

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



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

Mémoire

Présenté par :

Mr : OUIS TAYEB

Pour obtenir le diplôme de

Master

**Filière : Chimie
spécialité: chimie des polymères**

Thème :

**Synthèse des nouveaux principes actifs et l'étude de leur libération à
travers une membrane polymérique.**

**Soutenu le : 13 juin 2017
Devant le jury:**

Mr	S. Bassaid	MCA	Président
M ^{elle}	L. Bennabi	MAA	Examineur
M ^{elle}	C. Benhaoua	MCB	Encadreur
M ^{me}	H. Baleh	MAA	Co-Encadreur

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016/2017

Remerciements

Avant tous, Je remercie « ALLAH » tous puissant de nous avoir donné la force, le courage, la santé et la volonté pour pouvoir accomplir ce modeste travail.

Les travaux que je présente dans ce manuscrit ont été effectués au sein du laboratoire Pédagogique de chimie, Ils n'auraient pas été possibles sans l'aide de nombreuses personnes que je tiens à remercier.

Tous mes remerciements et reconnaissances s'adressent à ma promotrices M^{me} Benhaoua pour tous les conseils quelle a pu me fournir pendant toute la durée de ce mémoire. Je la remercie également pour la grande confiance qu'elle m'a toujours confiée avec son enthousiasme, son dynamisme et son investissement quotidien.

Un grand merci pour M^{me} Baleh de m'avoir fait profiter de ses connaissances et de ses qualités tant professionnelles qu'humaines.

Je remercie sincèrement Mr Bassaid, de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de mémoire.

Je remercie Mme Bennabi, pour avoir accepté de prendre part à ce jury en tant qu'examinatrice.

Sans oublier de remercier Mr Djakhdan, le chef de département de chimie pour ses aides. Encore un merci pour Mr Chadli pour son aide.

Mes remerciements vont aussi à tous les enseignants qui m'ont encadré durant mon cursus.

Enfin, je remercie profondément, les membres de ma famille, en particulier mes parents, mes frères pour leurs soutiens, leurs confiances, pendant toutes ces années d'étude.

Sans oublier de remercier toutes les personnes qui m'ont aidé ainsi que tous mes amis.

Finalement, je remercie les membres du laboratoire de chimie pour leurs soutiens.

Sommaire

SOMMAIRE

● INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE.....	01
----------------------------	----

● CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION.....	05
II. GENERALITE SUR LES 4-THIAZOLIDINONES.....	05
II.1. Les voies de synthèses des 4-thiazolidinones.....	06
II.1.1. La synthèse des 4-thiazolidinones par la formation d'une imine.....	06
II.1.2. La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de chlorure de silice.....	06
II.1.3. La synthèse des 4-thiazolidinones par couplage en présence d'une base.....	07
II.1.4. La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de NH_4SCN	07
II.2. Activités biologiques.....	07
II.2.1. Activité antivirale.....	07
II.2.2. Activité anti-inflammatoire.....	08
II.2.3. Activité anticancéreuse.....	08
II.2.4. Activité antimicrobienne et antifongique.....	09
III. GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS.....	09
III.1. Molécule active ou bien principe actif.....	10
III.2. Origine (synthèse) des principes actifs.....	10
III.3. Propriétés physico-chimique du principe actif	10
a. Solubilité dans l'eau.....	10
b. Stabilité du principe actif.....	10
III.4. Les paramètres biologiques du principe actif.....	11
a. Liaison aux protéines.....	11
b. Absorption.....	11
c. Biotransformation.....	11
d. Distribution.....	11
IV. GENERALITE SUR LA LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF.....	11
IV.1. Définition de la libération.....	12
IV.2. Les différents types de la libération.....	13
a. La libération retardée ou différée.....	13
b. La libération soutenue.....	13
c. La libération prolongée.....	13

SOMMAIRE

d. La libération contrôlée.....	13
IV.3. Les avantages et les inconvénients de la libération contrôlée.....	14
a. Les avantages.....	14
b. Les inconvénients.....	14
IV.4. Généralité sur les matrices.....	15
V. RAPPEL SUR LA MEMBRANE POLYMERIQUE CHOISIE.....	15
V.1. Introduction	15
V.2. Les bio-polymères	15
V.3. La biodégradation	16
V.4. Les polymères biodégradables.....	16
V.4.1. Les polymères naturels.....	16
V.4.2. Les polyesters.....	17
V.4.3. Les polyesteramides (PEA).....	17
V.5. Le PHBV.....	18
V.5.1. Les propriétés physiques du PHBV ENMAT Y 1000P.....	18
V.5.2. Les applications du PHBV.....	18
V.5.3. La libération par le PHBV.....	18
VI. CONCLUSION.....	19

● CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

I. INTRODUCTION.....	20
II. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DES DERIVES AMINOTHIAZOLES.....	20
III. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES.....	20
IV. MÉCANISMES RÉACTIONNEL.....	21
V. LES CARACTÉRISTIQUES DE NOS PRODUITS.....	22
V.1. Les caractéristiques IR du produit CTA.....	22
V.2. Les caractéristiques IR du produit CTPA.....	22
V.3. Les caractéristiques IR du produit CTPT.....	23
V.4. Les caractéristiques IR du produit CTIH.....	23
VI. SYNTHÈSE DU PRODUIT DE DÉPART : ISATINE HYDRAZONE.....	24
VII. ETUDE DE LA LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF.....	24
VII.1. La molécule active : CTA.....	24

SOMMAIRE

VII.1.1.	Introduction.....	24
VII.1.2.	Produits utilisés.....	24
VII.1.3.	Préparation des formes galéniques.....	24
VII.1.4.	Spectre UV-Visible du CTA dans l'éthanol.....	25
VII.1.5.	Détermination du coefficient d'extinction (absorption) ϵ	25
VII.1.5.1.	Préparation de la solution mère à (10^{-2} mol/l) : (solution1).....	25
VII.1.5.2.	Préparation des solutions diluées.....	26
VII.1.5.3.	Droite d'étalonnage.....	26
VII.1.6.	Mode opératoire de la libération.....	26
VII.1.7.	La cinétique de la libération.....	27
VII.2.	La molécule active : CTIH.....	28
VII.2.1.	Introduction	28
VII.2.2.	Produits utilisés.....	28
VII.2.3.	Préparation des formes galéniques.....	28
VII.2.4.	Spectre UV-visible du CTIH dans l'éthanol.....	28
VII.2.5.	Détermination du coefficient d'extinction (absorption) ϵ	29
VII.2.5.1.	Préparation de la solution mère à (10^{-2} mol/l) : (solution1).....	29
VII.2.5.2.	Préparation des solutions diluées.....	29
VII.2.5.3.	Droite d'étalonnage.....	29
VII.2.6.	Mode opératoire de la libération.....	30
VII.2.7.	La cinétique de la libération.....	30

● CHAPITRE III : RESULTAT ET DISCUSSION

I.	INTRODUCTION.....	31
II.	LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU CTA	31
II.1.	Effet de la composition	31
II.2.	L'effet du liquide absorbé	32
II.3.	Les ordres cinétiques.....	32
II.4.	L'équation Higuchi.....	33
II.5.	Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi.....	33
III.	LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU CTIH	34
III.1.	Effet de la composition	34

SOMMAIRE

III.2. Effet du liquide absorbé	34
III.3. Les ordres cinétiques.....	35
III.4. Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi.....	36
IV. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	37
V. CONCLUSION.....	38

● CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE	39
---------------------------	----

● ANNEXE

I. LE DETAILLE DE LA SYNTHÈSE DE NOS 4 MOLECULES ACTIVES.....	40
I.1. Synthèse du 2-Phenylamino-thiazol-4-one (CTA).....	40
I.2. Synthèse du 2-(4-Hydroxy-phenylamino)-thiazol-4-one (CTPA).....	40
I.3. Synthèse du 2-p-Tolylamino-thiazol-4-one (CTPT).....	41
I.4. Synthèse du 3-[2-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)hydrazino]-2H-indol-2-one (CTIH).....	41
II. RAPPEL SUR LES ORDRES CINÉTIQUES.....	42
II.1. Introduction.....	42
II.2. Rappel sur l'équation d'Higuchi.....	44
III. LES SPECTRES INFRAROUGES ET UV-VISIBLES.....	44
IV. DEMONSTRATION DES EQUATIONS UTILISEES DANS LA LIBERATION.....	46

LA LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

CTA	→	2-phenylamino-thiazol-4-one
CTIH	→	3-[2-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)hydrazino]-2H-indol-2-one
CTPA	→	2-(4-Hydroxy-phenylamino)- thiazol-4-one
CTPT	→	2-p-Tolylamino-thiazol-4-one
PHBV	→	Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)
VIH	→	Virus d'immunodéficience humain
DCI	→	Dénomination commune internationale
T_g	→	Température de transition vitreuse
T_f	→	Température de fusion
UV	→	Ultra-Violet
IR	→	Infrarouge
DCM	→	Dichlorométhane
Dm	→	Diamètre
H	→	Hauteur (épaisseur)
D	→	Disque formé [(X% CTA) + (Y% PHBV)]
λ_{max}	→	Longueur d'onde maximale
ε	→	Coefficient d'absorption
C	→	Concentration de la solution
R²	→	Coefficient de corrélation
T	→	Température
V_p	→	Volume prélevé en ml
V_d	→	Volume de dilution
PMAL	→	Pourcentage de la molécule active libérée.
m_t	→	Masse de la molécule active libérée à l'instant (t)

LA LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

m_i	→	Masse de la molécule active initiale dans le disque
D.O	→	Densité optique
V_f	→	Volume de la solution dans le flacon
M	→	Masse molaire de la molécule active
PA	→	Principe actif
%PA	→	Pourcentage du principe actif libéré
X%	→	Pourcentage de la molécule active dans le disque
Y%	→	Pourcentage du polymère dans le disque
D'	→	Disque formé [(X' % CTIH) + (Y' % PHBV)]
MA	→	Molécule active
Q_t	→	Quantité de médicament libéré au temps (t)
K_h	→	Constante de libération
c	→	Constante (nombre réels)
C_d	→	Concentration diluée
pH	→	Potentiel d'hydrogène
l	→	Longueur de la cuve (1 cm)
n	→	Nombre de moles

LA LISTE DES FIGURES

● INTRODUCTION GENERALE

Figure 01	Les étapes de libération des médicaments.....	01
Figure 02	Les structures de CTA et CTIH.....	02
Figure 03	Les structures de CTA, CTPA, CTPT et CTIH.....	03
Figure 04	La structure de PHBV.....	04

● CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Figure I.01	Le squelette de la vitamine B1 et des pénicillines.....	05
Figure I.02	La structure de la thiazolidine et le 4-thiazolidinone.....	05
Figure I.03	La synthèse des 4-thiazolidinones par la formation d'une imine.....	06
Figure I.04	La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de chlorure de silice.....	06
Figure I.05	La synthèse des 4-thiazolidinones par couplage.....	07
Figure I.06	La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de NH_4SCN	07
Figure I.07	Un exemple de composé antiviral.....	08
Figure I.08	Un composé ayant une activité anti-inflammatoire.....	08
Figure I.09	Des exemples de composés anticancéreux.....	08
Figure I.10	La Structure des rhodanines.....	09
Figure I.11	Les étapes de libération des médicaments.....	12
Figure I.12	La représentation des différents profils de libération (immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif).....	14
Figure I.13	L'évolution de la production des polymères biodégradable.....	16
Figure I.14	Les structures de l'amidon.....	17
Figure I.15	La structure du PHBV.....	17
Figure I.16	La structure du PBAT.....	17
Figure I.17	L'aspect du PHBV ENMAT Y 1000P.....	18

● CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

Figure II.01	Le schéma rétro synthétique de nos molécules cibles.....	20
Figure II.02	La synthèse des 4-thiazolidinones.....	20
Figure II.03	Le mécanisme réactionnel de la réaction.....	22
Figure II.04	La synthèse de l'isatine-3-hydrazone.....	24
Figure II.05	Les disques préparés (CTA + PHBV).....	25
Figure II.06	Le spectre d'absorption du CTA dans l'éthanol.....	25

LA LISTE DES FIGURES

Figure II.07	La courbe d'étalonnage du CTA (éthanol).....	26
Figure II.08	Le montage de la libération.....	27
Figure II.09	Les 3 disques préparés (CTIH + PHBV).....	28
Figure II.10	Le spectre d'absorption du CTIH (éthanol).....	29
Figure II.11	La courbe d'étalonnage du CTIH (éthanol).....	29
Figure II.12	Le montage de la libération.....	30

● CHAPITRE III : RESULTAT ET DISCUSSION

Figure III.01	%MA Libérée des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol)....	31
Figure III.02	La masse libérée (mt) des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).....	32
Figure III.03	$\ln [(m_i - m_t) / m_i]$ des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol)..	32
Figure III.04	$[1 / (m_i - m_t) - 1 / m_i]$ des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).....	32
Figure III.05	%MA Libérée des 3 disques du CTA en fonction du la racine de temps (éthanol).....	33
Figure III.06	%MA Libérée des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).....	34
Figure III.07	La masse libérée (mt) des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).....	35
Figure III.08	$\ln [(m_i - m_t) / m_i]$ des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol)	35
Figure III.09	$[1 / (m_i - m_t) - 1 / m_i]$ des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).....	35
Figure III.10	%MA Libérée des 3 disques du CTIH en fonction du la racine de temps (éthanol).....	36
Figure III.11	La représentation graphique du brusteffect et du larg time délai de libération.....	38

● CONCLUSION GENERALE

Figure 01	La synthèse des 4-thiazolidinones.....	39
------------------	--	----

● ANNEXE

Figure 01	La synthèse du CTA.....	40
Figure 02	La synthèse du CTPA.....	40
Figure 03	La synthèse du CTPT.....	41
Figure 04	La synthèse du CTIH.....	41

LA LISTE DES TABLEAUX

● CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau II.01	Les produits obtenus.....	21
Tableau II.02	Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour CTA/PHBV..	25
Tableau II.03	La préparation des solutions diluées.....	26
Tableau II.04	Les valeurs de $\lambda_{\max}$ et ε du CTA dans l'éthanol.....	26
Tableau II.05	Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour CTA/PHBV..	28
Tableau II.06	La préparation des solutions diluées.....	29
Tableau II.07	Les valeurs de $\lambda_{\max}$ et ε du CTIH dans l'éthanol.....	30

● CHAPITRE III : RESULTAT ET DISCUSSION

Tableau III.01	Les résultats de la libération du CTA.....	31
Tableau III.02	Les résultats obtenus selon l'équation d'Higuchi pour le CTA.....	33
Tableau III.03	Les résultats de la libération du CTIH.....	34
Tableau III.04	Les résultats obtenus selon l'équation d'Higuchi pour le CTIH.....	36

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plusieurs siècles, l'industrie du médicament ne cesse de développer et la chimie est une alliée de cette dernière car elle étudie la matière et ses transformations, permettant de développer de nouvelles molécules biologiquement actives qui sont des remèdes à de nombreuses maladies. ^[1]

Le développement d'un médicament doit respecter plusieurs exigences telle que l'efficacité, la faible toxicité, les interactions entre médicament et l'accumulation dans les tissus, l'incapacité de traverser les membranes cellulaires et la capacité de quitter le support galénique pour pouvoir diffuser dans l'organisme d'une manière efficace et contrôlée, ce que nous appelons le processus de diffusion du médicament, ce processus correspond à la libération, dissolution et absorption du principe actif, ^[2] (Figure 01). ^[2]

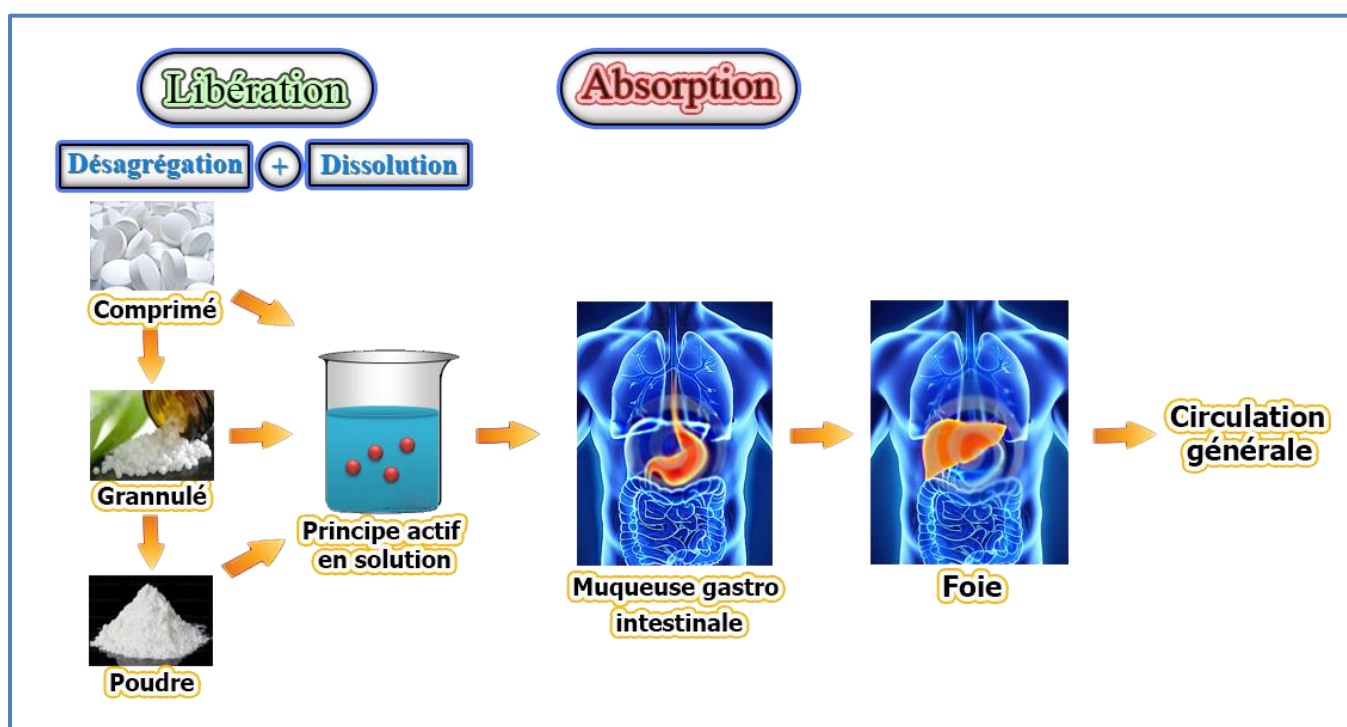


Figure 01 : Les étapes de libération des médicaments.

^[1] P.Tisnes, *sabatier magazine scientifique chimie et santé (les recherches sur le cancer)*, **2005**, 05.

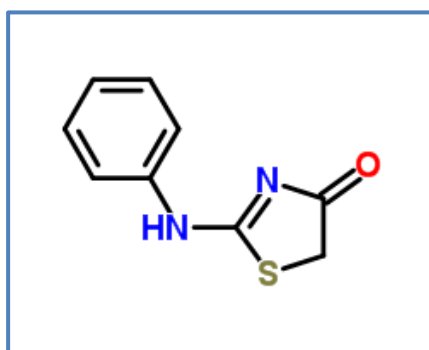
^[2] A.Droin, C.Channat, M.Rollet, J.L.Taverdet, J.M.Vergnaud, *int J pharm* 27 ; **1985** ; 233.Moeller.

INTRODUCTION GENERALE

Il faut noter qu'une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court. Mais dans la plupart des cas une telle libération ne peut se faire, donc une libération ralentie ou contrôlée est établie.

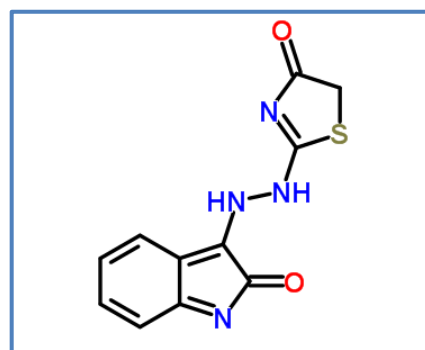
Dans ce contexte, les formes de libération modifiée ont été développées, plusieurs procédés ont été utilisés, le plus couramment est l'incorporation du principe actif dans une membrane formant ainsi une matrice.^[3]

Le développement de nouveau principe actif est devenu une préoccupation mondiale dans la synthèse des médicaments. Nous avons pensé alors d'utiliser le CTA et le CTIH afin d'étudier leur libération à travers un polymère, (Figure 02).



2-Phenylamino-thiazol-4-one

CTA



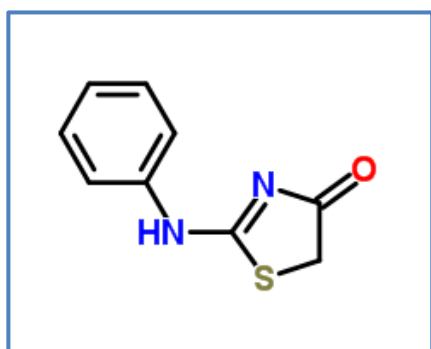
3-[2-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)hydrazino]-2H-indol-2-one

CTIH

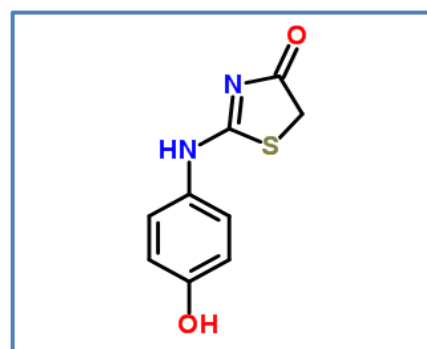
Figure 02 : Les structures chimiques de CTA et CTIH.

L'objectif de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures nouvelles ayant des activités biologiques. Nous nous sommes intéressés alors au cycle thiazolidine, et plus particulièrement ses dérivés carboxylés (Figure 03).

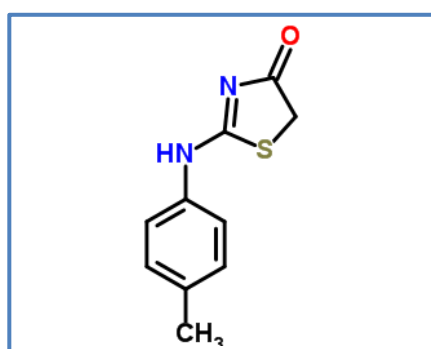
^[3] H.Hoffkes, *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly* 14; **2008**; 27–34.



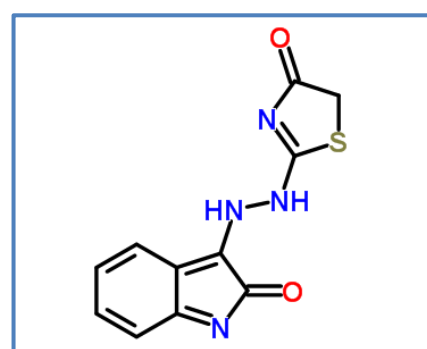
2-Phenylamino-thiazol-4-one
[CTA]



2-(4-Hydroxy-phenylamino)-
thiazol-4-one
[CTPA]



2-p-Tolylamino-thiazol-4-one
[CTPT]



3-[2-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)
hydrazino]-2H-indol-2-one
[CTIH]

Figure 03 : Les structures chimiques de CTA, CTPA, CTPT et CTIH.

INTRODUCTION GENERALE

Le travail réalisé au cours de ce mémoire consiste à synthétiser des dérivés du cycle thiazole (Figure 03) et étudier ensuite la libération de 2 molécules (figure 02) à travers le polymère PHBV (Figure 04).

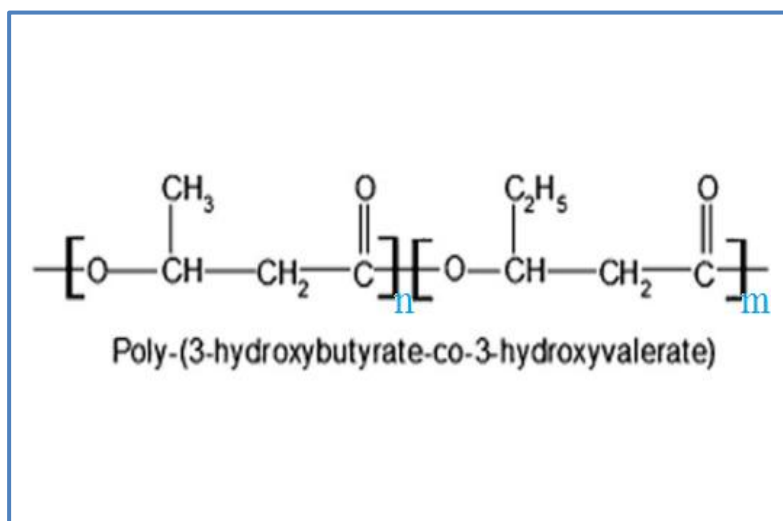


Figure 04 : La structure chimique de PHBV.

Dans ce manuscrit nous exposerons :

1. Dans le chapitre I : une description du principe actif avec un rappel bibliographique sur la synthèse, la réactivité et les propriétés des dérivés thiazolidinones comme nous exposons un rappel sur les systèmes de libération.
2. Le chapitre II est dédié à la synthèse des 4 dérivés thiazolidinones et à l'étude de la libération de deux principes actifs, (CTA et CTIH) à partir d'une membrane polymérique, (PHBV).
3. Nous clôturons notre manuscrit par une conclusion générale.

Chapitre I

Rappel Bibliographique

I. INTRODUCTION

Ces dernières années, les intérêts des chercheurs se sont concentrés sur les systèmes hétérocycliques qui contiennent divers hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, en raison de leur importance biologique.

Un exemple de telle fraction est la fonction thiazole, qui est présente non seulement dans le squelette de la vitamine B1 (**1**) et des pénicillines (**2**) mais aussi dans les structures de divers médicaments^[4]. (Figure I.01)

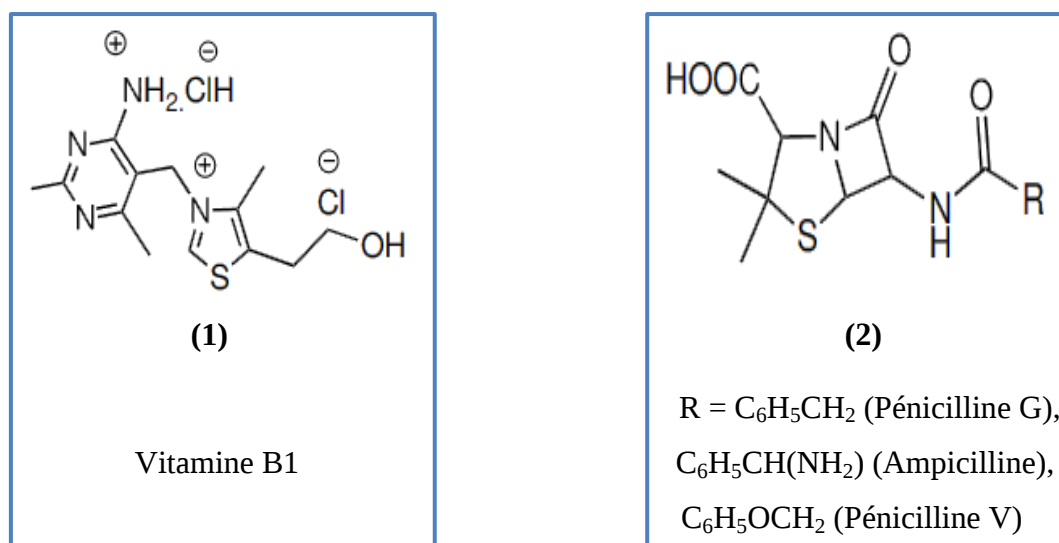


Figure I.01 : Le squelette de la vitamine B1 (**1**) et des pénicillines (**2**).

II. GENERALITE SUR LES 4-THIAZOLIDINONES

Les thiazolidinones sont des dérivés de thiazolidines qui appartiennent à un groupe important de composés hétérocycliques ^[4], Le 4-thiazolidinone est composé possédant un groupement carbonyle en position 4 par rapport au soufre (Figure I.02).



Figure I.02 : La structure chimique de la thiazolidine et du 4-thiazolidinone.

^[4] W.S, Hamama; M.A, Ismail; S, Shaaban ; H. H.; Zoorob. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 939.

II.1. Les voies de synthèses des 4-thiazolidinones

Plusieurs méthodes pour la synthèse de 4-thiazolidinones sont largement rapportées dans la littérature. Les principales voies de la synthèse des 4-thiazolidinones impliquent trois composants qui sont une amine, un composé carbonyle et un thiol.

Parmi ces méthodes, nous citons quelques voies pour cette synthèse :

II.1.1. La synthèse des 4-thiazolidinones par la formation d'une imine

La formation des imines attaquées par l'acide thioglycolique donne des thiazolidinones^[5]. (Figure I.03).

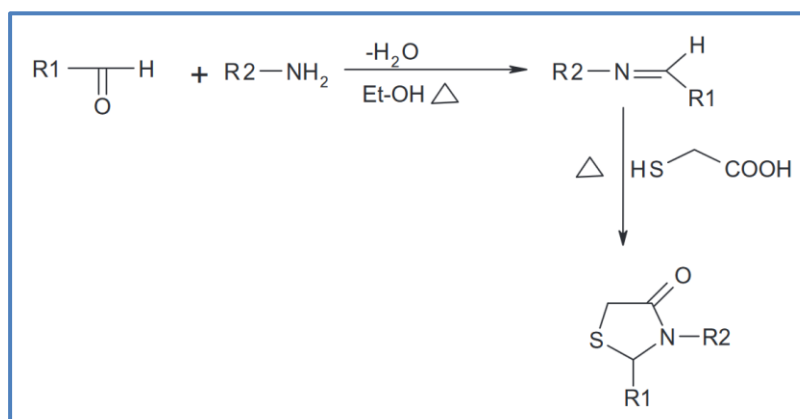


Figure I.03 : La synthèse des 4-thiazolidinones par la formation d'une imine.

II.1.2. La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de chlorure de silice

Des 4-thiazolidinones (6) sont obtenus par traitement de différentes quinazolinylazométhines (5) avec de l'acide thioglycolique en présence de chlorure de silice^[5] (Figure I.04).

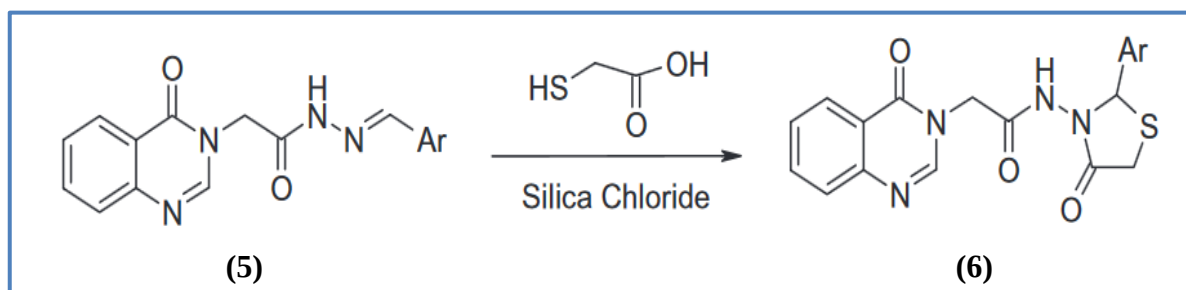


Figure I.04 : La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de chlorure de silice.

^[5] A.K, Jain; A, Vaidya; V, Ravichandran; S. K, Kashaw; R.K, Agrawal. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, 2.

II.1.3. La synthèse des 4-thiazolidinones par couplage en présence d'une base

En outre, la réaction de couplage entre des dérivés α -chloro amide (7) avec de l'isothiocyanate donne les dérivés d'iminothiazolidinone (8) ^[5] (Figure I.05).

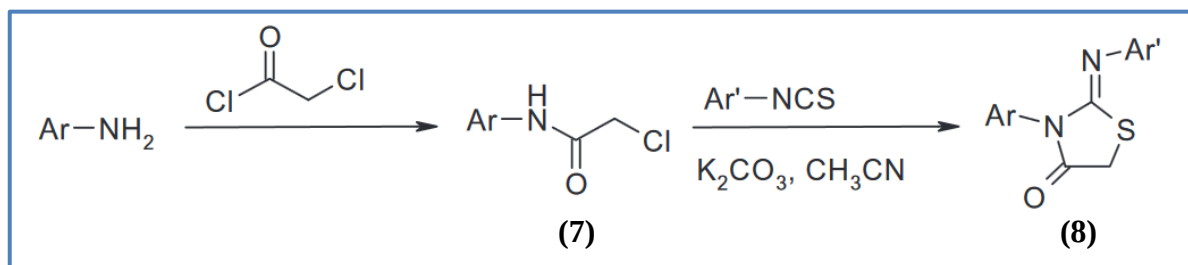


Figure I.05 : La synthèse des 4-thiazolidinones par couplage.

II.1.4. La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de NH₄SCN

La thiazolidine-4-one (11) est obtenue à partir d'un acétmaide (10) lors d'une hétérocyclisation en présence du thiocyanate d'ammonium ^[6] (Figure I.06).

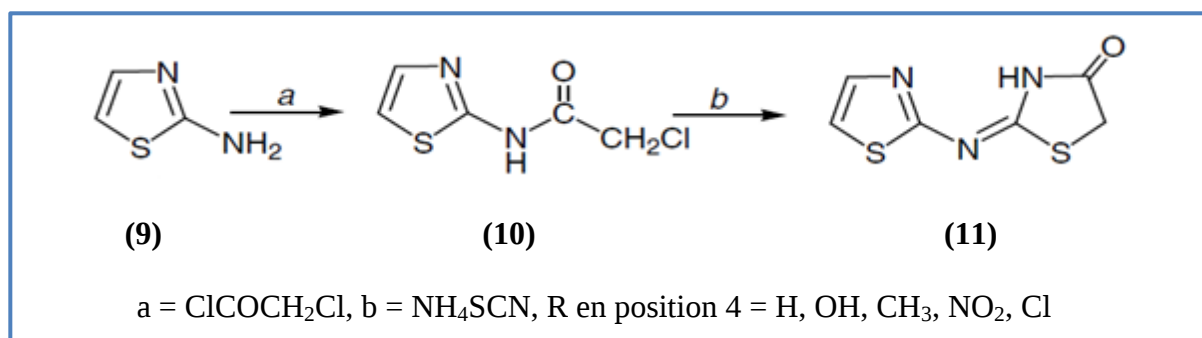


Figure I.06 : La synthèse des 4-thiazolidinones en présence de NH₄SCN.

II.2. Activités biologiques

Les 4-thiazolidinones sont des composés ayant des activités biologiques remarquables et importantes, nous citons parmi elles :

II.2.1. Activité antivirale

Rao et ses collaborateurs ont montré qu'un dérivé de la thiazolidinone présente une très bonne activité antivirale contre le virus VIH, il s'agit du 2-(2,6-Dichloro-phenyl)-3-pyrimidin-2-yl-thiazolidin-4-one ^[7] (Figure I.07).

^[6] P, Vicini; A, Geronikaki; K, Anastasia; M, Incerti; F, Zani. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2006**, 3860.

^[7] A, Rao; J, Balzarini; A, Carbone; A, Chimirri; E, De Clercq; A.M, Monforte; P, Monforte; C, Pannecouque; M, Zappalà. *Antiviral Research* 63 **2004** 79–84.

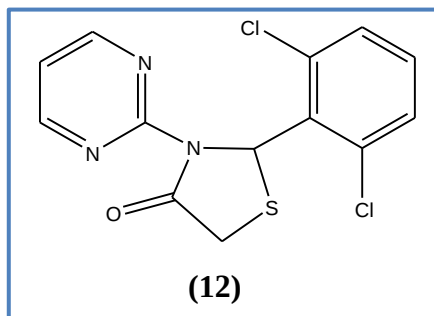


Figure I.07 : Un exemple de composé antiviral.

II.2.2. Activité anti-inflammatoire

Le processus inflammatoire est présent dans 90% des pathologies. Le développement de composés présentant une activité anti-inflammatoire est donc nécessaire et les dérivés thiazolidine ont été décrits comme des solutions potentielles.

Barros *et al.* ont donc décrit la synthèse des thiazolidinediones substituées en position 3 et 5, l'évaluation de leur activité anti-inflammatoire, a montré de bons résultats ^[8] (Figure I.08).

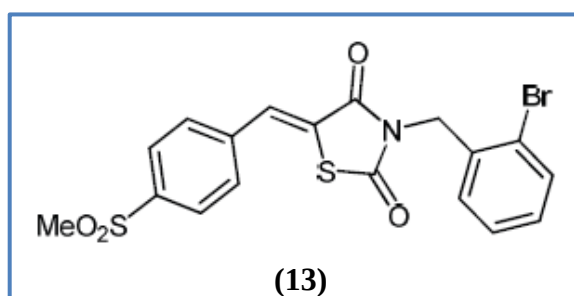


Figure I.08 : Un composé ayant une activité anti-inflammatoire.

II.2.3. Activité anticancéreuse

Un certain nombre de brevets ont été déposés sur l'activité anti-cancéreuse des rhodanines et des thiazolidinediones. Par exemple, une série de composés associant un cycle pyrazolique et une thiazolidinedione a été décrite en 2006^[9]. (Figure I.09)

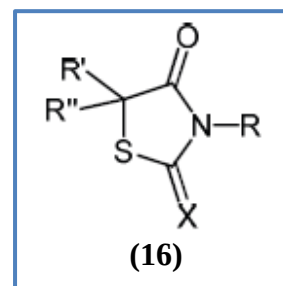
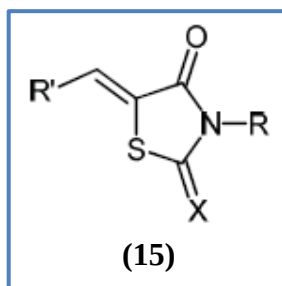
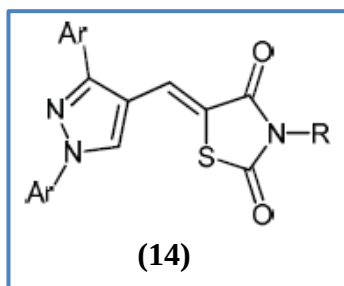


Figure I.09 : Des exemples de composés anticancéreux.

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

^[9] Korea Research Institute of Chemical Technology Patent WO2006/101307, 2006.

II.2.4. Activité antimicrobienne et antifongique

Les dérivés de thiazolidine ont très souvent été étudiés pour des activités contre les micro-organismes. Les plus fréquemment utilisés dans les essais sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (bactérie Gram +), *Aspergillus niger* et *Candida tropicalis* (levure).

Un premier exemple de dérivés à avoir été synthétisés pour des activités antimicrobiennes, ont été des rhodanines portant un substituant thiazole ou thiazolopyrimidine en position 5 (Figure I.10, Composé 17).^[10]

Malgré les résultats décevants obtenus alors, le motif a été réutilisé plus récemment avec plusieurs modifications au niveau des substituants (Figure I.10, Composé 18 et 19).^{[11][12]}

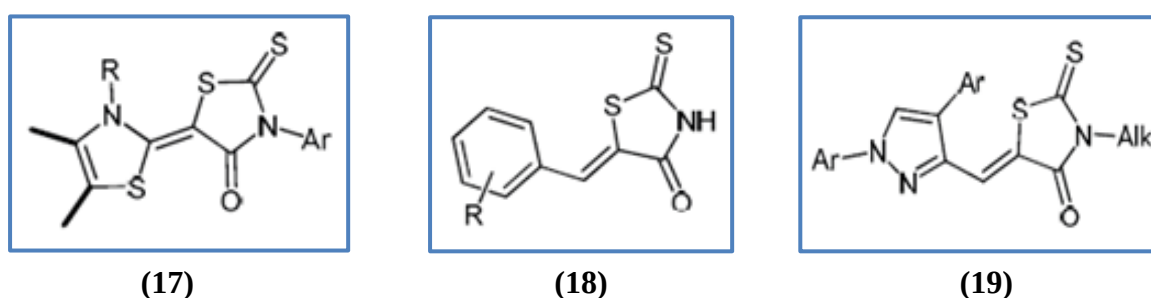


Figure I.10 : La Structure des rhodanines.

III. GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS

L'histoire des médicaments est très ancienne, au début de 20^{ème} siècle plusieurs chimistes et biochimistes focalisent sur le développement du médicament (principe actif) en passant par la découverte de différents produits chimiques dotés d'un large potentiel thérapeutique, on allons ensuite vers des essais biologiques sur les animaux et finalement l'accommoder pour l'être humain.^{[13][14]}

La recherche sur les médicaments et les molécules de synthèse a été très active, et de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont été construits. Cela explique qu'on ait fabriqué autant de médicaments différents.^[15]

^[10] N. S. Habib, S. M. Rida, E. A. M. Badawey, H. T. Y. Fahmy, H. A. Ghazlan *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32,759-762.

^[11] F. L. Gouveia, R. M. B. de Oliveira, T. B. de Oliveira, I. M. da Silva, S. C. do Nascimento, K. X. F. R. de Sena, J. F. C. de Albuquerque *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 2038-2043.

^[12] L.-L. Xu, C.-J. Zheng, L.-P. Sun, J. Miao, H.-R. Piao *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 48, 174-178.

^[13] B.J. Druker, C. Sawyers, H. Kantarjian, et al. *Activity of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. n. engl. j. med.* **344; 2001**; 1038-42.

^[14] S. Akan, H. Akan, B. Akca, T. Savas, Ozben, Nacetylcysteine, *Enhances Multidrug Resistance-Associated protein mediated doxorubicin resistance. Eur. J. Clin. Invest.* **34 ; 2004** ; 683-689.

^[15] D.W. Djewe, *Ue6-Pharmacie Galénique : Voies d'administration et formes pharmaceutiques .Chapitre1 : Généralités : Définition technologique du médicament. Université Joseph Fourier de Grenoble. Année 2010 /2011 .P.01.*

III.1. Molécule active ou bien principe actif

Un principe actif désigne une substance qui possède des propriétés thérapeutiques, cette substance n'est pas obligatoirement chimiquement pure. Elle peut être composée de plusieurs isomères.

On trouve des principes actifs dans certaines plantes et, bien sûr, surtout dans les médicaments, ils sont même le composant essentiel de ces derniers. Le principe actif ou le médicament représente généralement un faible pourcentage de la composition de la préparation administrer (sirop, gélules, comprimés et injection) face au poids des ingrédients inertes utilisé qu'on appelle les excipients.

Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI) : C'est le nom utilisé dans tous les pays du monde et c'est l'appellation scientifique de ces derniers. ^[16]

III.2. Origine (synthèse) des principes actifs

Il existe plusieurs manières de synthétiser des principes actifs à l'échelle industrielle :

- a- Ceux-ci peuvent tout d'abord être extraits de sources naturelles, une technique intéressante notamment lorsque les substances actives sont relativement complexes.
- b- Les principes actifs plus simples sont généralement synthétisés par voie chimique. C'est la méthode la plus efficace dans ce cas.
- c- L'hémi synthèse désigne une méthode de synthèse de principe actif hybride Un précurseur de la substance d'intérêt est extrait d'une source naturelle puis transformé chimiquement.
- d- Le génie génétique enfin, offre une nouvelle possibilité. En insérant un gène codant pour une protéine dans une bactérie, par exemple.

III.3. Propriétés physico-chimique du principe actif

a. Solubilité dans l'eau

Certains principes actifs possèdent une possibilité de solubilité dans l'eau.

b. Stabilité du principe actif

Certains principes actifs subissent une dégradation plus ou moins importante dans l'estomac ou l'intestin sous l'action du pH environnant ou des enzymes. ^[17]

^[16] *La Santé – Les Médicaments, Chapitre 2 : Principe actif, formulation, identification* .P 02.

^[17] D.W.ouessiDjewe, Ue6-Pharmacie Galénique : Voies d'administration et formes Pharmaceutiques. Chapitre3 : Etude d'élaboration d'un médicament : du P.A au produit fini place de la pharmacie galénique origine & Classification des Excipients. Université Joseph Fourier de Grenoble. Année 2010 /2011 .P.02.

III.4. Les paramètres biologiques du principe actif

a. Liaison aux protéines

La capacité du principe actif de se lier aux protéines peut en conditionner l'activité. Les conséquences pratiques de cette liaison peuvent être la prolongation de la durée de vie du médicament dans l'organisme. ^{[18] [19]}

b. Absorption

Les cellules humaines possèdent une membrane plasmique qui est la barrière principale que rencontre le médicament. Pour traverser la membrane cellulaire par diffusion passive, le principe actif doit posséder des caractéristiques physico- chimiques favorables au franchissement de la membrane. Ces caractéristiques sont entre autre le poids moléculaire, sa solubilité en milieu aqueux, son ionisation, et sa lipophile. ^[20]

c. Biotransformation

La biotransformation c'est une opération qui permet de représenter les principes actifs plus hydrosolubles pour faciliter leur élimination du corps. ^[21]

d. Distribution

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

IV. GENERALITE SUR LA LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique.

^[18] M.Vert, Intérêts et enjeux des matériaux biodégradable, Matériaux biodégradables et environnement, éditeur : F.P.E.B-M. V., Cemagref éditions : Longjumeau., France, 2000, 11-19.

^[19] R.K. Khar, S.P.Vyas diffusion contrôlée de médicament", 1995 p.32-71.Albuquerque Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 2038-2043.

^[20] N.K. Jain, Controlled and novel drug delivery", C.B.S.,698; 2002; 1-2 p.676.

^[21] Evaluation Admedans la découverte de médicaments". J. Chem. Inf. Comput. Sci. 43; 2003; 1058-1067.

CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées. ^{[22] [23]}

De manière générale, la libération des médicaments est limitée par un processus de diffusion. ^{[24] [25]} Ce processus est réalisé au minimum selon trois étapes : libération, dissolution, Absorption, (Figure I.11).

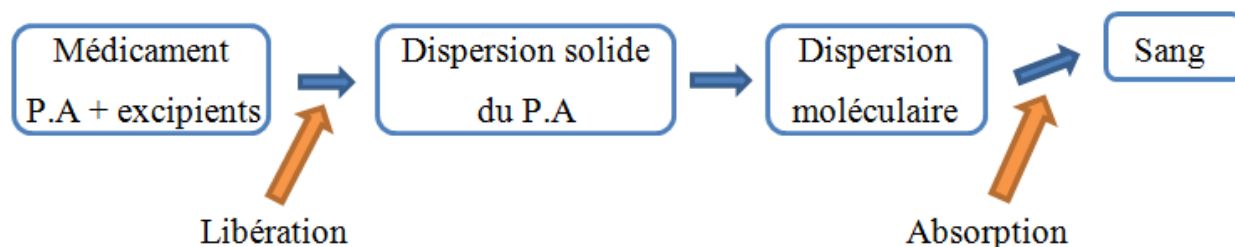


Figure I.11 : Les étapes de libération des médicaments. ^[26]

IV.1. Définition de la libération

C'est une notion plus en rapport avec la forme galénique. Elle est établie par des études menées in vitro, la libération brutale permet de saturer la métabolisation dans ce cas sauvegarder le principe actif.

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

La vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant l'absorption. ^{[27] [28]}

Sur le marché pharmaceutique, une multitude de termes sont utilisés pour exprimer une libération (ou action) modifiée : effet prolongé, allongé, pour 12 heures d'action, à action soutenue, à libération programmé, étalée, continue, discontinue, freinée, contrôlée, retardée. Plusieurs classifications sont proposées. ^[29]

^[22] G.Kupperblattet Al., Oral delivery using anovel controlled release technology:system design and materials selection", Proc.In.Tsymp.Control.Rel.Bioact.Mater, 27; 2000; P1226–1227.

^[23] Pharmacie des Hug / Forme_Gal.Docx / Créé Le: 11.2005 / auteur: Ri / dernière révision Le: 10.09.2014 Par Ofra.

^[24] D.M.Brahmankaret, B.Jaiswal, Un traité biopharmaceutique et Pharmacocinétique", VallabhPrakashan, 2002 ; 335-337.

^[25] T.Y.Lee, J.R.Robinson, Controlled- release drug-deliverysystems", Chapitre 47 en remington, 20ème edition, la science et la pratique de la pharmacie, 903.

^[26] A.Droin, C.Channat, M.Rollet, JL.Taverdet, JM.Vergnaud, Int J Pharm 27 ;1985; 233.

^[27] A.Droin, C.Channat, M.Rollet, JL.Taverdet, JM.Vergnaud, Int J Pharm 27 ;1985; 233.

^[28] Dr.Sylvie Bégu. Umr 5253 - Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux de Montpellier. Voie orale : Influence de la forme pharmaceutique sur la Pharmacocinétique du P.A.P.8, 43.

^[29] L.Adil Les Formes Galéniques Orales a Libération modifiée. Université Cheikh AntaDiopde Dakar .Faculté de médecine, 2002.P.16.

IV.2. Les différents types de la libération

a. La libération retardée ou différée

C'est une libération qui signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac. ^[30]

b. La libération soutenue

C'est une forme à libération constante, Elle libère une dose initiale suffisante pour aboutir rapidement à la réponse pharmacologique désirée et libérer le principe actif pour maintenir le niveau initial d'activité.

c. La libération prolongée

La libération prolongée (Figure I.12) d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. ^[31]

d. La libération contrôlée

La libération contrôlée (Figure I.12) est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro, indépendante du temps.

La libération contrôlée est basée sur deux principes :

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

2- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

^[30] L.Shargel, and B.C.Yu Andrew, *biopharmaceutics, in encyclopedia of pharmaceutical Technology, third edition*. P. 208-227.

^[31] Y.Capan, *Les formes pharmaceutiques orales solides alibération Programmée*, In *Sci. Techn. Pharm.* **1984**, Vigot (editions): Paris. P.43-47.

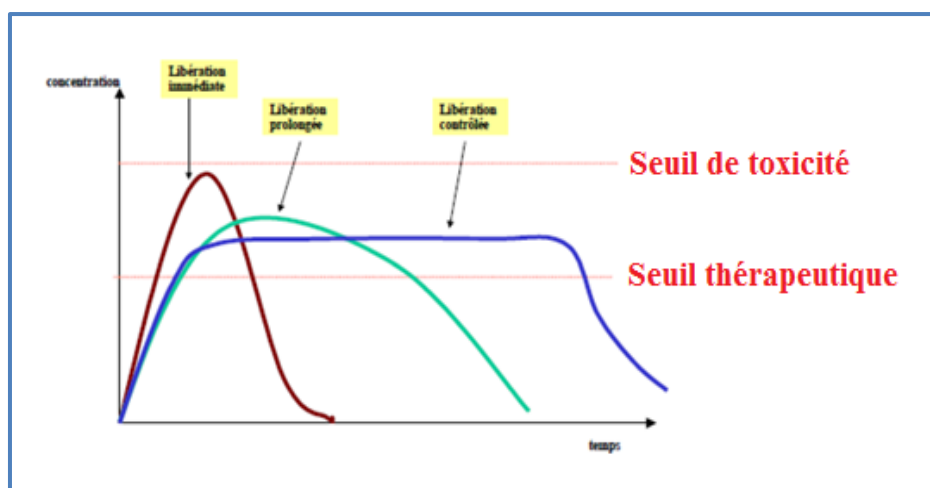


Figure I.12 : La représentation des différents profils de libération (immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif).

IV.3. Les avantages et les inconvénients de la libération contrôlée

a. Les avantages

- 1- Diminution du nombre de prises quotidiennes d'un médicament.
- 2- Diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie.
- 3- Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
- 4- Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.^[32]
- 5- Stabilisation du PA.

b. Les inconvénients

- 1- Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
- 2- La présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
- 3- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
- 4- Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération.

^[32] R.K.Khar Et S.P.Vyas, *diffusion contrôlée de médicament*, 2002, Pp.1-50.

CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

5- Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient.

Question posée

Que faut-il pour que la libération du principe actif soit prolongée ou contrôlée ?

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

IV.4. Généralité sur les matrices

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

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

L'effet principal du médicament est obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface, sa libération se fait ensuite par dispersion progressif de la matrice.

V. RAPPEL SUR LA MEMBRANE POLYMERIQUE CHOISIE

V.1. Introduction

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

V.2. Les bio-polymères

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

Des monomères simples peuvent être également obtenus à partir des plantes et après transformations chimiques et/ou enzymatiques de ces molécules c.-à-d. la polymérisation de ces monomères, les polymères obtenus sont dit issus du végétal. Les microorganismes, par fermentation des molécules issues des plantes, produisent des polymères classés également comme bio-polymères. ^[33]

^[33] H.N, Rabetafi ka; M, Paquot; P, Dubois. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2006**, 186

V.3. La biodégradation

La biodégradation est une décomposition du matériau suite à l'action de microorganismes qui vont changer la structure chimique du matériau. Cela se traduit d'abord par une perte de masse puis par la transformation du matériau en CO_2 dans un milieu aérobie (en présence d'oxygène O_2) ou en CH_4 en milieu anaérobie (en absence d'oxygène O_2), avec la formation de l'eau et des produits en biomasse (La biomasse désigne l'ensemble des matières organiques pouvant se transformer en énergie).^[34]

V.4. Les polymères biodégradables^[34]

Les polymères biodégradables constituent donc un domaine en plein essor, comme en témoigne l'augmentation de leur capacité de production et leurs perspectives (Figure I.13).

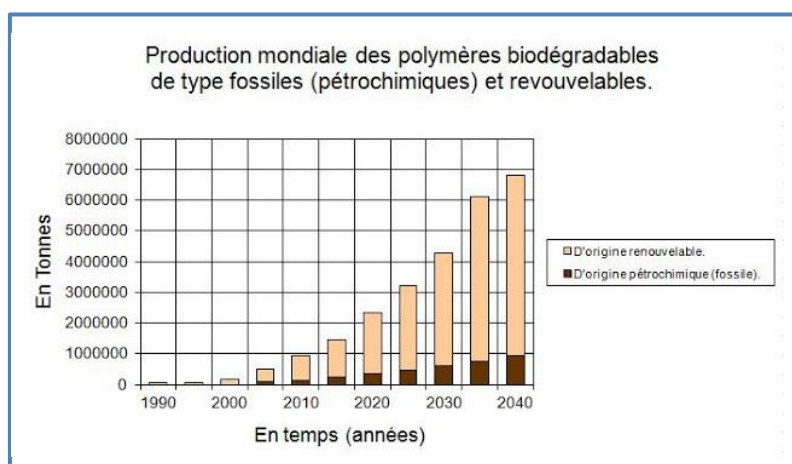


Figure I.13 : L'évolution de la production des polymères biodégradable.

Parmi les polymères biodégradables, il y a :

V.4.1. Les polymères naturels

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

L'amidon est un mélange de deux homopolymères, l'amylose et l'amylopectine (Figure I.14).

^[34]

<https://www.google.dz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwik6IL6oZXTAhXMNxxQKHd0JBEIQFgg8MAQ&url=http%3A%2F%2Fmagzym.e-monsite.com%2Fmedias%2Ffiles%2Fmylene-nathalie-plastique-biodegradable.doc&usg=AFQjCNHA3H43r47AG1242RyHYOHTFbkUMA&bvm=bv.152174688,d.d24>

CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

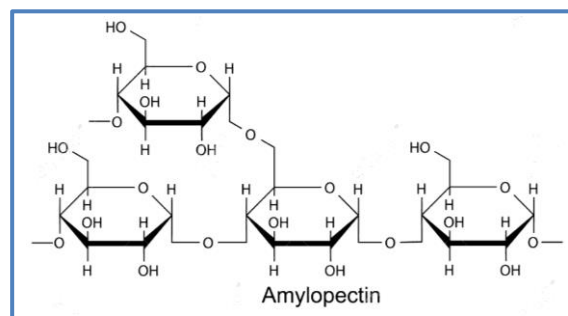
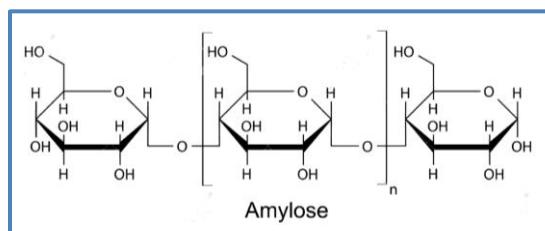


Figure I.14 : Les structures de l'amidon.

V.4.2. Les polyesters

C'est de loin les polymères qui sont qualifiés de biodégradables. Ils se dégradent souvent par hydrolyse chimique ou enzymatique, Il y a 2 types : les polyesters aliphatiques (PHBV) et aromatique (PBAT). Figure I.15.a et I.16.

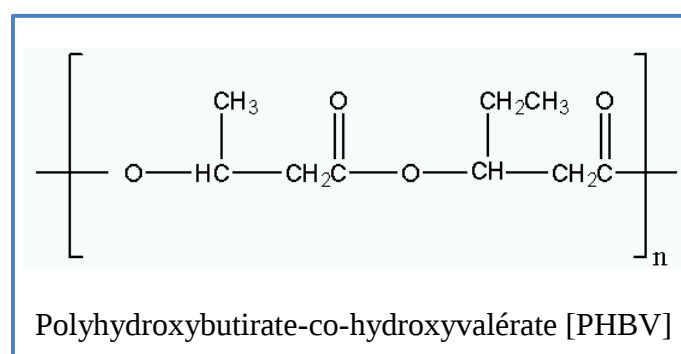


Figure I.15 : La structure du PHBV.

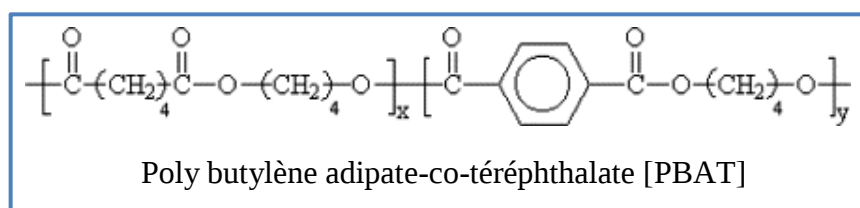


Figure I.16 : La structure du PBAT.

V.4.3. Les polyesteramides (PEA)

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

V.5. Le PHBV

Le poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate) ou bien le PHBV est un copolymère biodégradable non toxique biocompatible il est obtenu naturellement par des bactéries et il est considérée comme une bonne alternative pour de nombreux polymères synthétiques non biodégradables. C'est un polyester aliphatique linéaire thermoplastique,^[35] Il existe plusieurs grades commerciaux du PHBV selon le fabricant (c.-à-d. le pourcentage des monomères utilisé). Le PHBV qui a été utilisé dans ce travail porte le nom commercial de ENMAT Y1000P, il a été fabriqué par Tianan Biological Materials Co. Ltd. (Chine) (Figure I.17)



Figure I.17 : L'aspect du PHBV ENMAT Y 1000P.

V.5.1. Les propriétés physiques du PHBV ENMAT Y 1000P

Densité = $1,25\text{g/cm}^3$, $T_g = 8^\circ\text{C}$, $T_f = 165^\circ\text{C}$.

V.5.2. Les applications du PHBV

Le PHBV est utilisé dans la libération contrôlée de médicaments, implants et réparations médicales, emballages spéciaux, appareils orthopédiques et bouteilles de fabrication pour les biens de consommation. Grâce à sa biodégradabilité, ce polymère peut être utilisé comme alternative aux plastiques non biodégradables.^[36]

V.5.3. La libération par le PHBV

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

^[35] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/403121?lang=en®ion=DZ>

^[36] https://books.google.dz/books?id=mM73CrwADx0C&pg=PA21&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

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

Les résultats ont indiqué que la libération de bixine était très lente dans l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique et l'éthanol anhydre avec une libération de la concentration maximale observée après 500 min. D'autre part, dans le milieu de l'acétone, on a observé un taux de libération initiale rapide avec la concentration maximale de bixine atteinte après 20 min. ^[37]

VI. CONCLUSION

Ce rappel bibliographique illustre bien l'importance de libération contrôlée du principe actif et puisque les 4-thiazolidinones sont des nouveaux produits connus par leurs propriétés biologiques remarquables, nous avons pensé de les utiliser et voir quel sera leur mode de la libération.

^[37] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669014003306>

Chapitre II

Partie Expérimentale

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

I. INTRODUCTION

Les dérivés aminothiazoles appartiennent à une famille d'hétérocycles soufrés, azotés et oxygénés possédant un large potentiel pharmacologique, Le motif thiazole est présent dans de nombreuses molécules bio-actives.

Cette structure trouve de nombreuses applications dans le développement des médicaments.

L'isatine et ses dérivés sont des produits doués d'un grand potentiel thérapeutique, pour cela nous nous sommes intéressés au dérivé : CTIH (dérivé d'isatine) afin d'étudier sa libération à travers une membrane polymérique qui est le PHBV, comme nous avons étudié la libération de CTA (dérivé aminothiazolique) à travers cette même membrane pour faire une étude comparative.

II. STRATEGIE DE SYNTHÈSE DES DERIVES AMINOTHIAZOLES

Pour aboutir à notre molécule cible, nous avons utilisé une réaction de condensation de thiocyanate de potassium et l'acide chloroacétique avec l'amine, Le schéma rétro synthétique envisagé est le suivant (Figure II.01) :

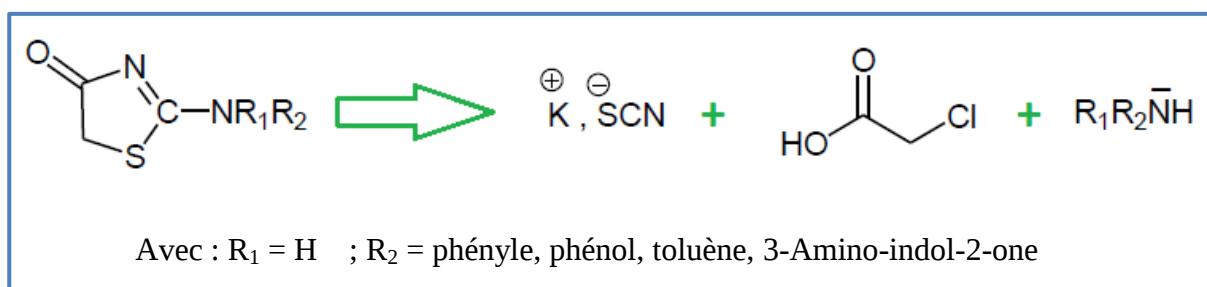


Figure II.01 : Le schéma rétro synthétique de nos molécules cibles.

III. SYNTHÈSE DES MOLECULES CIBLES

L'obtention de nos molécules était par la réaction suivante (Figure II.02) :

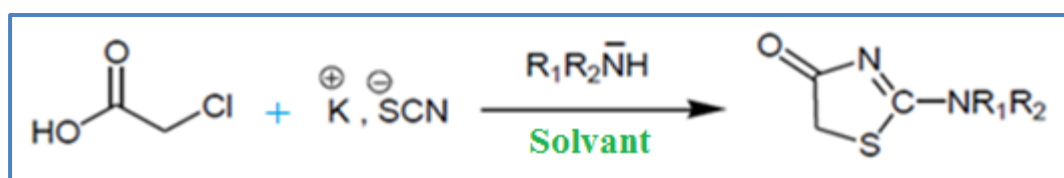


Figure II.02 : La synthèse des 4-thiazolidinones.

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

Les produits obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant (Tableau II.01) :

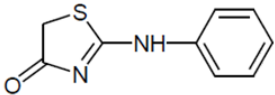
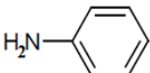
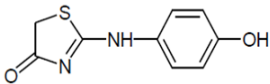
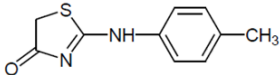
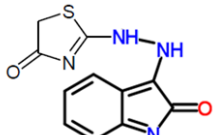
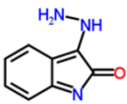
Composé	Amine ou hydrazone	Solvant utilisé	R _{dt}	T _f	Aspect
CTA 	Aniline 	Eau	76%	146°C	
CTPA 	p-aminophénol 	Eau + l'acétone	64%	170°C	
CTPT 	p-toluidine 	Eau	67%	156°C	
CTIH 	Isatine-3- 	DMSO	45%	240°C	

Tableau II.01 : Les produits obtenus.

IV. MÉCANISMES RÉACTIONNEL

Dans un premier temps, l'acide chloroacétique se condense avec le thiocyanate de potassium pour former l'intermédiaire **(I.1)**. Celui-ci est activé par protonation de l'intermoléculaire par l'amine pour conduire au dérivé **(I.2)**. L'atome de l'azote de ce dernier s'additionne sur le carbonyle formant ainsi l'intermédiaire **(I.3)**, la thiazolidine est formé après élimination d'une molécule d'eau (Figure II.03).

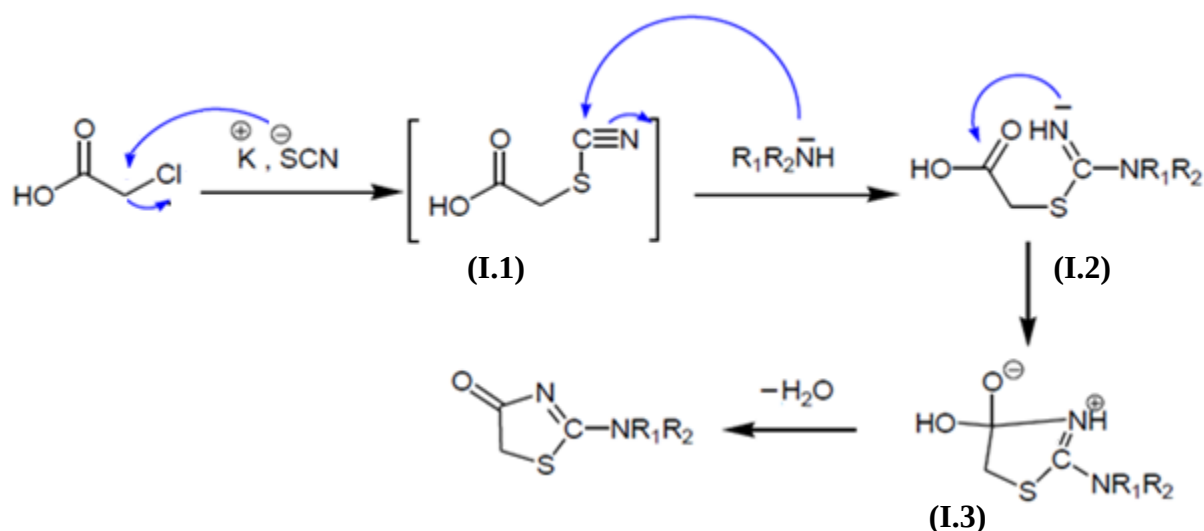
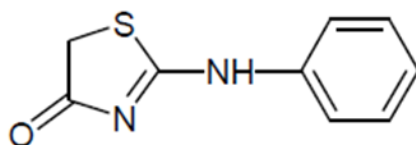


Figure II.03 : Le mécanisme réactionnel de la réaction.

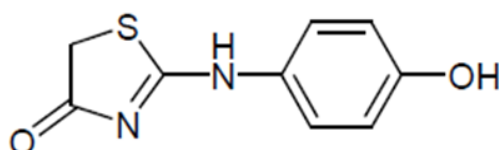
V. LES CARACTÉRISTIQUES DE NOS PRODUITS

V.1. Les caractéristiques IR du produit CTA



- Des bandes vers 3283 cm^{-1} , confirme la présence de la liaison N-H.
- La bande d'élongation à 3050 cm^{-1} caractéristique de groupement C aromatique.
- La bande d'élongation à 2981 cm^{-1} caractéristique de groupement CH_2 .
- La présence de la bande vers 1775 cm^{-1} caractérise de la bande C=O.
- La présence de la bande vers 1660 cm^{-1} caractérise de la bande C=N.
- Des bandes moyennes dans la région de 1592 et 1607 cm^{-1} , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

V.2. Les caractéristiques IR du produit CTPA

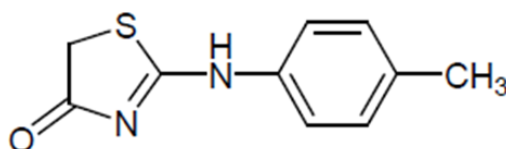


- Une bande vers 3366 cm^{-1} , confirme la présence de la liaison O-H.
- Une bande vers 3310 cm^{-1} , confirme la présence de la liaison N-H

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

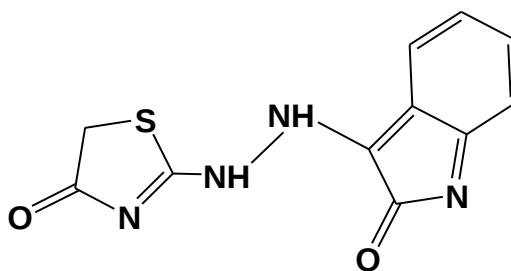
- La bande d'élongation à 3076 cm^{-1} caractéristique de groupement CH aromatique.
- La bande d'élongation à 2925 cm^{-1} caractéristique de groupement CH_2 .
- La présence de la bande vers 1889 cm^{-1} caractérise de la bande C=O .
- La présence de la bande vers 1655 cm^{-1} caractérise de la bande C=N .
- Des bandes moyennes dans la région de 1514 et 1546 cm^{-1} , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

V.3. Les caractéristiques IR du produit CTPT



- Une bandes vers 3293 cm^{-1} , confirme la présence de la liaison N-H
- La bande d'élongation à 3008 cm^{-1} caractéristique de groupement CH aromatique.
- La bande d'élongation à 2920 cm^{-1} caractéristique de groupement CH_2 .
- La présence de la bande vers 1853 cm^{-1} caractérise de la bande C=O .
- La présence de la bande vers 1660 cm^{-1} caractérise de la bande C=N .
- Des bandes moyennes dans la région de 1592 et 1607 cm^{-1} , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

V.4. Les caractéristiques IR du produit CTIH



- Une bande vers 3356 cm^{-1} , confirme la présence de la liaison N-H
- La bande d'élongation à 3154 cm^{-1} caractéristique de groupement CH aromatique.
- La bande d'élongation à 2924 cm^{-1} caractéristique de groupement CH_2 .
- La présence de la bande vers 1790 cm^{-1} caractérise de la bande C=O .
- La présence de la bande vers 1680 cm^{-1} caractérise de la bande C=N .
- Des bandes moyennes dans la région de 1551 et 1607 cm^{-1} , indiquent la présence de la liaison C=C aromatique.

VI. SYNTHÈSE DU PRODUIT DE DÉPART : ISATINE HYDRAZONE

Ce dérivé est synthétisé selon le mode opératoire utilisé l'année dernière ^[38], nous avons condensé l'isatine avec le l'hydrazine par un simple reflux pendant 4 heures dans le méthanol, (Figure II.04).

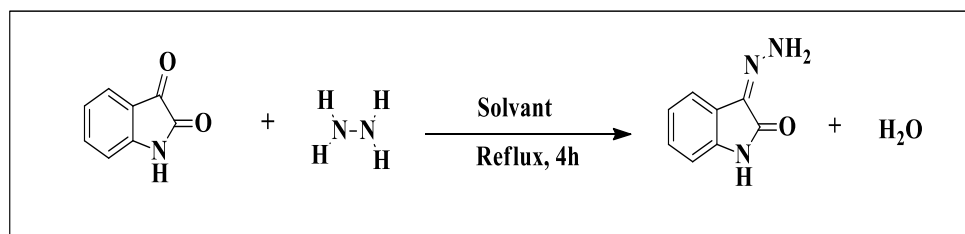


Figure II.04 : La synthèse de l'isatine-3-hydrazone.

VII. ETUDE DE LA LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF

VII.1. La molécule active : CTA

VII.1.1. Introduction

Nous avons synthétisé quatre dérivés aminothiazoles mais l'étude de la libération à travers une membrane polymérique PHBV se fait sur les dérivés (CTA) et (CTIH).

VII.1.2. Produits utilisés

CTA, PHBV et l'éthanol.

VII.1.3. Préparation des formes galéniques

Les disques sont préparés par compression du mélange de poudre constitué de la substance active et de l'agent matriciel (Figure II.05).

Pour cela on réalise 3 lots de 200 mg selon la composition suivante :

CTA : X%. PHBV : Y%.

Diluant : quelques gouttes de dichlorométhane.

Dans un récipient, on met le CTA et le PHBV, le mélange est broyé jusqu'à obtention d'une poudre fine, on ajoute quelques gouttes de dichlorométhane pour obtenir une pâte. Cette dernière est placée dans un moule après une faible compression, on obtient les disques une fois séché on mesure leurs diamètre (**Dm**) et leurs épaisseur (**H**).

Le tableau II.02 résume les caractéristiques des différentes formes galéniques (disques) :

^[38] Hellal O Maiti L , mémoire master chimie des polymères 2016

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

	Composition massique (%) CTA/PHBV	Masse théorique du disque (mg)	Masse expérimentale du disque (mg)	Masse du CTA (mg)	Masse du PHBV (mg)	Dm (mm)	H (mm)
D1	20% + 80%	200	136,8	27,36	109,44	9,8	3,3
D2	50% + 50%	200	174,4	87,2	87,2	11,4	4,2
D3	80% + 20%	200	126,8	101,44	25,36	10,2	3,2

Tableau II.02 : Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour CTA/PHBV.

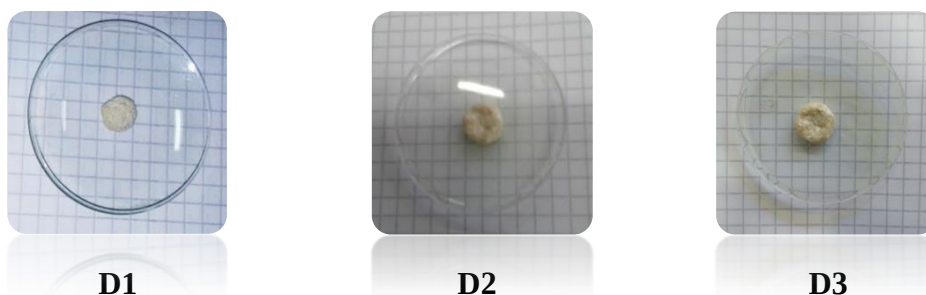


Figure II.05 : Les disques préparés (CTA + PHBV).

Puisque le CTA est insoluble dans l'eau, l'étude de la libération se fait dans l'éthanol : notre molécule CTA est un modèle de principe actif.

VII.1.4. Spectre UV-Visible du CTA dans l'éthanol

L'étude des spectres UV obtenus des solutions diluées présentes dans le tableau 04 avec une longueur d'onde maximale égale à 222 nm, (Figure II.06).

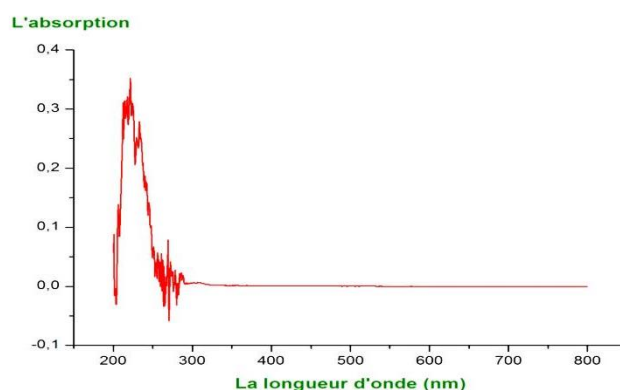


Figure II.06 : Le spectre d'absorption du CTA dans l'éthanol.

VII.1.5. Détermination du coefficient d'extinction (absorption) ϵ

VII.1.5.1. Préparation de la solution mère à (10^{-2} mol/l) : (solution1)

Dans une fiole de 10 ml, on verse 19,21 mg du CTA et on complète jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol.

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

VII.1.5.2. Préparation des solutions diluées

Solutions	Concentrations (mol/L)	Solutions diluées
Solution 2	10^{-3}	1 ml de la solution 1 + 9 ml d'éthanol
Solution 3	10^{-4}	10 ml de la solution 2 + 90 ml d'éthanol
Solution 4	5×10^{-5}	10 ml de la solution 3 + 10 ml d'éthanol
Solution 5	3×10^{-5}	10 ml de la solution 4 + 7 ml d'éthanol
Solution 6	10^{-5}	10 ml de la solution 5 + 20 ml d'éthanol
Solution 7	10^{-6}	1 ml de la solution 6 + 9 ml d'éthanol

Tableau II.03 : La préparation des solutions diluées.

VII.1.5.3. Droite d'étalonnage

Les résultats obtenus après analyse par UV-Visible des solutions diluées donnent la droite suivante (Figure II.07) :

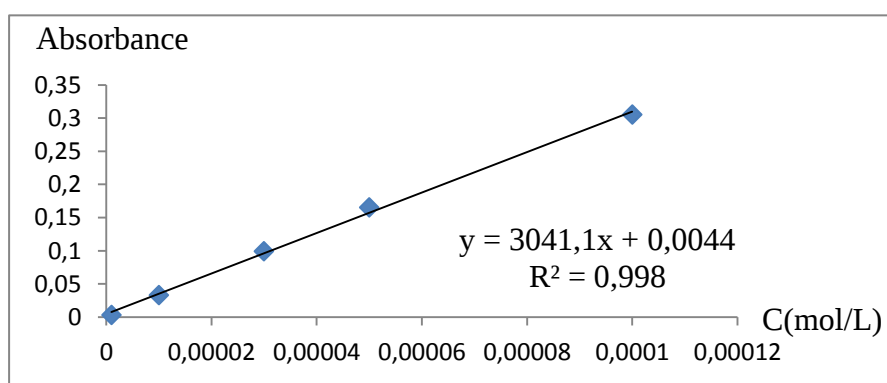


Figure II.07 : La courbe d'étalonnage du CTA (éthanol).

A partir de la courbe on a obtenu l'équation : $y = 3041,1 x + 0,0044$ ($R^2 = 0,998$) pour déterminer les coefficients. Le tableau ci-dessous résume les valeurs des $\lambda_{\max}$ et ϵ du CTA dans l'éthanol.

	Le milieu	$\lambda_{\max}$ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
CTA	Ethanol	222	3041,1

Tableau II.04 : Les valeurs de $\lambda_{\max}$ et ϵ du CTA dans l'éthanol.

VII.1.6. Mode opératoire de la libération

Chaque disque est placé dans un support le tout est introduit dans un flacon contenant 100 ml d'éthanol, ce dernier (flacon) est mis sous agitation à $T=37^\circ\text{C} \pm 1$, (Figure II.08).

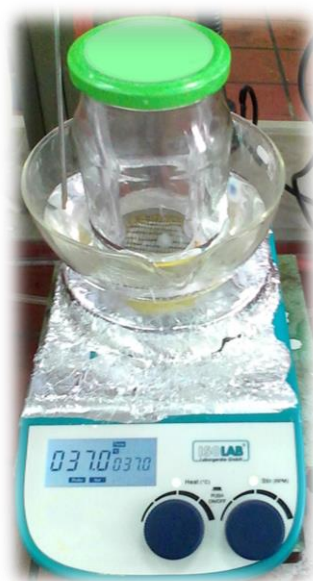


Figure II.08 : Le montage de la libération.

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

VII.1.7. La cinétique de la libération

D'après l'étude des résultats nous déterminerons le pourcentage du principe actif libéré en fonction du temps, les lois utilisées sont :

$$\text{PMAL} = \frac{m_t}{m_i} \times 100 \qquad m_t = \frac{D_o \times V_d}{\epsilon \times V_p} \times V_f \times M \qquad \text{Avec :}$$

PMAL → Pourcentage de la molécule active libérée.

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

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

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

V_d → Volume de dilution.

ϵ → Coefficient d'absorption.

V_p → Volume prélevé.

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

M → Masse molaire de la molécule active.

Le pourcentage du principe actif libéré est le rapport de la masse libérée à l'instant t sur la masse initiale (1).

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

$$\% \text{ PA} = m_t/m_i \cdot 100 \dots\dots (1)$$

Les résultats de la cinétique de la libération seront discutés dans le chapitre III.

VII.2. La molécule active : CTIH

VII.2.1. Introduction

Nous allons étudier la libération d'une dérive d'isatine-3-hydrazone (CTIH) par la matrice polymérique PHBV.

VII.2.2. Produits utilisés

CTIH, PHBV et l'éthanol.

VII.2.3. Préparation des formes galéniques

Les disques (Figure II.09) sont préparés par compression du mélange de poudre constitué de la substance active et de l'agent matriciel. Pour cela on réalise 3 lots de 200 mg selon la composition suivante : CTIH : X%. PHBV : Y%.

Diluant : quelques gouttes du dichlorométhane.

Dans un récipient, on met le CTIH, PHBV, le mélange est broyé jusqu'à obtention d'une poudre fine, on ajoute quelques gouttes du dichlorométhane pour obtenir une pâte, cette dernière est placée dans un moule après une faible compression, on obtient les disques une fois séché on mesure leurs diamètre (**Dm**) et leurs épaisseur (**H**).

Le tableau II.05 résume les caractéristiques des différentes formes galéniques (disques) :

	Composition massique (%) CTIH/PHBV	Masse théorique du disque (mg)	Masse expérimentale du disque (mg)	Masse du CTIH (mg)	Masse du PHBV (mg)	Dm (mm)	H (mm)
D'1	20% + 80%	200	235	47	188	10,3	5,3
D'2	50% + 50%	200	195,3	97.65	97.65	11,3	4,2
D'3	80% + 20%	200	183,5	146,8	36,7	11,2	3,9

Tableau II.05 : Les caractéristiques des formes galéniques préparées pour CTA/PHBV.

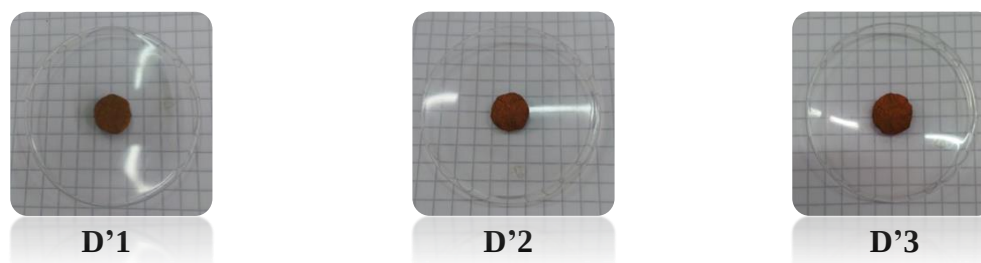


Figure II.09 : Les 3 disques préparés (CTIH + PHBV).

VII.2.4. Spectre UV-visible du CTIH dans l'éthanol

L'étude des spectres UV obtenus des solutions diluées présentes dans le tableau 09 avec une longueur d'onde maximale égale à 249 nm, (Figure II.10).

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

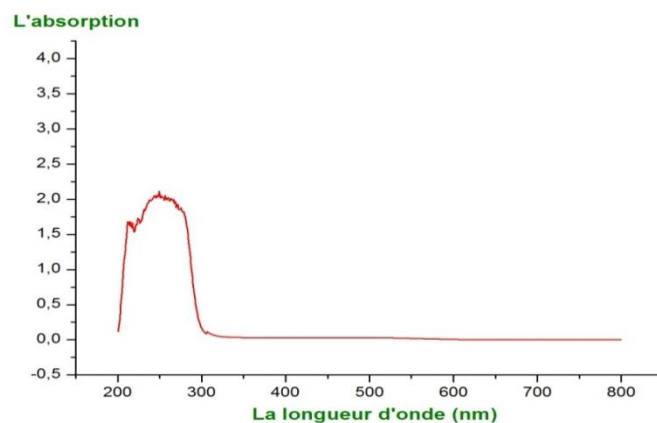


Figure II.10 : Le spectre d'absorption du CTIH (éthanol).

VII.2.5. Détermination du coefficient d'extinction (absorption) ϵ

VII.2.5.1. Préparation de la solution mère à (10^{-2} mol/l) : (solution1)

Dans une fiole de 10 ml, on verse 26,01 mg du CTIH et on complète jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol.

VII.2.5.2. Préparation des solutions diluées

Solutions	Concentrations (mol/L)	Solutions diluées
Solution 2	10^{-3}	1 ml de la solution 1 + 9 ml d'éthanol
Solution 3	10^{-4}	10 ml de la solution 2 + 90 ml d'éthanol
Solution 4	5×10^{-5}	10 ml de la solution 3 + 10 ml d'éthanol
Solution 5	3×10^{-5}	10 ml de la solution 4 + 7 ml d'éthanol
Solution 6	10^{-5}	10 ml de la solution 5 + 20 ml d'éthanol

Tableau II.06 : La préparation des solutions diluées.

VII.2.5.3. Droite d'étalonnage

Les résultats obtenus après analyse par UV-Visible des solutions diluées donnent la droite suivante (Figure II.11) :

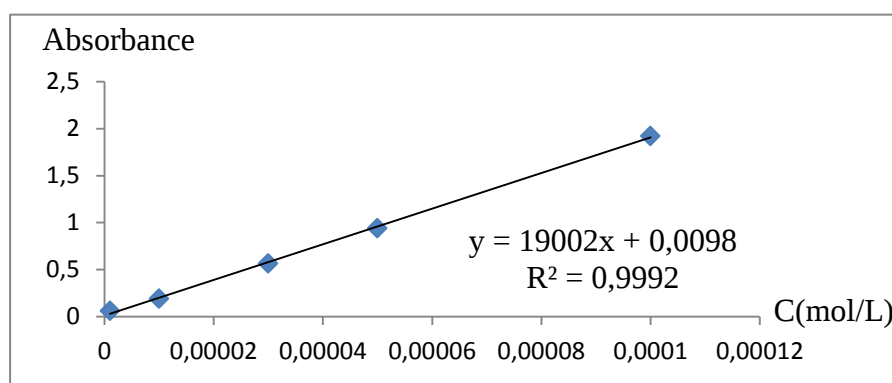


Figure II.11 : La courbe d'étalonnage du CTIH (éthanol).

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

A partir de la courbe on a obtenu l'équation : $y = 19002 x + 0,0098$ ($R^2 = 0,9992$) pour déterminer les coefficients. Le tableau ci-dessous résume les valeurs des $\lambda_{\max}$ et ε du CTIH dans l'éthanol.

	Le milieu	$\lambda_{\max}$ (nm)	ε (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
CTIH	Ethanol	249	19002

Tableau II.07 : Les valeurs de $\lambda_{\max}$ et ε du CTIH dans l'éthanol.

VII.2.6. Mode opératoire de la libération

Chaque disque est placé dans un support le tout est introduit dans un flacon contenant 300 ml d'éthanol, ce dernier (flacon) est mis sous agitation à $T=37^{\circ}\text{C}\pm 1$, (Figure II.12).

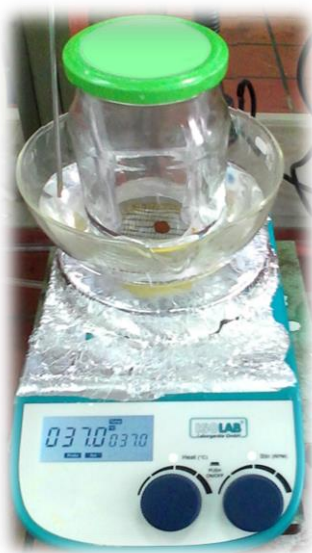


Figure II.12 : Le montage de la libération.

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

VII.2.7. La cinétique de la libération

D'après l'étude des résultats nous déterminerons le pourcentage du principe actif libéré en fonction du temps, en calculant le rapport de la masse libérée à l'instant t sur la masse initiale (1).

$$\% \text{ PA} = m_t/m_i \cdot 100 \dots\dots (1)$$

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

Chapitre III

Résultats et Discussions

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. INTRODUCTION

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

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

II. LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU CTA

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

La Figure III.01 montre l'évolution du pourcentage de la molécule active des trois disques en fonction du temps.

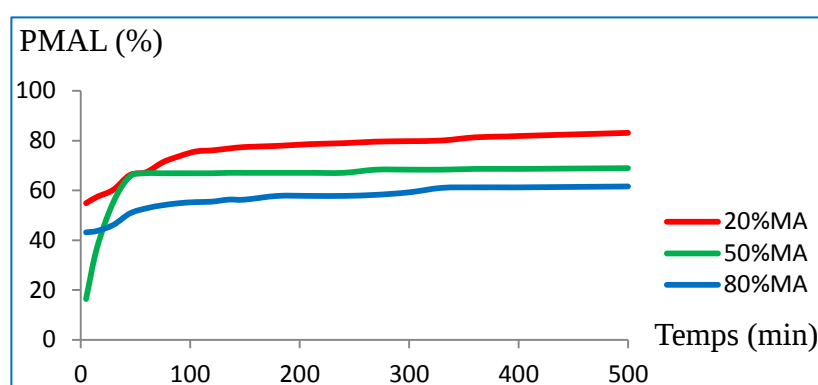


Figure III.01 : %MA Libérée des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).

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

Disque	Composition	Pourcentage de la MA libérée pour 500 min
D ₁	20%MA + 80%PHBV	83%
D ₂	20%MA + 80%PHBV	69%
D ₃	20%MA + 80%PHBV	62%

Tableau III.01 : Les résultats de la libération du CTA.

D'après le tableau III.01, le pourcentage de la molécule active libérée est maximal pour le disque D₁ par rapport au disque D₂ et D₃.

II.1. Effet de la composition

Normalement en augmentant la quantité du principe actif dans la formulation, le pourcentage de libération de l'agent actif est plus important dans le cas du disque D₃ ^[39]

Mais le cas contraire s'est présenté. Cela peut être expliqué par la faible solubilité du CTA dans l'éthanol.

Il fallait choisir un autre solvant de solubilité meilleur.

^[39] Mémoire master Ouis Amrya et Taibi Nabila juin 2014

II.2. L'effet du liquide absorbé

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

% liquide absorbé = $(m_t/m_i) \cdot 100$, le problème rencontré est que la masse des disques à l'instant (t) était instable durant toutes les mesures établies, ceci est due à la volatilité du solvant surtout que la température du laboratoire lors de la manipulation était plus de 28°C.

II.3. Les ordres cinétiques

Une étude cinétique d'ordre 0, 1 et 2 de la libération de la MA, des différents disques a été étudiée, les résultats sont présentés dans les figures : III.02, III.03 et III.04.

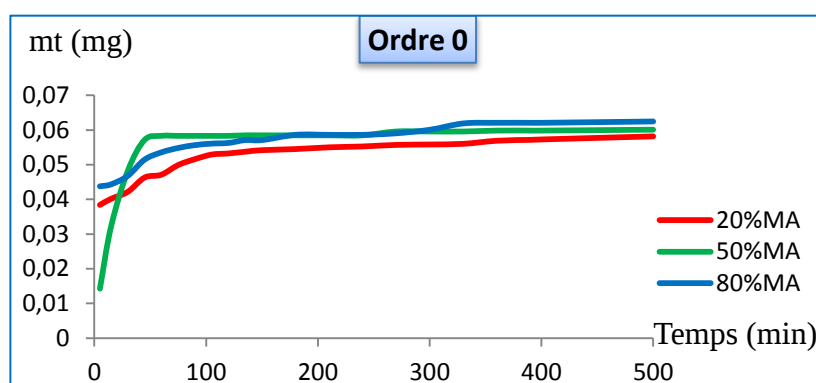


Figure III.02 : La masse libérée (m_t) des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).



Figure III.03 : $\ln[(m_i - m_t)/m_i]$ des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).

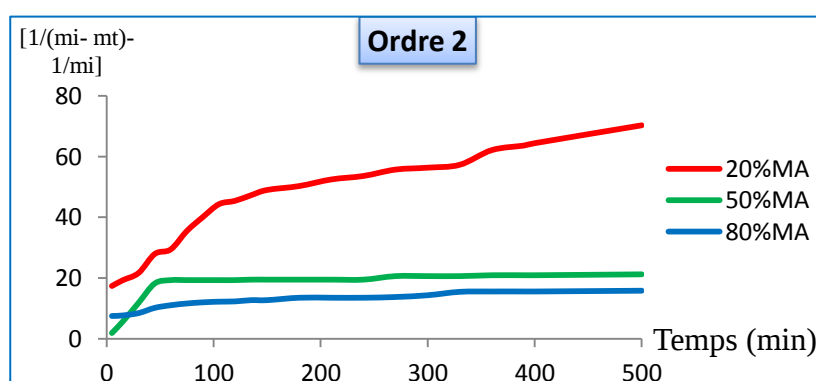


Figure III.04 : $[1/(m_i - m_t) - 1/m_i]$ des 3 disques du CTA en fonction du temps (éthanol).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

D'après les Figures III.02, III.03 et III.04, aucune droite n'a été obtenue donc notre libération ne répond à aucun ordre cinétique (0, 1, 2).

Pour décrire la libération des principes actifs à partir des matrices, un modèle mathématique a été développé par Higuchi. Selon lui, la libération dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick ^[40].

II.4. L'équation Higuchi

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

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

K_h : constante de libération.

II.5. Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi

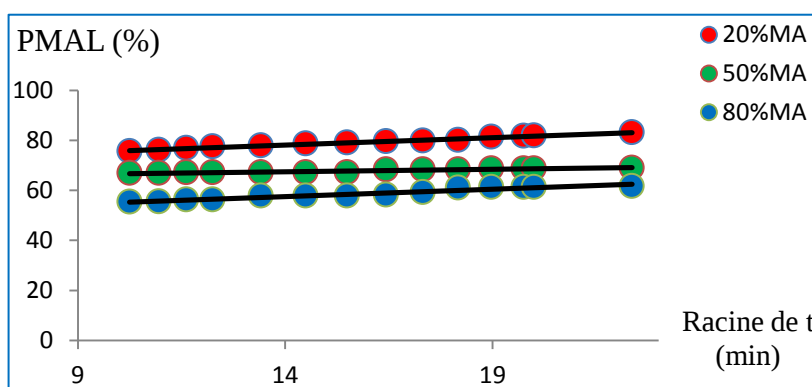


Figure III.05 : %MA Libérée des 3 disques du CTA en fonction du la racine de temps (éthanol).

D'après la Figure II.5, on déduit les équations de droites suivantes :

Milieu	Forme galénique	Equation d'Higuchi ($Q_t = K_h.t^{1/2} + c$)
Ethanol	D ₁ (20%MA)	$Q_t = \underline{0,5989}.t^{1/2} + 69,718$ ($R^2 = 0,9881$)
	D ₂ (50%MA)	$Q_t = 0,2008.t^{1/2} + 64,6$ ($R^2 = 0,8743$)
	D ₃ (80%MA)	$Q_t = 0,5904.t^{1/2} + 49,262$ ($R^2 = 0,9419$)

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

Les résultats des équations numériques montrent que la constante de libération d'Higuchi (K_h) varie entre 0,2008 et 0,5989 dans les disques (D₁, D₂, D₃). Ces résultats confirment la libération rapide du disque D₁ (20%PA+80%PHBV) puisque sa constante de vitesse ($K_{h1}=0,5989$) est plus grande que celle du disque D₃ ($K_{h3}=0,5904$), que celle du disque D₂

^[40] G. Jantzen.w., Robinson J.R., in: sustained- and controlled-release drug- delivery systems, drugs and pharmaceutical sciences; modern pharmaceutics, ed. g.s. banker, c.t. rhodes, marcel dekker, new york.2002, 501-528

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

($K_{h1}=0,2008$). Donc la libération est plus importante dans le disque D1 (20% du CTA, 80% du PHBV) et on suppose que le mode de libération est une diffusion type Fickien.

III. LES RESULTATS DE LA LIBERATION DU CTIH

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

Nous avons rencontré un problème de solubilité dans cette étude pour cela nous avons dilué la solution jusqu'à 300ml.

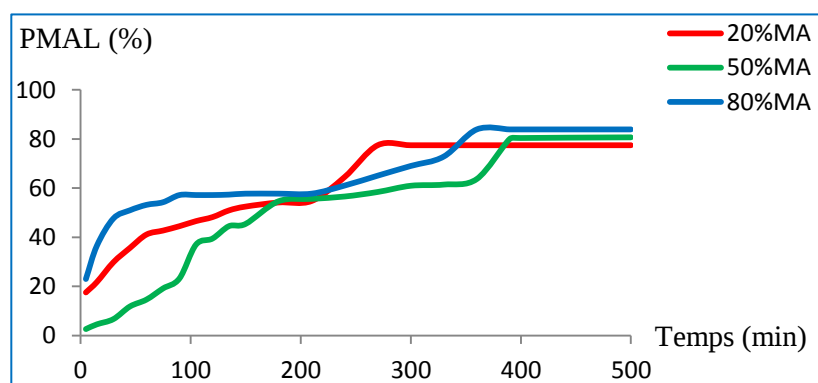


Figure III.06 : %MA Libérée des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).

L'étude de la Figure III donne les résultats qui sont résumés dans le tableau III.03

Disque	Composition	Pourcentage de la MA libérée pour 500 min
D' ₁	20%MA + 80%PHBV	77%
D' ₂	20%MA + 80%PHBV	81%
D' ₃	20%MA + 80%PHBV	84%

Tableau III.03 : Les résultats de la libération du CTIH.

D'après le tableau III, le pourcentage de la molécule active libéré est maximal pour le disque D'₃ par rapport au disque D'₂ et D'₁.

III.1. Effet de la composition

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

III.2. Effet du liquide absorbé

Le même phénomène est observé avec la molécule CTIH que celui du produit CTA

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.3. Les ordres cinétiques

Les résultats de l'étude cinétique (ordre 0, 1 et 2) des différents disques formés à partir du CTIH et le PHBV sont répertoriés dans les Figures III.07, III.08 et III.09.

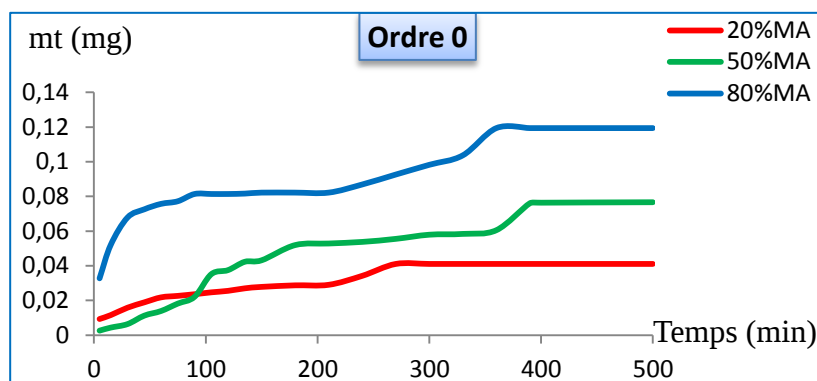


Figure III.07 : La masse libérée (m_t) des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).



Figure III.08 : $\ln[(m_i - m_t)/m_i]$ des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).

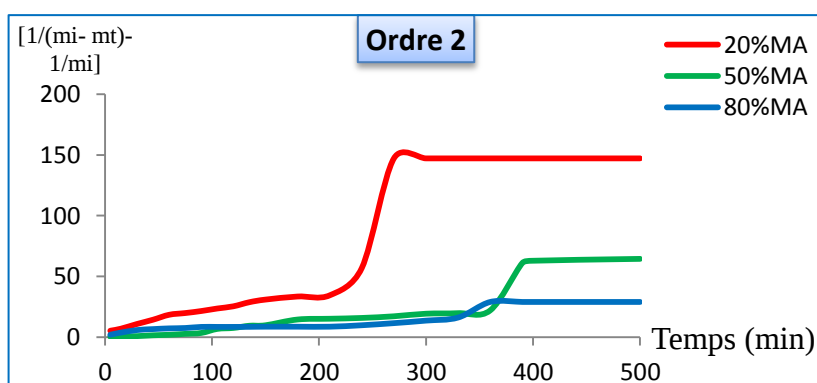


Figure III.09 : $[1/(m_i - m_t) - 1/m_i]$ des 3 disques du CTIH en fonction du temps (éthanol).

D'après les Figures III.07, III.08 et III.09, aucune droite n'a été obtenue alors notre libération ne répond à aucun ordre cinétique (0, 1, 2).

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Donc pour décrire la libération nous allons utiliser le modèle de Higuchi. Selon lui, la libération dépend de la racine carrée de temps en obéissant à la loi de Fick ^[40].

III.4. Présentation graphique des résultats des différents disques selon l'équation de Higuchi

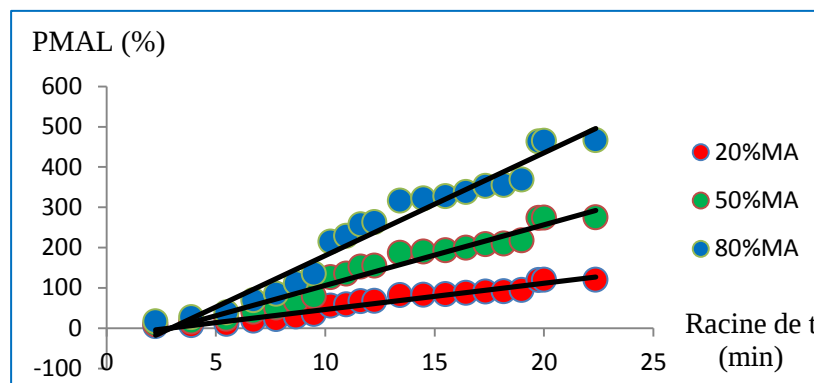


Figure III.10 : %MA Libérée des 3 disques du CTIH en fonction du la racine de temps (éthanol).

D'après la Figure III.04, on déduit les équations de droites suivantes :

Milieu	Forme galénique	Equation d'Higuchi ($Q_t = K_h.t^{1/2} + c$)
Ethanol	D' ₁ (20%MA)	$Q_t = 6,5349.t^{1/2} - 19,068$ ($R^2 = 0,9715$)
	D' ₂ (50%MA)	$Q_t = 15,03.t^{1/2} - 43,857$ ($R^2 = 0,9578$)
	D' ₃ (80%MA)	$Q_t = \underline{25,486}.t^{1/2} - 74,366$ ($R^2 = 0,9259$)

Tableau III.04 : Les résultats obtenus selon l'équation d'Higuchi.

Les résultats des équations numériques montrent que la constante de libération d'Higuchi (K_h) varie entre 6,5349 et 25,486 dans les disques (D' ₁, D' ₂, D' ₃). Ces résultats confirment la libération rapide du disque D' ₃ (80%PA+20%PHBV) puisque sa constante de vitesse ($K_{h3}=25,486$) est plus grande que celle du disque D' ₂ ($K_{h2}=15,03$), que celle du disque D' ₁ ($K_{h1}=6,5349$). Donc la libération est plus importante dans le disque D' ₃ (80% du CTIH, 20% du PHBV) et on suppose que le mode de libération est une diffusion type Fickien.

^[40] G. Jantzen.w., Robinson J.R., in: sustained- and controlled-release drug- delivery systems, drugs and pharmaceutical sciences; modern pharmaceutics, ed. g.s. banker, c.t. rhodes, marcel dekker, new york.2002, 501-528

IV. INTERPRETATION DES RESULTATS

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

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

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

- 1- Les formes sont des disques et la substance active se trouve mélangé avec le polymère.
- 2- La cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice à base de polymère est contrôlée par diffusion.
- 3- On suppose qu'il y a seulement transfert du produit vers le milieu du solvant.

Dans notre cas : seule la composition est discutée car les deux produits étudiés CTA et CTIH sont insoluble dans l'eau donc l'effet du pH n'est pas discuté.

En augmentant la quantité de la molécule active dans le cas du CTIH, la libération est plus importante dans le disque D₃ (20%MA + 80%PHBV) avec un pourcentage de 84%.

Dans le cas du CTA, le problème de solubilité à empêcher la libération importante du D₃.

Donc on suppose que l'action de l'éthanol sur la matrice polymérique se traduit par un gonflement qui est une augmentation du volume entre les chaînes polymériques qui deviennent mobiles permettant ainsi la diffusion de notre molécule active.^[41]

Sans oublier que la structure de la matrice polymérique est semi -cristalline cela veut que le solvant peut pénétrer dans la forme de la matrice.

Selon les figure III.02, III.03 et III.04 aucun ordre cinétique n'a été observé seule la diffusion est plus probable car la cinétique répond à la loi de Fick.

Une importante quantité du principe actif est libérée dans le cas des deux principes actifs dès que le disque entre en contact avec le solvant.

^[41] D. Akhter.T., Uddin R., Sutradhar k. b, et ShohelRana Md., journal of chemical and pharmaceutical research, 2012, 4(3), 1573.

Cette importante libération est alors suivie d'une diffusion du principe actif, ce phénomène s'appelle les **(effets de brut)**, se produisant essentiellement en présence des formes matricielles, il peut être à l'origine d'un échec lors du développement d'une forme à libération contrôlée même si ce phénomène reste difficilement contrôlable (Figure III.11) ^[42]

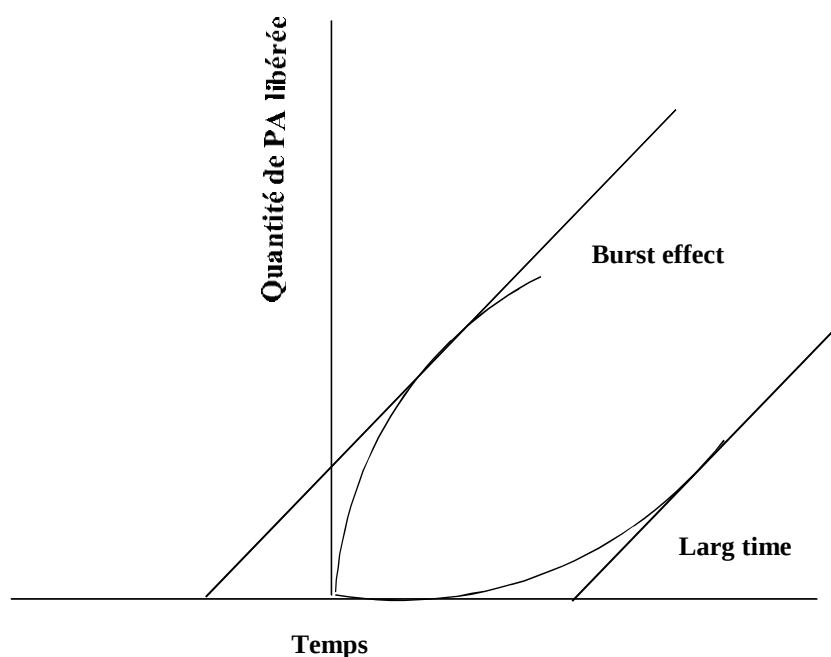


Figure III.11 : La représentation graphique de l'effet de burst et du larg time délai de libération.

V. CONCLUSION

Nous constatons qu'aucun ordre cinétique classique (0, 1 et 2) n'a été obtenue, par contre si on modélise les cinétiques selon les lois de Fick et Higuchi, on obtient une nette linéarité, ceci suppose que notre libération admet une étape limitante de diffusion de type Fickien.

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

^[42] Mémoire de master chimie des polymères 2015 encadreur : Abdelmalek.I

Conclusion Générale

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé des dérivés de 4-thiazolidinone selon le schéma synthétique suivant (Figure 01).

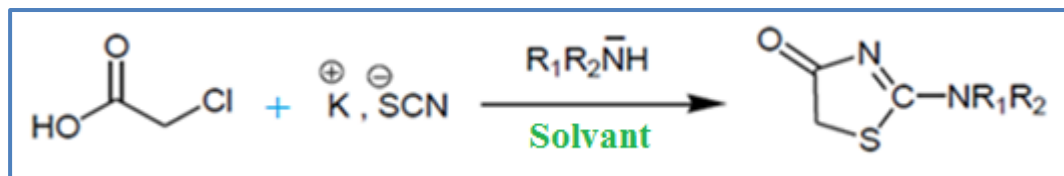


Figure 01 : La synthèse des 4-thiazolidinones.

Ces dérivés de 4-thiazolidinone sont : CTA, CTPA, CTPT et CTIH.

Les deux composés CTA et CTIH sont utilisés comme molécules actives et l'étude de leur libération à travers un polymère est effectuée dans l'éthanol car ils sont insolubles dans l'eau.

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

Ces formes sont des disques (D_1 , D_2 , D_3) préparés à différentes concentrations dans l'éthanol. Les concentrations choisies dans nos cas sont :

- 1) 20%(MA) + 80% (PHBV) constituant le disque D_1 .
- 2) 50%(MA) + 50% (PHBV) constituant le disque D_2 .
- 3) 80%(MA) + 20% (PHBV) constituant le disque D_3 .

Comme nous avons préparé d'autres disques en utilisant le CTIH comme molécule active, les concentrations choisies sont :

- 1) 20%(MA) + 80%(PHBV) constituant le disque D'_1 .
- 2) 50%(MA) + 50%(PHBV) constituant le disque D'_2 .
- 3) 80%(MA) + 20%(PHBV) constituant le disque D'_3 .

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

Comme perspective, nous souhaitons préparer des sels de 4-thiazolidinone soluble dans l'eau pour étudier sa libération dans un milieu tampon acide et physiologique.

Annexe

I. LE DETAILLE DE LA SYNTHÈSE DE NOS 4 MOLECULES ACTIVES

I.1. Synthèse du 2-Phenylamino-thiazol-4-one (CTA)

L'isocyanate de potassium (33 mmol) est dissout dans 10 ml d'eau, (22 mmol) d'acide chloroacétique sont ajoutés, le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure. Ensuite (21,9 mmol) d'aniline sont ajoutés goutte à goutte puis le mélange est laissé sous reflux (Figure 01).

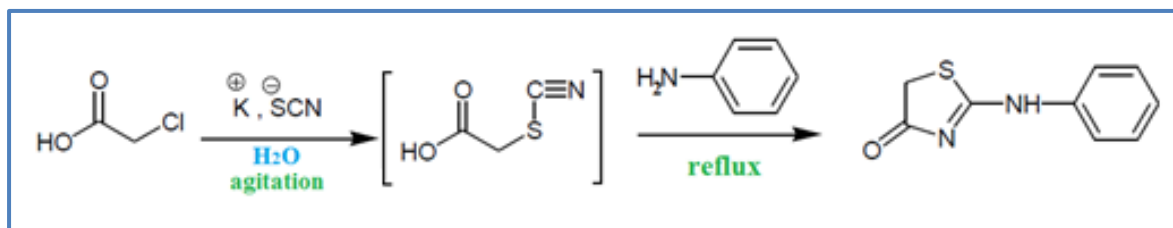


Figure 01 : La synthèse du CTA.

La réaction se termine lorsqu'il y a une apparition des cristaux blancs. La réaction est filtré ensuite le produit est recristallisé dans un mélange d'éthanol/méthanol

Le rendement est de 76%

L'aspect : cristaux blancs, $T_f = 146^\circ\text{C}$

I.2. Synthèse du 2-(4-Hydroxy-phenylamino)-thiazol-4-one (CTPA)

L'isocyanate de potassium (13,48 mmol) est dissout dans une mélange 5 ml d'eau et 5ml de l'acétone, (9,2 mmol) d'acide chloroacétique sont ajoutés, le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure. Ensuite (9,16 mmol) de p-aminophénol sont ajoutés par petites fractions puis le mélange est laissé sous reflux (Figure 02).

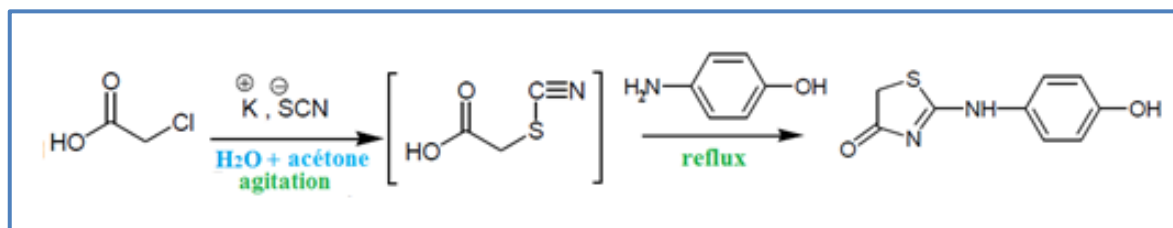


Figure 02 : La synthèse du CTPA.

Après filtration et recristallisation dans un mélange d'éthanol/méthanol, le produit est une poudre blanche obtenue avec un rendement de 64% ayant $T_f = 170^\circ\text{C}$

I.3. Synthèse du 2-p-Tolylamino-thiazol-4-one (CTPT)

L'isocyanate de potassium (14 mmol) est dissout dans 10 ml d'eau, (9,4 mmol) d'acide chloroacétique sont ajoutés, le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure. Ensuite (9,33 mmol) de p-toluidine sont ajoutés par petites fractions puis le mélange est laissé sous reflux (Figure 03).

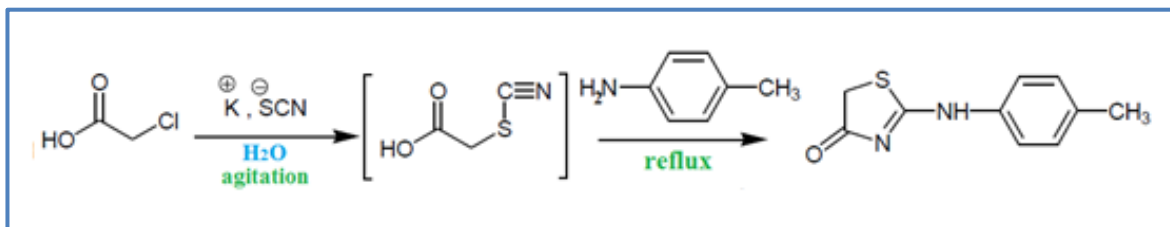


Figure 03 : La synthèse du CTPT.

Après filtration et recristallisation dans un mélange d'éthanol/méthanol, le produit est une poudre blanche obtenue avec un rendement de 67% ayant $T_f = 156^\circ\text{C}$

I.4. Synthèse du 3-[2-(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)hydrazino]-2H-indol-2-one (CTIH)

L'isocyanate de potassium (4,8 mmol) est dissout dans minimum de DMSO, (3,28 mmol) d'acide chloroacétique sont ajoutés, le mélange est laissé sous agitation pendant 1 heure. Ensuite (3,1 mmol) d'isatine-3-hydrazone sont ajoutés par petites fractions puis le mélange est laissé sous reflux (Figure 04).

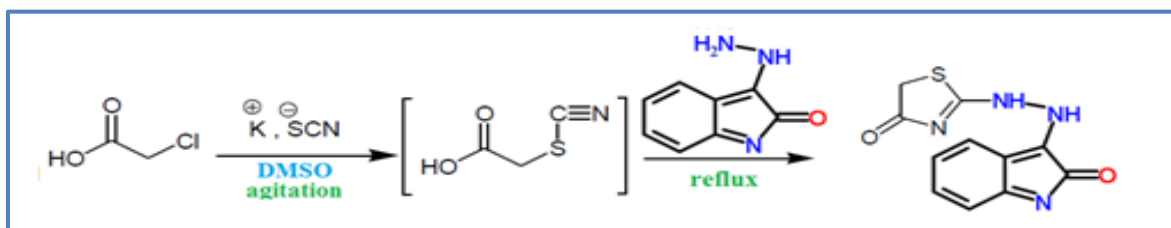


Figure 04 : La synthèse du CTIH.

Après filtration et recristallisation dans un mélange d'éthanol/méthanol, le produit est une poudre rouge obtenue avec un rendement de 45% $T_f = 240^\circ\text{C}$

II. RAPPEL SUR LES ORDRES CINETIQUES

II.1. Introduction

Afin d'interpréter les résultats obtenus des modèles mathématiques ont été utilisés, l'application de ces derniers pour décrire la libération des molécules actives n'est pas toujours précise, c'est plutôt une approximation de la libération réelle due aux paramètres qui changent durant la libération tel que le changement dans la porosité qui est causé par le gonflement de la matrice, ou encore le changement de la distance de diffusion de l'agent actif qui accompagne le gonflement et l'érosion de la matrice.

Dans notre travail nous avons essayé d'appliquer les lois classiques de cinétique d'ordre 0, 1, et 2, ainsi que le modèle développé par Higuchi

Rappel sur les ordres cinétiques classiques

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

	Molécule Active (Solide)		Molécule Active (Solution)
Temps = t ₀	m _i		m _t = 0
Temps = t	m _i - m _t		m _t
	%(MA) _i - %(MA) _t		%(MA) _t

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

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

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

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

$$v = -d[A]/dt = k[A]^x [B]^y \quad \text{où}$$

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

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

L'ordre global est donné par $(x + y)$.^[43]

^[43] <http://www.unige.ch/sciences/chiam/williams/tp/Pagewebgeologue/protocoles/19.Cinetique1.pdf>

ANNEXE

Dans notre réaction nous avons la réaction : $(mi - mt) \Rightarrow mt$

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

Donc pour :

L'ordre 0

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

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

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

La représentation graphique est une droite.

L'ordre 1

$$\text{Nous avons : } v = \frac{d[mt]}{dt} = k [(mi - mt)]^1 \quad \Rightarrow \quad \frac{d[mt]}{[(mi - mt)]} = k \cdot dt$$

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

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

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

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

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

Donc l'équation d'ordre 1 sera $\Rightarrow \mathbf{\ln [(mi - mt) / mi] = -k \cdot t}$

La représentation graphique est une droite.

L'ordre 2

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

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

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

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

Après l'intégrale : $\frac{1}{[U]} = k \cdot t + c$, à $t = 0 \Rightarrow mt = 0$ Alors $\frac{1}{[mi]} = c$

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

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

La représentation graphique est une droite.

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

II.2. Rappel sur l'équation d'Higuchi

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

Higuchi a développé des modèles décrivons la libération des molécules actives soluble et peu soluble supporté dans des matrices solides, le modèle d'Higuchi le plus s'simplifier est résumé dans l'équation suivante : ^[40]

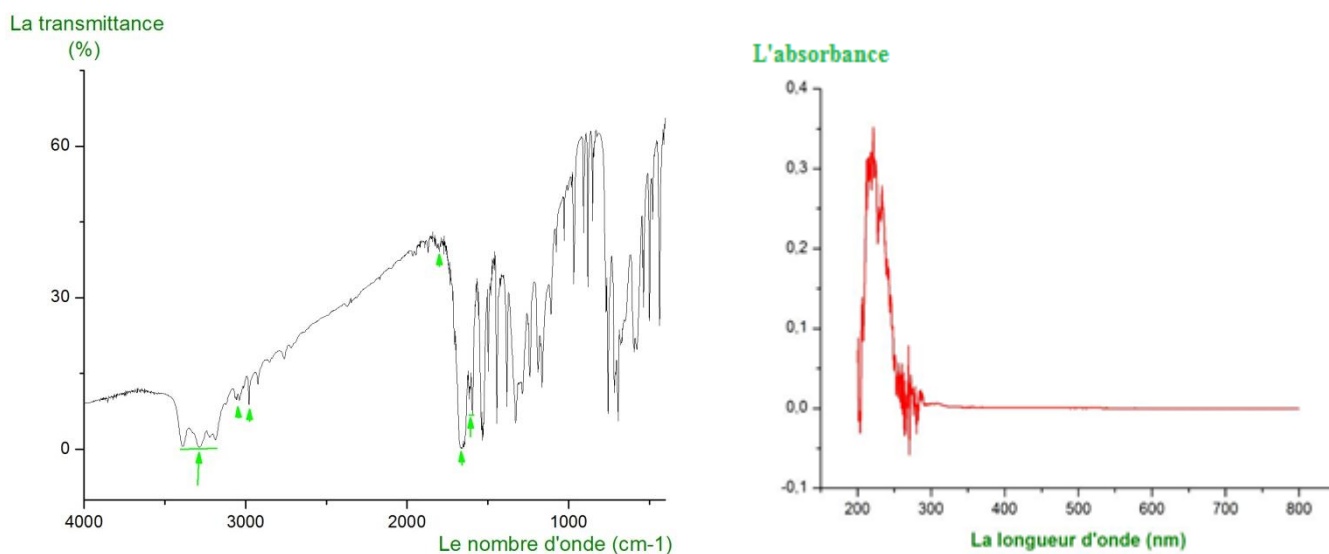
$$Q_t = K_h t^{1/2}$$

Q_t : quantité de médicament libéré au temps t

K_h : constante de libération

III. LES SPECTRES INFRAROUGES ET UV-VISIBLES

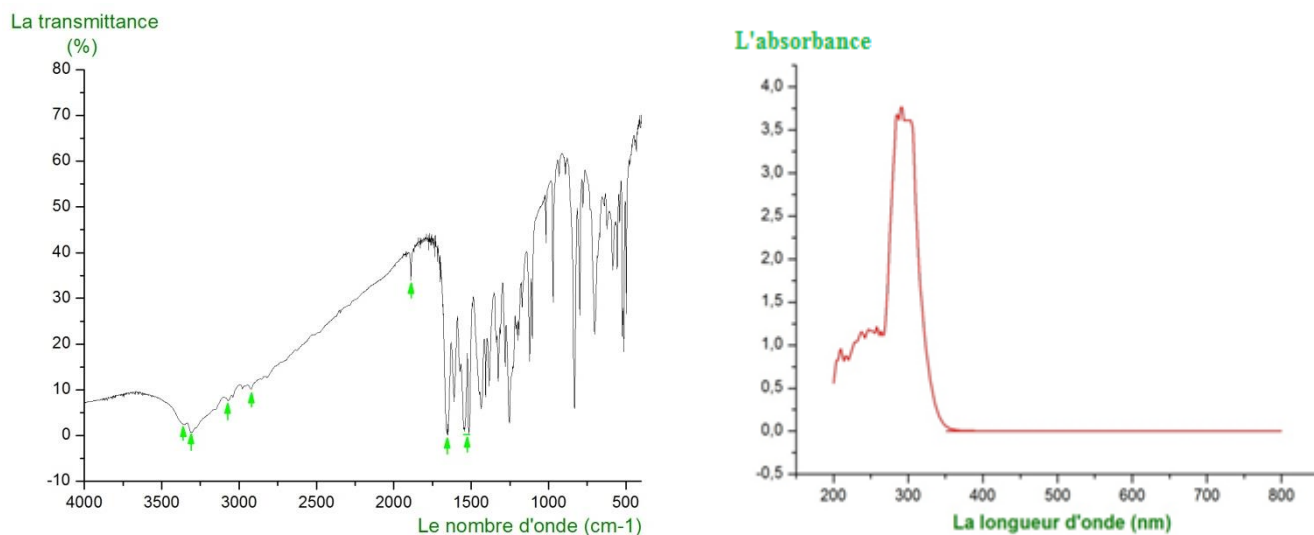
1-Le composé CTA ($\lambda_{\text{max}} = 222 \text{ nm}$)



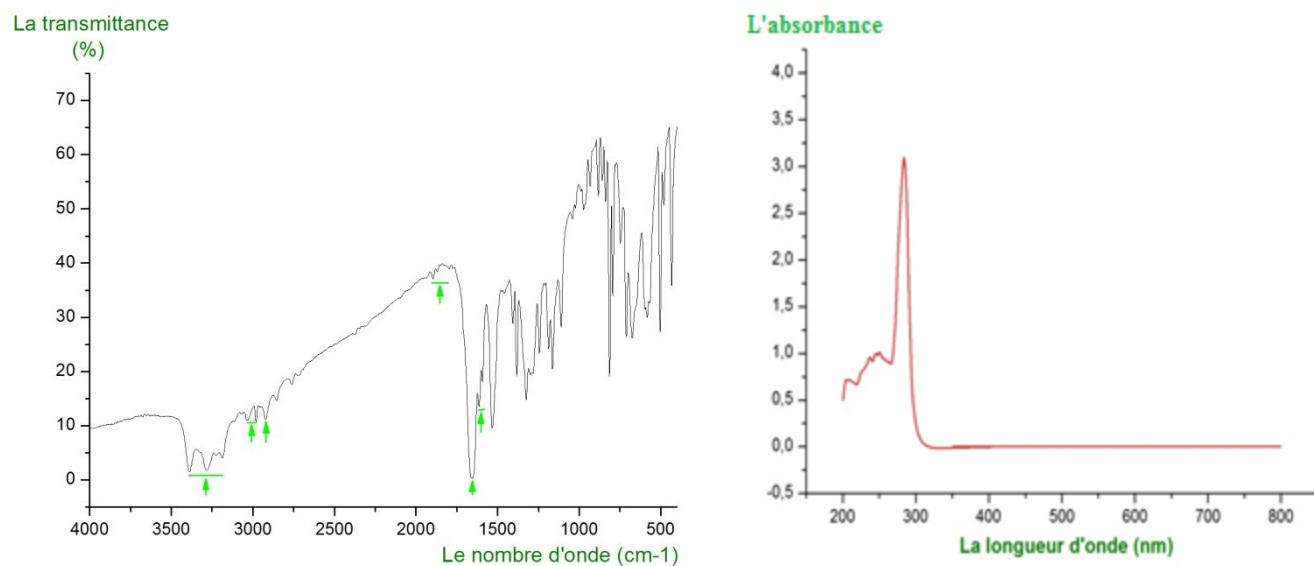
^[40] G. Jantzen.w., Robinson J.R., in: sustained- and controlled-release drug- delivery systems, drugs and pharmaceutical sciences; modern pharmaceutics, ed. g.s. banker, c.t. rhodes, marcel dekker, new york.2002, 501-528

ANNEXE

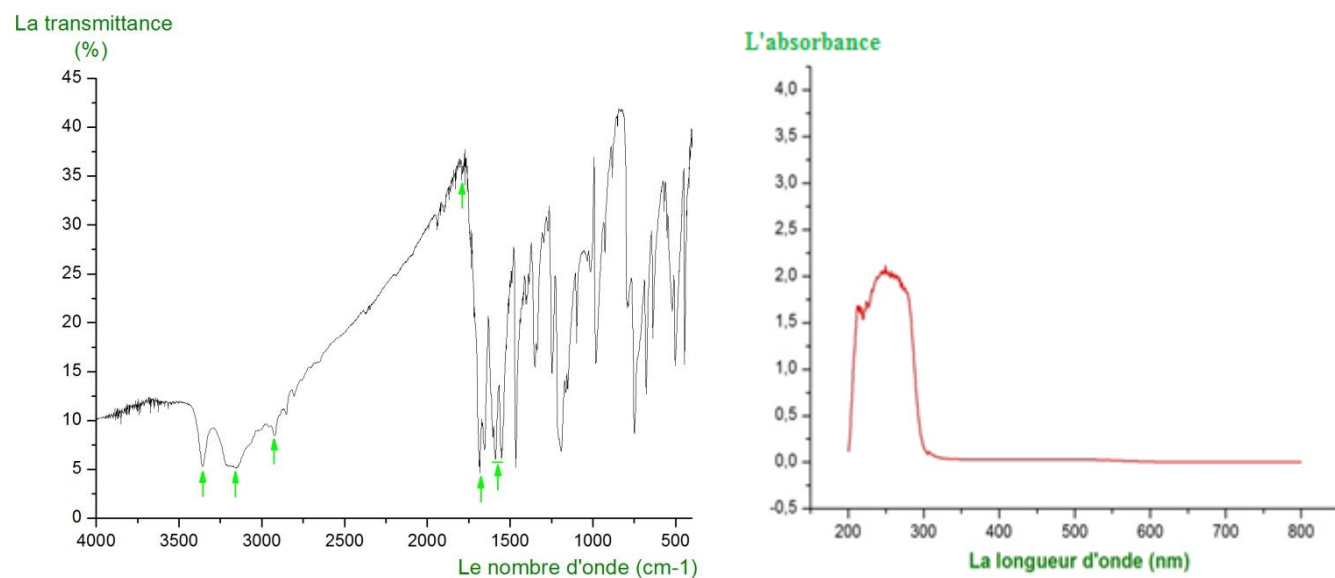
2-Le composé CTPA ($\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$)



3-Le composé CTPT ($\lambda_{\text{max}} = 284 \text{ nm}$)



4-Le composé CTIH ($\lambda_{\text{max}} = 249 \text{ nm}$)



IV. DEMONSTRATION DES EQUATIONS UTILISEES DANS LA LIBERATION

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

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

Avec :

PMAL $\rightarrow$ Pourcentage de la molécule active libérée.

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

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

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

V_d $\rightarrow$ Volume de dilution.

ϵ $\rightarrow$ Coefficient d'absorption.

V_p $\rightarrow$ Volume prélevé.

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

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

Démonstration de l'équation (1)

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

Et $m_t \rightarrow PMAL (\%)$

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

Démonstration de l'équation (2)

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

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

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

Donc $\Rightarrow m_t = \frac{D_o \times V_d}{\epsilon \times V_p} \times V_f \times M$

Résumé

Au cours de ce travail nous avons synthétisé des dérivées 4-thiazolidinones à partir de la condensation de KSCN, de l'acide chloro-acétique avec différentes amines afin d'étudier leur libération à travers un polymère qui est le PHBV.

Pour cela nous avons préparé des disques à différentes concentrations en mélangeant la molécule active CTA (X%), et le polymère PHBV (Y%). Les disques réalisés sont à différentes concentration comme suit :

[D1(20%MA + 80%PHBV), D2 (50%MA + 50%PHBV), D3 (80%MA + 20%PHBV)]

Les mêmes formulations ont été préparées pour une deuxième molécule active, le CTIH pour faire une étude comparative dans le même milieu.

L'étude cinétique a été suivie par UV-Visible, d'après les résultats obtenus nous constatons que :

La libération est plus importante pour les molécules actives dans les disques D₃ et D'₃ moyenne dans D₂, D'₂ et faible dans D₁, D'₁. Cette libération dépend de la solubilité des substances actives dans un solvant bien déterminé.

La libération ne répond à aucun ordre cinétique (0,1 et 2) mais elle présente une étape limite diffusionnelle de type Fickien.

خلاصة

في هذا العمل قمنا بإنتاج مشتقات جزيء (4-thiazolidinones) من عملية تكثيف KSCN و حمض (chloroacetic) مع أمينات مختلفة لاستعمالها فيما بعد كجزيئات نشطة و دراسة تحررها بواسطة بوليمر المسمى (PHBV) من أجل هذا قمنا بإعداد أقراص ذات تراكيز مختلفة و ذلك بخلط الجزيء النشط (CTA) بنسبة (X%) مع البوليمر (PHBV) بنسبة (Y%). الأقراص المنجزة ذات تراكيز مختلفة :

[D₁ يحوي 20% جزيء نشط + 80% من PHBV]. [D₂ يحوي 50% جزيء نشط + 50% من PHBV].

[D₃ يحوي 50% جزيء نشط + 50% من PHBV].

نفس التشكيلة أعدت من أجل جزيء نشط ثاني (CTIH)

من أجل القيام بدراسة المقارنة في نفس الوسط ، قمنا بمراقبة دراسة السرعة بواسطة تقنية UV-Visible ، من خلال النتائج نستنتج أن :

التحرر ذو أهمية كبيرة من أجل الجزيئات النشطة في القرص D₃ و D'₃ متوسط في القرص D₂ و D'₂ و ضعيف في القرص D₁ و D'₁ ، هذا التحرر يتعلق بدوائية الجزيئات النشطة في مذيب محدد جيدا.

التحرر لم يتوافق مع أي من النمط 1,0 أو 2 لكن يملك مرحلة حدية للانتشار من نوع Fickien