. (le "Livre d'Or") (**1997**). Version corrigée en ligne: "Solubilité".(**2006**-).
- [7]. S Masmoudi, Amélioration de la solubilité, la perméabilité, la biodisponibilité et l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide par son inclusion avec la γ -cyclodextrine, (thèse de doctorat université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie Raba. **2014**).
- [8]. MASMOUDI, SANAE, FAOUZI, MOULAY ABBES, MEDDAH, BOUCHRA, et al. Inclusion complex of hydrochlorothiazide- γ cyclodextrin: The effect on aqueous solubility, dissolution rate, bioavailability and the effect on intestinal permeability using using technique Int. J. Pharm. Pharm. Sci, vol. 5, no 3, p. 718-724. **2013**.
- [9]. M. Jacquot, Encapsulation de systèmes enzymatiques d'intérêt alimentaire, Thèse de Doctorat, Université de Lorraine, **Juillet 2002**.
- [10]. S Manuel., Joly, J.-P.; Courcot, B.; Élysée, J.; Ghermani, N.-E.; Marsua, A. "Synthesis and inclusion ability of a bis- β -cyclodextrin pseudo-cryptand towards Busulfan anticancer agent .Tetrahedron, 67, 7, 1706-1714 doi:10.1016/j.tet. **10.07.2006**.
- [11]. E.M.Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 39, 1033-1046 (**2004**).
- [12]. Kohata, S.; Kouki, J.; Akirsa, O. Thermal decomposition of cyclodextrins (α -, β -, γ - and modified β -CyD) and of metal-(β -CyD) complexes in the solid phase. *Termochim.Acta*. 217, **187-198. 1993**.
- [13]. Kaukonen, A.M.; Lennernas, H.; Mannerman, J.P. Water-soluble β -cyclodextrins in paediatric

- oral solutions of spironolactone: Preclinical evaluation of spironolactone bioavailability from solutions of β -cyclodextrin derivatives in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 611-619. **1998**
- [14]. Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings Haeshin Lee, Shara M. Dellatore, William M. Miller, Phillip B. Messersmith *Science*. **2007**: Vol. 318 no. 5849 pp. 426–430.
- [15]. Zhang CL, Liu JC, Yang WB, Chen DL, Jiao ZG. Experimental and molecular docking investigations on the inclusion mechanism of the complex of phloridzin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Food Chem.* 2017, 15;215:124-8.
- [16]. KFOURY, Miriana. Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines: applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes. **2015** .Thèse de doctorat.
- [17]. Masmoudi, S. Amélioration de la solubilité, la perméabilité, la biodisponibilité et l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide par son inclusion avec la γ -cyclodextrine, **2014**.Thèse de doctorat université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
- [18]. Uekama K , Hirayama F et IRIE, T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical reviews*, **1998**, vol. 98, N° 5, p. 2045-2076.
- [19].Amjad Khan *.Pharmaceutical Journal* Pages 650-65;Volume 23, Issue 6. **2015**
- [20]. D.E. Corpet, G. Parnaud, M. Delverdier, G. Peiffer et S. Taché, « Consistent and Fast Inhibition of Colon Carcinogenesis by Polyethylene Glycol in Mice and Rats Given Various Carcinogens », *Cancer Research*, vol. 60, **15 juin 2000** (lire en ligne [archive])
- [21] R.B. Borgens et D. Bohnert, « Rapid recovery from spinal cord injury after subcutaneously administered polyethylene glycol », *J Neurosci Res*, vol. 66, PMID) (DOI 10.1002/jnr.1254 ,11746451. **2001**
- [22] .M. P. Manns, H. Wedemeyer et M. Cornberg, « Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications », *Gut*, vol. 55, no 9,ISSN) **1359–er septembre 2006, p. 13501** PMID 16905701, DOI 10.1136/gut ,3288-1468 et **5749-0017..076646.2005**.
- [23] .D. Castagne, etude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques, These de Doctorat, Université de Liège, Faculté de Médecine Laboratoire de Technologie Pharmaceutique, **2009-2010**.

Partie II : chapitre I

Méthodes d'analyses

Ce chapitre offre une étude générale sur quelques méthodes d'analyse usuelles (UV/VIS) et (IR) présentés dans des secteurs aussi vrais que les laboratoires d'analyse médicale et l'industrie chimique. Les méthodes d'analyses permettent de déterminer la structure des composés des matières partielles ou totales, présente dans des échantillons plus ou moins complexes.

II.I.1. Spectrophotomètre d'absorption moléculaire

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, elle nécessite la mise en œuvre préliminaire d'une réaction colorée spécifique d'élément recherché. Elle s'appuie sur le fait que toute solution colorée traversée par un faisceau de lumière laisse passer une fraction de la lumière incidente ; la quantité de lumière absorbée est proportionnelle à la concentration du composé coloré recherché (loi de Beer-Lambert). cette technique a permis le développement de chaînes analytiques de laboratoire à flux continu, Cette méthode permet de connaître la nature de ces espèces (ions, molécules, radicaux) et, sous certaines hypothèses, leurs concentrations relatives par actinométrie. [1, 2]

II.I.1.1-Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie qui traite la région infrarouge du spectre électromagnétique (Figure II.I.1)

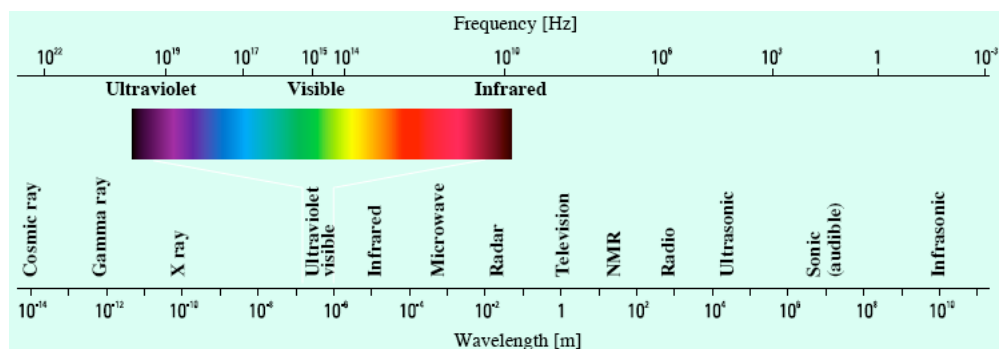


Figure II.I.1- Spectre électromagnétique

Elle recouvre une large gamme de technique, de spectroscopie, elle est employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Les tables de corrélation de spectroscopie infrarouge sont largement présentes dans la littérature scientifique [1].

L'utilisation de la technique de la spectroscopie d'émission optique nous renseigne sur les espèces actives dans la phase gazeuse, cependant elle ne délivre pas de concrètes informations concernant la formation et la structure des films déposés. Pour cela nous avons étudié une autre méthode de caractérisation qui est la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) [1]

La spectroscopie infrarouge (FTIR) est une méthode d'analyse physico-chimique qui sonde les liaisons entre les noyaux atomiques et leurs arrangements. Cette méthode permet de caractériser de manière qualitative les dépôts effectués par plasma sur un substrat peu absorbant (cas du silicium cristallin intrinsèque ou peu dopé).

Elle permet d'accéder directement à l'information moléculaire et à la nature chimique du matériau analysé, et par conséquent, de corréler les propriétés physiques du film déposé aux conditions d'élaboration [2].

Le spectrophotomètre permet d'observer des radiations infrarouges dans la gamme (400-4000 cm^{-1})

II.I.1.2- Principe de la spectroscopie IR

Lorsque l'énergie (la longueur d'onde) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchi ou transmise. Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} correspond au domaine d'énergie de vibrations des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la théorie des Groupes. La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse. Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau. L'analyse s'effectue à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe la radiation et les intensités de l'absorption.

Le signal du détecteur apparaît comme un interférogramme, c'est à dire une signature de l'intensité en fonction de la position du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau

Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier. La transformation de l'interférogramme en spectre est effectuée automatiquement par le logiciel de pilotage de la mesure [2]. Il est donc nécessaire d'effectuer un Background avant chaque mesure (spectre pris avant chaque mesure), et contenant les absorbances non liées à l'échantillon proprement dit (air, O₂, CO₂ etc....). Cette constante est éliminée du spectre de mesure par l'ordinateur

qui effectue une simple soustraction.

Les informations tirées des spectres sont de deux sortes [2]

➤ **Informations qualitatives** : Les longueurs d'onde auxquelles l'échantillon absorbe la radiation, sont caractéristiques des groupes chimiques présents dans le matériau analysé. Des tables permettent d'attribuer les absorptions aux différents groupes chimiques présents.

➤ **Informations quantitatives** : L'intensité de l'absorption à la longueur d'onde caractéristique est reliée à la concentration du groupe chimique responsable de l'absorption.

En mesurant l'aire du signal caractéristique on peut, si on connaît l'épaisseur de la couche, comparer la proportion d'un groupement chimique donné dans plusieurs échantillons ou, si on a une composition constante, avoir une idée de l'épaisseur des films les uns par rapport aux autres. Pour avoir une mesure absolue il convient d'étalonner auparavant les couches par une autre technique pour pouvoir établir une relation expérimentale entre intensité du signal et proportion ou épaisseur.

II.1.2-Spectroscopie ultraviolet-visible

L'analyse par spectroscopie ultraviolet visible s'avère nécessaire et utile pour la caractérisation des produits initiaux et finaux. La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1 400 nm).

II.1.2.1.Principe

Cette technique très pratique a été soumise à un rayonnement dans une gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide. Le spectre électronique est la fonction qui relie l'intensité lumineuse absorbée par l'échantillon analysé en fonction de la longueur d'onde.

Le spectre est le plus souvent présenté comme une fonction de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde. Il peut aussi être présenté comme le coefficient d'extinction molaire en fonction de la longueur d'onde, le spectre est alors indépendant de la longueur concentration du soluté qui absorbe. Cette technique est complémentaire de la spectroscopie de fluorescence qui mesure l'intensité lumineuse émise [6] par un

échantillon quand il est éclairé à une longueur d'onde où il absorbe. La fluorescence met en jeu des transitions depuis l'état excité jusqu'à l'état fondamental alors que la spectroscopie d'absorption traite des transitions entre état fondamental et état excité [3] (Figure II.I.2.)

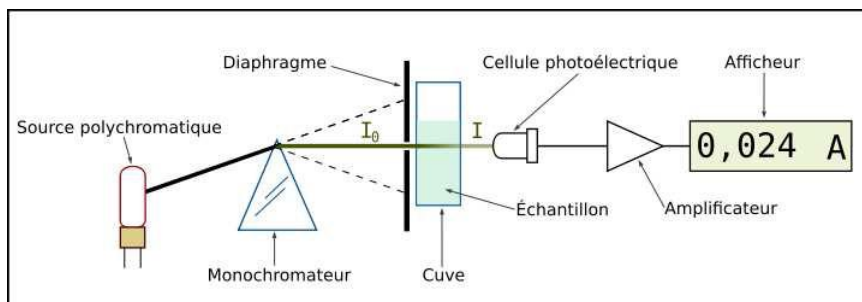


Figure II.I.2 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono-faisceau.

II.I.2.2. Loi de Beer-Lambert

La loi de Beer-Lambert indique que l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à l'épaisseur l de l'échantillon. La spectroscopie UV-visible peut donc être utilisée pour déterminer cette concentration. Cette détermination se fait dans la pratique soit à partir d'une courbe d'étalonnage qui donne l'absorbance en fonction de la concentration, soit quand le coefficient d'extinction molaire est connu. La technique d'analyse est souvent utilisée dans un mode quantitatif pour déterminer la concentration d'une entité chimique en solution, en utilisant la Loi de Beer-Lambert:

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

A : est l'absorbance ou densité optique.

ϵ : est le coefficient d'extinction molaire (en $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$). 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 $mol \cdot L^{-1}$).

Cette équation est utile pour la chimie analytique. En effet, si **L** et ϵ sont connus, la concentration d'une substance peut être déduite d'une simple mesure d'absorbance à cette longueur d'onde. La loi de Beer-Lambert, utile pour caractériser de nombreux composés, ne doit pas être considérée comme une relation universelle pour caractériser la concentration et l'absorption de toutes les substances.

Un spectrophotomètre mesure l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée. Un dispositif monochromateur permet de générer, à partir d'une source de lumière visible ou ultraviolette, une lumière monochromatique, dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur. La lumière monochromatique incidente d'intensité I_0 traverse alors une cuve contenant la solution étudiée, et l'appareil mesure l'intensité I de la lumière transmise.

La valeur affichée par le spectrophotomètre est l'absorbance à la longueur d'onde étudiée. Le spectrophotomètre peut être utilisé pour mesurer de manière instantanée une absorbance à une longueur d'onde donnée, ou pour produire un spectre d'absorbance (spectrophotomètre à balayage). Dans ce dernier cas, le dispositif monochromateur décrit en un temps court l'ensemble des longueurs d'onde comprises entre deux valeurs choisies par l'opérateur [3].

Références Bibliographiques

- [1]. Mukamel S. Multidimensional femtosecond correlation spectroscopies of electronic and vibrational ,*Annual Review of Physics and Chemistry*.**2000**.
- [2]. Cotte M, Susini J, Dumas P. les nouveaux développements en microspectroscopie infrarouge utilisant le rayonnement synchrotron. *Colloque SF*. Grenoble **2007**.
- [3]. Mariana M, Palumbo F, Agostino, P Fayet R. plasma deposition of SiO₂- like films: plasma phase diagnostics and gas barrier film properties optimisation
»
Surface and Coating Technology. pp.142-144. **2001**

Partie II: chapitre II

Résultats et discussions

II.II.1. INTRODUCTION

Après l'étude bibliographique effectuées, on a vérifié la loi de Beer-Lambert à différentes concentration de HTZ et on a calculé le coefficient d'absorption moléculaire (ϵ) ensuite on a étudié la solubilité de HTZ en présence de β -CD, HP- β CD, PEG1000, PEG3500 et/ou PEG8000 à différentes concentration par la spectroscopie Uv-Visible.

II.II.2. vérification de la loi de B er-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire (ϵ)

II.II.2.1. Matériel et produits

- Spatule.
- Pipette,
- Fiole,
- Verre de montre,
- Mortier,
- B cher,
- Cristalliseur,
- Balance analytique,
- Entonnoir.

II.II.2.2. Matière premières

- Principe actif (HTZ),
- PEG 1000,
- PEG 8000,
- PEG 3500,
- β -CD,
- HP- β CD.

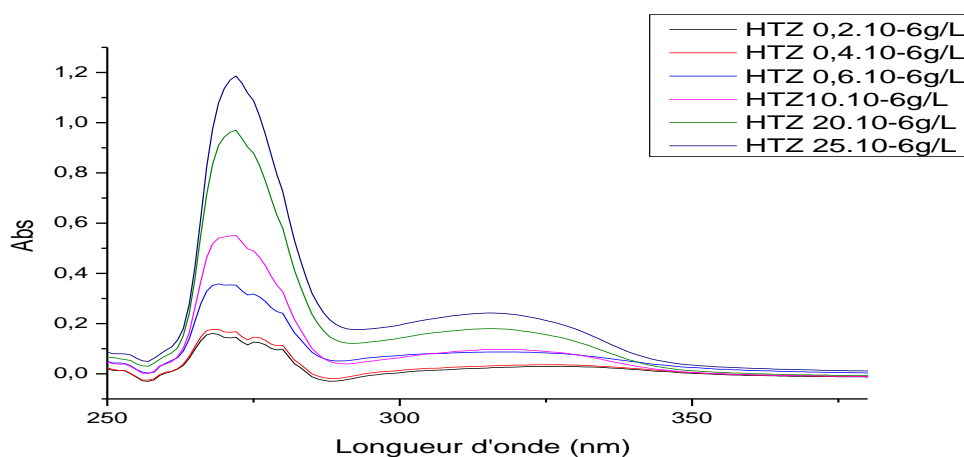
II.II.2.3. Réactifs et solvants

- Méthanol,
- Eau distillée,
- Acétone.

II.II.3. Préparation des solutions

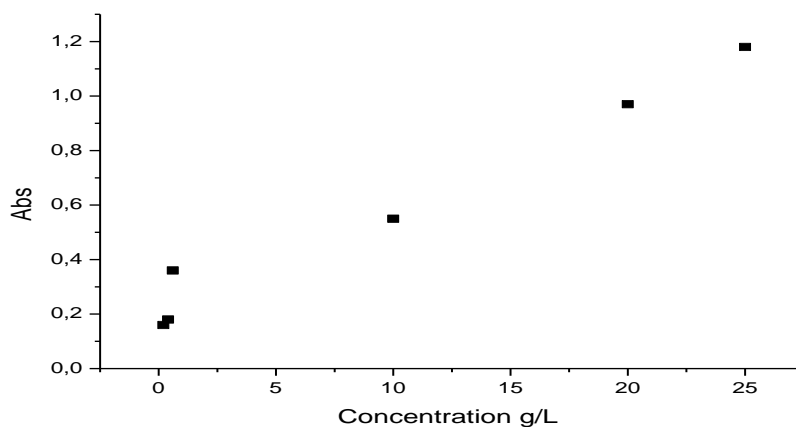
La forme pure de HTZ a été pesée avec précision puis dissous dans 100mL d'eau distillée. La solution mère a été davantage diluée de manière appropriée avec de l'eau pour préparer des solutions à différentes concentrations.

Les solutions préparées ont été filtrées et balayées sur un spectrophotomètre Uv-Vis 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).

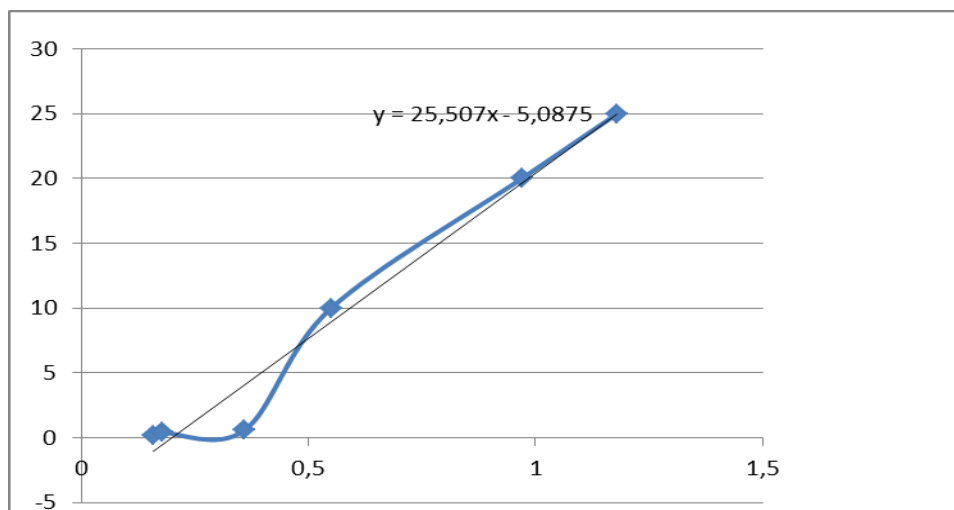


Spectre II.II.1 : Spectre UV de HTZ à différentes concentrations

Interprétation : On remarque que l'absorption augmente en fonction de la concentration de HTZ. Pour calculer le coefficient d'absorption moléculaire (ϵ) 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, voir 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

Interprétation

D'après le spectre II.3, la valeur de $\epsilon.l = 25.507 \text{ L.mol}^{-1}$ (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

II.II.3.1.1 Mode opératoire

- On a met 0.0149 g de PA (HTZ) dans des flacons fermés ,contenant 10 mL d'une solution de β -CD, HP- β -CD, PEG1000, PEG3500 et/ou PEG8000 afin d'obtenir les solutions [HTZ : β -CD], [HTZ :HP- β CD], [HTZ :PEG1000], [HTZ :PEG3500] et/ou [HTZ :PEG8000] à différentes 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
- Après la filtration des échantillons, on a préparé des solutions diluées, afin de les analysées 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 en présence de β -CD

Le tableau II.II.1 résume (λ_{max}), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de β -CD. Le spectre II.4 montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

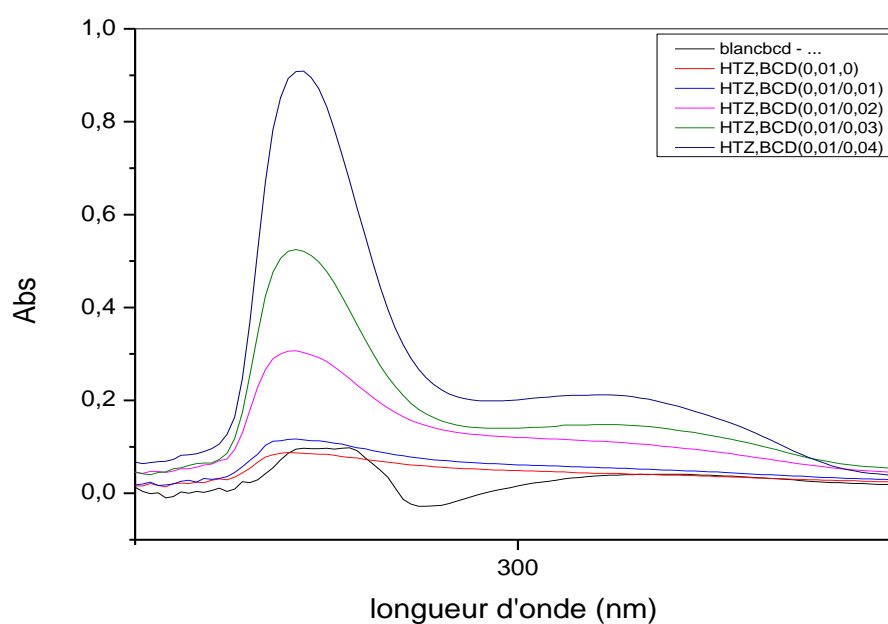
Tableau II.II.1. Concentration de HTZ solubilisé en présence de β -CD :

[HTZ :BCD]	Concentration du complexe (g/L)	Abs	λ_{\max}	Concentration de HTZ solubilisé (g/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	0.088	270	0.0035
[1 :1]	(0.01/0.01)	0.12	270.30	0.004
[1 :2]	(0.01/0.02)	0.31	270.49	0.012
[1 :3]	(0.01/0.03)	0.53	270.86	0.02
[1 :4]	(0.01/0.04)	0.91	271.25	0.035

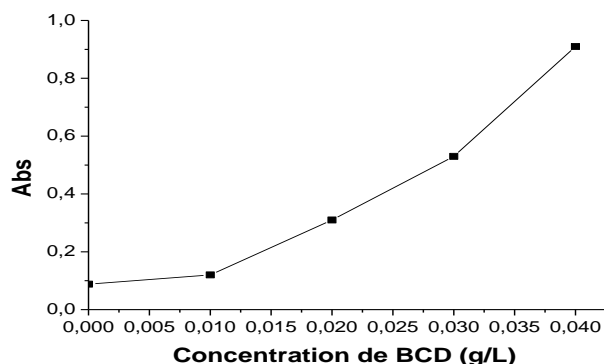
Rapport de solubilité(R)

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

$$R_{\beta\text{-CD}} = 10$$

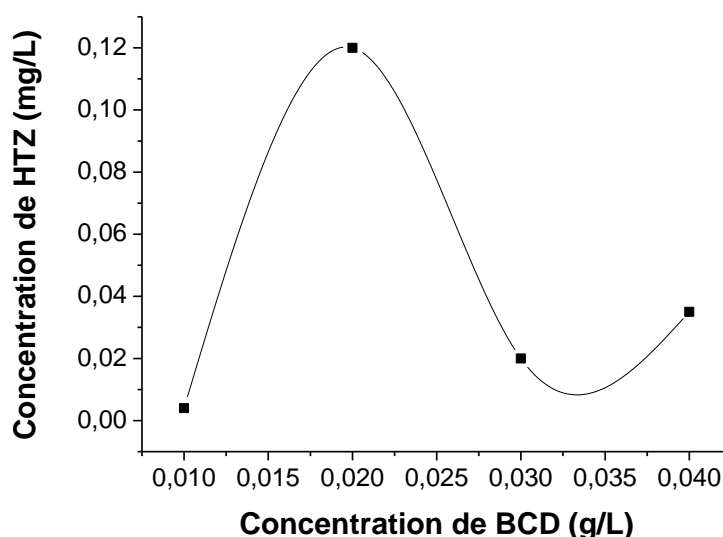
**Spectre II.II.4:** Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations**Interprétation**

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



Spectre II.II.5: Absorbance en fonction de la concentration de β -CD

Interprétation : On remarque une augmentation presque linéaire de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de la β -CD. Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HTZ en fonction de la concentration de β -CD.



Spectre II.II.6: Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante.

La courbe de la phase de solubilité de HTZ a montré une augmentation de la solubilité de HTZ avec l'augmentation des concentrations de β -CD dans l'eau jusqu'à la concentration 0,02g/L puis on remarque une diminution de la solubilité avec l'augmentation des concentrations de β -CD dans l'eau (spectre II.6). La courbe de la phase de solubilité a montré une courbe de solubilité de type Bs pour les β -CD, le profil Bs suit au départ le profil AL (linéaires) sont généralement attribués à la formation de complexes 1:1 puis à partir d'un point particulier (0,02g/L), tout ajout de cyclodextrine entraîne une précipitation du complexe avec l'apparition d'un plateau (au fur et à

mesure que le complexe précipite, le principe actif non encore dissous se solubilise sous forme libre) ; la courbe décroît ensuite (tout l'excès de principe actif est dissous et cette fraction libre dissoute est progressivement complexée et précipitée).

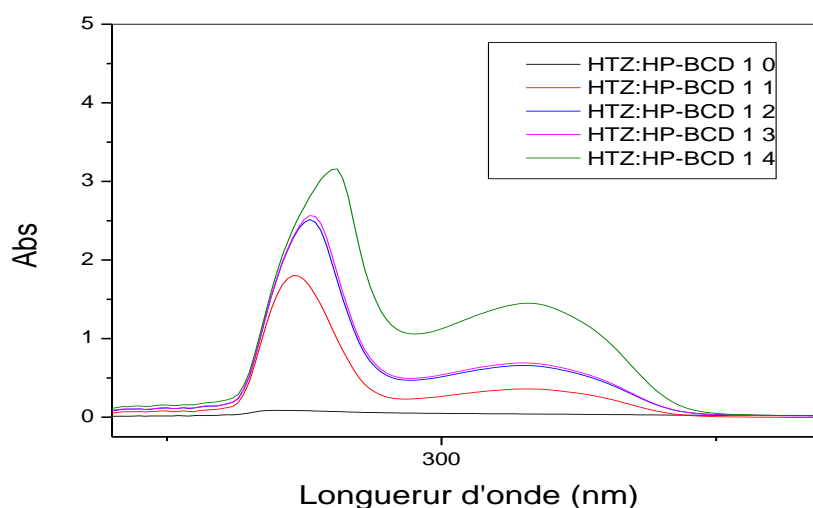
II.II.5. Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de HP- β CD

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

Tableau II.II.2: Concentration de HTZ solubilisé en présence de HP- β CD

[HTZ :HP-BCD]	Concentration du complexe (g/L)	Abs	λ_{\max}	Concentration de HTZ solubilisé (g/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	0.088	270	0.0035
[1 :1]	(0.01/0.01)	1.8	281	0.07
[1 :2]	(0.01/0.02)	2.50	276	0.098
[1 :3]	(0.01/0.03)	2.56	276	0.1
[1 :4]	(0.01/0.04)	3.16	273	0.12

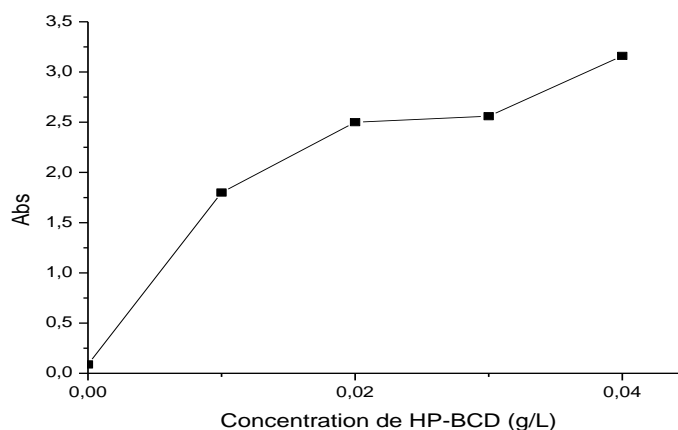
$R_{\text{HP-BCD}} = 34,2$ donc la HP- β CD a augmenté la solubilité de HTZ trente quatre fois.



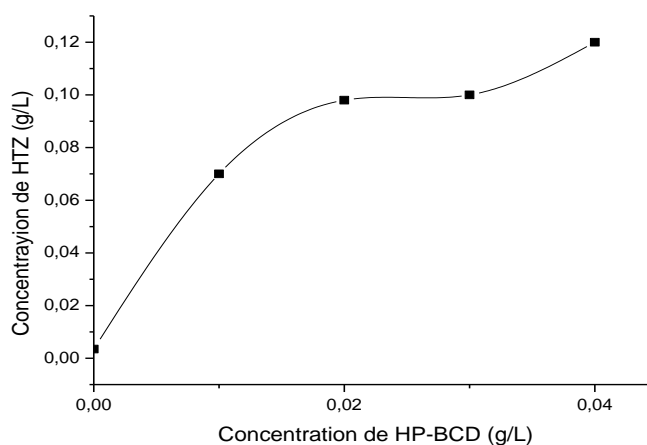
Spectre II.II.7: Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de HP- β CD à différentes concentrations.

Interprétation:

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

**Spectre II.II.8.** Absorbance en fonction de la concentration de HP- β CD

Interprétation : On remarque une augmentation de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de la HP- β CD. Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HTZ en fonction de la concentration de HP- β CD

**Spectre II.II.9.** Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de HP- β CD à température ambiante.

L'analyse de la phase de solubilité est parmi les exigences préliminaires pour l'optimisation du développement des complexes d'inclusion des médicaments qui peut être utilisés pour l'évaluation de l'affinité entre la HP- β CD et le médicament dans l'eau.

La courbe de la phase de solubilité a montré une courbe de solubilité de type A_P pour le HP- β CD, ce qui indique la formation de complexe d'inclusion de HTZ en rapport de stœchiométrie (1 : 1) avec HP- β CD.

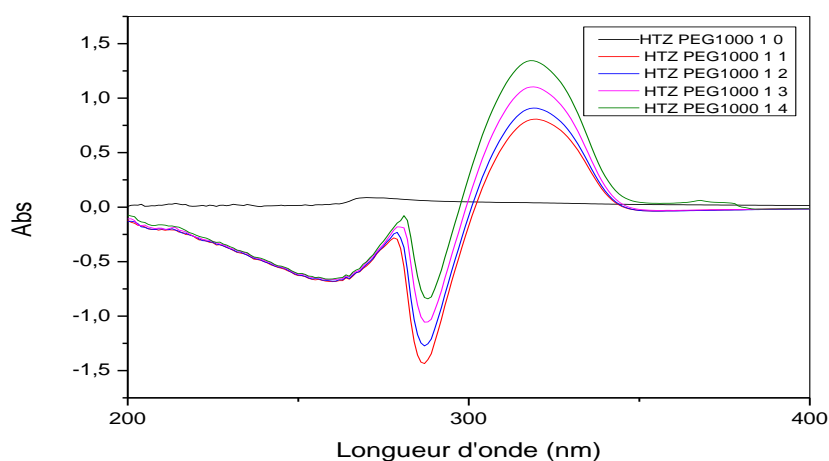
II.II.6. Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG1000

Le tableau II.II.3 résume (λ_{\max}), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG1000, le spectre II.II.10 montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de PEG1000 à différentes concentration.

Tableau. II.II.3: Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG1000:

[HTZ :PEG1000]	Concentration du complexe (g/L)	Abs	λ_{\max}	Concentration de HTZ solubilisé (g/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	0.088	270	0.0035
[1 :1]	(0.01/0.01)	0.81	319.32	0.031
[1 :2]	(0.01/0.02)	0.91	318.80	0.035
[1 :3]	(0.01/0.03)	1.104	318.50	0.04
[1 :4]	(0.01/0.04)	1.38	318.50	0.05

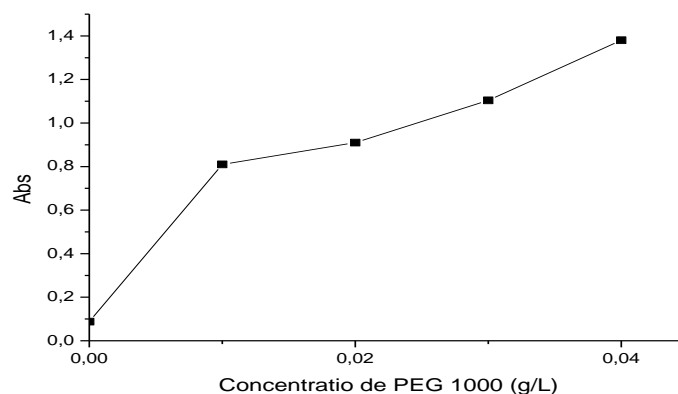
$R_{\text{PEG1000}} = 14.28$, donc le PEG 1000 à augmenter la solubilité de HTZ 14 fois.



Spectre II.II.10. Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG1000 à différentes concentrations

Interprétation

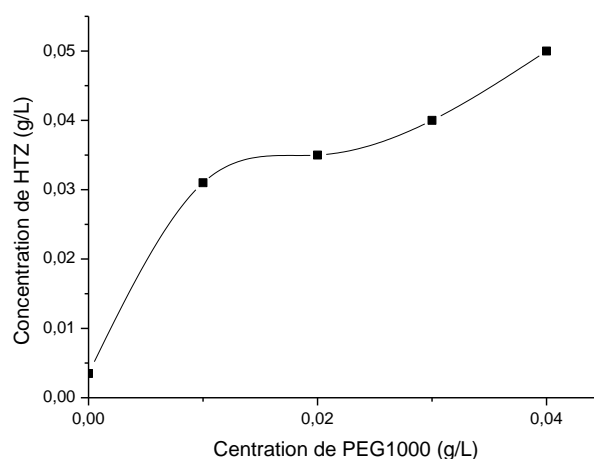
On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ avec l'augmentation de la concentration de PEG1000 dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de PEG1000.



Spectre II.II.11. Absorbance en fonction de la concentration de PEG1000

Interprétation : On remarque une augmentation de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de PEG1000. Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de HTZ en fonction de la concentration de PEG1000.

II.II.6.1.Phase de solubilité de HTZ dans le PEG1000



Spectre II.II.12. Phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG1000 à température ambiante.

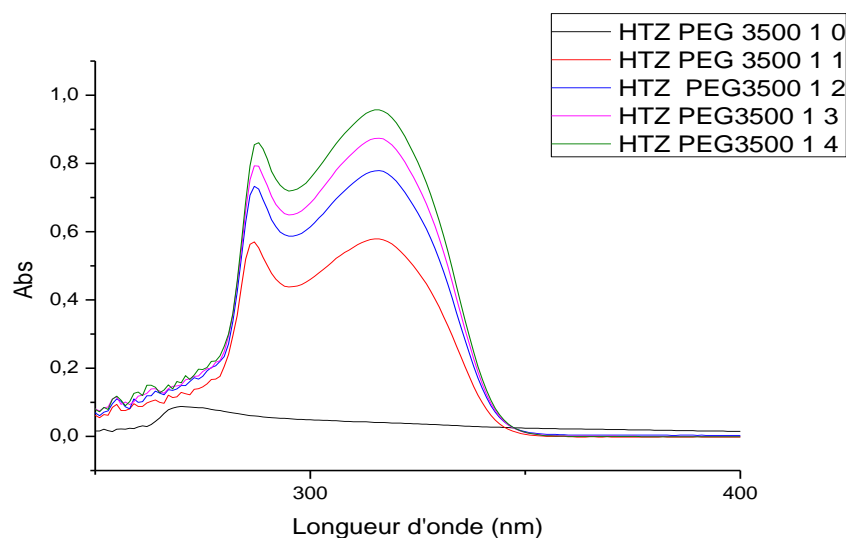
II.II.7. Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG3500

Le tableau.II.II.4, résume (λ_{\max}), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG3500, le spectre montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de PEG3500 à différentes concentration.

Tableau.II.II.4: Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG3500:

[HTZ :PEG3500]	Concentration du complexe (g/L)	Abs	λ_{\max}	Concentration de HTZ solubilisé (g/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	0.088	270	0.0035
[1 :1]	(0.01/0.01)	0.58	315.38	0.022
[1 :2]	(0.01/0.02)	0.78	315.62	0.030
[1 :3]	(0.01/0.03)	0.87	315.62	0.034
[1 :4]	(0.01/0.04)	0.96	315.62	0.037

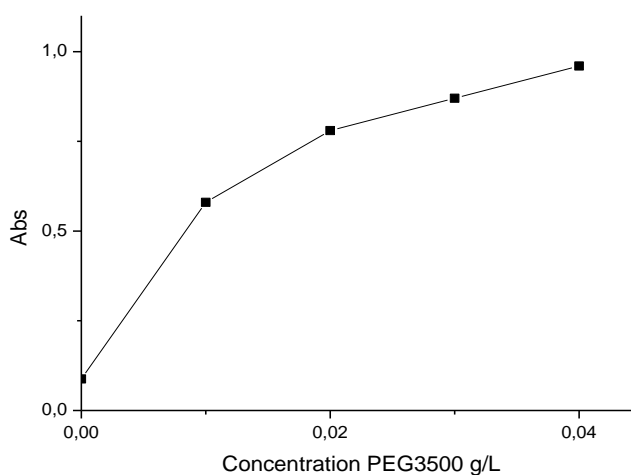
$$R_{\text{PEG3500}}=10.57$$



Spectre II.II.13. Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG3500 à différentes concentrations

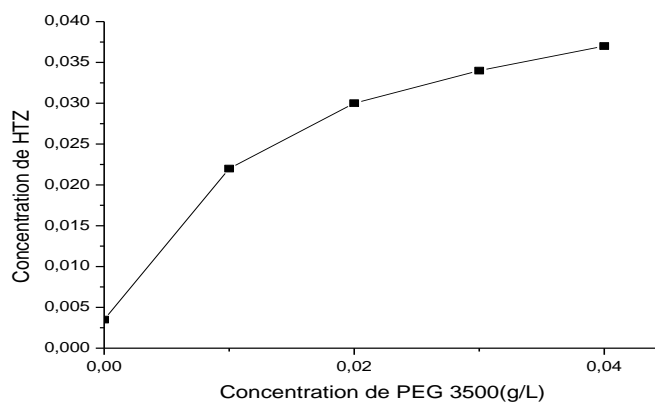
Interprétation

On remarque l'augmentation de l'absorbance de HTZ avec l'augmentation de la concentration de PEG3500 dans l'eau. Pour vérifier la variation de l'absorbance on a tracé cette dernière en fonction de la concentration de PEG3500.



Spectre II.II.14. Absorbance en fonction de la concentration de PEG3500

Interprétation : On remarque une augmentation presque linéaire de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de PEG3500.



Spectre II.II.15. Spectre de la phase de solubilité de HTZ dans une solution aqueuse de PEG3500 à température ambiante.

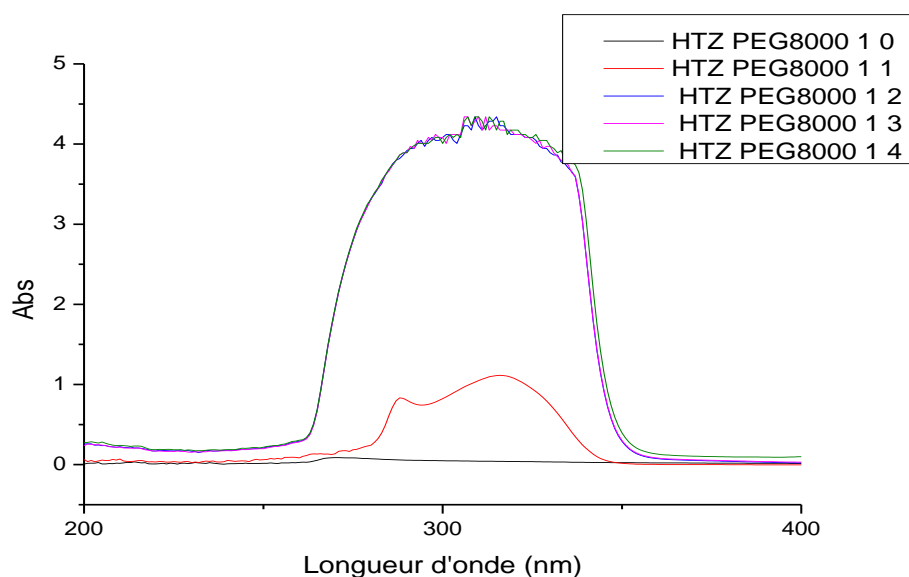
On remarque que la concentration de HTZ augmente avec l'augmentation de la concentration de PEG 3500.

II.II.8. Étude la phase de la solubilité de HTZ en présence de PEG8000

Le tableau II.II.5, résume (λ_{\max}), l'absorbance et la concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000, le spectre II.II.18, montre la variation de l'absorbance en fonction de longueur d'onde dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentration.

Tableau.II.II.5. Concentration de HTZ solubilisé en présence de PEG8000:

[HTZ :PEG8000]	Concentration du complexe (g/L)	Abs	λ_{\max}	Concentration de HTZ solubilisé (g/L)
[1 :0]	(0.01/0.00)	0.088	270	0.0035
[1 :1]	(0.01/0.01)	1.12	316.17	0.004
[1 :2]	(0.01/0.02)	4.20	306.10	0.016
[1 :3]	(0.01/0.03)	4.33	0.017	
[1 :4]	(0.01/0.04)	4.33	309.57	0.017



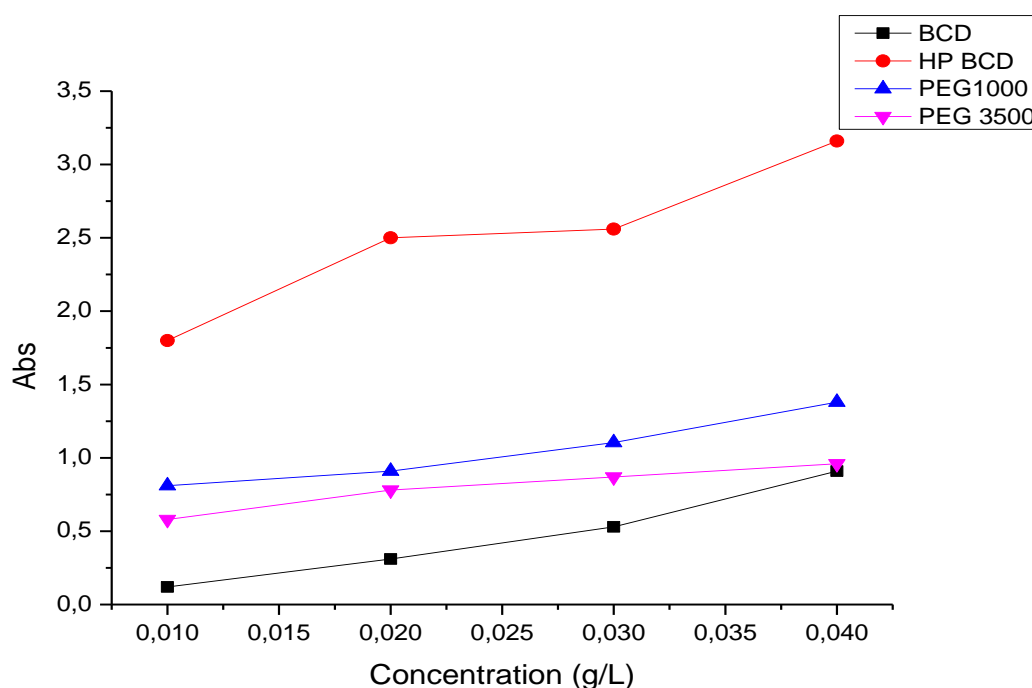
Spectre II.II.16. Spectre UV de HTZ dans une solution aqueuse de PEG8000 à différentes concentrations

Interprétation

La solution de PEG 8000 est très concentré donc on va l'éliminer de l'étude comparative

II.II.10.Comparaison entre les différents substance de complexation (β -CD ,HP- β CD,PEG1000, PEG3500).

Les résultats de l'étude comparative sont montrés dans le spectre II.II.17 et le tableau II.6.



Spectre II.II.17. Variation de l'abs en fonction de la concentration des différents agents complexant

Tableau II.II.6. Les rapports de solubilité en fonction des différents agents complexant

Les agents complexant	Rapport de solubilité (R)
β -CD	10
HP- β CD	34,2
PEG 1000	14.28
PEG 3500	10.57

II.II.11. Discussions

D'après le spectre II.II.17, on remarque que l'absorbance la plus élevée est l'absorbance acquise par l'ajout de HP- β CD, suivie par PEG 1000, et le calcul de rapport de solubilité montre que le HP- β CD a augmenté la solubilité de HTZ environ de 34 fois, ensuite le PEG 1000 par 14 fois (tableau II.II.6).

Donc on peut conclure que le meilleur agent complexant avec formation des complexes d'inclusions est le HP- β CD par rapport au β -CD et le meilleur agent complexant qui forme un copolymère est le PEG 1000 par rapport au PEG 3500. Donc le HP- β CD et le PEG1000 peuvent être utilisés comme excipients pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité de HTZ.

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 complexent qu'on a choisis selon leurs disponibilités dans notre laboratoire par formation des solutions à différents rapport molaire pour chaque agent complexant cité ci-dessous β -CD, HP- β CD, PEG1000, PEG3500 et PEG8000, sur la solubilité de Hydrochlorothiazide. Les résultats ont été suivis par la spectroscopie UV-Visible.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration importante de la solubilité de HTZ et cette amélioration se défaire d'un agent à un autre.

D'après les différents spectres qu'on a étudié le HP- β CD a montré une amélioration importante de la solubilité environ de 35 fois, donc il conserve le premier additif complexent parmi les agents déjà cités et plus spécifiquement il est meilleur que la β -CD qui ont la même structure (cavité et possibilité de former un complexe d'inclusion).

D'une autre part le PEG1000 a amélioré la solubilité de notre principe actif 14 fois, donc il réserve le premier additif qui améliore la solubilité en formant un copolymère par rapport aux PEG3500 et PEG8000. Ce dernier qui n'a pas donné des bons résultats et ça peut être due à son poids moléculaire.

Résumé

Le but de notre travail est l'étude de la solubilité de HTZ en présence de six agents complexant β -CD, HP- β CD, PEG1000, PEG3500 et/ou PEG8000 à différents rapports molaires [HTZ : agent complexant] : [1 :0] [1 :1], [1 :2], [1 :3] et [1 :4].

Les résultats obtenus sont suivis par la spectroscopie UV-visible afin d'étudier la solubilité de HTZ en présence de ces agents complexants.

Une comparaison spectrale a été effectuée pour déterminer l'agent complexant le plus efficace.

Mots clés : Agent complexant, HTZ, rapport molaire, solubilité, UV Visible.

Abstract

The aim of our work is the study of the solubility of HTZ in the presence of six complexing agents β -CD, HP- β CD, PEG1000, PEG3500 and / or PEG8000 at different molar ratios [HTZ: complexing agent]: [1: 0] [1: 1], [1: 2], [1: 3] and [1: 4].

The results obtained are followed by UV-visible spectroscopy to study the solubility of HTZ in the presence of these complexing agents.

A spectral comparison was made to determine the most efficient complexing agent.

Key words: Complexing agent, HTZ, molar ratio, solubility, UV Visible.

ملخص

الهدف من عملنا هو دراسة قابلية الذوبان لـ HTZ في وجود ستة مركبات تعقيد β -CD، HP- β CD، PEG 1000، PEG3500 و / أو PEG8000 بنسب مولارية مختلفة [HTZ: مركب تعقيد]: [0 :1] ، [1 :1] ، [2 :1] ، [3 :1] و [4 :1].

تتبعنا النتائج التي تم الحصول عليها من قبل التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية مرئية لدراسة ذوبان HTZ في وجود هذه العوامل المعقدة و بعدها تم إجراء مقارنة طيفية لتحديد عامل التعقيد الأكثر كفاءة.

الكلمات المفتاحية: مركب التعقيد ، HTZ ، النسب المولية ، الذوبانية ، الأشعة فوق البنفسجية المرئية.