

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 08 MAI 1945 GUELMA

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

Mémoire de fin d'études
Master II



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par :

KHAMMACI KHAWLA

NOUIOUEZ CHOUIER OUMAYMA

**Étude Comparative des Méthodes Extractives et Étude
Physico-chimique des Complexes Sulfiride-Agents
Complexants**

Sous la Direction de :
Pr FISLI H.

Juin 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions "Dieu" le Tout-Puissant de nous avoir données la force et le courage de surmonter toutes les difficultés et la volonté d'achever ce travail.

*Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire pédagogique (L6.25) et du laboratoire de chimie appliquée (LCA) de l'Université 08 Mai 1945 de Guelma, dirigé par **M^{me} le Pr FISLI H.** au département des sciences de la matière à l'Université 08 Mai 1945 de Guelma.*

*Nous avons le plaisir de remercier notre encadrante **M^{me} le Pr. FISLI H.** pour sa confiance, ses encouragements et ses bons conseils ; plus précisément, nous vous remercions pour votre patience, votre gentillesse et votre aide précieuse ; grâce à vous, nous sommes en mesure d'accomplir ce travail.*

*Un grand merci à **M^{me} ESSALHI L.** pour son soutien efficace durant ce travail et surtout pour sa générosité.*

*Nous exprimons aussi nos vives reconnaissances à tous les enseignants du département des sciences de la matière et aussi à l'équipe des laboratoires pédagogiques « Sciences de la Matière » et surtout à **M^{elle} CHIHEB. N, M. DRABLA T. et M^{elle} GUENIFI S.,** et à **M^{me} BOULTIF-MOUMENI A.** ingénieure du LCA pour leur aide. Nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance.*

Merci aux membres du jury d'avoir accepté de lire et d'évaluer notre travail de recherche.

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

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

Merci à tous.

Nouiouet Chouiter Omayma

Khammaci Khawla



Dédicace

*Tout d'abord, je tiens à remercier **DIEU***

De m'avoir donnée la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

*Mon cher père "**DJAMEL**" qui m'a apportée son appui durant toutes mes années d'études, qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice et ses conseils et soutien qui m'ont donnée confiance, courage et sécurité ; Que Dieu le garde.*

*Ma chère mère "**ADILA**" de m'avoir toujours soutenue durant mon enfance et pendant les années d'études, pendant les bons moments et les plus difficiles, merci de m'avoir toujours encouragée et crue en moi. ; Que Dieu la garde.*

*Mes chères sœurs : "**WISSAL**" ; "**GHOFRANE**" et la plus petite "**AYA**" pour leurs encouragements permanents ; Que Dieu les garde.*

*Mes chères copines : "**B. KHOULOU**" ; "**Kh. YOUSRA**" ; "**Ch. BOUTHEYNA**" ; "**L. SELMA**" ... qui ont toujours crues en moi, pendant toutes ces années vous étiez plus que des collègues ou des amies, vous êtes et vous resterez mes sœurs, mes meilleures amies par excellence. Je ne saurais jamais les mots qui permettent d'exprimer tous les sentiments que j'éprouve pour chacune de vous, j'ai appris tellement avec vous, vous avez rendu mes journées plus joyeuses et ma vie débordante de joie et de gaieté.*

*Mes chères collègues : "**A. CHAIMA**" ; "**Ch. BELKIS**" ; "**Gh. LOUBNA**" et ma binôme "**Kh. KHAWLA**" ... qui m'ont donnée beaucoup courage, et qui sont restées toujours serviabes surtout aux moments difficiles tout au long de mon cursus universitaire.*

À toute ma famille, mes cousins et mes cousines.

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

Oumayma

Dédicace

Avant tout je remercie mon Dieu tout puissant, qui m'a donnée, la volonté, le courage et la patience et qui a guidé mes pas vers le droit chemin durant mes années d'études.

Je dédie ce mémoire :

*À ma vie ma mère Nadia, A mon cher père
Abdelkader*

À mon mari

À mes sœurs : Sabah ; Amina

À mes frères : Nacer ; Hamid ; Toufik et Housseem

Spéciale dédicace à vous : Madame Fisli Hassina

À mes meilleures amies :

Nesrine ; Amira ; Zayneb ; Loubna ; Chaima ;

Belkis et ma binôme Oumayma.

À Toute ma famille

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Khawla

Résumé

Abstract

ملخص

Résumé : Le sulpiride est un médicament appartenant à la classe des antipsychotiques atypiques, principalement utilisé pour traiter les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie et les états dépressifs. Son mode d'action repose sur le blocage sélectif des récepteurs de dopamine présents dans le cerveau, ce qui permet de réguler l'humeur et de diminuer les symptômes psychotiques. 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, pour l'extraction du SULP, nous avons choisi les deux méthodes d'extraction : liquide-liquide (ELL) et solide-liquide (ESL). L'étude comparative entre l'ELL et l'ESL a permis de conclure que, le rendement d'extraction dépend du solvant et du soluté, du volume de solvant. Ensuite, nous avons synthétisé et caractérisé trois types de complexes de sulpiride :1) complexes d'inclusion aux rapports stoechiométriques 1:1 (Hôte : Invité) avec la β -cyclodextrine (β -CD) et l'HP- β -cyclodextrine (HP- β -CD).2) complexes de coordination aux rapports 1:1 (Métal : Ligand) avec le zinc (Zn) et le magnésium (Mg).3) complexes d'inclusion des complexes de coordination de stoechiométrie 1:1:1 (Métal : Ligand : 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 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 ; Hydrosolubilité.

Abstract: Sulpiride is a drug belonging to the class of atypical antipsychotics, mainly used to treat psychiatric disorders such as schizophrenia and depressive states. Its mode of action is based on the selective blocking of dopamine receptors present in the brain, which helps regulate mood and reduce psychotic symptoms. However, its low water solubility leads to a decrease in its biological activity. Recent research has shown that the complexation of molecules endowed with biological activity with transition metals considerably increases their biological activity. On the other hand, complexation with cyclodextrins (CDs) is one of the most used approaches to improve the water solubility of several drugs. In this work, for the extraction of SULP, we chose the two extraction methods: liquid-liquid (ELL) and solid-liquid (ESL). The comparative study between ELL and ESL led to the conclusion that the extraction yield depends on the solvent and on the solute, on the volume of solvent. Afterwards, we have synthesized and characterized three types of sulpiride complexes: 1) inclusion complexes at stoichiometric ratios 1:1 (Host:Guest) with β -cyclodextrin (β -CD) and HP- β -cyclodextrin (HP- β -CD).

2) Coordination complexes at 1:1 ratios (Metal : Ligand) with zinc (Zn) and magnesium (Mg).

3) Inclusion complexes of coordination complexes of stoichiometry 1:1:1 (Metal : Ligand : CD).

This type of complex was synthesized for the first time with the aim of having both more effective products, with better biological activity following 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 UV-visible spectrophotometry, melting point, TLC and colour. Each of these characterizations brought several elements supporting the thesis of the formation of the different complexes studied.

Keywords: Inclusion complexes; coordination complexes; Water solubility.

ملخص : سولبيريد هو دواء ينتمي إلى فئة مضادات الذهان غير التقليدية ، ويستخدم بشكل أساسي لعلاج الاضطرابات النفسية مثل الفصام والحالات الاكتئابية. يعتمد أسلوب عملها على الحجب الانتقائي لمستقبلات الدوبامين الموجودة في الدماغ، مما يساعد على تنظيم الحالة المزاجية وتقليل الأعراض الذهانية ومع ذلك، فإن انخفاض قابليته للذوبان في الماء يؤدي إلى انخفاض في نشاطه البيولوجي. أظهرت الأبحاث الحديثة أن تعقيد الجزيئات الممنوحة بنشاط بيولوجي مع المعادن الانتقالية يزيد بشكل كبير من نشاطها البيولوجي. من ناحية أخرى، يعد التعقيد باستخدام السيكلودكسترين (CD) أحد الأساليب الأكثر استخدامًا لتحسين قابلية الذوبان في الماء للعديد من الأدوية. في هذا العمل، لاستخراج SULP، اخترنا طريقتين للاستخراج: السائل السائل (ELL) والصلب السائل (ESL). أدت الدراسة المقارنة بين ELL و ESL إلى استنتاج مفاده أن إنتاجية الاستخلاص تعتمد على المذيب وعلى المذاب وعلى حجم المذيب. عقب ذلك مباشرة، قمنا بتجميع وتمييز ثلاثة أنواع من مجمعات السولبيريد:

(1) معقدات متضمنة بنسب متكافئة 1:1 (المضيف: ضيف) مع β -cyclodextrin (β -CD) و HP- β -cyclodextrin (HP- β -CD).

(2) مجمعات التنسيق بنسب 1:1 (L : M) مع الزنك (Zn) والمغنيسيوم (Mg).

(3) معقدات التضمين لمجمعات التنسيق الخاصة بقياس العناصر المتكافئة 1:1:1 (CD : L : M).

تم تصنيع هذا النوع من المعقدات لأول مرة بهدف الحصول على منتجات أكثر فاعلية، مع نشاط بيولوجي أفضل بعد وجود معدن انتقالي وأكثر قابلية للذوبان في الماء بعد التعقيد باستخدام CD. تم تمييز المجمعات المركبة في الحالة الصلبة عن طريق القياس الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية UV-VIS، ونقطة الانصهار، و TLC واللون. جلب كل من هذه الخصائص العديد من العناصر التي تدعم أطروحة تكوين المجمعات المختلفة التي تمت دراستها.

الكلمات المفتاحية : مجمعات التضمين. مجمعات التنسيق؛ الذوبان في الماء

SOMMAIRE

Résumé

Abstract

ملخص

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	V
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux.....	VIII
Introduction générale.....	2
RÉFÉRENCES.....	4

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 : Sulpiride

1.1. TROUBLES MENTAUX	7
1.1.1. Identification de la maladie mentale.....	7
1.1.2. Causes des maladies mentales.....	8
1.1.3. Changements de personnalité et de comportement.....	8
1.1.4. Traitement des maladies mentales.....	9
1.1.5. Traitement pharmacologique.....	10
1.2. SULPIRIDE	10
1.3. QUELQUES DÉFINITIONS	11
1.3.1. État psychotique aigu.....	11
1.3.2. Schizophrénies.....	11
1.3.3. Anxiété.....	11
1.3.4. Troubles graves du comportement.....	11
1.4. PRÉSENTATION DE LA MOLÉCULE « SULPIRIDE »	11
1.5. SYNTHÈSE DE LA MOLÉCULE SULPIRIDE	12
1.6. TOXICITÉ DU SULPIRIDE	12
1.7. RÉFÉRENCES	13

Chapitre 02 : Cyclodextrines et complexes d'inclusion

2.1. INTRODUCTION	15
2.2. CYCLODEXTRINES	15
2.2.1. Histoire	15
2.2.2. Structure	15
2.2.3. Propriétés physico-chimique des CDs.....	16
2.2.4. Cyclodextrines modifiées	16
2.2.5. Toxicité.....	17
2.2.6. Applications des CDs	17
2.3. COMPLEXES D'INCLUSION	19
2.3.1. Définition	19
2.3.2. Étude des complexes d'inclusion	19
2.3.2.1. Constante de dissociation.....	19
2.3.2.2. Stœchiométrie	20
2.4. PRÉPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION	20
2.5. TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION DES COMPLEXES D'INCLUSION ..	20
2.6. RÉFÉRENCES	21

Chapitre 03 : Complexes de coordination

3.1. INTRODUCTION	23
3.2. DÉFINITION	23
3.2.1. Formule générale du complexe	23
3.2.2. Classification des complexes	23
3.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION	24
3.3.1. Définition d'un métal de transition	24
3.3.2. Effet du magnésium sur la santé	25
3.3.3. Effet du zinc sur la santé	25
3.4. LIGAND	25
3.4.1. Définition.....	25
3.4.2. Types de ligand.....	25

3.4.2.1. Ligands monodentés	26
3.4.2.2. Ligands bidentés	26
3.4.2.3. Ligands multidentés	26
3.4.2.4. Ligands macrocycliques	26
3.5. APPLICATIONS	27
3.6. RÉFÉRENCES	29

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 04 : Protocoles expérimentaux

4.1. APPAREILLAGE ET PRODUITS	32
4.1.1. Appareils utilisés	32
4.1.2. Produits.....	32
4.2. EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE	33
4.2.1. Extraction et décantation	33
4.2.2. Lavage	35
4.2.3. Séchage	36
4.2.4. Évaporation	36
4.2.5. Chromatographie sur couche mince	37
4.2.6. Point de fusion	37
4.3. EXTRACTION SOLIDE-LIQUIDE	38
4.3.1. Centrifugation.....	39
4.4. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	40
4.4.1. Synthèse des complexes	40
4.4.1.1. Synthèse des complexes CD-SULP.....	40
4.4.1.2. Synthèse des complexes Métal-SULP.....	41
4.4.1.3. Synthèse des complexes Mg-SULP- β -CD	43
4.4.1.4. Synthèse des complexes Zn-SULP- β -CD.....	43
4.5. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	44
4.5.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR).....	44

4.5.2. Caractérisation par Spectroscopie d'absorption UV-visible	44
3.6. MESURE L'HYDROSOLUBILITÉ	45
3.7. RÉFÉRENCES	46

Chapitre 05 : Résultats et discussion

5.1. INTRODUCTION	48
5.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF	48
5.2.1. Rendements des extractions liquide-liquide et solide-liquide	48
5.2.1.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	50
5.2.1.2. <i>Point de fusion</i>	50
5.2.1.3. <i>UV-Visible</i>	51
5.2.1.4. <i>Spectre infrarouge</i>	51
5.3. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES	53
5.3.1. Complexes d'inclusion du SULP avec les CDs naturelle et modifiée β -CD et HP- β CD	53
5.3.1.1. <i>Chromatographie sur couche mince</i>	53
5.3.1.2. <i>Point de fusion</i>	54
5.3.1.3. <i>UV-Visible</i>	55
5.3.2. Complexes de coordination du SULP avec le Zn (Zn-SULP) et SULP avec le Mg (Mg- SULP)	56
5.3.2.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	56
5.3.2.2. <i>Point de fusion</i>	57
5.3.2.3. <i>UV-Visible</i>	58
5.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-SULP et Mg-SULP avec la β -CD	59
5.3.3.1. <i>Chromatographie sur couche mince (CCM)</i>	59
5.3.3.2. <i>Point de fusion</i>	60
5.3.3.3. <i>UV-Visible</i>	61
5.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITÉ	62
5.5. RÉFÉRENCES	64
CONCLUSION GÉNÉRALE	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCM	Chromatographe sur couche mince
CDs	Cyclodextrines
DCM	Dichlorométhane
DRX	Diffraction des rayons X
FDA	Food and Drugs Agency
HP-β-CD	dérivéhydroxypropylé de β -CD
HP- γ-CD	dérivé hydroxypropylé de γ -CD
IR	Spectroscopie Infrarouge
K_{dis}	Constante de dissociation
K_{for}	Constante de formation
Log P	Coefficient de partage
Mg	Magnésium
MgCl₂	Chlorure de magnésium
M-β-CD	Maltosyl-bêta-cyclodextrine
NaCl	Chlorure de sodium
Na₂So₄	Sulfate de sodium
P.A.	Principe actif
P_f	Point de fusion
R_f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RM-β-CD	Randomly-beta cyclodextrinesméthylés
SBE-β-CD	Sulfobutyléther-bêta-cyclodextrines
SULP	Sulpiride
UV-Vis	Spectroscopie ultraviolet-visible
Zn	Zinc
ZnCl₂	Chlorure de zinc
α	Pouvoir rotatoire spécifique
α-CD	Alpha-cyclodextrines
β-CD	Bêta-cyclodextrines
γ-CD	Gama-cyclodextrines

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Étapes de la synthèse du principe actif sulpiride	12
Figure 2.1 : Structure des cyclodextrines α -CD (n = 6), β -CD (n = 7) et γ -CD (n = 8)	15
Figure 2.2 : Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène.....	19
Figure 2.3 : Représentations schématiques de complexes d'inclusion de différentes stœchiométries.....	20
Figure 3.1 : Exemples de complexes mononucléaires	24
Figure 3.2 : Exemples de complexes polynucléaires	24
Figure 3.3 : Exemples de ligands bidentés.....	26
Figure 3.4 : Exemples de ligands multidentés : EDTA	26
Figure 3.5 : Exemples de ligands macrocycliques : Ether-18 couronne-6.....	26
Figure 3.6 : Structure du cis-platine	27
Figure 3.7 : Ligands linéaires DTPA et DTPA-BMA.....	28
Figure 4.1 : Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter	34
Figure 4.2 : Étapes de l'extraction du Sulpiride (SULP).....	35
Figure 4.3 : Évaporateur rotatif BUCHI r-300 utilisé	37
Figure 4.4 : Banc KOFLER utilisé pour la détermination des températures de fusion.....	38
Figure 4.5 : Appareil Point de fusion M-560 BUCHI utilisé	38
Figure 4.6 : Étapes de l'extraction solide- liquide du Sulpiride (SULP).....	39
Figure 4.7 : Centrifugeuse du laboratoire SIGMA D-37520 utilisée	40
Figure 4.8 : Synthèse du complexe β -CD-SULP par Co-précipitation	41
Figure 4.9 : Synthèse du complexe HP- β -CD-SULP par Co-précipitation.....	41
Figure 4.10 : Synthèse du complexe Mg-SULP par Co-précipitation.....	42
Figure 4.11 : Synthèse du complexe Zn-SULP par Co-précipitation.....	42
Figure 4.12 : Synthèse du complexe Mg- β -CD-SULP par Co-précipitation	43
Figure 4.13 : Synthèse du complexe Zn- β -CD-SULP par Co-précipitation	44
Figure 4.14 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800	45
Figure 5.1 : Structure chimique du Sulpiride.....	48
Figure 5.2 : Principe actif « Sulpiride » isolé.....	48
Figure 5.3 : Plaque CCM du SULP produit isolé par extraction	50
Figure 5.4 : Intervalle de fusion du SULP.....	50
Figure 5.5 : Spectre d'absorption du Sulpiride (SULP)	51
Figure 5.6 : Spectre IR du SULP.....	52

Figure 5.7 : Plaque CCM du complexe d'inclusion potentiel HP- β -CD-SULP au rapport 1 :1.....	54
Figure 5.8 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel β -CD-SULP au rapport 1 :1.....	55
Figure 5.9 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel HP- β -CD-SULP au rapport 1:1	56
Figure 5.10 : Plaque CCM des complexes potentiels Zn-SULP et Mg-SULP au rapport 1 :1.....	57
Figure 5.11 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Zn-SULP au rapport 1 :1.....	58
Figure 5.12 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Mg-SULP au rapport 1 :1.....	59
Figure 5.13 : Plaque CCM du complexe potentiel Zn-SULP- β -CD au rapport 1 :1 :1	60
Figure 5.14 : Plaque CCM du complexe potentiel Mg-SULP- β -CD au rapport 1 :1 :1	60
Figure 5.15 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Zn-SULP- β -CD au rapport 1:1:1	61
Figure 5.16 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Mg-SULP- β -CD au rapport 1:1:1	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives.....	16
Tableau 2.2 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines industriels	17
Tableau 5.1 : Résultats obtenus des calculs des rendements des deux types d'extraction .	49
Tableau 5.2 : Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé et du sulpiride pur.....	52
Tableau 5.3 : Propriétés physicochimiques du Sulp et de ses complexes d'inclusion potentiels	55
Tableau 5.4 : Propriétés physicochimiques du Sulp et de ses complexes de coordination	57
Tableau 5.5 : Propriétés physicochimiques du Sulp et de ses complexes potentiels.....	61
Tableau 5.6 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du Sulp et de ses complexes potentiels	63

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Les troubles psychiques sont des maladies qui altèrent l'état de santé mentale. Ils peuvent prendre des formes et des expressions très différentes. Ils apparaissent à des périodes précises de la vie et se stabilisent dans le temps. Les plus courants sont les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles obsessionnels compulsifs, la toxicomanie, les troubles de l'alimentation, la psychose et la schizophrénie [1].

Parmi les modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement des troubles mentaux notre choix s'est porté sur le sulpiride.

Ce dernier est un médicament qui appartient à la classe des antipsychotiques atypiques et est principalement utilisé pour traiter les troubles mentaux tels que la schizophrénie et les états dépressifs. Son mode d'action repose sur le blocage sélectif des récepteurs de la dopamine, présents dans le cerveau, qui aident à réguler l'humeur et à réduire les symptômes psychotiques. Outre son action sur le système nerveux central, le sulpiride possède également des propriétés gastroprotectrices, qui lui confèrent un effet bénéfique sur les ulcères gastriques et duodénaux [2].

Cependant, le sulpiride, comme la majorité des médicaments, présente une faible hydrosolubilité qui limite son activité biologique. Diverses techniques peuvent être utilisées pour améliorer la dissolution de médicaments peu solubles dans l'eau, parmi lesquelles la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines (CDs) est largement utilisée [3].

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 [4].

L'objectif de ce travail est consacré à la synthèse de complexes d'inclusion de sulpiride avec la β -cyclodextrine (β -CD) et l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD), des complexes de coordination de sulpiride avec les métaux de transition zinc (Zn) et magnésium (Mg) et des complexes d'inclusion des complexes de coordination entre le Zn, le sulpiride et la β -CD et entre le Mg, le sulpiride et la β -CD.

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

- 1- L'extraction et la caractérisation du principe actif sulpiride.
- 2- La synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes d'inclusion avec la β -CD naturelle et la CD modifiée HP- β -CD.
- 3- La synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes de coordination avec le Zn et le Mg.
- 4- La synthèse et l'étude physicochimique de ses complexes de coordination dans la β -CD.
- 5- Et enfin, l'évaluation de l'hydrosolubilité des formulations synthétisées.

En plus de l'introduction et de la conclusion générale, ce mémoire comporte une première partie, divisée en trois chapitres qui rassemblent, dans le premier des généralités sur le médicament sulpiride, le deuxième est consacré aux CDs et leurs complexes d'inclusion et le troisième aux complexes de coordination. Une deuxième partie sur l'étude expérimentale et qui présente les protocoles expérimentaux menés. Dans la troisième partie sont abordés les résultats obtenus avec leur discussion.

RÉFÉRENCES

[1] <https://corps-et-ame-en-eveil.com/la-sante-mentale>.

[2] <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/sulpiride>.

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

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

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 01

SULPIRIDE

1.1. TROUBLES MENTAUX [1]

Les troubles mentaux (psychiatriques ou psychologiques) impliquent des perturbations de la pensée, de l'émotion et/ou du comportement. De petites perturbations de ces aspects de la vie sont fréquentes, mais lorsque ces troubles entraînent une détresse importante de la personne et/ou interfèrent avec sa vie quotidienne, ils sont considérés comme une maladie mentale ou un trouble mental. Les effets d'une maladie mentale peuvent être temporaires ou de longue durée.

Près de 50 % des adultes souffrent d'une maladie mentale à un moment ou à un autre de leur vie. Plus de la moitié de ces personnes présentent des symptômes modérés à sévères. En fait, les troubles mentaux représentent 4 des 10 principales causes d'invalidité chez les personnes de plus de 5 ans et la dépression est le principal de ces troubles. Malgré l'incidence élevée des maladies mentales, 20 % seulement des personnes qui souffrent d'une telle maladie reçoivent l'aide d'un professionnel.

Malgré les progrès extraordinaires réalisés sur le plan de la compréhension et du traitement de ces troubles, ils continuent d'être stigmatisés. Par exemple, les malades sont parfois blâmés en raison de leur maladie ou considérés comme étant paresseux ou irresponsables. La maladie mentale est parfois considérée comme une affection moins réelle ou légitime qu'une maladie physique.

1.1.1. Identification de la maladie mentale

Il n'est pas toujours possible de distinguer nettement la maladie mentale du comportement d'une personne saine. Par exemple, il peut être difficile de distinguer un deuil normal d'une dépression chez une personne ayant subi une perte importante, telle que le décès d'un conjoint ou d'un enfant, car les deux situations provoquent de la tristesse et une humeur déprimée.

De même, il peut être difficile de poser un diagnostic de trouble anxieux chez une personne inquiète et stressée à propos de son travail, car de tels sentiments sont communs à la plupart des individus à un moment ou à un autre de la vie.

La limite entre le fait de présenter certains traits de caractère (comme le fait d'être consciencieux ou ordonné) et le fait de souffrir d'un trouble de la personnalité (comme un trouble la personnalité obsessionnelle compulsive) est parfois floue.

Ainsi, le mieux est d'envisager la santé et la maladie mentales comme un spectre. La distinction est généralement établie à partir des éléments suivants :

- La sévérité des symptômes.
- La durée des symptômes.
- Les effets des symptômes sur la vie quotidienne de la personne.

1.1.2. Causes des maladies mentales

On pense actuellement que la maladie mentale est causée par une interaction complexe de facteurs, notamment :

- Génétique.
- Biologiques (facteurs physiques).
- Psychologiques.
- Environnementaux (y compris des facteurs sociaux et culturels).

La recherche a montré que pour de nombreux troubles mentaux, les facteurs génétiques jouent un rôle. Souvent, un trouble mental survient chez des personnes vulnérables à ce type d'affections en raison de leur patrimoine génétique. Cette vulnérabilité, associée aux stress de la vie, comme des difficultés avec la famille ou au travail, peut mener au développement d'un trouble mental.

De nombreux experts pensent également qu'une altération de la régulation des messagers chimiques du cerveau (neurotransmetteurs) peut contribuer aux troubles mentaux. Les techniques d'imagerie cérébrale, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positrons (TEP), indiquent souvent des changements dans le cerveau des personnes présentant un trouble mental. Ainsi, nombre de troubles mentaux semblent intégrer une composante biologique, à l'instar des troubles considérés comme neurologiques (tels que la maladie d'Alzheimer). Toutefois, on ne sait pas bien si les modifications observées à l'imagerie constituent la cause ou le résultat du trouble mental [1].

1.1.3. Changements de personnalité et de comportement [2]

Les personnes en bonne santé diffèrent beaucoup les unes des autres en termes de personnalité générale, d'humeur et de comportement. Chaque personne est également différente d'un jour à l'autre, en fonction des circonstances. Toutefois, un changement de personnalité et/ou de

comportement important et brutal, notamment s'il n'est pas lié à un événement évident (tel que la prise d'un médicament ou la perte d'un être cher), indique souvent un problème.

Les changements de personnalité et de comportement soudains peuvent être grossièrement classés comme impliquant l'un des types de symptômes suivants :

- Confusion ou syndrome confusionnel.
- Délires.
- Discours ou comportement désorganisé.
- Hallucinations.
- Humeurs extrêmes (dépression ou manie par exemple).

Ces catégories ne correspondent pas à des troubles. Elles constituent juste un moyen pour les médecins d'organiser différents types d'anomalies concernant la pensée, le discours et le comportement. Ces changements de personnalité et de comportement peuvent résulter de problèmes physiques ou de problèmes de santé mentale.

Une personne peut présenter plusieurs types de changements. Par exemple, les personnes souffrant de confusion due à une interaction médicamenteuse ont parfois des hallucinations, et les personnes qui ont des humeurs extrêmes peuvent avoir des délires.

1.1.4. Traitement des maladies mentales

Dans le domaine du traitement des troubles mentaux, d'extraordinaires progrès ont été accomplis. Ainsi, de nombreux troubles mentaux peuvent désormais être traités avec presque autant de succès que les maladies physiques.

La plupart des méthodes de traitement des troubles mentaux peuvent être classées comme

- Somatiques.
- Psychothérapeutiques.

Les traitements somatiques comprennent les médicaments, la stimothérapie ainsi que d'autres traitements stimulant le cerveau (tels que la stimulation magnétique transcrânienne ou la stimulation du nerf vague).

Les traitements psychothérapeutiques comprennent la psychothérapie (individuelle, de groupe ou familiale, ainsi que de couple), les techniques de thérapie comportementale (telles que la relaxation ou la thérapie d'exposition) et l'hypnothérapie.

La plupart des études réalisées en la matière donnent lieu de croire que, pour les principales maladies mentales, l'association de médicaments et de psychothérapie est plus efficace que chacune des méthodes de traitement utilisée seule.

Les psychiatres ne sont pas les seuls professionnels de santé spécialisés dans le traitement de la maladie mentale. Dans ce cadre figurent également les psychologues cliniques, les infirmiers praticiens en psychiatrie, et les assistants sociaux.

1.1.5. Traitement pharmacologique

De nombreux médicaments psycho actifs sont très efficaces et largement utilisés par les psychiatres ou les autres médecins. Ces médicaments sont souvent classés en fonction du trouble pour lequel ils sont principalement prescrits [2].

1.2. SULPIRIDE

Il existe de nombreux troubles et troubles mentaux causés par une augmentation des niveaux d'une substance du système nerveux appelée dopamine, qui, parmi de nombreuses autres fonctions, est responsable de la régulation de nos émotions.

Sulpiride est un médicament antipsychotique qui régule les niveaux de dopamine dans ces cas [3]. C'est un tranquillisant qui s'est révélé très efficace dans de nombreux troubles et affections psychologiques, apportant des améliorations notables dans des affections telles que des psychoses, de l'anxiété et des troubles du comportement. Le sulpiride convient aux situations suivantes :

• Chez l'adulte :

- État psychotique aigu.
- États psychotiques chroniques (schizophrénie, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychose hallucinatoire chronique).
- Traitements symptomatiques de courte durée de troubles anxieux lorsque les thérapies conventionnelles ont échoué.

• Chez l'enfant :

- Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, comportements stéréotypés), notamment en cas d'autisme [4].

1.3. QUELQUES DÉFINITIONS

1.3.1. État psychotique aigu

Parmi les troubles mentaux, la psychose est définie comme une maladie mentale caractérisée par la présence de délires et/ou d'hallucinations. Les psychopathes ne sont pas conscients de leurs troubles de la personnalité [5].

1.3.2. Schizophrénies

La schizophrénie est une psychose, c'est-à-dire une maladie mentale dans laquelle le malade perd contact avec la réalité et ignore sa maladie. Elle se caractérise par des idées délirantes, des hallucinations, un manque d'émotion ou une incapacité à planifier des actions [6].

1.3.3. Anxiété

L'anxiété est une réaction normale, et lorsqu'elle survient sans qu'aucun événement ne la justifie réellement, elle devient une maladie. L'anxiété peut prendre plusieurs formes : anxiété généralisée, phobies, attaques de panique ou troubles obsessionnels compulsifs [7].

1.3.4. Troubles graves du comportement

➤ Agitation

L'agitation est un trouble du comportement caractérisé par une activité psychomotrice exagérée et/ou anormale. Cela conduit à une perte de contrôle sur les pensées et les actions [8].

➤ Automutilation

L'automutilation est un mal qu'une personne s'inflige à elle-même, et uniquement par elle-même. Il s'agissait de violences physiques, dont des brûlures en plus des déchirures, principalement des cigarettes, des grattages répétés et violents... [9].

➤ Stéréotype

Un stéréotype est un ensemble d'attitudes, de gestes, d'actions ou de paroles sans signification apparente qui est inlassablement reproduit au point de causer parfois du tort [10].

1.4. PRÉSENTATION DE LA MOLÉCULE « SULPIRIDE »

Le sulpiride appartient à la famille des antipsychotiques atypiques et a été découvert en France en 1965. Il appartenait aux benzamides selon la classification chimique. C'est un neuroleptique dépresseur car il améliore certaines psychoses résistantes.

Il est principalement utilisé pour traiter la psychose associée à la schizophrénie et dépression sévère [11].

1.5. SYNTHÈSE DE LA MOLÉCULE SULPIRIDE

La synthèse de sulpiride se fait selon le schéma suivant :

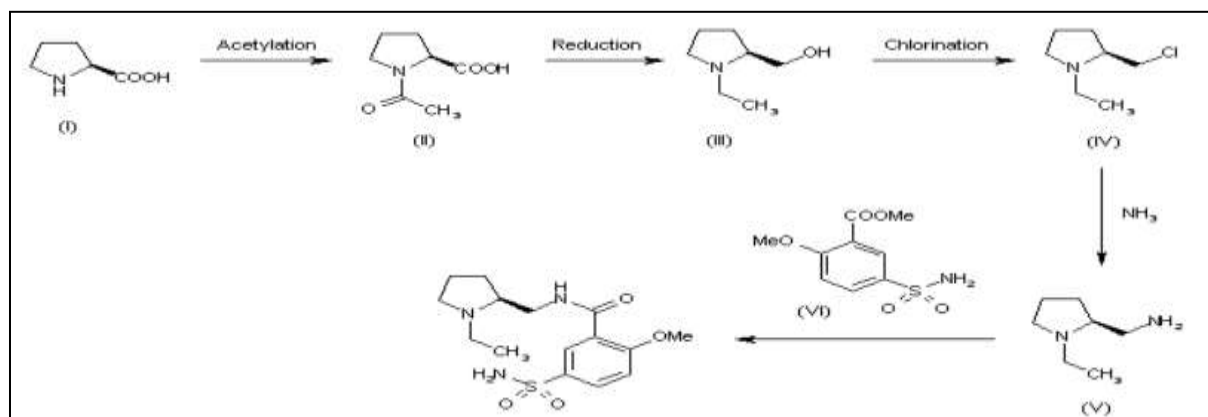


Figure 1.1 : Étapes de la synthèse du principe actif sulpiride.

Le sulpiride optiquement actif est préparé en convertissant la lévo-proline (I) en acétyl proline lévogyre correspondante (II), suivie d'une réduction, d'une chloration et d'une amination pour donner la N-éthyl-2-amino méthyl pyrrolidine (V) lévogyre, qui, lors d'un traitement avec un ester d'acide 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoïque (VI), donne le N-(1-éthyl-2-pyrrolidino méthyl)-2-méthoxy-5-sulfamoyl benzamide, c'est-à-dire l'énantiomère lévogyre du sulpiride [12].

1.6. TOXICITÉ DU SULPIRIDE

Le sulpiride a une toxicité aiguë relativement faible. De grandes quantités peuvent provoquer des crises dystoniques sévères mais réversibles avec torticolis, langue saillante et/ou trismus. Dans certains cas, tous les symptômes typiques du parkinsonisme sévère peuvent être notés ; dans d'autres, un surdosage/coma peut survenir [13].

La faible hydrosolubilité de sulpiride réduit considérablement son activité biologique. Pour améliorer l'hydrosolubilité des médicaments et augmenter leur activité biologique, la complexation avec les CDs et les métaux de transition peuvent être utilisées. Dans les chapitres suivants, (2 et 3), nous allons présenter brièvement une étude bibliographique sur les CDs et les complexes d'inclusion et les complexes de coordination, respectivement.

1.7. RÉFÉRENCES

- [1] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/les-faits-en-bref-troubles-mentaux/pr%C3%A9sentation-des-soins-de-sant%C3%A9-mentale/pr%C3%A9sentation-des-maladies-mentales>. Vu le 1 mai 2023.
- [2] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/pr%C3%A9sentation-des-soins-de-sant%C3%A9-mentale/traitement-des-maladies-mentales>. Vu le 1 mai 2023.
- [3] <https://yestherapyhelps.com/sulpiride-uses-side-effects-and-precautions-14046>. Vu le 1 mai 2023.
- [4] <https://www.doctissimo.fr/principe-actif-5846-sulpiride.htm>;vu le 28 mars 2023.
- [5] <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/etat-psychotique-aigu>;vu le 28 mars 2023.
- [6] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-schizophrenie-12989/>; vu le 28 mars 2023.
- [7] <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete.html> ;vu le 25 mars 2023.
- [8] <https://www.neuromedia.ca/agitation>; vu le 25 mars 2023.
- [9] <https://www.cairn.info/revue-cahiers-critiques-de-therapie-familiale-2006-1-page-145.htm>;vu le 25 mars 2023.
- [10] <https://www.passeportsante.net/fr/maux/problemes/fiche.aspx?doc=stereotypie>; vu le 28 mars 2023.
- [11] Boukhaoua Taous et Agouni Adouda (2012/2013) « Étude de la dégradation d'un conservateur antimicrobien acide ascorbique dans une solution buvable sulpuren 0.5% et moyen de lutte (1) » ;Univ.A. Mira-Béjaïa ;(page 9).
- [12] Briouat Ikram (2019/2020) « Étude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop « suppurent » » ; Univ.des frères Mentouri Constantine 1,(page 16).
- [13] <https://www.analyticaltoxicology.com/sulpiride/>. Vu le 29 Mars 2023.

CHAPITRE 02
CYCLODEXTRINES ET
COMPLEXES
D'INCLUSION

2.1. INTRODUCTION

Les CDs ou cycloamyloses naturelles ou chimiquement modifiées font partie de la famille des « molécules cages ». Elles sont connues pour leur aptitude à accroître la solubilité de nombreuses molécules organiques par formation de composés, ou complexes d'inclusion.

Dans cette partie nous avons choisi de limiter la présentation des propriétés physicochimiques des CDs et leurs complexes d'inclusion qui nous seront utiles par la suite [1].

2.2. CYCLODEXTRINES

2.2.1. Histoire

Les CDs ont été isolées pour la première fois par Villiers en 1891[2]. Celui-ci désirait réduire des dextrines grâce au *Bacillus amylobacter*. Il découvrit, qu'en plus du produit qu'il voulait obtenir, quelques beaux cristaux se formaient. Après les avoir analysés, Villiers découvrit que ce cristal était composé de plusieurs unités $(C_6H_{10}O_3).3H_2O$ et l'appela « Cellulosine ». Apparemment, sa formation était due à l'impureté des cultures utilisées par Villiers qui devaient contenir des traces de *Bacillus macerans* [3].

2.2.2. Structure

Les CDs se présentent sous forme de godet (cylindre conique) ou d'abat-jour, conséquence de la conformation en chaise des résidus glucopyranoses et de leurs liaisons glycosuriques (Figure 2.1) [4].

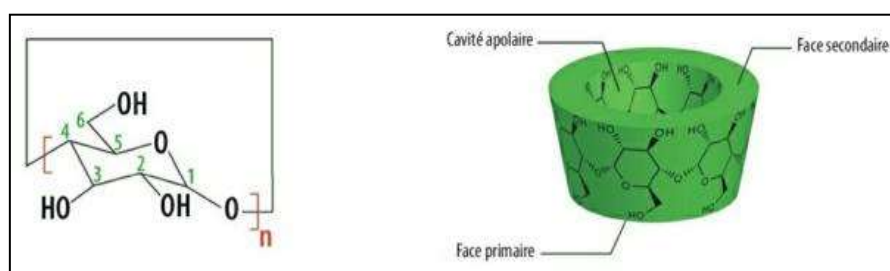


Figure 2.1 : Structure des Cyclodextrines α -CD ($n = 6$), β -CD ($n = 7$) et γ -CD ($n = 8$) [4].

Elles sont dénommées respectivement α , β et γ -CD. 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 [5].

2.2.3. Propriétés physico-chimique des CDs

Les principales caractéristiques physicochimiques des trois CDs natives sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 2.1 : Caractéristiques physicochimiques des principales CDs natives [6].

	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucopyranoses	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)	972	1135	1297
Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Volume de la cavité (nm ³)	0,174	0,262	0,472
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$ à 25°C	$150 \pm 0,5$	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$

2.2.4. Cyclodextrines modifiées

Chaque unité glucose constituant le cycle des CDs possède trois fonctions hydroxyle. Les CDs peuvent donc être modifiées par substitution de l'atome d'hydrogène ou du groupe hydroxyle tout entier par une grande variété de groupes, neutres ou ioniques tels que les groupes alkyles, hydroxyalkyles, sulfobutyles, glucosyles, acétyles, etc.

Parmi les objectifs visés lors de ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la solubilité de la CD (en particulier celle de la β -CD),
- L'amélioration de la capacité de complexation,
- La fixation d'un groupe spécifique (pour la modélisation enzymatique),
- La formation de polymères de CDs, etc. [7].

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 [8].

2.2.5. Toxicité

Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de CDs est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0,1 à 3 %).

Ainsi, la FDA (Food and Drugs Agency) autorise l'utilisation de la β -CD comme additif alimentaire (E 459) à hauteur de 0,5 à 2 % selon les produits [9].

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 [10].

2.2.6. Applications des CDs

À cause de leurs propriétés remarquables, les CDs sont utilisées dans plusieurs domaines d'applications.

Le tableau suivant résume les domaines d'applications des CDs.

Tableau 2.2 : Exemples de propriétés améliorées par l'utilisation de CDs dans divers domaines industriels [4].

Domaine industriel	Exemple de propriétés	Exemple de substances concernées
--------------------	-----------------------	----------------------------------

Pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ amélioration de la biodisponibilité ▪ augmentation de la solubilité ▪ stabilisation de molécules volatiles ▪ masquage de l'amertume ▪ libération contrôlée ▪ amélioration de l'assimilation ▪ protection de principes actifs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ indométacine ▪ prostaglandines, anti-inflammatoires, vitamines ▪ menthol, camphre ▪ eszopiclone, ibuprofène ▪ médicaments ▪ compléments alimentaires ▪ vaccins
Cosmétologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilité des parfums ▪ masquage d'odeurs désagréables ▪ amélioration du pouvoir moussant ▪ protection contre les UV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ essence de citron ▪ mercaptans, couches, produits capillaires ▪ savons, mousses ▪ crèmes
Agroalimentaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ clarification de produits ▪ extraction de substances indésirables ▪ masquage d'odeurs indésirables ▪ prolongation des arômes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jus de fruits ▪ cholestérol (lait, beurre, œufs) ▪ café, thé ▪ bonbons, chewing-gum, épices
Agrochimie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ amélioration du temps d'action ▪ augmentation de la durée de vie ▪ diminution de toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pesticides ▪ bactéricides ▪ pesticides
Chromatographie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ séparation de molécules 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stéréo-isomères, diastéréo-isomères
Chimie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ synthèse organique ▪ inducteur de chiralité ▪ catalyse ▪ chimie supramoléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ contrôle de la régiosélectivité de réactions ▪ halogénéation, époxydation ▪ réactions organométalliques ▪ superstructures tubulaires
Autres	<ul style="list-style-type: none"> ▪ textile ▪ industrie du tabac ▪ peintures à l'eau ▪ hygiène 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fixation de parfums sur des fibres ▪ amélioration du goût, efficacité des filtres ▪ agent fluidifiant ▪ désodorisation, masquage d'odeurs

2.3. COMPLEXES D'INCLUSION

2.3.1. Définition

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 [11].

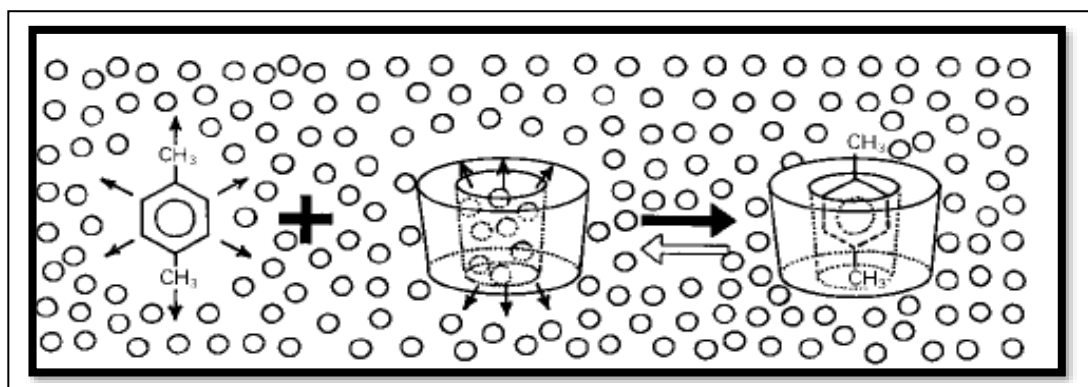


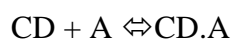
Figure 2.2 : Représentation de la formation de complexe d'inclusion entre une CD et une molécule invitée telle le p-xylène [11].

2.3.2. 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 [12].

2.3.2.1. Constante de dissociation

La formation du complexe entre la molécule invitée A et la CD, ainsi que la dissociation sont gouvernées par les lois thermodynamiques :



Cet équilibre donnera la constante de formation (K_{for}) et dissociation (K_{disso}) du complexe, mesures très importantes pour connaître la stabilité du complexe [13].

$$K_{\text{for}} = \frac{[\text{CD.A}]}{[\text{CD}][\text{A}]} = \frac{1}{K_{\text{disso}}}$$

2.3.2.2. Stœchiométrie

Les complexes CD-S formés sont généralement du type 1:1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une molécule de soluté. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2:1, 1:2, 2:2 ou d'ordre supérieur [14].

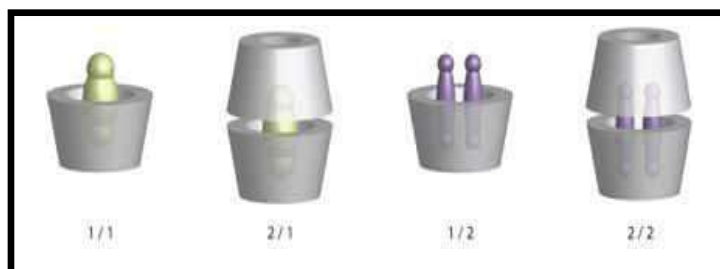


Figure 2.3 : Représentations schématiques de complexes d'inclusion de différentes stœchiométries [15].

2.4. PRÉPARATION DES COMPLEXES D'INCLUSION

Il y a deux méthodes de préparation des complexes d'inclusion: à partir d'une phase liquide ou en phase solide. La méthode courante est d'agiter une solution aqueuse de CD (froide ou chaude, neutre ou acide) avec la molécule invitée ou avec sa solution. La molécule invitée s'ajoute, le plus souvent, dans la solution chaude de CD. L'équilibre est atteint par agitation intense et refroidissement lent pendant quelques heures. Pour obtenir le complexe en phase solide, après que l'équilibre ait été atteint, l'eau est enlevée par séchage à froid ou utilisant un spray. Une autre méthode de préparation du complexe est le pétrissage en phase solide. Dans ce cas les CDs ne sont pas dissoutes; elles se mélangent avec une petite quantité d'eau dans laquelle la substance 'invitée' 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 [1].

2.5. TECHNIQUES DE CARACTÉRISATION DES COMPLEXES D'INCLUSION

La formation d'un complexe d'inclusion entre une CD (hôte) et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes méthodes d'analyse. On trouve dans la littérature des caractérisations par fluorimétrie, diffraction de rayons X (DRX), spectroscopie UV-visible, Spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Ces techniques ont des approches qualitatives [16].

2.6. RÉFÉRENCES

- [1] GhouarieAsma, HenineSaida, YacoubeKarima (2016) « étude de la formation des complexes d'inclusion des sulfonamides par la cyclodextrines ».Univ.Larbi Ben M'hidi-Oum El bBouaghi, (pages 19 ;34).
- [2] A.C.R.Villiers, Polymer inclusion compounds., Cr.Acad.Sci., Paris. 112 (1891)536.
- [3] Claire de March, Les cyclodextrines : La chimie supramoléculaire dans la vie de tous les jours, publié le 20.01.13.
- [4] <https://books.openedition.org/pufc/11147?lang=fr>; Vu le 3 février 2023.
- [5] YattouiHassina, (2018) thèse« Contribution de la modélisation moléculaire à l'étude des propriétés structurales et électroniques du complexe d'inclusion benzocaïne/ β -cyclodextrinepar les méthodes quanto-chimiques ».Univ.BadjiMokhtar-Annaba ;(pages 14,22).
- [6] <https://theses.hal.science/tel-00185542/document>; (page 18) ;Vu le 3 février 2023.
- [7] <https://theses.hal.science/tel-00185542/document> (page 26);Vu le 3 février 2023.
- [8]N., Ashish Baldi, article, Exploring versatile applications ofcyclodextrins: an overview, (2016), (pages 730, 731).
- [9]<https://dspace.univguelma.dz/jspui/bitstream/123456789/251/1/m%c3%a9moire%20fisli.pdf>. (page 39) ; Vu le 5 février 2023.
- [10] 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, (2008), (page 67).
- [11] http://docnum.univ-lorraine.fr/public/scd_t_2010_0122_benhadi.pdf; Vu le 5 février 2023.
- [12] Club français des cyclodextrines, déc 2011. Généralités sur les cyclodextrines (s.fourmentin-lamotte).
- [13] Thèse en cotutelle (2001) « étude par modélisation moléculaire de dimères de cyclodextrines et de leurs complexes d'inclusion ». Univ.D'Orléans ; Univ. Autonome de Barcelona ; page 24.
- [14] RekharskyM. V., Inoue Y., Chem. Rev. (1998) 98 (5), 1875-1918.
- [15]<https://www.researchgate.net/publication/349733188/figure/fig6/as:997234887897089@1614770733062/representations-schematiques-de-complexes-dinclusion-destoechiometries.jpg>; Vu le 6 février 2023.
- [16]S.K. Mehta, K.K. Bhasin, S. Dham, Energetically favorable interactions between diclofenac sodium and cyclodextrin molecules in aqueous media , J.Coll. Interface Sci., 2008, 326, 374-381.

CHAPITRE 03
COMPLEXES DE
COORDINATION

3.1. INTRODUCTION

Les complexes des métaux de transition présentent un grand intérêt en chimie. Ils sont souvent appelés composés de coordination pour souligner que la liaison entre le ligand et le métal est une liaison coordonnée.

Ce concept a été proposé pour la première fois par Alfred Werner, le fondateur de la chimie de coordination, à la fin du XIX^e siècle [1].

3.2. DÉFINITION

Un complexe de coordination est un édifice polyatomique qui est constitué d'un cation métallique central, entouré d'un ion ou de molécule(s) associés à l'atome central par des liaisons chimiques. Nous utilisons aussi le terme "composé de coordination" pour caractériser les complexes des métaux de transition. Certains complexes sont constitués de plusieurs centres métalliques [2].

3.2.1. Formule générale du complexe [3]

La formule générale d'un complexe est : $[M(L)_n]^p$

M : Métal central

L : ligand

n : indice de coordination

p : charge.

3.2.2. Classification des complexes

- selon

- **Leur charge :**

Complexes anioniques: $[ML_n]^{x-}$, Exemple : $[Ni(CN)_4]^{2-}$.

Complexes cationiques: $[ML_n]^{x+}$, Exemple : $[Co(H_2O)_4Cl_2]^+$.

Complexes neutres: $[ML_n]^0$, Exemple : $[Pt(NH_3)_2Cl]^0$.

- **Le nombre de centres de coordination :**

Complexes mononucléaires : ont un seul métal central M [4], (Figure 3.1).

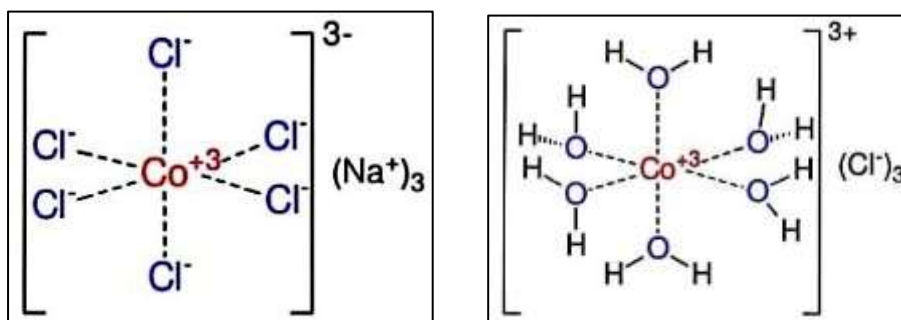


Figure 3.1 : Exemples de complexes mononucléaires [5].

Complexes polynucléaires : plusieurs métaux M sont liés par des ponts [4,] (Figure 3.2).

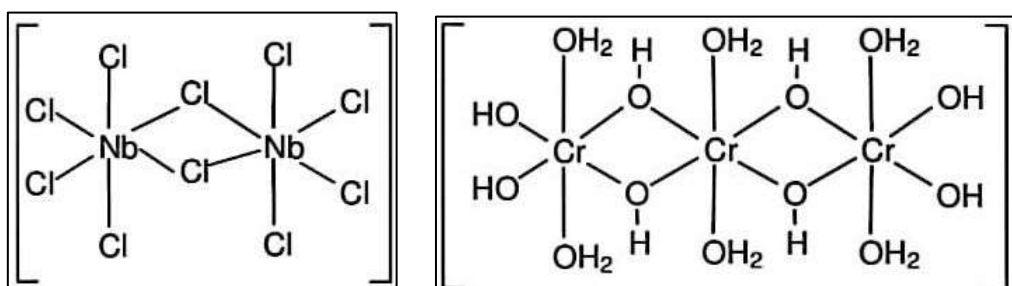


Figure 3.2 : Exemples de complexes polynucléaires [5].

3.3. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉTAUX DE TRANSITION

Les éléments de transition représentent une grande partie du tableau périodique. Ils constituent essentiellement le bloc d. Leurs métaux et alliages (fer, cuivre, zinc, etc.) ont des propriétés mécaniques, électriques et magnétiques extraordinaires et sont utilisés dans la vie de tous les jours. Ils ont une nature chimique extrêmement riche, de multiples états d'oxydation, de multiples types de liaisons, des complexes moléculaires aux structures très variables [6].

3.3.1. Définition d'un métal de transition

Les métaux de transition ont été ainsi appelés parce qu'ils semblaient assumer la transition entre les éléments à caractère métallique très prononcé et les non-métaux [7]. Dans le tableau de Mendeleïev, ils constituent un pont entre les deux classes d'éléments. La caractéristique principale des métaux de transition est de présenter une sous couche d'orbitales « d » incomplètement saturée en électrons. Les 5 orbitales « d » se remplissent progressivement par acquisition de 1 à 10 électrons, selon les règles de Hund [2].

Parmi les métaux de transition notre choix s'est porté sur le magnésium (Mg) et le zinc (Zn).

3.3.2. Effet du magnésium sur la santé

Nos modes de vie modernes sont très persistants et activent constamment notre système nerveux sympathique. Le magnésium Mg est responsable de l'accélération du métabolisme en réponse au danger, qui affecte les systèmes cardiovasculaire et digestif. En raison de son effet antagoniste sur le calcium, le magnésium aide à équilibrer l'activité du système nerveux. Il soutient également la production de sérotonine, l'hormone du bien-être. À ce titre, il aide à réduire la fatigue nerveuse, dont les symptômes les plus courants sont l'irritabilité et la baisse de moral. Il joue également un rôle dans la génération d'énergie pour le cerveau, qui intervient dans le bon fonctionnement des fonctions cérébrales telles que la mémoire ou la concentration [8].

3.3.3. Effet du zinc sur la santé

Le zinc agit sur le système immunitaire en stimulant la production de globules blancs. Il permet de combattre les petites et grandes maladies. Au moment de la grossesse, il favorise le développement du fœtus. Il régule aussi l'insuline. Le zinc est un excellent cicatrisant qui permet de réduire les cicatrices et les vergetures, mais aussi de lutter contre l'acné ou l'herpès. Le nombre de spermatozoïdes peut être influencé par le zinc [9].

3.4. LIGAND

3.4.1. Définition

Les molécules ou atomes entourant un atome central sont appelés ligands. Ils sont attachés au centre métallique par une ou plusieurs liaisons chimiques. Les ligands peuvent être des ions monoatomiques (tels que les ions halogénures : Cl^- , Br^- , I^-), des molécules neutres (telles que l'eau H_2O ou l'ammoniac NH_3) ou ions moléculaires (organiques : tels que l'acétate ou les minéraux tels que l'ion phosphate PO_4^{3-}) [10].

3.4.2. Types de ligand [11]

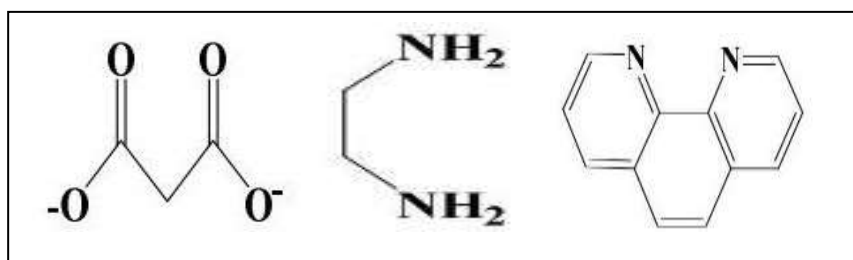
Les ligands sont classés selon leur structure et le nombre d'atomes donneurs (le nombre d'atomes qui forment une liaison avec le métal).

3.4.2.1. Ligands monodentés

Les ligands sont des anions ou des molécules avec des paires isolées qui font un don à l'atome central. Exemples : H_2O , OH^- , NH_3 , CH_3OH , Cl^- , NCS^- , CN^- , CO , etc.

3.4.2.2. Ligands bidentés

Le ligand est attaché à l'atome central par deux positions



Oxalate

Éthylènediamine

O-Phénanthriline

Figure 3.3 : Exemples de ligands bidentés.

3.4.2.3. Ligands multidentés

Les coordonnées sont attachées à l'atome central via quelques positions.

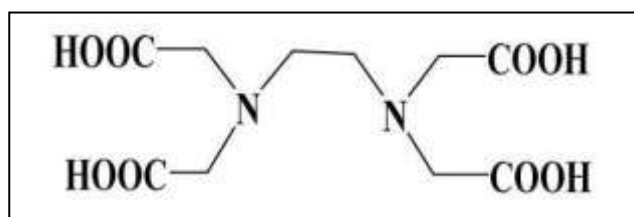


Figure 3.4 : Exemple de ligands multidentés : EDTA.

3.4.2.4. Ligands macrocycliques

Exemple :

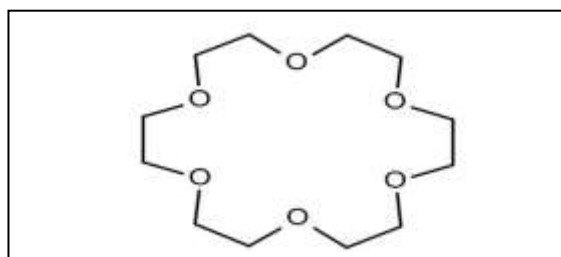


Figure 3.5 : Exemple de ligands macrocycliques : Ether-18 couronne-6.

3.5. APPLICATIONS

Les complexes de coordination sont utilisés dans plusieurs domaines d'application et de ce fait un grand nombre de recherches ont été consacrées à l'étude de ces composés. Ils sont utilisés:

- **En catalyse**

La possibilité d'échanger des ligands et la capacité de certains métaux à s'insérer dans des liaisons covalentes (en particulier les liaisons multiples) de façon réversible rend les complexes métalliques extrêmement utiles en catalyse. En effet, la coordination abaisse l'énergie d'activation de la réaction par la formation d'un ou plusieurs complexes intermédiaires et influe sur la sélectivité de la réaction.

- **En métallurgie extractive**

La complexation permet l'extraction des minerais dans la roche grâce à la formation de complexes en solution. Exemple : l'extraction de l'or par les ions cyanures $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$.

- **En purification de l'eau**

Différents ions métalliques : Cu^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} ainsi que des métaux lourds (Cd, Hg) peuvent être éliminés par complexation en utilisant l'EDTA ainsi que les poly-phosphates.

- **En thérapie**

Les complexes anti-tumeurs ; comme le cis-platine (ou cis diammine dichloro platine(II) (CDDP)), illustré ci-dessous (Figure 3.6) ; est un complexe à base de platine utilisé dans le traitement de différents cancers tels les cancers du poumon à petites cellules, cancer de l'ovaire, lymphomes, etc.

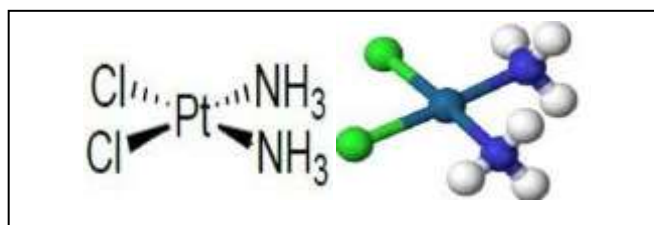


Figure 3.6 : Structure du cis-platine.

- En imagerie médicale

La technique d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permet d'obtenir une image tridimensionnelle de la répartition de l'eau, et plus généralement des espèces hydrogénées (lipides, etc.) dans le corps d'un patient. Les propriétés magnétiques des complexes sont utilisées comme agents de contraste pour les IRM. La plupart des agents de contraste cliniquement approuvés et utilisés dans le monde sont à base de gadolinium (Gd^{3+}) et varient selon le ligand chélatant. Certains agents chélatants sont linéaires (Figure 3.7), comme dans le cas de l'espèce neutre $[Gd(DTPA-BMA)(H_2O)]$ et de l'espèce chargée $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ [12].

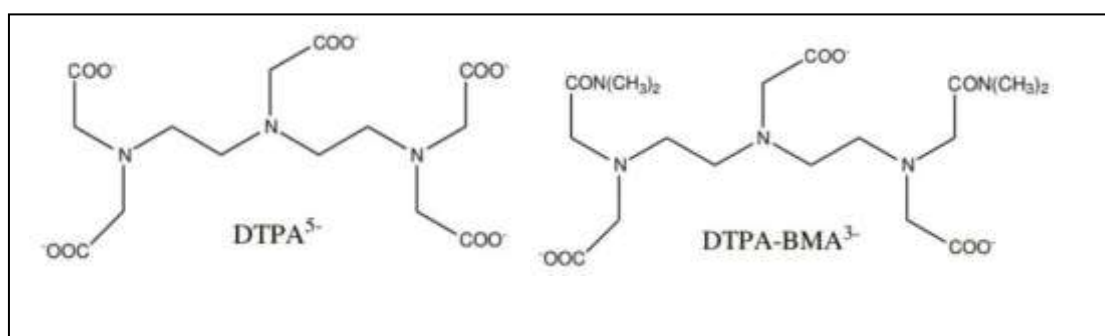


Figure 3.7 : Ligands linéaires DTPA et DTPA-BMA.

3.6. RÉFÉRENCES

- [1] Merabti Ahmed Yacine, Chaabnia Bilal (2021) « Synthèse et étude physicochimique d'une série de complexes de molécule d'intérêt thérapeutique à base d'agents complexant ». Univ. 8 mai 1945 Guelma, (page 42).
- [2] Touabet Hamza, Boudaha Abdelbaki (2018) « Synthèse de nouveaux complexes des métaux de transition (Cu^{2+} , Co^{2+} et Ni^{2+}) d'un ligand base de schiff ». Univ. Mohamed El Bachir Elibrahimi – Bordj Bou Arreridj (pages 12,14).
- [3] https://pcstl.langg.net/Files/Other/BTS_ABM/Chimie_generale/reactions_complexation.pdf (page 1) ; vu le 12 Mars 2023.
- [4] https://www.mcours.net/cours/pdf/scien/composes_de_coordination_les_complexes_metal_liq-ues.pdf (page 2) ; vu le 12 Mars 2023.
- [5] Jean-Claude Bünzli, Chimie de Coordination 2008- Chapitre 1 formation des complexes métalliques, (pages 8,11) ; vu le 16 Mars 2023.
- [6] Boukelkoul Mebarek, (2013). « Propriétés magnéto-optiques des couches ultraminces et des SLABS à base de métaux de transition ». Univ. Sétif, (page 4).
- [7] Métaux de transition et activation de l'oxygène, (2000) ; vu le 16 Mars 2023.
- [8] <https://alvityl.fr/conseils/les-6-bienfaits-du-magnesium-a-connaître/>; vu le 18 Mars 2023.
- [9] <https://www.topsante.com/nutrition-et-recettes/les-mineraux-et-oligo-elements/zinc>; vu le 18 Mars 2023.
- [10] Bahmid Fatiha, Boukheira Samia., (2017). « Complexation et activité antibactérienne du dérivé de l'acide cinnamique ». Univ. d'Adrar, (page 6).
- [11] Saïd Boukhalat, (2018) « Synthèse et Caractérisation d'une Nouvelle Série des Complexes M(II)-Azométhin-O-acétyl- β -D Glucosamine (Zn, Ni et Co) ». Univ. Mohamed Boudiaf - M'sila, (pages 32,33).
- [12] Attab Khawla, Zouaghi Hanene, (2020) « Structure cristalline et analyse de la surface hirshfield des complexes de coordination à base d'un ligand N/O chélateur ». Univ. Larbi Ben M'hidi D'oum el Bouaghi, (pages 16,17).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE 04
PROTOCOLES
EXPERIMENTAUX

Nous décrivons, dans ce chapitre, les protocoles expérimentaux suivis dans les différentes études réalisées. Pour chaque opération ou technique utilisée, le principe est brièvement expliqué, accompagné de schémas représentant le matériel utilisé.

4.1. APPAREILLAGE ET PRODUITS

4.1.1. Appareils utilisés

- La centrifugation a été réalisée sur une centrifugeuse SIGMA D-37520.
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur plaques de silice 60F254 d'épaisseur 0,1 mm, de référence 5735 Merck.
- Les spots sont détectés à la lumière UV, à l'aide d'une CHAMBRE NOIRE CN-15, VILBER LOURMAT.
- L'agitation a été effectuée à l'aide d'un bain ultrason P-SELECTER ultrasons H-D.
- L'évaporation du solvant par un évaporateur rotatif BUCHI r-300.
- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un Banc KOFLER WAGNER ET MUNZ model HEIZBANK de référence 7788 et sur un appareil Point de fusion M-560BUCHI.
- Les spectres UV-VIS ont été obtenus sur un spectrophotomètre UV-visible à double faisceau SHIMADZU Model UV1800, à température ambiante. Des cuves en quartz de 1 cm de trajet optique ont été utilisées.
- Le spectre IR a été effectué, au laboratoire LAIGM, sur un spectromètre FTIR Perkin Elmer, les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

4.1.2. Produits

Les produits utilisés dans notre étude sont :

- Chloroforme CHCl_3
- Dichlorométhane CH_2Cl_2
- Méthanol CH_3OH
- Éthanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- Octanol $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$
- Acétonitrile CH_3CN
- Acide acétique CH_3COOH

- Ammoniac NH_3
- Isopropanol $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$
- Hexane C_6H_{14}
- Acétone $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$
- Chlorure de sodium NaCl
- Sulfate de sodium Na_2SO_4
- Chlorure de zinc ZnCl_2
- Chlorure de magnésium MgCl_2
- β -Cyclodextrine (β -CD)
- HP- β -Cyclodextrine (HP- β -CD)
- Sulpiride

Le principe actif a été isolé par deux types d'extraction : extraction liquide-liquide et extraction solide-liquide.

4.2. EXTRACTION LIQUIDE-LIQUIDE

4.2.1. Extraction et décantation

Principe

C'est une opération fondamentale dans le transfert de substances entre deux phases liquides non miscibles. L'extraction liquide-liquide, parfois appelée extraction par solvant, implique le transfert d'un ou plusieurs solutés contenus dans une solution liquide L_0 (généralement phase aqueuse) vers un autre liquide non miscible S_0 (le solvant extracteur). La concentration finale d'un soluté dans chaque phase (L et S) dépend de sa solubilité dans le liquide associé. Un solvant riche en solutés est alors appelé extrait (E), et une solution de départ appauvrie en solutés est alors appelée raffinat (R). La solution initiale L_0 est mise en contact avec le solvant pur S_0 pour faciliter le transfert des solutés. Habituellement, les deux phases liquides effluentes ont des densités différentes et peuvent donc être séparées par décantation. Ces deux étapes sont réalisées dans l'ampoule à décanter [1].

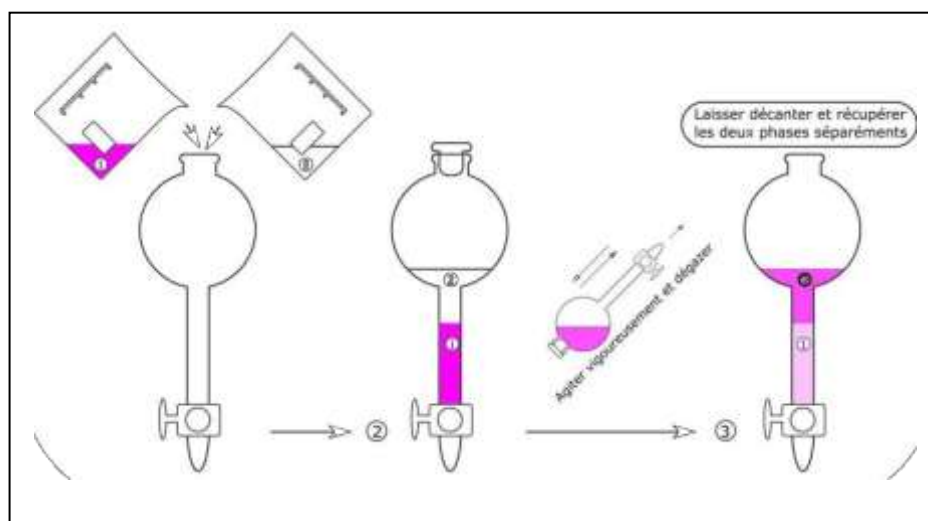


Figure 4.1 : Protocole d'extraction liquide-liquide à l'ampoule à décanter [2].

Protocole

Le principe actif a été isolé par extraction liquide-liquide (CHCl_3 -eau) ou (CH_2Cl_2 -eau), à partir du médicament Sulpuren® contenant 30×50 mg/boîte de sulpiride, selon les étapes suivantes :

➤ Préparation

- On introduit la poudre dans un bêcher avec de l'eau distillée et du sel NaCl.
- On fixe l'anneau sur une potence à l'aide d'une noix de serrage, puis on positionne l'ampoule à décanter.
- On vérifie que le robinet est fermé, puis on introduit la phase à extraire (phase aqueuse) et le solvant d'extraction dans l'ampoule à décanter.

➤ Dégazage

- On ferme l'ampoule à décanter avec son bouchon puis on la prend dans les mains de sorte que l'une des deux mains soit placée sur le robinet et l'autre main sur le bouchon.
- On retourne l'ampoule dans une orientant telle que le robinet soit dirigé vers une fenêtre, à l'opposé de toute personne présente.
- On ouvre une première fois le robinet pour dégazer.
- On ferme le robinet, puis on agite doucement.
- Répéter les deux dernières étapes en agitant de plus en plus fort, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux pour les deux ampoules.

➤ **Décantation et séparation**

- On repose l'ampoule sur son support puis on enlève le bouchon.
- On attend que les deux phases soient bien séparées.
- On ouvre le robinet, on vide la phase la plus dense dans un premier bécher, puis la moins dense dans un autre bécher.
- On recommence l'extraction de la phase aqueuse avec une nouvelle fraction de phase organique (plusieurs fois).

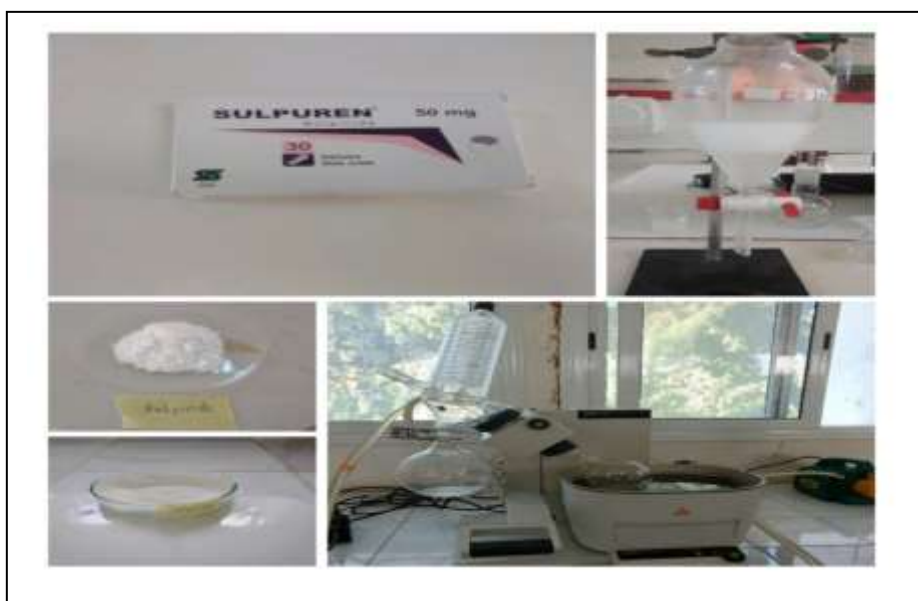


Figure 4.2 : Étapes de l'extraction du Sulpiride (SULP).

Après l'extraction multiple, on réunit les phases organiques pour lavage, séchage, filtration et évaporation du solvant.

4.2.2. Lavage

Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau distillée pour éliminer les traces de sels. Le produit d'intérêt reste alors en phase organique : contrairement à l'extraction, il ne change pas de phase au cours de cette opération. La phase organique est lavée à l'eau distillée et séchée sur un desséchant.

4.2.3. Séchage

Le séchage d'un composé consiste à éliminer l'eau ou le solvant organique qu'il contient. Cette opération est appliquée avant la synthèse pour éliminer l'humidité des réactifs ou avant distillation, ou après extraction ou cristallisation [3].

Principe [4]

Si la phase d'intérêt est la phase organique et que la phase aqueuse a été éliminée, la phase organique est séchée après séparation pour éliminer les dernières traces d'eau. Ceci est fait en utilisant du sulfate de sodium anhydre Na_2SO_4 (ou un autre déshydratant anhydre tel que le sulfate de magnésium MgSO_4 ou le chlorure de calcium CaCl_2). C'est un solide très hydrophile. Lorsque cette poudre est versée sur la phase organique humide, elle absorbe l'eau et s'agglutine: $\text{Na}_2\text{SO}_4 (s) + \text{H}_2\text{O} (l) \rightarrow \text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

4.2.4. Évaporation

Principe

Les évaporateurs rotatifs permettent de distiller rapidement et efficacement des solvants sans exposer les molécules synthétiques (et parfois fragiles) à un échauffement excessif dû à la chute de pression. En effet, plus la pression est réduite, plus la température d'ébullition du solvant est réduite. La dépression peut être acquise de différentes manières :

- Pompe à eau (prévoir une pression modérée).
- Pompe à membrane pour une pression plus élevée [5].

Après évaporation du solvant, on obtient un solide. C'est le moment idéal de faire une CCM.

La figure suivante représente l'évaporateur rotatif utilisé pour l'évaporation du solvant.



Figure 4.3 : Évaporateur rotatif BUCHI r-300 utilisé.

4.2.5. Chromatographie sur couche mince

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) est l'une des chromatographies les plus faciles à mettre en œuvre. Elle est utilisée en général dans un but analytique qualitatif [6].

Principe [7]

La CCM est une chromatographie dans laquelle les solutés restent en contact avec la phase mobile et la phase stationnaire durant la même période de temps. Ils parcourent différentes distances en fonction de leurs interactions avec les deux phases. La rétention de chacun des solutés est caractérisée par le rapport frontal R_f qui est défini par le rapport suivant :

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

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.

4.2.6. Point de fusion

Pour la détermination du point de fusion avec précision, nous avons déterminé les points de fusion dans deux appareils :

- **Banc KOFLER**

Le banc Kofler est une plaque constituée d'un alliage métallique recouvert d'un acier anticorrosion. L'alimentation électrique permet de chauffer une extrémité à environ 260°C.

L'autre extrémité n'est pas chauffée donc un gradient de température s'établit le long de la plaque [8].



Figure 4.4 : Banc KOFLER utilisé pour la détermination des températures de fusion.

- **Appareil à Point de fusion M-560 BUCHI**

Cet appareil a été utilisé pour déterminer et confirmer les valeurs des points de fusion de nos composés chimiques obtenues avec le banc KOFLER, et ainsi déterminer, avec le maximum de précision possible, les températures de fusion.



Figure 4.5 : Appareil Point de fusion M-560 BUCHI utilisé.

4.3. EXTRACTION SOLIDE-LIQUIDE

L'extraction solide-liquide est une opération physique de transfert de matière entre une phase solide, qui contient la substance à extraire et une phase liquide (le solvant d'extraction).

Manipulation :

L'extraction solide-liquide du principe actif a été réalisée selon les étapes suivantes :

- Le médicament en poudre a été dissout dans le solvant approprié (acétonitrile).
- Après agitation, et pour assurer le maximum d'extraction, la solution a été agitée par ultrason pendant 30 minutes.
- Suivie d'une centrifugation pendant 30 min à une vitesse de 3700 tour/min et finalement la séparation des deux phases solide et liquide.
- On récupère la phase liquide et on recommence l'extraction de la phase solide plusieurs fois en suivant les mêmes étapes.

Le reste des étapes sont les mêmes que pour l'extraction liquide-liquide, à savoir l'évaporation du solvant pour aboutir au principe actif pur.

À la fin la pureté du solide obtenu après extraction solide-liquide est testée également par CCM et par mesure du point de fusion.



Figure 4.6 : Étapes de l'extraction solide- liquide du Sulpiride (SULP).

4.3.1. Centrifugation

La centrifugation est un procédé de séparation des composés d'un mélange en fonction de leur différence de densité en les soumettant à une force centrifuge. Le mélange à séparer peut être constitué soit de deux phases liquides, soit de particules solides en suspension dans un fluide. L'appareil utilisé est une machine tournante à grande vitesse appelée centrifugeuse [9].



Figure 4.7 : Centrifugeuse du laboratoire SIGMA D-37520 utilisée.

Une fois le principe actif isolé et caractérisé, nous avons procédé à la synthèse et la caractérisation des différents complexes étudiés.

4.4. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

4.4.1. Synthèse des complexes

4.4.1.1. Synthèse des complexes CD-SULP

Les complexes β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP ont été synthétisés dans le rapport 1:1 (hôte : invité) par la méthode de co-précipitation. À partir d'une solution de β -CD ou d'HP- β -CD (0,5 g de β -CD et 0,7 g d'HP- β -CD) dans l'eau distillée (10 ml) et de 0,15 g de SULP (pour chaque complexe) dans l'acétonitrile (10 ml) et sous agitation magnétique à 60°C pendant 3 heures dans un bain-marie (Figures 4.8 et 4.9, respectivement). Les réactions ont été suivies 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 par leurs R_f , P_f et spectres UV-vis.



Figure 4.8 : Synthèse du complexe β -CD-SULP par co-précipitation.



Figure 4.9 : Synthèse du complexe HP- β -CD-SULP par co-précipitation.

4.4.1.2. Synthèse des complexes Métal-SULP

Les complexes ont été synthétisés dans le rapport molaire 1:1 (métal : ligand) à partir des solutions des sels métalliques chlorure de Magnésium ($MgCl_2$) (0,3 g) et chlorure de zinc ($ZnCl_2$) (0,2 g) dans l'éthanol (10 ml) et de SULP (0,5g) dans l'éthanol (10 ml) (pour chaque complexe) et sous agitation magnétique à 60 °C pendant 3 heures dans un bain-marie. Les mélanges réactionnels sont soumis à reflux pendant 1heure (Figures 4.10 et 4.11, respectivement). Après 2 jours d'agitation, les mélanges réactionnels évoluent vers des

précipités blancs. 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 pour être caractérisés (Rf, Pf, UV-vis).



Figure 4.10 : Synthèse du complexe Mg-SULP par co-précipitation.



Figure 4.11: Synthèse du complexe Zn-SULP par co-précipitation.

4.4.1.3. Synthèse du complexe Mg-SULP- β -CD

La synthèse du complexe Mg-SULP- β -CD a été réalisée par la méthode de Co-précipitation (Figure 4.12) dans le rapport molaire 1:1:1. À partir d'une solution de β -CD (0,65 g) dans 10-15mL d'eau distillée et sous agitation magnétique à 60°C pendant 3 heures et de (0,25 g) de Mg-SULP dans l'acétonitrile (10 ml). La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Le précipité formé après 3 jours est séché puis caractérisé (R_f , P_f et UV-vis).

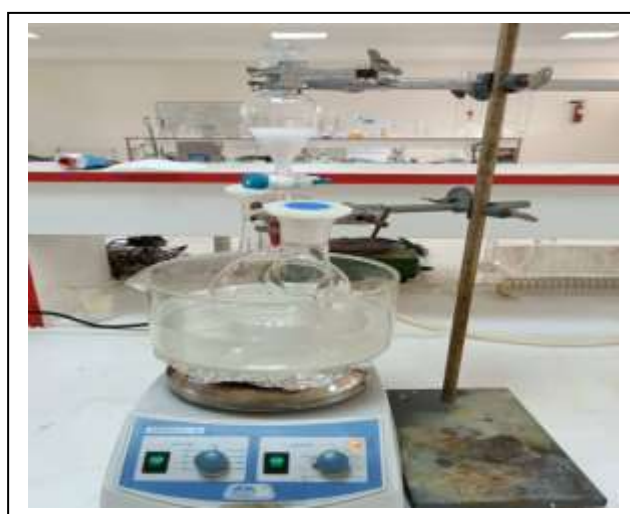


Figure 4.12 : Synthèse du complexe Mg-SULP- β -CD par co-précipitation.

4.4.1.4. Synthèse du complexe Zn-SULP- β -CD

La synthèse du complexe Zn-SULP- β -CD a été réalisée par la méthode de Co-précipitation (Figure 4.13) dans le rapport molaire 1:1:1 (Zn : SULP : CD), à partir d'une solution de β -CD (0,36 g) dans 10-15 mL d'eau distillée et sous agitation magnétique à 60°C pendant 3 heures et de 0,15 g de Zn-SULP dans l'acétonitrile (10 ml). La réaction a été suivie par CCM qui montre l'apparition d'un nouveau produit et la disparition des précurseurs. Le précipité formé après 3 jours est séché puis caractérisé (R_f , P_f , UV-Vis).



Figure 4.13: Synthèse du complexe Zn-SULP- β -CD par Co-précipitation.

4.5. Caractérisation des complexes

Pour la caractérisation de SULP et de ses complexes, nous avons utilisé en plus de la CCM et du Pf, la spectrométrie infrarouge IR et la spectroscopie d'absorption UV-Visible.

4.5.1. Spectroscopie d'absorption Infrarouge (IR)

L'infrarouge est une méthode d'analyse quantitative non destructive. Elle met à profit la plage des radiations électromagnétiques comprise entre 20 μm et 2,5 μm pour identifier ou doser des composés par des procédés basés sur l'absorption ou la réflexion de la lumière par l'échantillon.

4.5.2. Caractérisation par spectroscopie d'absorption UV-Visible

La spectroscopie ultraviolet-visible ou spectrométrie ultraviolet-visible est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (100 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Sa plage spectrale s'étendant du proche ultraviolet au proche Infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm.

Cette technique nécessite l'utilisation d'un spectrophotomètre et permet de caractériser des molécules, de déterminer des concentrations d'espèces chimiques en solution et par extension de réaliser des suivis cinétiques [10].



Figure 4.14 : Spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau Shimadzu model UV 1800.

4.6. MESURE DE L'HYDROSOLUBILITÉ

L'hydrosolubilité de l'antipsychotique neuroleptique de synthèse étudié, SULP, et de ses complexes a été mesurée par la méthode des flacons agités. C'est la méthode la plus classique et la plus fiable des méthodes de détermination du log P. 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-Visible [11].

Manipulation

Nous avons préparé des solutions de concentration 10^{-5} M du principe actif (SULP) et des autres 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 10 minutes. Par la suite les deux phases ont été séparées par centrifugation (une centrifugeuse SIGMA D-37520) 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 réalisés au Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA).

4.7. RÉFÉRENCES

- [1] <http://www.foad.uadb.edu.sn/mod/book/view.php?id=69566&chapterid=3590>; vu le 21 Avril 2023.
- [2] <http://rajzman.over-blog.com/2014/11/2nde-extraction-liquide-liquide.html>; vu le 21 Avril 2023.
- [3] <http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/11/s%C3%A9chage.pdf>; vu le 24 Avril 2023.
- [4] <https://gel-de-silice.com/boutique/chlorure-de-calcium/>; vu le 24 Avril 2023.
- [5] <http://leonardvinci.e-monsite.com/medias/files/19>; vu le 28 avril 2023.
- [6] <http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/11/CCM.pdf>; vu le 29 Avril 2023.
- [7] https://blog_fr.interchim.com/guide-chromatographie-couche-mince-ccm/; vu le 29 Avril 2023.
- [8] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-experimentale/techniques-d-analyse/utilisation-du-banc-kofler-pour-mesurer-une>; vu le 29 Avril 2023.
- [9] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Centrifugation>; vu le 1 Mai 2023.
- [10] BenselhoubAlaaeddine (2018) « Oxydation à l'air du cathécol par des complexes de cuivre (II) préparés in-situ avec des ligands dérivés de l'acide dehydroacétique ». Univ. Mohamed El Bachir Elibrahimi- Bordj Bou Arrerijd, (page 23,26).
- [11] <https://fr.wikipedia.org/wiki/LogP>; Vu le 1 Mai 2023.

CHAPITRE 05
RÉSULTATS ET
DISCUSSION

5.1. INTRODUCTION

Nous allons présenter, dans ce chapitre, les résultats obtenus des deux opérations d'extraction liquide-liquide et solide-liquide, de synthèse et de caractérisation de l'antidépresseur Sulpiride [1,2], de ses complexes d'inclusion (β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP), de ses complexes de coordination (Mg-SULP et Zn-SULP) ; et des complexes d'inclusion de ses complexes de coordination (Mg-SULP- β -CD et Zn-SULP- β -CD), respectivement, avec leur discussion.

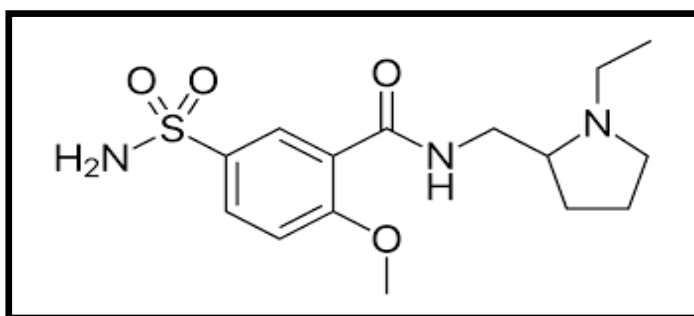


Figure 5.1 : Structure chimique du Sulpiride [1].

5.2. EXTRACTION ET CARACTÉRISATION DU PRINCIPE ACTIF

5.2.1. Rendements des extractions liquide-liquide et solide-liquide

La préparation pharmaceutique de nom commercial « Sulpiride » contenant 30 × 50mg/boîte de « Sulpuren[®] » a été achetée d'une pharmacie locale.

Le principe actif (SULP) a été isolé par deux méthodes d'extraction (liquide-liquide et solide-liquide) sous forme des cristaux blancs (Figure 5.2).



Figure 5.2 : Principe actif « Sulpiride » isolé.

Lors de l'extraction, l'un des objectifs à atteindre est de récupérer la plus grande quantité possible d'espèces à extraire en utilisant le minimum de solvant d'extraction.

Pour étudier le rendement d'extraction, il est nécessaire de connaître la quantité extraite par le solvant d'extraction B (Q_B) à partir de la quantité initiale présente dans le solvant A (Q_{A0}).

Le rendement d'extraction ρ s'exprime de la manière suivante :

$$\rho = Q_B / Q_{A0} \quad \text{Dans le cas d'une extraction simple.}$$

ou :

- $\rho = \sum Q_B / Q_{A0}$ Dans le cas d'une extraction multiple.

Plus Q_B sera proche de Q_{A0} , meilleur sera le rendement d'extraction.

Le rendement d'extraction dépend du solvant et du soluté, donc de la constante de distribution, du volume de solvant d'extraction et du nombre d'opérations réalisées.

Le tableau 5.1 regroupe les résultats des rendements obtenus.

Tableau 5.1 : Résultats obtenus des calculs des rendements des deux types d'extraction.

Méthode extractive	Quantité initiale (Q_{A0} , g)	Nombre d'extractions	Quantité extraite par le solvant B (Q_B , g)	Rendement d'extraction (ρ , %)
Extraction liquide-liquide	2	7	0,24	12
Extraction solide-liquide	3	10	2	66,66

D'après les résultats obtenus, et en comparant les rendements des deux méthodes d'extraction utilisées (liquide-liquide et solide-liquide), nous pouvons conclure que l'extraction solide-liquide liée aux propriétés physico-chimiques du « SULP » et au solvant utilisé est plus efficace que l'extraction liquide-liquide.

Au final, nous avons pu extraire un total de 2,26 g de solide qui ont ensuite été caractérisés par leur rapport frontal R_f , leur point de fusion P_f ainsi que leurs spectres UV-VIS et IR.

5.2.1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Après extraction du principe actif, nous avons effectué une CCM pour vérifier sa pureté. Les résultats de cette analyse sont présentés sur la figure 5.3.

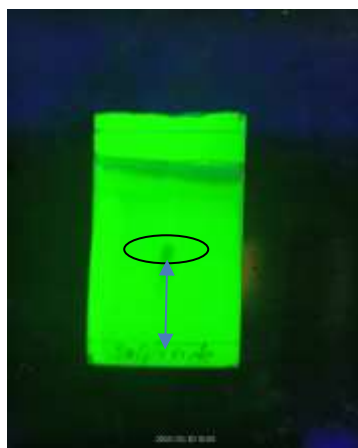


Figure 5.3 : Plaques CCM du Sulpur produit isolé par extraction.

Comme le montre la figure 5.3, nous avons obtenu une seule tâche, ce qui indique que le produit isolé est pur.

5.2.1.2. Point de fusion

Le point de fusion est une propriété caractéristique. Il peut être utilisé pour identifier et vérifier la pureté de nos produits.

Comme indiqué dans la section expérimentale, nous avons utilisé deux appareils pour déterminer les points de fusion.

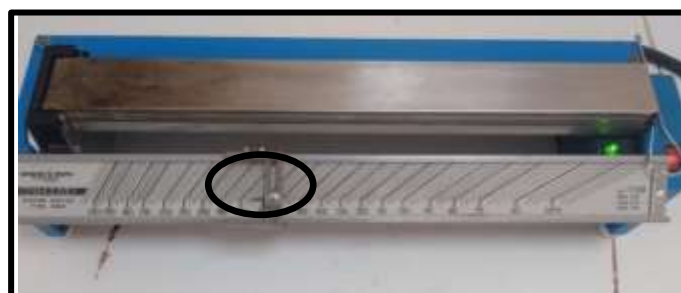


Figure 5.4 : Intervalle de fusion du Sulpur.

L'analyse du point de fusion au banc KOFLER a permis de déterminer le domaine de fusion de notre principe actif extrait (Figure 5.4), qui se situe entre 176° et 178°C, avec une fusion homogène qui vérifie la pureté du principe actif.

L'appareil BUCHI Melting Point Apparatus M-560 nous a permis de déterminer avec précision la température de fusion exacte.

L'étude de la détermination du point de fusion a montré que le point de fusion de notre principe actif est 178°C.

5.2.1.3. UV-Visible

Le spectre d'absorption UV-Vis du principe actif extrait SULP est représenté sur la figure 5.5. Ce composé absorbe la lumière dans la gamme UV en raison de la présence de liaisons π .

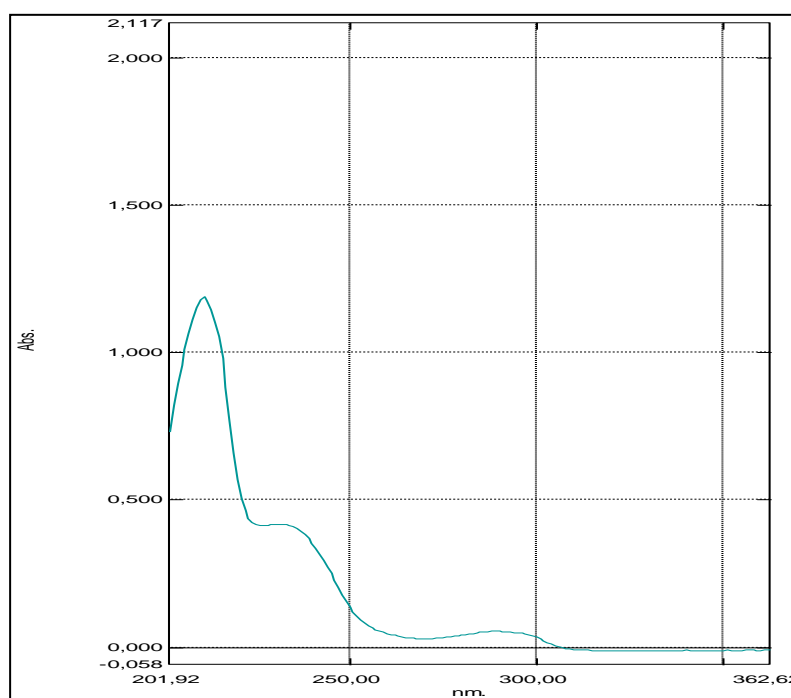


Figure 5.5 : Spectre d'absorption du SULP.

5.2.1.4. Spectre infrarouge

L'IR est l'une des méthodes les plus populaires utilisées pour caractériser différents composés.

Le spectre IR, du Sulpiride est représenté dans la figure 5.6.

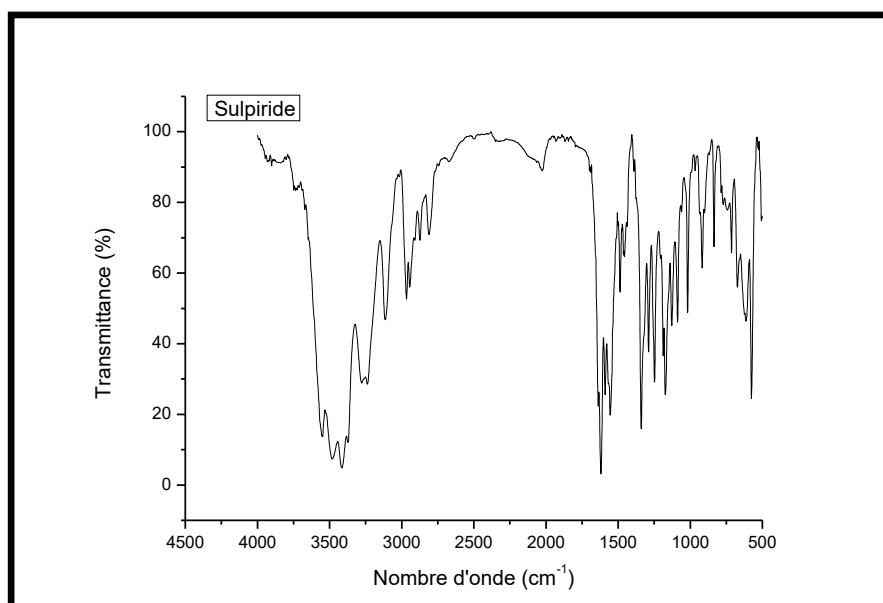


Figure 5.6 : Spectre IR du Sulpiride.

Le tableau 5.2 regroupe les différentes caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé Sulpiride.

Tableau 5.2 : Caractéristiques physicochimiques et spectrales du produit isolé et du sulpiride pur.

Propriété		Produit isolé	Sulpiride pure (littérature) [2]
Aspect/Couleur		Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	Extraction liq-liq	12	-
	Extraction sol-liq	66,66	-
Point de fusion (°C)		178°C	178-180
Rf*		0,5	-
IR (cm ⁻¹)	NH ₂	3481,3241	3485,3210
	HN-	3103	3080
	C=O	1624	1642
	SO ₂	1336,1086	1344, 1089

(*) Éluant NH₃/C₃H₈O (50/50).

La comparaison du P_f du produit isolé (178°C) avec celui du sulpiride (178-180), et l'étude de son spectre IR et sa comparaison avec celui du sulpiride pur 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 le sulpiride pur.

5.3. CARACTÉRISATION DES COMPLEXES

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

1. Les complexes d'inclusion du SULP avec la β -CD et avec l'HP- β -CD dans le rapport molaire 1:1 (hôte : invité).
2. Les complexes de coordination du SULP avec le Zn et avec le Mg dans le rapport molaire 1:1 (métal : ligand).
3. Les complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-SULP et Mg-SULP avec la β -CD dans le rapport molaire 1:1:1.

Les différents complexes synthétisés ont été caractérisés afin de déterminer leurs propriétés physico-chimiques et spectrales par mesure de leurs R_f , P_f et spectres UV-Vis.

5.3.1. Complexes d'inclusion du SULP avec les CDs naturelle et modifiée β -CD et HP- β CD

La validation de la synthèse d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte (β -CD) ou (HP- β CD) et une molécule invitée doit être réalisée par différentes méthodes analytiques.

L'inclusion de la molécule invitée dans la cavité d'une CD modifie ses propriétés physico-chimiques et spectrales.

Les résultats de la caractérisation des complexes d'inclusion β -CD-SULP (1: 1) et HP- β -CD-SULP (1 :1) sont représentés et discutés ci-dessous.

5.3.1.1. Chromatographie sur couche mince

Le complexe d'inclusion synthétisé, HP- β -CD-SULP au rapport 1:1 est analysé par CCM et révélé sous lampe UV (254 nm) comme le montre la figure 5.7.

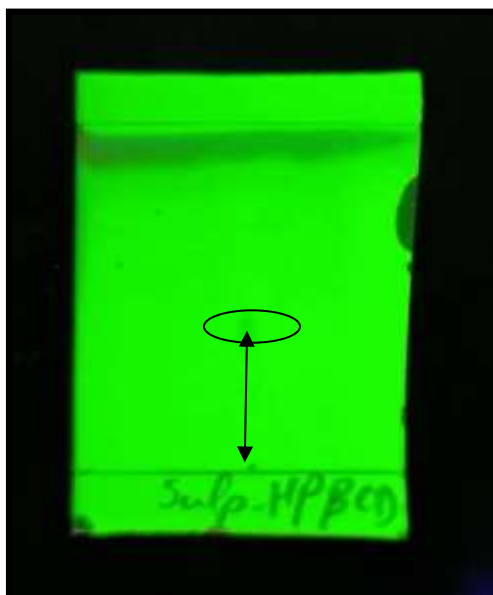


Figure 5.7 : Plaque CCM du complexe d'inclusion potentiel HP- β -CD-SULP au rapport 1:1.

Le tableau 5.3 regroupe les résultats des R_f calculés.

5.3.1.2. Point de fusion

Les résultats de mesure des points de fusion des complexes potentiels β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP sont présentés dans le tableau 5.3.

Les valeurs des R_f reflètent l'affinité de chaque composant avec la phase stationnaire (plaque de gel de silice) et la phase mobile (éluant), et la différence indique la possibilité de complexation.

Les complexes β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP au rapport 1 :1 sont des solides à points de fusion élevés. En comparant les points de fusion du SULP pure (178°C) avec ceux de ses complexes potentiels correspondants : 278°C pour le complexe β -CD-SULP et 190 °C pour le complexe HP- β -CD-SULP ; avoir des points de fusion différents implique la possibilité de formation de complexes d'inclusion.

Tableau 5.3 : Propriétés physicochimiques du SULP et de ses complexes d'inclusion potentiels.

Propriété	SULP	β -CD-SULP	HP- β -CD-SULP
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	66,66	40,1	40,82
Point de fusion (°C)	178	278	190
Rapport frontal Rf*	0,5	-	0,46

(*) Éluant $\text{NH}_3/\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (50/50).

5.3.1.3. UV-Visible

La technique utilisée pour mettre en évidence la formation des complexe β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP par spectroscopie UV-Visible, consiste à comparer les spectres d'absorption du SULP 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.

Les figures 5.8 et 5.9 montrent les spectres d'absorption du SULP et de ses complexes d'inclusion potentiels β -CD-SULP et HP- β -CD-SULP au rapport 1:1, respectivement.

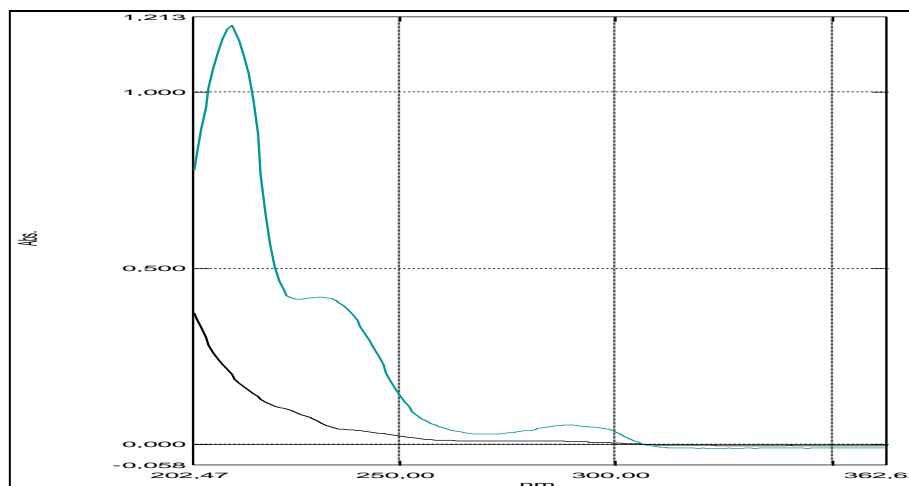


Figure 5.8 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel β -CD-SULP au rapport 1:1.

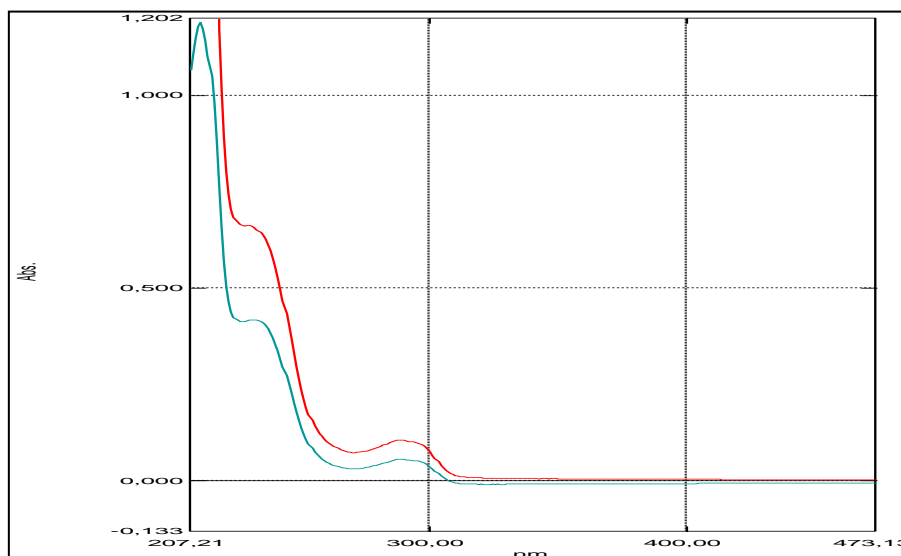


Figure 5.9 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel HP- β -CD-SULP au rapport 1:1.

En effet, et comme le montrent les figures 5.8 et 5.9, qui représentent les spectres d'absorption des solutions de SULP et de ses complexes d'inclusion potentiels correspondants, la molécule invitée donne des signaux discernables pour les formes libre et complexées. Ce qui indique qu'il y a possibilité de formation de complexes d'inclusion entre le SULP et les CDs étudiées.

5.3.2. Complexes de coordination du SULP avec le Zn (SULP-Zn) et avec le Mg (SULP-Mg)

Dans les complexes de coordination, suite à la complexation du ligand au métal, les propriétés physico-chimiques (R_f , P_f et spectres UV-Vis), se trouvent modifiées. Ces changements permettent de mettre en évidence la formation des complexes.

5.3.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les complexes de coordination synthétisés, Zn-SULP et Mg-SULP au rapport 1 : 1 sont analysés par CCM et révélés sous lampe UV (254 nm) comme le montre la figure 5.10.

Le tableau 5.4 regroupe les résultats des R_f calculés.

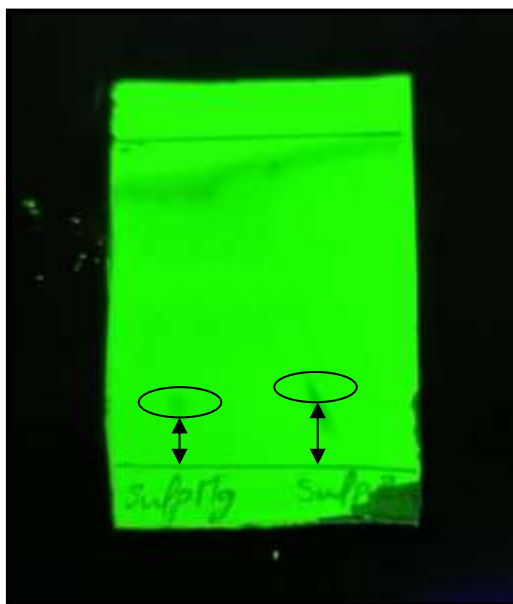


Figure 5.10 : Plaque CCM des complexes potentiels Zn-SULP et Mg-SULP au rapport 1.1.

5.3.2.2. Point de fusion

Les résultats de mesure des points de fusion des complexes potentiels Zn-SULP et Mg-SULP sont présentés dans le tableau 5.4.

Tableau 5.4 : Propriétés physicochimiques du SULP et de ses complexes de coordination potentiels.

Propriétés	SULP	Zn-SULP	Mg-SULP
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blanc
Rendement (%)	66,66	67,42	50,29
Point de fusion (°C)	178	170	220
Rapport frontal Rf*	0,50	0,26	0,23

(*) Éluant $\text{NH}_3/\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (50/50).

Les résultats regroupés au tableau 5.4, montrent des valeurs différentes de Rf, supposant qu'il y a formation de complexes de coordination.

En plus, les complexes Zn-SULP et Mg-SULP au rapport 1 :1 sont des solides à points de fusion différents. La comparaison des points de fusion du SULP pure (178 °C) avec ceux de ses complexes correspondants : 170 °C pour le complexe Zn-SULP et 220 °C pour le complexe Mg-SULP, implique la possibilité de formation des complexes de coordination Zn-SULP et Mg-SULP.

5.3.2.3. UV-Visible

Les figures 5.11 et 5.12 montrent les spectres d'absorption du SULP et de ses complexes de coordination potentiels Zn-SULP et Mg-SULP au rapport 1:1, respectivement.

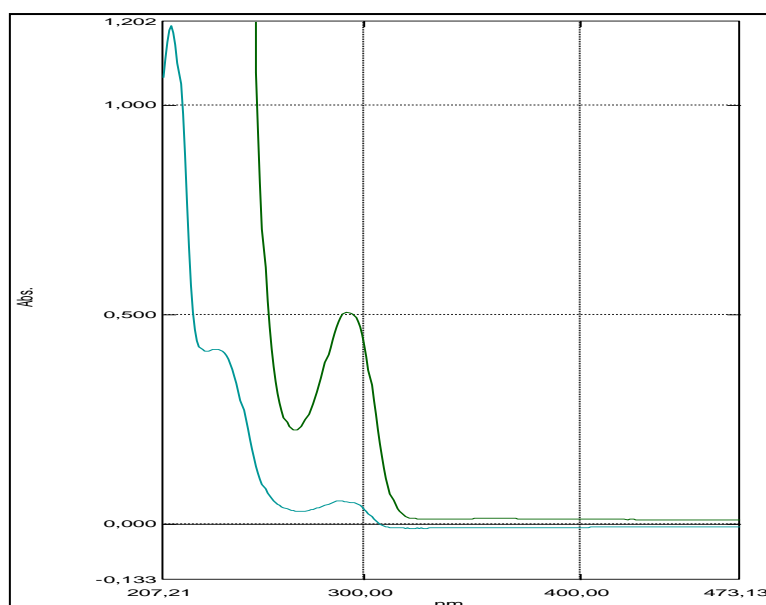


Figure 5.11: Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Zn-SULP au rapport 1:1.

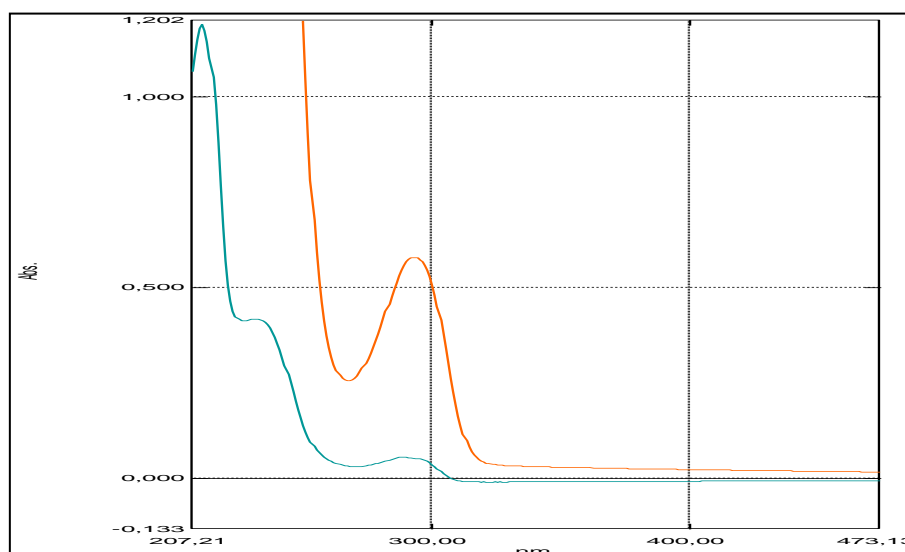


Figure 5.12: Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Mg-SULP au rapport 1:1.

Les spectres d'absorption du SULP et de ses complexes potentiels correspondants sont différents, comme le montrent les figures 5.11 et 5.12, ce qui indique qu'il y a possibilité de formation de nouvelles espèces.

5.3.3. Complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-SULP et Mg-SULP avec la β -CD

Les complexes étudiés ont été synthétisés à partir de la β -CD et des complexes de métaux de transition Zn et Mg, à stœchiométrie 1:1:1.

Nous présentons dans ce qui suit les résultats de caractérisation de ces complexes. Notre démarche est la même, et consiste à comparer les différents résultats obtenus pour conclure à la bonne formation des complexes.

5.3.3.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les complexes d'inclusion des complexes de coordination Zn-SULP et Mg-SULP avec la β -CD au rapport 1 : 1 : 1 ont été analysés par CCM et révélés sous lampe UV (254nm), comme le montrent les figures 5.13 et 5.14.

Les résultats des R_f calculés sont regroupés dans le tableau 5.5.

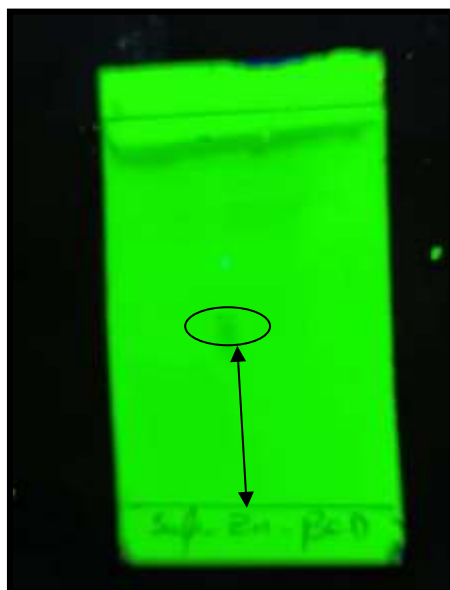


Figure 5.13: Plaque CCM du complexe potentiel Zn-SULP- β -CD au rapport 1 :1 :1.

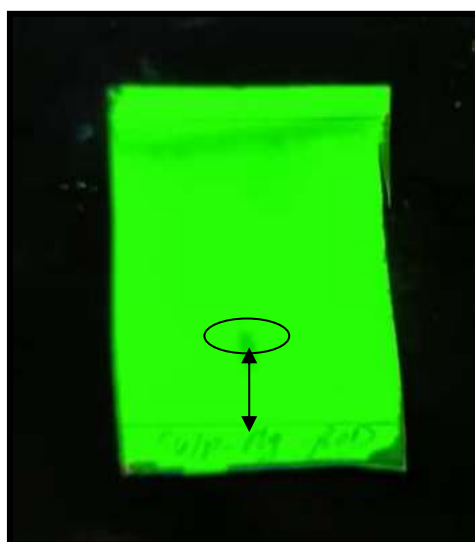


Figure 5.14: Plaque CCM du complexe potentiel Mg-SULP- β -CD au rapport 1 :1 :1.

5.3.3.2. Point de fusion

Les complexes Zn-SULP- β -CD et Mg-SULP- β -CD au rapport (1 :1 :1) sont des solides qui ont donné des points de fusion élevés différents de ceux de leurs précurseurs, 203,1 et 213°C pour les complexes Mg-SULP- β -CD et Zn-SULP- β -CD, respectivement, ce qui indique la possibilité de formation des complexes d'inclusion. Le tableau 5.5 regroupe les résultats obtenus.

Tableau 5.5 : Propriétés physicochimiques du Sulp et de ses complexes potentiels.

Propriétés	Sulp	Zn-Sulp-β-CD	Mg-Sulp-β-CD
Aspect/Couleur	Cristaux blancs	Cristaux blancs	Cristaux blancs
Rendement (%)	66,66	68,52	61,09
Point de fusion (°C)	178	203,1	213
Rapport frontal Rf*	0,5	0,47	0,33

(*) Éluant NH₃/C₃H₈O (50/50).

5.3.3.3. UV-Visible

Les figures 5.15 et 5.16 montrent les spectres d'absorption du Sulp et de ses complexes potentiels Zn-Sulp-β-CD et Mg-Sulp-β-CD au rapport 1 :1 :1, respectivement.

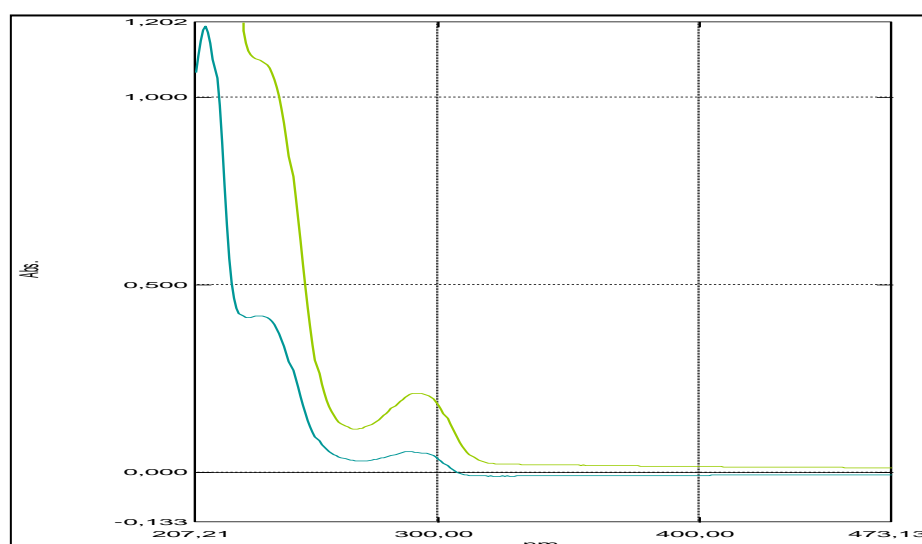


Figure 5.15: Spectres d'absorption du Sulp et de son complexe potentiel Zn-Sulp-β-CD au rapport 1:1:1.

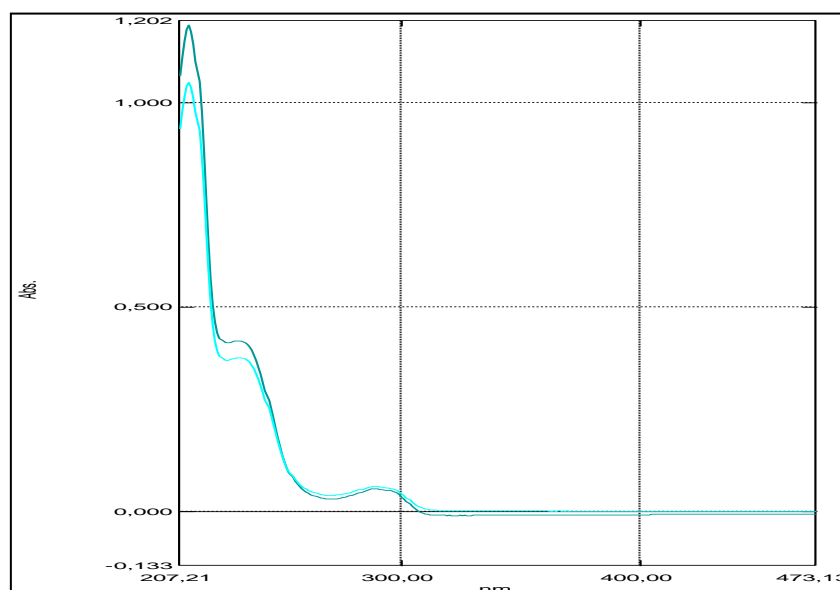


Figure 5.16 : Spectres d'absorption du SULP et de son complexe potentiel Mg-SULP-β-CD au rapport 1:1:1

Les figures 5.15 et 5.16 montrent les différences entre les spectres d'absorption des solutions de SULP et de ses complexes potentiels Zn-SULP-β-CD et Mg-SULP-β-CD 1 :1 :1.

Ces différences supposent qu'il y a possibilité de formation des complexes étudiés.

5.4. ÉTUDE DE L'HYDROSOLUBILITÉ

La manière la plus courante de caractériser la solubilité d'un composé 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 fragmentables.

➤ LE COEFFICIENT DE PARTAGE

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 $\text{Log P} = 0$ signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{\text{oct}} = C_{\text{eau}}$ [3].

Les résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du Sulp et de ses complexes potentiels sont rassemblés dans le tableau 5.6.

Tableau 5.6 : Résultats de l'étude de la détermination de l'hydrosolubilité du Sulp et de ses complexes potentiels.

Composé	Log P
Sulp	0,47
Zn-Sulp	0,55
Zn- β -CD-Sulp	0,78
Mg-Sulp	0,24
Mg- β -CD-Sulp	0,20

Les résultats obtenus, comme représenté sur le Tableau 5.6, montrent que l'hydrosolubilité du Sulp, antipsychotique de synthèse, objet de cette étude, se trouve améliorée suite à sa complexation avec le Mg par diminution du Log P. En effet, les valeurs du log P les plus petites correspondent aux complexes de coordination Mg-Sulp ($\log P = 0,24$) et d'inclusion Mg- β -CD-Sulp ($\log P = 0,20$). Ceci conduit à conclure que la complexation agit en faveur de l'amélioration de l'hydrosolubilité en particulier avec le Mg.

5.5. RÉFÉRENCES

[1] RahemRoumaissa (2021/2022) « Formulation et analyse physicochimique et biologique du sirop « sulphuren®0.5% » du groupe pharmaceutique saidal-constantine1 ».Univ. Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi (page 29).

[2] G. C. M'bitsi-Ibouily, T. Marimuthu, P. Kumar, Y. E. Choonara, L. C. du Toit, P. Pradeep, G. Modi, V. Pillay., Synthesis, Characterisation and *In Vitro* Permeation, Dissolution and Cytotoxic Evaluation of Ruthenium(II)-Liganded Sulpiride and Amino Alcohol. Sci. reports (2019) 9:4146.

[3] <http://fr.dbpedia.org/page/LogP>; Vu le 5 Mai 2023.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Le sulpiride (SULP) est un antipsychotique atypique de synthèse utilisé dans la prise en charge des anxiétés, états psychotiques et troubles sévères du comportement de l'enfant. Cependant sa faible hydrosolubilité conduit à la diminution de son activité biologique.

Notre travail a été consacré à la synthèse et à l'étude physicochimique des complexes d'inclusion du SULP avec la β -CD et l'HP- β -CD, les complexes de coordination du SULP avec le métal Mg et Zn et les complexes d'inclusion des complexes de coordination Mg-SULP- β -CD et Zn-SULP- β -CD, afin d'améliorer, à la fois, la solubilité et l'activité biologique faible de notre principe actif.

D'après notre recherche bibliographique, c'est la première fois que ce genre de complexes a été étudié.

Au début, le SULP a fait l'objet d'extraction du principe actif à partir de formulation médicamenteuse commercialisée. Deux méthodes d'extraction ont été utilisées : l'extraction liquide-liquide et solide-liquide. L'étude comparative entre ces deux méthodes extractives a permis de conclure que l'extraction solide-liquide est meilleure, par rapport aux conditions utilisées.

Le composé extrait a fait l'objet d'une étude détaillée en déterminant son rapport frontal R_f , son point de fusion P_f et ses spectres UV-visible et infrarouge, dans le but de le caractériser et d'élucider sa structure.

Les complexes synthétisés ont été caractérisés à l'état solide, également par leurs R_f , P_f et leurs spectres UV-visible. Chacune de ces caractérisations a apporté plusieurs éléments soutenant la thèse de la formation des différents complexes aux rapports :

- 1:1 (Hôte : Invité) pour les complexes d'inclusion de la β -CD et l'HP- β -CD,
- 1:1 (Métal : Ligand) pour les complexes de coordination avec le Mg et le Zn.
- 1:1:1 (Métal : Ligand : CD) pour les complexes d'inclusion des complexes de coordination.

Conclusion générale

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 en particulier avec le Mg.

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.