

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# **Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE**

Intitulé du mémoire

**Formulation d'une suspension buvable à base d'HDL**

Présenté par :

Bellabas khadidja

Moussaoui Hiba

Encadré par :

Mme Chemat.Z

Mme Boutemak .Kh

Année universitaire 2017/2018

## *Dédicaces*

*À peine je viens de terminer la rédaction du mémoire de fin de cycle de master, je voudrais très vite le dédier avec une immense joie, un grand honneur et un cœur chaleureux :*

- ❖ A mes chers parents et ma petite sœur pour leurs soutiens et leurs patiences*
- ❖ A mes meilleurs amis touna ,bahoo samou « ELJAMILA » et mimiw qui mont guidé durant mes moments les plus pénible de ce long chemin*
- ❖ A mes chères sœurs et cousines Manou et Houda qui ont été a mes cotés et m'ont soutenu toujours*
- ❖ A Sarah et khedawedja leurs tendres encouragement les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour a votre égard*
- ❖ A tous ceux qui, m'ont donné la force de continuer même par un mot,*
- ❖ A tous ceux qui contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

***Moussaoui Hiba***

# *Chapitre 1*

**RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR L'ACIDITE GASTRIQUE**

# *Chapitre 2*

**HYDROXYDE DOUBLE LAMELLAIRE (HDL)**

# ***Chapitre 3***

**MATERIELS ET METHODES**

# ***Chapitre 4***

RESULTATS ET DISCUSSIONS

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو صياغة تعليق صيدلي مع تأثير مضاد للحموضة على أساس الطين الاصطناعي الأنوني "هيدروكسيد صفائحي مزدوج" (Mg-Al-HDL)

يتم إجراء تخليق Mg-Al-HDL بطريقة التهجين المشترك ثم توصيف المادة بواسطة XRD و FTIR. تمت صياغة Mg-Al-HDL على شكل تعليق بعد التوصيف الفيزيائي الكيميائي لـ "HDL اختبار الذوبان ، توصيف الحبيبي لـ "HDL مقارنة مع الاختبارات المرجعية (MAALOX) للمنتج المرجعي تم إجراء الاستقرار والتحكم في التجانس وقياس الكثافة والتوصيف الريولوجي لإثبات استقرار التعليق وإلقاء الضوء على المعلمات المميزة التي تمثل سلوك التعليق.

لقد أظهر لنا التوصيف الانسيابي جودة التعديل الذي تعطيه قيمة معامل الارتباط R.

كلمات مفتاحية تشكيل مضاد الحموضة هيدروكسيد متعدد الصفائح

## Résumé

L'objectif de ce présent travail est de procéder à une formulation d'une suspension pharmaceutique à effet antiacide à base d'une argile anionique synthétique « l'hydroxyde double lamellaires (Mg-Al-HDL)».

La synthèse du Mg-Al-HDL est procédé par la méthode de co précipitation ensuite nous avons effectué la caractérisation du matériau par DRX et IRTF.

La formulaion de Mg-Al-HDL sous forme d'une suspension a été faite après la caractérisation physico-chimique de l'HDL «test de solubilité, caractérisation granulométrique de l'HDL » par rapport au produit de référence (MAALOX) des tests de stabilité, contrôle de l'homogénéité, mesure de densité et une caractérisation rhéologique ont été faite pour prouver la stabilité de la suspension et ressortir les paramètres caractéristiques représentatifs du comportement de la suspension.

La caractérisation rhéologique nous a montré la qualité de l'ajustement qui est donnée par la valeur du coefficient de corrélation R.

Mots clés : Formulation, Anti-acide, HDL,

## Abstract

The objective of this work is to formulate a pharmaceutical suspension with antacid effect based on a synthetic anionic clay "double lamellar hydroxide (Mg-Al-HDL)".

The synthesis of Mg-Al-HDL is carried out by the co-precipitation method and then the characterization of the material by XRD and FTIR.

The formulation of Mg-Al-HDL in the form of a suspension was made after the physico-chemical characterization of the HDL "solubility test, granulometric characterization of HDL" compared to the reference product (MAALOX) tests stability, homogeneity control, density measurement and rheological characterization were made to prove the stability of the suspension and highlight the characteristic parameters representative of the behavior of the suspension.

The rheological characterization has shown us the quality of the adjustment which is given by the value of the correlation coefficient R.

Keywords: Formulation, Anti-acid, HDL,



## **Remerciements**

*Au terme de ce modeste travail, je remercie, en premier lieu, Dieu de m'avoir donné la force et le courage de le mener à terme.*

*Nos remerciements particuliers à ma promotrice Dr Z. CHEMAT qui a Accepté d'encadrer ce projet.*

*Nous sommes tout particulièrement reconnaissantes envers notre Co-promotrice Dr BOUTEMAK qui nous a soutenues tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire de recherche Dr (Belhadji.l) et (izroug.k) et (elhachemi.m) et (Mahmoudi.s)*

*Je tiens à remercier chaleureusement tous ce qui ont contribué de prêt ou de loin à la réalisation de ce mémoire de fin d'études qui fut difficile mais très bénéfique à tout point de vue.*

*Enfin nous ne finissons pas sans l'extrémité gratitude et le remerciement les plus sincères À nos parents, qui nous ont soutenus durant toute la période de nos études.*

## **Dédicaces**

### **À MES CHERS PARENTS.....**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours...*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

### **À celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce travail : mon mari mahdi Bakouche**

*Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.*

### **A ma chère et adorable sœur..... Leila**

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profond Tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de Succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et te garde.*

*Je te souhaite bonne chance dans ta grossesse et je te souhaite le plus beau bébé du monde.*

### **A ma grand-mère maternelle fatma khelifi**

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et bcp de santé et de bonheur dans les deux vies.*

### **A ma chère belle-mère kheira bentouil et mon beau-père boudjemaa bakouche**

*Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

**Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, Zineb, youssra , khadidja, hiba, Rafik.**

**Bellabas khadidja**

## Sommaire

Introduction générale .....	1
Chapitre1.....	3
1.1.INRODUCTION.....	3
1.2.HYPERSECRETION GASTRIQUE.....	3
1.3.TRAITEMENT D’HYPERSECRETION GASTRIQUE.....	3
1.3.1.Les anti acides .....	4
1.3.2.Anti sécrétoires gastriques .....	5
1.3.3.Les prostaglandines.....	5
1.4.LES PANSEMENTS GASTRIQUES .....	5
Chapitre2.....	6
2.1.INTRODUCTION .....	6
2.2.HISTORIQUE .....	6
2.3.STRUCTURE DES HYDROXIDES DOUBLE LAMELLAIRE.....	7
2.4.PROPRIETE DES HDLS .....	9
2.4.1.Capacité d’échange anionique (CEA).....	9
2.4.2.Porosité et surface spécifique .....	9
2.4.3.La délamination .....	9
2.5.METHODES DE SYNTHESSES DES HDLS.....	10
2.5.1.Co précipitation directe.....	10
2.6.QUELQUES APPLICATIONS DES HDLS .....	10
2.6.1.Précurseurs en catalyse .....	10
2.6.2.Applications environnementales.....	11
2.6.3.Applications médicales .....	11
2.7.TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS DES HDL.....	13
2.7.1.Diffraction des rayons X .....	13
2.7.2.Spectroscopie infrarouge (IRTF).....	13
2.7.3.Microscopie électrique à balayage (MEB) .....	13
2.7.4.Point de charge nulle (PZC) .....	14
2.7.5.Analyse granulométrique .....	14
Chapitre3.....	15
3.1.INTRODUCTION .....	15
3.2.MATEREILS .....	15

3.2.1 Réactifs .....	15
3.2.2. Verreries.....	16
3.2.3.	
Appareillages.....	17
3.2.4. Autres .....	17
3.3.METHODES.....	17
3.4.CARACTERISATION DU Mg-Al-HDL .....	19
3.4.1.Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (IRTF) .....	19
3.4.2.Diffraction de rayons X (DRX) : .....	19
3.4.3.Analyse granulométrique : .....	19
3.4.4.Point de charge nulle (PZC) : .....	19
3.5.ÉTUDE DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE : .....	21
3.5.1.Capacité antiacide : .....	21
3.6.FORMULATION : .....	22
3.6.1. Caractérisation physico-chimique de l'HDL.....	22
3.6.1.1. Teste de solubilité.....	22
3.6.1.2. Caractérisation granulométrique de l'HDL.....	22
3.6.2. Préparation de la suspension buvable.....	22
3.6.2.1.Méthode.....	22
3.6.2.2.Matériel .....	23
3.6.3.Description des produits de référence.....	24
3.6.4.Caractérisation de la suspension et des produits de référence : .....	25
3.6.4.1. Contrôle de pH.....	25
3.6.4.2. Mesure de la densité.....	25
3.6.4.3 Etude de stabilité.....	26
3.6.5. Caractérisation rhéologique .....	26
Chapitre4.....	27
4.1.INTRODUCTION : .....	27
4.2.CARACTERISATION DU Mg-Al-HDL.....	27
4.2.1.Diffraction des rayons X.....	27

4.2.2.spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR) .....	28
4.2.3.point de charge nulle PH pzc .....	30
4.2.4.Analyse granulométrique .....	32
4.3.ÉTUDE DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE : .....	34
4.3.1.Activité antiacide et pouvoir tampon : .....	34
4.4.CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE L'HDL .....	36
4.4.1.Teste de solubilité .....	36
4.4.2. Caractérisation granulométrique de l'HDL .....	35
4.5. CARACTERISATION DE LA SUSPENSION PREPAREE ET LE PRODUIT DE REFERENCE .....	36
4.5.1.Caractérisation physico-chimique : .....	36
4.5.1.1 mesures de pH et de la densité .....	36
4.5.1.2 Test de la stabilité .....	37
4.5.2.CARACTERISATION RHEOLOGIQUE: .....	37
4.5.2.1. Test d'écoulement et modélisation de la suspension préparée .....	37
4.5.2.2: Test de viscoélasticité de la suspension formée .....	39
Conclusion générale : .....	40
ANNEXE : .....	41
BIBLIOGRAPHIE : .....	42

### **Liste des figures :**

Figure 2.1: Représentation de la structure de l'hydroxyde double lamellaire. ....	8
Figure 2.2: Transfère de l'ADN jusqu'à la cellule par les HDLs. ....	12
Figure 3.1: Etapes de préparation des HDL par la méthode de Co-précipitation. ....	18
Figure 4.1: Diffractogramme d'un de l'échantillon Mg-Al-HDL non calciné. ....	28
Figure 4.2: spectre IR de l'échantillon Mg-Al-HDL non calciné. ....	29
Figure 4.3: Courbe montrant l'évolution de pH <sub>f</sub> -pH <sub>i</sub> en fonction du pH <sub>i</sub> pour Mg-AHDLs. .....	30
Figure 4.4: Courbe montrant l'évolution de pH <sub>f</sub> en fonction du pH <sub>i</sub> pour Mg-Al-HDLs...	31
Figure 4.5: Courbe montrant la distribution des tailles de Mg-Al-HDLs. ....	33
Figure 4.6: Distribution granulométrique de Mg-Al-HDL obtenue par tamisage .....	37
Figure 4.7: Courbe d'écoulement de la suspension préparée .....	37
Figure 4.8: Comportement viscoélastique de la suspension formée .....	39

### **Liste des tableaux :**

Tableau 1.1:Principaux antiacides cationiques..	4
Tableau 2.1:Réactifs de synthèse et de purification des HDLs.	16
Tableau 3.1:Réactifs de la formulation d'une suspension buvable. ..	24
<b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Tableau 3.2:Description du produit de référence Maalox ®	25
Tableau 4.1:principaux bandes d'un HDL dans le spectre IR.	29
Tableau 4.2:Résultats de l'analyse granulométrique.	32
Tableau 4.3: étude de l'activité antiacide de l'HDL	34
Tableau 4.4: Résultats de test de solubilité du l'HDL	35
Tableau 4.5:propriété physico-chimique de référence et de la suspension	36
Tableau 4.6:Paramètres rhéologiques de modèle de carreau de suspension	38

### ***LISTE DES ABREVIATIONS:***

HDL : Hydroxyde double lamellaire.

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

PG : Prostaglandines.

RGO : Reflux gastro œsophagienne.

CEA : Capacité d'échange anionique.

IRTF : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

MEB Microscopie électronique à balayage.

DRX : Diffraction des rayons X

Pzc : Point de charge nulle

KBr : Bromure de potassium.

ADN : Acide désoxyribonucléique.



ATP : Adénosine triphosphate.

pH : Potentiel Hydrogène.

## Introduction générale

La maladie ulcéreuse gastrique est une affection universelle, sa prévalence est estimée à 10% de la population adulte dans le monde [1], l'ulcère gastrique survient par des lésions au niveau de la muqueuse [2].

De nos jours, les personnes souffrant régulièrement de l'ulcère peuvent obtenir un traitement simple et efficace pour soulager leurs symptômes, en utilisant les antiacides, qui sont offerts en vente libre et sont habituellement suffisants pour le traitement conjointement à certains conseils de prévention. Dans cette gamme apparaît les suspensions composées de sel d'Aluminium et de Magnésium qui diminuent les symptômes en neutralisant en partie l'acidité gastrique.

Les antiacides sont des médicaments qui réduisent la quantité d'ions  $H^+$  libre dans le liquide gastrique sans interférer directement avec les processus sécrétoires gastriques [3].

Les antiacides sont alors largement développés et atteignent un grand degré de popularité en 1952, quand Pickering déclare que la neutralisation du contenu gastrique soulage la douleur ulcéreuse, soulignant l'effet symptomatique des antiacides [3].

Dans ce même objectif, nous avons pensé à appliquer les hydroxydes doubles lamellaires dans le domaine médicales en particulier leurs usages en tant qu'antiacide doué d'un pouvoir neutralisant.

Ces hydroxydes doubles lamellaires nommés HDLs sont des argiles anioniques du groupe hydrotalcite. Ils sont représentés généralement par la formule  $[M^{II}_{1-y} L^{III}_y (OH)_2]_y^+ [X^{n-}]_y/n \cdot zH_2O$ . Ils sont facilement produits en grandes quantités avec des réactifs accessibles [4,5]. Les HDLs ont une capacité à piéger les anions en raison de la flexibilité de l'espace interfeuille par un mécanisme d'échange anionique. 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, adsorbants, etc. [6].

Ce manuscrit est reparti en quatre chapitres, dans le premier chapitre nous nous sommes intéressés à présenter des généralités sur la maladie ulcéreuse et les traitements des hypersécrétions gastrique.

Le deuxième chapitre est dédié aux généralités sur l'hydroxyde double lamellaire. Dans le troisième chapitre, nous avons résumé tous les matériels et méthodes qui ont été utilisés pour réaliser les différentes phases du travail expérimental, notamment la synthèse de l'hydroxyde double lamellaire et sa caractérisation ainsi que la formulation des suspensions et leurs analyses.

Le dernier chapitre de l'étude expérimentale a été consacré à la présentation de tous les résultats de cette étude et les interprétations et enfin nous terminerons par une conclusion générale de notre travail.

## **CHAPITRE 1**

### **RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR L'ACIDITE GASTRIQUE**

#### **1.1 INTRODUCTION**

La maladie ulcéreuse gastroduodénale est une pathologie fréquente qui expose à des douleurs à des complications parfois graves et à des risques élevés de récurrence après cicatrisation, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années et il offre ainsi au praticien un large choix de médicament antiulcéreux.

Nous proposons dans ce mémoire un matériau synthétique de type hydroxydes doubles lamellaires HDL sous forme de suspension buvable destinée au traitement antiulcéreux.

#### **1.2 HYPERSECRETION GASTRIQUE**

L'ulcère se définit par une perte de substance siégeant au niveau de la muqueuse gastrique ou duodénale. Il réalise une lésion de la paroi digestive, amputant plus ou moins profondément le plan musculaire et limitée au fond par une réaction inflammatoire [7].

La maladie ulcéreuse se caractérise par des poussées de douleurs post prandiales quotidiennes pendant plusieurs jours ou quelques semaines, et séparées par des intervalles de rémission se comptant par mois ou années [8].

#### **1.3 TRAITEMENT D'HYPERSECRETION GASTRIQUE**

Il existe deux grandes classes de médicaments ulcéreux :

- ✓ Ceux qui diminuent l'acidité : les antiacides et les anti-sécrétoires

- ✓ Ceux qui protègent la muqueuse : les mucoprotecteurs dans lequel on retrouve certains antiacides ainsi que les prostaglandines.

### 1.3.1 Les anti acides

Sont des médicaments qui réduisent la quantité d'ion  $H^+$  libres dans le liquide gastrique sans interférer directement avec les processus sécrétoires gastrique [3].

Leur préparation contient différents sels minéraux :

L'Aluminium qui exerce un effet tampon provoquant une réduction de la sécrétion de la pepsine et protège les glycoprotéines du mucus de l'érosion.

Le magnésium possède principalement une action de neutralisation du pH.

On distingue classiquement deux catégories chimiques d'antiacide selon que leur réactivité de la portion anionique (carbonate de calcium et carbonate de sodium) ou la portion cationique (sels d'aluminium et de magnésium) de la molécule [9].

Tableau1.1. Principaux antiacides cationiques.

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

### 1.3.2 Anti sécrétoires gastriques

Afin de réduire la sécrétion d'acide chlorhydrique, on peut agir soit sur les récepteurs (histaminique H2) qui minimisent l'acidité gastrique en agissant sur son origine. Ils inhibent la sécrétion d'HCl par les pompes à protons des cellules pariétales. Soit directement et spécifiquement sur l'effet terminal ou pompe à protons (IPP) qui entraînent un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition de la pompe à proton, avec une prise journalière [10].

### 1.3.3 Les prostaglandines

Deux grandes classes de produits composent les protecteurs de la muqueuse :

- Les prostaglandines (PG) utilisées pour ce type de pathologie sont les PG E2, elles agissent sur la cellule pariétale afin d'inhiber la sécrétion acide, mais sont également actrices de la défense et de la réparation de la muqueuse.
- Les substances induisant la libération de prostaglandines, il s'agit notamment des sels d'aluminium.

Une seule molécule est actuellement commercialisée : le misoprostol (Cytotec®)

[11].

### 1.3.4 LES PANSEMENTS GASTRIQUES

Les pansements gastriques sont utilisés dans le RGO grâce à leur pouvoir couvrant la muqueuse intestinale au contact du liquide gastrique ils forment un gel visqueux qui protège la muqueuse de l'acidité et limite le reflux.

## CHAPITRE 2

### HYDROXYDE DOUBLE LAMELLAIRE (HDL)

#### 2.1 INTRODUCTION

Les hydroxydes doubles lamellaires, également nommés argiles anioniques, sont des Matériaux peu abondants à l'état naturel, mais facilement synthétisables en laboratoire [12].

Ils sont l'objet de beaucoup d'études en raison de leurs propriétés d'échange anionique, leurs capacités d'adsorption, leur utilisation en catalyse hétérogène, ils sont aussi utilisés dans le domaine pharmaceutique [13-14].

Pour toutes ces propriétés, nous avons choisi les HDL comme principe actif dans la formulation d'une suspension buvable à effet antiacide.

Dans ce chapitre, nous dresserons un état de l'art des connaissances sur les hydroxydes doubles lamellaires pour justifier le travail que nous avons entrepris.

#### 2.2 HISTORIQUE

Le premier solide de la famille des HDL a été décrite pour la première fois en 1842 par le minéralogiste *Hochstetter* [15], il se présente dans la nature sous forme de poudre de couleur blanche nacré.

La première formule de l'hydrotalcite  $[Mg_6Al_2(OH)_{16}][CO_3 \cdot 4H_2O]$ , elle a été correctement déterminée pour la première fois en 1915 par *Manasse* professeur de minéralogie [16].

En revanche, ce n'est qu'à partir des années 1960 que la structure des HDL a été décrite par *Allmann*, en 1968, et *Taylor* en 1973 [17].

Les premiers travaux de synthèse ont été initiés en 1930 par *Treadwell* et *Bernasconi*, qui ont remarqué que la précipitation de  $Mg^{2+}$  en présence de  $Al(OH)_3$  s'effectuait à un pH inférieur à celui nécessaire pour précipiter  $Mg(OH)_2$ . [18].

En 1942, *Feitknecht* a synthétisé un grand nombre de composés à structure hydrotalcite, auxquels il donna le nom de «doppelschichtstrukturen» (structures à double feuille), [19] appelés par la suite hydroxydes doubles lamellaires (HDL), considérant l'empilement simple de feuillets de brucite  $Mg(OH)_2$  et de feuillets  $Al(OH)_3$  [20].

Cette structure simple fut démontrée à partir des années 60 par Allmann [21] et Taylor [22] au moyen de l'analyse des rayons X des monocristaux.

Ils conclurent que les deux cations ( $Mg^{2+}$ ) et ( $Al^{3+}$ ) étaient situés sur la même couche et montrèrent la présence d'ions carbonates et de l'eau dans le domaine inter lamellaire[20].

### **2.3 STRUCTURE DES HYDROXIDES DOUBLE LAMELLAIRE**

Les hydroxydes doubles lamellaires (notés HDLs); parfois appelés argiles anioniques, font partie d'une famille des phases lamellaires hydroxylées et hydratées naturelles ou synthétiques dont la structure est isomorphe à celle de l'hydrotalcite naturelle  $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$  [23].

La structure des HDL est de type brucite (M, L)  $(OH)_2$ ; les cations métalliques entourés de six atomes d'oxygène des groupes hydroxyles forment des octaèdres (M, L)  $(OH)_6$ .

La substitution partielle des cations trivalents L aux cations divalents M génère un excès de charges positives sur les feuillets.



Afin de compenser cet excès de charges, des anions accompagnés de molécules d'eau s'insèrent entre les feuillets et permettent l'électro neutralité de l'édifice [14-24].

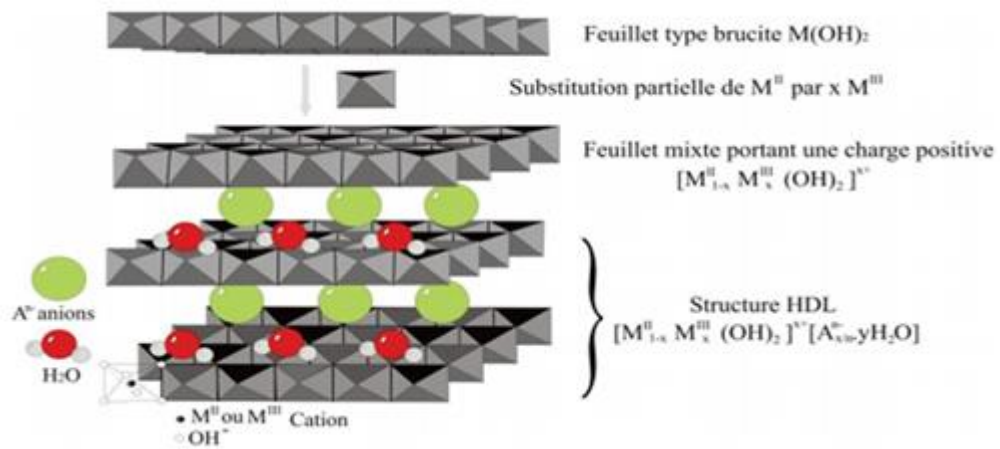


Figure 2.1: Représentation de la structure de l'hydroxyde double lamellaire.

Une grande diversité de composés Hydroxydes Doubles Lamellaires peut être synthétisée en faisant varier [25] :

- La composition chimique du feuillet,
- L'anion intercalé.

La composition chimique du feuillet correspond à la formule abrégée  $[MII_{1-y}LIII_y]$ , Il est alors possible de jouer sur la nature des cations métalliques.

De nombreux métaux divalents et trivalents peuvent former les feuillets de HDL. Les feuillets les plus souvent synthétisés sont à base de magnésium et d'aluminium, comme dans l'hydrotalcite naturelle, mais d'autres métaux peuvent être également utilisés [25] :

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

## 2.4 PROPRIETE DES HDL

Plusieurs propriétés caractérisent les HDL, parmi lesquelles on cite :

### 2.4.1 Capacité d'échange anionique (CEA)

En raison de leur structure particulière, les argiles anioniques ont une bonne capacité d'échange anionique [26], cette capacité est définie comme étant le nombre total de la quantité d'anions échangeable monovalents qu'il est possible de substituer aux anions compensateurs afin de compenser la charge électrique de 100 grammes d'argile, elle est plus grande que dans les argiles cationiques, et varie entre 2-5 mmole/g. [27].

### 2.4.2 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 m<sup>2</sup>/ g pour les(HDLs) non calcinés, alors qu'elles dépassent 200 m<sup>2</sup> /g pour les phases calcinées [27].

### 2.4.3 La délamination

La délamination est un processus unique des composés lamellaires, elle consiste à un gonflement infini des feuillets d'HDL, qui conduisant par la suite à la formation des solutions colloïdales stables [28].

Les réseaux inorganiques bidimensionnels des HDL, permettent l'intercalation et l'expansion dans domaines inter feuillets.

La délamination des HDL a été récemment mise en évidence en utilisant des HDL modifiés par des molécules de tensioactif (dodécylsulfate) dans du butanol , d'autres molécules organiques telles que les acides aminés sont aussi utilisées pour délaminer les HDLs [26], et différents solvant comme le formamide induisent également la délamination des HDLs [29-30].

A partir des solutions de feuillets d'HDL délaminiées, il est possible de reconstituer les phases HDL ou encore des hétéro-structures, dans l'eau tout en gardant les propriétés des feuilles intactes [31].

## **2.5 METHODES DE SYNTHÈSE DES HDL<sub>S</sub>**

Les différentes méthodes, principalement utilisées dans la synthèse des HDL sont : la précipitation, l'échange anionique et la reconstruction, mais la Coprécipitation reste la méthode la plus utilisée [32].

### **2.5.1 Coprécipitation directe**

C'est la méthode la plus utilisée pour préparer un HDL. Elle consiste à provoquer la précipitation simultanée des cations métalliques divalent et trivalent pour l'ajout d'une espèce basique à une solution de sels correspondants pris en proportions adéquates. Les meilleurs résultats sont généralement obtenus en ajoutant simultanément dans un réacteur contenant initialement de l'eau ; la solution acide des sels métalliques de la solution basique de façon à maintenir le pH à une valeur constante ; une addition lente des réactifs et généralement favorable à une bonne organisation de la phase préparée [33].

## **2.6 QUELQUES APPLICATIONS DES HDL<sub>S</sub>**

Les domaines d'applications des matériaux HDL sont extrêmement variés. Ces matériaux suscitent un intérêt grandissant du fait de leurs structures lamellaires et de la grande variété d'association entre cation et anions.

Ces applications se traduisent dans la littérature par de nombreux brevets relevant aussi bien du domaine industriel, médical qu'environnemental [34].

### **2.6.1 Précurseurs en catalyse**

L'application la plus importante des hydroxydes doubles lamellaires se situe dans le domaine de la catalyse, grâce à leurs propriétés importantes obtenues lors d'une calcination ménagée [35].

### 2.6.2 Applications environnementales

Les hydroxydes doubles lamellaires ont la capacité de piéger des espèces chargées négativement par adsorption en surface et/ou par échange anionique grâce à leur surface spécifique élevée et à la flexibilité de leur espace inter feuillet [36-37].

### 2.6.3 Applications médicales

#### ➤ HDL comme antiacide :

Dans le domaine médical, les matériaux HDLs sont utilisés pour leurs propriétés basiques et leur effet tampon dans le traitement des sécrétions d'hyperacidité gastrique, ils ont une action antipepsiniques, et ils peuvent ainsi agir contre les ulcères gastriques [38-39]. grâce à leurs propriétés acido-basiques, Par exemple l'hydrotalcite  $MgAlCO_3$  est utilisée comme agent-antiacide, en ramenant le pH gastrique à une valeur optimale de 3 à 6 après une administration par voie orale.

Les phases HDL sont utilisés pour maîtriser l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine dans l'estomac ; Ils se révèlent également efficace 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.

Des molécules actives (vitamines, médicaments) sensibles à l'environnement (lumière, oxygène) peuvent être intercalées et donc protégées dans une matrice HDL avant d'être insérées dans le corps. Ce confinement a été utilisé dans une phase  $[Mg_2AlCl]$  pour le stabiliser et permettre une diffusion contrôlée, du principe actif médicamenteux afin de limiter les effets secondaires [39].

#### ➤ HDLs comme hôtes pour biomolécules :

Les HDLs présentent également des propriétés adéquates comme 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 la chimie douce, cela permet le maintien de l'intégrité chimique et biologique de la biomolécule selon la figure 2.2 [40].

L'immobilisation de fragments d'ADN a été réalisée par *Choy* dans 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 [40].

Récemment, des fragments plus longs, 6000 à 8000 paires de bases, ont pu être introduits dans une structure HDL par Co précipitation. 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 HDLs et qu'il est possible de produire des biocapteurs en immobilisant l'enzyme sur la matrice HDL [42].

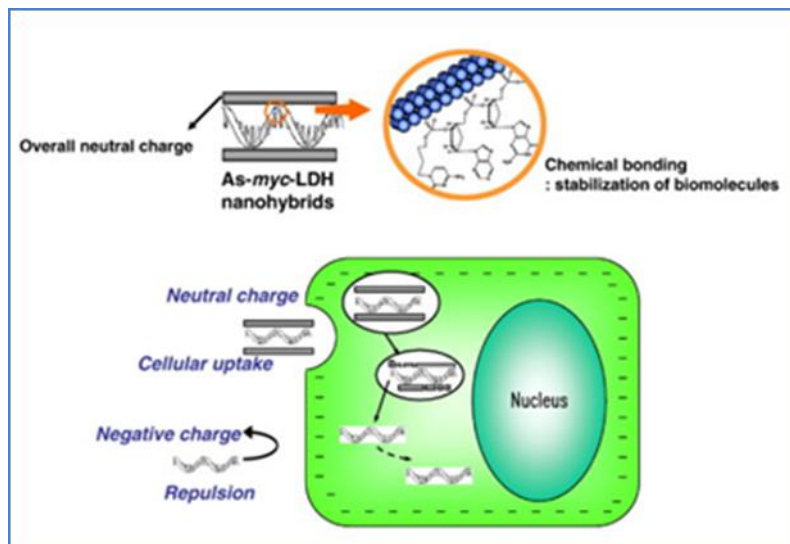


Figure 2.2: Transfère de l'ADN jusqu'à la cellule par les HDLs

➤ Autres applications médicales des HDL

De même la phase [Mg-Al, Mg-Fe] s'avère très efficace pour la prévention et le traitement des maladies associées à des déficiences en fer [43].

En outre, les propriétés d'échange anionique contribuent à d'autres applications médicales.

Des molécules biologiquement actives comme des acides carboxyliques chargé négativement peuvent être intercalés dans les HDLs afin d'induire une libération contrôlée [44]. Ceci permet d'envisager une utilisation des HDLs afin de surveiller, diagnostiquer et traiter de manière peu invasive de nombreuses maladies et est promoteur dans le domaine de la santé [45].

## **2.7 TECHNIQUES DE CARACTERISATION DES HDL**

La caractérisation des HDLs est une mesure quantitative de leur propriété physique et chimique, pour l'analyse de nos matériaux HDLs, plusieurs techniques ont été utilisées, on peut citer [46]

### 2.7.1 Diffraction des rayons X

C'est une technique d'étude de la structure des matériaux cristallins, on fait appel à cette technique d'analyse le plus souvent pour déterminer la nature des HDL, pour vérifier la bonne cristallinité et mesurer la distance réticulaire séparant les feuillets [47].

### 2.7.2 Spectroscopie infrarouge (IRTF)

La spectroscopie infrarouge est considérée comme une technique complémentaire à celle de la diffraction des RX pour l'étude de la structure des HDL. Le principe est basé sur la connaissance de la position des bandes de vibration de certains groupements caractéristiques et la présence de liaison chimique [48].

### 2.7.3. Microscopie électrique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB ou SEM pour scanning Electron Microscopy en anglais) est une technique de microscopie électronique basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images de la surface d'un échantillon. La caractérisation au MEB a été notamment pour examiner la morphologie des supports étudiés [48].

#### 2.7.4. Point de charge nulle (PZC)

Pour déterminer les propriétés d'adsorption de nos argiles anioniques, il est primordial de connaître le point isoélectrique qui est défini comme étant le pH où les charges positives sont égales aux charges négatives [49].

Le pH au point zéro charge a été déterminé par la méthode d'addition de solide [50].

#### 2.7.5. Analyse granulométrique

L'essai consiste à fractionner au moyen d'une série de tamis un matériau en plusieurs classes granulaires de tailles décroissantes.

Les masses des différents refus et tamisât sont rapportées à la masse initiale du matériau. Les pourcentages ainsi obtenus sont exploités sous forme graphique [51].

## **CHAPITRE3**

### **MATERIELS ET METHODES**

#### **3.1 INTRODUCTION**

L'objectif de l'étude consiste dans un premier temps, à préparer Le principe actif à base d'HDL en utilisant les sels de magnésium et d'aluminium pour obtenir des phases d'hydroxyde de type (Mg-Al-HDL).

Les matériaux sont synthétisés suivant un rapport molaire égal à 2 ; une fois synthétisé et afin de vérifier leur pureté, la caractérisation du Mg-Al-HDL est envisagée par les méthodes usuelles à savoir la spectroscopie infra rouge (IRTF) et la diffraction des rayons X (DRX) qui permet l'identification des phases obtenues.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié la capacité antiacide et le pouvoir neutralisant.

En dernier lieu, nous procédons à la formulation de la suspension avec le Mg-Al-HDL comme principe actif.

#### **3.2MATEREILS**

##### **3.2.1. Réactifs**

Pour élaborer les matrices et préparer les solutions aqueuses dans les différentes conditions expérimentales, nous avons utilisé les produits chimiques reportés avec leur propriété décrite dans le tableau 2.1 :



Tableau 1.1: Réactifs de synthèse et de purification des HDLs [52].

Nom usuel	Formule chimique	Aspect	Propriété physique
Carbonate de Sodium	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	Poudre blanche hygroscopique. (anhydre)	M : 105,99 g/mol Pureté : 98% Densité:2,93 g/ml
Chlorures d'aluminium hexahydraté	$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Solide jaune pâle	M : 241,33 g/mol Pureté : 98 % Densité : 2,44 g/cm <sup>3</sup>
Hydroxyde de sodium	$\text{NaOH}$	solide de formes variables, blanc, déliquescent, inodore	M : 40 g/mol Pureté : 98 % Densité : 2,1 g/cm <sup>3</sup>
Nitrates d'argent	$\text{AgNO}_3$	cristaux inodores, incolores transparents ou blancs	M: 63,01 g/mol Pureté : 70% Densité : 4,35g/cm <sup>3</sup>

### 3.2.2. Verreries :

- Ampoules à décocter de 500 ml.
- Ballon à fond rond de 1000 ml.
- Béchers de 500 ml.
- Cristallisateur de 1000 ml.
- Entonnoir.
- Erlenmeyer de 250 ml.
- Fiole à vide.
- Filtre Büchner
- Verre de montre.

### 3.2.3. Appareillage :

- Bain -marie.
- Balance analytique
- Dispositif de filtration à pression réduite.
- Etuve de séchage avec régulateur de température.
- pH mètre de marque
- Plaque chauffante avec agitateur régulateur de température.

### 3.2.4. Autres :

- Barreaux magnétiques
- Mortier.
- Papier filtre.
- Pissette.
- Spatule.

## 3.3 METHODES

Le solide Mg-Al-HDL a été préparé par la méthode de coprécipitation à pH=10 constant décrite dans le schéma 3.1 [53].

La synthèse consiste à mélanger deux solutions :

- Une solution aqueuse (A) contient un mélange de sels de métal bivalent  $M^{2+}$  (M= Mg) et le-sels de métal trivalent  $M^{3+}$  (M= Al) avec un rapport molaire  $M^{2+}/M^{3+}$  égale à 2, déjà optimisé[54].
- Une solution aqueuse (B) contenant du carbonate de sodium ( $Na_2CO_3$ ) et d'hydroxydes de sodium (NaOH).

Le mélange est ainsi obtenu et ajouté pendant une période du temps ; environ une heure à température ambiante sous une forte agitation mécanique.

Lorsque la réaction de précipitation est achevée, le gel résultant est mis à reflux à 60 C° pendant 18 heures afin de permettre la croissance des cristaux.

Une fois le chauffage à reflux est terminé, le produit est filtré puis lavé plusieurs fois avec l'eau distillée, ensuite séché à l'étuve à (65 C°) durant 24 heures ,après l'obtention d'un produit solide frittage ,nous avons fait un broyage à l'aide d'un mortier, pour obtenir une poudre très fine.

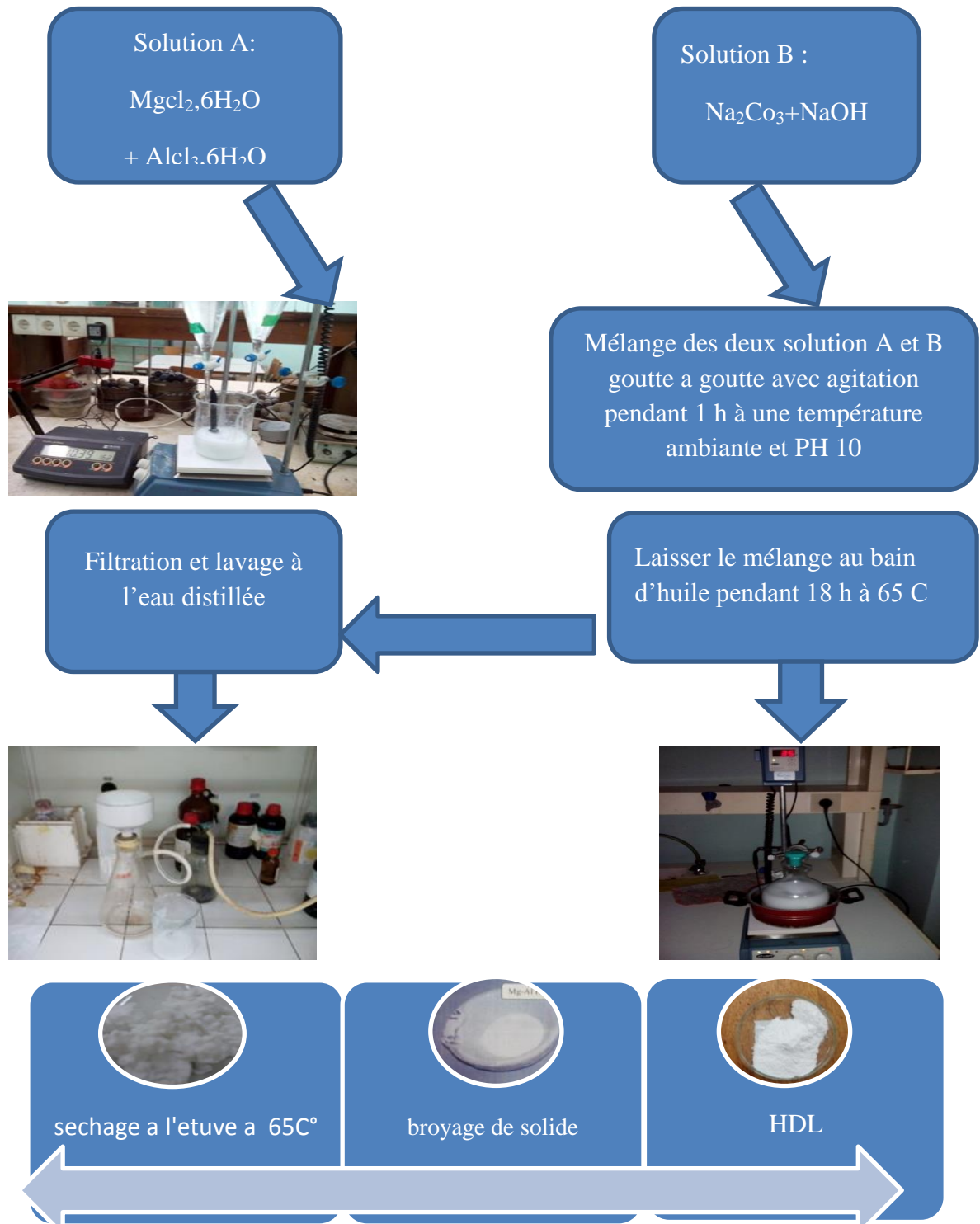


Figure 3.1:Etapes de préparation des HDL par la méthode de coprécipitation.

### 3.4 .CARACTERISATION DU Mg-Al-HDL

#### 3.4.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (IRTF)

➤ Le principe

Les spectres infrarouges ont été réalisés avec un appareil Perkin Elmer dans le domaine situé entre  $4000-400\text{ cm}^{-1}$

Cette technique est très puissante pour mettre en évidence les bandes de vibrations des liaisons formant le matériau lamellaire, elle nous a permis aussi de détecter la présence d'anions carbonates, via la bande de vibration caractéristique  $(\text{CO}_3)^{2-}$  aux alentours de  $1360\text{cm}^{-1}$ [55]. (Voir annexe B<sub>1</sub>).

➤ Mode opératoire :

Les échantillons sont confectionnés sous forme de pastilles circulaires constituées de 2 mg de produit répartie dans 200 mg de bromure de potassium (KBr) utilisé comme support (Voir annexe B<sub>2</sub>).

#### 3.4.2 Diffraction de rayons X (DRX)

➤ Principe

L'analyse DRX est effectuée essentiellement par la méthode des poudres, une technique facile à réaliser, rapide et non destructive avec laquelle on peut avoir des renseignements sur le feuillet et sur l'espace inter feuillet, et on peut identifier le matériau par l'intermédiaire des distances inter réticulaire  $d_{hkl}$  et de l'intensité des raies de diffraction correspondantes [56].

➤ Mode opératoire

Une quantité de quelques grammes de poudre bien fine est placée sur une plaquette en une surface la plus régulière possible; la plaquette est positionnée au centre goniomètre de telle manière que le faisceau diffracté soit focalisé sur le détecteur, la surface irradiée comprend des milliers de grains qui nous donnent des informations fiables sur la structure de poly-cristal.

Les résultats sont identifiés par un logiciel spécialisé de type « Miniflex » ; les pics sont comparés avec les diffractogrammes de référence des matériaux lamellaires.

### 3.4.3. Analyse granulométrique

➤ principe

L'analyse granulométrique a pour but de déterminer les différentes tailles des particules d'une substance solide, la distribution granulométrique de Mg-Al-HDL a été déterminée en utilisant une tamiseuse électrique.

Cette dernière est composée d'une série de tamis, d'un granulats et emboîtés les uns sur les autres, dont les dimensions des ouvertures sont décroissantes du haut vers le bas. La technique de la granulométrie tamiseur est basée sur le principe de vibration.

(Voir annexe B<sub>3</sub>).

#### Mode opératoire

Le Mg-Al-HDL est versé en haut de la colonne de tamis et celle-ci entre en vibration à l'aide de la tamiseuse électrique pendant 15 minutes, le refus du tamis ayant la plus grande maille est pesé.

Soit  $m_1$  la masse de ce refus, le refus du tamis immédiatement inférieur est pesé avec le refus précédent. Soit  $m_2$  la masse du deuxième refus, cette opération est poursuivie pour tous les tamis pris dans l'ordre des ouvertures décroissantes. (Voir annexe B<sub>4</sub>).

Le tamisât présent sur le fond de la colonne du tamis est également pesé, sans oublier de brosser le tamis avec un pinceau pour amasser les grains bloqués dans les ouvertures des tamis.

#### 3.4.4. Point de charge nulle (PZC)

##### ➤ Principe

Le pH au point zéro charge a été déterminé par la méthode d'addition de solide [50], le pH<sub>i</sub> de chlorure sodium NaCl de concentration de 0,01 N est ajusté au pH de 2 à 10 par l'ajout d'HCl ou NaOH à 0,01N .

##### ➤ Mode opératoire

Nous ajoutons à chaque 50 ml de NaCl dans des flacons, une masse de 0,1g de HDL. Les solutions obtenues sont ensuite soumises à une agitation pendant 30 min. le pH finale est mesuré.

La différence entre le pH initiale et le pH finale a été tracé en fonction du pH initial et la valeur de pH correspondant au point ou  $pH_f - pH_i = 0$  est prise comme étant le pH pzc [57].

### **3.5.ÉTUDE DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE**

#### 3.5.1 Capacité antiacide

Pour étudier la capacité antiacide, nous avons suivi le protocole décrit dans le Drug Discovery and évaluation [58] ainsi que la monographie décrite pour l'oxyde d'aluminium dans la pharmacopée européenne 8eme édition [59].

Nous avons mis dans 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M, une masse de 0,5 g de Mg-Al-HDL chauffé au préalable, et agité la solution sans interruption, et nous pris la mesure du pH de la solution après 10 min, 15 min, 20 min.

### 3.6 FORMULATION

#### 3.6.1. Caractérisation physico chimique de l'HDL

##### 3.6.1.1. Teste de solubilité

Le HDL obtenu est testé pour sa solubilité dans les milieux acide, basique et neutre. Selon Ngah et Fatinthan [60], le test de solubilité est réalisé dans 5 % (v / v) de l'acide acétique, 0.5 de NaOH et de l'eau distillée. On pèse environ 0,05 g du produit, on y ajoute 50ml de ses trois solutions séparément, et on les laisse sous agitation pendant 24 heures [60].

##### 3.6.1.2. Caractérisation granulométrique de l'HDL

La détermination de la granulométrie du l'HDL extrait est parmi les points les plus importants pour la formulation de la suspension. L'HDL doit rester en suspension, car il est insoluble dans le milieu aqueux au pH neutre. Pour cela, la taille des particules doit avoir un grade qui correspond à une taille inférieure à 100 µm, leur permettant de se maintenir en suspension. On procède alors au broyage au moyen d'un broyeur à hélice plusieurs fois afin réduire au maximum la taille.

#### 3.6.2 Préparation de la suspension buvable

##### 3.6.2.1 Méthode

➤ **Mode opératoire**

Nous avons divisé la quantité appropriée d'eau purifiée en 02 béchers : dans le 1er bécher nous avons incorporé la saccharine sodique et nous avons mis le tout sous agitation jusqu'à dissolution totale. Nous avons ajouté du sorbitol avec le principe actif Mg-Al-HDL sous agitation, le Xanthane est ensuite ajouté en dernier, graduellement pour éviter la formation des grumeaux. A la fin, nous avons versé la quantité de conservateurs et nous avons mis le tout dans l'homogénéisateur.

### 3.6.2.2. Matériel

#### ➤ **Appareillages**

Le matériel utilisé dans le cadre de ce travail est dédié spécifiquement à la formulation d'une suspension buvable :

Un agitateur magnétique muni d'un thermocouple (STUART) pour la dissolution de méthyle et propyle parabène pour le mélangeage des suspensions.

- Une balance électronique (OHAUS-AR124CN) pour la pesée des matières premières.
- Un pH mètre (HANNA INSTRUMENTS HI 2210 PH MOTOR) pour la mesure du pH de suspension.
- Un homogénéisateur (IKAT1.BASIC\_ulta turraxrotor/stator) pour l'homogénéisation de la suspension.
- Un Densimètre (METTLER TOLEDO DENSITO 30PX) pour la mesure de la densité de la suspension.
- Un Rhéomètre (ANTON PAAR Modular compact rhéomètre MCR 302) pour la Caractérisation rhéologique des suspensions « courbe d'écoulement » et la « viscoélasticité ».
- Une Centrifugeuse pour la stabilité accélérée des suspensions.

#### ➤ **Réactifs et matières premières**

La formulation d'une suspension buvable nécessite la présence d'un principe actif qui est Mg-Al-HDL et des excipients qui sont mentionnés dans le tableau 3.2



Tableau 3.1: Réactifs de la formulation d'une suspension buvable[52].

Nom Usuel	Formule chimique	Concentration % dans les suspensions	Rôle
Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	70	Sorbitol : Dans les préparations liquides le sorbitol est utilisé comme un humectant et comme agent stabilisateur de médicament, édulcorant et suspensions antiacides.
Saccharine sodique	$C_7H_4NNaO_3S$	(0.075-0.6)	Saccharine sodique : la saccharine est un édulcorant, elle est fréquemment utilisée dans les formulations pharmaceutique tel que les suspensions, son pouvoir édulcorant est d'environ 300 à 600 fois à celui de saccharose
Méthyle parabène	$C_8H_8O_3$	(0.015-0.2)	Le méthyle parabène et propyle parabène jouent le rôle de conservateur dans la Formulation du Maalox®
Propyle parabène	$C_{10}H_{12}O_3$	(0.01-0.02)	Conservateur
Xanthane	$(C_{35}H_{49}O_{29})_n$	0.2	Dans notre préparation on a utilisé le xanthane comme un agent gélifiant et suspendant.

### 3.6.3. Description de produit de référence

Sur les étalons des officines en Algérie, il existe parmi les produit antiacide un produits de référence :Maalox® : 3.5 g / 4.0 g.

Tableau 3.3 : Description du produit de référence Maalox ®

Noms commerciales	Maalox
DCI	Hydroxyde d'aluminium/ Hydroxyde de magnésium
Dosage	3,5 g /4 g
Excipients	Acide chlorhydrique concentré, acide citrique monohydrate, huile essentielle de menthe poivrée, D-mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharine sodique, sorbitol à 70%, eau purifiée
Présentation	Flacon de 250 ml
Forme	Suspension buvable

#### 3.6.4. Caractérisation de la suspension et de produit de référence

##### 3.6.4.1. Contrôle du pH

La mesure du pH des suspensions a été effectuée durant chaque étape de la préparation ainsi que pour chaque ingrédient incorporé et aussi à la fin de la préparation afin de s'assurer que le pH des suspensions varie selon la norme et d'avoir un pH équivalent au pH des produits de référence.

##### 3.6.4.2 Mesure de la densité

Le contrôle de la densité a été effectué par un densimètre (METTLER TOLEDO DENSITO 30PX) qui affiche directement la valeur de la densité.

#### 3.6.4.3 Etude de stabilité

L'étude de stabilité a été effectuée par une centrifugeuse (EBA 20 Hettich), la suspension est déposée dans un récipient perforé de multiples orifices, sous l'effet de rotation, une accélération due à une force centrifuge est appliquée au contenu à une vitesse de 5000 tr / min.

#### 3.6.5. Caractérisation rhéologique

La caractérisation rhéologique des suspensions a pour objectif, d'étudier l'influence de variation des concentrations sur leur comportement rhéologique. Du fait que la résistance à l'écoulement des suspensions est liée à la rigidité du réseau de particules formées au sein du liquide, la rhéologie permet donc une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement, ainsi d'évaluer la stabilité et la facilité de prise au moment de l'emploi. Alors, tous les éléments obtenus lors de cette étude permettent de cerner le domaine de variation, auquel les suspensions présentent un comportement rhéologique intéressant.

## **CHAPITRE 4**

### **RESULTATS ET DISCUSSIONS**

#### **4.1. INTRODUCTION**

L'objectif de ce chapitre est de présenter et interpréter les résultats expérimentaux liés aux caractérisations des hydroxydes doubles lamellaires synthétisés d'une part, et les résultats de la formulation d'autre part.

#### **4.2. CARACTERISATION DU Mg-Al-HDL**

L'identification des hydroxydes doubles lamellaires fait appel à plusieurs techniques de caractérisation qui nous permettent de connaître leur nature, leur structure, et leur classification. Parmi les plus importantes on peut citer :

##### **4.2.1. Diffraction des rayons X**

La diffraction des rayons X permet d'identifier la nature des phases cristallines et les Paramètres de la maille élémentaire d'un solide cristallin [60]. Dans notre cas, cette technique permet d'avoir des renseignements sur le feuillet et sur l'espace inter feuillet des matériaux.

Nous présentons le diffractogrammes de Mg-Al-HDL sur la figure 4.1

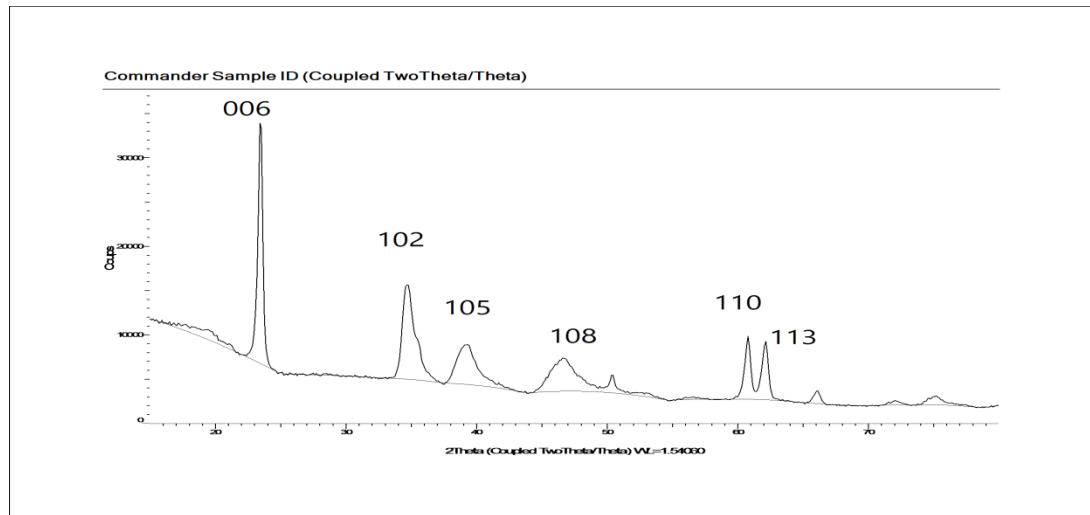


Figure 4.1: Diffractogramme d'un échantillon de Mg-Al-HDL non calciné.

Le diffractogramme montre que l'allure est bien cristalline du fait de la présence de plusieurs pics caractérisant l'hydroxyde double lamellaire.

Nous remarquons la présence de la raie (110) rencontrées dans ces composés à structure lamellaire qui correspond que la distance inter réticulaire  $d_{(110)}$  représentant la moitié de la distance métal-métal dans les feuillets. Alors que la raie (003) qui correspond à la distance inter réticulaire  $d(003)$  correspond à la distance inter feuillet est inexistante à cause de la détection de l'appareil qui commence à partir de  $2\theta$  égale à 15.

#### 4.2.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR)

La spectroscopie infrarouge est une technique analytique simple et rapide permettant de déterminer la présence de divers groupes fonctionnels. Dans cette étude, les analyses Infrarouge ont été réalisées sur un spectrophotomètre a transformé de Fourier (FTIR).

Les spectres infrarouges se situent dans la partie compris entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$  [61].

L'étude se fait sur un échantillon broyé, puis mélangé au bromure de potassium (KBr) sous forme de pastille. Le spectre infrarouge de HDL est représenté sur la figure 4.2

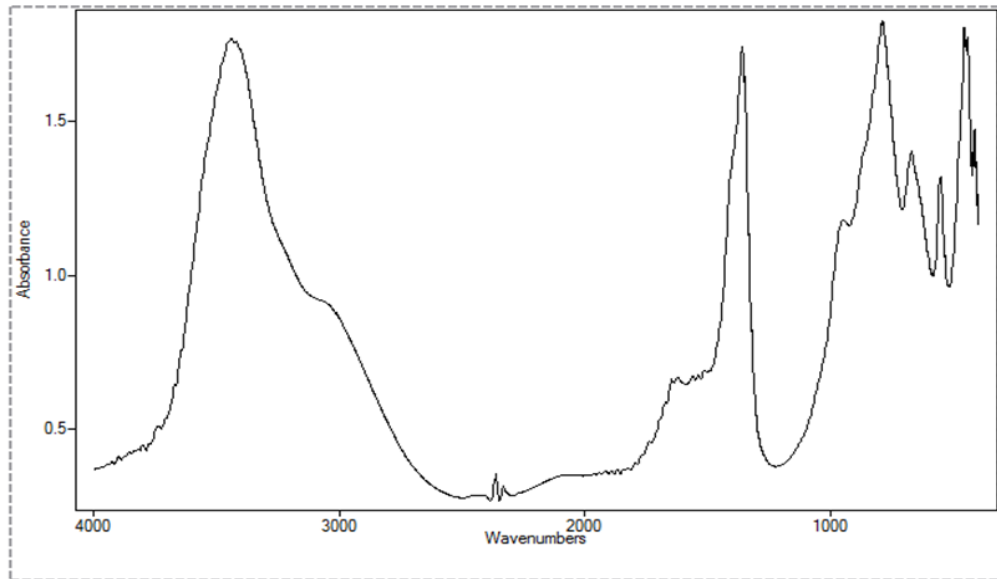


Figure 4.2: spectre IR de l'échantillon Mg-Al-HDL non calciné.

Le tableau 4.1 regroupe les principales bandes de Mg-Al-HDL dans le spectre IR.

Tableau 4.1 : Principales bandes d'un HDL dans le spectre IR.

Une large bande aux environs de $3400\text{ cm}^{-1}$	(OH <sup>-</sup> ) liés aux différents métaux
Petite bande de vibration observée au voisinage de $3000\text{ cm}^{-1}$	L'élongation des molécules d'eau liées aux anions carbonates ( $\text{CO}_3^{-2}$ )
Bande de vibration observée au voisinage de $1630\text{ cm}^{-1}$	Déformation des molécules d'eau intercalées
Bande de vibration observée au voisinage de $1380\text{ cm}^{-1}$	l'élongation antisymétrique du carbonate inter lamellaires ( $\text{CO}_3^{-2}$ )

#### 4.2.3. Point de charge nulle pH PZC

Pour déterminer le caractère acide ou basique de nos argiles préparées, il est primordial de connaître le point isoélectrique qui est défini comme étant le pH où les charges positives sont égales aux charges négatives.

Sur la figure 4.3 nous avons tracé l'évolution du  $pH_f - pH_i$  en fonction de  $pH_i$  de solution correspondante aux HDLs synthétisée. Le principe de calcul de la méthode consiste, à la fois, à tracer la courbe  $pH_f - pH_i = f(pH_i)$  et à déterminer le point d'intersection entre la courbe et l'axe des abscisses où  $\phi$  est nulle. (Voir annexe c1).

Le point où  $pH_f - pH_i = 0$  est pris comme étant que le  $pH_{pzc}$ . Le  $pH(PZC) = 8,7$

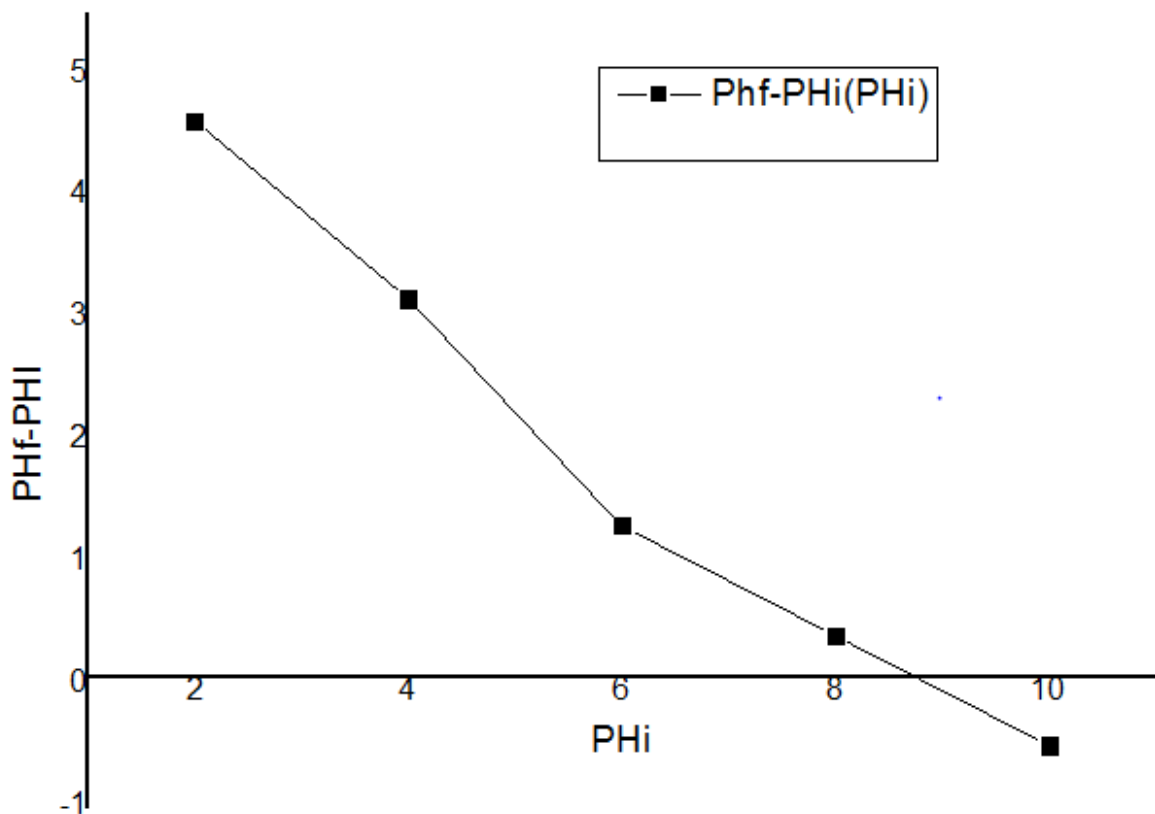


Figure 4.3: Courbe montrant l'évolution de  $pH_f - pH_i$  en fonction du  $pH_i$  pour Mg-Al-HDLs.

Nous constatons alors que l'HDL présente une surface non chargée. Par contre, pour des valeurs de pH supérieure à celle de PZC, la surface du matériau est chargée négativement, alors qu'elle est positive aux pH inférieurs à PZC.

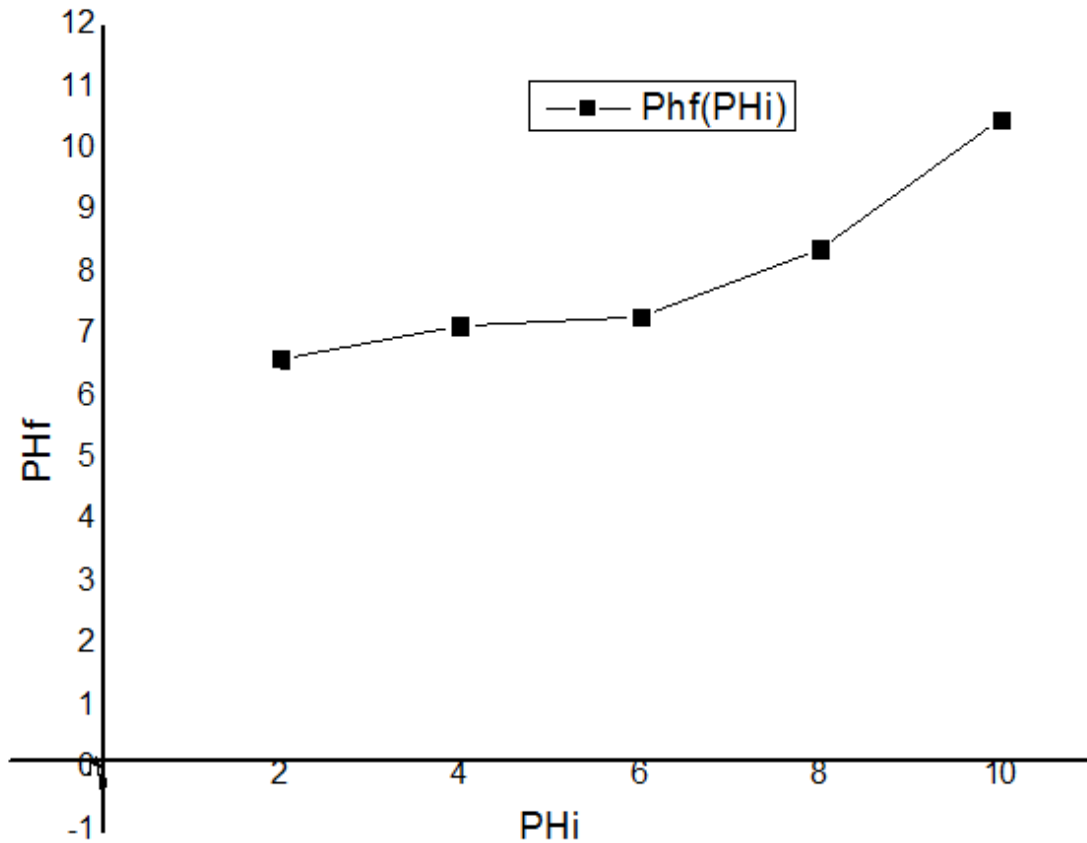


Figure 4.4 : Courbe montrant l'évolution de  $PH_f$  en fonction du  $PH_i$  pour Mg-Al-HDLs.

- Dans le domaine  $pH_i < 4$  :

Le  $pH_e$  augmente avec l'augmentation du  $pH_i$ , cette augmentation est due à la dissolution de l'HDL avec libération des ions  $OH^-$ , due à la consommation des protons par les HDLs lors de la reconstruction de la structure en feuillets. Donc notre échantillon se comporte comme un échangeur anionique.

- Dans le domaine  $4 < pH_i < 6$ :

Le  $pH_e$  demeure constant, ceci suggère que (HDLs) a un pouvoir tampon.



- Dans le domaine  $pH_i > 6$  :

Nous observons que le  $pH_e < pH_i$ , cette diminution de  $pH_e$  peut être expliquée par un excès des charges négatives qui sont dues probablement à la libération des protons, notre(HDL) devient un échangeur cationique. Les mêmes résultats ont été confirmés par G.Fatima en 2010. (Voir annexe C2).

#### 4.2.4 Analyse granulométrique

Les résultats de l'analyse granulométrique sont représentés dans le tableau 4.2 suivant :

Tableau4.2:Résultats de l'analyse granulométrique.

Ouvertures du tamis ( $\mu\text{m}$ )	Classes $D_{\min} < d < D_{\max}$	diamètres moyen ( $\mu\text{m}$ )	masses (g) retenu	Fréquences retenu (%)	Fréquences Cumulé(%)
1000	$d < 1000$	1000	0.178	0.722	0.722
800	$800 < d < 1000$	900	0.078	0.316	1.038
630	$630 < d < 800$	715	0.100	0.405	1.443
500	$500 < d < 630$	565	0.123	0.498	1.941
400	$400 < d < 500$	450	0.552	2.239	4.18
200	$200 < d < 400$	300	9.83	39.876	44.056
100	$100 < d < 200$	150	8.49	34.440	78.496
	$d < 100$	0	5.300	21.500	99.996
Totale			24.651	99.996	

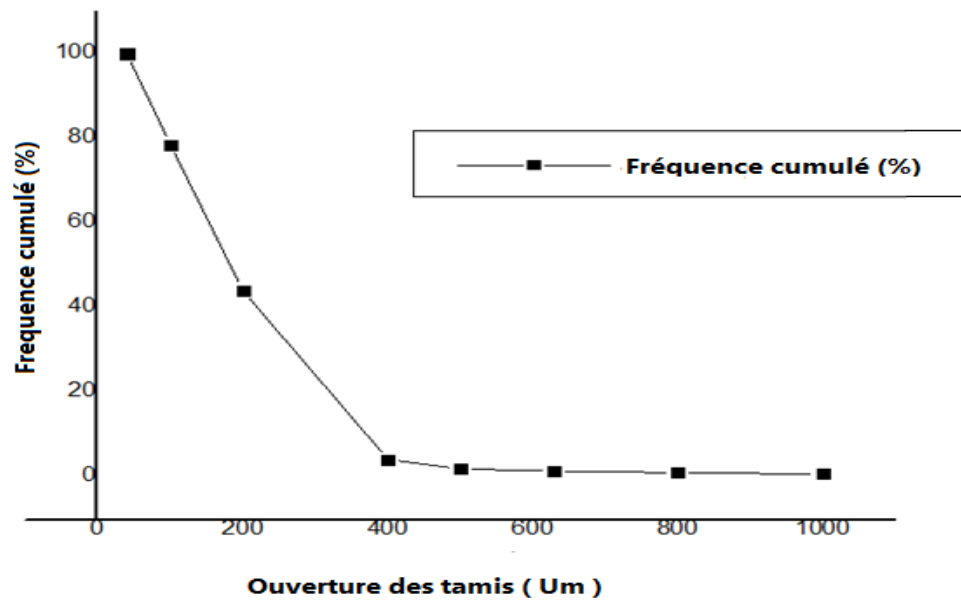


Figure 4.5: Courbe montrant la distribution des tailles de Mg-Al-HDL obtenu par tamisage .

Les différentes classes granulométrique de Mg-Al-HDL ont été déterminées par l'utilisation d'un certain nombre de tamis de dimensions de mailles différentes. Les résultats obtenus Indiqués sur la figure 4.5 ci-dessous montrent bien qu'il s'agit d'une poudre fine, ayant une distribution de taille des particules comprise entre 100 et 1000  $\mu\text{m}$ . Le diamètre moyen des particules de Mg-Al-HDL est 170  $\mu\text{m}$ , ce qui va parfaitement avec la définition des argiles qui ont un diamètre inférieur à 200  $\mu\text{m}$ [54].

### 4.3. ETUDE DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE

#### 4.3.1. Activité antiacide et le pouvoir tampon

Les résultats de l'activité antiacide sont résumés dans le tableau 4.3 :

Tableau4.3: Etude de l'activité antiacide.

Pts de contact	T <sub>0</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>20</sub>
pH de solution				
Mg-Al-HDLs	0,9	3,4	3,5	3,7

Comme notre produit de synthèse ne figure pas dans la pharmacopée européenne, nous avons choisi une molécule proche de notre matrice qui est : l'oxyde d'aluminium, afin de comparer nos résultats.

les résultats obtenus sont satisfaisante car selon la pharmacopée européenne le pH des solutions préparées doit être supérieur à 1 après dix minutes de contact et dans notre cas il était 3,4 ; dans le deuxième essais après quinze minutes le pH doit être supérieur à 2,3 dans notre cas nous avons obtenu un pH égale à 3,5 ; après vingt minutes de contact le pH doit être entre 3 et a 4,5 les pH obtenu est 3,7.

Donc par la suite les résultats sont conformes avec celles décrites dans la pharmacopée européenne.

#### 4.4. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE L'HDL

##### 4.4.1. Test de solubilité

Le tableau 4.4 montre les résultats de test de la solubilité d'HDL à différentes solutions.

Tableau 4.4 : Test de solubilité de l'HDL.

Solution	HDLs
L'acide acétique	Insoluble
Eau	Insoluble
NaOH	Insoluble

##### 4.4.2. Caractérisation granulométrique de l'HDL

La figure 4.6 illustre la distribution granulométrique de l'HDL

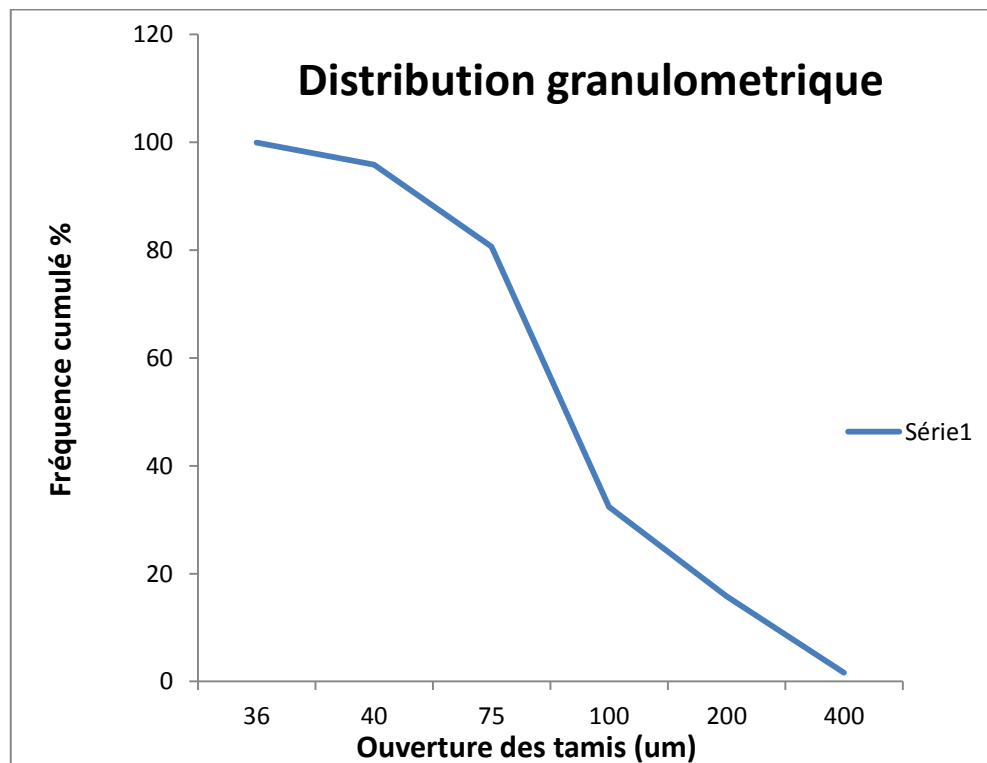


Figure 4.6: Distribution granulométrique de Mg-Al-HDLs obtenu par tamisage.

Les résultats obtenus Indiqués sur la figure4.6 montrent que le diamètre médiane  $D_{50} = 79$  et le mode de la distribution  $D_f$  qui correspond au diamètre moyen de la classe la plus fréquentée est  $D_f = 75$ , après le calcul de la moyenne arithmétique  $D_m$  nous avons trouvé que  $D_m = 95,27$ .

$$D_m = \frac{\sum m_i X_i}{\sum m_i}$$

Au vu de ces résultats, il apparait clairement que la distribution granulométrique de la poudre de Mg-Al-HDL est satisfaisante et peut être utilisée sous forme de particules insolubles dans une suspension.

#### **4.5. CARACTERISATION DE LA SUSPENSION PREPAREE ET LE PRODUIT DE REFERENCE**

##### 4.5.1. Caractérisation physico-chimique

##### 4.5.1.1 mesures de pH et de la densité

Tableau 4.5: Propriété physico-chimique de produit référence et de la suspension.

	pH	Densité
Produit de référence (Maalox)	8,44	1,03
suspension préparée	8,09	0,91

D'après les résultats du (tableau 4.5), on remarque que le pH de la suspension préparée et de la suspension de référence est alcalin et la densité est proche de 1 (Voire annexe B<sub>5</sub>)

A noter que les normes physico-chimiques de la suspension sont incluses entre 7,0 à 9,5 pour le pH et 0,91 et 1,03 pour la densité relative.

##### 4.5.1.2 Test de la stabilité

Du moment qu'on a trouvé une seule phase de notre suspension et qu'il n'ya pas une séparation de phase on conclut que notre suspension est stable. (Voir annexe B6).

#### 4.5.2. Caractérisation rhéologique

##### 4.5.2.1. Test d'écoulement et modélisation de la suspension préparée

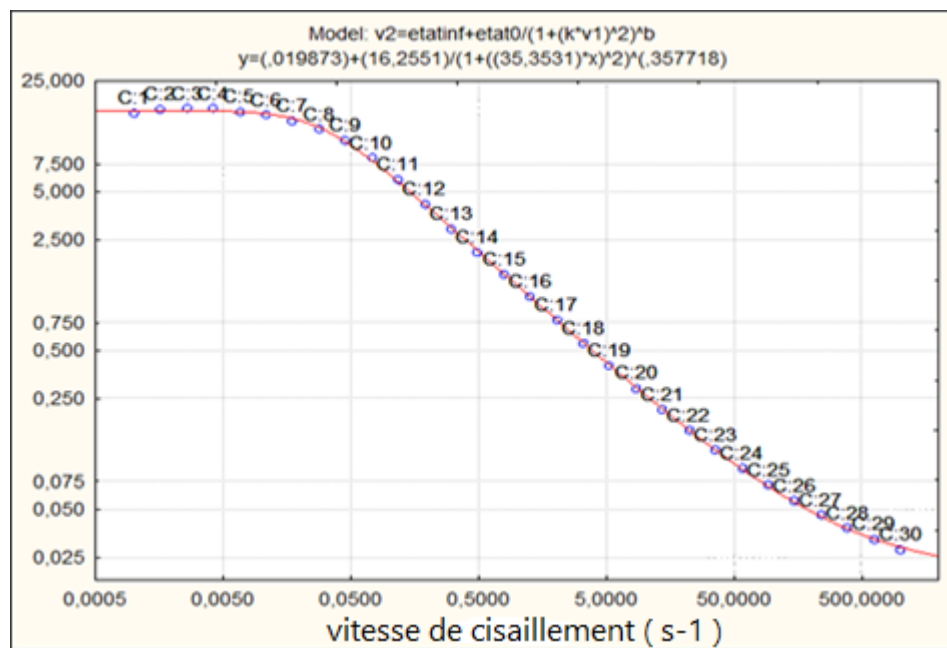


Figure4.7: Courbe d'écoulement de la suspension préparée.

Les résultats du test d'écoulement de la suspension formulée sont représentés sur la figure 4.7 qui montre comment varie la viscosité apparente de la suspension préparée en fonction de la vitesse de cisaillement.

On remarque la présence de trois zones :

- Aux très faibles cisaillements, la viscosité enregistre un plateau qui suggère un comportement liquide newtonien ; la viscosité de ce palier est dite viscosité au taux de cisaillement nul (zéro shear viscosity),
- Au-delà d'une certaine valeur de cisaillement critique, on remarque que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement

d'un fluide rhéofluidifiant ; le paramètre caractéristique de cette zone est la vitesse de cisaillement critique noté  $\dot{\gamma}_c$ .

La modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement expérimentale par le modèle de Carreau ; nous a permis de faire ressortir les paramètres caractéristiques représentatifs du comportement de la suspension.

Le tableau 4.6 résume les résultats de tous les paramètres rhéologiques de modèle utilisé, ainsi que la qualité de l'ajustement qui est donnée par la valeur du coefficient de corrélation  $R$ .

Tableau4.6:Paramètres rhéologiques de modèle de carreau de la suspension.

		modèle de carreau			
Notre suspension	$\eta_0$ (Pa.s)	$\eta_\infty$ (Pa.s)	$\dot{\gamma}_c$ ( $S^{-1}$ )	n	$R^2$
	16,255	0,0198	35,353	0,357	0,999

L'équation du modèle de carreau est sous la forme :

$$\eta - \eta_\infty = \eta_0 - \eta_\infty / (1 + (K \dot{\gamma}_c)^2)^n$$

Où :

$K$  : le temps caractéristique nécessaire pour obtenir un début de déstructuration et donc un comportement rhéofluidifiant de la suspension.

Nous préférons substituer ce paramètre par son inverse, qui a la dimension d'une vitesse de cisaillement, défini comme étant la vitesse de cisaillement critique,  $\dot{\gamma}_c$  critique nécessaire pour avoir un début de déstructuration de la dispersion.

$\eta_0$  : La viscosité du palier newtonien à faible taux de cisaillement.

$\eta_\infty$  : La viscosité du deuxième plateau newtonien à taux de cisaillement élevé.

n: Indice de loi de puissance.

#### 4.5.2.2 Test de viscoélasticité de la suspension formée

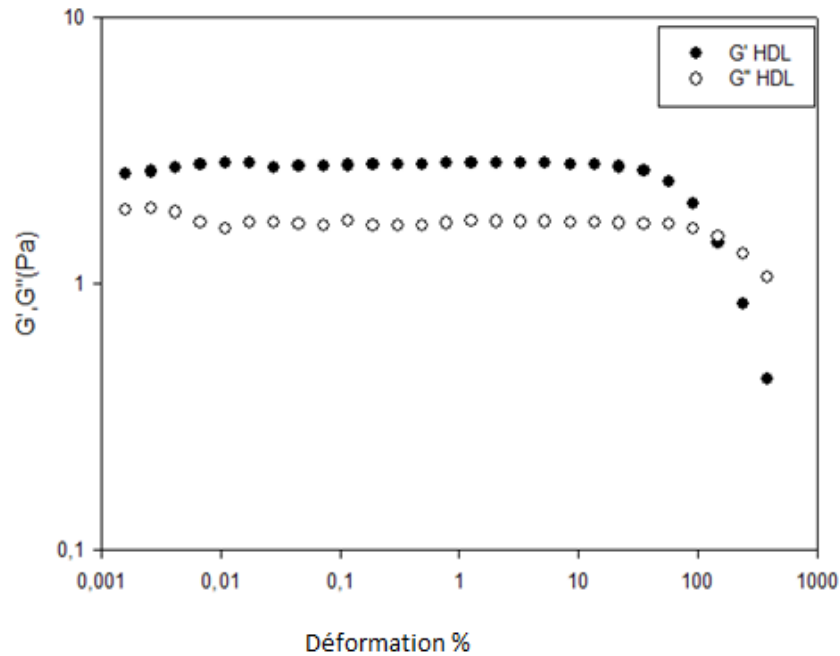


Figure 4.8: Comportement viscoélastique de la suspension formée.

L'évolution des deux modules de conservation  $G'$  et  $G''$  en fonction de la déformation de cisaillement est illustrée dans la figure 7.4. Aux faibles déformations, nous enregistrons un palier qui correspond au domaine de la viscosité linéaire (LVE).

Dans ce domaine, le comportement de la suspension est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que  $G'$  diminue et intercepte  $G''$  (au point gel).

A ce stade, le comportement s'inverse et devient celui d'un liquide plastique, auquel cas, les déformations ne sont plus réversibles.



## CONCLUSION GENERALE

Dans ce modeste travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse, la caractérisation et la formulation d'une argile anionique l'HDL-Mg-Al. L'objectif fixé est pour l'utiliser comme un principe actif d'une suspension antiacide buvable.

La synthèse était faite par la méthode de Co-précipitation directe a pH constant, qui consiste à provoquer la précipitation simultanée des cations métallique divalent  $[Mg^{2+}]$  et trivalents  $[Al^{3+}]$ , avec un rapport molaire égale à 2.  $R = \frac{Mg}{Al} = 2$ .

Après la synthèse, et pour vérifier leur pureté du matériau Mg-Al-HDL, une caractérisation était réaliser par la spectroscopie infrarouge (FTIR) qui nous a montré la bande de vibration  $1360\text{cm}^{-1}$  et qui nous a permis de détecter la présence d'anions carbonates ( $CO_3^{2-}$ ).

La caractérisation par DRX diffraction des rayons X, nous a donné des renseignements sur le feuillet et sur l'espace inter feuillet et la présence de la raie 110, nous a montré que l'allure est bien cristalline.

Le pH au point zéro charge (PZC) a été déterminé par la méthode d'addition de solide.

La différence entre le pH initiale et le pH finale a été tracé en fonction du pH initial et la valeur de pH correspondant au point ou  $PH_f - PH_i = 0$  est prise comme étant le pH pzc.

pH pzc = 8,7.

Les résultats de l'analyse granulométrique montrent bien que le diamètre moyen des particules de Mg-Al-HDL est  $170\ \mu\text{m}$ , ce qui va parfaitement avec la définition des argiles qui ont un diamètre inférieur à  $200\ \mu\text{m}$ .

Les résultats des techniques de caractérisation ont permis de confirmer que les solides synthétisés correspondent bien aux hydroxydes doubles lamellaires.

Pour mener à bien ce travail et avant de commencer la formulation une étude de l'activité thérapeutique par rapport aux résultats de la capacité antiacide, suivie d'un test de solubilité et une caractérisation granulométrique ont été entreprise.

La formulation a été faite par rapport à un produit de référence (MAALOX) ; le pH a été déterminé pour chaque étape de la formulation et même à la fin de la formulation ; les résultats ont montré que le pH final de la suspension et de la référence est alcalin  $pH_{\text{maalox}} 8,45; pH_{\text{HDL}} 8,09$ .

Des tests de stabilité, contrôle de l'homogénéité, mesure de densité et une caractérisation rhéologique ont été faite pour prouver la stabilité de la suspension et ressortir les paramètres caractéristiques représentatifs du comportement de la suspension.

Il est plus que souhaitable de compléter ce travail par une optimisation de cette formulation et une étude microbiologique in vivo.

## ANNEXE A



Essais N 01,02, 03, 04, 05 des suspensions à base d'HDL.

## ANNEXE B



Figure B1 : Appariel de IR

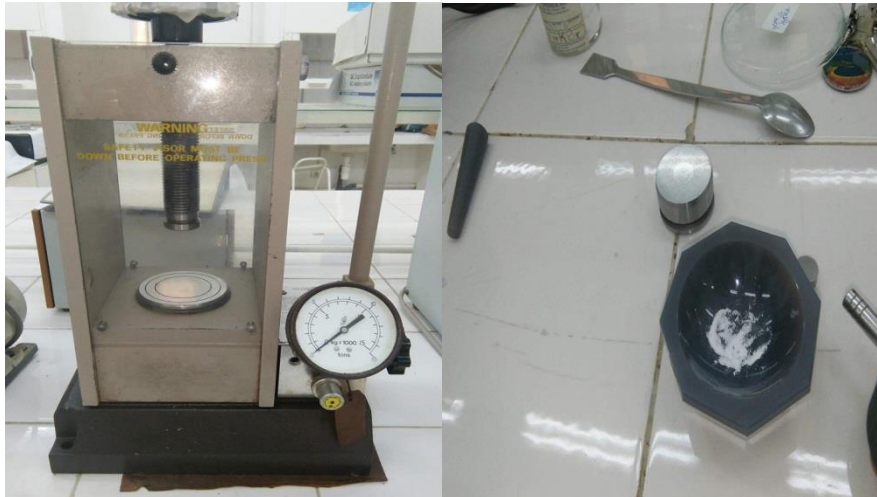


Figure B2 : préparation des pastilles d'HDL

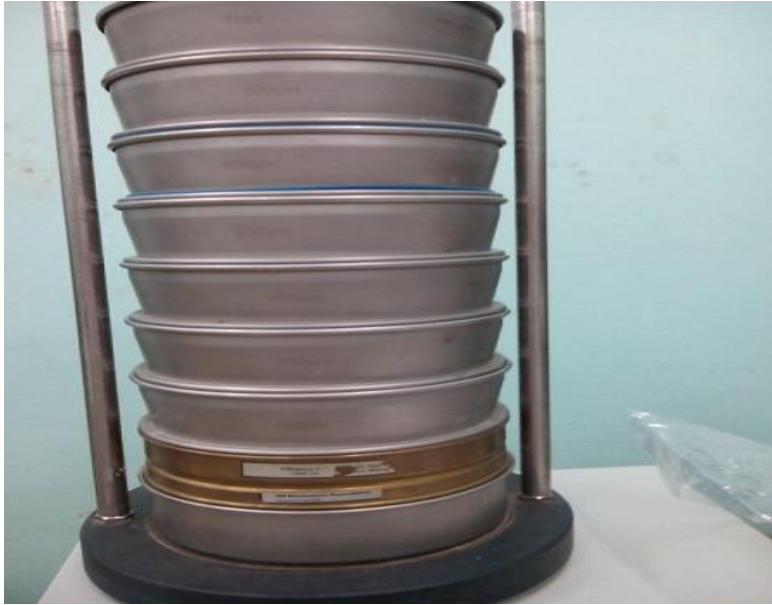


Figure B3 : tamiseur électrique



Figure B4 : technique de tamisage d'HDL



Figure B5 : résultats de pH de la suspension et de produit de référence.



Figure B6 : teste de stabilité de la suspension.

## ANNEXE C

Tableau C1 : montre les résultats de PHf-Phi (PHi) de la suspension.

pHi	pHf-pHi
2	4,62
4	3,16
6	1,3
8	0,4
10	-0,5

Tableau C2 : montre les résultats de PHf (Phi) de la suspension

PH <sub>i</sub>	PH <sub>f</sub>
2	6,62
4	7,16
6	7,3
8	8,4
10	10,5

Tableau C3 : montre la distribution granulométrique de l'HDL.

Ouvertures du tamis Xi (µm)	Classes D <sub>min</sub> < d <D <sub>max</sub>	diamètres moyen (µm)	masses (g) retenu	Fréquences Relative (%)	Fréquences Cumulé(%)
400	d<400	400	0,4	1,621	1,622
200	200<d<400	300	3,5	14,198	15,820
100	100<d<200	150	4,1	16,564	32,384
75	75<d<100	87,5	11,9	48,273	80,657
40	40<d<75	57,5	3,75	15,212	95,869
36	36<d<40	38	1,001	4,060	99,929

# Bibliographie

- [1] Ulcéregastro-duodéal. La muqueuse et EMC. Gastro-entérologie ; 38:316-321.
- [2] Razafimahefa S.H., Rabenjanahary T.H., Rakotoarivelo R.A., Rakotozafindrabe R., Zerbib F., Ramanampamonjy R., & Rajaona R. (2012). Infection à *Helicobacter pylori*. Rev Méd. Madag, 2(2):125-131.
- [3] BARBE F. (1966). Traitement d'hyperacidité gastrique et de l'ulcère gastro-duodéal mémoire de thèse de pharmacie.
- [4] Drici N., (2014). Hydroxydes doubles lamellaires, synthèse, caractérisation, et propriétés université des sciences et de la technologie d'Oran. Mohamed Boudiaf.
- [5] Amamra S. (2009). Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinée hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèce active s dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules. Université Ferhat Abbas, Sétif.
- [6] Mostarih R. (2006).Elaboration de phases hydroxydes doubles lamellaires intercalant des anions sulfates: étude de leur évolution structurale, thermique et hygrométrique université Blaise Pascal.
- [7] Frexinos J. (1991). Hépto-gastro-entérologie clinique. Paris : SIMEP ; 4°ed.92-118
- [8] Rigaud merrouch M, la maladie ulcéreuse est –elle périodique ; Gastroenterol clin .biol. 1990. 14 :727-731.
- [9] VATIER J., VALLOT T. (1988) .Antiacide in : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL. pharmacologie clinique ; bases de la thérapeutique ; paris : Expension. Scientifique Français. 2 ° ed.1785-1798.
- [10] Delchier J.C. (1991). Traitement médicale de la maladie ulcéreuse gastro-duodéale, Notions fondamentales et pratiques éditions techniques-Encycl.Med.Chir (paris –France) estomac.Intestin.9023B :11P.
- [11] BARBE F. (1993). Le traitement de l'hyperacidité gastrique et de l'ulcère gastro-duodéale ; thèse de doctorat. Octobre. Université de limoges.
- [12] Géraud, E. (2006). Elaboration et caractérisation de matrices hydroxydes doubles lamellaires macroporeuses. Phdthesis. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II.
- [13] Tao Q., Zhang Y., Zhan, X., Yuan P., and He H. (2006). Synthesis and Caractérisation of layered double hydroxydes with a high aspect ratio. J. Solid State Chem. 179.708–715.
- [14] Vaysse C. (2001). Caractérisation structurale d'hydroxydes doubles lamellaires contenant des anions oxométallates (Mo, W) ou acrylate intercalés. Phdthesis. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I.
- [15] Hochstetter C. J., Prakt. Chem. (2017) Hydroxydes doubles lamellaires, synthèse, caractérisation et propriétés ,27(1842) 375 .



- [16] Domanska E.J., W. (1969). Mineralogical magazine : X ray powder data for idocrase , vol 37, pp.344-349.
- [17] KEMPE D. (1969). The cell paramètres of the arfredsonite-eckermanniteseries, with observations on the MgO and total iron content of amphiboles » Mineralogical magazine, vol 37 pp 319-334.
- [18] Carlos J, Serma J. L. (1982). Crystal-chemical study of layered;  $[Al_2Li(OH)] + n H_2O$  Clays and claysminerals, vol 30.pp.180-184
- [19] Cavani F., F.T. (s.d). Hydrotalcite - type anionic clays Préparations, propriété and applications. . Vaccari Dipartimento di Chimical Industriale e dei Materiali Wale de 1 Risorgimento 4,40136 BOLOGNA.
- [20] Bekkouche.M, (2013/2014). Synthèse, caractérisation d'hydroxydes doubles lamellaires type Cu-M (M= Al, Fe) et application dans le traitement de l'eau. mémoire de magister.
- [21] Allmann R., Acta Cryst B. Hydroxydes doubles lamellaires, synthèse, Caractérisation et propriétés, 24 (1968) 972.
- [22] Senesi N., Chen Y., Senesi N and Chen Y., In: Z. Gerstl, Y. Chen, U. (1989) Mingelgrin and B. Yaron, Editors, Springer-Verlag, Berlin . pp. 37-90.
- [23] Hafida B. (2010). Effet de la texture et DE la morphologie d'une matrice d'Hydroxyde Double Lamellaire sur l'adsorption.
- [24] Vial S. (2005). Immobilisation d'enzymes dans des hydroxydes doubles lamellaires. Réalisation de biocapteurs pour la détection de polluants organiques. phdthesis. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II.
- [25] Lulu. Z. (20/12/2016). Développement et mise en œuvre de nouveaux matériaux adsorbants d'anions à base de ferrihydrite ou d'hydroxydes doubles lamellaires intégrés dans un gel d'alginat ; thèse de doctorat, université de limoges.
- [26] Vaccari A., Preparation and catalytic properties of cationic and anionic clays, Catalysis
- T27] TIAR C. (2010). Etude de l'élimination du 2, 4,5-trichlorophénol sur les hydroxydes doubles Lamellaires organophiles, Magister, Universite ferhat Abbas- Sétif oday 41 (1998) 53-71.
- [28] Adachi-Pagano, M. C. (2000). Chemical Communications.
- [29] Hibino T. (2004). Chemistry of materials.
- [30] ISAL J.P. V. J. (1986). Etude Pharmaco clinique Des médicaments Antiacides/ Relation Entre Activité In Vitro Et In Vivo.
- [31] Boukhalfa.N. (2014.). Synthèses et caractérisations des hydroxydes doubles lamellaires à différents rapports molaires et de montmorillonite organophile: Elimination du diclofénac. UFAS
- [32] Tao Q., Zhang Y., Zhang X., Yuan P., He H. (2006). State Chemistry. 179 .708-715.

- [33] De Roy A., Mol Cryst. Liq. (1998). Cryst, 311 173. Synthèse, caractérisation d'hydroxydes doubles lamellaires.
- [34] Gregoire, B. (2012). Relation composition-Structure des Hydroxydes Double Lamellaires : Effets de la charge du feuillet et de la nature de l'anion interfoliaire Thèse de doctorat. Université de Lorraine, France.
- [35] Lakraimi M., Legrouri A., Barroug A., DeRoy A. and J. P. Besse. J. Mater. (2000) Chem, 10.1007-1011.
- [36] Adachi-Pagano M., Forano C., Besse J.P. (2000). Chemical Communications, 191-92.
- [37] Toraishi T., Nagasaki S., Tanaka S. (2002). Clay Sci. 2217-23.
- [38] Stass, H. (1996). German, Patent ,Synthèse, caractérisation et étude d'activité antiacide et de pouvoir adsorbant des argiles anioniques de type hydroxydes doubles lamellaires DE 4, 424, 676.
- [39] Playle A.C., Gunning S.R. and Liewellyn A.F. (1974). Pharma. Acta.Helv. 49298
- [40] Tamura H., J. c. (2006). J of coll and inter. Sci. Synthèse, caractérisation et étude d'activité antiacide et de pouvoir adsorbant des argiles anioniques de type hydroxydes doubles lamellaires ; 300 648-654.
- [41] S.Y.Kwak, Y. J. (2002). J.H Choysolid.stat.ion 151 229-243 Caractérisation structurale d'hydroxydes doubles lamellaires contenant des anions oxométallates
- [42] S.Vial, V. P. (2008). Micro and misomater 107 190-201.
- [43] Anabuki H., (1982.). S. M. (2017), Synthèse, caractérisation et étude d'activité antiacide et de pouvoir adsorbant des argiles anioniques de type hydroxydes doubles lamellaires.
- [44] Nalawade. P, A. B. (2009). Layered double hydroxides: A review.Journal Scientific and Industrial Research.
- [45] Azzam FaourV. P.G. (2009). Microstructur al study of different LDH morphologies obtained via different synthesis routes.
- [46] Samra A. (2009). Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules ; Mémoire de magister.
- [47] Mendiboure A. and Schollhorn R(1986). Rev. Chim. Miner. 23819.
- [48] Messad.R, Nemdil.I, oxydation catalytique du limonène par des catalyseurs à base des hydroxydes double lamellaires Mg-Fe-HDL et Mg-AL-HDL, mémoire de master 2017.
- [49] Fatima G., (2010). Synthèses et caractérisations d'argiles cationiques et anioniques organophiles. Elimination des chlorophénols.mémoire de magister.
- [50] kushwaha A.K, N. G. (2011). Chattopadhyaya Removal of cationic methylene blue and malachite green dyes from aqueous solution by waste materials of daucuscarota » journal of Saudi chemical society.

- [51] A, M. G.-O. (2008). science des materiaux de construction travaux pratique universite aboubekr belkaid.
- [52] Ramond C Rowe, paul J Sheskey , Mariane E Quinn , Handbook of pharmaceutical Excipients , Sixth Edition .
- [53] Marah M., AMARI N. (2012). Synthèse et caractérisation d'argile anionique de type Mg<sub>2</sub>-Al-CO<sub>3</sub> Et leur application à l'élimination de 2,4-dichlorophléniol, master, université d'El Oeud
- [54] Lettreuch R (2017). Synthèse, caractérisation et étude d'activité antiacide et de pouvoir adsorbant des argiles anioniques de type hydroxydes doubles lamellaires.
- [55] Kaneyoshi M. and Jones W. J. (1999). Mater. Chem, 9 805 – 811.
- [56] SETTi.) DRICI N. (2013/2014). Hydroxydes Doubles Lamellaires, Synthèses, caractérisation, et propriétés, thèse de doctorat,
- [57] Harrlekas F. (2008). Couplage des procédés membranaires aux techniques physico-chimiques ou Biologiques pour le traitement des rejets liquides de l'industrie de Textile, Thèse de Doctorat, Université de Cadi Ayyad de Marrakech et de l'institut National Po Polyt.
- [58] Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays/ Vogel, Hans G. (Ed.).
- [59] V. V. (2009). Clinical Pharmacology / V. Veber. -Medicine. 448 p.
- [60] Laribi.H. (201). Rrétention des Nitrates en solution aqueuse par Mg-Cr-HDL, application au traitement des eaux D'irrigation Nitrates de la commune de Ain TAYA, mémoire master.
- [61] Lecloux A. (1981). Catalysis Science and technology. Edition Springer-Verlag, Berlin.

