

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

**UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3**



**FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES**

**DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre :.... ..

Série :.... ..

**Mémoire de Master**

Filière : **Génie des procédés**

Spécialité : **Génie Pharmaceutique**

**AMELIORATION DE SOLUBILITE DES MEDICAMENTS BCS CLASSE II  
PAR LES CYCLODEXTRINES: CAS DE L'INDOMETACINE**

Dirigé par:

**Mme RABTI Hadjira**

**Maitre assistante B**

Présenté par :

**ZERROUG Ilhem**

**BOURFAA Nesrine**

AnnéeUniversitaire2019/2020.

Session : (septembre)

# Table des matières

## Table des matières

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I: Généralités sur les cyclodextrines .....</b>	<b>4</b>
I.1. Historique.....	4
I.2. Définition et structure .....	5
I.2.1. Définition .....	5
I.2.2. Structure .....	5
I.2.3. CDs modifiées.....	6
I.3. Propriété physicochimique.....	7
I.4. Toxicité .....	8
I.5. Complexe d'inclusion .....	8
I.6. Mesure de solubilité.....	9
I.7. Facteurs influençant la complexation.....	10
I.7.1. Température .....	10
I.7.2. Présence ou absence du solvant .....	11
I.7.3. Propriétés du solvant.....	11
I.8. Effets de la structure moléculaire et des propriétés physicochimiques sur la formation de complexes médicament-CD .....	11
I.8.1. Taille de la cavité de CD.....	11
I.8.2. Substitution molaire ou degré de substitution d'une molécule de CD.....	11
I.8.3. Solubilité intrinsèque du médicament.....	12
I.8.4. Médicaments hydrophiles à faible solubilité aqueuse intrinsèque .....	12
I.8.5. Appariement d'ions .....	12
I.9. Technologie de préparation de complexe d'inclusion.....	12
I.10. Caractérisation des complexes d'inclusion .....	14
I.10.1. Résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	14
I.10.2. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	14
I.10.3. Diffraction des rayons X sur poudre (PXRD).....	14
I.10.4. Méthode spectrophotomètre UV-visible .....	15
I.10.5. Spectroscopie Infrarouge (FTIR) .....	15
I.11. Domaine d'application.....	16
I.11.1. Domaine pharmaceutique.....	16

# Table des matières

I.11.2. Domaine de l'environnement.....	16
I.11.3. Domaine cosmétique.....	16
I.11.4. Domaine alimentaire.....	16
<b>Chapitre II: Cyclodextrines et médicaments BCS classe II: revue de la littérature .....</b>	<b>18</b>
II.1. Solubilité d'un composé.....	18
II.2. Solubilité d'un médicament.....	19
II.3. Quelques complexes« médicament/CD »préparés.....	20
II.3.1. Complexe carbamazépine/CD.....	20
II.3.2. Complexe méloxicam/CD.....	26
II.3.3. Complexe simvastatine/CD.....	33
II.3.4. Complexe carvedilol/CD.....	40
II.3.5. Résumé des travaux de recherche récents sur la complexation de la CD.....	46
Conclusion générale.....	50
<b>Chapitre III: Indométacine.....</b>	<b>52</b>
III.1. Définition et structure.....	52
III.1.1. Définition.....	52
III.1.2. Structure.....	52
III.2. Occurrence.....	53
III.3. Utilisation.....	53
III.4. Caractéristiques.....	53
III.4.1. Acidité.....	53
III.4.2. Solubilité.....	54
III.4.3. Stabilité.....	54
III.4.4. Toxicité.....	55
III.5. Métabolisme.....	56
III.6. Mode d'action.....	57
III.7. Biodisponibilité.....	58
Conclusion.....	58
<b>Chapitre IV: Matériels et méthodes.....</b>	<b>60</b>
IV.1. Matériels et produits.....	60
IV.1.1. Matériels.....	60
IV.1.2. produits.....	60
IV.1.3. Appareils.....	60
IV.2. Validation de la méthode d'analyse.....	61

# Table des matières

IV.2.1. Validation.....	61
IV.2.2. Critères de performance .....	61
IV.2.3. Méthode d'analyse .....	64
IV.2.3.1. Vérification de linéarité.....	65
IV.2.3.2. Détermination de précision .....	65
IV.2.3.3. Détermination de sensibilité.....	66
IV.2.3.4. Détermination de limite de détection et de quantification.....	66
IV.3. Test de solubilité .....	66
<b>Chapitre V: Résultats et discussions .....</b>	<b>68</b>
V.1. Validation de la méthode d'analyse.....	68
V.1.1. Spectre d'absorbance.....	68
V.1.2. Vérification de la linéarité .....	69
V.1.3. Détermination de la précision.....	70
V.1.4. Vérification de la justesse et de l'exactitude .....	71
V.1.6. LOD et LOQ.....	71
V.2. Test de solubilité.....	72
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>75</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>77</b>

## **Abstract**

In the context of increasing the intentional solubility of the drug, the main goal of our thesis was to demonstrate the effect of cyclodextrin and its derivatives on improving the solubility of drugs BCS class II known for their low solubility in water which hamper bioavailability, by performing a solubility test and determining the stability constant, in addition to the determination of the binding stoichiometry between the drug and cyclodextrin. To do this, we have gathered recent studies in this field of six different drugs for several researchers and organized them in the form of a literature review. We then studied the solubility of indomethacin in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin after validation of the analytical method used. The result of our work showed an improvement in the solubility of the drug in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin (15 mmol / L) to double with a constant of 418.067 mol / L and a molar ratio of 1:1.

**Key words:** cyclodextrin,  $\beta$ -cyclodextrin, solubility, indomethacin.