

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire du projet de fin d'étude

Master



Spécialité : CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE

Présenté par : MERABTI AHMED YACINE

CHAABNIA BILAL

**Synthèse et étude physicochimique d'une
série de complexes de molécule d'intérêt
thérapeutique à base d'agents complexants**

Sous la Direction de :

Dr FISLI H.

Juillet 2021

Remerciements

Avant tout, nous remercions DIEU le tout puissant pour la patience, la santé, la volonté et l'aide qu'il nous a donné durant toutes ces années d'étude et toutes les épreuves de la vie.

Ce travail à été réalisé au laboratoire pédagogique de chimie (L6-20) de l'Université 8 Mai 1945 Guelma sous la direction de ***M^{me} le Dr FISLI H.***

C'est un grand plaisir d'exprimer notre gratitude à notre encadreur ***M^{me} le Dr FISLI H.*** de nos avoir fait confiance, de nous avoir donné des encouragements et de bon conseils ; plus particulièrement nous vous remercions de votre patience, votre gentillesse et votre aide précieuse ; c'est grâce à vous que nous avons pu mener à terme ce travail.

Un grand merci à ***M^{me} ESSALHI L.*** pour son soutien effectif et surtout sa gentillesse durant l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions également ***M. le Dr CHELAGHMIA M.L., M. DRABLA T., M^{lle} CHIHEB N.*** pour leur aide. Nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance.

Nous exprimons aussi nos remerciements et notre profond respect aux membres de jury :

le président du jury ***M. le Pr BOUDJAHM A.G.,*** de nous faire l'honneur de présider ce jury .

À ***M. le Dr Zekri K.*** d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail.

Un remerciement spécial est adressé ***à tous nos collègues*** pour leur aide et leur soutien durant toute cette période du mémoire.

Un énorme merci à tous les amis et les collègues d'études sans exception et à toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Merci à tous .

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À mes parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Je les consacre aujourd'hui ma réussite, qui est l'aboutissement du soutien et des encouragements que vous m'avez apporté tout au long de mes études.

*À mes sœurs Selma, **Noussaiba**, **Ghoufran** et Rital pour leur soutien moral. Pour mon frère **Amdjad** pour leur soutien tout au long de la période d'étude.*

*À mon binôme **Billel** et sa famille.*

À tous mes professeurs de l'école primaire à l'université, merci pour chaque lettre que j'ai apprise sous vos mains.

*À mes chers amis **S. Ayoub**, **K. Aymen**, **K. Tayeb**, **I. Amir**, **Z. Bilal**, **M. Wail**, **B. Takie**, **K. Abdou**, **A. Salah**, **G. Amine**, **R. Fateh**, **H. Yaz**, **D. Nader**, **B. Aymen**, **T. Ishak**, **A. Yona Akrem**, **H. M. ELhadi**, **S. Rahim**, **Lada Walid Yahia** qui ont partagés tous les bons et les mauvais moments avec moi.*

*À **A. Guemriche**, Vous m'avez beaucoup encouragé tout le temps dans cette entreprise, merci pour votre fidélité et votre gentillesse.*

Ahmed Yacine



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de plusieurs années d'études à mes chers parents ;

*À ma vie ma mère **Halima** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À mon cher père **Khemissi** qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements que Dieu le garde.*

*À mes chers frères **Soufiane, Imad** et à mes chères sœurs **Soulef, Samira, Rachida** pour leurs encouragements permanents et sans oublier mes petits-neveux **Israa, Mouhamed, Takieddine** et **Neama** que j'adore beaucoup et que Dieu les garde.*

*À vous également mon ami et mon binôme **Ahmed Yacine**. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre accord de réaliser ce mémoire ensemble.*

*À mes amis : **Saleh, Lotfi, Bilal, Ayoub, Aymen, Etayb** qui m'ont donné beaucoup d'espoir, courage, et qui sont restés toujours serviables surtout aux moments difficiles tout au long de mon cursus universitaire.*

À tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à l'université.

*À Vous qui m'admirez tant **Nada**, soyez sûrs que ce travail est le résultat de votre confiance en moi, soyez-en remerciés.*

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

BILAL



Résumé

Abstract

ملخص

Résumé : La loratadine est un antihistaminique de synthèse de deuxième génération largement utilisé pour soulager les différentes manifestations de l'allergie. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique. Des recherches récentes ont montré que la complexation de molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique. D'autre part, la complexation avec les cyclodextrines (CDs) est l'une des approches les plus utilisées pour améliorer l'hydrosolubilité de plusieurs médicaments. Dans ce travail nous avons synthétisé et caractérisé trois types de complexes de la loratadine : 1) complexes d'inclusion de stœchiométrie 1:1 et 2:1 (hôte : invité) avec une CD modifiée, l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP-β-CD) ; 2) complexes de coordination de stœchiométrie 1:1 et 1:2 (Métal : Ligand) avec le zinc (Zn) et 3) complexes d'inclusion des complexes de coordination de stœchiométrie 1:1:1 et 2:1:2 (Ligand : Métal : CD). Ce type de complexes a été synthétisé pour la première fois dans le but d'avoir à la fois des produits plus efficaces, possédant une meilleure activité biologique suite à la présence d'un métal de transition et plus hydrosolubles suite à la complexation avec une CD. Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide par spectroscopie IR, spectrophotométrie UV-visible, point de fusion, CCM et couleur. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes étudiés.

Mots-clés: Complexes d'inclusion ; Complexes de coordination ; Complexes d'inclusion des complexes de coordination ; Hydrosolubilité ; Activité biologique ; Spectroscopie UV-visible ; Spectroscopie IR.

Abstract: Loratadine is a synthetic, second-generation antihistamine widely used to relieve the various manifestations of allergy. However, its low water solubility leads to a decrease in its biological activity. Recent research has shown that complexing biologically active molecules with transition metals dramatically increases their biological activity. On the other hand, complexation with cyclodextrins (CDs) is one of the most widely used approaches to improve the water solubility of several drugs. In this work we synthesized and characterized three types of loratadine complexes: 1) inclusion complexes of 1: 1 and 2: 1 stoichiometry (host: guest) with a modified CD, hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD); 2) 1: 1 and 1: 2 stoichiometric coordination complexes (Metal: Ligand) with zinc (Zn) and 3) inclusion complexes of 1: 1: 1 and 2: 1: 2 stoichiometric coordination complexes (Ligand: Metal: CD). This type of complex was synthesized for the first time in order to have both more effective products, having better biological activity due to the presence of a transition metal and more water-soluble following complexation with a CD. The synthesized complexes were characterized in the solid state by IR spectroscopy, UV-visible spectrophotometry, melting point, TLC and color. Each of these characterizations brought several elements supporting the thesis of the formation of the different complexes studied.

Keywords: Inclusion complexes; Coordination complexes; Inclusion complexes of coordination complexes; Water solubility; Biological activity; UV-visible spectroscopy; IR spectroscopy.

ملخص

لوراتادين هو الجيل الثاني من مضادات الهيستامين المستخدمة على نطاق واسع للتخفيف من مختلف مظاهر تفاعلات الحساسية. ومع ذلك، فإن انخفاض قابليته للذوبان في الماء يؤدي إلى انخفاض في نشاطه البيولوجي. أظهرت الأبحاث الحديثة أن تركيب الجزيئات النشطة بيولوجياً مع المعادن الانتقالية يزيد بشكل كبير من نشاطها البيولوجي. من ناحية أخرى، يعد التعقيد باستخدام السيكلودكسترين (CD) أحد الأساليب الأكثر استخداماً لتحسين قابلية العديد من الأدوية للذوبان في الماء، وفي هذا العمل قمنا بتصنيع وتمييز ثلاثة أنواع من مركبات لوراتادين :

- 1- مركبات 1 : 1 و 2 : 1 (مضيف: ضيف) مع CD معدل
- 2- مركبات 1 : 1 و 2 : 1 (المعدن: يجند) مع الزنك (Zn).
- 3- مركبات تتألف من مركبات التنسيق المتكافئة 1 : 1 و 2 : 1 و 2 : 1 (يجند: معدن: CD). تم تصنيع هذا النوع من المركبات لأول مرة من أجل الحصول على أكثر المنتجات فعالية، مع أفضل نشاط بيولوجي بسبب وجود معدن انتقالي وأكثر قابلية للذوبان في الماء بعد التركيب باستخدام CD. تتميز المركبات المحضرة في الحالة الصلبة بطيف الأشعة فوق البنفسجية، وقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية-المرئية، ونقطة الانصهار، و CCM واللون، وكل من هذه الخصائص قدمت عدة عناصر تدعم أطروحة تكوين المركبات المختلفة التي تمت دراستها.

الكلمات المفتاحية: مجمعات التضمين. مجمعات التنسيق مجمعات التضمين لمجمعات التنسيق؛ الذوبان في الماء النشاط البيولوجي؛ التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية؛ مطيافية الأشعة تحت الحمراء.



SOMMAIRE

SOMMAIRE

TABLE DE MATIERE.....	i
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEUX.....	x
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	2
RÉFÉRENCES.....	5

Chapitre 1: ALLERGIE

1.1. INTRODUCTION ..	7
1.2. DÉFINITION DE L'ALLERGIE.....	7
1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ALLERGIE	7
1.3.1. Dans le monde.....	7
1.3.2. Dans l'Algérie.....	8
1.4. MÉCANISME DE LA RÉACTION ALLERGIQUE.....	8
1.5. FACTEURS DE RISQUEDES MALADIES ALLERGIQUES.....	9
1.6. DIFFÉRENTS TYPES DE L'ALLERGIE.....	9
1.6.1. Allergie Alimentaire.....	9
1.6.1.1. Données épidémiologiques – Prévalence.....	9
1.6.1.2. Symptômes de l'allergie alimentaire.....	9
1.6.1.3. Diagnostic.....	10
1.6.1.4. Principaux aliments allergènes.....	10
1.6.2. Allergies respiratoires.....	10
1.6.2.1. Rhinite allergique.....	10
a- Données épidémiologiques-Prévalence.....	10
b- Symptômes de la rhinite allergique.....	10
c-Diagnostic.....	11
d- Principales causes de la rhinite allergique.....	11
1.6.2.2. Asthme.....	11
a- Données épidémiologiques-Prévalence.....	11
b- Symptômes de l'asthme allergique.....	12
c- Principales causes de l'asthme allergique.....	12
1.6.3. Conjonctivite allergique.....	12

1.6.3.1. <i>Symptômes</i>	13
1.6.3.2. <i>Diagnostic</i>	13
1.6.3.3. <i>Traitement</i>	13
1.6.4. Dermatite atopique	13
1.6.4.1. <i>Données épidémiologiques-Prévalence</i>	13
1.7. RÉFÉRENCES	14

Chapitre 2 : ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

2.1. INTRODUCTION	17
2.2. HISTAMINE	18
2.2.1 <i>Découverte</i>	18
2.2.2 <i>Structure et synthèse</i>	18
2.3. C'EST QUOI UN MÉDICAMENT ANTIHISTAMINIQUE ?	18
2.3.1. <i>Historique</i>	19
2.3.2. <i>Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques</i>	20
2.4. DIFFÉRENTS TYPES D'ANTIHISTAMINIQUES	21
2.4.1. <i>Antihistaminiques de première génération</i>	21
2.4.1.1. <i>Structure et sous-groupese</i>	21
2.4.2. <i>Antihistaminiques de deuxième génération</i>	24
2.4.2.1. <i>Structure et sous-groupese</i>	24
2.4.3. <i>Caractéristiques des antihistaminiques de la nouvelle génération</i>	25
2.5. RÉFÉRENCES	27

Chapitre 3 : CYCLODEXTRINES ET COMPLEXES D'INCLUSION

3.1. INTRODUCTION	30
3.2. CYCLODEXTRINES	30
3.2.1. <i>Historique</i>	30
3.2.2. <i>Structure</i>	31
3.2.3. <i>Caractéristiques physicochimiques</i>	32
3.2.4. <i>β-cyclodextrine</i>	32
3.2.5. <i>Cyclodextrines modifiées</i>	32
3.2.6. <i>Toxicité</i>	33
3.3. COMPLEXES D'INCLUSION	33
3.3.1. <i>Généralités sur la complexation</i>	33
3.3.2. <i>Forces régissant la complexation</i>	34
3.3.3. <i>Conséquences de la complexation</i>	34
3.3.4. <i>Domaines d'applications</i>	34

3.3.5. Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion	35
3.3.5.1. Spectrophotométrie UV-visible	35
3.3.5.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	35
3.3.5.3. Spectroscopie infrarouge (IR)	36
3.3.5.4. Diffraction des rayons X (DRX)	36
3.3.6. Étude des complexes d'inclusion.....	36
3.3.6.1. Constante d'association	36
3.3.6.2. Stœchiométrie	36
3.3.7. Exemples de complexes d'inclusion	37
3.4. RÉFÉRENCES	39

Chapitre 4: COMPLEXES DE COORDINATION

4.1. INTRODUCTION.....	42
4.2. DÉFINITION DES COMPLEXES.....	42
4.2.1. Formule générale des complexes.....	43
4.2.2. Classification des complexes.....	43
4.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION.....	43
4.3.1. Propriétés des métaux de transition	44
4.3.2. Propriétés du métal de transition étudié dans ce travail : le zinc	44
4.4. LIGANDS.....	45
4.4.1. Définition.....	45
4.4.2. Classification des ligands	45
4.5. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	49
4.6. INTÉRÊT ET APPLICATION DES COMPLEXES	49
4.7. RÉFÉRENCES	51

Chapitre 5 : PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

5.1. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION.....	54
5.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF.....	54
5.2.1. Extraction et décantation	54
5.2.2. Lavage.....	56
5.2.3. Séchage	56
5.2.4. Filtration.....	57
5.2.5. Évaporation.....	57
5.2.6. Chromatographie sur couche mince	57
5.2.7. Point de fusion	58

5.3. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	60
5.3.1. Synthèse des complexes	60
5.3.1.1. <i>Synthèse des complexes HP-β-CD-LOR</i>	60
5.3.1.2. <i>Synthèse des complexes Zn- LOR</i>	61
5.3.1.3. <i>Synthèse des complexes LOR-Zn-HP-β-CD</i>	62
5.3.2. Caractérisation des complexes	62
5.3.2.1. <i>Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)</i>	63
5.3.2.2. <i>Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible</i>	64
5.4. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITÉ	64
5.5. RÉFÉRENCES	66
Chapitre 6 : EXTRACTION DE L'ANTIHISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE LORATADINE ET SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE SES COMPLEXES	
6.1. INTRODUCTION	68
6.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF	68
6.3. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	71
6.3.1. Complexes d'inclusion de la LOR avec l'HP-β-CD (CD-LOR)	72
6.3.2. Complexes de coordination de la LOR avec le zinc (Zn-LOR)	75
6.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination LOR-Zn-HP-β-CD	79
6.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITÉ	82
6.5. RÉFÉRENCES	84
CONCLUSION	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDs	Cyclodextrines
C1	Complexe LOR-Zn-CD de stœchiométrie 1:1:1 préparé par co-précipitation
C2 précipitation	Complexe LOR ₂ -Zn-CD ₂ de stœchiométrie 2:1:2 préparé par co-
C1'	Complexe LOR-Zn-CD de stœchiométrie 1:1:1 préparé par pétrissage
C2'	Complexe LOR ₂ -Zn- CD ₂ de stœchiométrie 2:1:2 préparé par pétrissage
DRX	Diffraction des Rayons X
H1	Récepteur Histamine 1
HP-β-CD	dérivé hydroxypropylé de β-CD
HP- γ-CD	dérivé hydroxypropylé de γ-CD
IgE	Immunoglobulines E
IR	Spectroscopie infrarouge
K_D	Constante de Dissociation
KS	Constante de Stabilité
LOR	Loratadine
M-β-CD	Maltosyl-β-CD
NaCl	Chlorure de sodium
Na₂SO₄	Sulfate de sodium anhydre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Pf	Point de fusion
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RM-β-CD	β-CD méthylés
SBE-β-CD	Sulfobutyléther-β-CD

SNC	Système Nerveux Central
Tirlor®	médicament commercialisé loratadine
UV-vis	Ultraviolet visible
X	molécule invitée
Zn	Zinc
ZnCl₂	Chlorure de zinc
α-, β- et γ-CD	Alfa, béta et gamma cyclodextrine

LISTE DES FIGURES


Figure 1.1: Nombre d'asthmatiques par pays en pourcentage de la population	12
Figure 2.1: Transformation de l'histidine en histamine.....	18
Figure 2.2: Antergan.....	20
Figure 2.3: Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques H1	20
Figure 2.4 Structure générale des éthylènediamines et exemple de médicament : Antazoline.....	21
Figure 2.5: Structure générale des éthanolamines et exemple de médicament : Doxylamine.....	22
Figure 2.6: Structure générale des alkylamines et exemple de médicament : Phéniramine.....	22
Figure 2.7: Structure générale de la phénothiazine et exemple de médicament : Prométhazine.....	23
Figure 2.8: Structure générale de la pipérazine et exemple de médicament : cyclizine.....	23
Figure 2.9: Structure générale de la pipéridine et exemple de médicament : Azatadine.....	23
Figure 2.10: Structure de la loratadine.....	24
Figure 2.11: Structure de la Cetirizine.....	25
Figure 2.12: Structure de l'Acrivastine.....	25
Figure 3.1: Numération et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α - 1,4.....	31
Figure 3.2: Structure de l' α -, β - et γ -cyclodextrines.....	31
Figure 3.3: Représentation schématique de quelques types de stœchiométries des complexes d'inclusion.....	37
Figure 3. 4: Formation du complexe d'inclusion entre la CD et une molécule invitée (acide salicylique).....	38
Figure 4.1: Exemples de complexes métalliques.....	43
Figure 4.2: Tableau périodique des éléments.....	44
Figure 4.3 : Exemples de ligands monodentés.....	45
Figure 4.4 : Exemples de ligands bidentés.....	46
Figure 4.5 : Exemple de ligand tridenté : la Terpyridine.....	46

Figure 4.6: Exemple de ligand tétradenté.....	46
Figure 4.7: Exemple de ligand pentadenté.....	47
Figure 4.8 : Exemple de ligand hexadenté : l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique)..	47
Figure 4.9 : Exemple de ligand chélatant.....	48
Figure 4.10 : Exemple de ligand pontant : di- μ -hydroxotétraaquofer (III).....	48
Figure 4.11: Complexes avec ligand ambidenté.....	48
Figure 4.12 : Exemple de ligands macrocycle (Éther couronne et Porphyrine).....	49
Figure 5.1 : Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter.....	55
Figure 5.2 : Schéma de la filtration.....	57
Figure 5.3 : Étapes de la préparation d'une plaque CCM.....	58
Figure 5.4 : Point de fusion M-560 BUCHI (Appareil utilisé pour la mesure du point de fusion).....	59
Figure 5.5 : Étapes de l'extraction de la loratadine (LOR).....	60
Figure 5.6 : Synthèse du complexe HP- β -CD-LOR par co-précipitation.....	61
Figure 5.7 : Synthèse du complexe Zn-LOR ₂	61
Figure 5.8 : Synthèse du complexe LOR-Zn-HP- β -CD par co-précipitation et pétrissage....	62
Figure 5.9 : Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques.....	63
Figure 5.10 : Spectromètre IR ThermoscientificNICOLETiS10.....	64
Figure 5.11 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu modelUV180..	64
Figure 6.1 : Structure chimique de la loratadine (LOR).....	68
Figure 6.2 : Principe actif isolé (loratadine) après extraction.....	69
Figure 6.3 : Plaque CCM de la loratadine.....	69
Figure 6.4 : Point de fusion de laLOR.....	70
Figure 6.5 : Spectre IR de laLOR.....	70
Figure 6.6 : Spectres IR de la LOR et des complexes CD-LOR aux stœchiométries 1:1 et 2:1.....	73
Figure 6.7 : Spectres d'absorption de la LOR et des complexes CD-LOR aux stœchiométries 1:1 et 2:1.....	75

Figure 6.8 : Complexes Zn-LOR et ZnLOR ₂	76
Figure 6.9 : Plaque CCM des complexes Zn-LOR et Zn-LOR ₂ sous lampeUV.....	76
Figure 6.10 : Spectres IR de la LOR et de ses complexes Zn:LOR aux stœchiométries 1:1 et 1:2.....	77
Figure 6.11 : Spectres d'absorption de la LOR et de ses complexes Zn:LOR aux stœchiométries 1:1 et 1:2.....	78
Figure 6.12 : Spectres IR de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2 préparés par co-précipitation.....	80
Figure 6.13 : Spectres IR de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2 préparés par pétrissage.....	80
Figure 6.14 : Spectres d'absorption de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Classification des réactions d'hypersensibilités.	08
Tableau 3.1 : Caractéristiques physico-chimiques de l' α -, β - et γ -cyclodextrines.	32
Tableau 6.1 : Propriétés physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature).....	71
Tableau 6.2 : Propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes d'inclusion.....	75
Tableau 6.3 : Propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes de coordination.....	78
Tableau 6.4 : Propriétés physicochimiques de la LOR et des complexes potentiels LOR-Zn-CD (1:1:1 et 2:1:2).....	82
Tableau 6.5 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité de la LOR et de ses complexes.....	83



INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La prévalence des maladies allergiques dans le monde augmente considérablement dans les pays développés comme dans les pays en développement.

Ces maladies comprennent l'asthme, rhinite, anaphylaxie, allergie aux médicaments, aux aliments et aux insectes, eczéma, urticaire et l'œdème de Quincke. Cette augmentation est particulièrement problématique chez les enfants, qui supportent le plus lourd fardeau de la tendance à la hausse qui s'est produite au cours des deux dernières décennies [1].

Un antihistaminique est un médicament qui est souvent utilisé pour traiter une allergie. Les antihistaminiques ne permettent pas de guérir une allergie, mais soulagent les symptômes de celle-ci.

Les antihistaminiques vont modifier une voie chimique permettant la synthèse d'histamine. L'histamine est une substance chimique qui permet de protéger les cellules contre une infection. Lorsqu'une réaction allergique se déclenche, les cellules produisent trop d'histamine en présence d'une substance inoffensive comme le pollen. Un antihistaminique va donc bloquer la synthèse d'histamine, pour que les symptômes n'apparaissent pas.

Les médicaments antihistaminiques sont classés en trois groupes : les antihistaminiques de première génération, qui provoquent une somnolence chez la plupart des gens, et les antihistaminiques de deuxième et troisième génération ; ils sont moins susceptibles de causer une somnolence. Les plus connus sont la loratadine et la cétirizine. Ce sont ces antihistaminiques qui sont généralement prescrits et recommandés par les médecins [2].

Cependant, les antihistaminiques de synthèse sont des molécules peu hydrosolubles. La faible hydrosolubilité peut provoquer une faible biodisponibilité ou donner lieu à des fluctuations de la fraction absorbée qui ne peut pas être compensée par une perméabilité élevée dans beaucoup de cas. Par ailleurs, la faible hydrosolubilité peut être associée à des problèmes de stabilité et à des difficultés d'élaborer une formulation acceptable [3].

L'amélioration de la biodisponibilité orale des médicaments peu hydrosolubles demeure l'un des aspects les plus difficiles du développement de formulations médicamenteuses.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour améliorer la vitesse de dissolution de médicaments faiblement solubles dans l'eau, parmi lesquelles la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines (CDs) est largement utilisée [4].

Les CDs apparaissent donc comme d'excellents candidats pour optimiser l'action des médicaments, en particulier pour ceux très peu solubles dans l'eau.

D'autre part, il a été démontré par plusieurs recherches que pour les molécules biologiquement actives l'activité biologique augmente et la toxicité diminue suite à la formation de complexes de coordination avec les métaux de transition [5].

Suite à l'intérêt thérapeutique de la loratadine, antihistaminique commercialisé largement utilisé dans la prise en charge de l'allergie, et son hydrosolubilité limitée et aux complexes de coordination doués d'activité biologique améliorée, et aux complexes d'inclusion qui confèrent une hydrosolubilité améliorée, nous avons étudié les complexes d'inclusion entre la loratadine et la CD modifiée hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD), afin d'améliorer son hydrosolubilité, d'une part, et les complexes de coordination entre la loratadine et le Zn pour améliorer son activité biologique d'autre part. Les complexes de coordination ont à leur tour été complexés par l'HP- β -CD dans le but d'avoir des produits plus efficaces et plus hydrosolubles. D'après notre recherche bibliographique, c'est la première fois que ce genre de complexes a été étudié.

Ainsi, dans le cadre de l'amélioration des propriétés physicochimiques de médicaments antihistaminiques, nous envisageons la préparation de nouvelles formulations à base de CDs et de métaux de transition selon le plan de travail suivant:

- 1- l'extraction et la caractérisation de l'antihistaminique de synthèse commercialisé loratadine;
- 2- la synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes d'inclusion avec la CD modifiée hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD);
- 3- la synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes de coordination avec le zinc (Zn);
- 4- la synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes de coordination dans l'HP- β -CD;
- 5- et enfin, l'évaluation de l'hydrosolubilité des formulations préparées.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, ce mémoire sera divisé en trois grandes parties.

- La première partie va consister en une mise au point bibliographique, en quatre chapitres, qui exposent de manière non exhaustive des généralités sur l'allergie, les antihistaminiques de synthèse, les CDs et leurs complexes d'inclusion et finalement les complexes de coordination, respectivement.

- La deuxième partie rendra compte des protocoles expérimentaux que nous avons menés concernant les axes détaillés dans la partie suivante.

- Enfin, dans la dernière partie, seront exposés les travaux réalisés et la discussion des résultats obtenus, avec la description de l'extraction de l'antihistaminique de synthèse étudié et la synthèse de ses différents complexes. La caractérisation des différents produits par plusieurs techniques sera présentée en plus des résultats et la discussion de l'étude de la mesure de l'hydrosolubilité.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

RÉFÉRENCES

[1]-A.Sara, Mr T.Hakim, mémoire, l'allergie due aux certains types de pollen dans la région D'Ain-Defla (2016-2017).

[2]-Article, Qu'est-Ce Qu'un Antihistaminique ?, disponible sur : <<http://conseils-sante.pharmashopi.com/antihistaminique-traitement-allergie/>>, (Consulté le : 26/06/2021).

[3]-Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeny P.J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* 23: 3-25 (1997).

[4]- J. Szejtli, *Med. Res. Rev.*, 1994, 14(3), 353-386.

[5]- H. Singel, (Ed.), Dekker: *Metal Ions in Biological Systems Vol-14* (1982).



CHAPITRE 1
ALLERGIE

Chapitre 1

ALLERGIE

1.1. Introduction

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, la prévalence des maladies allergiques a montré une tendance continue à la hausse de sorte que l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique et les allergies alimentaires sont actuellement des maladies chroniques courantes [1].

Les allergies sont le fruit d'une réaction exagérée et inadaptée de l'organisme vis à vis de l'environnement. Elles sont devenues progressivement des pathologies de développements.

"L'épidémie" allergique n'est pourtant pas une fatalité et elle devrait pouvoir être enrayerée avec un peu de bon sens.

Aussi, ce sont des maladies chroniques évoluant par poussée le plus souvent, et guérissent dans des délais variables, qui se comptent en général en années (>90%). Elles peuvent persister toute la vie, voir être fatales [2].

1.2. DÉFINITION DE L'ALLERGIE

L'allergie est une réaction spécifique anormalement forte vis-à-vis d'une substance étrangère à l'organisme, c'est à dire un antigène qui devient alors un allergène [3]. Elle intervient chez des individus prédisposés génétiquement dans des conditions d'exposition particulières. Ils sont appelés « individus atopiques » [4].

1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ALLERGIE

1.3.1. Dans le monde

Ce mal en augmentation exponentielle sur toute la planète est en passe de compter parmi les pathologies du siècle.

L'OMS classe les allergies au 4^{ème} rang des maladies chroniques dans le monde. Plus inquiétant encore, l'organisation estime que d'ici à 2050 une personne sur deux sera allergique [5].

Aujourd'hui, les allergies sont très répandues, avec une dermatite atopique estimée à 15-20%, l'asthme 7-10%, et la rhinite allergique et la conjonctivite allergique à 15-20%. Les allergies alimentaires varient entre 2% chez les adultes et 5% chez les enfants [6].

1.3.2. Dans l'Algérie

Des études montrent que 3,2 à 6,5% des Algériens sont atteints d'asthme, dont près de 50% d'origine allergique. 25 à 30% souffrent de rhinite, dont 35 à 40% d'origine allergique [7].

1.4. MÉCANISME DE LA RÉACTION ALLERGIQUE

Le premier contact avec l'allergène s'appelle la sensibilisation. Le second contact avec l'allergène, ou un autre allergène ayant une structure moléculaire proche de celui qui est responsable de la sensibilisation, entraîne une réaction qui s'accompagne de manifestations cliniques.

La réaction allergique est composée de deux phases. Une phase précoce, médiée par les IgE, débute 10 minutes après le contact entre l'organisme et l'allergène. Elle atteint son pic en 30 minutes et se résorbe en 1 à 3 heures. La phase tardive est une réaction à médiation cellulaire. Elle atteint son maximum en 6 à 12 heures et s'estompe généralement après 24 heures [8].

Tableau 1.1: Classification des réactions d'hypersensibilités.

Type	Dénomination	Réactions cliniques
I	Hypersensibilité immédiate	- Choc anaphylactique - Bronchospasme - Rhinite, Asthme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	-Cytopénies médicamenteuses - Anémie hémolytique
III	Hypersensibilité par complexes immuns	- Fièvres - Pneumopathies - Urticaire - Vasculites - Maladies sériques
IV	Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire	- Eczémas de contact. - Dermatite atopique - Exanthèmes

Ces réponses sont influencées par de nombreux facteurs dont la susceptibilité génétique, la voie d'exposition, la dose d'allergène et, dans certain cas, les caractéristiques structurales de l'allergène [9].

Les différents modes de réponses d'hypersensibilité de l'organisme ont été catégorisés (Tableau 1.1). Cette classification distingue quatre types de réactions d'hypersensibilité classés en fonction de la chronologie des réactions et de leurs mécanismes physiologiques.

1.5. FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES ALLERGIQUES

- 1/-Le potentiel de la génétique dans les maladies allergiques.
- 2/- Les allergènes comme facteurs de risque de maladies allergiques.
- 3/-Facteurs de risque environnementaux : Pollution intérieure et extérieure.
- 4/- Facteurs socio-économiques et justice environnementale.
- 5/-Changement climatique, migration et allergie [10].

1.6. DIFFÉRENTS TYPES DE L'ALLERGIE

1.6.1. Alimentaire

Une allergie alimentaire est une réaction pathologique du système immunitaire qui est déclenchée par l'ingestion d'un antigène protéine-protéine. De très petites quantités d'allergènes alimentaires peuvent provoquer des symptômes gastro-intestinaux, cutanés ou respiratoires [11].

1.6.1.1. Données épidémiologiques – Prévalence

L'allergie alimentaire est une maladie croissante dont 3 à 10% de la population en souffrent, avec une dispersion généralisée des données de prévalence allant de 1 à 10%. L'organisation mondiale des allergies (WAO) estime qu'une allergie alimentaire peut affecter entre 240 et 550 millions de personnes de la population totale du monde [10].

1.6.1.2. Symptômes de l'allergie alimentaire

Les signes d'allergie apparaissent habituellement dans les minutes suivant l'absorption de l'aliment (et jusqu'à 2 heures après).

La plupart du temps, les symptômes se présentent sous la forme de :

- Symptômes cutanés : des démangeaisons, des éruptions cutanées, des rougeurs, un gonflement des lèvres, du visage et des membres.
- Symptômes respiratoires : une respiration sifflante, une sensation de gonflement de la gorge, une difficulté à respirer, une sensation d'étouffement.

- Symptômes digestifs : des crampes abdominales, de la diarrhée, des coliques, des nausées et des vomissements.
- Symptômes cardiovasculaires : une pâleur, un pouls faible, des étourdissements, une perte de conscience [12].

1.6.1.3. Diagnostic

Le médecin pose au patient allergique plusieurs questions, dont les plus importantes sont: questions sur l'apparition des symptômes, le contenu des repas, des collations, etc.

Et à la fin, il complète son diagnostic avec l'un des tests suivants: Tests cutanés, Tests sanguins, Test de provocation [12].

1.6.1.4. Principaux aliments allergènes

Les arachides (cacahuètes); les fruits à écales (amandes, noix du Brésil, noix de cajou, noisettes ou avelines, noix de macadamia, pacanes, pignons, pistaches, noix); le lait de vache, les œufs, les poissons, les fruits de mer (surtout le crabe, le homard et les crevettes), le soya, le blé (et variétés parentes de céréales : kamut, épeautre, triticale), les graines de sésame[12].

1.6.2. Allergies respiratoires

1.6.2.1. Rhinite allergique

La rhinite allergique correspond à l'ensemble des manifestations nasales provoquées par l'inflammation IgE-dépendante de la muqueuse nasale suite à l'exposition à divers pneumallergènes. Les mécanismes immunologiques à l'origine de la rhinite allergique font intervenir deux phases : une phase de sensibilisation et une phase clinique [13].

a- Données épidémiologiques-Prévalence

Des études indiquent que les taux de prévalence augmentent dans le monde. La maladie touche actuellement entre 10% et 30% de la population [10].

b- Symptômes de la rhinite allergique

Les patients allergiques et les patients enrhumés présentent presque les mêmes symptômes, mais l'allergie n'est pas causée par des virus. Lorsque les personnes atteintes de rhinite allergique présentent l'un des symptômes suivants :

- démangeaisons au nez, aux yeux, au palais ou à la gorge.
- écoulement nasal.
- éternuements en rafales.

- obstruction nasale plus ou moins importante.
- rougeurs aux yeux.
- Larmolement [14].

c- Diagnostic

Les tests d'allergie effectués par un allergologue identifieront le plus précisément la source des symptômes d'allergie [14].

d- Principales causes de la rhinite allergique

La rhinite allergique est la manifestation la plus fréquente et la plus persistante des allergies respiratoires. Elle est due à des allergènes présents en permanence dans un milieu de vie particulier, tels que : acariens, pollens et chats. Leur gestion comprend des mesures d'évitement, un traitement médicamenteux et une désensibilisation [14].

1.6.2.2. Asthme

L'asthme est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires, associé à des changements structurels variables, qui affecte les enfants et les adultes de tous âges. Il est associé à une hyperréactivité des voies aériennes et à une obstruction des voies aériennes qui sont souvent réversibles soit spontanément, soit avec un traitement [10].

a- Données épidémiologiques-Prévalence

L'asthme touche plus de 300 millions d'individus dans le monde. C'est un problème de santé publique majeur qui concerne toutes les classes d'âge, avec une prévalence croissante dans de nombreux pays. L'OMS estime qu'en 2025, avec les tendances actuelles, plus de 400 millions de personnes seront asthmatiques [10,15].

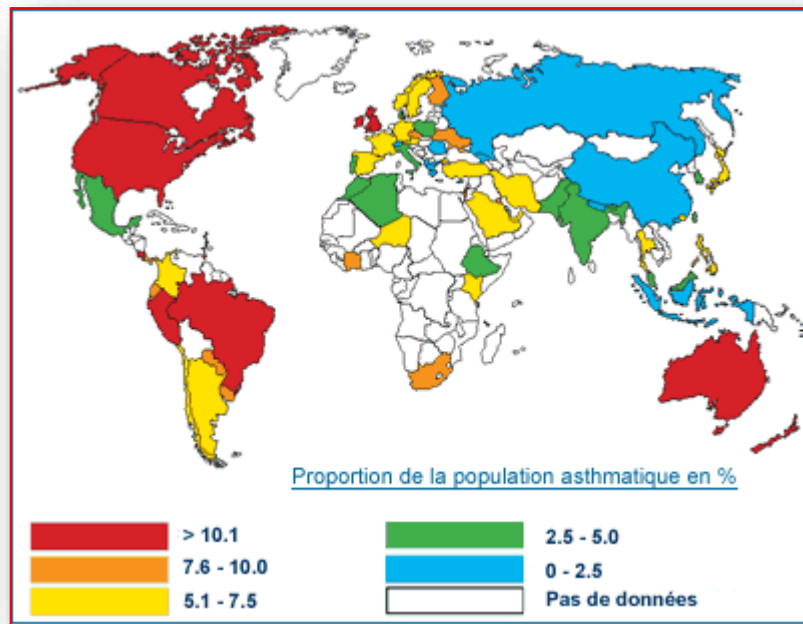


Figure 1.1 : Nombre d'asthmatiques par pays en pourcentage de la population [16].

b- Symptômes de l'asthme allergique

- Une difficulté à respirer ou un essoufflement (dyspnée).
- Une respiration sifflante.
- Une sensation de serrement, d'oppression thoracique.
- Une toux sèche [17].

c- Principales causes de l'asthme allergique

- Infections telles que le rhume ou la grippe.
- Fumée de cigarette et autres irritants tels que la pollution de l'air, l'air froid et les émanations chimiques.
- Les allergènes tels que les « pellicules » (ou squames) d'animaux domestiques, les acariens de la poussière, le pollen et les moisissures.
- Certains médicaments [18].

1.6.3. Conjonctivite allergique

Sur le même modèle que la rhinite allergique, la conjonctivite allergique est classée en saisonnière/perannuelle, ou intermittente/persistante. On distingue également conjonctivite allergique légère, et modérée à sévère. Les principales manifestations de la conjonctivite allergique comprennent : prurit intense souvent à point de départ caronculaire, larmolements,

hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral et parfois chémosis. L'atteinte oculaire est souvent bilatérale [19].

1.6.3.1. Symptômes

Dans les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles, on observe un larmoiement important. Parfois, l'écoulement est filandreux. L'acuité visuelle est rarement altérée. De nombreuses personnes présentent une rhinorrhée avec démangeaisons [20].

1.6.3.2. Diagnostic

Examen des symptômes et de l'aspect de l'œil par un médecin. L'examineur pose le diagnostic de conjonctivite allergique devant l'aspect ophtalmologique et les symptômes typiques. Des examens sont rarement nécessaires ou utiles [20].

1.6.3.3. Traitement

Le traitement de la conjonctivite allergique inclut les collyres anti-allergiques. L'utilisation de substituts lacrymaux frais et de compresses froides ainsi que l'évitement des allergènes connus peuvent permettre de réduire les symptômes [20].

1.6.4. Dermatite atopique

Également appelée eczéma atopique, c'est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Elle se développe préférentiellement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister et apparaître occasionnellement chez l'adolescent et l'adulte. Elle se caractérise par une peau sèche accompagnée de lésions ressemblant à de l'eczéma (rougeurs et démangeaisons, cloques, suintements et croûtes) qui se développent par poussées [21].

1.6.4.1. Données épidémiologiques-Prévalence

Avec une prévalence globale de 2 à 5%, la dermatite atopique est l'une des dermatoses les plus fréquentes dans le monde. Chez les enfants la prévalence atteint 10% et fait de la dermatite atopique la dermatose la plus fréquente chez la population infantile. L'American Academy of Dermatology (AAD) estime quant à elle que 10 à 20% des enfants, et 1 à 3% des adultes sont atteints de dermatite atopique dans le monde [22].

Il existe plusieurs stratégies médicamenteuses pour prendre en charge les différents types d'allergie. Le chapitre 2 suivant reprendra les différentes classes médicamenteuses utilisées.

1.7. RÉFÉRENCES

- [1]-L. Fatima-Zahra, Mémoire de Progression des maladies allergiques, Impact du mode de vie et de l'environnement, prise en charge et rôle du pharmacien.
- [2]-C.Djahida, N.Zohra, S.Wahiba, les allergies respiratoires aux poussières et phanères d'animaux, (Cas de la région de Touggourt), (2006/2007), (page 01).
- [3]-A.Sara, Mr. T. Hakim, mémoire, l'allergie due aux certains types de pollen dans la région D'Ain-Defla 2016-2017.
- [4]-site web, <<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00567120>>, Publie le 18 Fev 2011, (consulté le : 21/05/2021).
- [5]-Martine Betti-Cusso, Allergies: le mal du siècle, journal le figaro, Publié le 21/03/2014 à 12:24.
- [6]-site web, <<https://www.inserm.fr/information-en-sante>>, (consulté le : 21/05/2021).
- [7]-Djamila Kourta, Article, journal : EL watan, Forte pollution et nouveaux modes de vie : plus de 4 millions d'Algériens touchés par les allergies, 14/05/2013.
- [8]-R. Valenta, Article: Valenta2002TheFO, The future of antigen-specific immunotherapy of allergy, (2002).
- [9]-Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., & Zuberbier, T. (2006), Journal of Allergy and Clinical Immunology, Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus, 118(1), (p152-p169).
- [10]-R.F.Lockey, S.T. Holgate, G.w. Canonica, R. Pawankar, World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy, Copyright 2011 World Allergy Organization.
- [11]-Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC, Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2016, doi: 10.1038/nri.2016.111, (2016/10/31), (Consulté le : 6/06/2021).
- [12]-Site web: Allergie alimentaire : tout savoir des allergies alimentaires, PasseportSanté, Dossiers maladies disponible sur < <https://www.passeportsante.net/>> (consulté le : 06/06/2021).
- [13]-J.J.Braun, P.Devillier, B.Wallaert4, F.Rancé, R.Jankowski, J. L.Acquaviva, G.Beley, P.Demoly, recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique, (épidémiologieetphysiopathologieexclues), (2010).

[14]-Site web, Article, rhinite allergique : saisonnière ou apériodique?, Disponible sur: < <https://www.uniprix.com/fr>>, (consulté le : 07/06/2021).

[15]-Louis-Philippe Boulet, MD Helen Reddel, MBBS PhD J. Mark FitzGerald, MD, guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme, Révisé en 2016, © Global Initiative for Asthma.

[16]-Site web: < https://les-maladies-respiratoires.webnode.fr/_files/200000087-0b68d0f52b/asthme_chiffres_monde.gif>, (consulté le : 07/06/2021).

[17]-PasseportSanté, Dossiers maladies, L'asthme, Disponible sur : < <https://www.passeportsante.net>>, (consulté le : 07/06/2021).

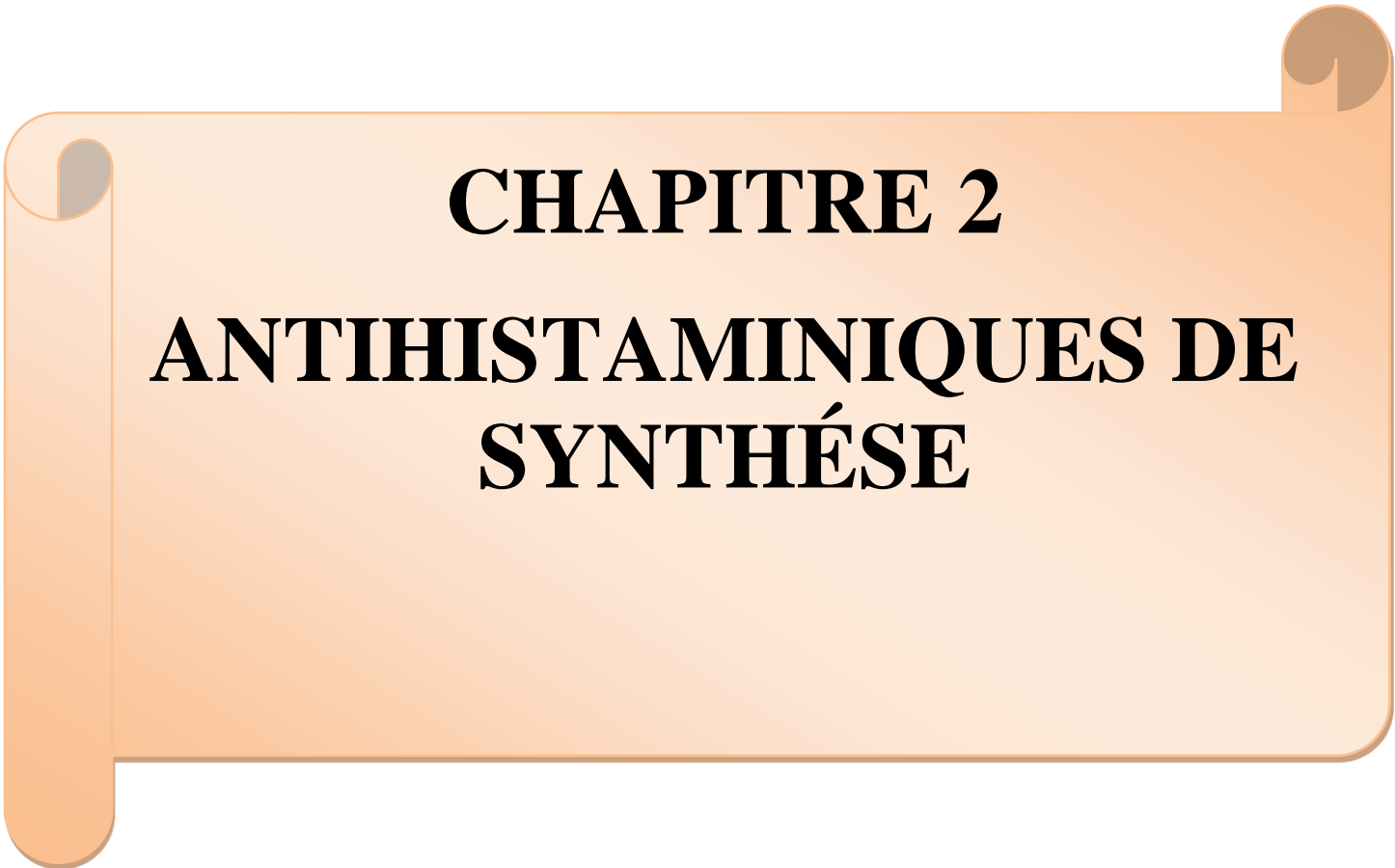
[18]-A.Theodorakidis, A.Papineau, A.Mares, C.Schmidt, D. Leung,E.Schippel, J. Lee, J.P.Rosendall, M.Decina, M.Musial, S. Schurr, S.Silver, S,Ball, Éléments déclencheurs de l'asthme: < <https://www.aboutkidshealth.ca/fr>> , (consulté le : 15/06/2021).

[19]-Leonardi A et al. Ocularallergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy*. 2012 Nov;67(11):1327-37. (consulté le : 15/06/2021).

[20]-maladies de la conjonctive et de la sclère, conjonctivite allergique, site web : disponible sur : < <https://www.msmanuals.com>>, (consulté le : 15/06/2021).

[21]-inserm - la science pour la santé, information en santé, dossiers d'information, dernière mise à jour 01.03.16, disponible sur : < http://dermato-info.fr/article/La_dermatite_atopique>, (consulté le : 20/06/2021).

[22]-Ulf.Darsow, Kilian Eyerich, Johannes Ring, Eczema, Atopic eczema and atopic dermatitis, dept. of dermatology and allergy biederstein, technische universität münchen, munich, Germany.

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring a vertical strip on the left and a tab on the right, framing the text.

CHAPITRE 2
ANTIHISTAMINIQUES DE
SYNTHÉSE

Chapitre 2

ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

2.1. INTRODUCTION

Les allergies sont une maladie qui devient de plus en plus courante dans le monde. Cette maladie ne peut pas être traitée avec des médicaments, mais ses symptômes peuvent être soulagés [1,2].

Il y a différentes classes de médicaments qui peuvent traiter les symptômes d'allergies et leur utilisation varie d'une classe à l'autre:

- **Les antihistaminiques** soulagent les symptômes en bloquant le relâchement de l'histamine. La plupart s'obtiennent en vente libre, comme Tirlor®, Claritin®, Zyrtec®, Réactine® et Allegra®.
- **Les décongestionnants**, comme Sudafed® et Balminil®, soulagent la congestion du nez et des sinus.
- **Les antileucotriènes**, des médicaments obtenus sur ordonnance, bloquent les effets des leucotriènes (Singulair®, Accolate®). Les leucotriènes, appartenant aux prostaglandines, sont produits par le système immunitaire durant une réaction allergique, et contribuent à l'apparition des symptômes.
- L'emploi de **corticostéroïdes** est réservé aux problèmes d'allergies plus graves. Ils préviennent et traitent l'inflammation. Ils s'obtiennent uniquement sur ordonnance (Flonase®, Nasonex®, Dermacort®, Prednisone®) [3].

Nous avons choisi l'étude de la loratadine, un antihistaminique de synthèse de nom commercial Tirlor®. Par conséquent, dans ce qui suit sera présenté un bref rappel bibliographique sur les antihistaminiques de synthèse.

Les antihistaminiques sont utilisés depuis plus de cinquante ans dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique [4]. En cas d'allergie, les antihistaminiques font partie des médicaments couramment utilisés pour minimiser voire faire disparaître les symptômes. Ils permettent une amélioration considérable du confort des personnes allergiques au quotidien. Ces antiallergiques ont la faculté d'agir spécifiquement sur une molécule qui intervient de façon prépondérante dans les mécanismes d'inflammation et d'allergie : l'histamine [5].

2.2. HISTAMINE

L'histamine est une substance chimique présente dans les cellules de tout l'organisme et qui est libérée lors d'une réaction allergique [6]. Il est un médiateur qui intervient dans la sécrétion gastrique, la régulation de la vigilance et certaines manifestations allergiques [7].

2.2.1 Découverte

Cette molécule, découverte en 1910 par Akerman, est un neuromédiateur largement impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques. Dans notre corps, elle est synthétisée à partir d'un acide aminé : l'histidine. Elle est stockée principalement dans les cellules immunitaires, les mastocytes, qui la libèrent lorsqu'ils sont stimulés par la présence d'une molécule étrangère comme un allergène [8].

2.2.2 Structure et synthèse

Chimiquement, l'histamine est la 2-(4-imidazolyl)-éthylamine et a pour formule $C_5H_9N_3$. C'est une amine hydrophile et vasoactive [8].

L'histamine, amine biogène, produite à partir de l'histidine, résulte de la décarboxylation de la L-histidine essentiellement par des décarboxylases microbiennes [9].

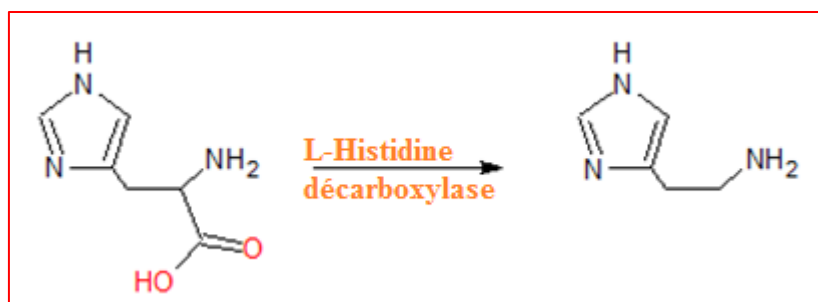


Figure 2.1 : Transformation de l'histidine en histamine [9].

2.3. C'EST QUOI UN MÉDICAMENT ANTIHISTAMINIQUE ?

Un antihistaminique est un médicament s'opposant aux effets de l'histamine. Les médicaments antihistaminiques existent sous différentes formes (gélules, spray nasal, comprimé, collyres, ...) et sont efficaces pour atténuer de nombreux symptômes allergiques tels que les éternuements, le nez qui coule, les yeux qui pleurent ou les démangeaisons [10].

Les antihistaminiques permettent de réduire ou d'éliminer les effets de l'histamine par modulation négative de ses récepteurs.

Dans l'usage général, le terme antihistaminique désigne uniquement les antagonistes des récepteurs de l'histamine, principalement les récepteurs H₁, appelés antihistaminiques H₁. Les

antihistaminiques H1, en se fixant sur les récepteurs H1, inhibent l'activité intrinsèque de ces récepteurs témoignant d'une propriété d'agonisme inverse [11].

Administré par voie orale, nasale ou injectable, l'antihistaminique H1 permet de bloquer les récepteurs H1 de l'histamine qui sont généralement localisés sur certaines cellules des vaisseaux sanguins ou de l'intestin. Toutefois, il faut savoir que ce médicament n'affecte pas la production de l'histamine. L'antihistaminique procure une amélioration symptomatique sur différents types d'allergies. Pour les enfants, ce dispositif médical est souvent conditionné sous forme de sirop.

L'antihistaminique a un effet préventif, mais aussi curatif. Il peut rétablir la qualité de vie du patient en éliminant les symptômes d'allergies. Cependant, il peut se révéler inefficace en cas de réactions allergiques sévères. Il n'agit pas non plus sur la cause des allergies [12].

2.3.1. Historique

En 1942, les antihistaminiques synthétiques ont été utilisés pour traiter les allergies humaines grâce aux travaux de Bernard Halpern qui, après deux ans de recherches découvrit dans les laboratoires Rhône-Poulenc, de nouveaux antihistaminiques, en particulier un dérivé de l'aniline, appelé Antergan plus actif sur l'animal et non toxique. Poursuivant ses recherches, après la deuxième guerre mondiale, dans la clinique médicale de l'Hôpital Broussais, (Pr Pasteur Vallery-Radot), il découvrit un dérivé de la phénothiazine (le 3277 R) encore plus actif, introduit en thérapeutique sous le nom de Phénergan. Ce sont encore les travaux d'Halpern qui ont précisé le mode d'action des antihistaminiques (inhibition compétitive des effets de l'histamine). Les antihistaminiques ont donc été le point de départ de la première thérapeutique pharmacologique appliquée à l'allergie et...l'anaphylaxie [13].

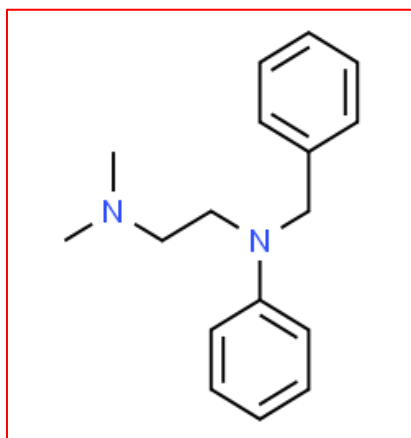


Figure 2.2 : Antergan [14].

2.3.2. Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques

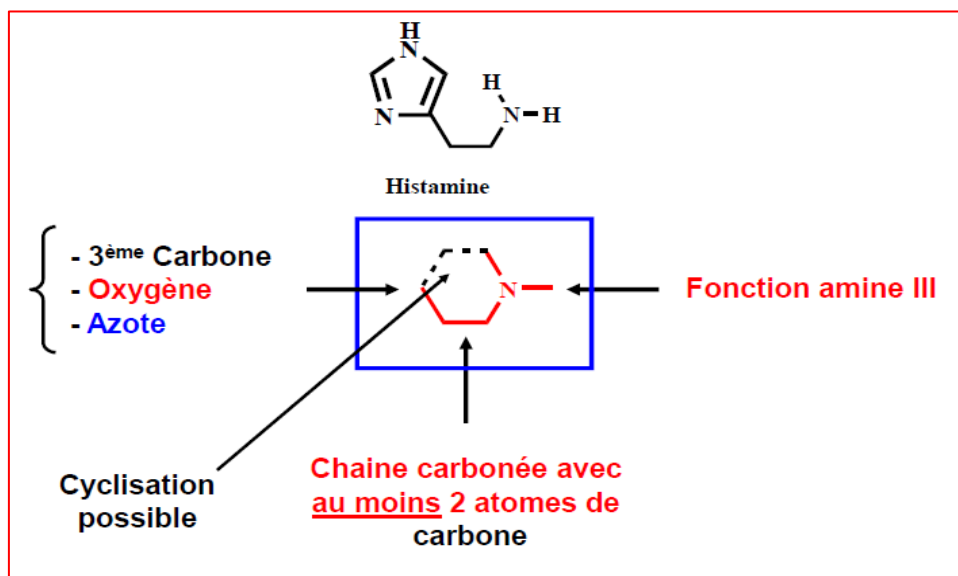


Figure 2.3 : Structure de base et relation structure/activité des antihistaminiques H1 [9].

La Figure 2.3 présente la structure chimique commune à tous les antihistaminiques H1. Ils possèdent systématiquement une fonction amine tertiaire et une chaîne carbonée avec deux atomes de carbone au minimum. Il s'agit d'un atome d'azote relié à trois atomes, dont un carbone qui sera lui-même relié à un autre carbone. La structure de base est en rouge sur la figure. Cette structure possède de fortes similitudes avec l'histamine, ce qui permet de mieux cibler ses récepteurs. Les molécules sont ensuite composées de plusieurs fonctions qui vont distinguer les sous-familles et déterminer leurs activités (cyclisation, troisième carbone, atome d'oxygène ou d'azote en plus, etc.) [9].

2.4. DIFFÉRENTS TYPES D'ANTIHISTAMINIQUES

Les antihistaminiques de synthèse constituent un large groupe de substances chimiquement hétérogènes. Les médicaments antihistaminiques sont classés en 2 catégories selon leur puissance et leurs effets secondaires: les antihistaminiques de première génération et les antihistaminiques de deuxième génération doués de propriétés antihistaminiques plus puissantes [1].

2.4.1. Antihistaminiques de première génération

Cette catégorie d'antihistaminiques a été développée il y a près d'un siècle. Malgré leur ancienneté, ils tiennent une place importante dans de nombreux soins actuels. Les

antihistaminiques de première génération agissent généralement sur le cerveau et la moelle épinière. C'est d'ailleurs pour cela qu'ils ont un effet sédatif.

Ces médicaments sont également susceptibles d'entraîner des effets indésirables tels que la sécheresse de la bouche, des étourdissements et une diminution du rythme cardiaque. En plus, ils interagissent avec de nombreux types de médicaments [12].

2.4.1.1. Structure et sous-groupes [11]

Les antihistaminiques de première génération sont classés en six grandes familles en fonction de leur structure polycyclique et de la nature de leur atome de liaison au groupement éthylamine.

Groupe 1 : Les éthylènediamines incluent l'antazoline et la tripélenamine. Ces médicaments ont de faibles effets au niveau du système nerveux central (SNC), cependant, des effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents.

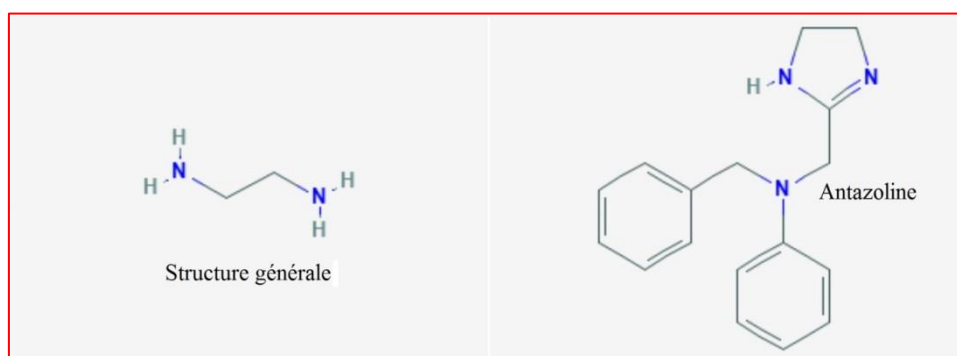


Figure 2.4 : Structure générale des éthylènediamines et exemple de médicament : Antazoline [15].

Groupe 2: Les éthanolamines incluent la diphénhydramine, la bromodiphénhydramine, la clémastine et la doxylamine. Ces médicaments possèdent des effets secondaires anticholinergiques importants et souvent causent de la sédation et d'autres symptômes sur le SNC. L'incidence d'effets secondaires au niveau gastro-intestinal est cependant faible.

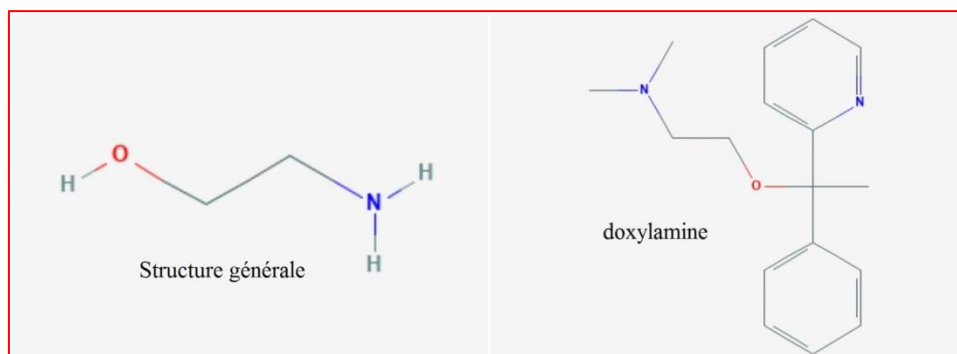


Figure 2.5 : Structure générale des éthanolamines et exemple de médicament : Doxylamine [15].

Groupe 3: Les alkylamines incluent la chlorphéniramine, la bromphéniramine, la dexchlorphéniramine et la phéniramine. Ces médicaments causent moins d'effets secondaires au niveau du SNC que les membres des autres groupes. D'un autre côté, une stimulation du SNC peut subvenir. Avant l'arrivée de la nouvelle génération d'antihistaminiques, les alkylamines étaient considérés, par les scientifiques, comme ayant le meilleur profil sécurité/efficacité.

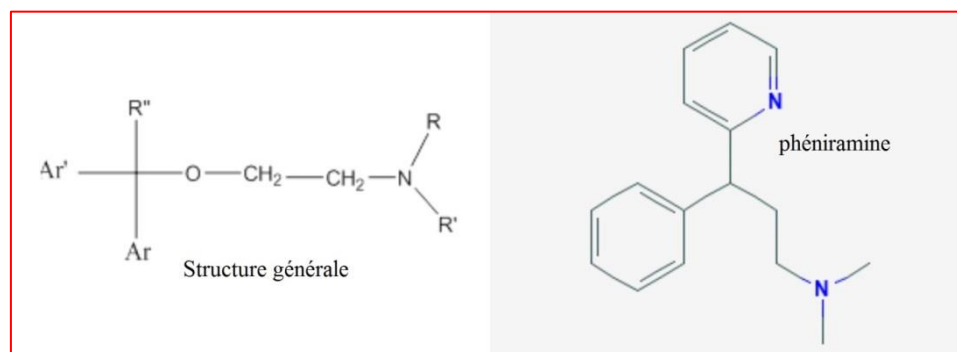


Figure 2.6 : Structure générale des alkylamines et exemple de médicament : Phéniramine [15].

Groupe 4 : Les dérivés de la phénothiazine incluent la prométhazine et la triméprazine. Des effets sédatifs et anticholinergiques sont très importants avec ces molécules. Ces médicaments sont utilisés en premier lieu comme antiémétiques.



Figure 2.7 : Structure générale de la phénothiazine et exemple de médicament : Prométhazine [15].

Groupe 5 : Les dérivés de la pipérazine incluent la cyclizine, l'hydroxyzine et la méclizine. Ces médicaments provoquent des effets sédatifs et anticholinergiques de faibles à modérés.

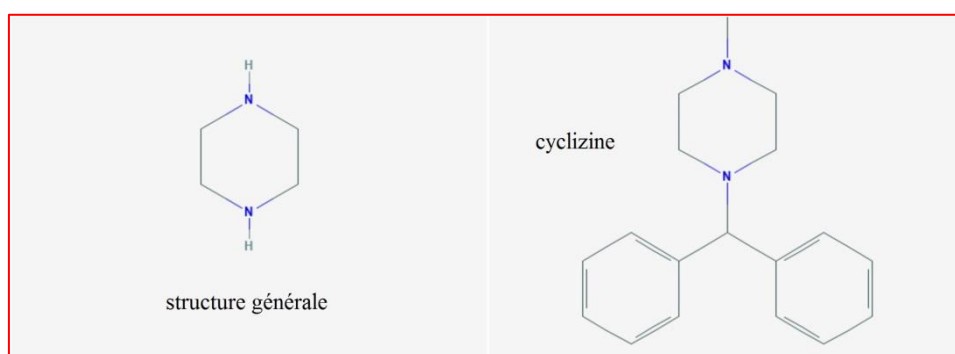


Figure 2.8 : Structure générale de la pipérazine et exemple de médicament : cyclizine [15].

Groupe 6 : Les dérivés de la pipéridine incluent la cyproheptadine et l'azatadine. Ces médicaments possèdent aussi des effets secondaires sédatifs et anticholinergiques.

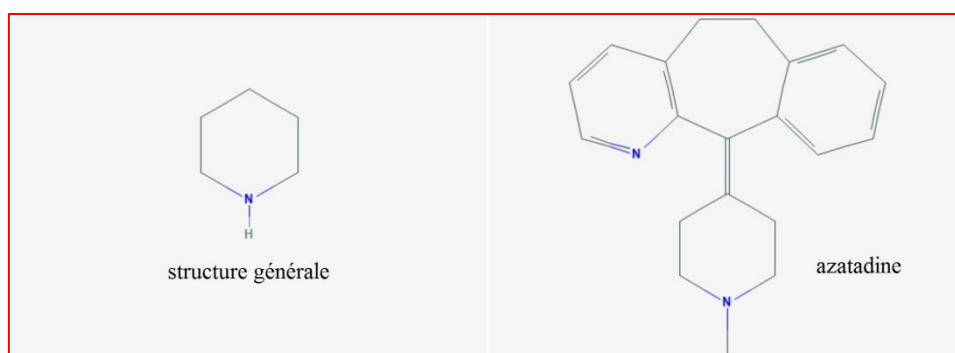


Figure 2.9 : Structure générale de la pipéridine et exemple de médicament : Azatadine [15].

2.4.2. Antihistaminiques de deuxième génération

Parmi les antihistaminiques de deuxième génération on trouve les molécules suivantes : cétirizine, loratidine, lévocétirizine (l'énantiomère R de la cétirizine), desloratadine ou fexofénadine [16].

Ces antihistaminiques furent développés au cours des 15 dernières années. La structure de ces nouveaux agents se différencie des anti-H1 classiques par la présence d'une chaîne aliphatique d'acide carboxylique, capable de former des liaisons hydrogène [12].

2.4.2.1. Structure et sous-groupes [17]

Les antihistaminiques de deuxième génération sont plus similaires pharmacologiquement que structurellement par rapport à la 1^{ère} génération. Ils peuvent être classés en:

1- Antihistaminiques de deuxième génération de la **pipéridine** :

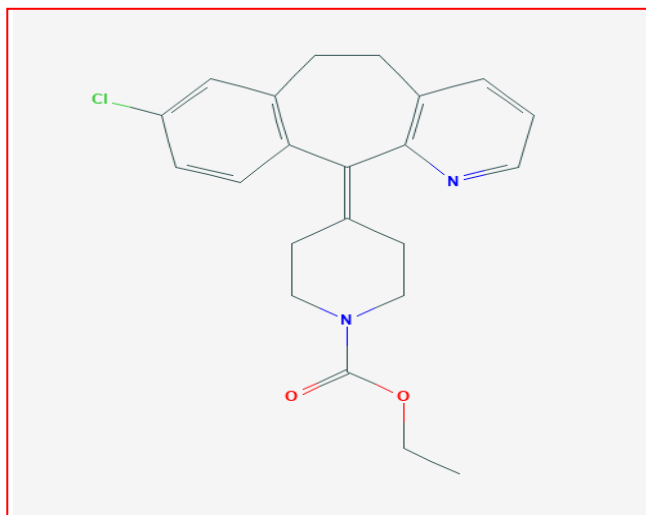


Figure 2.10 : Structure de la loratadine [15].

2- Antihistaminiques de deuxième génération de la **pipérazine** :

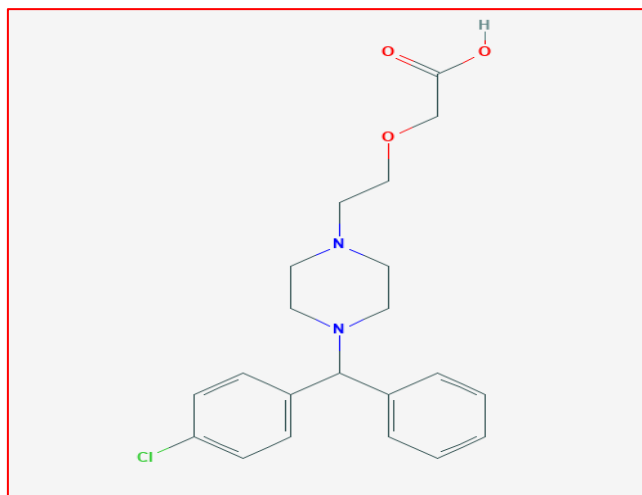


Figure 2.11 : Structure de la Cetirizine [15].

3- Antihistaminiques de deuxième génération de la **pyrrolidine** :

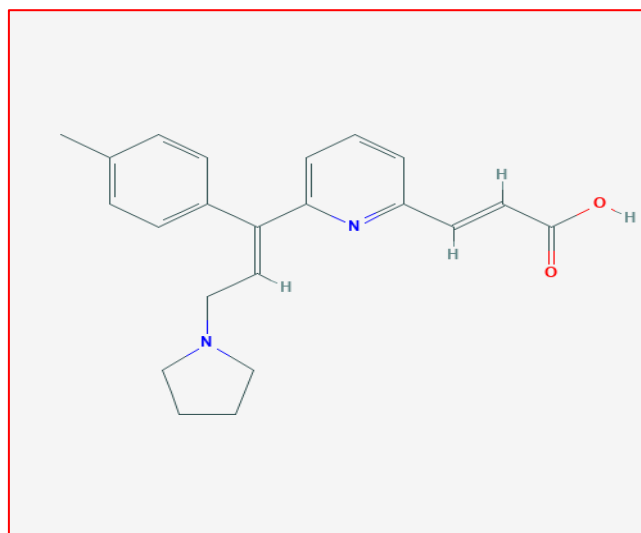


Figure 2.12 : Structure de l'Acrivastine [15].

2.4.3. Caractéristiques des antihistaminiques de la nouvelle génération [18]

Les nouvelles molécules antihistaminiques sont moins lipophiles que leurs prédécesseurs, de poids moléculaire plus élevé et en circulation, sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Elles sont incapables de traverser la barrière hémato-encéphalique BHE, d'occuper les récepteurs H1 centraux et d'engendrer un effet sédatif. De plus, ces molécules sont préférentiellement liées au système nerveux périphérique.

La présence d'une chaîne aliphatique d'acide carboxylique capable de former des liaisons hydrogène, comme c'est le cas de la cétirizine, peut également expliquer l'absence de la sédation

lorsque ces antihistaminiques sont administrées à des doses recommandées selon la littérature, ces nouvelles molécules ont un faible volume de distribution ce qui explique d'avantage la faible incidence d'effets centraux.

La faible solubilité des antihistaminiques synthétiques dans l'eau réduit considérablement leur activité biologique. Pour améliorer la solubilité des médicaments dans l'eau et augmenter leur activité biologique, la complexation avec les CDs et les métaux de transition peuvent être utilisées. Dans les chapitres suivants (4 et 5), nous allons présenter brièvement une étude bibliographique sur les cyclodextrines et les complexes d'inclusion et les complexes de coordination, respectivement.

2.5. RÉFÉRENCES

[1]- F. Wakit, thèse, Université Mohammed V, Allergie aux acariens de la poussière Domestique, année 2008, (page 02).

[2]-M. Céline ray, journaliste, dossier, traitement des allergies : antihistaminiques, corticoïdes et désensibilisation, [en ligne], (page 5) publié le 20/05/2021, disponible sur:<<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-allergie-decryptage-allergies-942/page/5> > (consulté le 21/05/2021).

[3]-AAA.Da Rio M.D, Livre Survie,Gouvernement de Savoie Réserves de Survie,(page 39),copyright(2013).

[4]-M. Gauthier, thèse, Université de Lille, Année Universitaire 2019/2020, le 30 septembre 2019, prise en charge des allergies polliniques par le pharmacien d'officine.

[5]-M. Hellal, thèse, Université Louis Pasteur (Strasbourg I), Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinonesdérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine, t le 8 octobre 2007, (page 45).

[6]-Article, Histamine, Mis à jour le 19/11/2018, disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4366_antiallergiques.htm> (consulté le : 23/05/2021).

[7]-Dr-Y.Djebbar, cours, Maitre-assistant en pharmacologie, Université Ferhat Abbes Sétif, Année Universitaire 2019/2020, Pharmacologie des antihistaminiques, (page 03).

[8]-Fiche, AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) : Histamine, (page01), disponible sur:< http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officiels/afssa/Histamine090207.pdf > Juin 2006, (consulté le : 24/05/2021).

[9]-P. Guillemot, thèse, université Toulouse - PaulSabatier, année universitaire 2018, lundi 2 juillet 2018, traitement de la rhinite allergique par les antihistaminiques h1: evaluation de l'approche chronopharmacologique dans la region de gueugnon.

[10]-L. Lafaurie ,Article, sante.journaldesfemmes, Antihistaminiques (H1, H2) : indications et effets secondaires, mis à jour le 12/04/19 14:45, disponible sur : <<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2516641-antihistaminiques-h1-h2-indications-effets-secondaires/>>, (consulté le : 24/05/2021).

[11]- A. Baba, thèse, Université MOUHAMED V - RABAT, Année Universitaire 2016, THESE, place des antihistaminiques en dermatologie pédiatrique, (page 48,49, 50).

[12]-L. SILVESTRE, Article, Santé, qu'est-ce qu'un antihistaminique h1 ?, Jeudi 19 Novembre 2020, disponible sur : <https://www.pharmashopi.com/antihistaminique-h1-pxl-178_706_717.html>, (consulté le : 25/05/2021).

[13]-B. David, Histoire de l'anaphylaxie et de l'allergie (page 08), 39ème journée du GAICRM - groupement d'allergologie et d'immunologie clinique du Rhône Moyen,

Avril 2016, disponible sur : < <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01348191/document>>, (consulté le : 26/05/2021).

[14]-ChemSpiderSearch and share chemistry, disponible sur: < <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01348191/document>>, (consulté le: 26/05/2021).

[15]- Site web, National Center for Biotechnology Information (2021), PubChem Compound Summary for CID 3301, disponible sur : < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>, (consulté le: 03/06/2021).

[16]- R. Erwann, thèse, Antihistaminiques de deuxième génération: Etude rétrospective des cas de surdosage du Centre antipoison d'Angers, le 11 juin 2014.

[17]- J. Deruiter, Histamine H1-receptor antagonists: antihistaminic agents, 2001, page (13, 14, 15, 16, 17et 18).

[18]-S. Ezzine, thèse, université Laval janvier 1999, Pharmacocinétique et effets cardiaques de ladiphenhydramine chez des volontaires à haute ou faible activité duCyp2d6 (page 49,51).

An orange scroll graphic with rounded corners and a vertical strip on the left side, resembling a rolled-up document. The text is centered on the scroll.

CHAPITRE 3
CYCLODEXTRINES ET
COMPLEXES
D'INCLUSION

Chapitre 3

CYCLODEXTRINES ET COMPLEXES D'INCLUSION

3.1. INTRODUCTION

Le mode d'administration d'un médicament joue très souvent un rôle déterminant dans l'expression de l'activité pharmacologique. L'encapsulation du principe actif dans une molécule hôte constitue une des approches les plus récentes et les plus prometteuses du transport des médicaments [1]. Les complexes se composent de deux molécules ou plus (hôte et invité) et sont généralement maintenus ensemble à l'aide de liaisons hydrogène, de liaisons ioniques, d'interactions π - π , de liaisons de van der Waals, etc. [2].

Au-delà de la vision moléculaire, où les atomes se combinent pour former des structures complexes, il existe un autre domaine d'association qui implique cette fois des molécules pour donner des assemblages aux multiples applications. Ce champ d'étude est appelé chimie supramoléculaire [3].

Cette branche de la chimie, s'est développée en raison de son grand intérêt pour l'étude des molécules macrocycliques intramoléculaires telles que les cyclodextrines (CDs). Ces molécules cages sont devenues des modèles populaires en raison de leur structure moléculaire unique adaptée à la synthèse d'une variété de composés. Ce sont des produits "semi naturels" issus d'une simple transformation enzymatique de l'amidon [4]. Ainsi que leur caractère biodégradable qui confère à ces molécules de grandes potentialités économiques. Elles ont d'importantes applications dans les domaines médical, agricole, alimentaire, cosmétique, chimique et pharmaceutique [5].

3.2. CYCLODEXTRINES

3.2.1. Historique [6]

La découverte des CDs est attribuée au chimiste français Antoine Villiers. Celui-ci étudiait la dégradation de l'amidon sous l'action de souches bactériennes. En 1891, il décrit dans une publication la formation « en très petite quantité d'un hydrate de carbone qui se sépare en de beaux cristaux radiés ». Ce fut la première occurrence dans la littérature de la production de CDs, bien que l'élucidation de leur structure n'ait lieu que dans les années 50 avec les travaux de Freudenberg et French.

3.2.2. Structure

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon. Les trois CDs naturelles les plus courantes se composent de 6, 7 ou 8 unités α -D-glucopyranose en configuration chaise reliées entre elles par des liaisons α -1,4 [7].

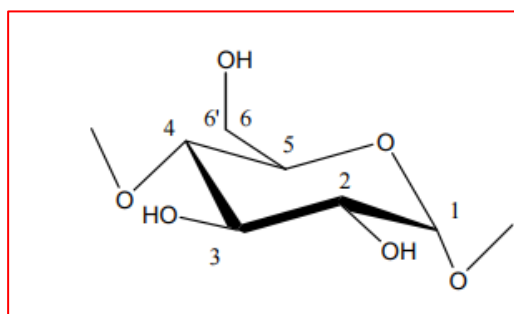


Figure 3.1 : Numérotation et conformation des unités glucopyranosiques en conformation α -1,4 [8].

Elles sont dénommées respectivement α , β et γ -CD. Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué, à l'extérieur duquel se trouvent les groupements hydroxyles [7].

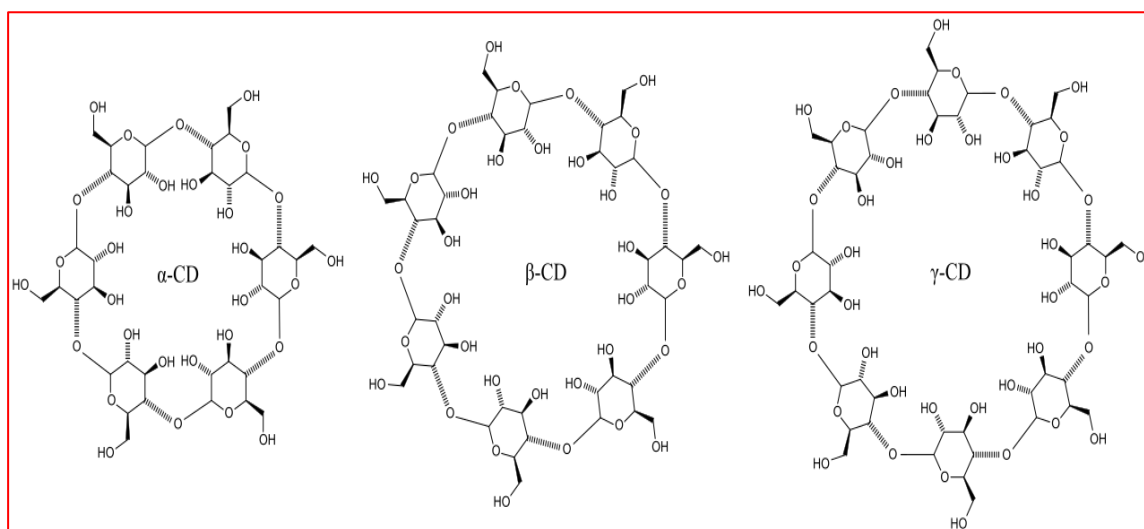


Figure 3.2 : Structure de l' α -, β - et γ -cyclodextrines [9].

Les dextrines annulaires ont une structure conique tronquée, définissant un creux en leur centre. Cette cavité contient un environnement carboné non polaire, et donc hydrophobe, avec un squelette carbone-oxygène, tandis que l'extérieur du tore est hydrophile ; il contient de nombreux groupes hydroxyle qui rendent la molécule plus soluble dans l'eau [8].

3.2.3. Caractéristiques physicochimiques

Les CDs naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité, etc.) de nombreuses molécules organiques par formation des composés ou complexes d'inclusion [1].

Les principales caractéristiques physicochimiques des trois CDs natives sont rassemblées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 : Caractéristiques physico-chimiques de l' α -, β - et γ -cyclodextrines [10].

Caractéristiques	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	972	1135	1297
Solubilité dans l'eau à 25°C (g.l ⁻¹)	145	18,5	232
Point de fusion (°C)	275	280	275
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 - 0,53	0,6 - 0,65	0,75 - 0,83
Diamètre externe (nm)	1,4 - 1,5	1,5 - 1,6	1,7 - 1,8
Hauteur du tore (nm)	0,8	0,8	0,8
Volume de cavité (nm ³)	0,174	0,262	0,427

3.2.4. β -cyclodextrine

La β -CD est la plus accessible, la moins coûteuse et généralement la plus utile des CDs [1]. La β -CD est la moins soluble par rapport aux autres CDs natives, à cause de l'orientation et l'intensité des liaisons hydrogènes établies entre les groupes hydroxyles (C2-OH) et (C3-OH) des entités glucoses adjacentes car ces groupes interagissent moins avec l'eau [11].

3.2.5. Cyclodextrines modifiées

Bien que les CDs naturels et leurs complexes soient hydrophiles, leur solubilité aqueuse serait limitée, principalement dans le cas de la β -CD. En effet, les molécules de CDs se lient relativement fortement dans leur état cristallin. Les CDs contiennent des unités glucopyranose qui se composent en outre de trois groupes hydroxyle libres différant sur la base des deux fonctions ainsi que de la réactivité. Les différentes conditions de réaction comme le pH, la température et les réactifs affectent la réactivité relative des hydroxyles C-2 et C-3 secondaires et C-6 primaires de la molécule CD. Avec la substitution de

l'hydrogène et du groupe hydroxyle par un grand nombre de groupes de substitution, tels qu'alkyle, hydroxyle alkyle, carboxyalkyle, amino, thio, tosyle, glucosyle, maltosyle, etc., et des milliers d'éthers, esters, anhydro, désoxy, acide et basique, etc. 21 groupes hydroxyles de β -CD peuvent être modifiés pour obtenir différents dérivés de CDs par voie chimique et enzymatique.

Les dérivés de CDs comme les dérivés hydroxypropylés de β et γ -CD (HP- β -CD et HP- γ -CD), les β -CD méthylés (RM- β -CD), le sel de sodium de l'éther sulfobutylique β -CD (SBE- β -CD) et les CDs ramifiés, comme le maltosyl- β -CD (M- β -CD) présentent un grand intérêt pharmaceutique [12].

3.2.6. Toxicité

La sécurité est une préoccupation majeure lorsque de nouveaux excipients sont considérés comme des produits pharmaceutiques [13].

Les CDs natives et leurs dérivés hydrophiles traversent difficilement les barrières biologiques lipophiles. Les dérivés lipophiles de la β -CD, même s'ils interagissent plus avec les membranes, ne les traversent pas beaucoup plus. Toutes les études ont montré que la toxicité orale des CDs est presque nulle car elles ne sont pas absorbées au niveau du tractus digestif. De plus, la γ -CD, les 3-HP- β -CD, SBE- β -CD, M- β -CD et les β -CD sulfatées sont suffisamment sûres pour être administrées par voie parentérale [14].

3.3. COMPLEXES D'INCLUSION

3.3.1. Généralités sur la complexation

Un complexe d'inclusion est une espèce chimique constituée par l'association de deux ou plusieurs molécules. La molécule hôte est capable d'inclure la molécule invitée dans sa cavité, ce qui résulte en une encapsulation stable sans formation de liaison covalente [8].

En milieu aqueux, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec différents composés organiques. La nature de ce phénomène est multiple et a longtemps été discutée en raison de la difficulté à analyser de manière indépendante ses différentes composantes. Nous allons ici présenter les principaux facteurs ayant été étudiés dans la littérature [15].

3.3.2. Forces régissant la complexation [15]

Les forces les plus discutées sont les suivantes:

- Interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle),
- Interactions de van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit),
- Interactions hydrophobes,
- Liaisons hydrogène (qui sont en fait de nature électrostatique),
- Soulagement des contraintes de conformation de la CD (tension),
- Exclusion des molécules d'eau initialement présentes dans la cavité,
- Interactions de transfert de charges (type d'interaction de van der Waals).

3.3.3. Conséquences de la complexation [16]

L'inclusion de molécules invitées dans la cavité de CD entraîne souvent un changement dans leurs propriétés physiques et chimiques, et leurs propriétés spectrales et thermodynamiques.

Les principales contributions étant:

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée).
- Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

3.3.4. Domaines d'applications [17]

La production industrielle et l'utilisation des CDs se sont développées essentiellement depuis les années 1970. Les CDs et leurs complexes d'inclusion trouvent de nombreuses applications dans les domaines de l'industrie chimique, biochimique, pharmaceutique, cosmétique et alimentaire, quelques exemples d'applications :

- Dans le domaine pharmaceutique: les CDs naturelles et leurs dérivés synthétiques peuvent être utilisés comme agent de libération de principes actifs et peuvent améliorer la solubilité, la stabilité et la biocompatibilité de certains médicaments.

- Dans le domaine de la thérapie génique: les CDs et leurs dérivés sont capables d'interagir avec les membranes de certaines cellules et donc de favoriser la pénétration d'acides nucléiques au sein des cellules.

- Dans le domaine des méthodes séparatives et analytiques: telles que la chromatographie gazeuse, la chromatographie liquide à haute performance et l'électrophorèse capillaire où les CDs jouent le rôle d'éluant ou de support chiral.

- Un exemple d'application de polymères dérivés de CDs est leur possible utilisation comme moyen de transfection des cellules hépatiques.

Aujourd'hui la synthèse de nombreux dérivés de CDs et leurs utilisations dans de nombreuses technologies étant bien connues, il est probable que les CDs trouveront de nouvelles applications dans la protection de l'environnement, dans le domaine des biotechnologies et dans l'industrie textile.

3.3.5. Techniques de caractérisation des complexes d'inclusion [18]

Les structures des complexes d'inclusion peuvent être caractérisées en employant divers techniques d'analyses physico-chimiques parmi lesquelles on distingue:

3.3.5.1. Spectrophotométrie UV-visible

La spectrophotométrie UV-visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Elle est particulièrement intéressante pour la mise en évidence de la formation des complexes d'inclusion. Mais il faut que la molécule étudiée absorbe à des longueurs d'onde différentes de celle des CDs.

3.3.5.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire RMN est une méthode importante qui permet d'expliquer la structure des composés organiques, particulièrement à l'état liquide. Le principe de l'étude des complexes d'inclusion repose sur le fait que si la molécule invitée pénètre dans la cavité des CDs, les atomes d'hydrogène situés à l'intérieur de la cavité (H-3 et H-5) seront considérablement perturbés, tandis que ceux qui se trouvent sur la surface externe (H-2, H-4 et H-6) ne seront pas influencés.

3.3.5.3 Spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une méthode d'analyse qui permet d'étudier l'arrangement des atomes et les distances interatomiques. Ces mesures sont généralement réalisées avec un échantillon à l'état solide. Dans ce cas, elle est utilisée pour estimer l'interaction entre les CDs et les molécules invitées. L'application de l'IR est limitée aux invités ayant quelques bandes caractéristiques.

3.3.5.4 Diffraction des rayons X (DRX)

C'est une méthode qui permet de prouver l'inclusion mais aussi d'obtenir des informations sur la structure du complexe formé, nécessitant de faibles quantités de composés. Elle repose sur l'observation des différences entre le mélange physique simple des deux composés et le complexe d'inclusion potentiel.

3.3.6. Étude des complexes d'inclusion

Un complexe d'inclusion possède des propriétés propres comme sa stœchiométrie, sa constante d'association et sa structure spatiale. Cela dépend de la nature de la CD et de l'invité.

3.3.6.1. Constante d'association [15]

L'association d'une CD et d'une molécule invitée X, ainsi que la dissociation du complexe formé CD-X, est gouvernée par un équilibre thermodynamique.

La stabilité du complexe peut être exprimée par la constante de stabilité K_S ou la constante de dissociation K_D : $K_S = 1 / K_D = ([CD-X]) / ([CD] [X])$ où $[CD-X]$, $[CD]$ et $[X]$ sont les concentrations du complexe, de la CD et du soluté, respectivement.

3.3.6.2. Stœchiométrie

Des complexes de stœchiométries diverses peuvent être formés (Figure 3.3).

On parle de complexe 1:1, lorsqu'une molécule invitée interagit avec une molécule de CD [13].

Un complexe 1:2 voire 1:3 est formé si la molécule invitée est de grande taille et si plusieurs molécules de CDs peuvent interagir avec elle. Par contre, un rapport 2:1 est obtenu dans le cas où la cavité de la CD est suffisamment spacieuse pour accueillir deux

molécules. La taille de la cavité et de la molécule invitée jouent donc un rôle important dans le processus de complexation [7].

Plus fréquemment, il s'agit de complexe d'inclusion de type 1:1, aucune liaison covalente n'est formé ou rompue durant la complexation. La principale force provoquant la formation des complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité, des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires [13].

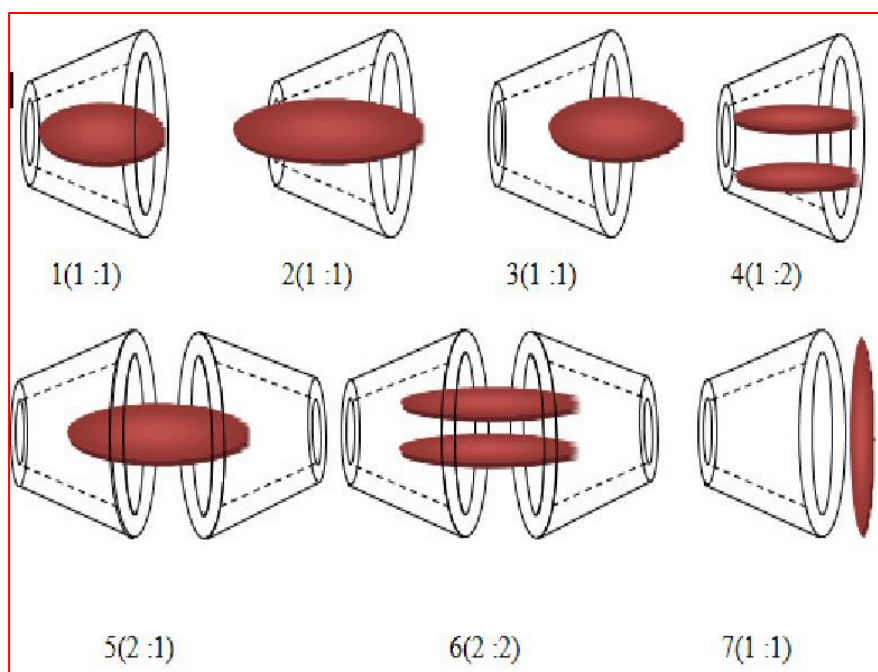


Figure 3.3 : Représentation schématique de quelques types de stœchiométries des complexes d'inclusion [8].

3.3.7. Exemples de complexes d'inclusion [19]

Le phénomène de complexation est la résultante d'une multitude d'interactions (substrat/solvant, solvant/solvant et CD/solvant) qui conduisent à l'état thermodynamique le plus stable.

En solution aqueuse, la cavité de la CD est occupée par des molécules d'eau qui se trouvent dans un état énergétique défavorable, du fait des interactions polaire-apolaire, et sont donc facilement remplacées par des molécules appropriées, moins polaires que l'eau. De plus, les composés organiques dissous dans l'eau présentent une préférence pour les

environnements hydrophobes. La formation d'un complexe d'inclusion CD/substrat comprend cinq étapes élémentaires :

1- Le substrat s'approche de la molécule de CD. Les molécules d'eau s'échappent de la cavité de la CD et acquièrent un niveau d'énergie correspondant à celui de l'état gazeux. Les interactions de van der Waals et le nombre de liaisons hydrogène diminuent, tandis que les degrés de liberté de translation et de rotation des molécules d'eau libérées augmentent.

2- La molécule invitée se libère de la couche d'eau qui l'enrobe et acquiert aussi un état différent. La couche d'eau se disperse et se réarrange.

3- La molécule invitée, considérée comme étant dans l'état d'un gaz parfait, pénètre à l'intérieur de la cavité vide et le complexe est stabilisé par des interactions de van der Waals et/ou par des liaisons hydrogène, etc.

4- Les molécules d'eau expulsées se réarrangent et créent entre elles des liaisons hydrogène.

5- La structure de l'eau est restaurée autour de la partie du substrat qui reste en contact avec le solvant et intégrée à la couche d'eau hydratant la CD.

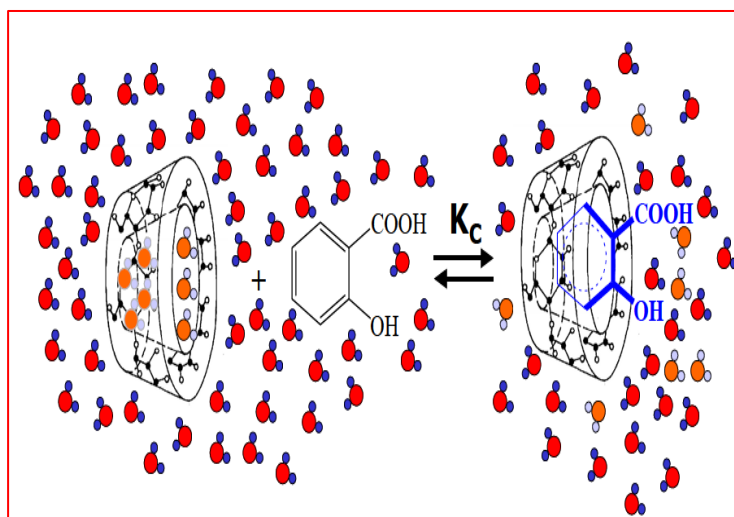


Figure 3.4: Formation du complexe d'inclusion entre la CD et une molécule invitée (acide salicylique) [19].

3.4. RÉFÉRENCES

- [1]-R.Kouachi, L.Boughendja, mémoire, université Larbi Ben M'hidi Oum el Bouaghi, étude thermodynamique de l'inclusion des carboxylsulfamides par la β -cyclodextrine, 2018/2019, (page 23).
- [2]-P. Bonnet, thèse, université d'Orléans, université Autonome de Barcelona, étude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion, année universitaire 2001, le 23 mai, (page 15).
- [3]-A. Moustafa Khalil, thèse, université Bretagne Loire, assemblages polymétalliques luminescents de l'ion Cu(i), présentée le 21 novembre 2019, (page 3).
- [4]-G. Fleury, thèse, université louis pasteur – Strasbourg1, le 1er décembre 2005, des polyrotaxanes de haute masse moléculaire au réseau topologique : les gels à points de réticulation glissants, (page 24).
- [5]-N.Chekirou et Leila, thèse, université d'Oran, étude des processus associatifs des complexes d'inclusion de la β - cyclodextrine par des méthodes quantochimiques et de spectroscopie Raman, soutenue le 01/07/2012, (page 8).
- [6]-J. Rossignol, thèse, université Pierre et Marie Curie, polymérisation supramoléculaire de cyclodextrines application à la compaction d'ADN, soutenue le 28 octobre 2016, (page 17).
- [7]-D. Castagne, thèse, université de Liège, étude des interactions entre les cyclodextrines et les membranes liposomales ou biologiques, 2009-2010, (page 25,28).
- [8]-Y.Attoui Hassina, thèse, université Badji Mokhtar-Annaba, contribution de la modélisation moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion benzocaïne/ β -cyclodextrine par les méthodes quantochimiques, soutenue 2018, (pages 14,22).
- [9]-A.Benslama, université Mohamed Khider-Biskra, cyclodextrines, 2015-2016.
- [10]- J. Szejtli., livre, cyclodextrin technology, topics in inclusion science, 1988, (page 14).
- [11]-S. Benhadi, thèse, université Henri Poincaré Nancy 1, greffage de cyclodextrines modifiées par traitement corona sur matériaux cellulose, le 10 novembre 2010, (page 24).
- [12]-N. Sharma & Ashish Baldi, Article, exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview, (2016), (pages 730, 731).
- [13]-N. Bouchalta, thèse, université Mouhamed v- Rabat, les cyclodextrines : applications en science pharmaceutique, 2017, (page 39,64).
- [14]-H. Jeulin, thèse, université henri poincaré, impact virologique et pharmacologique de la complexation de la ribavirine aux cyclodextrines sur un modèle animal d'encéphalite rougeoleuse, le 17 décembre 2008, (page 67).

[15]-R. Jacquet, thèse, université d'Orléans, cyclodextrines hydrophiles : caractérisation et étude de leurs propriétés énantiosélective et complexante, utilisation de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse, le 22 novembre 2006, (page 20).

[16]-H. Fisli, mémoire magister, université 08 Mai 1945 Guelma, Étude spectrofluorimétrique des complexes d'inclusion des CENU par la β -cyclodextrine, année 2008.

[17]-C. Karakasyan, thèse, université paris xii - val de marne, fonctionnalisation de surfaces par l'intermédiaire du couple adamantane/b-cyclodextrine; application du procédé pour l'élaboration d'un immunocapteur, le 24 juin 2005, (page 31,32).

[18]- D. Teffat, mémoire master, université Saad Dahlab de Blida, préparation des complexes d'insertions nitroène/b-cyclodextrine et leurs activités antioxydantes, le 30/09/2019, (page 8,9).

[19]- Z. Hachicha et Ch. Zaoui, mémoire master, université 08 mai 1945guelma, étude DFT de l'effet de substitution de la bêta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation, septembre 2020, (page 18).

An orange scroll graphic with rounded corners and a vertical strip on the left side, resembling a rolled-up document. The text is centered on the scroll.

CHAPITRE 4
COMPLEXES DE
COORDINATION

Chapitre 4

COMPLEXES DE COORDINATION

4.1. INTRODUCTION

Les complexes constituent un domaine d'étude de la chimie inorganique, ils présentent un grand intérêt en chimie du fait qu'ils confèrent au métal des propriétés particulières [1], ils sont souvent nommés composés de coordination pour insister sur le fait que la liaison entre le ligand et le métal est une liaison de coordination [2].

Cette notion a été introduite pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle par le fondateur de la chimie de coordination Alfred Werner (lauréat du Prix Nobel de chimie en 1913) [2].

C'est en 1893 que Werner eut l'inspiration que le nombre de groupements fixés sur l'ion métallique n'est pas forcément égal à son nombre d'oxydation. D'où les trois postulats qu'il proposa :

1- Les métaux possèdent deux types de valence, la valence primaire qui correspond à la formation de l'ion et une valence secondaire qui correspond au nombre de groupements fixés sur l'ion métallique.

La valence primaire correspond au nombre d'oxydation.

La valence secondaire correspond au nombre de coordination.

2- La valence primaire est satisfaite par des ions.

- La valence secondaire est satisfaite par des ions (positifs ou, le plus souvent, négatifs) ou par des molécules.

3- Les valences secondaires sont dirigées vers des positions fixes de l'espace autour de l'atome central [3].

4.2. DÉFINITION DES COMPLEXES

Un complexe est un édifice polyatomique constitué d'un cation métallique (moins fréquemment d'un atome métallique) central entouré d'ions ou de molécules associés à l'atome central par des liaisons chimiques. Nous utilisons aussi le terme "composé de coordination" pour caractériser les complexes [4]. On utilise également souvent comme définition un peu plus restrictive le fait qu'un complexe soit l'association entre un acide et une base de Lewis [5].

4.2.1. Formule générale des complexes

L'ensemble des complexes ont la formule générale suivante :



M : atome central (métal).

L : ligands pairs (apportent une ou plusieurs paires d'électrons au métal).

X : ligands radicalaires (apportent une ou un nombre impair d'électrons au métal).

z: charge du complexe (si elle n'est pas nulle).

l: nombre de ligands de type L coordonnés.

x: nombre de ligands de type X coordonnés [1].

4.2.2. Classification des complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions ou d'atomes centraux qu'ils comportent. Les complexes dont les formules sont donnés dans la figure 4.1, sont organisés autour d'un seul ion central. Ce sont des complexes monométalliques (on dit aussi mononucléaires). Si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions métalliques, on la désigne par les termes bimétalliques (binucléaire), trimétallique (trinucléaire), polymétallique (polynucléaire) (Figure 4.1) [6].

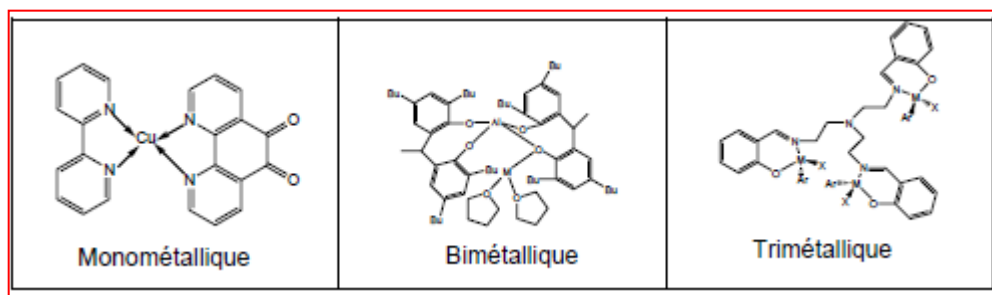


Figure 4.1 : Exemples de complexes métalliques.

4.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION

Dans le tableau périodique des éléments, les éléments de transition se situent entre les colonnes 2 et 13 (Figure 4.2) [7]. Leur configuration externe reste en principe la même, avec une orbitale s saturée ; il y a cependant quelques exceptions (chrome, cuivre...) pour lesquelles l'orbitale s n'est pas occupée que par un seul électron. Les couches externes sont remplies peu à peu par le remplissage des orbitales d par 10 électrons et des orbitales f par 14 électrons [8]. Les éléments de transition forment de nombreux composés de coordination contrairement aux éléments du bloc s et p grâce à la présence de la couche d'orbitales d incomplètes [9].

En effet ces éléments possèdent de petits ions, très chargés avec des orbitales vides et les énergies de ces orbitales possèdent des valeurs qui sont capables de recevoir des doublets électroniques, apportés par d'autres groupes appelés ligands ou coordinats

Figure 4.2: Tableau périodique des éléments.

4.3.1. Propriétés des métaux de transition

- Les métaux de transition sont durs et ils sont de bons conducteurs de chaleur et d'électricité.
- Les métaux de transition peuvent avoir plusieurs degrés d'oxydation, les plus courants sont +2 et +3.
- Ces éléments ont une faible électronégativité ; ils ont un caractère électropositif donc un caractère réducteur.
- Leurs températures de fusion sont élevées ($>1000^{\circ}\text{C}$), à l'exception de ceux du groupe 12 qui ont une basse température de fusion [10].

4.3.2. Propriétés du métal de transition étudié dans ce travail : le zinc

Le zinc, Zn, est un élément de numéro atomique $Z = 30$. C'est un métal moyennement réactif, qui se combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux, et qui réagit avec des acides dilués en dégageant de l'hydrogène. Il est utilisé dans de nombreux alliages, pour la galvanisation de pièces métalliques, pour la fabrication de pigments de teinture, de vernis, et même comme raticide et dans la fabrication de produits phytosanitaires [11].

4.4. LIGANDS

4.4.1. Définition

Un ligand dit aussi coordinat est toute molécule, atome ou ion qui entourent l'atome central, c'est un composé nucléophile chargé soit négativement soit il est neutre avec un doublet d'électron libre, il se lie facilement aux ions métalliques qui ont une faible densité électronique comme les ions des métaux de transition. Certains ligands peuvent former plusieurs liaisons avec le cation central. On dit qu'ils sont multidentates, l'inverse de monodentates. Les ligands peuvent être des ions constitués d'un seul atome comme les ions halogénures (Cl^- , Br^- et I^-), des molécules neutres comme l'eau (H_2O) ou bien des molécules organiques ou inorganiques comme l'acétate (CH_3COO^-) et l'ion phosphate (PO_4^{3-}) [12].

4.4.2. Classification des ligands

Les ligands sont classés de plusieurs façons telles que : selon leur structure, et le nombre d'atomes donneurs (leur nombre d'atomes formant des liaisons avec le métal ou le nombre de liaisons qu'ils peuvent former avec l'ion métallique) [13].

a. Ligands monodentés

Appelés aussi unidentés ayant une seule liaison avec le centre métallique, ce sont des ligands qui possèdent un seul groupement donneur d'électrons (Figure 4.3) [14].

Exemples :

Ligands monodentés neutres : H_2O , NH_3 , CH_3NH_2 , CO , pyridine $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, etc.

Ligands monodentés ioniques : F^- , CN^- , OH^- , I^- , Cl^- , etc.

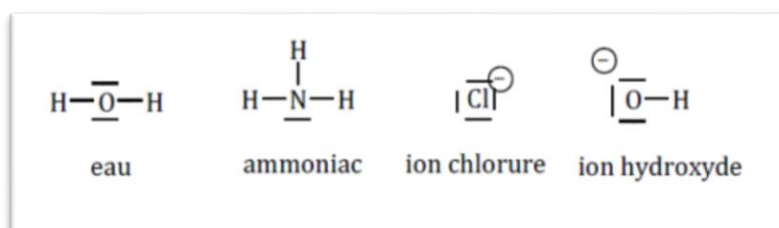


Figure 4.3 : Exemples de ligands monodentés.

b. Ligands bidentés

Le coordinat se fixe à l'atome central par deux positions, formant deux liaisons avec le centre métallique (Figure 4.4) [14].

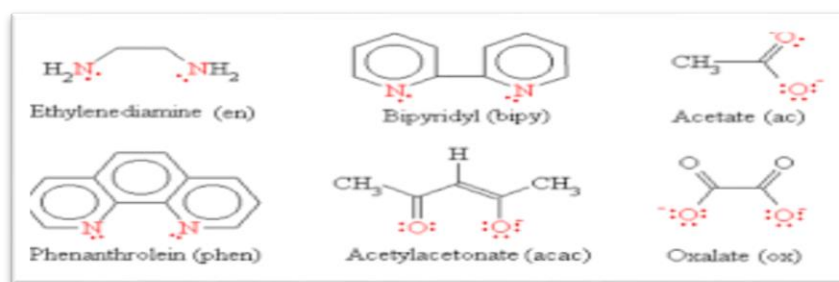


Figure 4.4 : Exemples de ligands bidentés.

c. Ligands tridentés

Le ligand est lié au centre métallique par 3 atomes, formant trois liaisons avec le centre métallique (Figure 4.5) [14].

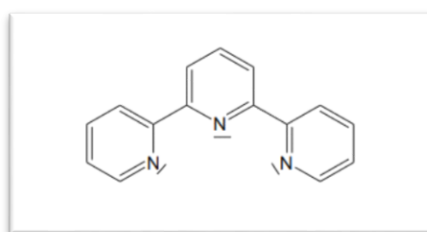


Figure 4.5 : Exemple de ligand tridenté : la Terpyridine.

d. Ligands tétradentés

Le ligand est lié au centre métallique par 4 atomes, formant quatre liaisons avec le centre métallique (Figure 4.6) [14].

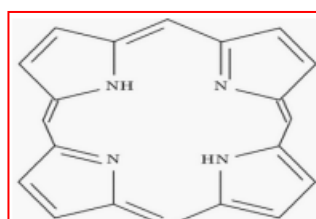


Figure 4.6:Exemple de ligand tétradenté.

e. Ligands pentadentés

Le ligand est lié au centre métallique par 5 atomes, formant cinq liaisons avec le centre métallique (Figure 4.7) [15].

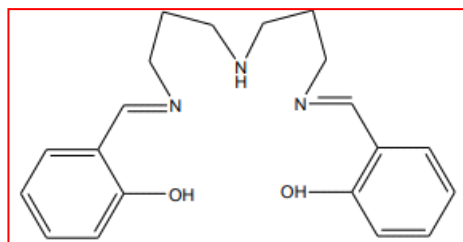


Figure 4.7: Exemple de ligand pentadenté.

f. Ligands hexadentés

Le ligand est lié au centre métallique par 6 atomes, formant six liaisons avec le centre métallique (Figure 4.8) [15].

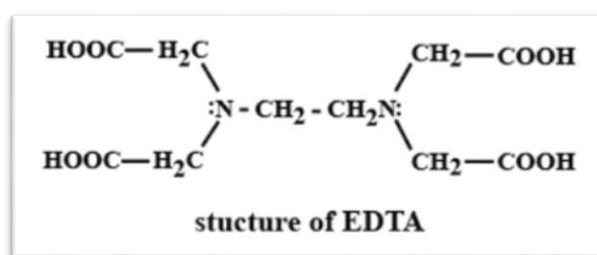


Figure 4.8 : Exemple de ligand hexadenté : l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique).

g. Ligands polydentés

Dans le cas d'un ligand polydenté, le coordinaat se fixe à l'atome central par plusieurs positions, formant plus de six liaisons avec l'ion métallique [15].

Si le ligand est bidenté ou polydentés, le complexe formé est dit chélate [16].

h. Ligands chélatants

Les ligands polydentés peuvent donner naissance à un chélate, l'étymologie de ce mot dérive du grec signifiant « pince » [15].

Un ligand chélatant a plusieurs atomes donneurs susceptibles de former plusieurs liaisons avec le même centre métallique [16]. Les complexes possédant des ligands chélatants sont plus stables que les complexes possédant des ligands monodentés (Figure 4.9) [17].

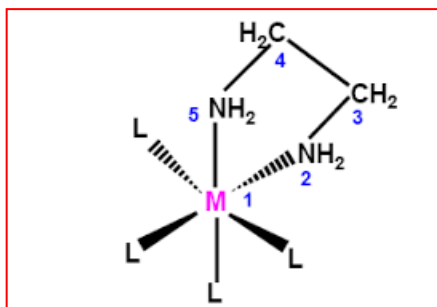


Figure 4.9 : Exemple de ligand chélatant.

i. Ligands pontants

Un ligand pontant est un ligand qui se lie à deux atomes ou plus en même temps, ce ligand pouvant faire un pont entre plusieurs cations métalliques. Les ligands qui pontent deux centres métalliques sont indiqués par le préfixe μ - placé devant le nom du ligand concerné (Figure 4.10) [18].

Les ligands pontant les plus courants sont : OH^- , S^{2-} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , NH_2^- .

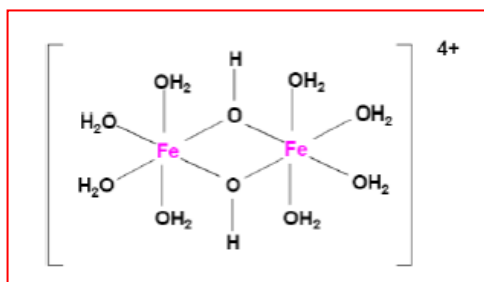


Figure 4.10 : Exemple de ligand pontant : di- μ -hydroxotétraaquofer (III).

j. Ligands ambidentés

Un ligand ambidenté possède deux atomes donneurs différents qui peuvent fonctionner comme donneur d'électrons, mais leur arrangement stérique ne permet pas de former un anneau chélatant avec le métal. Ce dernier peut donner lieu à des isomères de structure, les plus courants sont : CN^- , CO , SCN^- , DMSO (Diméthylsulfoxyde), DMF (diméthylformamide) (Figure 4.11) [19].

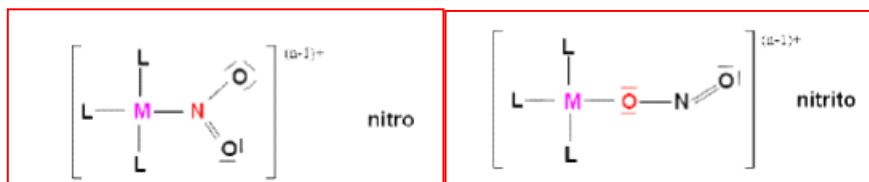


Figure 4.11 : Complexes avec ligand ambidenté.

k. Ligands macrocycles

Les ligands macrocycles sont une classe particulière de ligands chélatants [10]. Ils constituent un cycle avec une taille au minimum de neuf atomes qui sont soit attachés, soit à l'intérieur du cycle, dont au moins trois sites donneurs d'électrons, ce qui leur permet de se coordonner de façon forte aux atomes métalliques centraux [20]. Les complexes formés par les macrocycles sont plus stables que ceux formés par leurs analogues linéaires [21]. Parmi les macrocycles les plus connus le «18-crown-6 » qui fait partie de la famille des éthers couronnes et la porphyrine (Figure 4.12) [10].

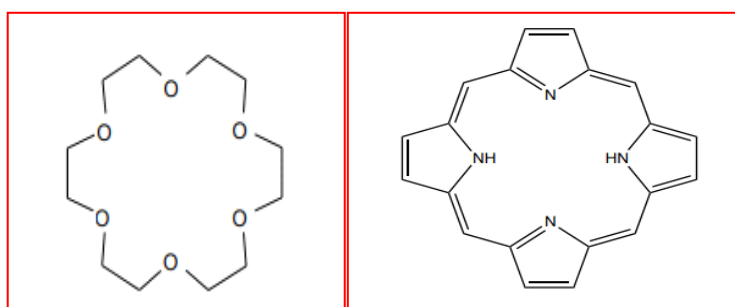


Figure 4.12 : Exemple de ligands macrocycle (Éther couronne et Porphyrine).

4.5. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DES COMPLEXES [22]

Parmi les méthodes les plus utilisées pour la caractérisation des complexes de coordination on peut citer :

- la spectroscopie IR ;
- la résonance magnétique nucléaire RMN ;
- et la diffraction des rayons X sur monocristal.

4.6. INTÉRÊT ET APPLICATION DES COMPLEXES [23]

- Le domaine d'usage des complexes de coordination est très vaste que ce soit dans le domaine quotidien ou industriel.

- L'intérêt suscité par la chimie des complexes provient de la diversité de leurs applications qui ne cessent de se développer dans tous les domaines de la chimie débordant même sur la physique, la métallurgie et la chimie bioinorganique.

- L'importance industrielle réside tout d'abord dans la catalyse homogène où l'utilisation de catalyseurs organométalliques ou de complexes solubles de métaux de transition offre les avantages d'une efficacité, d'une sélectivité et de conditions de réactions plus douces qu'en catalyse hétérogène.
- La métallurgie utilise des chélates dans certaines opérations d'enrichissements de minerais (flottations) ou de séparation.
- L'industrie pharmaceutique et la biologie : à savoir le traitement de l'hypertension et la régulation du déficit en cuivre ou en phosphore chez l'être humain. Dans le traitement de quelques maladies (accumulation du cuivre dans le foie, le cerveau et les reins ou certaines formes de cancers) : c'est un moyen d'introduction ou d'élimination des éléments métalliques dans l'organisme.
- Traitement des déchets radioactifs et effluents de pollution. Surtout pour la recherche en hydro métallurgie (séparation et purification des métaux radioactifs) et pour la valorisation des minerais pauvres et la récupération des sous-produits des usines de réparation isotopiques.
- Fabrication de résines échangeuses d'ion utilisées (en quantité) dans toutes les installations industrielles et cela par greffage électrochimique des complexes sur des films de polymère.
- L'agriculture : dans ce domaine, le transport des métaux à travers le sol, formation de complexe nécessaire pour les plantes.

4.7. RÉFÉRENCES

- [1]-S. Azoug, Y. Merabet, Mémoire de Master, Université A. Mira – Béjaïa, Complexes à transition de spin, 15/10/2020 (page 2, 3).
- [2]-S. Mektouf et k. Souidi, Mémoire de Master, Synthèse de Nouveaux Complexes de Coordination, Université d'Ain-Temouchent, 2018.
- [3]-F. Dar Kebira, Mémoire de Magister, Université de Tlemcen, Synthèses caractérisations et étude structurale des complexes de nickel et de cuivre, 2013.
- [4]-A. Yamamoto, Organtransition Meta I Chemistry Fundamental Concepts and Applications, John Wiley, New York., 1986.
- [5]-Martin Vérot, cours, les complexes descriptions orbitalaire, structure, réactivité, spectroscopie.
- [6]-B. Faure, Licence de Chimie – Chimie Inorganique, 2014-2015.
- [7]-P. Depover, livre, La Classification Périodique des éléments, 2 e édition. Belgique, 2002.
- [8]-Claude K.W. Friedli, Chimie Générale pour Ingénieur, Presses po. 2002.
- [9]-J. McCleverty, Comprehensive Coordination Chemistry II, vol. 1. 2003.
- [10]-R. Maouche et C.Kadi, Mémoire de Master, Université de Bejaia, Complexes de Cu(II), Ni(II) et Co(II) avec des bases de Schiff dérivées d'acides aminés : synthèse, caractérisation et propriétés biologiques, (page 3, 8).
- [11]-Mlle. F. Tabet, Mémoire de Master, Université de Tlemcen, Contribution d'un Ligand Organique à l'Élimination des Métaux Lourds des Solutions Aqueuses par Complexation/Adsorption, (Page 16), le 19 Juin 2017.
- [12]-A. Ahtirib, Mémoire de Master académique, Université de El-Oued, Préparation et caractérisation physico-chimique des ligands azotés à base d'un composé organique, 2018.
- [13]-B. Faure. Coure Licence de Chimie – Chimie Inorganique.2014-2015.sl.
- [14]-I. Mostefai, Mémoire de Master, Université de Saida, Synthèse et étude spectroscopie d'un nouveau ligand et son métal complexes dérive des amines, 2015.
- [15]-F. Cherdoud, Mémoire de Master académique, Université de M'sila, Synthèse et caractérisation des ligands bases de Schiff et leurs application biologiques", 2017.
- [16]-M.Bouchagour et S. Lakehal, Mémoire de Master, Université de D'Oum El bouaghi, Etude Théorique Des Composes Organométalliques Combines A Des Ligands Bidentées, 2016.
- [17]-K. Boukebbous, Mémoire de Magister, Université de Constantine, Étude de complexe métallique des ligands soufrés, azotés et d'autres molécules halogénés, 2009.

[18]-F.Bahmid et S.Boukheira, Mémoire de Master, Université d'Adrar, Complexation et activité antibactérienne des dérivés de l'acide cinnamique, 2017.

[19]-A.M. Ababsa, Mémoire de Magister, Université de SoukAhras, Elimination des métaux lourds par complexation ultrafiltration : étude expérimentale de l'ultrafiltration, 2013.

[20]- site web: < https://en.m.wikipedia.org/wiki/Macrocyclic_ligand?fbclid=IwAR3hNC9BIcezavPdwlNu7pC9un5Wn2HqtexiiOhdcZv-7hvLiz3_afC2_0>, (consulte le 09/06/2021).

[21]-D.Abegg et P.Surriabre, livre, Chimie minérale, Synthèse et chimie de coordination d'un macrocycle, 12 aout 2008.

[22]-Derafa W, Mémoire de magister, Université de Sétif, Synthèse de nouveaux complexes de bases de Schiffer de métaux de transition non symétriques (Mn ou Fe) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable.

[23]-M .Terni, Mémoire de DEUA, université de Bejaia, 1997, Etude du pouvoir complexant du ligand alanine (CH₃-H₂NCH-COOH) vis-à vis du métal Cu(II) dans un milieu aqueux.

An orange scroll banner with rounded corners and a slight shadow, positioned horizontally across the middle of the page. The banner has a darker orange border and a lighter orange fill. The text is centered on the banner.

CHAPITRE 5
PROTOCOLES
EXPÉRIMENTAUX

Chapitre 5

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Ce chapitre décrit les protocoles expérimentaux suivis dans les différentes études réalisées. Pour chaque opération ou technique utilisée nous présentons un bref rappel sur son principe accompagné d'un schéma représentant l'appareillage utilisé.

5.1. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION

- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice 60F254 d'épaisseur 0,2 mm, de référence 5735 Merck.
- Les spots sont détectés à la lumière UV, et révélés par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol, puis chauffage.
- Les points de fusion non corrigés ont été déterminés à l'aide d'un Point de fusion M-560 BUCHI.
- Les spectres UV-visible ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau Shimadzu model UV1800, à température ambiante. Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par un balayage entre 190 et 1100 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique ont été utilisées.
- Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre (Thermoscientific) NICOLET iS10 spectrometer, les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

5.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF

5.2.1. Extraction et décantation [1]

Principe

L'extraction liquide-liquide est une technique de séparation largement utilisée en chimie organique, consistant en une extraction par transfert entre deux phases liquides. Elle repose sur la différence d'affinité d'un soluté entre deux phases non-miscibles entre elles. Le but est d'isoler un produit d'intérêt d'un mélange en le faisant passer habituellement dans une phase liquide organique. On utilise pour cela une pièce de verrerie particulière : l'ampoule à décanter (Figure 5.1).

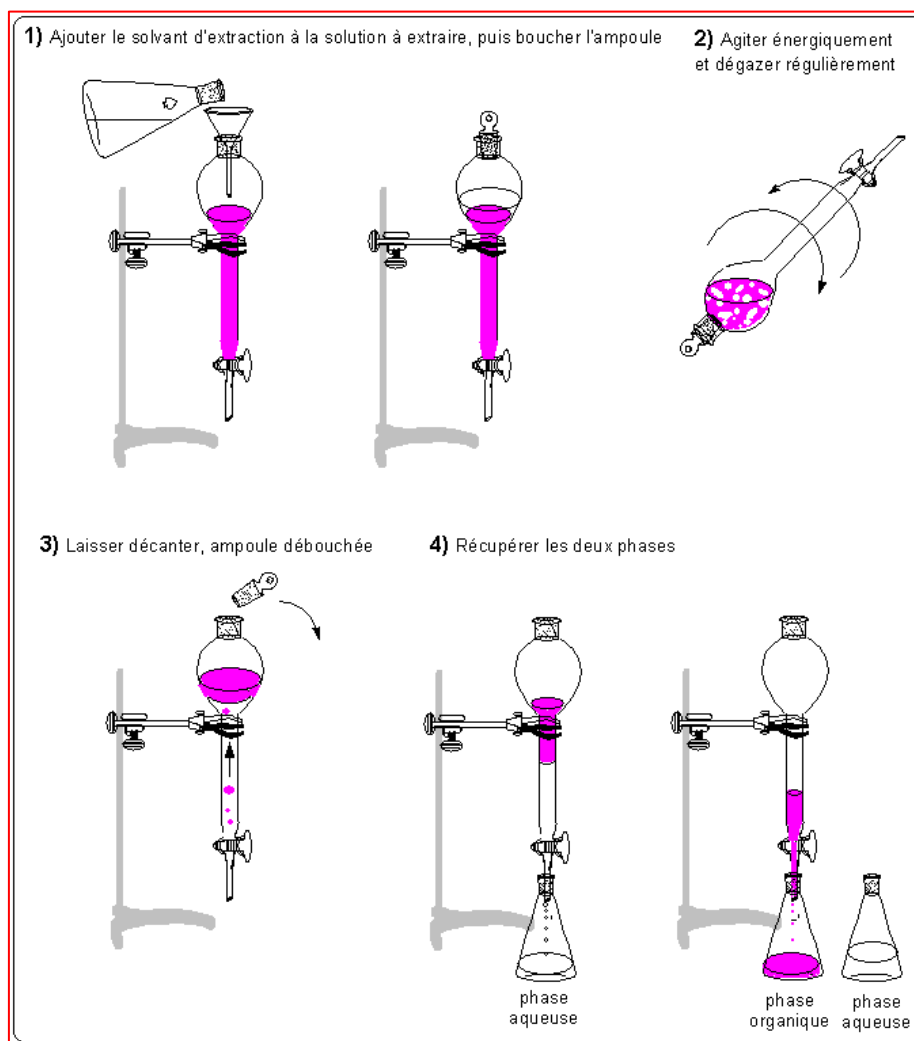


Figure 5.1 : Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter [2].

Manipulation

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (chloroforme-eau), à partir de la formulation médicamenteuse commercialisée Tirlor® contenant 20×10 mg/boîte de loratadine, selon les étapes suivantes :

- Dans un mortier, on broie les comprimés de dix boîtes de Tirlor® 10mg, à l'aide d'un pilon.
- La totalité de la poudre obtenue est introduite dans un bécher avec l'eau distillée et du sel NaCl.
- Après agitation, on introduit la phase à extraire (phase aqueuse) et le solvant d'extraction (chloroforme) dans une ampoule à décanter.

- Après avoir bouché l'ampoule, on la tient retournée, à deux mains, et on agite énergiquement. Il faut prendre soin de dégazer entre chaque agitation pour éviter une surpression dans l'ampoule.
- Il faut déboucher l'ampoule lorsqu'on la repose sur son support. On doit ensuite laisser décanter les phases.
- On récupère ensuite les deux phases séparément.

On recommence l'extraction de la phase aqueuse avec une nouvelle fraction de phase organique (cinq fois).

Une fois l'extraction terminée, on réunit toutes les phases organiques pour lavage suivi de séchage.

5.2.2. Lavage

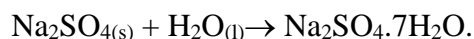
Les phases organiques réunies sont lavées par de l'eau afin d'en éliminer les traces de sel. Le produit d'intérêt reste alors dans la phase organique : il ne change pas de phase durant cette opération contrairement à l'extraction.

La phase organique lavée avec de l'eau distillée, elle peut ensuite être séchée avec un desséchant.

5.2.3. Séchage [3]

Principe

On procède après le lavage au séchage de la phase organique afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Pour ce faire, on a utilisé du sulfate de sodium anhydre Na_2SO_4 . Il s'agit d'un solide très hydrophile. Lorsque cette poudre est versée sur une phase organique humide, elle capte l'eau et s'agglomère :



Manipulation

- On commence par mettre une ou deux spatules de Na_2SO_4 et agiter à l'aide d'une baguette de verre.
- Si tout le sulfate de sodium est coagulé, en ajouter puis agiter à nouveau.
- Répéter l'opération jusqu'à ce que le sulfate de sodium reste pulvérulent (reste en poudre, ne formant plus de bloc).

5.2.4. Filtration

La filtration consiste à séparer les phases liquide et solide d'un mélange hétérogène. On parle de filtration lorsqu'on souhaite récupérer la phase liquide. Elle peut s'effectuer simplement par gravité en utilisant un entonnoir muni d'un papier filtre (Figure 5.2).

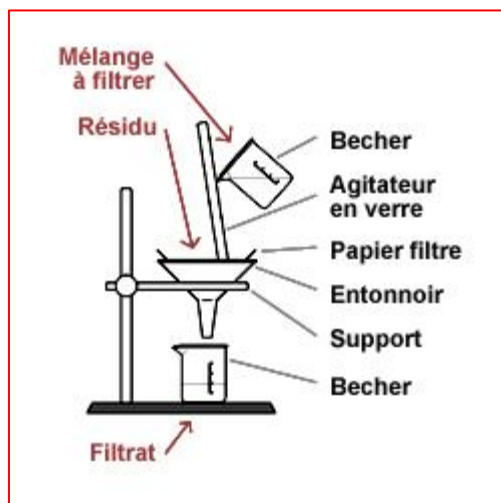


Figure 5.2 : Schéma de la filtration [4].

Ainsi, pour enlever le sel desséchant, la solution est filtrée à l'aide d'un entonnoir et d'un papier filtre.

5.2.5. Évaporation

Après la filtration du mélange, on récolte le filtrat dans un ballon sec préalablement taré, ensuite on élimine le solvant de filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif.

L'évaporateur rotatif permet de réaliser l'évaporation par une distillation rapide et efficace du solvant, sans exposer les molécules (parfois fragiles) à un chauffage important et prolongé.

Le produit débarrassé de tout solvant est obtenu sous forme d'un solide. C'est le moment idéal de faire une CCM.

5.2.6. Chromatographie sur couche mince [5]

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse qualitative. Elle a pour but de séparer les produits d'un mélange et permet d'identifier un composé et/ou de vérifier sa pureté.

Principe

La CCM est basée sur le phénomène d'adsorption où la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants (éluant) et une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre en gel de silice ou une feuille semi-rigide d'aluminium. Les substances à analyser déposées sur la phase stationnaire migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (Rf) qui est défini par le rapport suivant :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par une molécule (h)}}{\text{Distance parcourue par le front du solvant (H)}}$$

Préparation d'une plaque CCM [3]

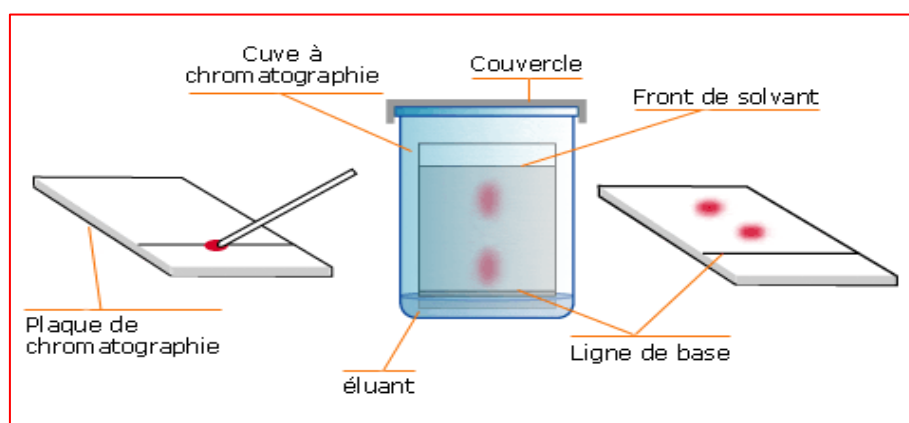


Figure 5.3 : Étapes de la préparation d'une plaque CCM [6].

Puisque les taches ne sont pas colorées, la plaque est révélée :

- 1) à la lampe UV,
- 2) à la ninhydrine : les taches sont révélées par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol (0,1 %), puis chauffage.

Sur la plaque de CCM, on observe une seule tache, ce qui indique que le produit est pur. Pour confirmer sa pureté on procède à la mesure de son point de fusion.

5.2.7. Point de fusion

La mesure d'une température (point) de fusion est une méthode facile et rapide permettant de vérifier la pureté d'un composé chimique. Puisque la température de fusion est caractéristique d'un produit pur.



Figure 5.4 : Point de fusion M-560 BUCHI (Appareil utilisé pour la mesure du point de fusion).

Ainsi, après extraction, décantation, lavage, séchage et évaporation du solvant, nous avons isolé la loratadine pure (Figure 5.5).



Figure 5.5 : Étapes de l'extraction de la loratadine (LOR).

5.3. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

5.3.1. Synthèse des complexes

5.3.1.1. Synthèse des complexes HP- β -CD-LOR

Les complexes HP- β -CD-LOR ont été synthétisés dans les rapports 1:1 et 2:1 (hôte : invité) par la méthode de co-précipitation : à partir d'une solution d'HP- β -CD (0,443 g d'HP β -CD pour les complexes 1:1 et 2:1) dans l'eau distillée (20 mL) et de 0,1 g de LOR dans l'éthanol (10 mL) pour le complexe 1:1 et 0,05 g de LOR pour le complexe 2:1 et sous agitation magnétique à 60°C pendant 1h dans un bain-marie (Figure 5.6). La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Les précipités formés après 72 heures sont séchés puis caractérisés (Rf, Pf, IR et UV).



Figure 5.6 : Synthèse du complexe HP-β-CD-LOR par co-précipitation.

5.3.1.2. Synthèse des complexes Zn- LOR

Les complexes ont été synthétisés dans les rapports molaires 1:1 et 1:2 (métal : ligand) à partir d'une solution du sel métallique chlorure de zinc (ZnCl_2) (0,2 g pour le complexe 1:1 et 0,1 g pour le complexe 1:2) dans l'éthanol (10 mL) et sous agitation magnétique à 60 °C et de LOR (0,5 g pour les complexes 1:1 et 1:2) dans l'éthanol (10 mL). Le mélange réactionnel est soumis à reflux pendant 1h (Figure 5.7). Après 2 jours d'agitation, le mélange réactionnel évolue vers un précipité de couleur jaunâtre pour le complexe 1:1 et de couleur blanche pour le complexe 1:2.

Les précipités sont ensuite essorés et les solides récupérés sont rincés plusieurs fois avec l'eau distillée froide puis séchés à l'étuve plusieurs jours.



Figure 5.7 : Synthèse du complexe Zn-LOR₂.

5.3.1.3. Synthèse des complexes LOR-Zn-HP- β -CD

La synthèse des complexes LOR-Zn-HP- β -CDa été réalisée par deux méthodes: la méthode de co-précipitation et la méthode de pétrissage (Figure 5.8) dans les rapports molaires 1:1:1 et 2:1:2 (LOR:Zn:CD ; L:M:CD).

Co-précipitation: à partir d'une solution d'HP- β -CD (0,6 g d'HP- β -CD pour les complexes 1:1:1 et 2:1:2 dans 10 mL d'eau) et sous agitation magnétique à 60°C et de 0,2 g de Zn-LOR dans l'acétone (5mL) pour le complexe 1:1:1 et 0,162 g de Zn-LOR pour le complexe 2:1:2. La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Les précipités formés après 3 jours sont séchés puis caractérisés (Rf, Pf, IR et UV).

Pétrissage: l'HP- β -CD n'est pas dissoute dans cette méthode; elle se mélange avec une petite quantité d'eau dans laquelle la LOR a été rajoutée préalablement. Grâce au fait que le complexe CD-eau est habituellement moins favorable que celui avec la molécule invitée et, parce que leurs structures cristallines sont différentes, la réaction d'inclusion peut avoir lieu. Nous avons obtenu une pâte, pour chaque complexe, qu'on a séchées, puis caractérisées (Rf, Pf, IR).



Figure 5.8 : Synthèse du complexe LOR-Zn-HP- β -CD par co-précipitation et pétrissage.

5.3.2. Caractérisation des complexes

Pour la caractérisation de la LOR et de ses complexes, nous avons utilisé plusieurs méthodes : la spectrométrie infrarouge IR et la spectroscopie d'absorption UV-Visible.

5.3.2.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)

L'absorption IR est une technique qui permet de prospecter les niveaux énergétiques de vibration et de rotation au sein d'un édifice moléculaire ou ionique. Elle peut apporter des informations sur la composition d'une substance, sur les positions relatives des groupements actifs et sur sa symétrie. Un spectre d'absorption IR présente des bandes de vibrations, de valence et de déformation.

On distingue deux régions dans un spectre IR :

- Les bandes de vibration de valence sont retrouvées du côté des fréquences élevées.
- Les bandes de vibration de déformation sont présentes du côté des basses fréquences.

Les vibrations de valence caractérisent, sans ambiguïté, les groupements fonctionnels dans une molécule donnée. Deux composés différents mais possédant exactement les mêmes groupements fonctionnels, ont des spectres à peu près semblables dans la zone de valence. Cette région est appelée "des empreintes digitales".

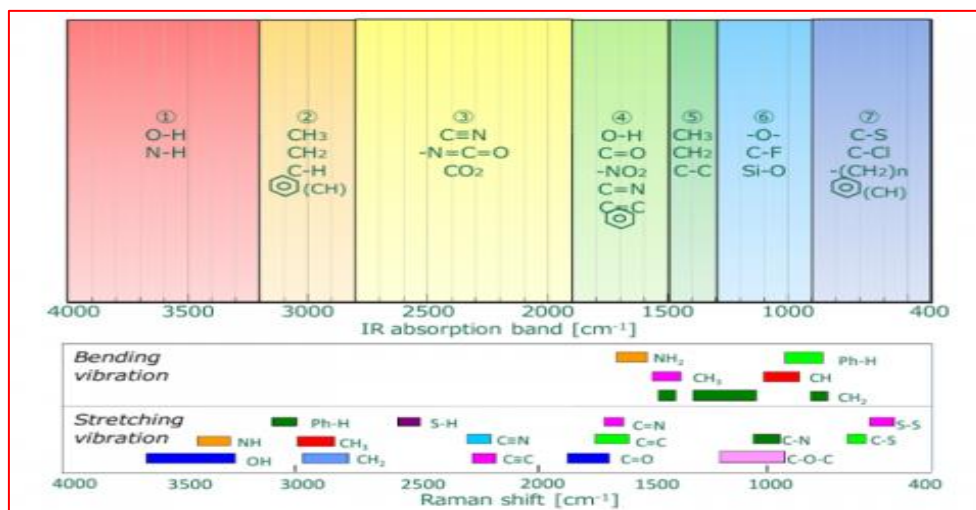


Figure 5.9 : Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques [7].

Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre Thermo scientific NICOLET iS10. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .



Figure 5.10 : Spectromètre IR Thermo scientifique NICOLET iS10.

5.3.2.2. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible [8]

La spectroscopie d'absorption UV-Vis est à la fois une méthode d'analyse quantitative et qualitative. Elle est essentiellement fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance.

Les spectres UV-Vis provenant des excitations électroniques sont obtenus à partir des composés qui contiennent des liaisons multiples et conjuguées, ils correspondent à des spectres d'émission ou d'absorption.



Figure 5.11 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

5.4. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITÉ [9]

La méthode des flacons agités est la plus classique et la plus fiable des méthodes de détermination du LogP. Cette méthode consiste à mélanger une quantité connue de soluté dans un volume connu d'octanol et d'eau, puis de mesurer la distribution du soluté

dans chaque solvant. La méthode la plus courante pour mesurer cette distribution est la spectroscopie UV-Vis.

L'hydrosolubilité de l'antihistaminique de synthèse étudié LOR et de ses complexes a été ainsi mesurée par la méthode des flacons agités.

Nous avons préparé des solutions de concentration de l'ordre de 1.00×10^{-5} M du principe actif (LOR) et de ses complexes dans l'octanol. 10 ml de chaque solution ont été ajoutés au même volume d'eau et le mélange ainsi obtenu est agité par un appareil ultrason (P-Selecta H-D) pendant 5 minutes. Par la suite les deux phases ont été séparées par centrifugation (Sigma) et les mesures des absorbances sont réalisées par un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

Les spectres UV-Visible ont été réalisées au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA).

5.5. RÉFÉRENCES

- [1]-É. Martinand-Lurin, R. Grüber ; 40 expériences illustrées de chimie générale et organique, De boeck, (2012), (consulté le : 13/06/2021).
- [2]-Hago pDemirdjian, Clément de Mecquenem, Marielle Drommi, Clémence Topart, J. Bernard Baudin, Article, site web (CultureSciences-Chimie), L'extraction liquide-liquide, (Publié le : 07, 11, 2015).
- [3]-A.S. Bernard, S. Clède, M. Émond, H. Monin-soyer, J. Quérard ; Techniques Expérimentales En Chimie, (2014).
- [4]-site web: <Le matériel du laboratoire de chimie (ostralo.net) >, (consulté le : 14/06/2021).
- [5]-K.Randerath et G.Villars ; Chromatographie sur couche mince, Paris, (1971).
- [6]-Site web, What is Raman Spectroscopy, disponible sur:<<https://www.maxicours.com/se/cours/filtration/>>., (consulté le : 15/06/2021).
- [7]-Site web, Réaliser une chromatographie sur couche mince, disponible sur:<<https://jascoinc.com/products/spectroscopy/raman-imaging-microscope/what-is-raman-spectroscopy/>>, (consulté le : 16/06/2021).
- [8]-D.R.Browning ; Méthodes spectroscopiques, Ed Masson, Paris, (2000).
- [9]-H.H. Girault, Electrochimie : physique et analytique, 2e éd. PPUR.pt : 572. (2001).

CHAPITRE 6

**EXTRACTION DE
L'ANTI-HISTAMINIQUE DE
SYNTHÈSE LORATADINE ET
SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION
DE SES COMPLEXES**

Chapitre 6

EXTRACTION DE L'ANTI-HISTAMINIQUE DE SYNTHÈSE LORATADINE ET SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE SES COMPLEXES

6.1. INTRODUCTION

Il existe un grand nombre d'antihistaminiques de synthèse utilisés dans la prise en charge de l'allergie. Notre choix s'est porté sur la loratadine (LOR) (Figure 6.1).

Ce chapitre présente les résultats des opérations d'extraction, de synthèse et de caractérisation de la LOR et de ses complexes.

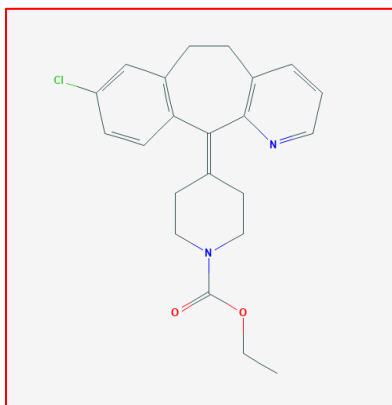


Figure 6.1 : Structure chimique de la loratadine (LOR) [1].

6.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF

La préparation pharmaceutique de nom commercial TIRLOR contenant 20×10 mg/boîte de loratadine a été achetée d'une pharmacie locale.

Le principe actif a été isolé après extraction sous forme de cristaux blancs (Figure 6.2), et a été par la suite caractérisé par son rapport frontal (Rf), son point de fusion (Pf) et son spectre IR.

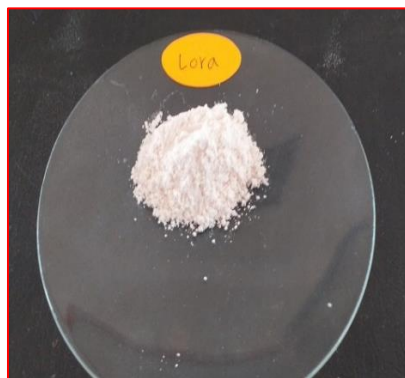


Figure 6.2 : Principe actif isolé (loratadine) après extraction.

- *Chromatographie sur couche mince (CCM)*

On peut réaliser une CCM pour vérifier la pureté d'un produit et/ou l'identifier. Parce que le rapport frontal (R_f) d'un composé dans un éluant donné est une grandeur caractéristique.

Après extraction et évaporation du solvant, le solide obtenu a été analysé par CCM pour vérifier sa pureté.

L'antihistaminique de synthèse isolé est visible sous UV (Figure 6.3) et est révélé à la ninhydrine. La CCM du produit isolé montre une seule tâche, ce qui indique que le produit est pur.

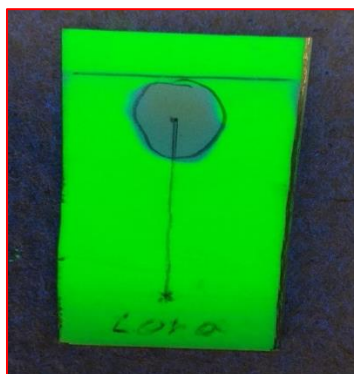


Figure 6.3 : Plaque CCM de la loratadine.

- *Point de fusion*

Le point de fusion est une propriété caractéristique [2]. On peut l'utiliser dans le contrôle de la qualité pour l'identification et la vérification de la pureté de notre produit.

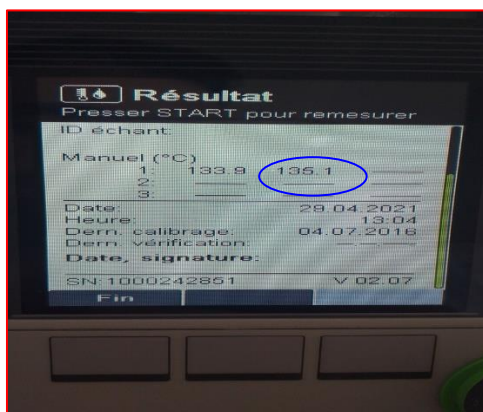


Figure 6.4 : Point de fusion de la LOR.

- *Spectre infrarouge*

L'IR est l'une des méthodes les plus répandues utilisées pour la caractérisation des différents composés.

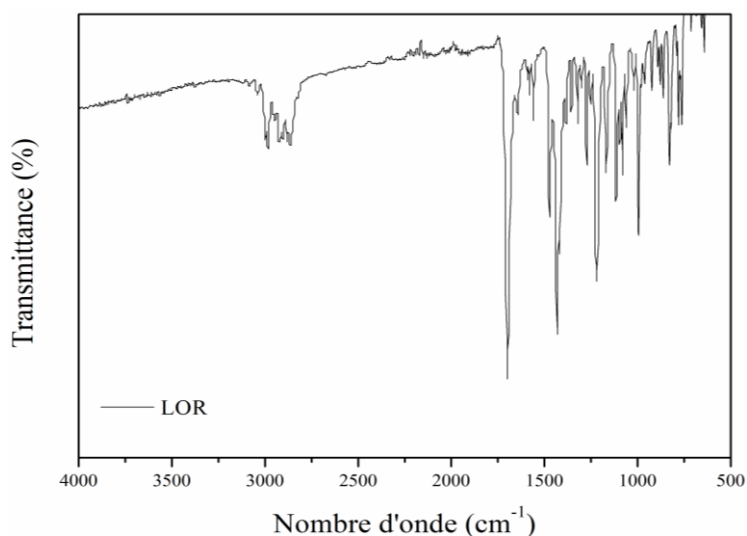


Figure 6.5 : Spectre IR de la LOR.

Le tableau 6.1 regroupe les différentes caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature) [2,3].

Tableau 6.1 : Propriétés physicochimiques et spectrales du produit isolé et de la loratadine pure (issues de la littérature).

Propriété		Loratadine pure	Produit isolé
Aspect/Couleur		Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)		-	77
Point de fusion (°C)		134-136	135,1
Rf*		-	0,78
IR (cm^{-1})	C=O	1703	1700
	C=C	1560	1560
	C-O	1227	1220
	C-N	1435	1430
	C-Cl	762	764

(*) Éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5)

La comparaison du point de fusion du produit isolé (135,1°C) avec celui de la loratadine (134-136), et l'étude de son spectre IR et sa comparaison avec celui de la loratadine pure issu de la littérature ont apporté chacune une preuve supplémentaire, et ont par la suite confirmé l'identité de la structure obtenue: le produit isolé est la loratadine pure.

6.3. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

Nous avons synthétisé plusieurs types de complexes à l'état solide :

- 1- Complexes d'inclusion de la LOR avec la CD modifiée HP- β -CD dans les rapports molaires 1:1 et 2:1 (hôte : invité).
- 2- Complexes de coordination de la LOR avec le Zn dans les rapports molaires 1:1 et 1:2 (métal : ligand).
- 3- Complexes d'inclusion des complexes de coordination LOR-Zn-HP- β -CD dans les rapports 1:1:1 et 2:1:2.

Les propriétés physico-chimiques et spectrales (couleur, Pf, spectre IR, UV, etc.) sont généralement modifiées suite à la complexation soit avec les CDs ou avec les métaux de transition.

Notre démarche pour mettre en évidence la formation des complexes à l'état solide est de suivre ces changements et de comparer les différentes propriétés physico-chimiques et spectrales de la LOR avec les propriétés physico-chimiques et spectrales de ses complexes d'inclusion ou de coordination correspondants dans les mêmes conditions.

6.3.1. Complexes d'inclusion de la LOR avec l'HP- β -CD (CD-LOR)

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. Ces techniques ont des approches qualitatives et/ou quantitatives.

En phase solide, les molécules invitées peuvent être incluses dans la cavité ou liées à l'extérieur de la CD. Lorsqu'une molécule est incluse, ses propriétés physico-chimiques (P_f , R_f , spectre IR, solubilité, etc.) sont modifiées, ces changements permettent de mettre en évidence la formation du complexe.

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de caractérisation des complexes d'inclusion CD-LOR.

Notre démarche consiste à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

- *Chromatographie sur couche mince (CCM)*

Le tableau 6.2 regroupe les différentes valeurs des R_f calculées de la LOR (0,78) et des complexes préparés à partir de l'HP- β -CD (0,77 et 0,79 pour les complexes 1:1 et 2:1, respectivement). Ces résultats reflètent la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant).

- *Point de fusion (P_f)*

Les complexes CD-LOR sont des solides à points de fusion élevés. Le tableau 6.2 regroupe les différentes valeurs mesurées.

En comparant les valeurs des points de fusion de la LOR libre (135 °C) avec ceux de ses complexes correspondants (202 °C et 202,3 °C pour les complexes 1:1 et 2:1, respectivement), on constate qu'ils sont totalement différents, ce qui suppose qu'il y a eu formation de complexes d'inclusion

- Spectres IR

Parmi les techniques expérimentales spectroscopiques, l'IR est sans doute la technique appliquée la plus utilisée. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon.

La spectroscopie infrarouge mesure l'excitation vibrationnelle des atomes autour des liaisons qui les unissent suite à l'exposition à des radiations électromagnétiques. La position des bandes d'absorption dépend de la nature des groupes fonctionnels qui sont présents dans une molécule. Cette méthode d'analyse permet d'étudier l'arrangement des atomes et les distances interatomiques.

L'étude par IR a été réalisée pour déceler l'éventuelle interaction entre la LOR et l'HP- β -CD, conduisant à confirmer la formation des complexes d'inclusion.

La figure 6.6 représente les spectres IR de la LOR et de ses complexes correspondants.

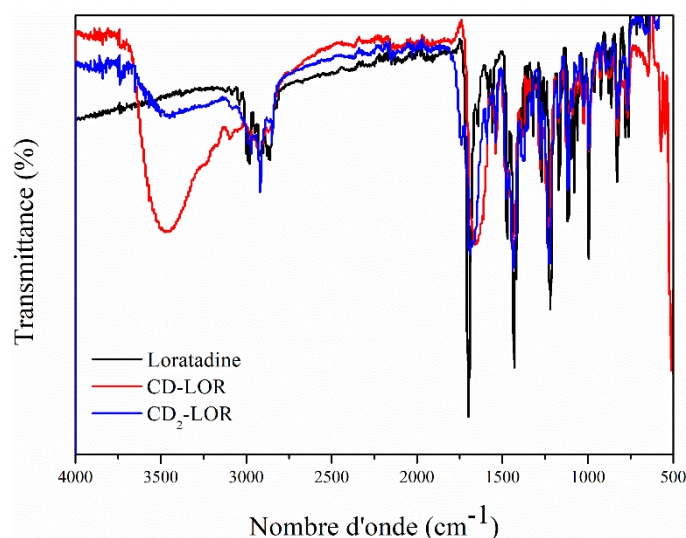


Figure 6.6 : Spectres IR de la LOR et des complexes CD-LOR aux stœchiométries 1:1 et 2:1.

Les spectres des complexes présentent généralement un léger déplacement des pics. Ces modifications discrètes indiquent qu'il n'y a pas de liaisons chimiques fortes (type liaison covalente) entre les composés, mais seulement une interaction: différence de géométrie dans la molécule invitée, dissociation de liaisons hydrogènes intermoléculaires dans cette même molécule, ou encore établissement de liaisons hydrogènes de faible énergie entre les deux composés. Chaque bande du spectre caractérise un groupe fonctionnel de la molécule, et leur déplacement permet de désigner quelle partie de la molécule invitée interagit avec la CD [4].

L'analyse par IR (Figure 6.6) a permis, de par l'absence de superposition des bandes caractéristiques, de déterminer les bandes d'absorption spécifiques à la LOR. Les principales bandes caractéristiques de la LOR se trouvent également dans les spectres des complexes quoiqu'avec un léger décalage en plus d'un changement de l'intensité. Il n'y a aucune nouvelle bande observée dans les spectres, ce qui confirme qu'aucune nouvelle liaison chimique n'a été formée entre la LOR et la CD modifiée. Ceci est généralement le résultat de l'interaction entre la molécule invitée et les CD hôtes et s'explique par l'établissement de liaisons non covalentes entre la molécule invitée et chaque CD dans le système complexé.

- *UV-Visible*

La technique utilisée pour mettre en évidence la formation des complexes CD-LOR par spectroscopie UV-Visible, consiste à comparer les spectres d'absorption de la LOR avec les spectres de ses complexes potentiels correspondants dans les mêmes conditions, sachant que la formation d'un complexe est accompagnée par une variation spectrale.

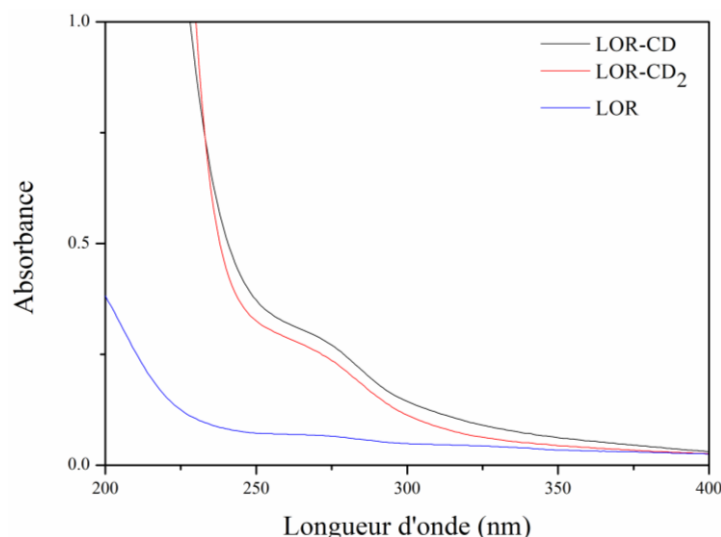


Figure 6.7 : Spectres d'absorption de la LOR et des complexes CD-LOR aux stœchiométries 1:1 et 2:1.

En effet, et comme le montre la figure 6.7, qui représente les spectres d'absorption des solutions de la LOR et de ses complexes correspondants, la molécule invitée donne des signaux discernables pour les formes libre et complexées.

Le tableau 6.2 regroupe les propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes d'inclusion potentiels.

Tableau 6.2 : Propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes d'inclusion.

Propriété	LOR	CD-LOR	CD ₂ -LOR
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	77	20	56
Point de fusion (°C)	135	202	202,3
Rf	0,78	*0,97 et **0,77	*0,94 et **0,79

LOR≡loratadine

CD-LOR ≡Complexe de stœchiométrie 1:1

CD₂-LOR ≡Complexe de stœchiométrie 2:1

Éluant *CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5) et **ammoniaque/isopropanol (5:5)

6.3.2. Complexes de coordination de la LOR avec le zinc (Zn-LOR)

Dans les complexes de coordination, suite à la complexation du ligand au métal, ses propriétés physico-chimiques : sa couleur, son Rf, son Pf et ses spectres IR et UV-Vis, se trouvent modifiées. Ces changements permettent de mettre en évidence la formation des complexes.

- *Couleur*

Les réactions de complexation sont associées à des changements de couleur démontrant que les propriétés électroniques des complexes sont différentes de celles des réactifs de départ.

Initialement on note que les mélanges réactionnels sont de couleur transparente (les solutions de la LOR et celle du $ZnCl_2$ sont transparentes). Lors du chauffage à reflux il se forme un précipité jaune et un précipité blanc pour les complexes 1:1 et 1:2, respectivement (Figure 6.8). Ce sont les complexes qui sont responsables des nouvelles couleurs suite au fait qu'ils ont des propriétés optiques remarquables.



Figure 6.8 : Complexes Zn-LOR et Zn-LOR₂.

- *Chromatographie sur couche mince (CCM)*

Nous avons utilisé la CCM pour vérifier la formation des complexes. Les plaques ont été révélées sous rayonnement UV (254 nm) (Figure 6.9).

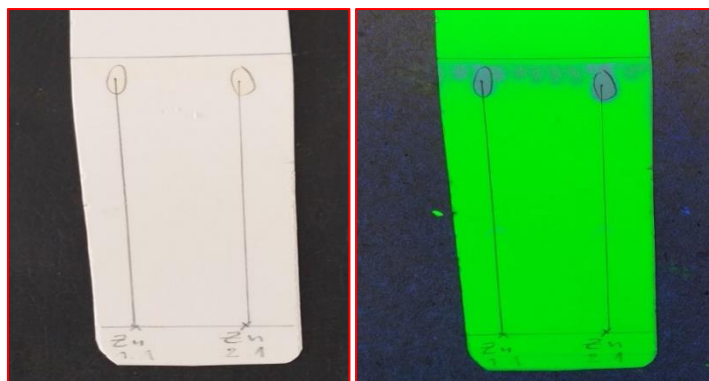


Figure 6.9 : Plaque CCM des complexes Zn-LOR et Zn-LOR₂ sous lampe UV.

L'analyse par CCM des complexes Zn-LOR et Zn-LOR₂ montre des taches différentes de celles de la LOR. Les R_f calculés sont 0,78, 0,91 et 0,90 pour la LOR et les complexes 1:1 et 1:2, respectivement (Tableau 6.3). Ces résultats reflètent la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant).

- *Point de fusion (Pf)*

En comparant les valeurs des points de fusion de la LOR libre (135°C) avec ceux de ses complexes de coordination correspondants (155 °C et 152 °C pour les complexes 1:1 et 1:2, respectivement) (Tableau 6.3), nous constatons qu'ils sont différents, ce qui suppose qu'il y a eu formation de nouvelles espèces qui peuvent être des complexes de coordination.

- *Spectres Infrarouge [5]*

Les analyses IR constituent un atout majeur pour la détermination de la nature des molécules organiques. Les spectres d'absorption dans l'infrarouge vont nous permettre de repérer les groupements fonctionnels de la LOR et d'accéder aux informations relatives à la formation des complexes Zn-LOR et Zn-LOR₂. Les spectres sont représentés sur la figure 6.10.

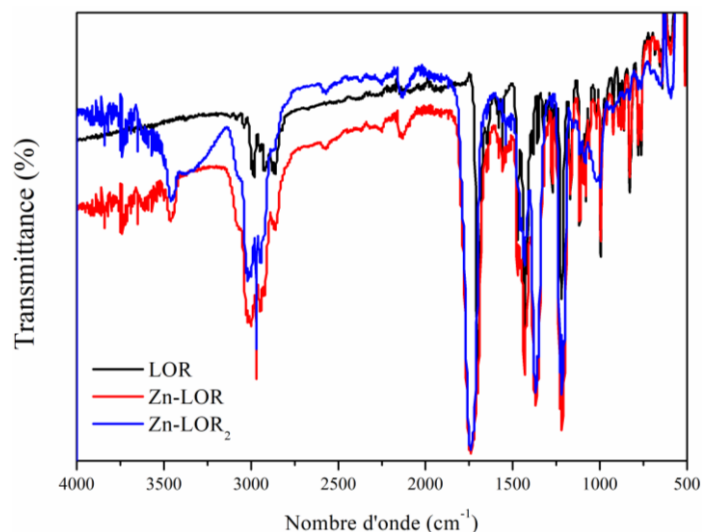


Figure 6.10 : Spectres IR de la LOR et de ses complexes Zn-LOR aux stœchiométries 1:1 et 1:2.

En comparant les spectres IR des complexes avec celui du ligand correspondant ; les spectres IR montrent qu'il y a probablement formation de complexes entre la LOR et le Zn.

En effet, suite à la complexation, nous observons un déplacement de certaines bandes du ligand et apparition de nouvelles bandes de faibles intensités, indiquant que la coordination du ligand s'est effectuée avec le cation central.

- UV-Visible

Les spectres d'absorption de la LOR et de ses complexes potentiels correspondants sont différents (Figure 6.11), ce qui peut indiquer qu'il y a eu formation de nouvelles espèces.

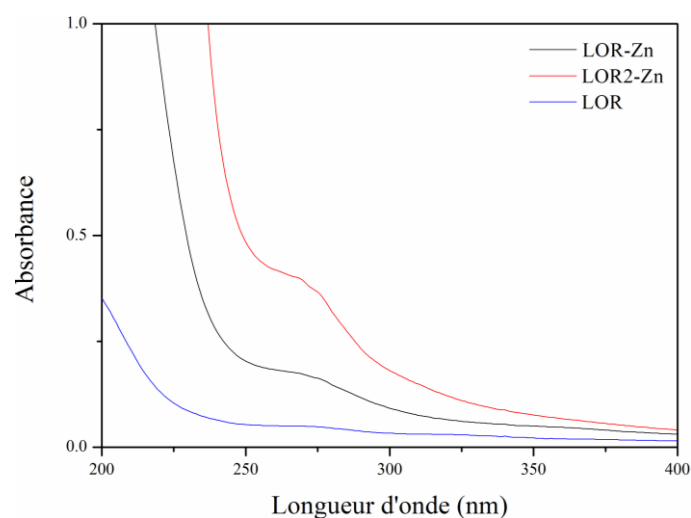


Figure 6.11 : Spectres d'absorption de la LOR et de ses complexes Zn-LOR aux stœchiométries 1:1 et 1:2.

Le tableau 6.3 rassemble les propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes de coordination potentiels.

Tableau 6.3 : Propriétés physicochimiques de la LOR et de ses complexes de coordination.

Propriété	LOR	Zn-LOR	Zn-LOR ₂
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux jaunâtres	Cristaux blancs
Rendement (%)	77	34,46	43,27
Pf (°C)	135	155	152
Rf*	0,78	0,86	0,84

LOR=loratadine

Zn-LOR ≡ Complexe de stœchiométrie 1:1

Zn-LOR₂ ≡ Complexe de stœchiométrie 1:2

*Éluant CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

6.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination LOR-Zn-HP- β -CD

Les complexes étudiés ont été synthétisés à partir de l'HP- β -CD et des complexes de métaux de transition à différentes stœchiométries (1:1:1 et 2 :1:2 L:M:CD) par deux méthodes afin de comparer entre les caractéristiques de chaque méthode.

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de caractérisation des complexes d'inclusion LOR-Zn-HP- β -CD.

Notre démarche est la même, et consiste à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

- Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les différences entre les valeurs des R_f calculées de la LOR (0,78) et des complexes synthétisés (0,86 et 0,84) pour les complexes 1:1:1 et 2:1:2, respectivement) reflètent la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant) (Tableau 6.4).

- Point de fusion (P_f)

Les points de fusion de la LOR libre (135°C) et de ses complexes correspondants (250 °C et 255°C pour les complexes 1:1:1 et 2:1:2, respectivement) sont totalement différents, ce qui suppose qu'il y a eu formation de complexes d'inclusion (Tableau 6.4).

- Spectres IR

L'étude par IR a été réalisée également pour déceler l'éventuelle formation des complexes d'inclusion préparés par deux méthodes.

Les figures 6.12, 6.13 représentent les spectres IR de la LOR et des complexes correspondants.

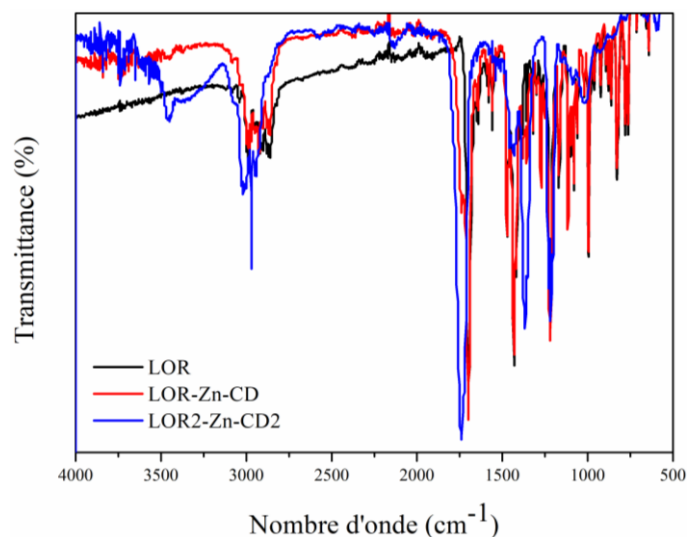


Figure 6.12 : Spectres IR de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2 préparés par co-précipitation.

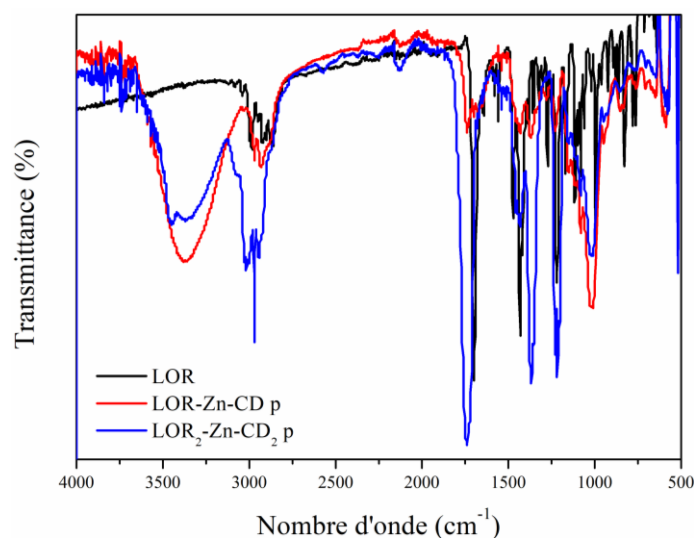


Figure 6.13 : Spectres IR de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2 préparés par pétrissage.

L'analyse par IR (Figures 6.12 et 6.13) a permis, de par l'absence de superposition des bandes caractéristiques, de déterminer les bandes d'absorption spécifiques au précurseur. Les principales bandes caractéristiques se trouvent également dans les spectres des complexes quoiqu'avec un léger décalage en plus d'un changement de l'intensité. Il n'y a aucune nouvelle bande observée dans les spectres, ce qui confirme qu'aucune nouvelle liaison chimique n'a été formée et suppose qu'il y a eu formation de complexes.

- *UV-Visible*

La figure 6.14, qui représente les différences entre les spectres d'absorption des solutions de la LOR et des complexes potentiels LOR-Zn-CD (1:1:1 et 2:1:2) montre par ces différences qu'il y a possibilité de formation des complexes étudiés.

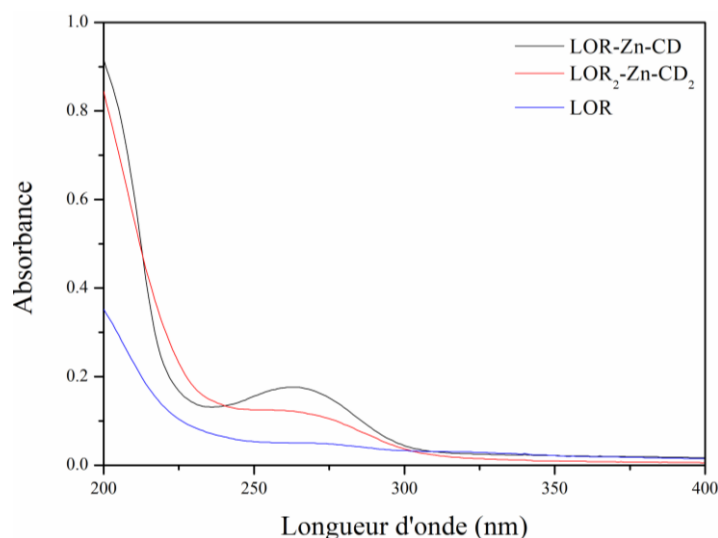


Figure 6.14 : Spectres d'absorption de la LOR et des complexes LOR-Zn-CD aux stœchiométries 1:1:1 et 2:1:2.

Le tableau 6.4 regroupe les propriétés physicochimiques de la LOR et des complexes potentiels LOR-Zn-CD (1:1:1 et 2:1:2).

Tableau 6.4 : Propriétés physicochimiques de la LOR et des complexes potentiels LOR-Zn-CD (1:1:1 et 2:1:2).

Propriété	LOR	C1	C2	C1'	C2'
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux jaunâtres	Cristaux blancs cassé	Cristaux jaunâtres	Cristaux blancs cassé
Rendement (%)	77	25,55	25,19	-	-
Point de fusion (°C)	135	250	255	205	259
Rf	0,78	0,87	0,90	0,88	0,91

C1 ≡ Complexe LOR-Zn-CD de stœchiométrie 1:1:1 préparé par co-précipitation

C2 ≡ Complexe LOR₂-Zn-CD₂ de stœchiométrie 2:1:2 préparé par co-précipitation

C1' ≡ Complexe LOR-Zn-CD de stœchiométrie 1:1:1 préparé par pétrissage

C2' ≡ Complexe LOR₂-Zn-CD₂ de stœchiométrie 2:1:2 préparé par pétrissage

Éluant *CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5)

6.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITÉ

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. En effet le composé se répartit entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

Le Log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.

$$\text{Log P} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{eau}})$$

Cette valeur permet d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. En effet, si Log P est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement. Une valeur de Log P = 0 signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}} = C_{\text{eau}}$ [6].

Les résultats de l'étude de la détermination de l'hydro-solubilité de la LOR et de ses complexes sont rassemblés dans le tableau 6.5.

Tableau 6.5 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité de la LOR et de ses complexes.

Composé	Log P
LOR	5,2 [7]
CD-LOR	0,778
CD₂-LOR	-3,000
Zn-LOR	0,903
Zn-LOR₂	-2,823
LOR-Zn-CD	-0,169
LOR₂-Zn-CD₂	0,583

Les résultats obtenus (Tableau 6.5) montrent que l'hydrosolubilité de la LOR, antihistaminique de synthèse, objet de cette étude, se trouve améliorée suite à sa complexation avec tous les complexes par diminution du Log P.

6.5. RÉFÉRENCES

- [1]-Site web, National Center for Biotechnology Information (2021), PubChem Compound Summary for CID 3957, Loratadine, disponible sur: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loratadine>>, (consulté le : 17/06/2021).
- [2]-K. Reddy et al .Impurity profile study of loratadine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2003,32,29-39p.
- [3]-M. Mansury et al. Determination and Identification of Loratadine by Various Analytical Methods. Indo American Journal of Pharmaceutical Research.2015, 05, 09.
- [4]-W. Renxiao ,G. Ying , L. Luhua. J. Chem. Inf. Compta. Sci. 1997,37, 615-621p.
- [5]-A. Carpy. Importance de la lipophilie en modélisation moléculaire, Analysis magazine,1999,27, 18-21p.
- [6]-A. Carpy. Importance De La Lipophilie En Modélisation Moléculaire.Analysis Magazine. 18-21(1999).
- [7]- < Loratadine | C₂₂H₂₃ClN₂O₂ - PubChem> (nih.gov), (consulté le : 21/06/2021).

An orange scroll graphic with a gradient from light to dark orange, featuring rounded corners and a vertical strip on the left side. The text is centered on the scroll.

**CONCLUSION
GÉNÉRALE**

CONCLUSION GÉNÉRALE

La loratadine est un antihistaminique commercialisé largement utilisé pour soulager les différentes manifestations allergiques. Cependant son activité biologique se trouve atténuée suite à sa faible hydrosolubilité.

Plusieurs recherches récentes ont montré que la complexation des molécules douées d'activité biologique avec les métaux de transition augmente considérablement leur activité biologique, en plus de la complexation avec les cyclodextrines qui est connue et largement utilisée pour augmenter l'hydrosolubilité.

Ainsi, en vue de l'intérêt thérapeutique de la loratadine et son hydrosolubilité limitée et aux métaux de transition et leur capacité à former des complexes de coordination doués d'une activité biologique améliorée, et aux cyclodextrines et leur capacité à former des complexes d'inclusion avec une hydrosolubilité améliorée, il nous a semblé important de tenter notre contribution en essayant de former des complexes d'inclusion entre ce médicament et la cyclodextrine modifiée (HP- β -CD), afin d'augmenter son hydrosolubilité, d'une part, et des complexes de coordination entre la loratadine et le Zn pour améliorer son activité biologique, d'autre part. Les complexes de coordination ont à leur tour été complexés par l'HP- β -CD dans le but d'avoir à la fois des produits plus efficaces et plus hydrosolubles. D'après notre recherche bibliographique, c'est la première fois que ce genre de complexes a été étudié.

Dans un premier temps, la loratadine a fait l'objet d'extraction du principe actif à partir de formulation médicamenteuse commercialisée. Le composé isolé a fait l'objet d'une étude détaillée en déterminant son point de fusion et son spectre infrarouge dans le but d'élucider sa structure.

Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide par spectroscopie infrarouge, UV-Visible, CCM, point de fusion et couleur. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes aux stœchiométries :

- 1:1 et 2:1 (hôte : invité) pour les complexes d'inclusion de l'HP- β -CD,
- 1:1 et 1 :2 (Métal : Ligand) pour les complexes de coordination avec le Zn.

CONCLUSION GÉNÉRALE

- 1:1:1 et 2:1:2 (Ligand : Métal : CD) pour les complexes d'inclusion des complexes de coordination,

Une autre étude concernant la mesure de l'hydrosolubilité des complexes a été entreprise. Les résultats obtenus indiquent que la complexation agit en faveur de l'amélioration de l'hydrosolubilité.

L'étude de la formulation de molécules possédant une activité biologique et présentant des limites de solubilité et une activité biologique diminuée ouvre de nombreuses perspectives pour l'amélioration des propriétés physicochimiques.

Des travaux complémentaires sont, bien entendu, nécessaires afin d'affirmer les concepts et résultats liés à cette étude.