

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار تليدجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES

قسم علوم المادة

DEPARTEMENT Sciences de la Matière



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Option : Chimie organique appliquée

Présentées par :

LARABI Souad

LAABOUDI Aroua

THEME

Etude analytique et thermique des dérivés du captopril

M.FERHAT Mahmoud

M.C.A

Université de Laghouat

Président

M.BENALIA Mohamed

M.C.B

Université de Laghouat

Examineur

SAIDAT Boubakeur

Pr.

Université de Laghouat

Encadreur

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements :

Tout d'abord, nous remercions Dieu Tout-Puissant, qui nous a permis tout au long de notre vie de réussir et d'atteindre nos ambitions et de nous donner la volonté de réaliser ce travail. Ce modeste travail a été réalisé au sein du laboratoire de Physico-Chimie de Matériaux LPCM sous la direction du Professeur **M. Taouti Med**. Nous tenons à le remercier d'avoir accepté de nous accueillir dans son laboratoire.

Nous remercions Monsieur Ferhat Mahmoud d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance, Qu'il trouve ici nos sincères reconnaissances. Nos remerciements sont adressés aussi à Monsieur **Benalia Mohamed** d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail

Nous remercions notre professeur : Monsieur SAIDAT Boubakeur d'avoir accepté de nous encadrer, et pour ses conseils, informations et encouragements à faire de notre mieux et à en assurer le suivi pendant la période de formation et la préparation du projet de fin d'études.

Nos remerciements vont aussi À tous nos enseignants, aux membres de l'administration et aux responsables des laboratoires des travaux pratiques sans oublier tous nos camarades et ami(e)s étudiants du département de Science de la Matière. Nous tenons à exprimer nos remerciements particuliers à tous nos enseignants pour la qualité de leurs enseignements qui nous est fourni.

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail particulièrement à mes très chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qui ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade, mes chères vous été mes sources d'inspiration dans ma vie.

A ma mère qui m'a encouragé durant toute mon étude.

A mes chères frères Mohammed, abdel-wakil et abdel-moghit mes sœurs Fatima et Maroua, vous êtes la source de joie et de bonheur que j'adore et je leur Souhaite la réussite dans leur vie.

A tous mes proches qui m'ont soutenu et contribué à ma réussite, même si par supplication.

A toutes mes ami(e)s de ma promotion, particulièrement Aroua, chère amie avant d'être binôme.

Et à tous ceux que j'ai connus durant mon cycle d'étude.

LARABI Souad

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A Très chère pour moi, mon père Ahmed, qui m'a toujours soutenu et m'encouragé et qu'a été toujours présent pour moi.

Aux meilleures personnes du monde, ma mère Fatna qui a toujours m'encouragé durant mes études. Dieu prolongera leur vie.

A mes chères sœurs Hafsa, Touiba, Torkia.

A mes chers frères Abdallah, Abdeloissaa, Mosaab, Sinouan.

Que Dieu vous aide dans votre vie.

À toute ma famille, que Dieu la protège.

A toute mes ami(e)s, Souad compagnon de piste, Fatima el Zahra, Maroua, Zehor, khadra, et Hafsa.

*À tous les étudiants de la promotion 2016-2021 du
Département sciences de la matière, Université Amar Telidji
Laghouat.*

Laaboudi Aroua

Partie A :

Analyse du captopril
par HPLC et UV-
visible.

Partie B :

Etude de la formation
de co-cristaux du
captopril avec quelques
composés organiques
par FTIR et
microcalorimétrie.

Annexe

LISTE DES ABREVIATIONS

ECA	L'enzyme de conversion de l'angiotensine I
CAP	Captopril
UV-Vis	Ultra-violet-Visible
HPLC	Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
ECD	détection électrochimique
TFA	Acide trifluoroacétique
CPG-MS	Chromatographie en phase gazeux-Spectroscopie de masse
CV	Voltamétrie cyclique
CV	Coefficient de variation
P	Pente de la courbe d'étalonnage
σ	Ecart type
LD	Limite de détection
LQ	Limite de quantification
C	Concentration
IR	Infrarouge
TPAB	Tétrapentyl ammonium bromide.
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
μSc	Microcalorimétrie
Al	Aluminium
Ni	Nickel
Co	Cobalt
Cu	Cuivre
T_E	Température eutectique

Liste des Figures

Partie A		Page
Figure n°01	La structure du captopril	02
Figure n°02	Chromatogramme de cap « phase mobile :(tampon : méthanol/eau) » Après quelques minutes.	06
Figure n°03	Chromatogramme de cap « phase mobile :(méthanol/eau) »	06
Figure n°04	Les spectres UV-visible CAP avec solution tampon, CAP aqueuse.	12
Figure n°05	Les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le cuivre et blanc	13
Figure n°06	Les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le cobalt et blanc.	13
Figure n°07	Les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le nickel et blanc.	14
Figure n°08	La formule développée de complexe CAP-Ni.	14
Figure n°09	Les spectres UV-visible du captopril à l'étude de stabilité.	15
Figure n°10	Les résultats d'étude de stabilité à 275 et 340nm.	16
Figure n°11	Les spectres UV-visible d'absorption de complexes de la concentration C ₁ .	17
Figure n°12	Les spectres UV-visible d'absorption de complexes de la concentration C ₂ .	17
Figure n°13	Les courbes d'étalonnages de solution mère de captopril C ₁ .	18
Figure n°14	Les courbes d'étalonnages de solution mère du captopril C ₂ .	18
Figure n°15	Médicament Tensoprel 25 mg.	22
Figure n°16	Les spectres UV-visible des solutions du captopril avec l'excipient des concentrations différentes.	22
Figure n°17	Les spectres UV-visible des concentrations du captopril dans le comprimé.	23
Partie B		
Figure n°18	Les spectres infrarouges du captopril/acide benzoïque purs et du mélange CAP/acide benzoïque par voie humide.	29
Figure n°19	a : Les spectres infrarouges du captopril/acide benzoïque purs et du mélange CAP/acide benzoïque par voie séché.	29
	b : les spectres infrarouges du mélange CAP/acide benzoïque par les voies : sèche et évaporation lente.	30
Figure n°20	L'interaction possible dans le cas de mélange par voie humide.	32
Figure n°21	L'interaction possible dans le cas de mélange par voie sèche.	33

Figure n°22	L'interaction possible dans le cas de mélange par voie évaporation lente.	33
	a : Les spectres infrarouges du captopril /urée purs et du mélange CAP/urée par voie sèche.	
Figure n°23		34
	b : les spectres infrarouges de mélange CAP/urée par les trois voies.	
Figure n°24	Les spectres infrarouges du captopril /TPAB purs et du mélange CAP/TPAB par voie évaporation lente.	36
Figure n°25	L'appareil microcalorimètre (μ Sc).	40
Figure n°26	Tableau de programmation des conditions opératoires.	42
Figure n°27	Le thermogramme de naphtalène standard.	43
Figure n°28	Les thermogrammes des captopril et acide benzoïque purs dans capsule en Al du μ Sc et dans la feuille aluminium.	44
Figure n°29	Les thermogrammes des mélanges pour les trois voies.	45
Figure n°30	Diagramme de phase des mélanges Captopril-Acide benzoïque.	47

Liste des tableaux

Partie A		Page
Tableau I	L'analyse du captopril par les différentes méthodes.	03
Tableau II	Produites chimiques utilisés dans l'étude par HPLC.	05
Tableau III	Produites chimiques utilisés dans l'étude par UV-visible.	09
Tableau IV	Les caractéristiques des régressions linaires du captopril dans deux solutions de deux concentrations C_1 et C_2 à 275nm et 340nm.	19
Tableau V	La limite de détection (DL) et quantification (QL) du captopril dans deux solutions de deux concentrations déférentes C_1 et C_2 à 275nm et 340nm.	20
Tableau VI	Les valeurs du coefficient de variation CV% de la reproductibilité et de répétabilité Intra-Day.	20
Tableau VII	Les valeurs du coefficient de variation CV % de la répétabilité Inter-Day.	21
Tableau VIII	Rendement et l'absorbance du captopril pur et le captopril avec l'excipient.	23
Tableau IX	Les concentrations et les masses des trois solutions des comprimées.	24
Partie B		
Tableau X	Produites chimiques utilisés dans l'étude par FTIR.	27
Tableau XI	Les valeurs des spectres FTIR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP /acide benzoïque purs et les mélanges.	30
Tableau XII	Les valeurs des spectres FTIR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP /urée purs et le mélange.	35
Tableau XIII	Les valeurs des spectres FTIR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP/TPAB purs et le mélange.	37
Tableau XIV	Les fractions molaires du CAP et les masses des mélanges par voie sèche.	43
Tableau XV	Les valeurs des températures d'équilibre et de mélange dans les trois voies.	44
Tableau XVI	Les valeurs des températures d'équilibre et de mélange des différents pourcentages du captopril et d'acide benzoïque.	46

Sommaire

Introduction générale	1
Généralité sur le médicament	2

Partie A

A. I. L'étude le captopril par HPLC	5
I. 1. Matériels et méthodes	5
I. 1.1. Matériels	5
I. 1.2. Appareillage	5
I. 1.3. Produits chimiques	5
I. 1. 4. Méthode	6
I. 2. Résultats et discussion	6
A. II. L'étude le captopril par UV-visible	8
II.1. Introduction	8
II.2. Travail entrepris	8
II.3. Matériels et méthodes	8
II.3. 1. Matériels	8
II.3.2. Appareillage	8
II.3.3. Produits chimiques	9
II.3.4. Méthode	9
II.4. Validation de la méthode d'analyse	11
II.4.1. Reproductibilité	11
II.4.2. Répétabilité	11
II.5. Résultats et discussion	12
Conclusion	25

Partie B

B .I. Formation les solides et l'analyses par l'infrarouge	26
I.1. Introduction	26
I.2. Travail entrepris	27
I.3. Matériels et méthodes	27
I. 3.1. Matériels	27
I. 3.2. Appareillage	27
I.3.3. Produits chimiques	27
I.3.4. Méthode	28

I. 4. Résultats et discussion	29
B. II. le microcalorimétrie	39
II.1. Introduction	39
II.2. Matériels et méthodes	40
II. 2.1. Matériels	40
II. 2.2. Appareillage	40
II.2.3. Méthode	40
II.3. Résultats et discussion	43
Conclusion	48
Conclusion générale	49
Références	
Annexe	

Introduction générale

L'hypertension est un problème de santé majeur dans le monde [1 ; 2], Les chercheurs scientifiques ont développé son traitement au fil des ans. Certains des médicaments les plus efficaces utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) [3 ; 4 ; 5], comme la nifédipine, la clonidine, la prazosine et le captopril [6]. Ils Jouent un rôle physiologique critique dans la régulation de la pression artérielle.

Le captopril est très utilisé actuellement sous plusieurs formes. Il est fabriqué localement par des boîtes pharmaceutiques. La nécessité de procéder à son analyse dans ces formulations pharmaceutiques est primordiale pour déterminer la quantité présente dans un comprimé et vérifier si elle est conforme à la dose déclarée. Il existe plusieurs méthodes analyses du captopril, les plus récentes inclus des techniques chromatographiques, et spectrophotométriques. La validation de la méthode d'analyse est une question importante dans l'analyse pharmaceutique. Elle confirme que la procédure analytique employée est adaptée et fiable pour son utilisation prévue. Aussi, la recherche de nouvelles associations du captopril sous la forme solide avec d'autres composés pour former des Co-cristaux est devenue une branche à part dans le domaine du médicament et ceci pour améliorer sa stabilité et sa biodisponibilité.

Le contenu de notre mémoire élaboré et réparti en deux grandes parties.

La première partie est consacrée à la mise au point d'une analyse qualitative et quantitative, un essai par chromatographie liquide à haute pression (HPLC) et une étude par spectrophotométrie UV-visible du captopril dans une formulation pharmaceutique est réalisée.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à l'étude de la possibilité de formation de Co-cristaux du captopril avec quelques molécules organiques (acide benzoïque et l'urée) par spectrophotométrie Infrarouges et par microcalorimétrie (pour le système captopril-acide benzoïque).

Nous terminons ce travail par une conclusion générale.

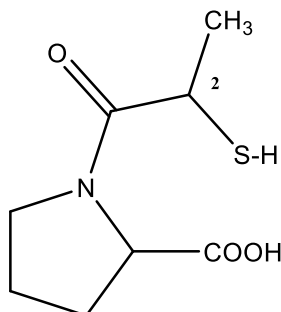
Généralité sur le médicament :

Le captopril a été le premier inhibiteur de l'ECA non peptidique par voie orale et il est couramment utilisé pour traiter l'hypertension artérielle [3], l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies cardiovasculaires, c'est un médicament de choix dans le traitement en raison de son efficacité et faible toxicité [2]. Comme tous les médicaments, le captopril peut provoquer des effets indésirables troubles du sommeil, modifications du goût, vertiges...etc.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 1(ECA, EC 3.4.15.1) est une enzyme importante dans le corps, qui joue un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle dans le système rénine-angiotensine car il catalyse la conversion de l'angiotensine I en l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, et inactive la bradykinine [11].

Les commerciales pharmaceutiques algériens ont élaboré plusieurs classes de médicaments qui contiennent le captopril parmi ces médicaments : LOPRIL 25mg ; TENSOPRIL 25 et 50mg ; CO-TENSOPRIL 25 et 50mg ; SAIPRIL 25mg.

Structure du captopril :



(2-mercaptopropanoyl)proline

Figure n° 1 : la structure du captopril.

Propriétés physico-chimiques du captopril :

Le captopril est un principe actif appartenant à la famille des pyrrolidines caractérisé par [7] :

Le nom commercial Captopril

Nom chimique Acide (2S) -1-[(2S) -2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl] pyrrolidine-2-carboxylique

Formule brute	$C_9H_{15}NO_3S$	
Poids moléculaire	217,285 g/mol.	
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol. Le captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.	
Point de fusion	105 °C	[8]
pKa	Il possède deux constante d'acidité $pK_{a1}=3,7$ et $pK_{a2}= 9,8$	[6]
La classe pharmaco-thérapeutique	Anti- hypertension.	
Le principe active	(1-[(2S) -3-mercapto-2-méthylpropionyl]) -L-proline.	
Excipient	Ce sont les composés ajoutés au principe actif qui entrent dans la formation des comprimés : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs pré-gélatinisé, acide stéarique.	

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour l'analyse et le dosage du captopril. Le tableau suivant présente quelques-unes :

Tableau I : l'analyse du captopril par les différentes méthodes.

L'étude sur captopril	Méthode utilisé	Référence
L'analyse du captopril par HPLC-ECD	Chromatographie liquide à haute performance–détection électrochimique (HPLC – ECD) (les conditions de HPLC : colonne 5 m (C18) et comme solvant solution tampon phosphate (ajusté à pH 3,0): acétonitrile 70:30 (v / v) détecteur coulométrique ESA multicanal à balayage complet)	[9]
La détermination du captopril par spectrophotomètre	UV/vis spectrophotomètre (utilise ferricyanure de potassium)	[10]
Une méthode HPLC-UV pour la détermination de l'enzyme	Chromatographie liquide à haute performance-UV-visible (les conditions de HPLC : colonne C18	[11]

de conversion de l'angiotensine I (ECA) activité inhibitrice	(150 3,0 mm) et comme solvant (un système à deux solvants : (A) (TFA : l'eau) (50 :50) et (B) (TFA : l'acétonitrile) (50 :50), et les analytes ont été détectés à la longueur d'onde de $\lambda = 228$ nm	
L'analyse de captopril par CPG-MS	Chromatographie en phase gazeux-Spectroscopie de masse.	[9]
Développement et validation d'une HPLC simple et sensible – UV Méthode de dosage du captopril dans le plasma humain.	Chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC	[4]
Détermination de CAP dans les préparations pharmaceutiques.	Voltamétrie cyclique (CV) et chronoampérométrie statique.	[12]
Détermination les impuretés dans les comprimés de captopril.	Spectroscopie proche infrarouge (NIR) et chimio métrie.	[13]

Dans cette présente partie nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une analyse qualitative et quantitative du captopril par HPLC et par spectrophotométrie UV-Visible.

A. I. L'étude du captopril par HPLC :

La chromatographie en phase liquide permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification [14].

Travail entrepris :

Analyse du captopril pur par HPLC dans deux solutions défèrent.

I . 1 Matériels et Méthodes :

I . 1.1. Matériels : Nous avons utilisé l'appareillage suivant

I .1.2. Appareillage :

- L'appareil Chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC ; modèle SHIMADZU : Nous avons utilisé comme phase stationnaire une colonne TESSEK SEPARON S6-C8 et un détecteur spectrophotomètre UV-visible, la longueur d'onde maximale du captopril à 220 nm. La phase mobile dans la première expérience est un mélange d'une solution (tampon (pH=3,5) et méthanol (50 :50) (v : v). La phase mobile de la deuxième expérience est un mélange (méthanol/eau) (70 :30) (v : v).
- pH-mètre ; balance analytique de précision 10^{-4} g et la verrerie.
- Les chromatogrammes sont tracés par logiciel CHROMEDI.

I .1.3. Produits chimiques :

Tableau II : produits chimiques dans l'étude par HPLC.

Produit	Firme
Captopril pur	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Acétate de sodium $C_2H_3NaO_2$	AnalaR NORMAPUR
Acide acétique CH_3COOH	SIGMA-ALDRICH
Méthanol pur CH_3OH pour HPLC	VWR chemicals

I.1.4. Méthode :

Pour le lavage de la colonne nous avons préparé un mélange : méthanol/l'eau (70 :30).

Préparation de la phase mobile : méthanol / eau/ Tampon acétate à pH= 3,5 à 25 °C.

Solution tampon : 0,1516g de sel CH_3COONa avec 10,76 ml d'acide acétique sont préparé dans 100 ml d'eau distillée, la concentration de solution est 0,05mol/l.

I.2. Résultat et discussions :

Les figures suivantes illustrent les chromatogrammes obtenus pour les deux phases mobiles.

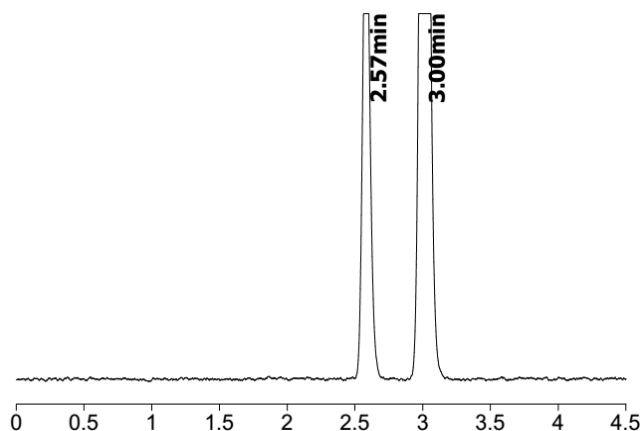


Figure n°2 : chromatogramme du CAP « phase mobile :(tampon : méthanol/eau) » après quelques minutes.

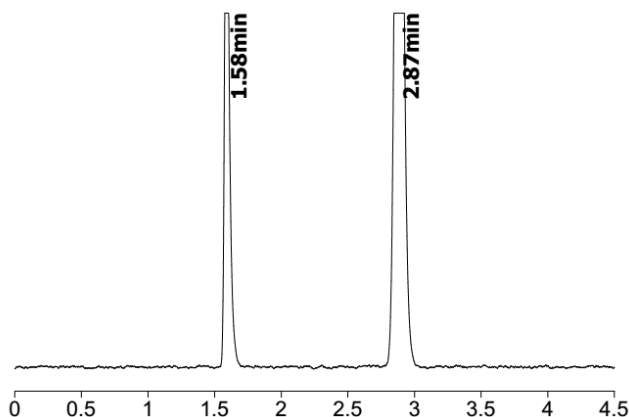


Figure n°3 : chromatogramme du CAP « phase mobile :(méthanol/eau) »

Le premier pic est le pic du solvant le deuxième est le pic du captopril apparaît.

De légères variations du temps de rétention du captopril sont observées quand nous utilisons le tampon acétate. Le captopril sort rapidement cela est dû à sa polarité. Les temps de rétention étaient respectivement de 2,87 et 3 min pour premier et deuxième expériences.

Dans les deux expériences le temps de rétention du captopril est très court et ne permet pas de réaliser une étude qualitative et quantitative dans une matrice telle que les préparations pharmaceutiques. En effet, il y a possibilité d'interférences avec d'autres molécules. Pour ces raisons nous avons utilisé une méthode analytique pour doser ce principe actif par spectroscopie UV-visible. Cette technique est simple, rapide et moins coûteuse.

A. II. L'étude du captopril par spectrophotométrie UV-visible :

II.1. Introduction :

La spectroscopie est la branche de la science qui traite l'étude de l'interaction entre le rayonnement électromagnétique et la matière, dans le domaine 200 à 800nm [15]. La spectrophotométrie UV-visible permet l'identification des composés organiques et est la méthode la plus largement utilisée dans l'analyse pharmaceutique [15] et à l'étude de complexes métalliques [16]. Le captopril contient un amide, un groupe carboxyle et une fonction thiol S-H qui provoquent de légères vibrations du composé. Mais il ne contient aucun chromophore ou système conjugué [17]. Par conséquent, un détecteur de lumière ultraviolette détecte le captopril à une faible longueur d'onde [17 ; 18]. Certains des méthodes la plus utilisés pour augmenter la longueur d'onde dans UV-visible sont les réactions oxydo-réduction [17 ; 19] et les réactions de complexations [18].

II.2. Travail entrepris :

Dans cette première partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une analyse qualitative et quantitative du captopril par spectroscopie UV-visible. Les paramètres retenus seront validés et appliqués pour le dosage du captopril dans une formulation pharmaceutique : Tensoprel 25 mg.

II.3. Matériels et Méthodes :

II.3.1. Matériels : Nous avons utilisé l'appareillage suivant :

II.3.2. Appareillage :

- L'appareil spectrophotomètre UV-visible, modèle SECOMAM série UV-Line 9400 équipé d'une cuve en quartz.
- Les résultats enregistrés sont exportés en fichiers Excel.
- Les spectres obtenus sont tracés par le logiciel Origine Lab. 8.1.
- La validation de la méthode est réalisée par l'Excel.
- Les structures sont dessinées par logiciel ChemDraw Professional.

Nous avons aussi utilisé le matériel suivant :

- PH-métrie ; balance analytique de précision 10^{-4} g ; la verrerie.

II.3.3. Produits chimiques :

Tableau III : produits chimiques dans l'étude par UV-visible.

Produit	Firme
Captopril pur ($C_9H_{15}NO_3S$)	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Sulfate de nickel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$)	CARLO ERBA
Chlorure de cuivre dihydraté ($Cl_2Cu \cdot 2H_2O$)	AnalaR NORMAPUR
Nitrate de cobalt ($Co(NO_3)_6H_2O$)	BDH
Ammoniaque (NH_4OH).	SIGMA-ALDRICH
Lactose monohydraté	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
L'amidon de maïs pregel	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Hydroxypropyl cellulose	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Prégélatinisé	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Acide stéarique	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Comprimé du « Tensoprel 25 mg »	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger

II.3.4. Méthode :

II.3.4.1. Préparation des solutions mères :

- **Captopril** : Nous avons préparé, en dissolvant 0,0456g du captopril dans 10 ml d'eau distillée et diluée 10 fois. La concentration de solution de 2,098mmol/l.
- **Sulfate de Nickel** : Nous avons préparé, en dissolvant 0,0565g du sulfate de nickel dans 10 ml d'eau distillée et diluée 10 fois. La concentration de solution de 2mmol/l.
- **Sulfate de cuivre et de Cobalt** : Pour les solutions de cuivre et de cobalt nous avons préparé une petite quantité dans 10ml d'eau distillée pour réaliser le test de complexion.

[3]

Réaction de complexation du captopril avec le sulfate de Nickel :

A partir de la solution mère nous avons préparé des solutions filles de différentes concentrations : Dans un tube à essai, à 0,4ml de NiSO_4 de concentration 2mmol/l sont ajoutés des volumes allant de 0,01ml à 1,5ml de captopril 2,098mmol/l. Par la suite, 0,1ml d'une solution d'ammoniaque (1%) est ajoutée après agitation. Le mélange est dilué avec de l'eau distillée jusqu'à 5ml (volume totale). L'ordre de l'ajout est : Ni-CAP- NH_4OH - H_2O . Après 10 minutes le spectre UV-Visible est réalisé pour chaque concentration dans les figures n°11 et 12.

Afin de valider la méthode nous avons réalisé une étude statistique, donc nous avons préparé trois concentrations différentes faible, moyenne et forte (0,039 ; 0,2 ; 0,35mmol/l) Chaque concentration est préparée cinq fois.

Les spectres sont enregistrés trois fois par jours (à 9h ; 11h et à 15h) pendant trois jours successifs.

II.3.4.2. Le captopril en présence de l'excipient :

Le comprimé du captopril 25 mg contient les composés suivants : L'amidon, lactose, cellulose, acide stéarique. Notons qu'à part le lactose ces composés sont insolubles dans l'eau distillée.

La masse du captopril pur 0,025g, le pourcentage de lactose dans le captopril 25 mg est 15% dans un comprimé donc la masse de lactose 0,01689g, Pour les autres composés nous avons pesé la même quantité 0,0319g (0,0319g amidon ; 0,0319g cellulose ; 0,0319g acide stéarique). La somme de ces masses nous donne la masse d'un comprimé (0,1376g). Les masses sont solubilisées dans 100 ml l'eau distillée et en suite, nous avons filtré la solution.

De la même façon nous avons préparé le blanc, mais en l'absence du captopril.

Dans un tube à essai, à 0,4ml de NiSO_4 de concentration 2mmol/l sont ajoutés des volumes 0,89 ; 1,6 et 1,79ml du captopril de concentration 1,169mmol/l. Par la suite, 0,1ml d'une solution d'ammoniaque (1%) est ajoutée après agitation. Le mélange est dilué avec de l'eau distillée jusqu'à 5ml (volume total).

II.3.4.3. Préparation des solutions pour l'application :

1. Préparation la solution mère :

Cinq comprimés de médicament « Tensoprel 25 mg », sont broyés puis une masse de 0,1374g (la masse d'un comprimé), est dissoute dans 10 ml d'eau distillée puis diluée 10 fois.

2. Préparation des solutions pour analyse du captopril dans le médicament :

Dans un tube à essai, à 0,4ml de NiSO_4 de concentration 2mmol/l sont ajoutés des volumes de 1,97ml du captopril du médicament. Par la suite 0,1ml d'une solution d'ammoniaque (1%) est ajoutée après agitation. Le mélange est dilué avec de l'eau distillée jusqu'à 5ml (volume totale) Après 10 minutes le spectre UV-Visible. La procédure est répétée trois fois.

II.4. Validation de la méthode d'analyse : Afin de vérifier, si notre méthode est précise, nous avons procédé à sa validation par l'étude statistique. Nous citerons une brève définition :

- ❖ Validation est une phase précédente à l'utilisation de la méthode en routine et constitue également la garantie sur les futurs résultats [19].
- ❖ Validation est une étude approfondie pour optimiser la méthode d'analyse [20].
- ❖ La validation dans la recherche implique un examen attentif des arguments logiques et des preuves empiriques pour déterminer s'ils soutiennent des affirmations théoriques [21].
- ❖ La validation des tests pour le dosage et pour la détermination quantitative des impuretés [22].

II.4.1. La reproductibilité :

La reproductibilité doit être évaluée en utilisant : Un minimum de 9 déterminations couvrant la plage spécifiée pour la procédure dans trois jours successifs, par exemple, 3 concentrations / 3 répliques chacune, l'analyse est répétée trois fois d'une même journée (9h, 11h et 15h) [23].

II.4.2. Répétabilité :

La répétabilité est les résultats obtenus par la même méthode et sur un même échantillon, dans un même laboratoire avec un même opérateur qui exécute la même analyse mais à des dates très éloignées les unes des autres [21].

II.5. Résultat et discussion :

II.5.1. Analyse spectrale :

a. Analyse spectrophotométrie du captopril pur :

Afin de voir l'effet du milieu (pH) nous avons déterminé les spectres UV-visible allant de 190nm à 500nm des solutions du captopril pur préparé dans l'eau distillée et préparé dans une solution tampon (pH=3,5). La figure n°4 présente les spectres obtenus.

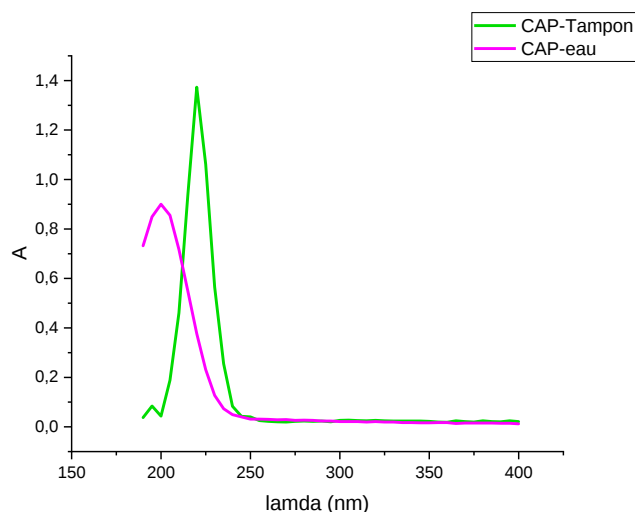


Figure n°4 : les spectres UV-visible CAP avec solution tampon, CAP aqueuse.

D'après ces spectres, nous remarquons qu'il y a une augmentation de la longueur d'onde dans le cas milieu tamponné. Cependant, les deux valeurs restent petites et appartiennent à un domaine non sélectif, pour le captopril où plusieurs composés absorbent aussi.

b. Analyse spectrophotométrie du captopril avec les métaux Cu et Ni et Co :

Dans le but d'améliorer l'absorbance à une longueur d'onde spécifique du captopril, un essai de complexation est réalisé avec trois cations des métaux de Cu, Co et Ni. En effet, d'après l'étude bibliographique [4] le captopril peut donner des complexes avec des métaux de transitions.

Nous avons déterminé les spectres du captopril avec ces trois métaux comme le montrent les figures n°5 ; 6 et 7 :

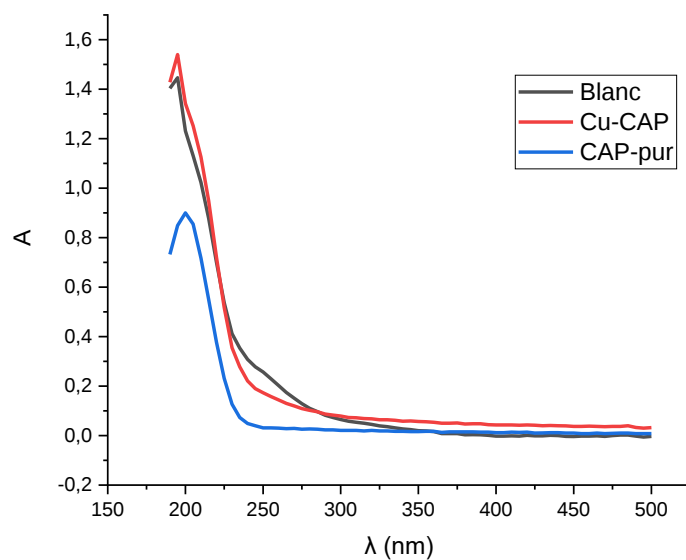


Figure n°5 : les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le cuivre et blanc.

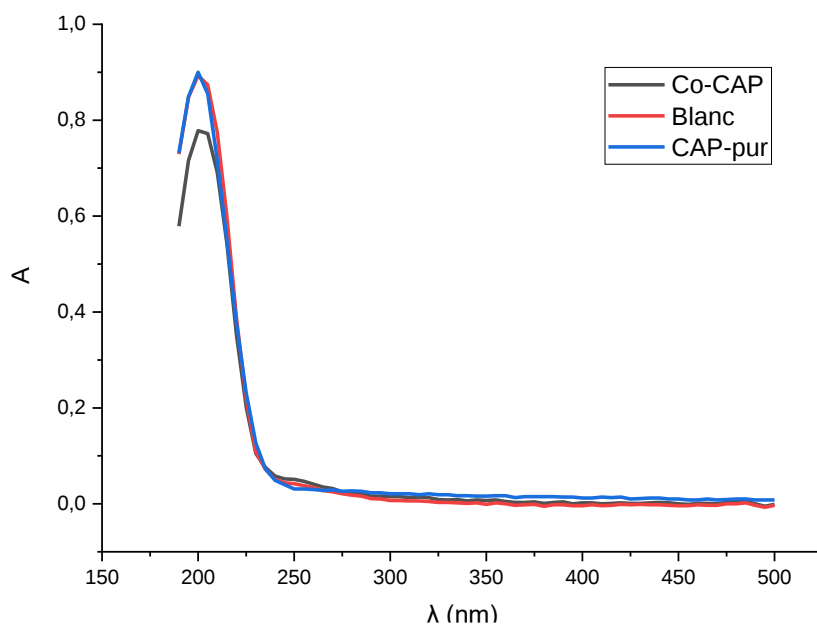


Figure n°6 : les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le cobalt et blanc.

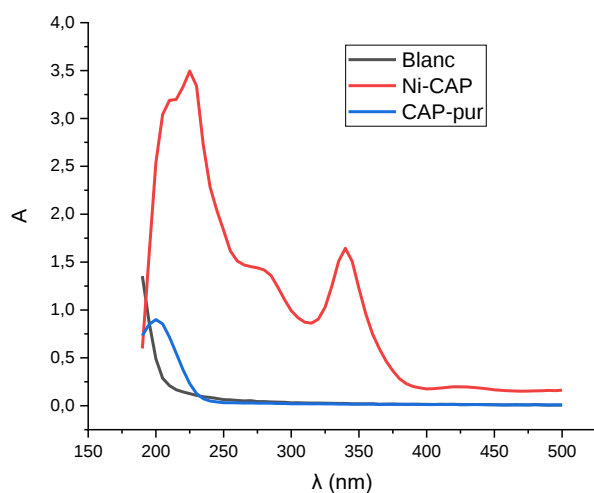


Figure n°7 : les spectres UV-visible du CAP pur, CAP avec le nickel et blanc.

A partir de ces spectres :

- Le captopril avec le cobalt et le cuivre ont donné une seule absorbance maximale à 200nm. Aucune différence est observée par rapport au spectre du captopril seul. Nous pouvons dire qu'il n'y a pas de réaction de complexation dans ces conditions.
- Le captopril avec le Ni a donné trois absorbances maximales à 215 ; 275 et 340nm. Les absorbances à 275 et 340 nm indiquent bien la formation du complexe captopril-Nickel. Le complexe formé a pour structure :

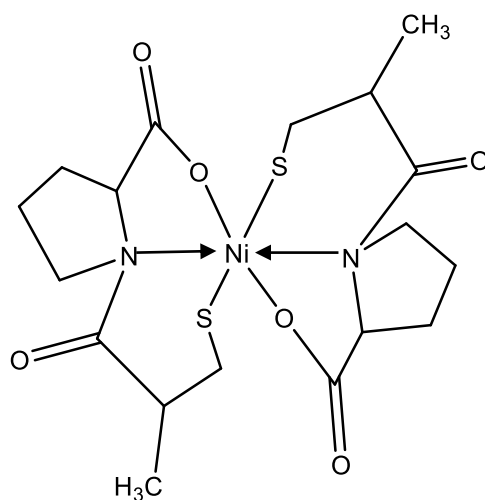


Figure n°8 : formule développée du complexe captopril-Nickel [3].

Nous avons donc opté pour l'utilisation de cette propriété pour notre étude analytique.

c. L'étude de stabilité du complexe captopril-Nickel :

Pour l'étude de stabilité du complexe captopril-Nickel nous avons utilisé le protocole suivant :

Nous avons préparé une solution mère de captopril de 0,4196mmol/l. à partir de cette solution nous avons préparé des solutions de 1ml de captopril dans un 0,4ml solution de Nickel et 0,1ml ammoniacale (1%), et mesurée l'absorbance chaque 2min. Les spectres obtenus sont présente dans la figure n°9 :

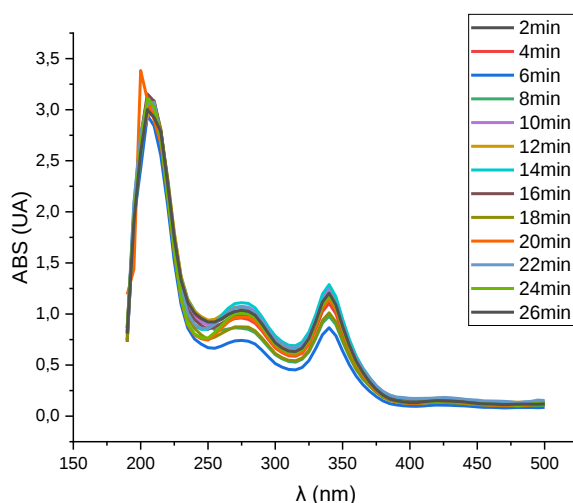


Figure n°9 : Les spectres UV-visible du captopril à l'étude de stabilité.

A partir des spectres d'UV-vis obtenus du Captopril complexé avec du nickel l'absorbance est mesurée à chaque 2min les spectres sont comparables pour les deux longueurs d'onde. Nous avons tracé les courbes de stabilité aux longueurs d'ondes caractéristiques 275 et 340nm.

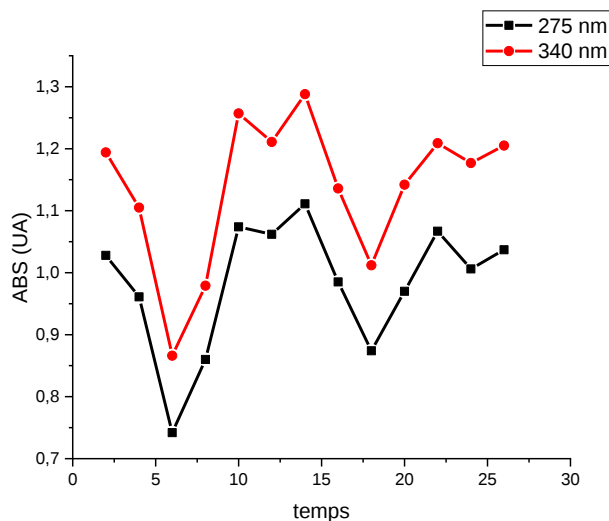


Figure n°10 : les résultats d'étude de stabilité à 275 et 340nm.

A partir des courbes de stabilité du complexe captopril-Nickel, nous avons obtenu deux absorbances maximales à 10 et 14min par comparaison avec l'étude bibliographique nous avons choisi l'absorbance à 10min.

Donc, nous avons utilisé cette propriété dans la détermination de la courbe d'étalonnage de complexe captopril-Nickel.

c.4.Détermination les courbes d'étalonnage :

Deux courbes d'étalonnage sont réalisés dans deux intervalles de concentration du captopril (0,00418 – 0,629mmol/l) et (0,0038 – 0,584mmol/l) à partir des solutions mères respectives de concentration $C_1 = 2,098\text{mmol}$ et $C_2 = 1,94\text{mmol}$. Les spectres sont déterminés pour chaque concentration. Ces derniers sont représentés respectivement dans la figure n°11 et 12.

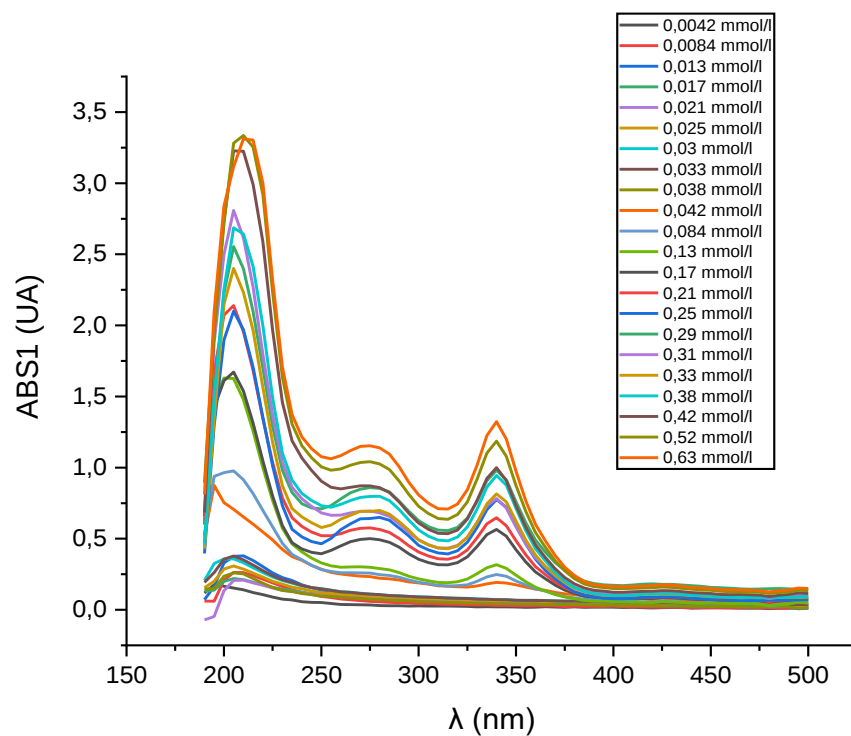


Figure n°11 : les spectres UV-visible d'absorption de complexes de la concentration C_1 .

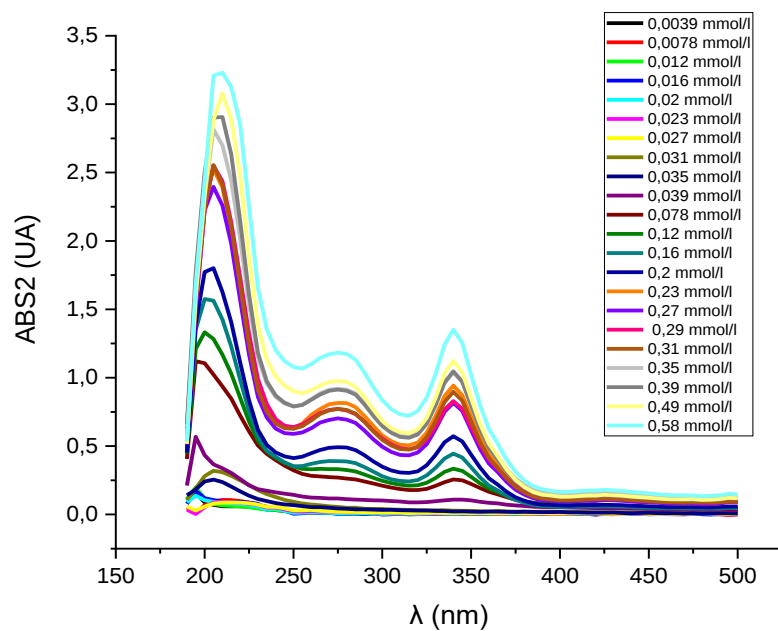


Figure n°12 : les spectres UV-visible d'absorption de complexes de la concentration C_2 .

A partir des spectres d'UV-vis obtenus du complexe captopril-Nickel avec des concentrations des solutions mères du captopril C_1 et C_2 , nous avons tracé les courbes d'étalonnages aux longueurs d'ondes caractéristiques 275 et 340nm.

Les figures suivantes présentent les courbes d'étalonnages obtenues :

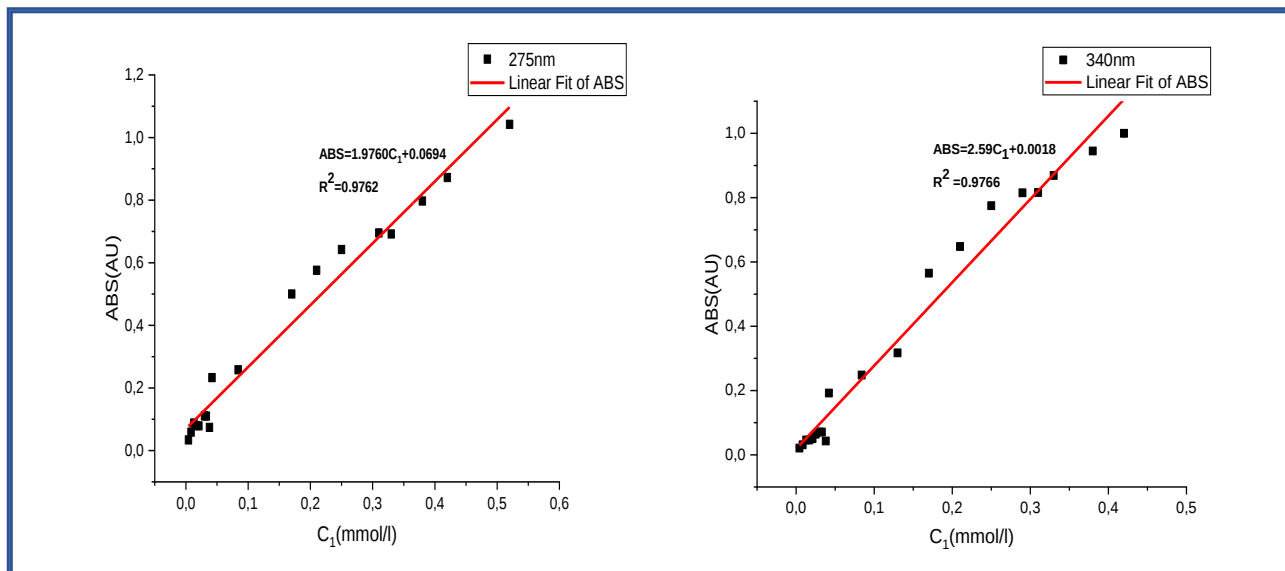


Figure n°13 : Les courbes d'étalonnages de solution mère du captopril C_1 .

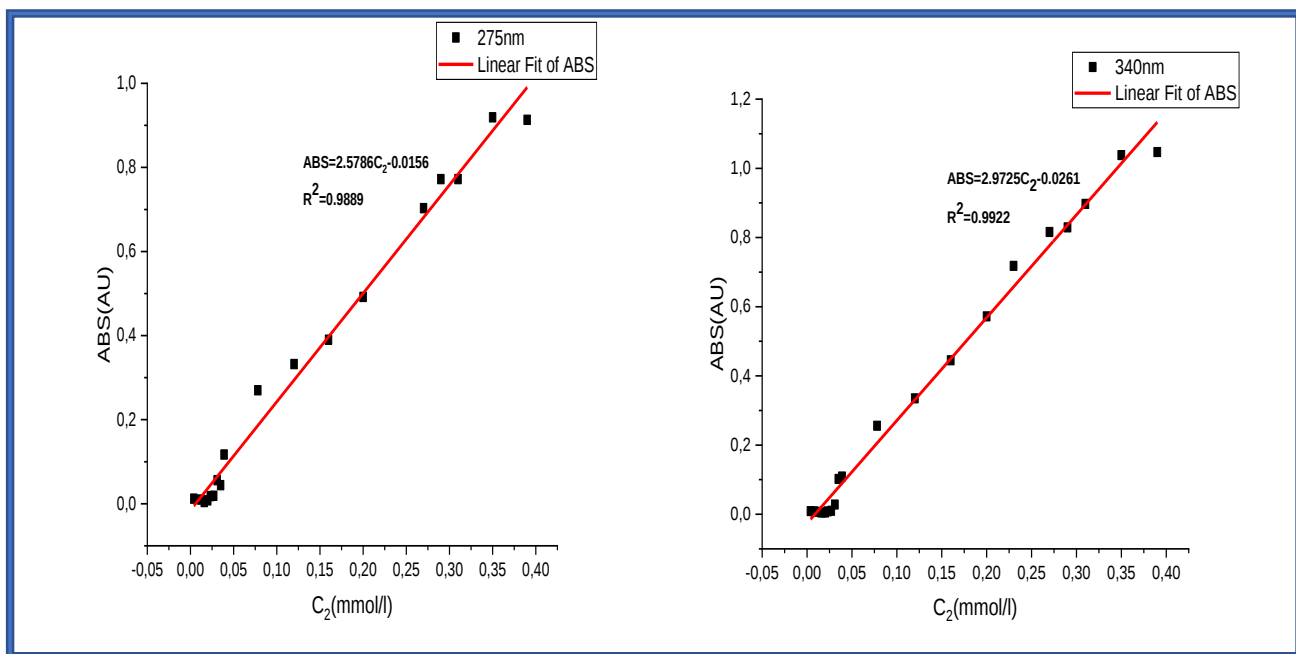


Figure n°14 : Les courbes d'étalonnages de solution mère du captopril C_2 .

A partir de ces courbes d'étalonnage nous avons déterminé les caractéristiques de la régression linéaire du captopril complexé avec du nickel à 275 et 340nm. Ces caractéristiques sont représentées dans le tableau IV :

Tableau IV : les caractéristiques des régressions linéaires du captopril dans deux solutions de deux concentrations C_1 et C_2 à 275nm et 340nm.

Régression linéaire	C ₁ du captopril		C ₂ du captopril	
Longueur d'onde (nm)	275	340	275	340
L'équation de courbe	ABS=1,9760C+0,0694	ABS=2,59C+0,0018	ABS=2,5786C-0,0156	ABS=2,9725C-0,0261
L'écart type	± 0,0770	± 0,0945	± 0,06	± 0,0625
Coefficient de corrélation	R ² =0,9762	R ² =0,9766	R ² =0,9889	R ² =0,9922

D'après ce tableau, et en comparaison entre les résultats obtenus pour les concentrations C_1 et C_2 à 275 et 340nm, nous avons obtenu une bonne corrélation pour les deux concentrations et ceci pour les deux longueurs d'onde maximales choisies. La meilleure courbe est obtenue à la concentration C_2 à 340 nm qui présente une meilleure valeur de corrélation $R^2 = 0,9922$.

c.5.Calcul de la limite de détection (DL) et la limite de quantification (QL) :

La limite de détection (DL) et quantification (QL) sont calculées par les relations suivantes :

$$DL = \frac{3\sigma}{P} \quad \text{et} \quad QL = \frac{10\sigma}{P} \quad [23]$$

σ = l'écart type des réponses.

P = la pente de la courbe d'étalonnage.

Sur la base de l'écart type de la réponse et de la pente. Les valeurs sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau V : les limites de détection (DL) et quantification (QL) du captopril dans deux solutions de deux concentrations différentes C_1 et C_2 à 275 et 340nm.

	1^{ère} concentration		2^{ème} concentration	
Longueur d'onde (nm)	275 nm	340 nm	275 nm	340 nm
LD (mmol/l)	0,025	0,1	0,069	0,062
LQ (mmol/l)	0,086	0,36	0,23	0,2

- ❖ La limite de détection (LD) est la plus petite concentration fournissant un signal significativement différent du blanc, c'est la plus petite quantité d'analyse pouvant être détectée dans l'échantillon.
- ❖ La limite de quantification (LQ) correspond à la plus petite concentration qu'on peut quantifier aux deux longueurs d'onde maximale.

c.6.L'étude statistique :

La validation de notre méthode est confirmée par le calcul du coefficient de variation CV% de la reproductibilité et de répétabilité inter et Intra-Day. Ces dernières sont représentées dans les tableaux **VI** et **VII** :

Tableau VI : les valeurs du coefficient de variation CV% de la reproductibilité et de répétabilité Intra-Day.

Jour	C (mmol/l)	CV% Reproductibilité			CV% Répétabilité
		9h	11h	15h	Intra-Day
1 ^{er} jour	0,039	14,86	19,48	14,97	35,2
	0,2	5,85	8,94	9,83	4
	0,35	6,20	5,46	3,92	21
2 ^{ème} jour	0,039	19,69	15,7	9,71	21,8
	0,2	6,26	2,72	7,46	6,89
	0,35	2,76	3,86	8,18	4,69
3 ^{ème} jour	0,039	15,32	6,98	7,38	7,46
	0,2	4,41	6,02	2,98	2,1
	0,35	10,32	8,82	5,59	11,61

Tableau VII : les valeurs du coefficient de variation CV % de la répétabilité Inter-Day.

Heure	C (mmol/l).	CV% répétabilité (inter-Day)
9h	0,039	25,96
	0,2	12,59
	0,35	18,24
11h	0,039	2,98
	0,2	8,01
	0,35	10,6
15h	0,039	2,92
	0,2	18,84
	0,35	8,41

A partir des tableaux **VI** et **VII** nous avons remarqué que [19 ; 23] :

Le meilleur coefficient de variation de reproductibilité et répétabilité (intra-Day) est obtenu pour la concentration 0,2mmol/l.

Le meilleur coefficient de variation de répétabilité (inter-Day) est obtenu pour 0,039mmol/l.

II .4.2. Application :

Nous avons appliqué cette méthode pour déterminer la concentration du captopril dans le médicament « Tensoprel 25 »

1-Présentation des médicaments : Tensoprel® 25 mg

Présentation : Tensoprel 25 mg, boîte de 60 comprimés.

Excipients : Lactose monohydrate granulé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, acide stéarique.

Forme pharmaceutique : comprimés

Indication : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (système cardiovasculaire)

Médicament enregistré sous : laboratoire MERINAL, voie V30Z.I. Oued S'mar, Alger, Algérie.



Figure n°15 : Médicament Tensoprel 25 mg.

2-Résultats d'application :

2-1-Le captopril avec l'excipient

Nous avons choisi trois concentrations du captopril (0,2 ; 0,37 et 0,42mmol/l) en présence de l'excipient. Les rendements de l'absorbance sont déterminés. La figure n°16 présente les spectres des solutions du captopril avec l'excipient des concentrations différentes.

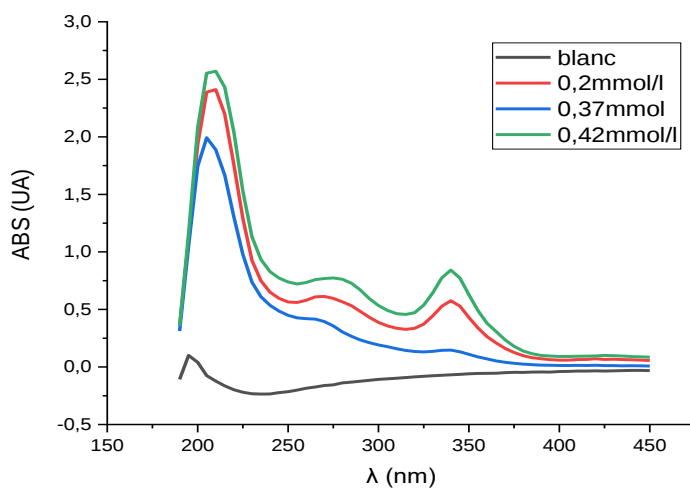


Figure n°16 : les spectres UV-visible des solutions du captopril avec l'excipient des concentrations différentes.

Les valeurs du rendement d'absorbance sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Rendement et l'absorbance du captopril pur et le captopril avec l'excipient.

Concentration (mmol/l)	L'absorbance Cap+Excipient	L'absorbance Cap pur	Rendement en %
0,2	0,147	0,648	22,68
0,37	0,576	0,945	60,95
0,42	0,842	1	84,2

A partir de ce tableau, nous avons utilisé la meilleure valeur du rendement pour déterminer la masse de captopril dans les comprimés commerciaux Cette valeur correspond à la concentration 0,42mmol/l.

2- 2-Détermination du captopril dans les comprimés :

A partir des trois solutions mères du captopril contenant dans le médicament, nous avons déterminé les spectres illustrés dans la figure n°17.

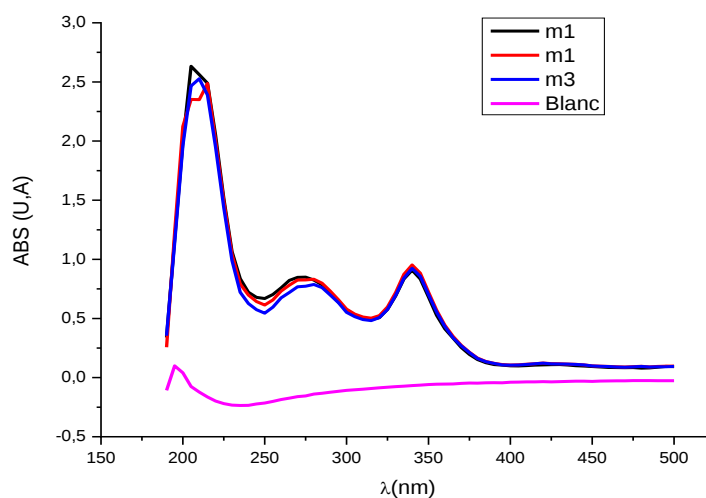


Figure n°17 : les spectres UV-visible des concentrations du captopril dans le comprimé.

D'après les absorbances des trois concentrations obtenues et à partir de ces spectres et l'équation de la courbe d'étalonnage, nous avons calculé les concentrations et les masses de captopril dans

le médicament, les résultats du calcul sont regroupés dans le tableau IX :

Tableau IX : les concentrations et les masses des trois solutions des comprimées.

	Concentration de solution mère (mmol/l)	Concentration de solution filles (mmol/l)	L'absorbance	Valeur trouvée (mg)	Valeur déclarée (mg)	R%= valeur trouvée/valeur déclarée
1^{er} solution	0,374	1,04	0,908	22,7	25	90,8
2^{ème} solution	0,393	1,09	0,953	23,8		95,2
3^{ème} solution	0,381	1,06	0,924	23,12		92,48

D'après le tableau **IX** ; et en comparaison avec les valeurs déclarées les trois valeurs obtenues par notre méthode sont acceptables et entrent dans l'intervalle toléré par l'organisation [23].

Conclusion :

Dans cette partie, nous avons réalisé une analyse qualitative et quantitative du captopril, par spectrophotométrie UV-visible. La méthode est fiable, reproductible et répétable les limites de détection et de quantification sont excellentes. Nous avons appliqué cette méthode à la détermination du captopril dans une formulation pharmaceutique le Tensoprel 25mg. Les résultats obtenus sont acceptables est préconisent que la quantité déclarée est validée puisque les valeurs trouvées entrent bien dans l'intervalle toléré.

B. I. Etude de la formation de Co-cristaux par spectroscopie Infrarouge :

I.1. Introduction :

Les réactions solide-solide interviennent de façon déterminante dans de nombreuses synthèses industrielles. On désigne par le terme général de réaction solide-solide toute réaction dont l'écriture chimique globale se met sous la forme : Solide 1 +solide 2=solide 3

Le domaine de réactions solide-solide est extrêmement vaste et varié, car nombreux sont les composés susceptibles de réagir entre eux [24]. Parmi les réactions les plus importantes est la co-cristallisation. La formation de composés solide est obtenue, généralement, par évaporation lente des solutions avec des concentrations équimolaires ou stœchiométriques [25].

Les Co-cristaux sont un nouvel aspect pour les industries pharmaceutiques. Au cours des dernières années, l'ingénierie cristalline (Co-cristallisation) a connu un grand intérêt [25]. Elle est très utilisée pour améliorer les propriétés physico-chimiques et biologiques des ingrédients pharmaceutiques actifs [26], ou la stabilité des formes posologiques solides, pour délivrer le médicament au patient de manière sûre et efficace [25].

Les techniques plus utilisées pour la caractérisation des composés solides organiques est la diffraction des rayons X (DRX) et spectrophotométrie infrarouge (IR) [27]. Cette dernière est une technique de choix pour la caractérisation des fonctions organiques et d'étudier la possibilité de formation de liaisons (quel que soit son type) ou interaction intermoléculaire de type Vander Waals, électrostatiques ou liaison Hydrogène entre ces composés. La spectroscopie infrarouge (IR) est un rayonnement électromagnétique invisible à l'œil humain. Le spectre infrarouge est plus large que le spectre visible et s'étend approximativement de 0,7 μm à 100 μm [28].

Les spectres FTIR ont été analysés qualitativement pour connaître les interactions vibrationnelles de groupes fonctionnels distincts.

I.2. Travail entrepris :

Nous avons essayé d'étudier la possibilité de formation de Co-cristaux du captopril avec quelques composés organiques. Cette étude est réalisée par spectroscopie FTIR et par microcalorimétrie pour une éventuelle analyse thermique. Les molécules organiques choisies sont : l'acide benzoïque et l'urée respectivement. Nous avons utilisé le matériel et l'appareillage suivants.

I.3. Matériels et Méthodes :

I.3.1. Matériels : Nous avons utilisé l'appareillage suivant :

I.3.2. Appareillage :

- L'appareil spectrophotomètre FTIR, modèle JASCO FT/IR4200.
- Les résultats enregistrés sont exportés en fichiers Excel.

Nous avons aussi utilisé une balance analytique de précision 10^{-4} g et la verrerie.

I.3.3. Produits chimiques :

Tableau X : les produits chimiques utilisés dans l'étude par FTIR.

Produit	Firme
Le captopril pur ($C_9H_{15}NO_3S$)	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Ethanol (C_2H_6O);	PAI Panreac
Urée (CH_4N_2O)	AnalaR NORMAPUR
Acide benzoïque ($C_7H_6O_2$).	Fourni la faculté de pharmacie d'Alger
Tetrapentyl ammonium bromide ($C_{20}H_{44}BrN$)	Fluka

I.3.4. Méthode :

- **Voie sèche :**

Dans un mortier pendant 10 minutes, Nous avons broyé un mélange équimolaire de captopril et d'acide benzoïque, puis la poudre est placée dans un tube à essai à l'abri de la lumière pendant 3 jours. De la même manière, nous avons préparé le captopril avec de l'urée.

- **Voie par évaporation lente :**

Pour l'urée :

Dans un mortier, nous avons broyé un mélange équimolaire du captopril et l'urée. Le mélange est solubilisé dans un petit volume eau / éthanol (20 : 80), puis placée dans un tube à essai à l'abri de la lumière pendant 3 jours.

Pour l'acide benzoïque :

De la même façon nous avons préparé le mélange captopril acide benzoïque mais en ajoutant 0,2ml d'éthanol.

- **Voie humide :**

Dans un mortier pendant une demi-heure, nous avons broyé un mélange équimolaire du captopril avec l'acide benzoïque ou l'urée avec quelque goutte d'éthanol. Le mélange est placé dans un tube à essai pendant un jour.

- **Préparation du mélange captopril -tetrapentyl ammonium bromide :**

Nous avons préparé une solution captopril-tetrapentyl ammonium bromide (TPAB), puis nous avons mélangé 20ml d'eau avec 3,2 mg de TPAB et 1,8 mg de CAP (mélange équimolaire), nous avons ajusté le pH de la solution par l'ammoniaque NH_4OH jusqu'à un pH moyen (7,4). La solution est laissée jusqu'à l'évaporation du solvant et la formation des cristaux. Le temps de cristallisation est de 32 jours.

Tous les solides obtenus dans cette partie ont été analysés par FTIR. Nous avons, également déterminé les spectres des composés purs.

I.4. Résultats et discussions :

Nous avons, analysée Par FTIR les solides obtenus par les trois voies de préparation. Les spectres enregistrés entre 4000 cm^{-1} à 500 cm^{-1} sont représentés dans les figures suivantes :

➤ Mélange Cap-acide benzoïque :

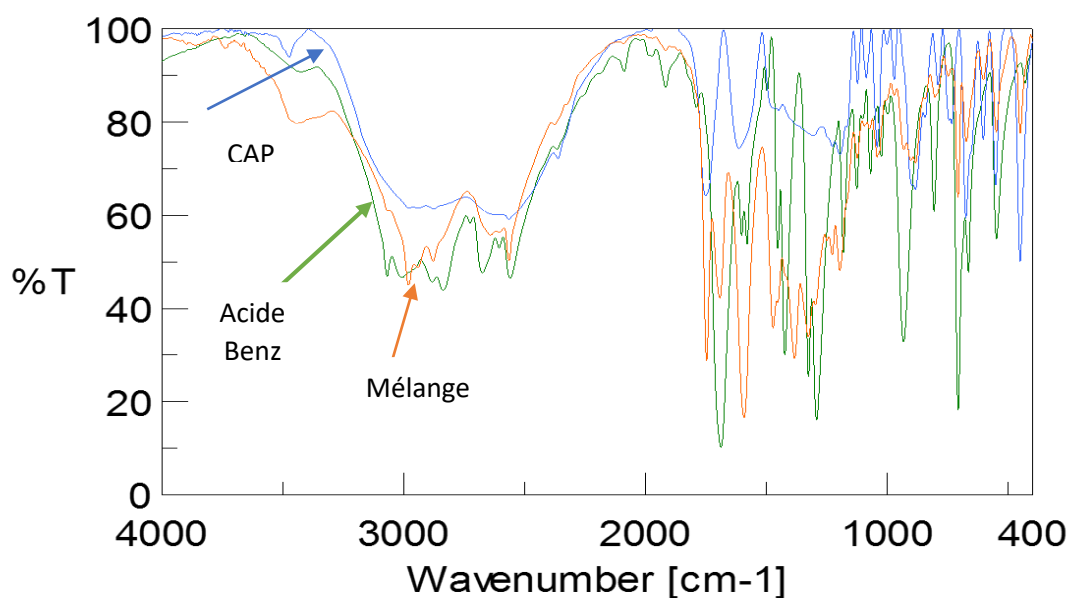


Figure n°18 : les spectres infrarouges du captopril/acide benzoïque purs et du mélange CAP/acide benzoïque par voie humide.

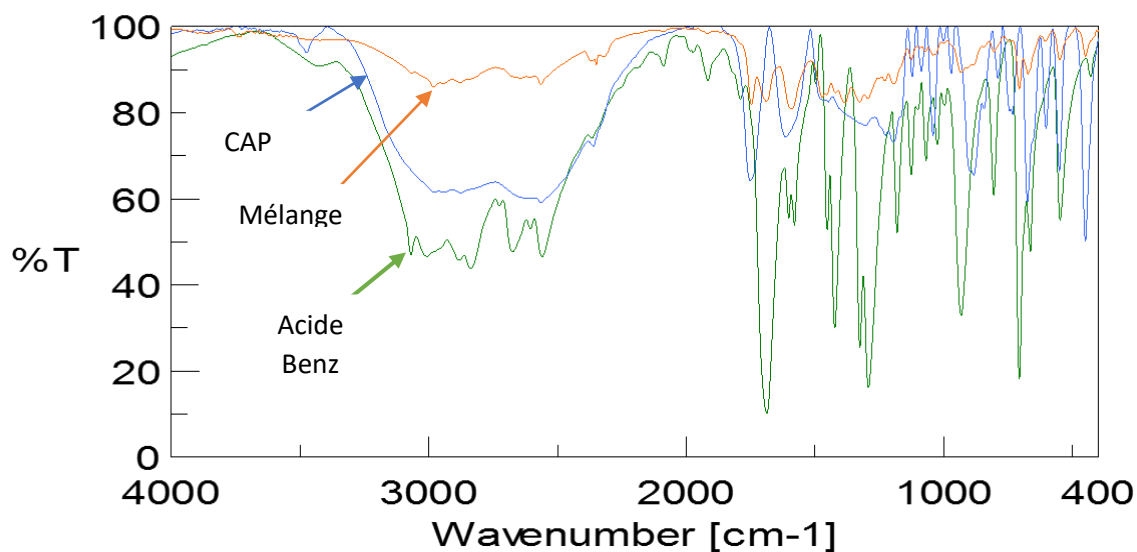


Figure n°19 a : les spectres infrarouges du captopril / acide benzoïque purs et du mélange CAP/acide benzoïque par voie sèche.

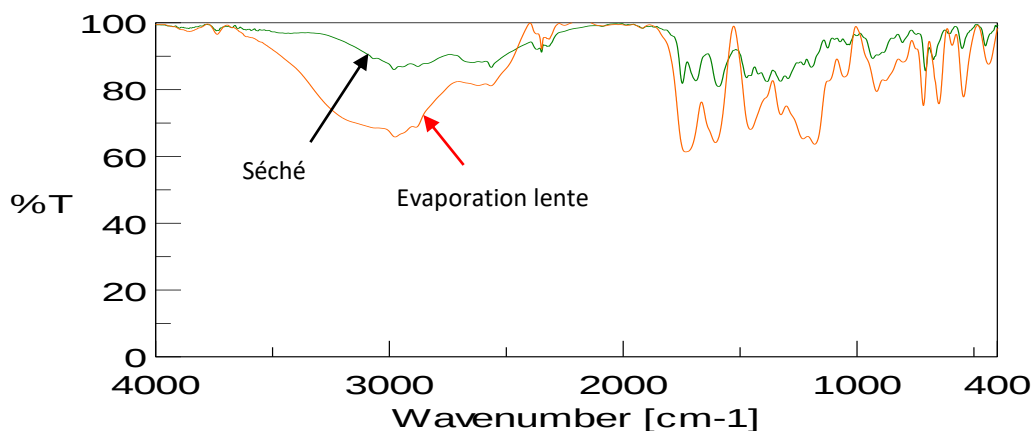


Figure n°19 b : les spectres infrarouges du mélange CAP/acide benzoïque par les voies : sèche et évaporation lente.

Les spectres infrarouges du CAP et acide benzoïque purs et leurs mélanges sont représentés dans la Figure n°18 et Figure n°19 a et b.

Les spectres obtenus par les trois voies sont différents par rapport aux composés purs.

D'après la figure n°19 b nous avons remarqué que les spectres des deux mélanges (séchés pendant 3 jours et évaporation lente 3 jours) sont identiques. Par contre celui obtenu par voie humide est différent (figure 18). Le tableau suivant regroupe les nombres d'onde obtenus.

Tableau XI : les valeurs des spectres FTIR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP / acide benzoïque purs et les mélanges.

	Nombre d'onde (cm ⁻¹) Expérimental	Nombre d'onde (cm ⁻¹) Des tables IR [29 ; 30]	Fonctions identifiées
Captopril	3305,39-2763,49	3300-2500	C-H
	2702,75-2392,26	2600-2550	S-H
	1750	1720-1706	C=O acide carboxylique
	1612,2	1630	C=O amide tertiaire
	1449,4	1450	C-H Groupe de méthyle
	1310-1234	1300-1200	C-O acide carboxylique
	1196,61	1220-1050	C-N amide tertiaire
Acide	3230,18-2559,08	3300-2500	O-H acide carboxylique
	2092,39-1793,47	2000-1650	C-H composé aromatique

benzoïque	1867,41 1605 -1582,31 1455,99-1422,24 1326,79-1292,07	1720-1706 1650-1600 1440-1395 1300-1200	C=O acide carboxylique C=C alcène conjugués O-H acide carboxylique C-O acide carboxylique
Voie humide	3301,54-2722,03 1749,12-1711,51 1612 1598,7 1472,38 1381,79 1231-1040,41	3320-2500 1720-1706 1630 1650-1600 1450 1385-1380 1220-1050	O-H acide carboxylique C=O acide carboxylique C=O amide tertiaire. C=C alcène conjugué C-H groupe méthyle C-H alcane C-N amide tertiaire
Voie sèche et évaporation lente	3448,1-2747,1 2705,64-2416,37 1686,51-1598,7 1452,14 1322,93-1053	3300-2500 2600-2550 1680 1450 1220-1050	O-H acide carboxylique S-H C=O amide tertiaire C-H groupe de méthyle C-N amide tertiaire

Le spectre FTIR de CAP présente :

- Des bandes dans la région de 3305,39 et 2763,49 cm^{-1} qui correspondent au C-H.
- Une bande entre 2702,75 et 2392,26 cm^{-1} large et faible indiquant la présence de la fonction thiol –SH.
- Deux bandes de vibration du carbonyle à 1750 cm^{-1} de la fonction acide et à 1612,2 cm^{-1} de la fonction amide.
- Une bande à 1449,24 cm^{-1} du groupement méthyle et une bande à 1196,61 cm^{-1} de la liaison C-N.

Le spectre FTIR d'acide benzoïque affiche :

- Des bandes moyennes entre 3230,18 et 2559,08 cm^{-1} qui correspondent à la vibration de la liaison O-H de l'acide carboxylique.
- Des bandes faibles entre 2092,39 -1793,47 cm^{-1} des C-H du noyau aromatique.

- Une bande forte à $1687,41\text{ cm}^{-1}$ et autre moyenne à 1605 cm^{-1} indiquant la présence de C=O de l'acide carboxylique et C=C alcène conjugué du cycle benzénique respectivement.

Les spectres FTIR de mélange du CAP-acide benzoïque n'ont pas montré de nouvelles bandes caractérisant de nouvelles liaisons chimiques mais la diminution de certaines bandes et décalage prouve qu'il y a possibilité d'interaction mutuelle.

Le spectre FTIR obtenu par voie humide indique les mêmes bandes d'acide benzoïque en plus de la bande du groupement méthyl à $1472,38\text{ cm}^{-1}$ et l'augmentation des bandes de C-N entre $1231,33$ et $1040,41\text{ cm}^{-1}$ du captopril. Nous avons remarqué aussi la disparition de la bande de la fonction SH et l'augmentation de l'intensité de la bande du carbonyle du captopril et la diminution celle de l'acide benzoïque. Cela suggère qu'il y a une possibilité d'association par liaison hydrogène entre les deux composés. La figure suivante illustre cette association :

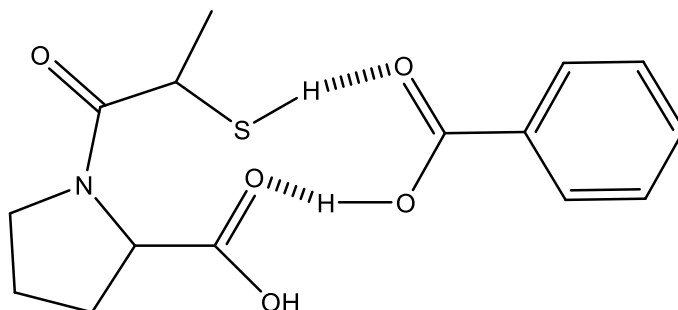


Figure n°20 : l'interaction possible dans le cas de mélange par voie humide.

Le spectre FTIR obtenu par sèche a donné des bandes similaires à celles du captopril avec la présence des bandes d'intensité faibles des liaisons carbonyle et liaisons OH de l'acide benzoïque. Ceci peut être expliqué par la formation d'association de type liaison hydrogène entre les fonctions acides des deux molécules comme le montre la figure suivante.

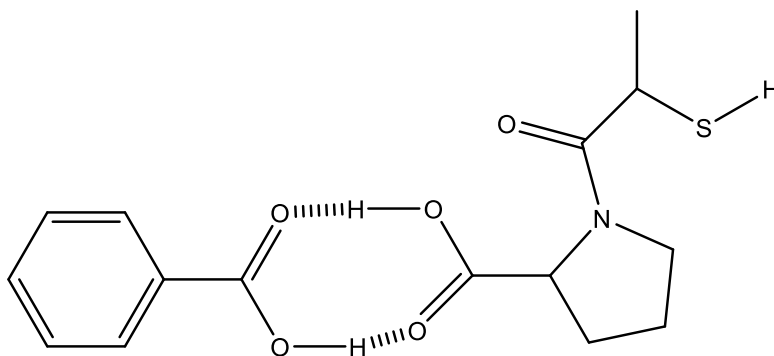


Figure n°21 : l'interaction possible dans le cas de mélange par voie sèche.

A partir du spectre FTIR obtenu par voie évaporation lente, nous avons remarqué qu'il est similaire à celui obtenu par voie sèche, sauf les vibrations des deux liaisons carbonyles de la fonction acide du captopril et de l'acide benzoïque ont donné la même bande large et d'intensité moyenne. Cela suggère qu'il y a une possibilité d'association par liaison hydrogène entre les deux composés selon la disposition spatiale proposée comme le montre la figure suivante.

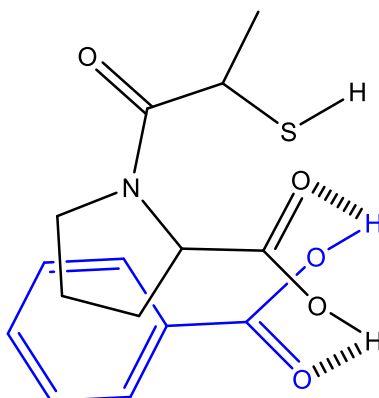


Figure n°22 : l'interaction possible dans le cas de mélange par voie évaporation lente.

➤ Mélange captopril -urée :

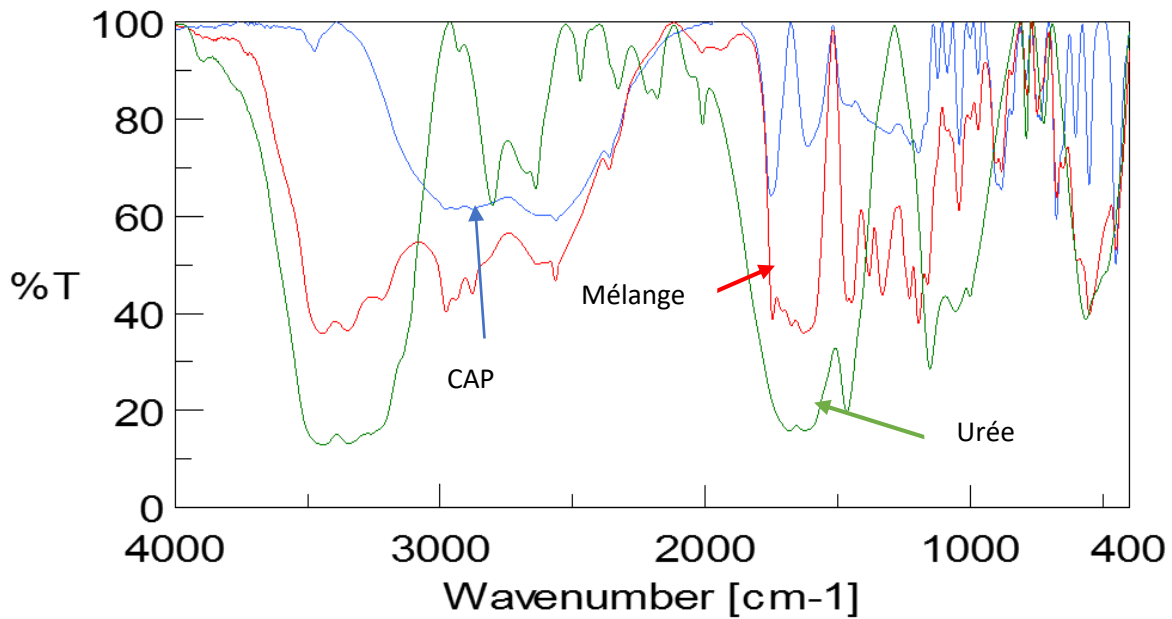


Figure n°23 a : les spectres infrarouges du captopril / urée purs et du mélange CAP/urée par voie sèche.

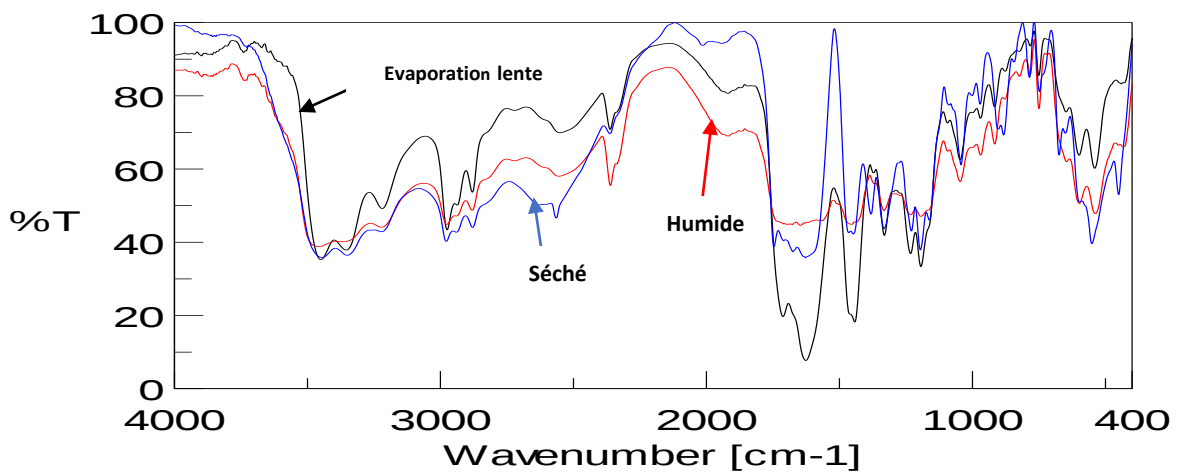


Figure n°23 b : les spectres infrarouges de mélange CAP/urée par les trois voies.

Les spectres infrarouges du CAP pur et de l'urée pur et le mélange CAP avec l'urée sont représentés sur la Figure n°23 a et b. Les spectres des mélanges sont identiques. Les spectres

obtenus par les trois voies sont différents par rapport aux composés purs. Le tableau suivant regroupe les nombres d'onde obtenus.

Tableau XII : les valeurs des spectres FTIR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP / urée purs et le mélange.

	Nombre d'onde (cm ⁻¹) Expérimental	Nombre d'onde (cm ⁻¹) Des tables IR [29 ; 30 ;31]	Les fonctions
Captopril	3305,39-2763,49 2702,75-2392,26 1750 1612,2 1449,24 1310-1193 1196,61	3300-2500 2600-2550 1720-1706 1630 1450 1300-1200 1220-1050	C-H S-H C=O acide carboxylique C=O amide tertiaire C-H Groupe de méthyle C-O acide carboxylique C-N amide tertiaire
Urée	3765-2967 1973,79-1513,85 1469 1149,37-1002,8	3500- 3400 1690 1650-1580 1220-1020	N-H C=O amide primaire N-H C-N
Mélange par voie sèche	3679,51-3090,37 2885,95 2651,64-2402,87 1820,47 1527,35 1445,39 1374,03-1231,33 1196,61-1047,16	3500-3400 3100-2840 2600-2550 1720-1706 1690 1650-1580 1300-1200 1220-1050	N-H C-H alcane S-H C=O acide carboxylique C=O Amide primaire N-H C-O acide carboxylique C-N amide tertiaire

Le spectre FTIR d'urée présente :

- Des bandes fortes et larges entre 3765-2967 cm⁻¹ qui correspondent à la vibration de la liaison N-H.

- Deux bandes faibles entre $1973,79$ et $1513,85\text{ cm}^{-1}$ qui correspondent au carbonyle (amide primaire).
- Une bande entre à 1469 cm^{-1} qu'indique la présence de la liaison N-H.
- Une bande de C-N entre $1149,37$ et $1002,8\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres FTIR des mélanges du CAP et l'urée n'a pas montré de nouvelles liaisons.

Le spectre FTIR du mélange contient une série de changements par rapport à ceux des deux composants du mélange. Ils contiennent des bandes du captopril avec l'augmentation d'intensité, et il présente des bandes de l'urée avec une diminution de leur intensité.

➤ **Mélange captopril-TPAB :**

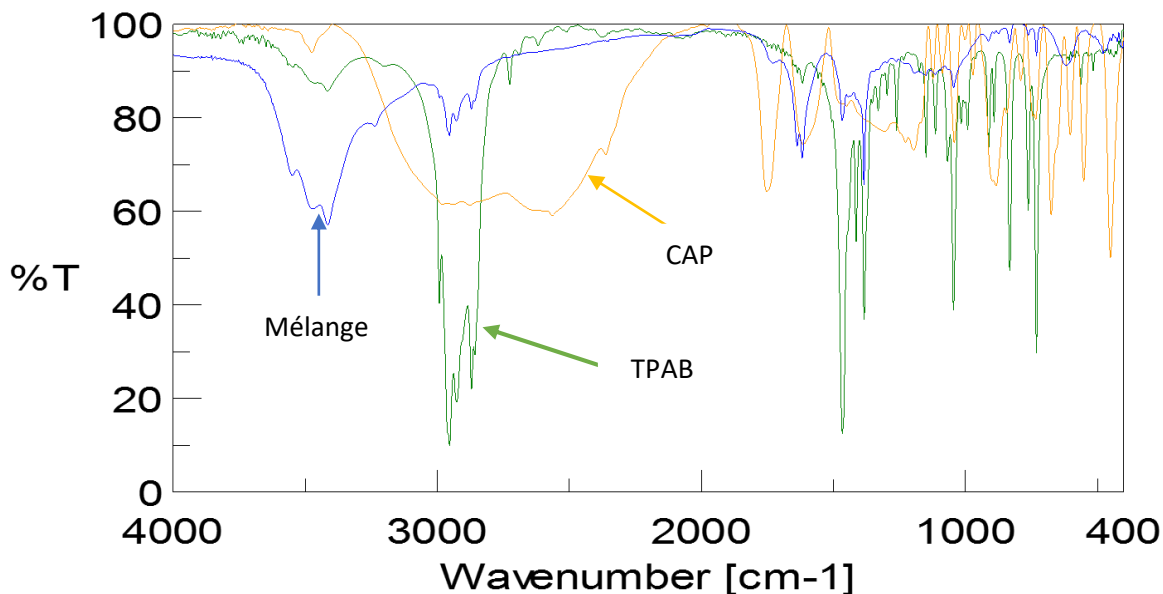


Figure n°24 : les spectres infrarouges du captopril/TPAB purs et du mélange CAP/TPAB par voie évaporation lente.

Les spectres infrarouges du CAP pur, du TPAB pur et leur mélange équimolaire CAP- l'TPAB par voie évaporation lente sont représentés dans la Figure n°24. Le tableau suivant présente les nombres d'onde obtenus.

Tableau XIII : les valeurs des spectres IR et l'interprétation possible des bandes observées de CAP / TPAB purs et le mélange.

	Nombre d'onde (cm-1) Expérimental	Nombre d'onde (cm-1) Des tables IR [29 ; 30]	Les fonctions
Captopril	330,39-2763,49 2702,75-2392,26 1750 1612,2 1449,24 1310-1193 1196,61	3300-2500 2600-2550 1720-1706 1630 1450 1300-1200 1220-1050	C-H S-H C=O Acide carboxylique C=O Amide tertiaire C-H Groupe de méthyle C-O acide carboxylique C-N amide tertiaire
TPAB	3417,24-3199,33 2992,02-2715,89 1465,63-1384,64 1261,22 -1043,3 832,13-729,92	3000-2840 1450-1375 1250-1020 880-700	C-H alcanes C-H groupe méthyle C-N amine C-H alcane
Mélange	3557,06-3414,57 3236,93-2858,83 1734,66 1636,3-1618,95 1465,63-1384,64 1047,16 832,13-729,92	3000-2840 1720-1706 1630 1450-1375 1250-1020 880-700	C-H alcanes C=O acide carboxylique C=O amide tertiaire C-H groupe méthyle C-N amine C-H alcane

Le spectre FTIR d'TPAB affiche :

- Des bandes fines et fortes 3236,93 et 2858,83 et entre 832,13 et 729,92 qui correspondent les C-H d'alcane.
- Des bandes entre 1465,63 et 1384,64 de C-H de groupement méthyl.
- Une bande moyenne à 1261,22 -1043,3 qu'indique la présence de la fonction C-N.

Dans les spectres FTIR du mélange du CAP-TPAB : nous avons remarqué la disparition de la liaison SH, la diminution en intensité des bandes des liaisons C-H et celle de la fonction C=O (acide carboxylique) et la disparition de la bande de la fonction C=O (amide), Cela peut être expliqué par la possibilité d'association par interaction électrostatique (transfert des charges), sachant que le pH du milieu a été ajusté avec l'ammoniaque jusqu'à la valeur 7,4. A ce pH, la prédominance de l'entité chargée négativement du captopril favorise cette interaction. Afin de bien vérifier cette hypothèse il est souhaitable d'approfondir cette étude par spectrophotométrie UV-Visible et par microcalorimétrie.

B.II. Microcalorimétrie

II.1. Introduction :

Les techniques d'analyse thermique (thermogravimétrie, thermomécanique, thermo-optique et calorimétrie) sont adaptées pour la caractérisation du comportement de matériaux liquides, solides cristallins ou amorphes, soumis à une variation de température dans une ambiance contrôlée. Le principe de ce groupe de techniques est basé sur la détermination, en fonction de la température, de paramètres physiques tels que masse, volume, capacité thermique, propriétés spectromécaniques et autres propriétés structurales [32 ; 33]. L'analyse thermique est utilisée aussi dans les laboratoires d'analyse physico-chimique, pour des finalités de recherche ou de contrôle de qualité [34 ; 35].

Le microcalorimétrie différentiel « *Differential Scanning Calorimetry* » (DSC) est une technique d'analyse thermique la plus utilisée pour la caractérisation de changement d'état, de phase ou de structure. Les courbes de microcalorimétrie permettent d'identifier la pureté d'un produit, la mesure de la capacité thermique, l'étude des solides non cristallins ou amorphes (verres, polymères et caoutchouc), étude des diagrammes des phases binaires et ternaires des produits minéraux et organiques, étude de la stabilité thermique des composés organiques [34], la caractérisation des stabilités physiques et chimiques des matériaux solides utilisés dans l'industrie pharmaceutique [36]. Les quantités de l'échantillon utilisée est très faibles. Les paramètres accessibles sont la chaleur (phénomènes endothermiques ou exothermiques) [37].

En microcalorimétrie différentielle, on mesure la différence de température (ΔT) [38], qui s'établit entre le matériau qui réagit (l'échantillon E) et le matériau inerte (la référence R) [39].

Pratiquement tous les processus sont accompagnés par des effets de chaleur, ce qui rend le microcalorimétrie utile en général mais, cela rendra également les méthodes calorimétriques particulièrement vulnérables aux erreurs systématiques, en raison du processus tels que : l'évaporation, la condensation, l'adsorption, la corrosion, le frottement et les réactions chimiques. [40].

Pour notre travail, nous nous sommes intéressés à l'étude du comportement thermique du binaire captopril acide benzoïque et dans le but aussi de démarrer le microcalorimètre du

laboratoire Physico-Chimie des Matériaux. Pour ce faire nous avons utilisé les matériels suivants :

II.2. Matériels et Méthodes :

II. 2.1. Matériels : Nous avons utilisé l'appareillage suivant :

II.2.2. Appareillage :

- Balance de précision 10^{-4} g ; la verrerie.
- L'appareil microcalorimétrie, modèle SETARAM.



Figure n°25 : l'appareil microcalorimètre (μ Sc).

II.3. Méthodes :

Comme décrit dans le manuel d'utilisation du microcalorimètre de SETARAM, l'instrument a été utilisé conformément aux instructions du fabricant :

Pour mettre en fonctionnement le circuit de régulation thermique à l'occasion de la mise en service de l'appareil, procéder de la façon suivante :

- Mettre en service le calorimètre à l'aide de l'interrupteur situé en face arrière de l'appareil.
- Ouvrir la bouteille de gaz d'alimentation (N_2) et détendre à une pression approximative de 1,5bar.
- Démarrer logiciel (Calisto).
- Connecter l'appareil.

- ✓ Les résultats enregistrés sont exportés en fichiers Excel.
- ✓ Les thermogrammes obtenus sont tracés par le logiciel Origine Lab. 8.1.

3- Etude du comportement thermique du mélange binaire captopril acide benzoïque :

Vu la non disponibilité de la capsule en aluminium (standard) qui vient avec l'appareil microcalorimètre et dans le souci d'économie, de ce dernier nous avons comparé les thermogrammes enregistrés d'une capsule standard et d'une feuille d'aluminium utilisée comme porte échantillon.

3-1-Captopril pur et acide benzoïque dans capsule en Aluminium du μ Sc :

Dans une capsule nous avons ajouté 33,1 μ mol du captopril. Dans une deuxième cellule expérimentale nous avons ajoutée 52,3 μ mol d'acide benzoïque.

3-2-Captopril pur et acide benzoïque dans feuille aluminium :

Nous avons pris 2mmol du captopril et 0,04mmol d'acide benzoïque et nous avons enroulés dans une feuille d'aluminium. Après, elles sont mises dans les cellules expérimentales.

3-3-Les mélanges du cap-acide benzoïque :

De la même façon, nous avons préparé, par voie sèche, par voie humide et par voie évaporation lente, un mélange équimolaire 5,1 ; 5 et 5,3 mg du CAP et acide benzoïque respectivement.

3-4-CAP- acide benzoïque point eutectique :

Dans le but de déterminer le diagramme d'équilibre liquide-solide du mélange captopril – acide benzoïque nous avons préparé des mélanges à différentes proportions du captopril, en utilisant les feuilles d'aluminium comme porte échantillon. Le tableau suivant regroupe les compositions des mélanges étudiés.

Tableau XIV : les fractions molaires du CAP et les masses des mélanges par voie sèche.

La fraction molaire du CAP	0	0,2	0,4	0,5	0,6	0,8	1
La masse de mélange (mg)	4,4	5,1	5,1	5,1	5	5,1	7,7

II.3. Résultats et discussions :

Afin de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil nous déterminé le thermogramme du naphthalène standard comme montre dans la figure n°27.

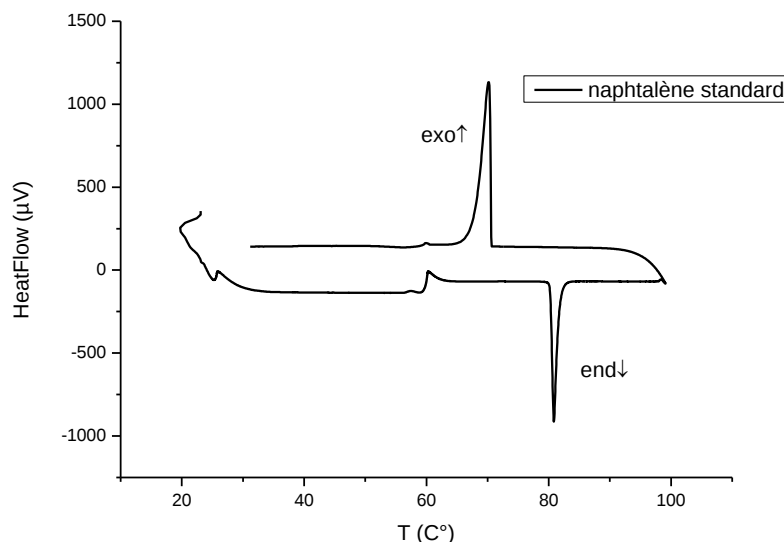


Figure n°27 : le thermogramme de naphthalène standard.

Nous avons observé deux types de pics c'est-à-dire on distingue deux types de phénomènes :

1. Le phénomène endothermique : fusion à 80°C, qui indique le point de fusion du naphthalène.
2. Le phénomène exothermique : cristallisation à 70,2°C.

Selon le thermogramme, nous avons observé que le naphthalène présente un phénomène de surfusion, généralement observée au cours du refroidissement. C'est un état métastable dû au dégagement de chaleur pendant la cristallisation qui laisse le composé à l'état liquide au-dessous de sa température de fusion [41].

Pour comparer entre les valeurs des points de fusions obtenues dans des capsules en Aluminium du μ Sc et dans les feuilles d'aluminium, nous avons enregistré les thermogrammes du captopril et acide benzoïque purs. Pour les cellules références nous avons utilisé des capsule vide et feuille aluminium respectivement. La figure n°28 représente les thermogrammes obtenus.

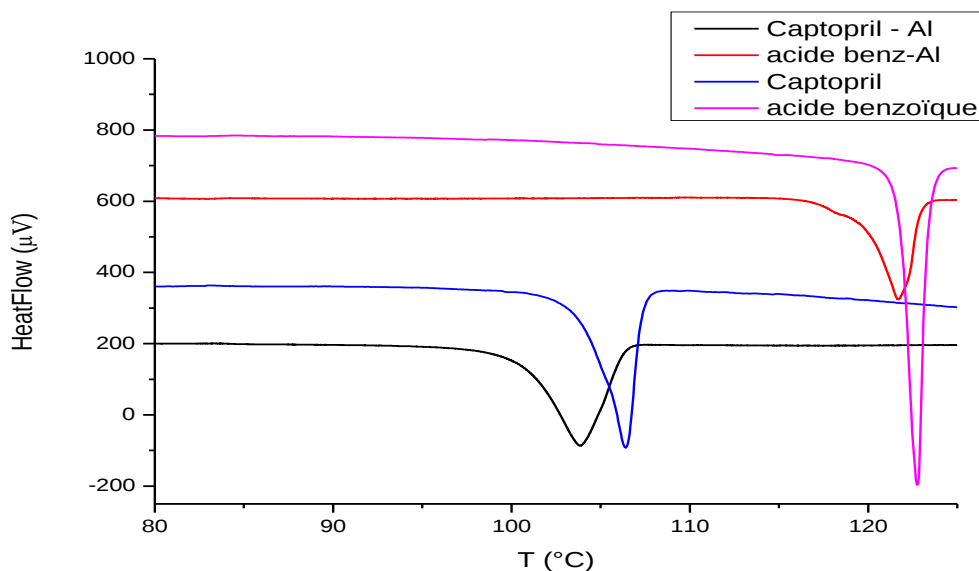


Figure n°28 : les thermogrammes des captopril et acide benzoïque purs dans capsule en Al du μ Sc et dans la feuille aluminium.

Le thermogramme du captopril dans la capsule en Al du μ Sc a montré un pic endothermique à 104,851°C (Point Onset) et dans feuille aluminium à 101,3 qui indique l'apparition de la première goutte du liquide du captopril. La valeur de référence du point de fusion est égale 105°C.

Et dans le cas d'acide benzoïque dans capsule en Al du μ Sc des pics endothermiques à 121,796°C (Point Onset) et dans feuille aluminium à 119,94°C sont obtenus qui indiquent l'apparition de la première goutte de liquide d'acide benzoïque. La valeur du point de fusion est égale à 122,35°C.

Après avoir comparé les résultats des deux expériences avec les valeurs des points des fusions, le meilleur résultat est obtenu avec l'utilisation des capsules en Al du μ SC dans les deux cas. Cependant, nous avons continué notre étude thermique en utilisant les feuilles d'aluminium comme porte échantillon pour éviter les dommages des cellules expérimentales et le vieillissement prématuré de l'appareil.

Nous avons par la suite comparé les thermogrammes des mélanges équimolaires du captopril et l'acide benzoïque obtenus par les trois voies d'élaboration (voie sèche, voie humide et voie évaporation lente. Les résultats de cette expérience sont représentés dans la figure n°29.

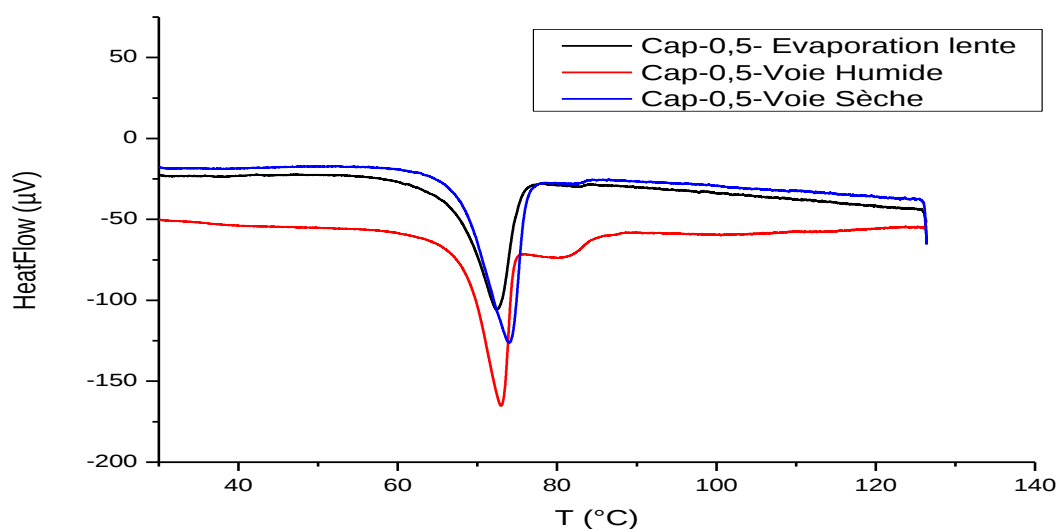


Figure n°29 : les thermogrammes des mélanges par les trois voies.

D'après ces thermogrammes, deux pics endothermiques sont obtenus ; le premier pic est plus intense qui représente le pic eutectique et le deuxième pic, pic faible qui représente le pic du mélange. Le tableau suivant représente les valeurs des deux pics pour chaque thermogramme :

Tableau XV : les valeurs des températures d'équilibre et de mélange dans les trois voies.

	Température d'équilibre (eutectique)			Température de mélange		
	onset	Maximum	Offset	Onset	Maximum	Offset
Séché	68,554	72,35	75,04	81,41	82,499	82,499
Humide	69,009	72,93	74,439	77,564	80,958	83,764
Evaporation lente	68,976	74,023	76,018	78,985	82,077	83,454

Nous avons observé que, pour les trois voies de préparations, les températures du mélange et de l'équilibre eutectique sont presque similaires. Donc nous avons choisi la méthode de préparation de solide par voie sèche pour déterminer les thermogrammes des mélanges CAP-acide benzoïque à différentes compositions avec un Pas de 0,2. Le tableau ci-dessous résume les températures obtenues des thermogrammes enregistrés.

Tableau XVI : les valeurs des températures d'équilibre et de mélange des différents pourcentages du captopril et d'acide benzoïque.

La fraction molaire	Température d'équilibre (eutectique)			Température de mélange		
	Onset	Maximum	Offset	Onset	Maximum	Offset
CAP/Acide b						
0,2	73,885	77,112	81,023	104,113	105,576	111,693
0,4	74,13	77,783	82,365	86,055	101,303	103,188
0,5	68,976	74,023	76,018	78,985	82,077	83,454
0,6	73,05	76,166	79,625	82,303	83147	86,455
0,8	74,063	76,508	79,049	91,771	97,007	100,367
CAP/Acide b	Onset		Maximum	Offset		
1	104.62		106,41	107,3		
0	121.796		122,758	123,296		

A partir de ce tableau, nous avons tracé le diagramme de phase binaire (CAP-acide benzoïque) de l'équilibre liquide- solide comme le montre la figure suivante :

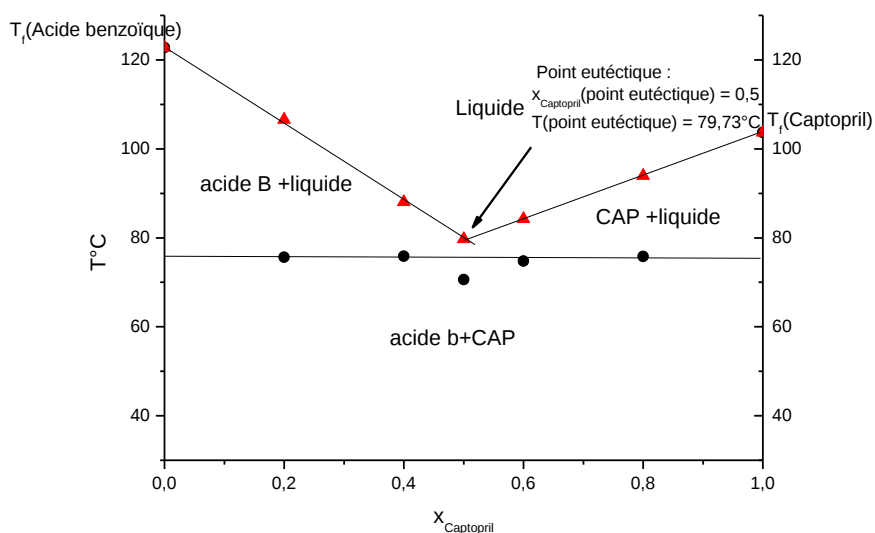


Figure n°30 : diagramme de phase des mélanges Captopril-Acide benzoïque.

Le diagramme binaire représenté dans la figure n°30, est un diagramme d'équilibre liquide-solide du mélange CAP–acide benzoïque. Il présente les régions délimitées par des branches liquidus et solidus : une zone liquide, deux zones où il y a l'équilibre liquide-solide, et au-dessous de la branche solidus nous avons une zone d'équilibre des deux solides à basse température. Le diagramme présente un point eutectique de coordonnées ($T_E = 79,73^\circ\text{C}$ et $x_{\text{CAP}} = 0,5$).

Conclusion :

Dans cette partie du travail que nous avons étudié la possibilité de formation des composés solides (Co-cristaux) à partir des composés purs. Pour confirmer la formation de Co-cristal et son identification nous avons utilisé une méthode qualitative par FTIR et le microcalorimétrie pour déterminer les températures du changement de phases des corps purs et du mélange. Cette dernière nous a permis de déterminer le diagramme de phase liquide-solide du binaire Captopril-acide benzoïque. D'après les résultats obtenus par ces deux méthodes nous pouvons conclure que nous n'avons pas pu former de composés solide associés sous forme de co-cristaux. Néanmoins, la spectroscopie FTIR nous a permis de voir qu'il y a une certaine association de type : interaction intermoléculaire entre les binaires étudiés (CAP- acide benzoïque (urée, Tétrapentylammonium bromide) et l'étude thermique du binaire captopril-acide benzoïque a indiqué la présence d'un équilibre liquide-solide présentant un point eutectique.

Conclusion générale

Dans ce présent mémoire nous avons réalisé une étude analytique et thermique du captopril, un principe actif utilisé comme anti hypertension. Dans une première étude nous avons mis au point une analyse qualitative et quantitative de notre molécule par spectrophotométrie UV-visible en adoptant une méthode de complexation par les cations de Nickel. Le complexe formé est stable. Deux bandes d'absorptions caractéristiques de ce dernier sont observée à 275 et 340nm. Des courbes d'étalonnage sont réalisées à ces longueurs d'onde. La méthode est fiable, reproductible et répétable et les limites de détection et de quantification sont excellentes. Nous avons appliqué cette méthode à la détermination du captopril dans une formulation pharmaceutique le Tensoprel 25mg. Les résultats obtenus sont acceptables et préconisent que la quantité déclarée est validée puisque les valeurs trouvées entrent bien dans l'intervalle toléré.

Une deuxième partie a été consacrée à l'étude de la possibilité de formation des composés solides (Co-cristaux) à partir des composés purs. Pour confirmer la formation de Co-cristal et l'identification nous avons utilisé une méthode qualitative par FTIR et le microcalorimétrie pour déterminer les températures du changement de phases des corps purs et du mélange. Cette dernière nous a permis de déterminer le diagramme de phase liquide-solide du binaire Captopril-acide benzoïque. D'après les résultats obtenus par ces deux méthodes nous pouvons conclure que nous n'avons pas pu former des composés solides associés sous forme de co-cristaux. Cependant, la spectroscopie FTIR nous a permis de voir qu'il y a une certaine association de type : interaction intermoléculaire entre les binaires étudiés (CAP-acide benzoïque (urée, Tétrapentylammonium bromide).

L'étude thermique du binaire captopril-acide benzoïque a indiqué la présence d'un équilibre liquide-solide présentant un point eutectique.

En perspective le travail réalisé peut avoir une suite dans l'avenir surtout, la deuxième partie. En effet, la recherche de nouvelles associations à l'état solide ou formation des co-cristaux stables est prometteuse sous ses deux aspects : appliqué et fondamentale.

Tableau I : résultat statistique de reproductibilité à 340nm

Jour	C(mmol/l)	Heur	Essai1	Essai2	Essai3	Essai4	Essai5	Moyen	σ	CV%
1 ^{er} jour	0.039	9h	0.065	0.088	0.084	0.07	0.065	0.074	0.011	14.86
		11h	0.143	0.179	0.188	0.149	0.133	0.154	0.03	19.48
		15h	0.184	0.128	0.132	0.144	0.149	0.147	0.022	14.97
	0.2	9h	0.495	0.496	0.543	0.467	0.48	0.496	0.029	5.85
		11h	0.472	0.422	0.52	0.437	0.502	0.470	0.042	8.94
		15h	0.508	0.497	0.454	0.431	0.4	0.458	0.045	9.83
	0.35	9h	0.818	0.948	0.953	0.937	0.939	0.919	0.057	6.20
		11h	0.642	0.585	0.591	0.665	0.634	0.623	0.034	5.46
		15h	0.686	0.67	0.709	0.665	0.72	0.688	0.028	3.92
2 ^{ème} jour	0.039	9h	0.137	0.144	0.102	0.097	0.153	0.127	0.025	19.69
		11h	0.111	0.151	0.117	0.123	0.102	0.121	0.019	15.7
		15h	0.179	0.182	0.185	0.185	0.146	0.175	0.017	9.71
	0.2	9h	0.546	0.489	0.485	0.462	0.493	0.495	0.031	6.26
		11h	0.563	0.552	0.554	0.564	0.527	0.552	0.015	2.72
		15h	0.591	0.619	0.514	0.556	0.537	0.563	0.042	7.46
	0.35	9h	0.898	0.852	0.892	0.854	0.848	0.869	0.024	2.76
		11h	0.908	0.912	0.886	0.829	0.868	0.881	0.037	3.86
		15h	0.886	0.797	0.773	0.721	0.857	0.807	0.065	8.18
3 ^{ème} jour	0.039	9h	0.125	0.107	0.099	0.092	0.131	0.111	0.017	15.32
		11h	0.129	0.143	0.119	0.122	0.13	0.129	0.009	6.98
		15h	0.122	0.114	0.111	0.129	0.132	0.122	0.009	7.38
	0.2	9h	0.549	0.501	0.515	0.501	0.544	0.522	0.023	4.41
		11h	0.478	0.562	0.505	0.506	0.522	0.515	0.031	6.02
		15h	0.559	0.534	0.547	0.527	0.519	0.537	0.016	2.98
	0.35	9h	0.919	0.955	0.724	0.917	0.896	0.882	0.091	10.32
		11h	0.762	0.865	0.961	0.941	0.891	0.884	0.078	8.82
		15h	0.723	0.719	0.729	0.759	0.651	0.716	0.039	5.59

Tableau II : résultat statistique de Répétabilité intra-Day à 340 nm

Jour	C(mmol/l)	9h	11h	15h	Moyen	σ	CV%
1 ^{er} jour	0.039	0.074	0.154	0.147	0.125	0.044	35.2
	0.2	0.496	0.470	0.458	0.475	0.019	4
	0.35	0.919	0.623	0.688	0.743	0.156	21
2 ^{ème} jour	0.039	0.127	0.121	0.157	0.141	0.03	21.8
	0.2	0.495	0.552	0.563	0.537	0.037	6.89
	0.35	0.869	0.881	0.807	0.852	0.04	4.69
3 ^{ème} jour	0.039	0.111	0.129	0.122	0.121	0.009	7.46
	0.2	0.522	0.515	0.537	0.525	0.011	2.1
	0.35	0.882	0.884	0.716	0.827	0.096	11.61

Tableau III : résultat statistique de Répétabilité inter-Day à 340 nm

C(mmol/l)	Heur	1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	Moyen	σ	CV%
0.039	9	0.074	0.127	0.111	0.104	0.027	25.96
	11	0.154	0.121	0.129	0.135	0.017	12.59
	15	0.147	0.175	0.122	0.148	0.027	18.24
0.2	9	0.496	0.495	0.522	0.504	0.015	2.98
	11	0.47	0.552	0.515	0.512	0.041	8.01
	15	0.458	0.563	0.537	0.519	0.055	10.6
0.35	9	0.919	0.869	0.882	0.89	0.026	2.92
	11	0.623	0.881	0.884	0.796	0.15	18.84
	15	0.688	0.807	0.716	0.737	0.062	8.41

Références

- [1] J.M. Stellman, Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 3ème édition, bureau international du travail. Genève, **2000**.
- [2] M. C. de Souza¹., L. F. Diniz¹., C. H. de Jesus Franco¹., H. A. de Abreu²., and R. Diniz^{1*} Structural study of the stability of the captopril drug regarding the formation of its captopril disulphide dimer. Journal of Structural Chemistry.Vol. 57, No. 6, pp. 1111-1120, **2016**.UDC 548.73:543.422:548.737.
- [3] Xiaoling Wei^{*1}., Liangwei Du¹., Dongmei Li., Qi Gong., Lisheng Wang., Yu Lin. Spectral characteristic investigation on complex of Ni (II) with captopril and its analytical application. Journal Spectrochimica Acta Part.Vol. A94, pp.12-17, **2012**.
- [4] Noushin Rastkari^{a,d} ., Mehdi Khoobi^b ., Abbas Shafiee^b ., Mohammad Reza Khoshayand^c ., Reza Ahmadkhaniha^{d,*} . Development and validation of a simple and sensitive HPLC–UV method for the determination of captopril in human plasma using a new derivatizing reagent 2-naphthyl propiolate. Journal of Chromatography.Vol. B932, pp.144-151, **2013**.
- [5] Raluca-Ioana Stefan^{a,*} ., Camelia Bala^b., Hassan Y. Aboul-Enein^c. Biosensor for the enantioselective analysis of S-captopril. Journal Sensors and Actuators. Vol. B 92, pp.228–231, **2003**.doi:10.1016/S0925-4005(03)00268-5.
- [6] Caroline Gomes Ravazzi., Mathews de Oliveira Krambeck Franco., Maria Carolina Robaina Vieira., Willian Toito Suarez*.Smartphone application for captopril determination in dosage forms and synthetic urine employing digital imaging. Journal Talanta.Vol.189, pp.339-344, **2018**.
- [7] Thèse de doctorat. Nicolas Veran. Etude de stabilité de gélules de captopril a usage pédiatrique. Universite Henri Poincare –Nancy I, **2010**.
- [8] Haynes, W.M. (ed.) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 91st ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., pp. 3-38, **2010-2011**.
- [9] Sandile M., Khamanga., Roderick B., Walker^{*}. The use of experimental design in the development of an HPLC–ECD method for the analysis of captopril. Journal Talanta.Vol.83, pp.1037-1049, **2011**. Doi : 10.1016/j.talanta.2010.11.025.
- [10] Shi Lei Wang^{a,b}., Min Wang^a., Quan Min Li^{a,*}.Application of potassium ferricyanide in the spectrophotometric determination of captopril. Journal Chinese Chemical Letters.Vol. 20, pp.88–91, **2009**. Doi : 10.1016/j.cclet.2008.10.021.

- [11] Véronique Lahogue^{a,b,*}, Karine Réhel^a, Laure Taupin^a, Dominique Haras^a, Patrick Allaupe^b. A HPLC-UV method for the determination of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity. *Journal Food Chemistry*.Vol.118, pp.870-875, **2010**.
- [12] Fahimeh Jalali., Hossein Bahramipur. Homogeneous electrocatalytic oxidation of captopril by iodide and its application to pharmaceutical analysis. *Journal IRAN CHEM SOC*.Vol.9, pp.889–894, **2012**. Doi:10.1007/s13738-012-0105-4.
- [13] Julia Aparecida L., Souza^a, Miracy Muniz Albuquerque^a, Severino Grangeiro Jr^a, Maria Fernanda Pimentel^b, Davi Pereira de Santana^a, Simone S. Simões^{b,c,*}. Quantification of captopril disulphide as a degradation product in captopril tablets using near infrared spectroscopy and chemometrics. *Journal vibrational Spectroscopy*.Vol.62, pp.35-41, **2012**.
- [14] Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine -Académie de Rouen. HPLC Principe et appareillage- Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire.
- [15] iladitya Behera*, Subhajit Ghanty, Fahad Ahmad, Saayak Santra, and Sritoma Banerjee. Journal of uoJ Analytical & Bioanalytical Techniques.UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation. *Journal of analytical & Bioanalytical Techniques*.Vol.3, N°6, **2012**. Doi :10.4172/2155-9872.1000151.
- [16] Thèse de doctorat. Stéphanie Say-Liang-Fat. Etude par spectroscopie électronique de la complexation d'Al (III), Pb (II) et Cu (II) par des molécules modèles des substances humiques. Université Lille1 -Français, **2012**.
- [17] Sayed Ahmed Shama*, Alla El-Sayed Amin., Hany Omara. Colorimetric microdetermination of captopril in pure form and in pharmaceutical formulations. *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*.Vol.102, pp.261-268, **2006**. Doi: 10.1016/j.jqsrt.2006.02.012.
- [18] Taomin Huang,Zhong He., Bei Yang., Luping Shao., Xiaowei Zheng., Gengli Duan*. Simultaneous determination of captopril and hydrochlorothiazide in human plasma by reverse-phase HPLC from linear gradient elution. *Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis*.Vol.41, pp.644-648, **2006**. Doi: 10.1016/j.jpba.2005.12.007.

- [19] C. Hubert¹., E. Rozet¹., A. Ceccato²., W. Dewé²., E. Ziemons¹., F. Moonen³ K. Michail⁴ ⁵R. Wintersteiger⁴., B. Streel⁶., B. Boulanger² and Ph. Hubert¹.validation versus routine: évaluation de l'aspect prédictif de l'intervalle de tolérance.
- [20] Christian Ducauze., Arlette Baillet-Guffroy et Thanh X. Bui. Choix et validation d'une méthode d'analyse.
- [21] Catherine S. Taylor. Validity and validation. Oxford university press.
- [22] Guidance for Industry Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology.
- [23] Joachim Ermer., Phil Nethercote. Method Validation in Pharmaceutical Analysis A Guide to Best Practice.2ème edition,WILEY-VCH verlag GmbH&Co.KGaA. Allemagne , **2015**.
- [24] Thèse de doctorat. Michel Cournil. Evolution des systèmes solide-solide. Synthèse du métatitanate de baryum. Génie des procédés. Institut National Polytechnique de Grenoble - INPG, **1980**.
- [25] Upadhyay N^{*a}, Shukla T P^a, Mathur A^a, Manmohan^a, Jha S K^a. Pharmaceutical co-crystal: an emerging approach to improve physical property. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.Vol.8, N°1, pp.144-148, **2011**.
- [26] Syeda Saima Fatima, Rajesh Kumar, M. Iqbal Choudhary and Sammer Yousuf*. Crystal engineering of exemestane to obtain a co-crystal with enhanced urease inhibition activity. Journal IUCrJ.Vol.7, pp.105-112, **2020**.
- [27] S. Jeeva^a., S. Muthu^{a,*}., Renjith Thomas^b., BR. Raajaraman^c., G. Mani^a., G. Vinitha^d. Co-crystals of urea and hexanedioic acid with third-order nonlinear properties: An experimental and theoretical enquiry. Journal of molecular structure.Vol.1202, **2020**. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127237>.
- [28] Thèse de doctorat. AIROUCHE Mohamed. Développement de méthode de segmentation et de suivi d'objets mobiles dans des séquences d'images d'un système multi-caméras. Université M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES, **2012**.
- [29] libretxts infrared spectroscopy absorptions table.
- [30] Table des fréquences de vibration caractéristiques en IR. Université Mohammed V-Agdol.
- [31] Z. PIASEK and T. URBANSKI. The Infra-red Absorption Spectrum and Structure of Urea. BULLETIN E\ E L'ACADEMIE POLONAISE DES SCIENCES Serle des sciences chimiques.Vol.X, N°3, **1962**.

- [32] Gwenola Burgot., Pierre le parloer, Gérard durand., Patrick Mauchien., Jean-François Henninot. Ti630- Techniques d'analyse, Méthodes thermiques d'analyse. Actualisation permanente sur www.techniques-ingenieur.fr. Réf. Internet :42384 | 3^e édition.
- [33] Michael E. Brown, Patrick K. Gallagher. Handbook of thermal analysis and calorimetry {Applications to inorganic and miscellaneous materials}, **2003**.
- [34] Refat Razouk., Bruno HAY., Jacques HAMEURY et Marc HIMBERT. Qualification d'un calorimètre à flux pour la caractérisation de matériaux de référence en enthalpie de fusion jusqu'à 1 000 °C. Journal REVUE FRANÇAISE DE MÉTROLOGIE. Vol.2 N°38, **2015**. Doi: 10.1051/rfm/2015008.
- [35] G. W. H. Hahne., w. Hemminger., H.-J. Flammersheim. Differential Scanning Calorimetry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, **1996**. Doi:10.1007/978-3-662-03302-9.
- [36] Ingemar WadsÖ. Isothermal microcalorimetry for the characterization of interactions between drugs and biological materials. Journal Thermochimica Acta. Vol.267 pp.45-59, **1995**.
- [37] A-S VINCE. Etat de l'Art des Méthodes Expérimentales d'Analyse de Risque de l'Emballlement Thermique. Direction des Risques Accidentels, INERIS – DRA 005, **2000**.
- [38] Michael M. Pierce., C. S. Raman¹., and Barry T. Nall². Isothermal Titration Calorimetry of Protein–Protein Interactions ,**1999**. Doi:10.1006/meth.1999.0852.
- [39] Stephane Vighetti., Corentin Rizet., Bruno Cogitore., Bruno Iamamura. Etude et réalisation d'un calorimètre isotherme - Mesure des pertes d'un transformateur planar de 5,5kW. Symposium de Génie Electrique France, **2014**.
- [40] Ingemar WadsÖ*. Needs for standards in isothermal microcalorimetry. Thermochimica Acta. Vol.347, pp.73-77, **2000**.
- [41] Thèse de doctorat. Fabien ROGET. Définition, modélisation et validation expérimentale d'une capacité de stockage thermique par chaleur latente adaptée à une centrale thermodynamique solaire à basse température. Université du sud Toulon var, **2012**.

ملخص:

الكبتوبريل هو عنصر نشط يستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم. تم توصيف العديد من الطرق لتحديد في المستحضرات الصيدلانية. في هذا العمل قمنا بتحديد الكبتوبريل باستعمال تقنية قياس الطيف المرئي للأشعة فوق البنفسجية عن طريق تشكيل معقد مع النيكل بتركيزين مختلفين، حيث لوحظت أطوال موجية قصوى لتشكل المعقد عند 275 و 340nm، سمحت لنا هذه النتائج من التحقق من هذه الطريقة بتحديد الظروف التجريبية المثلى. هذه الطريقة قابلة للتكرار وبالتالي فهي دقيقة، يتم تطبيق هذه الطريقة لجرعة الكبتوبريل في الأقراص التجارية. قمنا أيضا بدراسة ثنائية عن طريق تشكيل مركب صلب بخلط الكبتوبريل من جهة مع أسيد بنزويك ومن جهة أخرى مع اليوريا بثلاث طرق مختلفة. وقمنا بتحليلها بالأشعة تحت الحمراء. وتحديد نقطة انصهار المركبات النقية والمخاليط بواسطة المسعر الحراري.

الكلمات الرئيسية: الكبتوبريل، معقد مع المعادن، تشكل صلب، الطيف المرئي للأشعة فوق البنفسجية، الأشعة تحت الحمراء، المسعر الحراري.

Résumé :

Le captopril est un principe actif utilisé pour traiter l'hypertension artérielle. Plusieurs méthodes ont été décrites pour la détermination du captopril dans des préparations pharmaceutiques. Dans ce travail, nous avons déterminé le captopril par l'utilisation de technique spectrophotométrie UV visible en formant un complexe avec du nickel en deux concentrations différentes. Les longueurs d'onde maximales de formation du complexe ont été observées à 275 et 340 nm. Les résultats de vérification de cette méthode nous a permis de déterminer les conditions expérimentales optimales. Cette méthode est répétable reproductible et donc précise. Cette méthode a été appliquée au dosage du captopril dans des comprimés commerciaux. Nous avons réalisé une deuxième étude en formant un solide en mélangeant le captopril d'une part avec de l'acide benzoïque et d'autre part avec de l'urée par trois différentes façons. Nous avons analysé les composés formés par FTIR. L'analyse thermique par microcalorimétrie est réalisée et les températures des transitions sont déterminées.

Les Mots-clés : Captopril, complexe avec des métaux, Formation de solide, Spectrométrie UV visible, infrarouge, calorimètre.

Summary:

Captopril is an active substance used to treat high blood pressure. Several methods have been described for the determination of captopril in pharmaceutical preparations. In this work, we determined captopril using UV visible spectrophotometry technique by forming a complex with nickel. The maximum complex formation wavelengths were observed at 275 and 340 nm. The verification results of this method allowed us to determine the optimal experimental conditions. This method is repeatable, reproducible and therefore precise. This method has been applied to the determination of captopril in commercial tablets. We carried out a second study by forming a solid by mixing captopril with benzoic acid (and urea) by tree different ways. We analyzed the compounds formed by FTIR. Thermal analysis by microcalorimetry is performed and the transitions temperatures are determined.

Key words: captopril, metal complex, solid formation, UV-Vis spectroscopy, FTIR, microcalorimetry