

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PROPRIETES
DU POUVOIR TAMPON GASTRIQUE PAR
L'ARGILE SYNTHETIQUE : LES HYDROXYDES
DOUBLES LAMELLAIRES**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : septembre 2017.

Présentée par :

-AISSAT Bouchera.

-GRINOUE Fatima Zohra.

Devant le jury :

- Président : Dr MAHFOUD.M : Maitre Assistant en Microbiologie.

- Membres : Dr.BENQUERGOURA.H: Maitre Assistante en Chimie Analytique.

Dr.GUERFI. B : Maitre Assistante en Chimie Thérapeutique.

-Promotrice: Dr. CHEMAT-DJENNI .Z : Maitre de Conférences A en Génie des Procédés.

Remerciements

En premier, nous remercions **DIEU** pour nous avoir donné la force pour nous avoir donné la force, le courage, et la volonté, et d'avoir guidé nos pas pour la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.

Nous tenons également à remercier en second lieu notre promotrice **Dr. CHEMAT.Z** d'avoir mis à notre disposition son savoir, ses conseils précieux et ses orientations tout au long de cette recherche.

Nos sincères remerciements vont aux **membres de jury** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Chaleureux remerciement à **Ryma, Souhila et Monira** pour tous les efforts qu'ont fournis pour nous.

Nos remerciements vont au corps professoral et administratif du Département de pharmacie de l'université de Blida, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

On n'oublie pas nos parents et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

Bouchra



FATIMA ZOHRA



Dédicace

Merci Allah le tout puissant de m'avoir permis d'être parmi ceux qui croient en toi, merci pour tout ce que tu m'as donné .

*A ma très chère maman, à celle qui m'a transmise la vie, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tout le soutien et les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Que dieu te garde pour nous **Oummi**.*

*A mon père qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour, tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple de dévouement, aucune dédicace ne serait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, Que dieu te garde pour nous **abi**.*

*A mon meilleur ami, mon âme sœur, mon très cher mari **Abd El ilah**...*

*A mes très chères sœurs **Rayhana, Rajaa, Hanine, Yakine** et mon cher frère **mohamed**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour, et l'affection que je porte pour vous .*

A ma belle famille qui m'a accueilli à bras ouverts.

*A mes chères amies **Imen, Asmaa, Meriem, Souhaila, Zahra, Khadidja, Noussaiba, Amina, Chafaa**.*

*A tous les membres de ma famille: **AISSAT** et **CHETOUANE**.*

*A la mémoire de ma grand-mère **Mma Fatna**.*

*A la mémoire de ma cousine aimable **Siham**.*

Je dédie ce travail en témoignage de mon profond amour



BOUCHRA



Merci d'Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "ya Kayoum"

Je dédie ce modeste travail

*A mes chères, mon père **IBRAHIM** et ma mère **FATMA**.*

Autant de phrases aussi expressives soient elle ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé m'encourager et de prier, je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

*A ma adorable sœur **Hizia**.*

*A mes chers frères **Mohamed Amine, Abdou, Fouad, Mounir et Issam**.*

*A mes amies : **Asma, fatma Zohra, Khadidja, fathia, Imane, Nour el houda, Zoubida, Zahra, Naïma et Somia**.*

*Ames chères tantes : **Ratiba et Hanane**.*

*A toute la famille **Grinou et Timtaoucine**.*

*A mon binôme **Bouchra**.*

A tous ceux qui me sont chères

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

***Fatima Zohra**
« Imène »*



ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

% : Pourcent.

°C : Degré Celsius.

a : Paramètre de maille.

BET : Modèle BET de Brunauer-EmmettTeller.

c : Paramètre de maille.

CEA : capacité d'échange anionique..

cm : Centimètre.

d : Distance interlamellaire.

DRX : Diffraction des Rayons X.

Eq : équivalent.

g : Gramme.

h : Heure.

HDL :hydroxyde double lamellaire..

IRTF: La Spectroscopie *Infrarouge* à transformier de Fourier.

J : jour.

L : Litre.

m : Mètre.

M : Molaire.

mg : Milligramme.

min : Minute.

ml : Millilitre.

mol : Mole.

N : Normale.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ODL: oxydes double lamellaires

T : Température.

t: temps.

UV : Ultraviolet.

V : Volume.

θ : Angle de Bragg.

λ : Longueur d'onde.

ν : Bande de vibration.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Coupe de muqueuse stomacale.....	04
Figure 02 : Paramètres de la sécrétion acide gastrique et interférences médicamenteuses....	06
Figure 03 : Représentation schématique d'une phase de type HDL	22
Figure 04 : Schéma des méthodes de synthèse usuelles des HDL	25
Figure 05 : Protocole de synthèse de l' hydrocalcite Mg-Al-HDL	35
Figure 06 : Les différentes solutions préparées pour la synthèse de Mg-Al-HDL.....	37
Figure 07 : La solution métallique et la solution de soude carbonatée préparées.....	37
Figure 08 : Addition simultanée des solutions de sels métalliques et de base.....	38
Figure 09 : Chauffage à reflux du mélange réactionnel.	39
Figure 10 : Filtration sous vide	39
Figure 11 : Produit avant séchage	40
Figure 12 : Produit fini	40
Figure 13 : Principe de La diffraction des rayons X	41
Figure 14 : Etalonnage du pH-mètre.	44
Figure 15 : Evaluation du pouvoir tampon de Mg-Al-HD	45
Figure 16 : Diffractogramme DRX du Mg-Al-HDL	47
Figure 17 : Spectre infrarouge (FTIR) de Mg-Al-HDL préparé.	49
Figure 18 : pH de solution d'HCl	50
Figure 19 : pH de solution de Mg-Al-HDL préparé.	51
Figure 20 : Les différents cas de rétention des ions H ⁺ par HDL.	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Médicaments antiacides	09
Tableau 02 : Transformation des antiacides.....	13
Tableau 03 : Utilisation thérapeutiques et posologies des antiacides.....	18
Tableau 04 : Combinaisons cationiques possibles au sein des feuillets HDL.....	23
Tableau 05 : Résumé des études sur le contrôle de libération des médicaments par HDL.....	30
Tableau06 : Fréquences de vibration infrarouge des liaisons de Mg-Al-HDL.....	48
Tableau 07 : pH final de neutralisation de HCl 0,1N par Mg-Al- HDL.....	51
Tableau 08 : Activité antiacides des topiques gastriques.....	52

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	01
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIACIDE GASTRIQUE..	03
I.1 Introduction.....	03
I.2 Physiologie de la sécrétion gastrique.....	03
I.3 Notion de pH et d'acidité gastrique.....	06
I.4 Principaux antiacides	07
I.4.1 Les antiacides anioniques	07
I.4.2 Les antiacides cationiques.....	08
I.5 Mécanisme de l'action antiacide	09
I.6 Mesure de la capacité antiacide.....	10
I.7 Effet de l'antiacide au niveau gastro-intestinal	11
I.7.1 Effet sur l'activité protéolytique	11
I.7.2 Effet sur la libération de gastrine.....	11
I.7.3 Effet sur le sphincter inférieur de l'œsophage	11
I.7.4 Effet sur la vidange gastrique	11
I.7.5 Effet sur le transit intestinal.....	12
I.7.6 Effet protecteur sur les muqueuses	12
I.7.7 Effet sur l'adsorption des sels biliaires et des lysolécithines	12
I.8 Transformation des antiacides	12
I.9 Administration des antiacides	14
I.10 Interactions des antiacides avec d'autres médicaments	14
I.11 Indications thérapeutiques des antiacides	15

I.11.1	Ulcère duodéal	15
I.11.2	Ulcère gastrique	16
I.11.3	Œsophagite peptique	16
I.11.4	Traitement des hémorragies gastroduodénales d'origine ulcéreuse	17
I.11.5	Traitement et prévention des lésions aiguës du stress et de leurs complications.....	17
I.12	Incidents et accidents lies aux antiacides	19
CHAPITRE II: GÉNÉRALITÉS SUR LES HYDROXYDES DOUBLES		
LAMELLAIRES		
LAMELLAIRES		20
II.1	Introduction	20
II.2	Historique	20
II.3	Aspect structural des hydroxydes doubles lamellaires	21
II.4	Propriétés des HDL	24
II.4.1	Capacité d'échange anionique (CEA)	24
II.4.2	Porosité et surface spécifique	24
II.4.3	Délamination	24
II.5	Modes de préparation des hydroxydes doubles lamellaires	25
II.5.1	Co-précipitation directe	26
II.5.2	Echange anionique (sel-oxyde)	26
II.5.3	Reconstruction	26
II.6	Champs d'applications des HDL	27
II.6.1	Usage médical	27
II.6.2	Hôtes pour biomolécules	31

II.6.3	Catalyseurs, précurseurs de catalyseur, supports de catalyseurs	31
II.6.4	Charge minérale dans les polymères nanocomposites	32
II.6.5	Électrodes / Conducteurs ioniques	32
II.6.6	Précurseurs de matériaux magnétiques	32
II.6.7	Piégeage-Restauration environnementale.....	33
PARTIE EXPERIMENTALE.....		34
I.	Synthèse des hydroxydes doubles lamellaires (Mg-Al-HDL)	34
I.1	Matériels et méthodes	34
I.1.1	Matériels	34
I.1.2	Méthodes	35
❖	Première étape : Préparation des solutions	36
❖	Deuxième étape : la coprécipitation des solutions	38
❖	Troisième étape : la cristallisation	38
❖	Quatrième étape : la purification	39
❖	Cinquième étape : séchage et broyage	40
II.	Caracterisation physico chimique des HDL	40
II.1	Diffraction des rayons X	40
II.2	Spectroscopie infrarouge Transforme de Fourier	41
III	Evaluation de la capacité antiacide de (MG-AL- HDL)	42
III.1	Matériels et méthodes	42
III.1.1	Matériels	42
III.1.2	Méthodes	43
❖	Préparation des solutions	43

❖ Mesure du pH des solutions	43
III.2 Protocole de l'évaluation des antiacide in vivo	44
III.2.1 L'évaluation du pouvoir tampon de Mg-Al-HD	44
III.2.2 L'évaluation du pouvoir neutralisant de Mg-Al-HDL	45
RÉSULTATS ET DISCUSSION	47
I Caractérisations physico-chimiques	47
I.1 Résultats de Diffraction des rayons X (DRX) de HDL (Mg-Al-HDL).....	47
I.2. Résultats de Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)...	48
II Evaluation de la capacité antiacide de (Mg-Al-HDL)	50
II.1 pH des solutions	50
II.2 Pouvoir tampon	51
II.3 Pouvoir neutralisant	52
III Discussion	52
CONCLUSION	55

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉSUMÉ

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Les brûlures d'estomac sont des troubles digestifs très fréquents. Ils se caractérisent par des douleurs dans l'estomac et dans la poitrine au niveau du sternum.

Le nombre de patients présentant des brûlures d'estomac a fortement augmenté au cours des dernières années, en partie à cause de mauvaises habitudes alimentaires et davantage de sédentarité.

Les principales causes des brûlures d'estomac sont augmentation de la production d'acide gastrique et le reflux dans le tube œsophagien. Le traitement repose sur divers médicaments comme des antiacides, des antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine ou encore des inhibiteurs de la pompe à protons. Parfois des antibiotiques sont aussi prescrits.

Les argiles ont été utilisées en médecine depuis des siècles sur tous les continents pour combattre des maladies gastro-intestinales, les égyptiens et les romains utilisaient les argiles pour les pathologies digestives comme l'acidité gastrique.

Les argiles sont des aluminosilicates plus ou moins hydratés et la majorité des minéraux argileux appartiennent au groupe des silico-aluminates phylliteux. Ils sont organisés en couches planes, constituées d'unités structurales tétraédriques et octaédriques reliées par leurs sommets.

Ce type de structure à très grande surface spécifique associée à des caractéristiques physicochimiques très particulières, explique la capacité des argiles à admettre de nombreux échanges de cations et d'anions dans le réseau ou adsorbés en surface.

L'intérêt accordé ces dernières années à l'étude des argiles par de nombreux laboratoires dans le monde se justifie par leur abondance dans la nature, l'importance des surfaces qu'elles développent, la présence des charges électriques sur cette surface et surtout l'échangeabilité des ions interfoliaires. Ces derniers, appelés aussi ions compensateurs, sont les principaux éléments responsables de l'hydratation, du gonflement, de la plasticité et de la thixotropie, et ils confirment à ces argiles des propriétés hydrophiles.

Une nouvelle famille d'argile anionique synthétique, également appelés hydroxydes doubles lamellaires suscitent l'intérêt des chercheurs depuis quelques années car d'une part, ils sont

assez faciles à synthétiser, sont non-toxiques et peu coûteux et d'autre part, ils présentent des propriétés intéressantes d'échange anionique, d'adsorption et de porosité, qui permettent d'envisager l'intercalation d'une grande variété d'anions (inorganiques ou bio-organiques) et le piégeage ou l'immobilisation d'espèces diverses, chimiques ou biochimiques, conférant à ces matériaux hybrides une réactivité particulière.

Par rapport à ce contexte, notre mémoire se présente en deux grandes parties, la première étant une synthèse bibliographique renfermant deux chapitres;

Le premier chapitre présente une revue bibliographique des connaissances sur:

- la physiologie de la sécrétion gastrique et la notion d'acidité gastrique
- un rappel sur les médicaments antiacides, leurs propriétés pharmacologiques, indications thérapeutiques, administration et interactions avec d'autres médicaments ainsi que leurs mécanismes d'action.
- L'évaluation de l'activité antiacide in vitro.

Le deuxième chapitre donne un état de l'art des connaissances sur les HDL, avec en premier lieu, une introduction générale et historique puis leur aspect structural et variabilité chimique. Une description des différents procédés de synthèse couramment utilisés, ainsi que les avancées récentes dans l'application des HDL, en particulier l'usage des HDL dans le domaine médical.

La deuxième partie de ce mémoire est essentiellement pratique, renferme deux parties; la première partie expose la synthèse des hydroxydes doubles lamellaires de type Mg-Al-HDL sous forme de poudre et leur caractérisation. De plus notre expérience qui consiste à étudier l'activité antiacide de notre matrice in vitro.

La deuxième est consacrée à la présentation et discussions des différents résultats obtenue concernant la caractérisation de notre matrice et l'évaluation de leur activité antiacide.

CHAPITRE I: ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIACIDE GASTRIQUE

I.1 INTRODUCTION:

Sous le terme d'antiacides sont regroupées toutes les substances capables de neutraliser des ions H^+ sécrétés par l'estomac sans interférer directement avec les processus sécrétoires. Leur mode d'action repose donc sur la réduction de l'acidité du liquide gastrique. Bien que l'utilisation de ces substances soit très ancienne, leur justification a longtemps reposé sur des bases exclusivement empiriques, leurs propriétés pharmacologiques restant mal définies comme témoigne le terme de pansement souvent utilisé pour les caractériser, Ce n'est qu'en 1973 que sont effectués les premiers travaux tentant d'évaluer et de comparer l'effet antiacide de divers médicament. La méthode utilisée était celle décrite par Fordtran [6]. qui consiste à évaluer la capacité antiacide par titration in vitro à pH 3. Cette technique qui a servie longtemps de référence pour l'évaluation du pouvoir antiacide est maintenant remise en question car elle ne donne qu'une appréciation très parcellaire du pouvoir antiacide des médicaments.

Une nouvelle orientation de la mesure in vitro des antiacides a été proposée par Vatier et al [15]. Pour tenter de mieux définir les propriétés de cette classe pharmacologique et de rendre plus rationnelle l'utilisation de ces médicaments en fonction du but thérapeutique que l'on cherche à atteindre. [15]

I.2 PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE:

La muqueuse gastrique est constituée de plusieurs types glandulaires (**figure 01**) :

- ❖ Des glandes cardiales très peu nombreuses et dont le rôle est quasiment identique à celui des glandes pyloriques.
- ❖ Des glandes fongiques qui ont une fonction principale sécrétrice des sucs gastriques.

Ce sont des glandes tubuleuses droites constituées par :

* Les cellules du collet contenant des grains à mucigène et par conséquent produisant le mucus.

* Les cellules principales sécrétrices des enzymes digestives dont principalement le pepsinogène précurseur de la pepsine.

* Les cellules bordantes, également appelé pariétales, sécrétrices d'acide chlorhydrique et de facteur intrinsèque.

* Les cellules argentaffines, beaucoup moins nombreuses que les précédentes et appartenant au système neuro-endocrine diffus.

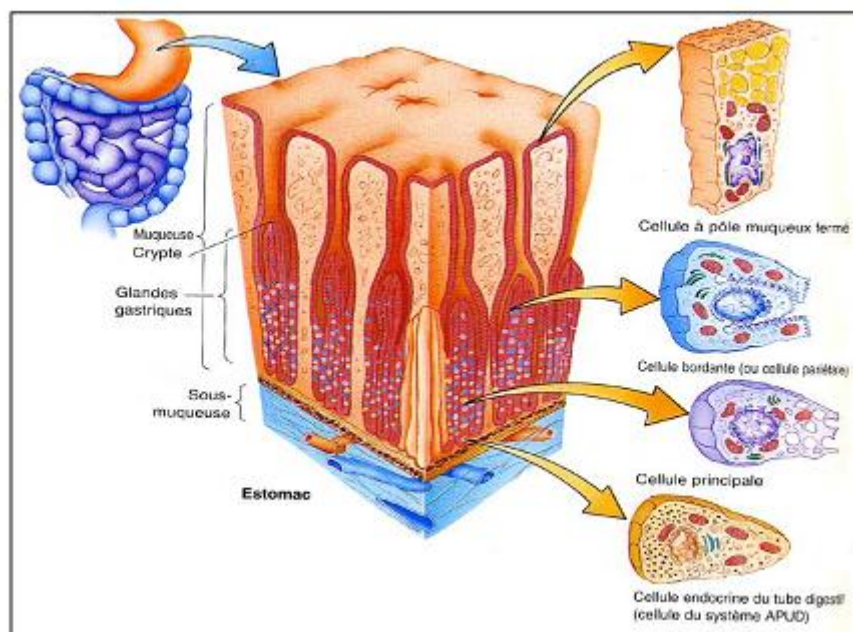


Figure 01: Coupe de la muqueuse stomacale. [60]

❖ Des glandes pyloriques, glandes tubuleuses contournées de type muqueux constituées par des cellules muqueuses qui produisent une sécrétion mucoïde et par quelques cellules argentaffines à gastrine. Elles sécrètent le mucus qui protège la paroi de l'estomac contre diverses agressions, notamment :

*Des agressions mécaniques en jouant le rôle de lubrifiant lors du passage des aliments.

*L'autodigestion en inhibant la pepsine.

*L'attaque acide en neutralisant l'HCl.

Concernant la Sécrétion acide chlorhydrique, une solution électrolytique sécrétée par les cellules bordantes, à une concentration de 160 mmol.L⁻¹ et elle possède un pH de 0,8. [8, 13, 16]

La biosynthèse s'effectue à partir de dioxyde de carbone qui peut provenir de deux origines distinctes : soit endocellulaire, soit par pénétration dans la cellule à partir du sang. Ce gaz va réagir avec l'eau amenée par diffusion passive pour former de l'acide carbonique grâce à une enzyme : l'anhydrase carbonique. Ce dernier acide va se dissocier en ion hydrogénocarbonate et proton. Le premier de ces ions va diffuser dans le sang alors que le proton va être transporté vers la lumière de la cellule. A chaque ion hydrogène produit un ion chlore issu du sang rentre dans la cellule par transport passif pour former une molécule d'HCl. [8, 13, 16]

Cette sécrétion d'acide chlorhydrique est très importante pour l'activation du pepsinogène. En effet, la pepsine est une enzyme produite par les cellules principales. Cependant ces dernières sécrètent cette enzyme sous sa forme précurseur, c'est-à-dire sous forme de pepsinogène. Une fois ce précurseur en contact avec de la pepsine produite précédemment et de l'acide chlorhydrique, il se clive pour donner la molécule active. Cependant la pepsine est une enzyme protéolytique qui, pour être active, doit se situer dans un milieu très acide. [8, 13, 16]

La régulation de ces sécrétions gastriques se fait par deux mécanismes :

- **La régulation nerveuse** : via les fibres parasympathiques et les réflexes du plexus myentérique.
- **La régulation hormonale** : via la gastrine, l'acétylcholine, l'histamine, les prostaglandines... C'est sur ces différentes voies de régulation que vont agir les médicaments des pathologies digestives

Le facteur intrinsèque est issu des cellules pariétales. Il est nécessaire au transport et à l'absorption de la vitamine B12, elle-même indispensable à la formation des érythrocytes . [8, 13, 16]

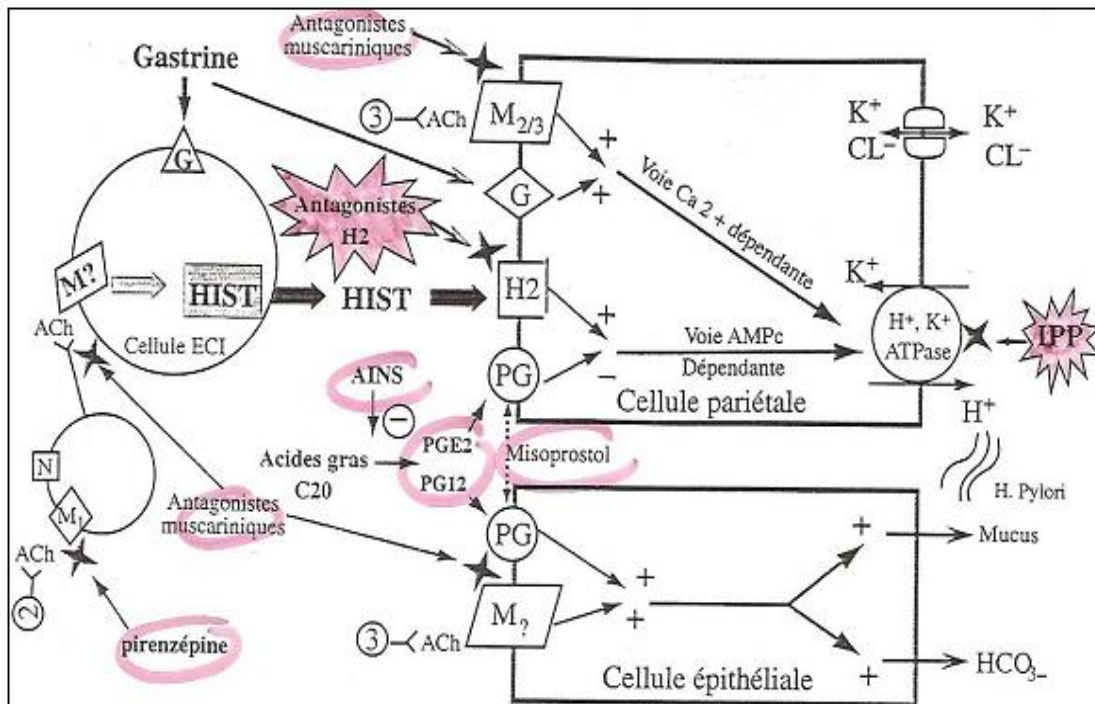


Figure 02: Paramètres de la sécrétion acide gastrique et interférences médicamenteuses [60]

I.3 NOTION DE PH ET D'ACIDITÉ GASTRIQUE:

Le pH est défini comme l'inverse du logarithme de la concentration en ions H^+ d'une solution. Une solution à pH 7 est considérée comme chimiquement neutre et correspond à une concentration en ions H^+ et OH^- dissociés de 10^{-7} mole par litre. Une solution acide normale contient 1 mole, soit 1000 mmol par litre, et a une valeur de $pH=0$. Du fait de l'expression logarithmique, pH 1 correspond à une solution décimolaire à 100 à mmol/L, pH 2 à une solution centimolaire à 10 mmol/L et pH 3 à une solution millimolaire à 1 mmol/L. Il est aisé de comprendre sur cette base que, par le jeu des anti-acides, l'élévation du pH intragastrique de 1 à 2 ou à 3 entraîne une réduction de 90% ou de 99% de la concentration des ions H^+ . [12]

Chez l'homme normal, les cellules pariétales stimulées sécrètent une solution d'acide chlorhydrique à environ 140mmol/L, soit à un pH inférieur à 1, diluée par les autres composants sécrétoires; les valeurs de débit acide (concentration mmol/L x volume sécrété en ml par unité de temps) habituellement rencontrées oscillent autour de 3 mmol/h en période basale et sous stimulation maximale, le pic acide horaire atteint 20 à 40 mmol/h (soit 200 à

400 ml de suc gastrique à 100 mmol/L). D'autre part, le niveau d'acidité doué d'un pouvoir pathogène est variable d'un individu à un autre. Ces notions de pH et d'acidité gastrique permettent de mieux appréhender le moyen thérapeutique que constituent les antiacides, à savoir de modifier le pH intragastrique d'un niveau acide vers un niveau moins acide. [13]

I.4 PRINCIPAUX ANTIACIDES:

La réactivité des antiacides vis à vis de l'acide chlorhydrique dépend de leurs structures et de leurs propriétés physicochimiques. Les antiacides sont classés en deux groupes selon que leur réactivité dépend de la partie anionique de la molécule (carbonate mono sodique, carbonate de calcium) ou de la partie cationique (sels d'aluminium et de magnésium). Il existe d'autres antiacides dont l'action est supportée par des effets plus complexes comme certaines argiles [39].

I.4.1 Les antiacides anioniques :

Les antiacides anioniques agissent uniquement par neutralisation, de façon irréversible, ils peuvent de ce fait exercer des effets métaboliques par suite de la réabsorption des bicarbonates pancréatiques non neutralisés [23]. Le carbonate de sodium et le carbonate de calcium sont couramment utilisés:

Le premier est présent dans de nombreux médicaments et est un antiacide puissant, mais son usage est déconseillé pour plusieurs raisons: effet très fugace entraînant un rebond de sécrétion acide avec production de gaz carbonique responsable d'une distension pariétale pouvant favoriser le saignement d'un ulcère. De plus l'apport sodé est généralement inopportun (1 g de NaHCO_3 apporte 0,273g de Na).[4]

L'utilisation du second repose sur son efficacité (1 g de CaCO_3 neutralise plus de 20 mEq d'ions H^+), sa longue durée d'action et son bas prix. Son seul inconvénient est d'être très plutôt constipant. [4]

I.4.2 Les antiacides cationiques:

Les antiacides cationiques agissent par un processus plus complexe car à côté d'une réaction de neutralisation irréversible avec formation de chlorures, des réactions d'hydrolyse apparaissent pour des niveaux de pH variables selon les antiacides. Les sels de magnésium souvent utilisés sont MgCO_3 , MgO et Mg(OH)_2 , ils sont efficaces (1 g de MgO neutralise 50 mEq d'ions H^+ , 1g de MgCO_3 neutralise 20 mEq d'ions H^+). Ils ont une longue durée d'action et un bas prix. Ils retiennent l'eau, d'où l'intérêt de les combiner avec les sels anioniques. C'est ainsi qu'on rencontre le carbonate de magnésium dans de nombreux médicaments. Cependant, leurs hydrolyses se produisent à des niveaux de pH assez éloignés des conditions physiologiques. [41]

Par contre, les sels d'aluminium subissent des hydrolyses dans des zones de pH comparables avec celles du milieu gastrique. Leurs interactions avec les composantes du suc gastrique (chlorures, hydroxychlorures, hydroxydes complexes...) assurent le caractère tampon et supportent les zones de pouvoir tampon. L'hydroxyde Al(OH)_3 est généralement utilisé. C'est un colloïde minéral qui de ce fait est un adsorbant adhésif [10]. Parmi les sels les plus utilisés, on cite l'acétate d'alanine (glucollat ou glycinate), le phosphate AlPO_4 et le salicylate basique. Tous sont plutôt constipants avec faible activité antiacide évitant une hypersécrétion réflexe d'ions H^+ . Avec l'hydroxyde Al(OH)_3 on assiste à la formation dans l'intestin de sels basiques et en particulier de AlPO_4 insoluble et non réabsorbé, ce qui entraîne une déplétion en phosphate. Cet inconvénient est évité par l'utilisation du phosphate (Phosphalugel). C'est ainsi que l'association de l'hydroxyde et du phosphate d'aluminium est très utilisée [10,12].

Dans la pratique, la combinaison des sels d'aluminium et de magnésium est souvent utilisée afin d'éviter les effets néfastes sur le transit intestinal et de conjuguer leur action antiacide (Maalox, Actapulgite...) en effet, les sels d'aluminium ont une tendance constipante alors que ceux du magnésium sont diarrhéiques. Le tableau 01 représente des antiacides cationique.

Tableau 01 : Médicaments antiacides [14]

Spécialités	Principes actifs		Divers
	Hydroxyde d'aluminium	Hydroxyde de magnésium	
GELOX	+	+	Montmorillonite
MAALOX XOLAAM	+	+	
MUSTESA	+	+	Oxétacaine Acide benzoïque
PHOSPHALUGEL			Phosphate d'aluminium
ROCGEL	+	+	Oxyde d'aluminium

I.5 MECANISME DE L'ACTION ANTIACIDE:

A priori, les antiacides devraient agir comme une base vis à vis de l'acide avec formation d'eau et de sels. En réalité, deux mécanismes de neutralisation sont possibles [12]:

- l'addition d'acide entraîne une variation concomitante du pH, correspondant à l'effet de neutralisation acide-base.
- l'addition d'acide n'entraîne pas de variation de pH dans certaines limites, il y'a pouvoir tampon, cet effet s'oppose à toute variation du pH du fait de la dilution ou de l'apport d'acide ou de base.

Les antiacides sont des bases particulières, car peu solubles et libèrent progressivement des sites de fixation des ions H^+ [4]. Leur capacité est mesurée de la façon suivante: une solution acide de titre connu est versée sur une prise d'essai d'antiacide jusqu'à l'obtention d'un pH choisi [9]. Le dosage doit mesurer toute l'activité antiacide et doit donc être réalisée sur une durée assez longue (120 minutes). L'activité antiacide correspond à la quantité

cumulée d'acide utilisée.

Certains antiacides n'agissent que par neutralisation, il s'agit des antiacides anioniques (la partie anionique de la molécule supporte l'effet antiacide), comme le carbonate mono sodique NaHCO_3 ou le carbonate de calcium CaCO_3 . Leur capacité de neutralisation est importante avec effet rapide et irréversible. Quant aux antiacides cationiques (sels d'aluminium ou de magnésium) ils subissent en milieu acide des modifications de leur structure avec formation de composés doués de pouvoir tampon dans des zones de pH variables (pH = 1 à pH = 4). Leur capacité antiacide varie selon la nature de l'antiacide et le pH choisi comme point final de la titration. [12]

I.6 MESURE DE LA CAPACITE ANTIACIDE:

La capacité de neutralisation d'un antiacide vis-à-vis de HCl est la quantité d'acide que peut cumuler une dose de l'antiacide considéré à une température donnée pour obtenir une valeur de pH choisie. Pour une même dose, un antiacide fort est donc celui qui consomme plus d'acide. Ceci signifie aussi que pour la même dose d'antiacide et pour la même quantité d'acide, l'antiacide le plus fort est celui qui donne un pH plus élevé. [41]

Il est aisé d'étudier la capacité antiacide d'un échantillon en étudiant la variation du pH en fonction du temps de la solution obtenue en mélangeant l'acide et l'antiacide. Cette étude se fait comme suit: à 50 cm³ d'une solution de HCl 0,1N on ajoute d'un seul coup la dose de l'antiacide. Le temps zéro est le moment où la substance antiacide touche la solution acide. Le milieu réactionnel est soumis à une agitation constante (120 tours/minute). L'acidité du milieu est contrôlée à l'aide d'un pH mètre. Toute la manipulation se déroule à 37 °C. Le pH de la solution atteint sa valeur maximale en fin de réaction. Ce pH final noté pH_f caractérise la capacité de neutralisation de l'antiacide. Celle-ci est donc proportionnelle à la valeur du pH_f . [38]

Afin de comparer les capacités des antiacides et d'étudier leurs comportements instantanés, on étudie leur pH de neutralisation en fonction du temps. La réaction de neutralisation est du premier ordre [38].

I.7 EFFET DE L'ANTIACIDE AU NIVEAU GASTRO-INTESTINAL :

I.7.1 Effet sur l'activité protéolytique :

Par leur effet sur le pH intragastrique, les antiacides modifient indirectement l'activité protéolytique. La cellule principale sécrète le pepsinogène dont la solubilisation et l'activation sont réalisées par la sécrétion acide ; le pH optimal d'activité des pepsines est proche de pH 2. L'élévation du pH intragastrique peut placer la réaction hors des zones d'activité optimale, même inhiber l'activation du pepsinogène. L'inactivation des pepsines est obtenue vers pH 6 et entre pH 6 et pH 4, ces enzymes sont stables mais inactives. L'effet anti-peptique propre de certains anti-acides par précipitation ou adsorption n'a pas été démontré formellement. [12]

I.7.2 Effet sur la libération de gastrine :

L'augmentation du pH intragastrique peut entraîner une élévation de la gastrinémie. Cependant, chez le sujet normal, subissant un traitement de longue durée par les antiacides, il n'y a pas d'élévation significative de la gastrinémie ni de la réponse sécrétoire au repas. L'élévation plus importante observée chez l'ulcéreux pourrait être liée à une hypersensibilité ou à une hyperplasie des cellules G. [12]

I.7.3 Effet sur le sphincter inférieur de l'œsophage :

Les antiacides accroissent la pression de ce sphincter lors que le pH antral s'élève au-dessus de 3,5 et diminuent le reflux gastro-œsophagien dont ils ont préalablement réduit le contenu acide. [12]

I.7.4 Effet sur la vidange gastrique :

L'ingestion d'antiacides sous forme liquide augmente le volume intragastrique mais le débit absolu de la vidange n'est pas modifié. A noter que *l'aluminium* inhibe la contraction de la musculature lisse. [12]

I.7.5 Effet sur le transit intestinal :

Certains antiacides modifient le transit; la présence de *magnésium* entraîne une action laxative probablement en relation avec un effet osmotique intraluminal; à l'opposé, *l'aluminium* réduit la sécrétion et provoque une constipation.[12]

I.7.6 Effet protecteur sur les muqueuses :

Les préparations antiacides comportent parfois des éléments complémentaires capables d'agir sur la sécrétion de mucus ; il s'agit en général de substances naturelles, en particulier d'argiles. L'addition de composés comme les pectines augmente l'adhésivité du médicament sur la muqueuse, retardant ainsi la vidange de l'anti acide. [12]

I.7.7 Effet sur l'adsorption des sels biliaires et des lysolécithines :

Le reflux duodénogastrique est responsable de l'apport sur la muqueuse gastrique de sels biliaires ou de lysolécithénes capables de provoquer des dommages importants. Les sels biliaires sont plus toxiques lorsqu'ils sont sous forme non ionisée c'est-à-dire en milieu acide. L'élévation du pH intragastrique *diminue* cet effet. De plus, les sels d'aluminium, de magnésium *et* à un moindre degré les silicates exercent un pouvoir d'adsorption variable, dépendant de la nature des antiacides et des sels biliaires; ainsi les acides dihydroxylés (chénodéoxycholates et déoxychotates) sont plus facilement adsorbés que les acides trihydroxylés (cholates). [2]

I.8. TRANSFORMATION DES ANTIACIDES :

La pharmacocinétique de ces médicaments a été peu étudiée sauf pour ceux qui comportent de l'aluminium.

Les antiacides anioniques sont capables d'effets systémiques important pouvant perturber l'équilibre hydro-électrolytique ; le carbonate monosodique est transformé en NaCL , réabsorbé, entraînant une hypernatrémie ; d'autre part, il provoque une économie des bicarbonates pancréatiques à leur tour réabsorbés et éliminés par voie rénale avec le risque

d'une alcalose métabolique .Ce même inconvénient peut être observé avec le carbonate de calcium

Les antiacides cationiques n'ont pas d'effet systémique ; au niveau gastrique, il y a formation de chlorures et de sels complexes qui sont transformés dans le duodénum. Le chlorure de magnésium est transformé en carbonates et en savons insolubles. Le chlorure d'aluminium donne des composés basiques et des carbonates qui à leur tour produisent des savons des phosphates insolubles ; l'hydroxyde d'aluminium peut ainsi provoquer une déplétion phosphatée au contraire du phosphate d'aluminium. **Le tableau 02** explique la transformation des antiacides anioniques et cationiques. [12]

Tableau 02: Transformation des antiacides. [12]

Antiacides	Estomac +HCL	Duodénum	Jéjunum	Colon
Carbonate monosodique NaHCO ₃	NaCl résorbé	NaCl pancréatique résorbé Risque d'alcalose		
Carbonate de calcium CaCO ₃	CaCl ₂	90 CaCO ₃ insoluble 10 CaCl ₂ résorbé Risque d'alcalose		
Hydroxyde d'aluminium Al(OH) ₂	AlCl ₃	Composés basiques	Savons d'Al, ALPO ₄	
Hydroxyde de magnésium Mg(OH) ₂			Savons de Mg	MgCO ₃ , peut se dissoudre

I.9. ADMINISTRATION DES ANTIACIDES :

Il faut se rappeler que la sécrétion gastrique en réponse à un repas est stimulée mais l'acide sécrété est en partie neutralisé par les aliments. Tant que l'estomac conserve de la nourriture, le pH reste à un niveau élevé. La vidange évacuant le repas, l'acidité continue à être sécrétée tant que les phénomènes d'inhibition sécrétoire n'ont pas été mis en œuvre. Pour que les antiacides jouent pleinement leur rôle, ils doivent être administrés à la fin de l'action antiacide du repas soit environ une heure après la prise de celui-ci. Par ailleurs, l'administration des antiacides à distance du repas est un facteur de meilleure efficacité, car il est démontré que les protéines diminuent le pouvoir antiacide. De plus, l'interaction avec d'autres médicaments devient négligeable. Pour compenser la vidange des antiacides eux-mêmes, une seconde prise peut être administrée trois heures après le repas. Pour réduire l'acidité nocturne, la prise d'antiacides avant le coucher n'est pas suffisante, d'autant plus que cette sécrétion n'est pas neutralisée par un apport d'aliments. [12]

I.10 INTERACTIONS DES ANTIACIDES AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :

Les antiacides peuvent exercer des effets d'adsorption vis-à-vis des médicaments administrés simultanément et modifier leur biodisponibilité (isoniazide et tétracyclines tout l'effet de l'hydroxyde d'aluminium). La modification du pH intragastrique favorise la dissociation et accroît l'absorption du sulfonamide, et peut être des sulfamides en général, et des anticoagulants tandis qu'il y a diminution de l'absorption de la carbinoxolone, des digitaliques **et de la chlorpromazine**. Le pH urinaire peut être élevée par l'ingestion d'antiacides et l'excrétion rénale de certains médicaments peut être modifiée; elle est accrue pour les salicylates ou diminuée pour les amphétamines *et la* quinidine. [12]

I.11 INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ANTIACIDES :

I.11.1 Ulcère duodéal :

Tout traitement capable de réduire le niveau d'acidité peut cicatrifier l'ulcère et si cet état est maintenu, la rechute est peu probable. Les antiacides ont donc une place dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

- **Sur la symptomatologie ulcéreuse :**

Vis à vis de la douleur, les résultats sont controversés et il semble que la notion de durée du traitement joue un rôle important; sur des sujets traités pendant deux semaines, la sévérité des symptômes décroît de façon identique dans le groupe antiacide et dans le groupe placebo, tandis qu'après 4 semaines une différence significative apparaît en faveur du traitement par les antiacides. La posologie «efficace» correspond habituellement à une prise lors de la douleur. [7]

- **Sur la cicatrisation :**

L'endoscopie a permis de visualiser les lésions ulcéreuses et d'apprécier thérapeutiques utilisées. Par rapport à la cimétidine), les antiacides agissent sur la cicatrisation dans le même délai et l'ensemble des résultats peut être schématisé selon Grossmann: la guérison endoscopique est observée chez 78 % des sujets traités par les antiacides contre 45% par placebo. Les pourcentages de cicatrisation sont de 86% dans le traitement par les antiacides contre 76% avec la cimétidine. Ces résultats sont obtenus avec des posologies antiacides élevées. [7]

- Traitement d'entretien :

Il apparaît que la prévention des rechutes ulcéreuses implique une réduction de l'acidité nocturne; les antiacides de durée d'action brève ne sont pas appropriés à ce type d'indication. [7]

- Traitement des résistances :

La résistance paraît liée à la persistance d'une sécrétion acide nocturne élevée qu'une prise d'antiacide, le soir, n'est pas capable de réduire.[7]

I.11.2 Ulcère gastrique :

Le rôle des antiacides dans le traitement de l'ulcère gastrique est moins évident que dans le cas de l'ulcère duodéal: les débits acides sont en général identiques ou inférieurs à ceux observés chez les sujets normaux. Cependant, en l'absence d'acide, il n'y a pas d'ulcère gastrique. De plus, il existe fréquemment, dans ces cas, des reflux duodéno-gastriques. La réduction de l'acidité par les antiacides et leur rôle sur les sels biliaires sont des arguments qui justifient cette thérapeutique. La posologie devrait en théorie être plus faible que dans le traitement de l'ulcère duodéal; mais le niveau acide qu'il conviendrait d'obtenir pour observer un effet thérapeutique n'étant pas connu, il faut se référer aux résultats des études existantes et en adopter les posologies. [7]

I.11.3 Œsophagite peptique :

La suppression du contenu en acide gastrique capable de refluer, la possibilité des antiacides d'intervenir sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et de chélater les sels biliaires, sont des arguments justifiant cette thérapeutique.

Le tonus du sphincter est un élément important dans la cicatrisation; lorsque la pression est basse, le pourcentage de guérison est faible tandis que, si elle est normale, la guérison complète est trouvée chez 63% des patients. L'efficacité des antiacides sur la cicatrisation des lésions d'œsophagite est fonction de la posologie utilisée: l'instillation continue intra-

œsophagienne peut donner des résultats tout à fait satisfaisants dans les œsophagites rebelles au traitement médical classique. [7]

I.11.4 Traitement des hémorragies gastroduodénales d'origine ulcéreuse :

Les antiacides diminuent la réponse acide, la rétrodiffusion des ions H^+ et indirectement l'activation des enzymes protéolytiques capables de lyser le caillot. Il est nécessaire que les antiacides soient administrés à intervalles de temps court pour pallier leur évacuation et pour élever le pH à 7. [12]

I.11.5 Traitement et prévention des lésions aiguës du stress et de leurs complications :

Le traitement et la prévention des hémorragies et des ulcérations sont obtenus par l'administration d'antiacides à très fortes doses: il y a ainsi suppression totale des ions H^+ du contenu gastrique. [12] Le tableau 3 résume ces indications

Tableau 3 : Utilisation thérapeutiques et posologie des antiacides. [12]

Indications	Effets recherchés	Mécanisme d'action	Posologie, durée
Ulcère duodéal	-Cicatrisation -Symptomatologie	Antiacide Antiacides	7prises/jour, doses fortes, 4 semaines A la demande, 4semaines
Ulcère gastrique	Symptomatologie ; Cicatrisation	Antiacide : diminution de l'agressivité de reflux duodénogastriques	A la demande : posologie élevée 6 semaines
<i>Œsophagite peptique</i>	Symptomatologie ; Cicatrisation	Antiacide : effet sur le sphincter ; diminution de l'agressivité des sels biliaire	Fortes doses : à la demande 8 semaines
Traitement des hémorragies gastroduodénales d'origine ulcéreuse		Antiacides (pH intragastrique=7) ; Inhibition de la rétrodiffusion des ions H ⁺ ; inhibition de la protéolyse peptique du caillot.	Fortes doses : toutes les heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
Traitement et prévention des lésions aiguës du stress		Antiacides (pH intragastrique=7) ; inhibition de la protéolyse peptique du caillot. Fortes doses: toutes les heures.	

I.12 INCIDENTS ET ACCIDENTS LIES AUX ANTIACIDES :

- **Pathologie iatrogène :**

Elle est essentiellement liée aux antiacides contenant de l'aluminium et se traduit, outre par un effet constipant, par une altération de l'équilibre phosphocalcique au niveau osseux avec hypophosphatémie et hypophosphaturie en association avec une excrétion fécale importante de phosphates. L'aluminium provoque un blocage du métabolisme calcique au niveau des os, de même qu'il complexe les ions fluorures. L'absence de correction (par apport de phosphates alimentaires) conduit à l'apparition de myopathies sévères. Le magnésium exerce une action laxative. [12]

- **Effets généraux :**

L'alcalose par les antiacides anioniques a été signalée plus haut. La teneur en sodium des antiacides doit être prise en compte dans les régimes désodés. Le syndrome des buveurs de lait résulte de la conjugaison d'un apport important de *calcium* avec un facteur capable de provoquer une alcalose (vomissement): il en résulte des nausées, des céphalées et une faiblesse musculaire. Le signe biologique caractéristique est l'hypercalcémie associée à une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, liée à une réduction du débit de filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale n'est pas toujours réduite par l'arrêt du traitement par le calcium et les antiacides. [12]

CHAPITRE II: GÉNÉRALITÉS SUR LES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES

II.1 INTRODUCTION :

Les argiles anioniques ou les hydrotalcite, connus aussi sous le nom d'hydroxydes doubles lamellaires (HDLs), sont des matériaux rares dans la nature mais faciles et simples à préparer au laboratoire [51]. Ces composés font d'objet d'un intérêt croissant depuis quelques années en raison de leurs multiples applications comme des échangeurs d'ions, catalyseurs, stabilisants, synthèse des produits pharmaceutiques, adsorbants, etc.[45].

Ces composés lamellaires bidimensionnels sont constitués d'empilements alternés de feuillets plans d'octaèdres $M(OH)_6$ incluant des cations divalents et trivalents, et d'interfeuillets d'anions hydratés [51]

II.2 HISTORIQUE :

Les hydroxydes doubles lamellaires sont aussi connus sous le nom d'argiles anioniques, par comparaison avec les argiles cationiques plus habituelles dont les domaines interlamellaires contiennent l'espèce cationique. Ils sont aussi désignés comme composés de type hydrotalcite par référence à un des polytypes de [Mg-Al].

L'hydrotalcite naturelle découverte en Suède en 1842 par le minéralogiste Hochstetter reste un composé référence pour les HDL.[57]. La stœchiométrie de l'hydrotalcite $[Mg_6Al_2(OH)_{16}][CO_3 \cdot 4H_2O]$ a été correctement déterminée pour la première fois en 1915 par Manasse .

En 1935, Feitknecht a été le premier chercheur qui a synthétisé cette substance. Au début, il a préparé de petites quantités d'hydrotalcite, en faisant réagir des sels métalliques aqueux dilués avec une base.

En revanche, ce n'est qu'à partir des années 1960 que la structure des hydroxydes doubles lamellaires a été décrite par Almann et Taylor .Par la suite, de nombreux chercheurs ont

examiné l'aspect synthèse de ce produit, les plus connus sont Mortland et al Brindley et al et en particulier Miyata et al. [51]

En ce qui concerne les propriétés générales de ce type de matériaux,elles ont été examinées en particulier par Miyata et al [51].

II.3 ASPECT STRUCTURAL DES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES :

Les HDLs sont des hydroxydes lamellaires mixtes de métaux di et trivalent. La structure peut être décrite par l'empilement de feuillets de composition $Mg(OH)_2$ analogue a ceux de la brucite, ou une fraction des cations divalents est remplacée par des cations trivalents donnant lieu a l'apparition d'une charge positive. L'électroneutralité est assurée par des espèces anioniques solvatées par des molécules d'eau présentes dans l'espace interfeuille [47].

La formule générale des HDL est donc : $[M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{x/n}.yH_2O]$ où M^{II} et M^{III} désignent respectivement les cations métalliques divalents et trivalents, A^{n-} l'anion intercalé assurant la neutralité de l'édifice, et x la densité de charge (comprise entre 0,2 et 0,33) proportionnelle au rapport molaire $M^{II}/(M^{II} + M^{III})$. La cohésion de la structure résulte, d'une combinaison complexe d'effets électrostatiques entre les feuillets métalliques oxygénés et les anions d'une part, et d'autre part d'un réseade liaisons hydrogène s'établissant entre les molécules d'eau, les anions interfoliaires et les groupements hydroxyles des feuillets [47]. Une telle représentation structurelle de la phase HDL est donnée sur **la figure 03**.

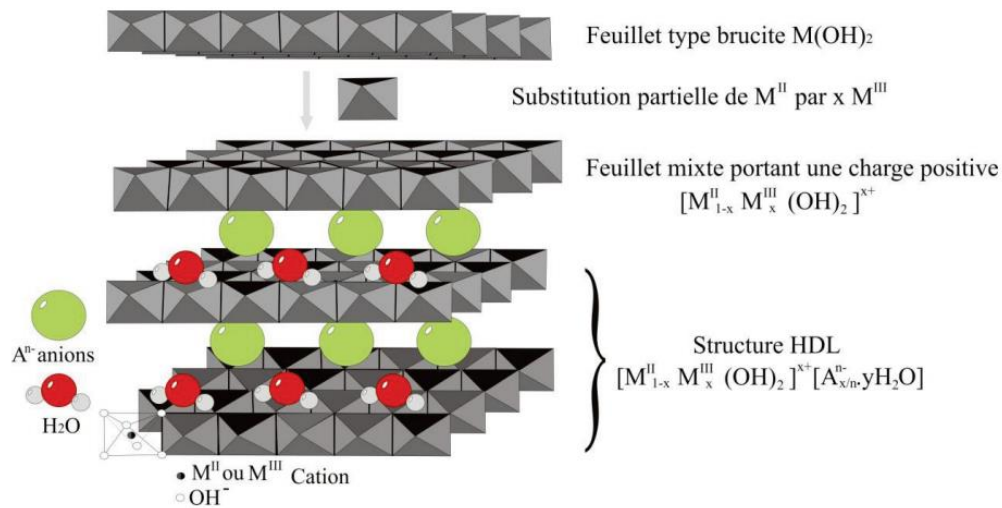


Figure 03 : Représentation schématique d'une phase de type HDL.[50]

➤ **Le feuillet : nature de M^{II} et M^{III} :**

De nombreux métaux divalents et trivalents peuvent être combinés pour former les feuillettes des HDLs.

Les feuillets les plus couramment synthétisés sont à base de magnésium et d'aluminium, comme dans l'hydrotalcite naturelle. Cependant, d'autres métaux peuvent être associés :

- **Métaux divalents:** Zn^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Ca^{+2} ,
- **Métaux trivalents :** Cr^{+3} , Fe^{+3} , Co^{+3} , Mn^{+3} , V^{+3} , Ga^{+3} , [58].

Le Tableau 04 résume les différentes combinaisons que l'on peut rencontrer.

Tableau 04 : Combinaisons cationiques possibles au sein des feuillets HDL.[50]

Cations		Trivalents							
Divalents	Al	Fe	Cr	Co	Mn	Ni	Sc	Ga	Ti*
Mg	Hydrotalcite	Pyroaurite	Woodallite		Desautelsite				
Ni	Takovite	Reevesite		Comblainite		Jamborite			
Zn	Zincagnaité								
Cu	Woodwardite								
Co									
Mn	Charmarite								
Fe	Caresite	Fougerite							
Ca	Hydrocalumite								
Li**									

■ Phase présente à l'état naturel
 ■ Phase synthétique obtenue par co-précipitation
 ■ Phase synthétique obtenue par d'autres voies de synthèse
 * Tétravalent
 ** Monovalent

➤ **L'espace interfeuillelet : nature des anions interfoliaires :**

Diverses espèces anioniques peuvent s'intercaler dans les phases hydroxydes doubles lamellaires synthétiques . Il peut s'agir d'anions monovalents ou divalents d'espèces organiques ($-C_6H_5SO_3^-$, $-CH_3COO^-$), minérales (NO_3^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , Cl^-), de polymères chargés ramifiés ou non (polyacrylate $[-CH_2-CH(COONa)-]_n$, polystyrène sulfonate $[R-SO_2O-]_n$), de molécules photo-actives (colorants), molécules électro-actives (médiauteurs redox), de polyoxométalates ($Cr_2O_7^{2-}$, $Mo_7O_{27}^{6-}$, $W_{12}O_{40}^{3-}$, $V_{10}O_{28}^{6-}$), de biomolécules naturelles (ADN, protéines)...

Dans le cas d'espèces organiques ou biomolécules, les matériaux obtenus sont alors des matériaux hybrides organiques/minéraux ou biominéraux dans lesquels les liaisons de l'espèce intercalée avec les feuillets peuvent être plus ou moins fortes, ioniques, physiques ou même covalentes (greffage).

Grâce à cette maniabilité de composition chimique, les HDL s'émergent comme des matériaux « intelligents » c'est-à-dire qu'il est possible de modifier leurs propriétés physico-chimiques en fonction de l'application visée. [51].

II.4 PROPRIÉTÉS DES HDL :

Pour définir un HDL de façon la plus complète possible, il faut connaître plusieurs propriétés essentielles :

II.4.1 Capacité d'échange anionique (CEA) :

Elle est définie comme étant le nombre de la quantité totale d'anions échangeables monovalents (équivalent chimique) qu'il est possible de substituer aux anions compensateurs pour compenser la charge électrique de 100 grammes d'argiles exprimée en (meq / 100g).

Chaque (HDL) est caractérisé par sa « capacité d'échange anionique » (CEA), elle possède une grande capacité d'échange comprise généralement entre 2 et 5 mmol / g . Elle varie en fonction de la valeur du rapport molaire X [58].

II.4.2 Porosité et surface spécifique :

La porosité et la surface spécifique des (HDLs) sont des paramètres très importants, les (HDLs) possèdent une surface spécifique très importante qui varie entre 50 – 80 m² / g pour les (HDLs) non calcinés, alors qu'elles dépassent 200 m² /g pour les phases calcinées [58].

II.4.3 Délamination :

La délamination est un processus unique des composés lamellaires. Elle consiste à un gonflement infini des feuillets d'HDL, conduisant à des solutions colloïdales stables.

Les réseaux inorganiques bidimensionnels des HDL, permettent l'intercalation et l'expansion dans domaines interfeuillets. La délamination des HDL a été récemment mise

en évidence en utilisant des HDL modifiés par des molécules de tensioactif (dodécylsulfate) dans du butanol [18, 36], d'autres molécules organiques telles que les acides

aminés sont aussi utilisées pour délaminer les HDL [30], et différents solvant comme le formamide induisent également la délamination des HDL [37]. (A partir des Solutions de feuillets d'HDL délaminées, il est possible de reconstituer les phases HDL .Ou encore des hétéro-structures, dans l'eau tout en gardant les propriétés des feuillets Intactes [48].

II.5 MODES DE PRÉPARATION DES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES:

Contrairement aux argiles cationiques qui doivent être extraites des sols puis purifiées, les HDLs sont facilement préparées au laboratoire par des méthodes de synthèses dites de « chimie douce ». Le contrôle très précis des paramètres de synthèse favorise l'obtention de composés aux propriétés physico-chimique bien déterminées . Les méthodes les plus utilisées sont la coprécipitation directe et l'échange anionique, celle de reconstruction est moins courante [52].

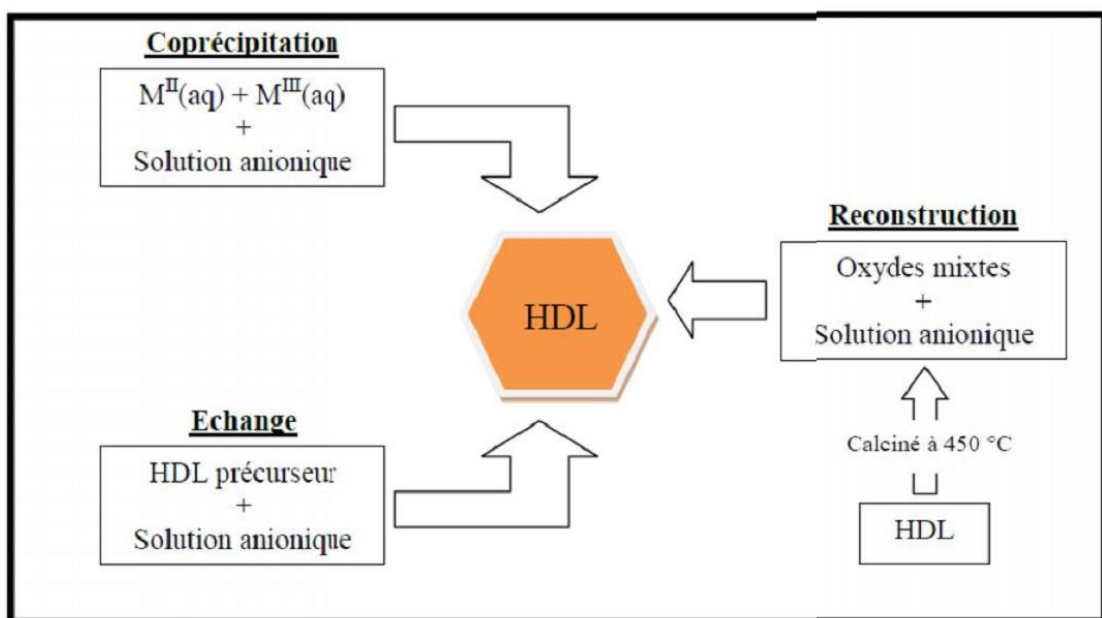
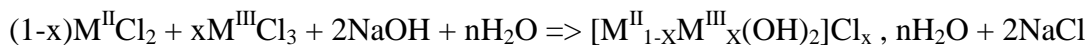


Figure 04: Schéma des méthodes de synthèse usuelles des HDL.[53]

II.5.1 Co-précipitation directe :

Elle consiste à réaliser la précipitation sous la forme d'hydroxyde d'une solution contenant les sels des deux cations en proportions désirées par une base (NaOH, Na₂CO₃, NH₃OH). En l'absence de tout autre anion en solution, le contre-ion des sels s'intercale entre les feuillets hydroxylés. Le pH est maintenu constant par l'addition simultanée des solutions de sels métalliques et de base.

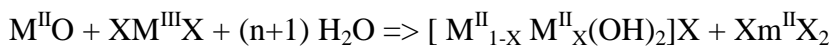
Un domaine de pH bien défini correspondant à la coprécipitation totale des métaux existe pour chaque système



Cette méthode permet le contrôle de la concentration des sels, du pH de synthèse, de la vitesse d'addition des réactifs, du solvant, et de la température. Elle conduit à une gamme d'HDL de composition et de morphologie variable [52].

II.5.2 Echange anionique (sel-oxyde) :

Une solution aqueuse acide de cation trivalent MX_{3(aq)} est ajoutée lentement à une suspension d'oxyde de métal divalent amphotère ou basique.

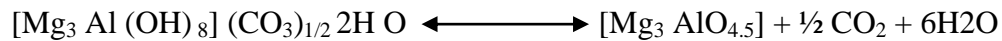


Le composé HDL est obtenu par dissolution de M^{II}O et coprécipitation de [M^{II}-M^{III}-X] au pH de la suspension, tamponné par l'oxyde. La croissance cristalline de l'HDL dépend de la vitesse d'hydrolyse de l'oxyde [52].

II.5.3 Reconstruction :

Cette méthode fait appel à une propriété importante des HDL notamment si l'on envisage l'application de ces matériaux en catalyse. En effet, ces composés ont la faculté de se reconstruire après calcination et remise en suspension dans une solution aqueuse. Cette méthode de préparation n'est possible que dans le cas où l'anion est volatil pour des

températures de calcination n'excédant pas la température de formation irréversible des oxydes stœchiométriques ($M^{II}O + M^{II}M^{III}2O_4$), soit 500°C pour l'hydrotalcite. Dans ce cas, la calcination vers 450 °C conduit à la formation d'oxyde mixtes (M^{II}, M^{III}) O, métastable, très réactifs appelés dans la littérature oxydes double lamellaires ODL. La structure de l'argile anionique se reconstruit lors d'une remise en solution aqueuse en présence de l'anion à intercaler. La réversibilité du processus de décomposition /réhydratation de la phase hydrotalcite conduit à l'équilibre :



Cette reconstruction se fait à température ambiante, à reflux ou encore en conditions hydrothermales. Elle permet, contrairement à l'échange anionique, d'utiliser un précurseur carbonaté. Cette technique est principalement employée pour l'intercalation de molécules aromatiques volumineuses, difficile à intercaler par les autres méthodes [52].

II.6 CHAMPS D'APPLICATIONS DES HDL :

Les phases hydroxydes doubles lamellaire suscitent un intérêt grandissant aussi bien dans l'industrie que dans le milieu médical et sont l'objet de nombreux brevets. Les domaines d'application sont extrêmement variés et mettent principalement à profit les propriétés liées à leur structure lamellaire, leur important potentiel d'échange anionique ou bien encore leur comportement oxydo-réducteur ou acido-basique [57].

II.6.1 Usage médical :

De part leur caractère basique, les phases HDL sont aussi présentes dans le domaine médical, comme agents antiacides et antipepsiniques. Ces phases sont utilisées pour maîtriser l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine dans l'estomac. C'est un traitement efficace de l'ulcère gastrique. Ils se révèlent également efficaces pour la prévention et le traitement des diverses maladies associées aux carences en fer, ou encore comme inhibiteur de caries en tant qu'additif aux pâtes dentaires. [57]

El-Toni et coll [29]. ont constaté que des nanocomposites HDL Zn–Al intercalées par 4,4'-diaminostilbène-2,2'-acide disulfonique recouverts de silice présentaient de bonnes propriétés comme filtres UV et étaient appropriés à des formulations de crèmes solaires . Cette capacité à former une barrière aux UV est rapportée également par Duan et coll .au sujet de phases Zn–Al intercalées par le salicylate.[33]

Les systèmes d'administration de médicaments« en anglais Drug Delivery system DDS » sont conçus pour modifier la pharmacocinétique et la biodistribution de médicaments associés ou pour fonctionner comme des réservoirs de médicament (c'est-à-dire comme des systèmes à libération prolongée) ou les deux à la fois [6] et devraient avoir la capacité d'améliorer plusieurs propriétés cruciales des médicaments “libres”telles que leur solubilité, leur stabilité in vivo et leur spécificité, réduire ou éliminer les lésions tissulaires, la protection du médicament, ou d'améliorer leur efficacité [26].

Les structures hybrides obtenues à partir de HDL montrent de meilleures propriétés, y compris la facilité de synthèse contrôlée et la protection de l'environnement [19], capacité d'échange anionique élevée, surface spécifique élevée, et la stabilité en milieu acide (pour les HDL ZnAl) ou en milieu physiologique (pour les HDL MgAl). Cela permet d'envisager une utilisation des HDL afin de surveiller, diagnostiquer et traiter de manière peu invasive de nombreuses maladies et est innovant dans le domaine médical.

Divers médicaments d'intérêt thérapeutique ont pu être encapsulés dans les HDL :

Médicaments cardiovasculaires et anti-inflammatoires :

Selon l'OMS « Organisation Mondiale de la Santé », les maladies cardiovasculaires sont les premières causes de décès à l'échelle mondiale entraînant une forte demande de médicaments cardiovasculaires avec une efficacité durable. À ce jour, plusieurs médicaments cardiovasculaires ont été intégrés avec succès dans des vecteurs HDL de médicaments à libération contrôlée, désignant les HDL comme des « nanovecteurs » potentiels pour le traitement des maladies cardiovasculaires. Dès 2001, Khan et al. [34] ont rapporté l'intercalation réversible d'un certain nombre de substances actives cardiovasculaire et anti-inflammatoire dans les HDL.

Médicaments antibiotiques:

En outre, en 2007 Trikeriotis et Ghanotakis ont montré que ces matériaux hybrides peuvent également servir de vecteurs pour plusieurs antibiotiques [34].

Médicaments anticancéreux:

Comme maladie à forte mortalité et ayant peu de thérapies totalement efficaces, le cancer est aussi un problème international au sein de la profession médicale. En 2013 Riaz et Ashraf ont donné un bref aperçu des recherches récentes sur l'encapsulation et l'administration de médicaments anticancéreux à l'aide de HDL [42].

De plus, outre que le confinement de médicaments dans les matériaux stratifiés ne provoque aucune dénaturation significative des molécules et permet leur administration contrôlée sans perdre leurs propriétés chimiques ni leurs activités biologiques, il a été montré la possibilité d'améliorer l'internalisation du médicament dans une cellule cible sans effets secondaires perceptibles [40]. Parmi les nombreuses méthodes conçues pour préparer ces matériaux biohybrides, les principales voies suivies sont [26, 32, 5]: la co-précipitation directe, l'échange anionique et/ou l'adsorption et la reconstruction après calcination.

Le tableau 05 présente un résumé des médicaments d'intérêt thérapeutiques immobilisés dans des matrices HDL en regard de la composition chimique du feuillet, le procédé de préparation ainsi qu'une brève description des conditions de libération du médicament.[50]

.

Tableau 05: Résumé des études sur le contrôle de libération des médicaments par HDL.[50]

Genre	Médicament	HDL	Préparation	Libération	Référence
C A R D I O V A S	Gemfibrozil	Li, Al	échange anionique	PBS (pH 4,0, 7,0)	Khan et al., (2001)
	Captopril	Mg, Al	co-précipitation	PBS (pH 4,6, 7,4)	Zhang et al., (2006)
	Héparine	Mg, Al	co-précipitation	PBS (pH 7,4)	Gu et al., (2008)
	Pravastatine	Mg, Al	co-précipitation	PBS (pH 7,5); HCl (pH 4,5); liquides intestinaux simulés (pH 7,0)	Panda et al., (2009)
	Fluvastatine	Mg, Al	co-précipitation	PBS (pH 7,5); HCl (pH 4,5); liquides intestinaux simulés (pH 7,0)	
A S	Bezafibrate	Mg, Al	co-précipitation	solution intestinale simulé (pH 8,0)	Berber et al., (2010)
	Acide clofibrigue	Mg, Al	co-précipitation	solution intestinale simulé (pH 8,0)	
A N T I - I N F L A M M A T O I R E	Ibuprofène	Mg, Al	échange anionique co-précipitation reconstruction	PBS (pH 7,5) solution aqueux de HCl solution aqueux de HCl	Ambrogi et al., (2001) Gordijo et al., (2005)
	Naproxène	Zn, Al	échange anionique co-précipitation reconstruction	PBS (pH 6,86) PBS (pH 7,4)	Wei et al., (2004) Berber et al., (2008)
	Diclofénac	Zn, Al Mg, Al	co-précipitation échange anionique	sérum physiologique (pH 5,5)	San Roman et al., (2012) San Roman et al., (2013)
	Kétoprofène	Mg, Al Zn, Al	échange anionique co-précipitation	- sérum physiologique (pH 5,5)	San Roman et al., (2012) San Roman et al., (2013)
	Fenbufène	Mg, Al Mg, Al	échange anionique co-précipitation	PBS (pH 7,8) PBS (pH 6,8, 7,4, 7,8)	Li et al., (2004a) Li et al., (2004b)
	Flurbiprofène	Mg, Al Mg, Al	reconstruction échange anionique	- PBS (pH 7,4)	Berber et al., (2008) Perioli et al., (2011)
	Indometacine	Zn, Al Mg, Al	co-précipitation co-précipitation reconstruction	PBS (pH 7,4) PBS (pH 7,4) souris suisses in vivo souris suisses in vivo	Kim et al., (2013) Del Arco et al., (2004)
	Acide méfénamic	Mg, Al	échange anionique échange anionique co-précipitation reconstruction	- - - -	Mohanambe et al., (2005) Del Arco et al., (2007)
	Acide méclofénamic	Mg, Al	échange anionique co-précipitation reconstruction	- - -	
	Acide 5-aminosalicylique	Zn, Al	échange anionique co-précipitation	- -	Zou et al., (2007)
A M M A T O I R E	Dexaméthasone	Mg, Al	co-précipitation	PBS (pH 7,4)	Sahoo et al., (2013)
	Acide folinique	Mg, Al	échange anionique	cellules de fibroblastes humains	Choy et al., (2004)
	Méthotrexate	Mg, Al Mg, Al	échange anionique co-précipitation	cellules de fibroblastes humains cancer du poumon humain; l'ostéosarcome; cellules d'hépatome	Choi et al., (2008)
	5-Fluorouracile	Zn, Al Mg, Al	échange anionique reconstruction co-précipitation	PBS (pH 7,4) PBS (pH 7,4) cancer du poumon humain; l'ostéosarcome; cellules d'hépatome	Chakraborty et al., (2011) Wang et al., (2005a)
	Doxifluridine	Zn, Al	échange anionique	PBS (pH 4,8, 7,2)	Choi et al., (2008) Jin et al., (2010)
C A N C E R E	Camptothécine	Mg, Al	reconstruction échange anionique reconstruction	PBS (pH 7,45) cellules de gliome in vitro PBS (pH 4,8, 7,2)	Pan et al., (2010) Tyner et al., (2004) Dong et al., (2010)
	Podophyllotoxine	Mg, Al	échange anionique	souris saine	Wang et al., (2005b)
A T T Q I B E I O	Chloramphenicol	Zn, Al	échange anionique co-précipitation	- sérum physiologique (pH 5,5)	San Roman et al., (2012) San Roman et al., (2013)
	Gramicidine	Mg, Al	échange anionique	-	San Roman et al., (2012)
	Amphotericine B	Mg, Al	échange anionique	cholate de sodium + tampon Tris (pH 9,0)	Trikeriotis et al., (2007)
	Ampicilline	Mg, Al	échange anionique	cholate de sodium + tampon Tris (pH 9,0)	
	Acide nalidixique	Mg, Al	échange anionique	imidazole (pH 9,0) tampon Tris + NaOH (pH 10,0)	

II.6.2 Hôtes pour biomolécules :

Les HDL présentent également des propriétés adéquates pour être hôtes de biomolécules. En plus d'être biocompatibles, ils possèdent en effet une structure ouverte qui peut intercaler beaucoup de biomolécules anioniques (ADN, ATP, acides aminés, ...). De plus, leur préparation étant effectuée par chimie douce, cela permet le maintien de l'intégrité chimique et biologique de la biomolécule. L'immobilisation de fragments d'ADN a été réalisée par Choy dont l'objectif d'élaborer des vecteurs de gène pour la thérapie génique par simple échange anionique. L'étude montre que la molécule ne se détériore pas, et que le matériau hybride pénètre bien à l'intérieur de la cellule avant que la matrice HDL ne se dissolve, en raison du pH acide, et libère les fragments d'ADN. Récemment, des fragments plus longs, 6000 à 8000 paires de bases, ont pu être introduits dans une structure HDL par coprécipitation. [33]

L'immobilisation d'enzymes sur des solides est également étudiée pour des applications en biotechnologie. L'objectif est de protéger efficacement leur activité contre les processus de dénaturation. Des travaux récents ont montré que l'uréase a une forte affinité avec les phases HDL et qu'il est possible de produire des biocapteurs en immobilisant l'enzyme sur la matrice HDL. [33]

II.6.3 Catalyseurs, précurseurs de catalyseur, supports de catalyseurs :

Les oxydes simples et mixtes produits lors de la calcination ou la réduction des phases hydroxydes doubles lamellaires sont utilisés dans le domaine de la catalyse, en tant que catalyseurs et précurseurs ou support de catalyseurs. Ces oxydes possèdent en effet des propriétés basiques, une dispersion homogène et stable thermiquement des ions métalliques, ainsi que des surfaces spécifiques relativement élevées, surtout majeur en catalyse où les réactions ont lieu aux interfaces. Par exemple, des phases Mg-Al calcinées sont utilisées comme support de métaux de transition pour la réduction catalytique sélective de NO par NH₃ et la déshydrogénation du n-butane. Les phases non calcinées peuvent être utilisées comme catalyseurs par exemple de l'époxydation du styrène (Mg-Al), de la condensation de Knoevenagel (Ni-Al), ou bien de l'hydroxylation du phénol (Co-Ni-Al) [33].

II.6.4 Charge minérale dans les polymères nanocomposites :

Les travaux sur les nanocomposites polyamide/argiles ont été initiés par les chercheurs du groupe Toyota dans les années 90. Ces recherches ont été relayées par l'importance croissante, technologique et marchande, des matériaux polymères qui nécessite d'améliorer leurs performances, et de nos jours de nombreuses études portent sur les matériaux nanocomposites polymère/charge minérale, en particulier pour améliorer les propriétés mécaniques, mais aussi en tant que retardateur de feu (ignifugation).

Les matériaux lamellaires, en particulier les hydroxydes doubles lamellaires apparaissent comme étant des additifs de choix pour la stabilisation thermique, la photoprotection, l'élimination des résidus de catalyseurs de polymérisation, l'inhibition de la corrosion, la prévention de la décoloration, ou encore l'amélioration de l'adhérence . Par exemple, utilisés comme additifs dans le polyéthylène, les HDL permettent d'augmenter l'absorption des rayons IR des films protecteurs des serres. Parallèlement, la résistance au feu du PVC et d'autres polymères est améliorée lors de l'incorporation de particules d'HDL.[33]

II.6.5 Électrodes / Conducteurs ioniques :

Plusieurs études menées sur l'utilisation des hydroxydes doubles lamellaires en tant qu'électrolytes et conducteurs protonique ont mis en évidence que ces matériaux possèdent une conduction protonique élevée . Ces bonnes performances de conduction ionique peuvent être attribuées aux échanges protoniques entre les feuillets hydroxylés et les molécules d'eau interfoliaire, ainsi qu'à la mobilité des anions insérés. Ces capacités ont permis la réalisation d'un capteur d'humidité à partir de ces phases . De fait, les phases HDL sont également intéressants comme support pour électrodes modifiées.[33]

II.6.6 Précurseurs de matériaux magnétiques :

La calcination de phases HDL de type $M^{II}-Fe^{II}-Fe^{III}-SO_4$ permet de synthétiser des ferrites spinelles MFe_2O_4 . Ces matériaux présentent une magnétisation à saturation supérieure à celle des spinelles produits par les méthodes de synthèse céramique traditionnelles bien que leurs compositions soient identiques. En effet, l'utilisation d'hydroxydes doubles lamellaires

comme précurseurs garantit une répartition homogène des cations métalliques à l'échelle atomique. De plus, des températures de traitement thermique moins élevées sur des temps plus courts sont nécessaires pour la décomposition des HDL, comparativement à la synthèse classique des spinelles.[33] .

II.6.7 Piégeage-Restauration environnementale :

En raison de leur propriété d'échange anionique élevée et l'importante charge de surface des feuillets, les argiles anioniques sont aussi des matrices intéressantes pour la restauration environnementale. Elles sont en effet utilisées pour le piégeage d'espèces polluantes inorganiques telles que des oxoanions, des phosphates, des anions oxométalates (sélénates, , chromates. . .). Les phases HDL se sont également avérées être de bons supports pour immobiliser des polluants organiques des milieux aquatiques comme des phénols, des pesticides (MCPA, Dicamba), des colorants, des substances humiques. . . [33] .

Nous avons synthétisé des hydroxydes doubles lamellaires (Mg-Al-HDL) au sein du laboratoire de chimie thérapeutique du département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida. Le produit de synthèse a été soumis à une caractérisation physico-chimique (DRX et IRTF). L'évaluation de l'activité antiaacide a été réalisée au niveau de laboratoire de chimie analytique, département de pharmacie de la faculté de médecine de Blida.

I SYNTHÈSE DES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES (Mg-Al-HDL):

I.1 MATÉRIELS ET MÉTHODES :

I.1.1 MATÉRIELS :

A. Réactifs :

Les réactifs utilisés pour la synthèse et la purification de l'HDL sont :

- Chlorure de magnésium hexahydraté ($\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$) ;
- Chlorure d'aluminium hexahydraté ($\text{AlCl}_3, 6\text{H}_2\text{O}$) ;
- Carbonate de sodium (Na_2CO_3) ;
- Hydroxyde de sodium (NaOH).

B. Verrerie :

- Erlenmeyers de 200 ml et de 250 ml ;
- Cristalliseur ;
- Entonnoir ;
- Récipient de 1L ;
- Ampoules a décantés.

C. Appareillage :

- Balance analytique ;
- Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température ;
- Etuve de séchage avec régulateur de température ;
- Dispositif à filtration.

D. Autres :

- Spatule ;
- Papier filtre ;
- Pissette ;
- Grattoir.

I.1.2 MÉTHODES :

La synthèse des hydroxydes doubles lamellaires (Mg-Al-HDL) dont le rapport molaire est (Mg/Al=2) a été réalisée par la méthode de co-précipitation d'une solution de sels de Mg^{2+} et d' Al^{3+} + une solution basique de NaOH et Na_2CO_3 en cinq étapes illustré dans la **figure 05**.

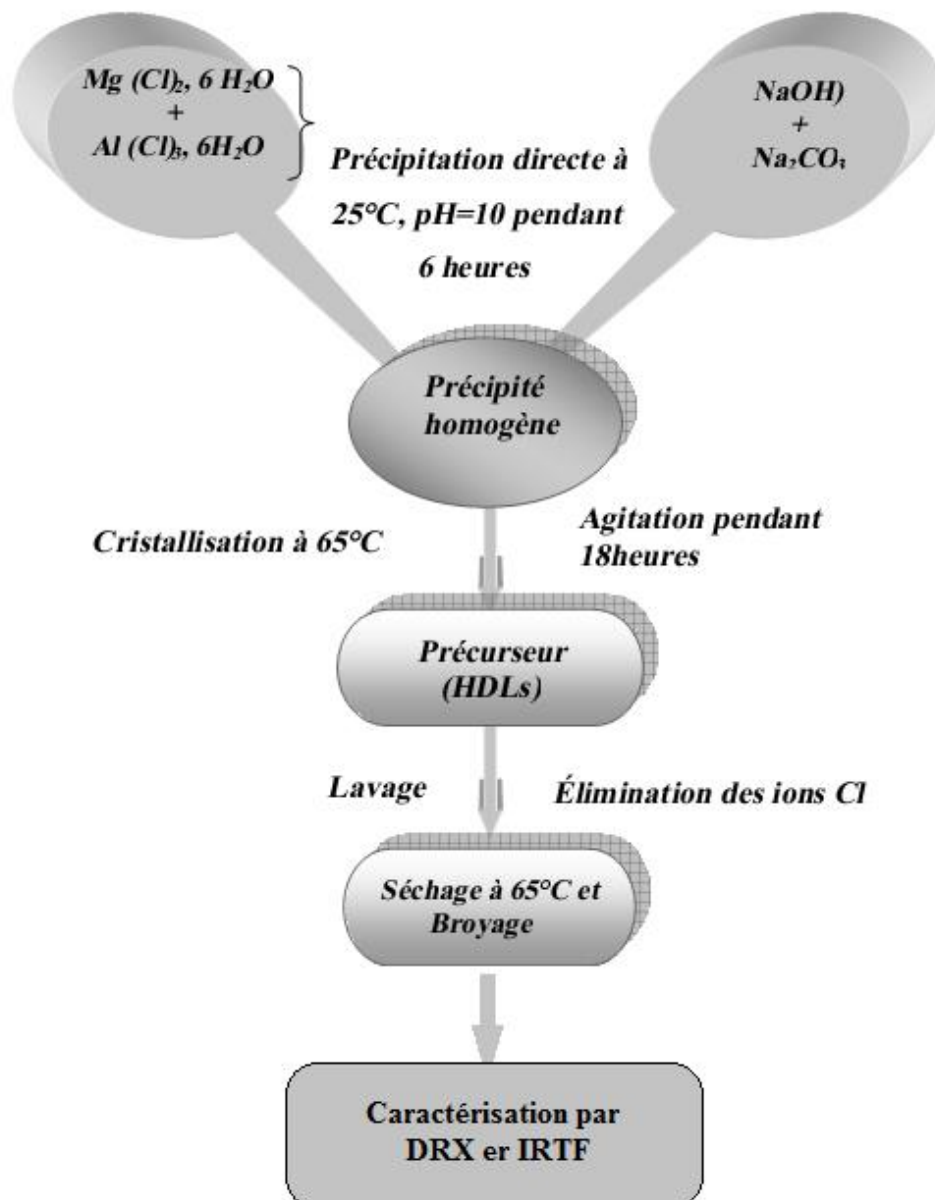


Figure 05: Protocole de synthèse de l' hydrotalcite Mg-Al-HDL.[7]

❖ **Première étape : Préparation de la solution métallique et la solution de soude carbonatée:**

- **La solution métallique (phase A) :**

- **Solution de chlorure d'aluminium :**

Nous avons pesé 7.9 g d' AlCl_3 dans une fiole jaugée de 100 ml à l'aide d'une balance analytique.

Nous avons complété avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge en fermant l'erenmeyer et la mettant dans un agitateur magnétique afin de dissoudre la prise d'essai.

- **Solution de chlorure de magnésium :**

Nous avons pesé 13,42 g d' MgCl_2 dans une fiole jaugée de 100 ml à l'aide d'une balance analytique.

Nous avons complété avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge en fermant l'erenmeyer et la mettant dans un agitateur magnétique afin de dissoudre la prise d'essai.

Ensuite, nous avons mélangé les deux solutions.

- **La solution de soude carbonatée (phase B) :**

- **Solution de soude :**

Nous avons pesé 8 g de NaOH dans une fiole jaugée de 100 ml à l'aide d'une balance analytique.

Nous avons complété avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge en fermant l'erenmeyer et la mettant dans un agitateur magnétique afin de dissoudre la prise d'essai.

- **Solution de carbonate de sodium :**

Nous avons pesé 10,6g de Na_2CO_3 dans une fiole jaugée de 100 ml à l'aide d'une balance analytique.

Nous avons complété avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge en fermant l'erenmeyer et la mettant dans un agitateur magnétique afin de dissoudre la prise d'essai.

Ensuite, nous avons mélangé les deux solutions.



Figure 06 : Les différentes solutions préparées pour la synthèse de Mg-Al-HDL.



Figure 07: La solution métallique et la solution de soude carbonatée préparées.

❖ **Deuxième étape : la coprécipitation des solutions :**

L'addition des solutions se fait goutte à goutte sous agitation pendant 6 heures à ($T= 25^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=10\pm 0.05$). (**Figure 08**)



Figure 08: Addition simultanée des solutions de sels métalliques et de base.

❖ **Troisième étape : la cristallisation :**

Pour faciliter la cristallisation du précipité, le contenu de flacon (produit blanc amorphe) a été chauffé à reflux à 65°C sous agitation dans le bain d'huile de paraffine durant 18 heures. (**Figure 09**)



Figure 09 : Chauffage à reflux du mélange réactionnel.

❖ **Quatrième étape : la purification :**

La purification se fait par la filtration et le lavage avec l'eau distillé pour éliminer les ions chlorures à l'aide d'une fiole à vide comme désigne **la figure 10**.



Figure 10 : Filtration sous vide

❖ Cinquième étape : séchage et broyage :

- Après purification le produit a été séché à l'étuve pendant une nuit à $T=70^{\circ}\text{C}$ et broyé jusqu'à l'obtention d'une poudre blanche homogène. (Figure 11 et 12)



Figure 11 : Produit avant séchage

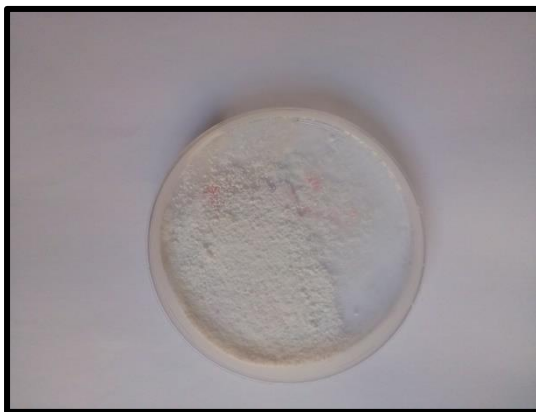


Figure12 : Produit fini

II CARACTERISATION PHYSICO CHIMIQUE DES HDL :

Dans le cas des composés HDLs, diverses techniques de caractérisation peuvent être utilisées. Elles peuvent nous renseigner sur les feuillettes ou sur l'espace inter lamellaire. [59]

II.1 DIFFRACTION DES RAYONS X :

La diffraction des rayons X permet d'identifier la nature des phases cristallines présentes dans un solide. Cependant, plusieurs mailles cristallines doivent se succéder pour former des raies de diffraction visibles. Si le nombre de mailles constituant les cristallites est faible, les raies de diffraction apparaîtront larges. Cette propriété permet dans certains cas de déterminer la taille des cristallites. [27]

Le principe de cette technique repose sur l'interaction entre un faisceau de rayon X de longueur d'onde donnée ($\lambda = 200 \text{ nm}$) et les atomes ou groupe d'atomes qui se répètent de manière périodique dans les trois dimensions de l'espace d'un réseau cristallin. Les radiations en phase, émises par des plans atomiques, vont engendrer un faisceau cohérent qui pourra être détecté. La condition pour que les radiations soient en phase s'exprime par la loi de Bragg. [45]

$$\lambda = 2d \sin \theta$$

Où:

- ✓ d: Distance inter-réticulaire entre deux plans successifs,
- ✓ λ :Longueur d'onde des rayons X,
- ✓ θ : L'angle de diffraction

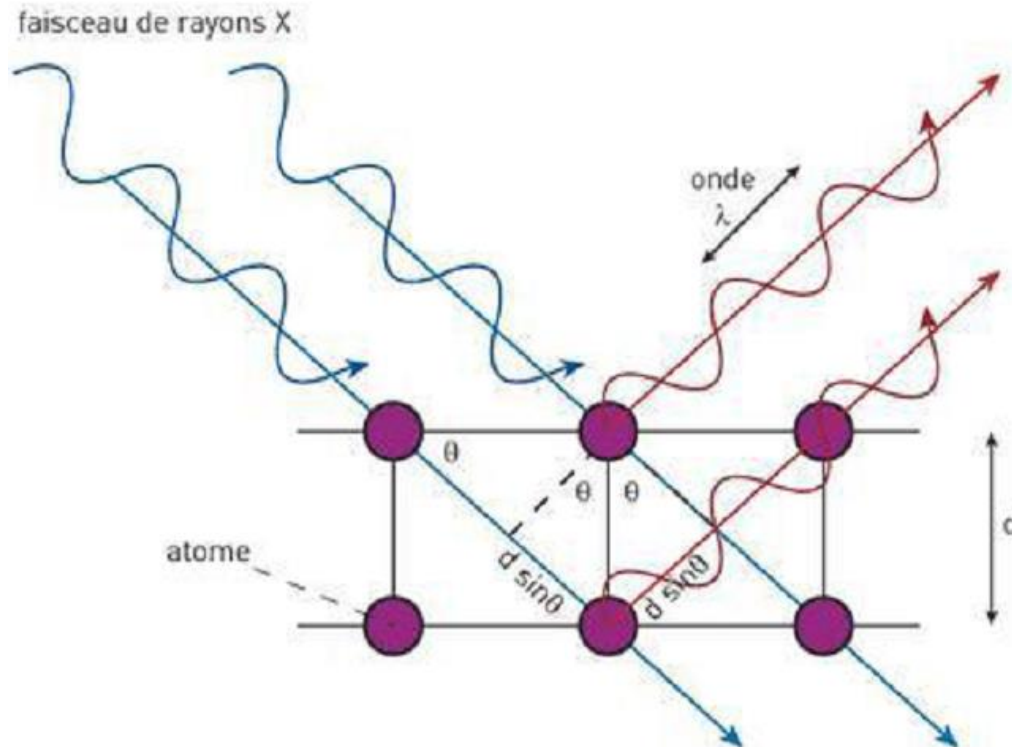


Figure 13 : Principe de La diffraction des rayons X [61]

II.2 SPECTROSCOPIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURRIER :

La spectroscopie infrarouge (IRTF) est une technique analytique simple et rapide permettant de déterminer la présence de groupes fonctionnels. La spectroscopie IR se fonde sur

les interactions des radiations électromagnétiques avec les molécules ou les atomes. [45]

Les radiations infrarouges (IRTF) se situent dans la partie du spectre électromagnétique comprises entre la région visible et celle des micro-ondes. On obtient ainsi un spectre en pourcentage d'énergie absorbée en fonction des longueurs d'onde.

Les pics observés correspondent à des énergies absorbées pour des liaisons atomiques

dont l'énergie varie suivant l'environnement. L'identification de ces bandes d'absorption permet d'obtenir les fonctions chimiques présentes dans le produit analysé.

Les échantillons poudres peuvent être placés entre deux plaques d'un sel, comme le bromure de potassium ou le fluorure de calcium soient aussi utilisés. Les plaques sont transparentes à la lumière infrarouge et n'introduisent donc pas de bandes supplémentaires dans le spectre. Dans cette étude, les spectres infrarouges ont été obtenus dans le domaine $4000-400\text{ cm}^{-1}$. [38]

III. EVALUATION DE LA CAPACITE ANTIACIDE DE (MG-AL-HDL) :

III.1 MATÉRIELS ET MÉTHODES :

III.1.1 MATERIELS :

❖ Verrerie :

- Erlenmeyer de 250 ml.
- Burette de 50 ml.
- Becher.

❖ Réactifs :

- Acide chlorhydrique à 37%.
- Mg-Al-HDL (produit de synthèse).

❖ Appareillage :

- pH mètre.
- Plaque chauffante avec agitateur et régulateur de température.

III.1.2 METHODES :

❖ Préparation des solutions :

✓ Acide chlorhydrique 0,1 M :

A partir du flacon d'HCl 37%

Avec $M_m=36,46\text{g/mol}$ et $d = 1,19$

Pour préparer 250 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M :

$$C = n/V = m/M_m \times V \Rightarrow m = C \times M_m \times V. \Rightarrow m = 0,1 \times 36,46 \times 0,1 \quad m = 0,36\text{g}$$

$$37 \text{ g} \longrightarrow 100\text{g}$$

$$0,36 \text{ g} \longrightarrow X \quad m = 0,972\text{g.}$$

$$d = m/v \longrightarrow v = m/d \longrightarrow v = 0,972/1,19 \quad v = 0,81\text{ml.}$$

Nous avons prélevé 0.81 ml de la solution mère d'acide chlorhydrique à 37% et nous avons complété à 250 ml avec de l'eau distillée pour obtenir une solution 0,1 M d'acide chlorhydrique.

✓ Solution de (Mg-Al-HDL) :

Nous avons pesé 1 g de l'HDL synthétisée (unité thérapeutique) dans une bicher jaugée de 250 ml à l'aide d'une balance analytique.

Nous avons complété avec de l'eau purifiée jusqu'au 100ml afin d'obtenir une suspension.

❖ Mesure du pH des solutions :

Nous avons étalonné le pH-mètre avec les solutions tampons (**Figure14**)

Nous avons mesuré le pH des solutions (acide chlorhydrique et solution de Mg-Al-HDL).



Figure 14 : Etalonnage du pH-mètre.

III.2 PROTOCOLE DE L'ÉVALUATION DES ANTIACIDE IN VITRO :

III.2.1 L'évaluation du pouvoir tampon de Mg-Al-HD

Les antiacides sont des bases particulières, car peu solubles et libérant progressivement les sites de fixation des ions H^+ . Il en résulte que la mesure de leur capacité antiacide peut être réalisée par titrimétrie en respectant les conditions suivantes [12] :

1. Une solution acide de titre connu est versée sur une prise d'essai d'antiacide jusqu'à l'obtention d'une valeur de pH choisie; cette démarche est en sens opposé de l'administration in vivo d'antiacide qui est effectuée sur le contenu gastrique: les pH enregistrés varient donc de façon opposée, du pH alcalin vers le pH choisi, in vitro et du pH acide intragastrique vers le pH choisi, in vivo.
2. La titration doit mesurer toute l'activité antiacide; elle doit donc être réalisée sur une durée assez longue (120 min), la solution acide étant versée à 0, 10, 20, 30, 60 et 120 min. L'activité antiacide correspond à la quantité cumulée d'acide versée et cette

méthode permet en plus d'établir la cinétique de libération de l'activité. Entre chaque addition d'acide, l'évolution du pH est enregistrée.

3. La prise d'essai d'antiacide doit correspondre à l'unité thérapeutique pour qu'il existe une relation entre l'activité mesurée in vitro et l'utilisation thérapeutique du médicament.

- Mode opératoire

A un 1g/100 ml de Mg-Al-HDL, on a versé 150 ml de l'acide chlorhydrique 0,1M (pH=0,98) sur une durée de 120min, l'acide chlorhydrique étant versée à 0, 10, 20, 30, 60 et 120 min. Entre chaque addition d'acide, l'évolution du pH est enregistrée. (Figure 15)



Figure 15 : Evaluation du pouvoir tampon de Mg-Al-HD.

III.2.2 L'évaluation du pouvoir neutralisant de Mg-Al-HDL:

Nous avons utilisé la méthode décrite par la pharmacopée 8^{ème} édition [11] pour évaluer le pouvoir neutralisant de phosphate d'aluminium hydraté (un antiacide d'action locale) tout en remplaçant ce dernier par notre produit de synthèse.

- **Mode opératoire :**

A 30ml d'acide chlorhydrique 0,1M préalablement chauffé à 37 °C, nous avons ajoutée 0,5g de Mg-Al-HDL, nous avons maintenu à cette température pendant 15 min sous agitation, puis nous avons lu le pH du mélange après 15min à 37°C.

I CARACTERISATIONS PHYSICO-CIMIQUES:

I.1 Résultats de Diffraction des rayons X (DRX) de HDL(Mg-Al-HDL) :

La diffraction des rayons X permet d'identifier la nature des phases cristallines et les paramètres de la maille élémentaire d'un solide. Dans notre cas, cette technique permet d'avoir des renseignements sur le feuillet et sur l'espace interfeuillet.

Le diffractogramme de la phase (Mg-Al-HDL) est représentée sur la figure 16 montre les spectres caractéristiques de l'hydrocalcite avec notamment les raies (003) et (110) rencontrées dans les composés à structure lamellaire selon De Roy et al [15].

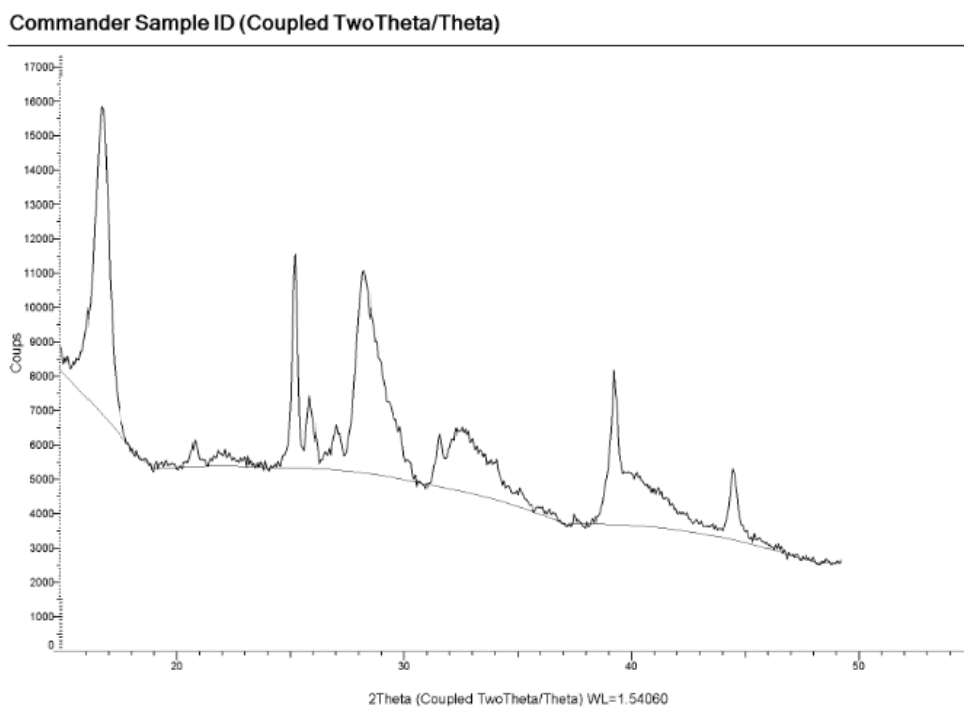


Figure 16: Diffractogramme DRX du Mg-Al-HDL

Les distances inter réticulaires des raies (003) et (110) permettent de calculer les paramètres **a** et **c** correspondant respectivement aux distances entre les cations voisins au sein d'une couche de type brucite et **c** est le paramètre de la maille calculé [15,16].

Ces paramètres sont tirés de la loi de Bragg ($n\lambda = 2d.\sin\theta$) avec $a=2\times d$ et $c = 3c$ (c correspondant à la somme de l'épaisseur d'une couche de brucite et du domaine interlamellaire).

L'allure générale des spectres est typique des composés de type hydrotalcite. En effet, cette caractéristique est représentée par l'existence des pics intenses et symétriques aux faibles valeurs de 2θ et des pics moins intenses et généralement asymétriques aux valeurs angulaires plus élevées.

Le diffractogramme du Mg-Al-HDL montre que le premier pic situé à $2\theta \approx 11,20^\circ$ a été indexé comme étant (003) et correspond à $d_{003} \approx 7,62\text{\AA}$ selon la loi de Bragg. Cette réflexion de base correspond à l'espace interfeuille, elle permet de calculer le paramètre c de la maille.

La réflexion intense aux environs de $2\theta \approx 48^\circ$ a été indexée comme étant (110) et correspond à $d_{110} \approx 1,75\text{\AA}$. Cette réflexion est indépendante du mode d'empilement des couches constituant l'hydroxyde lamellaire. En effet, la distance inter-réticulaire de la raie (110) représente la moitié de la distance métal-métal dans le feuillet.

I.2. Résultats de Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) :

La spectroscopie infrarouge est une technique analytique permettant de déterminer la présence de divers groupes fonctionnels [4]. **Le figure 17** présente le spectre infrarouge de Mg-AL-HDL étudié. L'examen de ce spectre fait apparaître des bandes d'absorption présentées dans **le tableau 06** suivant :

Tableau 06 : Fréquences de vibration infrarouge des liaisons de Mg-Al-HDL.

	ν (cm ⁻¹) OH	ν (cm ⁻¹) CO ₃ ⁻²	ν (cm ⁻¹) M-O	ν (cm ⁻¹) O-M-O
Mg-Al-HDL	3452,92 1640,16	1386,57	612 477,29 377	360

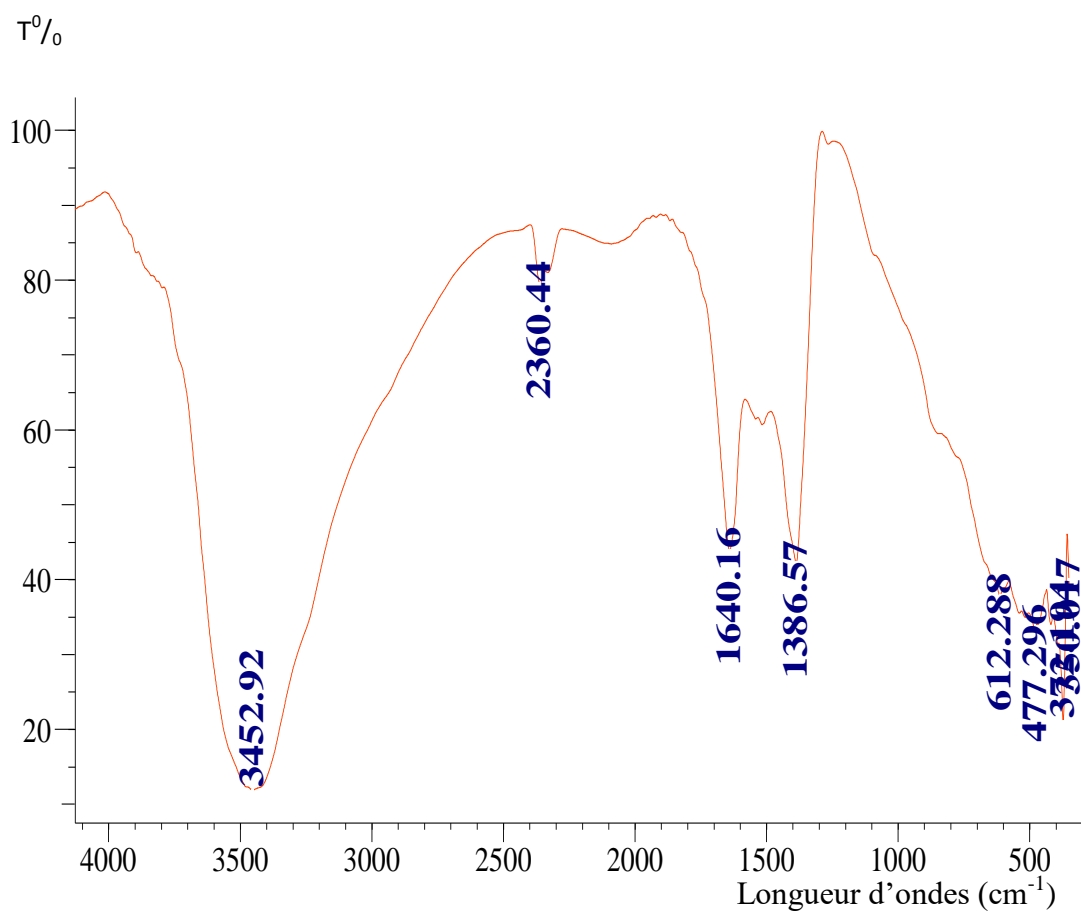


Figure 17 : Spectre infrarouge (FTIR) de Mg-Al-HDL préparé.

L'allure des spectres est similaire à celle des hydroxydes doubles lamellaires contenant des anions carbonates intercalés.

L'examen du spectre fait apparaître les bandes d'absorption suivantes :

- Une large bande aux environs de 3500 cm⁻¹ qui correspond à la vibration d'élongation des groupements hydroxydes lamellaires liés aux différents métaux [22].
- Une petite bande de vibration observée au voisinage de 1400 cm⁻¹ qui correspond à l'élongation des molécules d'eau liées aux anions carbonates [21].
- Une bande de vibration observée au voisinage de 1640 cm⁻¹ peut être attribuée à la déformation des molécules d'eau intercalées [21].
- Une bande de vibration observée au voisinage de 1380 cm⁻¹ qui correspond à l'élongation antisymétrique des carbonates interlamellaires (CO₃²⁻) [21].
- Les bandes de vibrations observées aux basses valeurs (en dessous de 1000 cm⁻¹) sont caractéristiques du mode de vibration M-O avec M : M²⁺ ou M³⁺ [36].

II. EVALUATION DE LA CAPACITE ANTIACIDE DE (MG-AL-HDL) :

A priori, les antiacides devraient agir comme une base vis à vis de l'acide avec formation d'eau et de sels. En réalité, deux mécanismes de neutralisation sont possibles:

- l'addition d'acide entraîne une variation concomitante du pH, correspondant à l'effet de neutralisation acide-base.
- l'addition d'acide n'entraîne pas de variation de pH dans certaines limites, il y'a pouvoir tampon, cet effet s'oppose à toute variation du pH du fait de la dilution ou de l'apport d'acide ou de base.

II.1 pH des solutions :

Nous avons mesuré le pH des solutions à l'aide d'un pH-mètre, les résultats obtenus sont les suivantes :

- Acide chlorhydrique pH= 0.98 (figure 18)



Figure 18: pH de solution d'HCl

- Solution de Mg-Al-HDL pH= 8.61 (figure19)



Figure 19 : pH de solution de Mg-Al-HDL préparé.

II.2 Pouvoir tampon :

Les résultats de l'activité antiacide (pouvoir tampon) de notre matrice Mg-Al- HDL présentée dans **le tableau07** suivant :

Tableau07 : pH final de neutralisation de HCl 0,1N par Mg-Al- HDL.

Temps (min)	0	10	20	30	60	120
pH	8.61	7.16	4.56	3.95	3.89	3.90

Nous pouvons en déduire que :

- ✓ Selon L. Coyne [39], Le pH de l'argile varie de 4,6 à 10, 2, notre argile synthétique a un pH=8.61 donc c'est une matrice basique comme celle des antiacides.
- ✓ L'addition d'acide chlorhydrique 0,1M pendant une demi-heure entraine une variation simultanée du pH allant de 7,16 jusqu'à 3,95 qui correspondent à l'effet neutralisant de la matrice Mg-Al-HDL.
- ✓ Malgré l'addition d'acide chlorhydrique pendant une heure et demi, le pH ne varie pas il atteint une valeur maximale de 3,90, donc nous dire que notre matrice HDL "Mg-Al-HDL" présente un pouvoir tampon.

II.3 Pouvoir neutralisant :

Nous utilisons la méthode décrite par la pharmacopée 8^{ème} édition pour évaluer le pouvoir neutralisant de phosphate d'aluminium hydraté (PHOSPHALUGEL). Nous obtenons un pH=6,21.

III DISCUSSION :

L'efficacité des antiacides est comparée selon leur capacité à neutraliser l'acidité appelée capacité antiacide [8]. Comme étude comparatif, les valeurs du pouvoir neutralisant et du pouvoir tampon des médicaments antiacides sont représentées sur **le tableau 08** suivant :

Tableau 08 : Activité antiacide des topiques gastriques

Spécialités	Composition	Forme galénique	Mécanisme	
			Neutralisation (jusqu'à pH)	Pouvoir tampon (pH)
Gelox	Hydroxyde d'Al Hydroxyde de Mg Montmorillonite beidellitique	suspension	3,5	3,5-3,2
Maalox	Hydroxyde d'Al Hydroxyde de Mg	comprimés	2	1,8
Phosphalugel	Phosphate d'Al	gel	2	
Riopan	Magaldrate	comprimé	3	3-1,5
Smecta	Smectite intergrade de nature beidellitique (silicate d'Al et de Mg);gel d'hydroxyde d'Al et de Carbonate de carbonate de Mg codesséchés (pansement antiacide)	poudre	1,5	1,5-1,0
Mg-Al-HDL	Hydroxyde d'aluminium et de magnésium	Poudre	3,95	3,90

Nous constatons que l'argile synthétique Mg-Al-HDL a un grand pouvoir tampon (3,90) par rapport à l'argile cationique naturelle (SMECTA) et un très grand pouvoir neutralisant par rapport le phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL).

Ce résultat montre qu'il y a eu un phénomène d'adsorption puisque les argiles sont avides de protons H^+ , et adsorbent l'acide chlorhydrique in vitro [44].

Les propriétés structurales des hydroxydes doubles lamellaires permettent d'intercaler les protons H^+ entre les feuillets ou bien ces protons H^+ sont fixés à la surface de HDL. Cette fixation peut être ionique, électrostatique ou encore relative aux tensions superficielles.

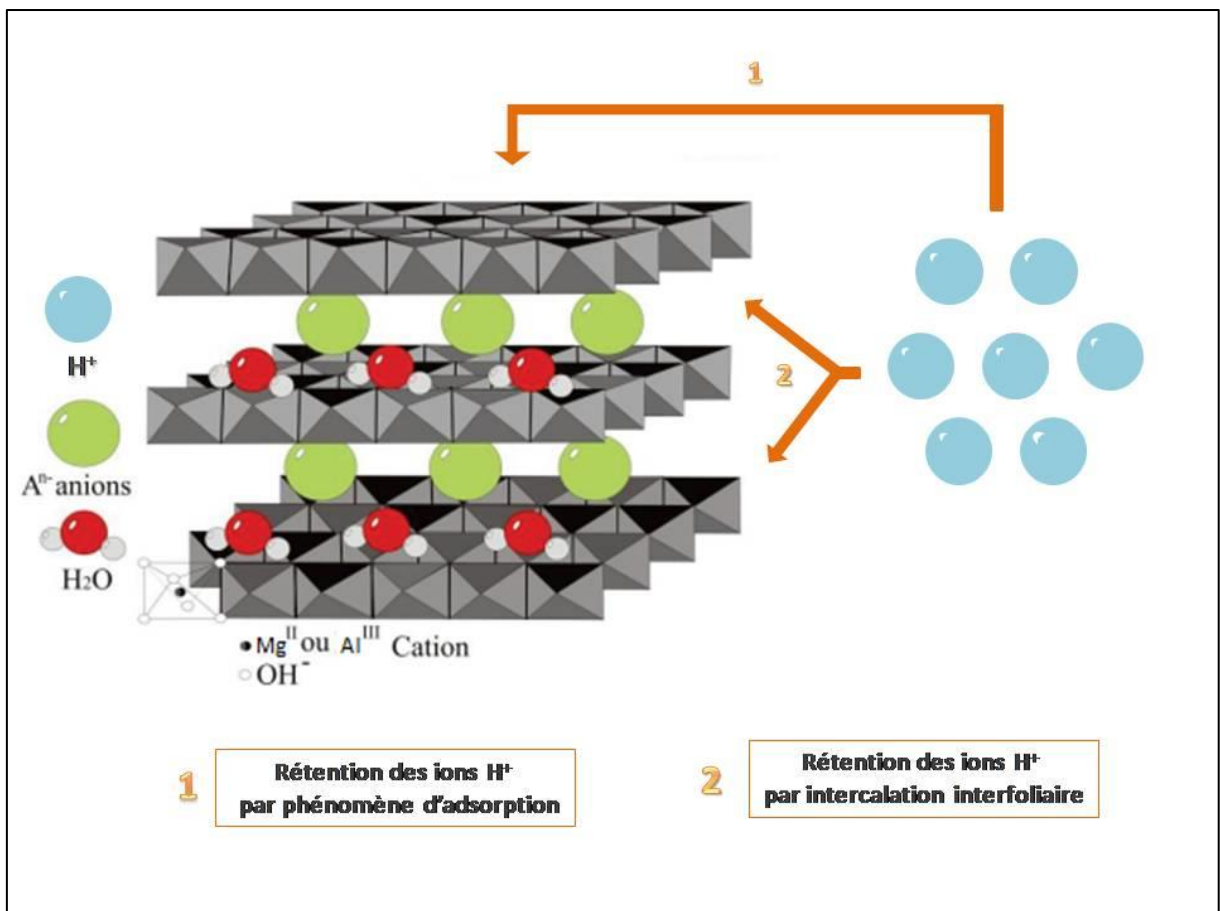


Figure 20 : les différents cas de rétention des ions H^+ par l'HDL.

Deux types d'adsorptions sont identifiés. Le premier est physique appelé physisorption, les liens électrostatiques entre les feuillets et les anions interfoliaires étant très faibles (liaisons de

Van der Waals), ils permettent la fixation de molécules externes.

Le second type d'adsorption est chimique appelé chimisorption, qui relève des liaisons ioniques, est la majeure partie du pouvoir adsorbant.

Les argiles étant chargées négativement à l'intérieur et positivement en surface. Les atomes de magnésium (Mg) et aluminium (Al), à l'intérieur de la structure, sont positifs. Les ions oxygène (O) et hydroxyles (OH) aux sommets de la structure sont négatifs. Ces ions négatifs à la surface du feuillet sont fixés à des atomes des protons (H^+), chargés positivement.

Ces résultats obtenu donne aux hydroxydes doubles lamellaires une grande importance dans le domaine thérapeutique comme antiacide d'action locale. [1,8]

Notre présente étude a pour objectif principal d'explorer l'application pratique potentielle des argiles synthétiques en tant que médicament antiacide et pansement gastrique.

En profitant de leur facilité de synthèse, de leur diversité structurale et de leur stabilité, une matrice minérale à base de HDL de type Mg-Al est représentée dans ce travail de thèse.

La synthèse de Mg-Al-HDL dont le rapport molaire est (Mg/Al=2) a été réalisée par la méthode de co-précipitation d'une solution de sels de Mg^{2+} et d' Al^{3+} et une solution basique de NaOH et Na_2CO_3 .

Notre matrice a été caractérisée par deux techniques l'IRTF et la DRX

D'après les spectres IRTF nous observons que l'allure générale montre des bandes caractéristiques similaires à celles décrites dans la littérature.

Par diffraction des rayons X, nous avons montré que la synthèse a été bien menée du fait que toutes les raies caractérisant les HDLs sont observées. Le diffractogramme de la phase (Mg-Al-HDL) montre les spectres caractéristiques de l'hydrotalcite, ses pics aigus et symétriques montrent la formation des HDL bien cristallisées.

L'étude de l'activité antiacide a montré des capacités intéressantes de Mg-Al-HDL pour la rétention des ions H^+ .

Grâce aux propriétés d'échange anionique des HDLs, nous avons pu estimer leur capacité antiacide. Les phases obtenues pour les systèmes hydrotalcites donne des bons résultats

Pour notre échantillon étudié, nous confirmons que l'argile synthétique Mg-Al-HDL a un grand pouvoir tampon et un très grand pouvoir neutralisant, donc des capacités antiacides considérables.

En perspective, nous souhaiterons explorer l'efficacité des HDLs tels que: la cinétique d'adsorption, les effets positifs et bénéfiques des minéraux, la toxicité, et s'enrichie avec des études pharmacologiques, galéniques, et économiques.

Ces études seraient souhaitables afin de valider cette indication des HDLs pour pourraient avoir lieu dans les marchés commerciaux futurs.

.

OUVRAGES

- [1]. Adrienne, L'argile, médecine ancestrale de la tradition aux preuves scientifiques, éditions Amirys SPRL, dépôt légal, (2003).
- [2]. Begman, F. et al. Adsorption of bile acids and lysolecithins by antacids. Scand. J. Gastroenterol, (1981).
- [3]. Chemistry in Ocelli, M.L., Robson, H.E., Synthesis of Microporous Materials.
- [4]. Curtis, Sutter, Walker et Hoffman, éditions de Boeck, pharmacologie intégrée de Boeck. (2001).
- [5]. Forano, C., Costantino, U., Prévot, V., Taviot-Gueho, C. F., Lagaly, G. (Eds.), Handbook of Clay Science, 2nd edition. Part A, vol. 5. Elsevier, Amsterdam. (2013).
- [6]. Fordtran, J.S. et al. In vivo and in vitro evaluation of liquid antacid. New England J. of Medicine, (1972).
- [7]. Grossmann, M. The use of antacid in the treatment of peptic ulcer. Scand. J. Gastroenterol., 15, suppl 1.
- [8]. Guyton A.C., Traité de physiologie médicale, (11^{ème} partie : l'appareil digestif, 64 fonctions sécrétoires du tube digestif ; sécrétion gastrique, physiopathologie des troubles gastro-intestinaux) Paris, (1989).
- [9]. Kokot Z., Pharmazie, (1988)
- [10]. Lechat P. Pharmacologie Médicale, Masson, (1966).
- [11]. Pharmacopée européenne 8^{ème} édition.
- [12]. Schorderet M. et al, Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, (1989).

[13]. Sherwood. L, Physiologie humaine, De Boeck Université, Paris, 1^{ère} édition, (2000).

[14] Talbert.M et al, guide de pharmaco clinique, (2009).

[15]. Vatiez .j. et al, Médicaments antiacides : étude critique de l'appréciation in vitro de la fixation des ions H⁺ et de leur classification. Gastroenterol.Clin.Biol, (1983).

[16]. Vatiez J., Vallot T. Pharmacologie, Michel Schorderet et al, Masson, (1967).

ARTICLES

[17]. A.K., Kushwaha, Neha Gupta, M.C., "Chattopadhyaya Removal of cationic methylene blue and malachite green dyes from aqueous solution by waste materials of *Daucus carota* ",Journal of Saudi Chemical Society. (2011).

[18].Adachi-Pagano, M.Forano, C.Besse, Chemical Communications, (2000).

[19]. Alexis, F., Pridgen, E.M., Langer, R., Farokhzad, O.C., . Nanoparticle technologies for cancer therapy. (2010).

[20]. Allen, T.M., Cullis, P.R., . Drug delivery systems: entering the mainstream. Science 303, (2004).

[21]. Artemisiaannua. Fiche technique de culture. Service Chrétien d'Animation Rurale-Suisse.

[22]. C.S. Swamy, S. Kannan and S. Velu, in Main Group Elements and Their Compounds, Narosa Publishing House, New Delhi, (1996) .

[23]. Cours de Pharmacologie, Association des enseignants de Pharmacologie.

[24]. DansOcelli ML, Robson HE, Synthesis of microporous materials. Van Nostrand Reinhold, New-York. (1998).

[25]. De Roy, A, Forano, C., El Malki, K., Besse, J.P., Anionic Clays: Trends in Pillaring chemistry. (1992).

- [26]. De Roy, A., Forano, C., Besse, J.P., Layered Double Hydroxides: Synthesis and Post-Synthesis Modification in Rives, V., Layered Double Hydroxides: Present and future (Ed.). Nova. Sci. Pub. Inc., New York. (2001).
- [27]. De Roy, A., Mol. CrystLiq. Cryst., (1998).
- [28]. De, M., Ghosh, P.S., Rotello, V.M., Applications of nanoparticles in biology.(2008) .
- [29]. ElToni, L. M., Yin S and Sato T, J. Solid State Chem. (2004).
- [30]. Hibino, T, Chemistry of materials, (2004).
- [31]. J. M. Fernandez, M.A. Ulibarri, F. M. Labajos, V. Rives, J. Mater. Chem, 8 (1998).
- [32]. J. P. Besse, Mat. Res. Bull., (1998).
- [33]. Kanazaki, E., in Wypych, F., Satyanarayana, K.G. (Eds.), Clay Surfaces: Fundamentals and Applications. Elsevier, Amsterdam (2004).
- [34]. Khan, A.I., Lei, L.X., Norquist, A.J., O'Hare, D., Intercalation and controlled release of pharmaceutically active compounds from a layered double hydroxide. Chem. Commun. (2001.).
- [35]. L. Coyne, Evidence found supporting mineral origins of life theory, NASA activities, Volume 15 à 16, (1984).
- [36]. Leroux, F. ; Adachi-Pagano, M.; Intissar, M.; Chauviere, S.; Forano, C.; Besse, J.-P., Materials Chemistry.
- [37]. Li, L.; Ma, R.; Iyi, N.; Ebina, Y.; Takada, K.; Sasaki, T., Chemical Communications, (2006).
- [38]. M. Khaldi, M. Badreddine, A. Legrouri, M. Chaouch, A. Barroug, A. De Roy and Martin G. J. Chem. Educ. (1988).
- [39]. Nail S., White J.L. & Hem S.L. J.Pharm. Sci. New York, Van Nostrand Reinhold 2, cap.7, (1976).

[40]. Oh, M.-J., Biswick, T.T., Choy, J.-H., Layered nanomaterials for green materials. J. Mater. Chem. (2009).

[41]. Popovici I, Gafitanu E., Matei I., Voitcu M., Mihaescu A. &Tasca M, Rev. Chim. (Bucharest) 38, 834. Morlais: Cinétique chimique, Vuibert. . (1987).

[42]. Riaz, U., Ashraf, S.M., Double layered hydroxides as potential anti-cancer drug delivery agents. Mini Rev. Med. Chem, (2013).

[43]. Trikeriotis, M., Ghanotakis, D.F., Intercalation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. Int. J. Pharm. (2007).

THESES ET MEMOIRES :

[44]. Allègre.J , les silicates d'alumine (argiles) en thérapeutique thèse doctorat en Médecine (2012).

[45]. Amamra.S, Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèce active s dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules, Université Ferhat Abbas, Sétif. (2009).

[46]. Boudoukhana.H, impacts des margines sur les eaux de oued bouchtata (Wilaya de Skikda).

[47]. Bouhamed .M, O. Dia, Etude de l'élimination du colorant Rouge Congo par adsorption sur des matériaux argileux naturels, université d'el oued, (2012).

[48]. Boukhalfa.N , Synthèses et caractérisations des hydroxydes doubles lamellaires à différents rapports molaires et de montmorillonite organophile: Elimination du diclofénac. UFAS, (2014).

[49]. Debbah.k , « la réaction de conversion du gaz à l'eau sur des matériaux poreux »

[50]. Djebbi M.A, Les Hydroxydes Doubles Lamellaires au cœur de la biotechnologie: évaluation des applications médicales et environnementales, Université Claude Bernard.(2017).

[51]. Drici.N, Hydroxydes doubles lamellaires, synthèse, caractérisation, et propriétés université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf. (2014).

[52]. Fentui .M, Belhadj Tahar. A, étude des interactions colorant-tensioactif : application a la de pollution, Master, université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, (2014).

- [53]. **Gregoire.B , Relation Composition-Structure des Hydroxydes Doubles Lamellaires** :Effets de la charge du feuillet et de la nature de l'anion interfoliaire , **université de lorraine**, Docteur de l'Université de Lorraine , (2012).
- [54]. Hernot .F, l'argile, son utilisation a l'officine, thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie, (2016).
- [55]. Kahia .K, les maladies du système digestif haut :physiopathologie, diagnostic et place des ipp dans la prise en charge thérapeutique diplome d'état de docteur en pharmacie (2015).
- [56]. Khnifi .A. Elaboration de matériaux à base d'argiles, caractérisation et application et élimination des polluants organiques. Université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, (2010).
- [57].Mostarih. R, Elaboration de phases hydroxydes doubles lamellaires intercalant des anions sulfates: étude de leur évolution structurale, thermique et hygrométrique université Blaise Pascal. (2006).
- [58]. TIAR. C, Etude de l'élimination du 2, 4,5-trichlorophénol sur les hydroxydes doubles lamellaires organophiles , Université Ferhat Abbas, Sétif, (2010).
- [59]. Vaysse. C, Caractérisation structurale d'hydroxydes double lamellaire contenant des anions oxométallantes ou acrylate intercalés. Université Bourdeaux I. (2001).
- [60]. Vincent.E, Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingenierie ,application à la construction d'un biomatériau .Thèse de doctorat en Pharmacie, (2010) .
- [61] **Z. Hassi, S. Lechelah , Synthèse des hydrotalcites et leurs applications dans le traitement** des eaux , Master , Université d'El Oued , (2014).

Résumé:

Une grande attention a été portée sur les argiles depuis les premiers jours de la civilisation en raison de leur abondance dans la nature et de leurs potentiels infinis; De nos jours l'utilisation de ces dernières connaît un grand essor dans tous les domaines industriels.

Les HDL sont une classe d'argiles anioniques synthétiques; La structure, la morphologie, la variabilité chimique, et l'ensemble des propriétés physicochimique explique l'intérêt porté aux HDL dans des applications très diverses; dans l'industrie chimique, dans des procédés de remédiation environnementale, ainsi que dans les applications pharmaceutiques.

Notre travail a pour objectif principal l'étude de l'activité anti-acide des argiles synthétiques de type hydroxydes doubles lamellaire. Nous avons préparé une phase de type Mg-Al-HDL, cette argile préparée à été caractérisé par différentes techniques (DRX, IRTF). Des titrages à suivi pH-métrique ont été réalisées pour estimer la capacité anti-acide de cette argile et les résultats expérimentaux obtenus montrent que les hydroxydes double lamellaire présentent une activité anti-acide considérable.

Mots clés:

Hydroxyde double lamellaire, argile synthétique, anti-acide, pouvoir tampon, pouvoir neutralisant

Abstract:

Great attention has been paid to clays since the early days of civilization because of their abundance in nature and their infinite potentials; nowadays, the use of this latter is gaining momentum in all industrial fields.

Layered Double Hydroxide -LDH- is a class of synthetic anionic clays; structure, morphology, chemical variability, and set of properties physicochemical explains the interest of LDH in a wide variety of applications; in the chemical industry, in environmental remediation processes, and in pharmaceutical applications.

Our main objective is to study the antacid activity of synthetic clays of the double lamellar hydroxide type. We have prepared an Mg-Al-HDL type phase; this prepared clay has been characterized by different techniques (DRX, IRTF). Follow-up titrations of pH were carried out to estimate the antacid capacity of this clay. The experimental results obtained show that the layered double hydroxide exhibit considerable anti-acid activity.

Keywords: Layered Double Hydroxide, synthetic clay, anti-acid, buffering capacity, neutralizing capacity

AISSAT Bouchera

Adresse email:

aissatbouchra@gmail.com

GRINOUE Fatima Zohra

Adresse email:

Grinoufatimazohra44@gmail.com

RESUME:

Une grande attention a été portée sur les argiles depuis les premiers jours de la civilisation en raison de leur abondance dans la nature et de leurs potentiels infinis; De nos jours l'utilisation de ces dernières connaît un grand essor dans tous les domaines industriels.

Les HDL sont une classe d'argiles anioniques synthétiques; La structure, la morphologie, la variabilité chimique, et l'ensemble des propriétés physicochimique explique l'intérêt porté aux HDL dans des applications très diverses; dans l'industrie chimique, dans des procédés de remédiation environnementale, ainsi que dans les applications pharmaceutiques.

Notre travail a pour objectif principal l'étude de l'activité anti-acide des argiles synthétiques de type hydroxydes doubles lamellaire. Nous avons préparé une phase de type Mg-Al-HDL, cette argile préparée à été caractérisé par différentes techniques (DRX, IRTF). Des titrages à suivi pH-métrique ont été réalisées pour estimer la capacité anti-acide de cette argile et les résultats expérimentaux obtenus montrent que les hydroxydes double lamellaire présentent une activité anti-acide considérable.

Mots clés: Hydroxyde double lamellaire, argile synthétique, Mg-Al-HDL, anti-acide, pouvoir tampon, pouvoir neutralisant.

ABSTRACT:

Great attention has been paid to clays since the early days of civilization because of their abundance in nature and their infinite potentials; nowadays, the use of this latter is gaining momentum in all industrial fields.

Layered Double Hydroxide -LDH- is a class of synthetic anionic clays; structure, morphology, chemical variability, and set of properties physicochemical explains the interest of LDH in a wide variety of applications; in the chemical industry, in environmental remediation processes, and in pharmaceutical applications.

Our main objective is to study the antacid activity of synthetic clays of the double lamellar hydroxide type. We have prepared an Mg-Al-HDL type phase; this prepared clay has been characterized by different techniques (DRX, IRTF). Follow-up titrations of pH were carried out to estimate the antacid capacity of this clay. The experimental results obtained show that the layered double hydroxide exhibit considerable anti-acid activity.

Keywords: Layered Double Hydroxide, synthetic clay, Mg-Al-LDH, anti-acid, buffering capacity, neutralizing capacity.