

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 عمّار ثليجي بالأغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT  
كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم علوم المادة

Département Sciences de la Matière



## *Mémoire de Master*

**Domaine : Sciences de la matière**

**Filière : Chimie**

**Option : Chimie Inorganique**

**Par: Sellali Manel**

### **THEME**

---

## **Etude des interactions intermoléculaires dans des mélanges binaires et ternaires de principe actif**

---

*Soutenu publiquement devant le jury composé de :*

M <sup>me</sup> NIA Samira	M.C.B à U. Laghouat.	Présidente
M <sup>me</sup> BENCHIKH Imen	M.C.B à U. Laghouat.	Examinatrice
M <sup>me</sup> ALLAL Farida	M.C.A à U. Laghouat.	Rapporteur

*Année Universitaire : 2021- 2022*

## **Remerciement**

*Je remercie Dieu, le tout puissant pour m'avoir donné le courage et la patience pour la réalisation et l'aboutissement de ce projet.*

*Je tiens à remercier ma promotrice Mme. ALLAL Farida, pour avoir accepté de m'encadrer et pour ses conseils précieux*

*Je remercie aussi le responsable du laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux (LPCM) Université Amar Téliidji Laghouat Algérie.*

*Mes remerciements vont à Mme. NIA Samira, d'avoir accepté de présider ce jury.*

*Mes remerciements s'adressent également à Mme BENCHIKH Imen dont sa présence dans le jury en tant qu'examinatrice, me fait plaisir et honneur.*

*Enfin, que tous ceux et toutes celles qui ont participé, de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, trouvent l'expression de ma sincère reconnaissance. A vous qui vous intéressez à mon étude.*

## *Dédicaces*

*Au nom du Dieu tout puissant*

*Je dédie ce travail*

*A ma chère maman que Dieu le tout-puissant accorde sa sainte miséricorde et l'accueille en son vaste paradis.*

*A mon cher papa, mon frère issam et ma sœur imane  
je leurs souhaite tout le bonheur de la vie.*

*A toutes mes meilleurs amis*

*A ma promotrice Mme. ALLAL Farida pour son excellence encadrement et ses conseils judicieux.*

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>I. Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
---------------------------------------	----------

## Chapitre I: Etude bibliographique

I.1. Notions sur les diagrammes de phase.....	4
I.1.1. Equilibres liquide–solide .....	4
I.1.2. Conditions thermodynamiques de l'équilibre liquide–solide .....	4
I.1.3. Composés définis.....	6
I.1.4. Eutectique.....	6
I.1.5. Autres types de diagrammes liquide-solide.....	8
I.2. Cocristaux et cocrystallisation .....	10
I.3. Notions sur les forces intermoléculaires.....	11
I.3.1 Nature des forces intermoléculaires.....	12
I.4. Synthèse bibliographique sur la metformine.....	16
I.4.1. Mécanisme d'action de la metformine .....	17
I.4.2. Indications thérapeutique.....	17
I.4.3. Synthèse bibliographique des travaux entrepris sur le M.HCL .....	18

## Chapitre II : Partie expérimentale

II.1. Introduction.....	20
II.2. Matériels et méthodes.....	20
II.2.1. Produits utilisés.....	20
II.2.2. Détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide .....	21

II.2.3. Détermination expérimentale des volumes molaires apparents .....	21
II.2.4. Appareillage.....	22
II.2.4.1. Description de l'appareillage utilisé .....	22
II.2.4.2. Mode opératoire.....	22
II.3. Résultats expérimentaux.....	23
II.3.1. Résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires.....	23
II.3.2. Densités des corps purs et des mélanges binaires et ternaires et détermination des volumes molaires apparents .....	24
II.4. Discussions.....	32
II.4.1. Diagrammes d'équilibre liquide solide des systèmes binaires étudiés.....	32
II.4.2. Analyse par DRX.....	34
II.4.3. Analyse par MEB.....	35
II.4.4. Analyse par FT-IR .....	36
II.5. Densités et volumes molaires apparents .....	41
II.5.1. Densité .....	41
II.5.1. Volumes molaires apparents.....	42
<b>Conclusion générale et perspectives.....</b>	<b>44</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>46</b>

## **Résumé**

## Liste des abréviations

### Lettres majuscules:

<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>DRX</b>	Diffraction de rayons X.
<b>E</b>	Eutectique.
<b>FT-IR</b>	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.
<b>I</b>	Potentiel d'ionisation.
<b>K</b>	Constante de Boltzmann.
<b>MEB</b>	Microscopie électronique à balayage.
<b>M.HCl</b>	Chlorhydrate de metformine.
<b>P</b>	Pression (Pa).
<b>T</b>	Température.
<b>U(r)</b>	Energie d'attraction.

### Lettres minuscules :

<b>r</b>	Distance entre les deux molécules.
----------	------------------------------------

### Lettres grecques

<b><math>\alpha</math></b>	polarisabilité de la molécule.
<b><math>\mu_1</math> et <math>\mu_2</math></b>	Moments dipolaires de la molécule 1 et 2.
<b><math>\epsilon_0</math></b>	Permittivité dans le vide.

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>		
<b>Figure I.1</b>	Diagramme de phases d'un système à eutectique simple.	<b>7</b>
<b>Figure I.2</b>	Diagramme de phases d'un système à eutectique avec formation d'un composé congruent.	<b>7</b>
<b>Figure I.3</b>	Diagramme de phases d'un système à eutectique avec formation d'un composé non congruent.	<b>8</b>
<b>Figure I.4</b>	Diagramme de phases liquide-solide avec miscibilité totale à l'état liquide et miscibilité partielle à l'état solide	<b>8</b>
<b>Figure I.5</b>	Diagramme de phases liquide-solide avec miscibilité partielle à l'état liquide et nulle à l'état solide.	<b>9</b>
<b>Figure I.6</b>	Diagramme liquide-solide avec miscibilité partielle aux phases liquide et solide	<b>9</b>
<b>Figure I.7</b>	Diagramme liquide-solide avec miscibilité totale aux états liquide et solide	<b>9</b>
<b>Figure I.8</b>	Représentation de l'attraction de Keesom.	<b>13</b>
<b>Figure I.9</b>	Représentation de la force d'induction de Debye.	<b>13</b>
<b>Figure I.10</b>	Représentation de la force de dispersion de London.	<b>14</b>
<b>Figure I.11</b>	Représentation de la liaison hydrogène.	<b>15</b>
<b>Chapitre II : Partie expérimentale.</b>		
<b>Figure II.1</b>	Dispositif de type Barnsteadel Ectrothermal 9100 utilisé pour les mesures des températures de fusion.	<b>21</b>
<b>Figure II.2</b>	Densimètre Anton-Paar DMA 5000 utilisé pour les mesures des densités.	<b>22</b>
<b>Figure II.3</b>	Diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaires [M-HCl(1) + L-Proline(2)]	<b>31</b>

<b>Figure II.4</b>	Diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire [M-HCl (1) + L-Arginine(2)]	<b>32</b>
<b>Figure II.5</b>	DRX EMPYREAN utilisé	<b>34</b>
<b>Figure II.6</b>	Spectre DRX de : (A) L-Arginine, (B) M.HCl pur et (C) M.HCl/L-Arginine	<b>35</b>
<b>Figure II.7</b>	MEB-EDX utilisé	<b>36</b>
<b>Figure II.8</b>	Image MEB de : (A et A') M.HCl pur et (B et B') M.HCl/Arginine : 1/1.	<b>36</b>
<b>Figure II.9</b>	Spectrophotomètre Jasco FT/IR-4200	<b>37</b>
<b>Figure II.10</b>	Spectre IR du système binaire M.HCl(1) L-Proline(2).	<b>38</b>
<b>Figure II.11</b>	Spectre IR du système binaire M.HCl(1) + L-Arginine(2).	<b>38</b>
<b>Figure II.12</b>	Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire : (M.HCl + H <sub>2</sub> O)	<b>41</b>
<b>Figure II.13</b>	Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système ternaire : M.HCl (1) + H <sub>2</sub> O (2) L-Proline (3): (a) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.025 L-Proline , (b) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.05 L-Proline, (c) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.075 L-Proline .	<b>41</b>
<b>Figure II.14</b>	Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système ternaire M.HCl + H <sub>2</sub> O + L-Arginine: (a) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.025 L-Arginine, (b) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.05 L-Arginine, (c) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.075 L-Arginine	<b>42</b>
<b>Figure II.15</b>	Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire (M.HCl + H <sub>2</sub> O)	<b>43</b>
<b>Figure II.16</b>	Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures système ternaire : M.HCl (1) + H <sub>2</sub> O + L-Proline (2): (a) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.025 L-Proline , (b) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.05 L-Proline, (c) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.075 L-Proline .	<b>43</b>
<b>Figure II.17</b>	Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système ternaire M.HCl + H <sub>2</sub> O + L-Arginine: (a) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.025 L-Arginine, (b) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.05 L-Arginine, (c) M.HCl + H <sub>2</sub> O + 0.075 L-Arginine	<b>44</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Quelques propriétés physico-chimiques du metformine.	<b>16</b>
<b>Tableau II.1</b>	Tableau récapitulatif des produits utilisés.	<b>20</b>
<b>Tableau II.2</b>	Equilibre liquide-solide du système pseudo binaire [chlorhydrate de metformine (1) + L-Proline (2)]	<b>23</b>
<b>Tableau II.3</b>	Equilibre liquide-solide du système pseudo binaire [chlorhydrate de metformine (1) + L-Arginine (2)]	<b>24</b>
<b>Tableau II.4</b>	composition et température de l'eutectique :	<b>24</b>
<b>Tableau II.5</b>	Densités des systèmes binaires et ternaires étudiés en fonction de la molalité du M.HCl.	<b>25</b>
<b>Tableau II.6</b>	Volumes molaires apparents des systèmes binaires étudiés en fonction de la molalité du M.HCl.	<b>28</b>

***INTRODUCTION***  
***GENERALE***

Le diabète est une maladie chronique liée à un dysfonctionnement du pancréas. Il s'agit d'une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. Il en existe deux formes principales : le diabète de type I, lié à une production insuffisante d'insuline et le diabète de type II, le plus courant, résultant d'une mauvaise utilisation d'insuline par l'organisme. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sa sécrétion [1].

La stratégie générale du traitement d'un diabétique de type II repose généralement sur l'utilisation d'une monothérapie orale, qui est la metformine (M.HCl). Cette dernière agit en réduisant l'insulinorésistance hépatique, en freinant la néoglucogenèse. Elle favorise également l'action périphérique de l'insuline. Elle agit via un régulateur cellulaire majeur du métabolisme lipidique et glucidique [2,4].

La metformine, un médicament couramment utilisé pour le traitement du diabète de type II, fut récemment identifiée comme un composé ayant des propriétés anticancéreuses très intéressantes, notamment pour le cancer du pancréas et peut lutter contre divers problèmes cardiovasculaires, liés à ce type de diabète [5,6]. L'action du médicament dans le traitement du diabète peut être expliquée par ses interactions (médicamenteuses) biochimiques et physicochimiques. Son mécanisme d'action, sa biodisponibilité et son efficacité thérapeutique repose sur la compréhension et la connaissance de ses propriétés thermodynamiques et thermophysiques dans les fluides aqueux et biologiques de l'organisme. Ces propriétés permettent d'appréhender les structures et les propriétés des solutions aqueuses soluté/solvant ; elles sont d'une importance primordiale dans la compréhension du mécanisme d'action des molécules bioactives dans le corps humain. Elles permettent, par conséquent, la détection des différents types d'interactions, indispensables dans la prédiction de la nature du soluté, responsable de la modification ou de la destruction de la structure du solvant [7,9].

L'approche adaptée dans ce travail repose d'une part, sur la détermination des propriétés thermophysiques et d'autre part, sur l'analyse thermique, permettant ainsi de comprendre et dévaluer la nature des interactions soluté/solvant mises en jeu.

Les travaux entrepris dans le cadre de ce mémoire concernent la cocrystallisation d'un principe actif avec deux acides aminés, il s'agit en l'occurrence de la proline et de l'arginine.

Le choix s'est porté donc sur la metformine et son comportement dans les milieux biologiques actifs, expliqué par la connaissance des diagrammes de phase et des propriétés volumétriques

dans les systèmes binaires et ternaires : M.HCl + H<sub>2</sub>O, M.HCl + H<sub>2</sub>O + Proline et M.HCl + H<sub>2</sub>O + Arginine.

Ce mémoire est organisé autour de deux chapitres, d'une introduction et d'une conclusion :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique, comportant les notions de base des équilibres liquide-solide , la cocrystallisation , la nature des interactions physiques et chimiques et une synthèse bibliographique sur la metformine, son mécanisme d'action et ses propriétés thermodynamiques et thermophysiques .

Quant au 2ème chapitre, il a pour but la détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide et des volumes molaires apparents, englobant les résultats obtenus ainsi que leurs discussions, en termes d'interactions intermoléculaires.

***CHAPITRE I***  
***ETUDE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

## I.1. Notions sur les diagrammes de phase

Les diagrammes de phases décrivent un système à l'équilibre. Ils permettent de prédire, pour un mélange donné, la constitution des phases en présence, en équilibre les unes avec les autres. Ils sont utilisés en métallurgie, en céramique, plus souvent pour les polymères.

### I.1.1. Les équilibre liquide–solide

Les équilibres liquide-solide restent pratiquement le seul moyen, permettant la détermination des propriétés thermodynamiques de mélanges formés de composés très peu volatils.

Les équilibres liquide-solide (ELS) permettent de représenter la température de fusion dans le cas d'un mélange en fonction de la composition ; ils nous renseignent sur l'état physique du mélange considéré et sur la miscibilité des constituants. Ils établissent l'existence de phases et ils en précisent les conditions et les champs d'existence. Ils sont à la base de nombreuses méthodes de traitement, de préparation, de séparation et de purification.

### I.1.2. Conditions thermodynamiques de l'équilibre liquide-solide

L'équilibre thermodynamique est basé sur l'égalité des potentiels chimiques des constituants dans les deux phases :

$$\mu_i^L = \mu_i^S \quad (\text{I.1})$$

$\mu_i^\emptyset$  : Le potentiel chimique du composé i dans la phase considérée (S pour la phase solide et L pour la phase liquide).

A l'état solide, A et B sont non miscibles, d'où le potentiel chimique :

$$\mu_A^S = \mu_B^S = \mu_i^S = (\mu_i^{0S})_T \quad (\text{I.2})$$

A l'état liquide, le potentiel chimique s'exprime par l'expression :

$$\mu_i^L = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln a_i^L \quad (\text{I.3})$$

A l'équilibre, les potentiels chimiques dans les différentes phases sont égaux, ainsi :

$$\mu_i^S = \mu_i^L = (\mu_i^{0S})_T = \mu_i^{0L}(T) + RT \ln a_i^L \quad (\text{I.4})$$

Dans le cas où les constituants du mélange sont immiscibles en phase solide, on a :

$$x_i^S = 1 \text{ et } \gamma_i^S = 1$$

Finalement, à l'équilibre la composition du mélange liquide est déterminée par l'expression:

$$\mathbf{RT \ln[X_i^L \gamma_i^L(T, P, )]} = -\Delta G_i^f(\mathbf{T, P}) \quad (\mathbf{I.5})$$

Où  $\Delta G_i^f$  est l'énergie de Gibbs de fusion du constituant i à la température T.

La solution liquide est supposée parfaite, donc nous avons pour le constituant i :

$$\mu_i^L = \mu_i^{0L}(T) + \mathbf{RT \ln x_i^L} \quad (\mathbf{I.6})$$

A l'équilibre, les potentiels chimiques dans les différentes phases sont égaux, ainsi :

$$\mu_i^S = \mu_i^L = (\mu_i^{0S})_T = \mu_i^{0L}(T) + \mathbf{RT \ln x_i^L} \quad (\mathbf{I.7})$$

Or pour : Ai(Solide)→Ai(liquide), nous avons la variation de l'enthalpie libre :

$$\Delta G_{T_{\text{fusion}}}^0 = \mu_i^{0L} - \mu_i^{0S} = -\mathbf{RT \ln x_i^L} \quad (\mathbf{I.8})$$

En appliquant la relation de Gibbs-Helmholtz, il vient :

$$\frac{\partial}{\partial T} \left( \frac{\partial G_i^0}{T} \right) = -\frac{\Delta H_{\text{fusion}(i)}^0}{T^2} = -\mathbf{R \left[ \frac{d \ln(x_i^L)}{dT} \right]} \quad (\mathbf{I.9})$$

d'où :

$$\ln(x_i^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_i}{\mathbf{R}} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_i} - \frac{1}{T} \right] \quad (\mathbf{I.10})$$

L'équation précédente est applicable pour les deux constituants du mélange binaire, soit :

$$\ln(x_1^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_1}{\mathbf{R}} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_1} - \frac{1}{T} \right] \quad (\mathbf{I.11})$$

$$\ln(x_2^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_2}{\mathbf{R}} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_2} - \frac{1}{T} \right] \quad (\mathbf{I.12})$$

La courbe solidus correspond à :

$x_1^S = 1$  et  $x_2^S = 0$  Pour le constituant A

$x_2^S = 1$  et  $x_1^S = 0$  Pour le constituant B

Pour une solution liquide réelle, les équations deviennent :

$$\ln(\gamma_1 x_1^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_1}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_1} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.13})$$

$$\ln(\gamma_2 x_2^L) = \frac{(\Delta H_{\text{fusion}}^0)_2}{R} \left[ \frac{1}{(T_{\text{fusion}})_2} - \frac{1}{T} \right] \quad (\text{I.14})$$

### I.1.3. Composés définis

Souvent, nous observons dans les diagrammes de phase liquide-solide, la formation de composés de stœchiométrie définie  $A_n B_m$ , pour un système binaire formé des composés A et B, avec un point de fusion congruent ou non. Ces composés ne peuvent exister qu'en phase solide et à la fusion, ils subissent soit, une décomposition en A et B liquides, cette fusion est dite congruente, soit en solide avec une stœchiométrie différente de  $A_n B_m$  et un liquide et cette fusion est dite non congruente.

- **Composés définis à fusion congruente**

A des proportions particulières, A et B réagissent entre eux pour former un composé défini  $A_m B_n$ . Ceci se manifeste sur le diagramme par la formation d'une ligne droite verticale, partant de la composition correspondante au composé défini.

- **Composés définis à fusion non congruente**

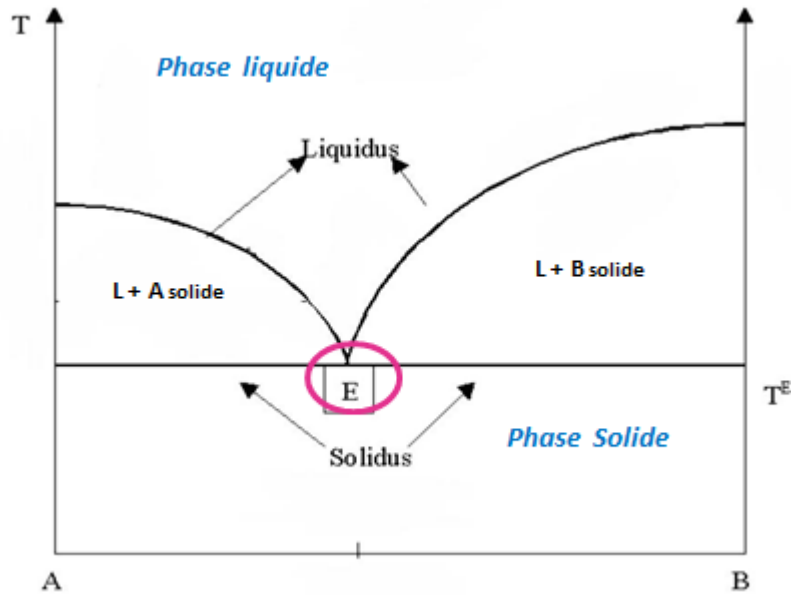
Les composés définis formés à des proportions bien déterminées se décomposent avant d'atteindre leur point de fusion théorique.

### I.1.4. Eutectique

Un mélange eutectique a le point de fusion le plus bas. Un liquide de composition eutectique se solidifie à température fixe. Un solide de composition eutectique fond sans variation de composition à une température plus basse que tout autre mélange. Sur un diagramme de phase, le liquidus présente un point de rebroussement qui touche le solidus.

#### I.1.4.1. Cas d'un système à eutectique simple

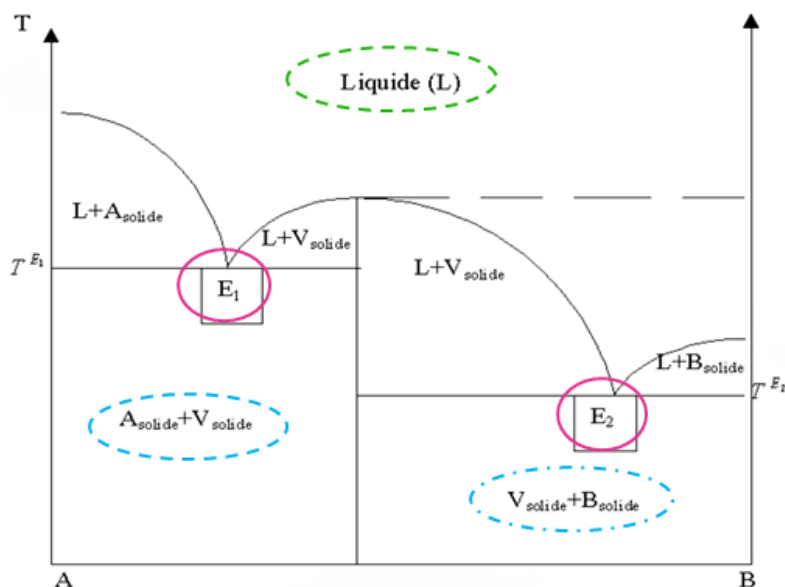
Ces systèmes présentent une miscibilité totale en phase liquide, une absence de composés intermoléculaires solide entre les constituants et une immiscibilité totale des constituants à l'état solide (figure I.1). Le calcul des courbes du liquidus s'effectue simplement en écrivant les conditions d'équilibre entre chacun des constituants purs à l'état solide et en solution [33].



**Figure I.1.** Diagramme de phases d'un système à eutectique simple[34].

#### I.1.4.2. Cas d'un système eutectique avec formation d'un composé congruent

C'est le cas de la fusion congruente  $AB$  (solide)  $\rightarrow$   $AB$  (liquide). Les deux corps  $A$  et  $B$  donnent à l'état liquide une seule phase: il y a miscibilité totale mais par diminution de la température, il y a formation d'un composé solide (noté  $V$ ) suivant la composition du liquide initial et la formation des deux solides non miscibles ( $A$  solide et  $V$  solide) ou encore ( $B$  solide et  $V$  solide)[33].



**Figure I.2.** Système eutectique avec formation d'un composé congruent[34].

### I.1.4.2. Cas d'un système eutectique avec formation d'un composé non congruent

C'est le cas de la fusion non congruente  $AB \text{ (solide)} \rightarrow B \text{ (solide)} + \text{liquide}$ .

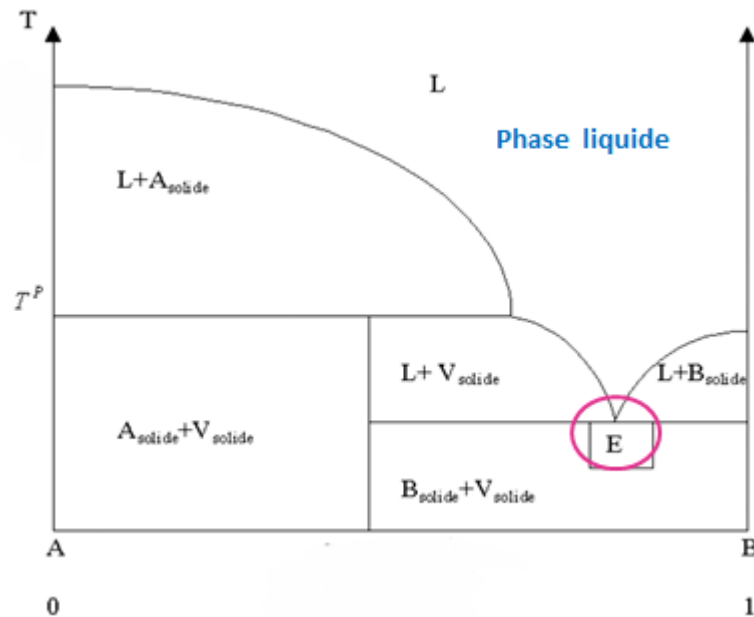


Figure I.3. Système eutectique avec formation d'un composé non congruent[34]

### I.1.5. Autres types de diagrammes liquide-solide

Les figures I.4 à I.7 illustrent d'autres types de diagrammes solide-liquide :

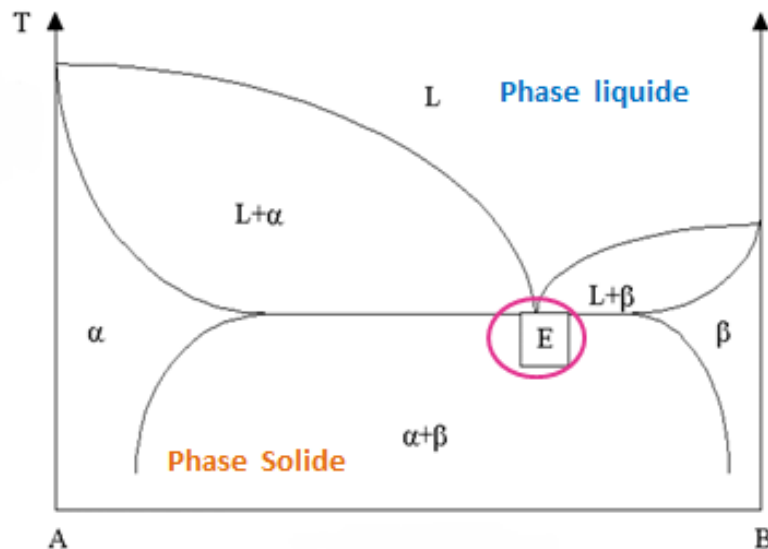
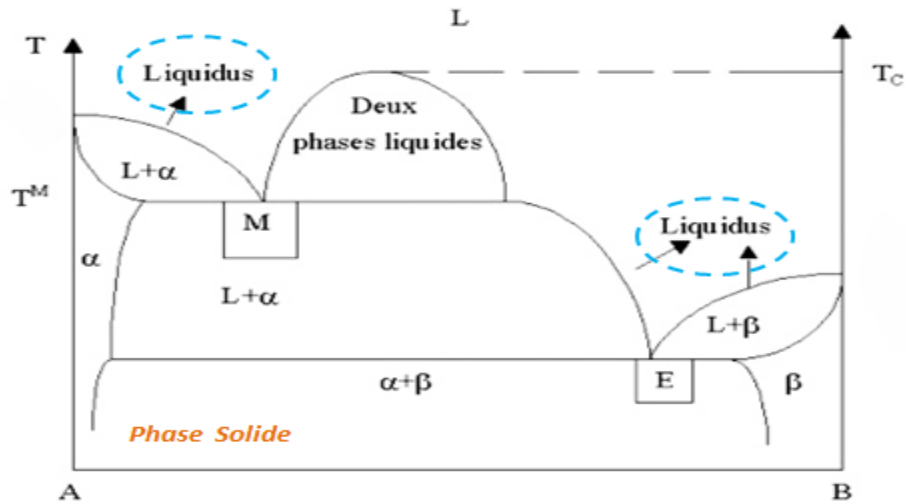
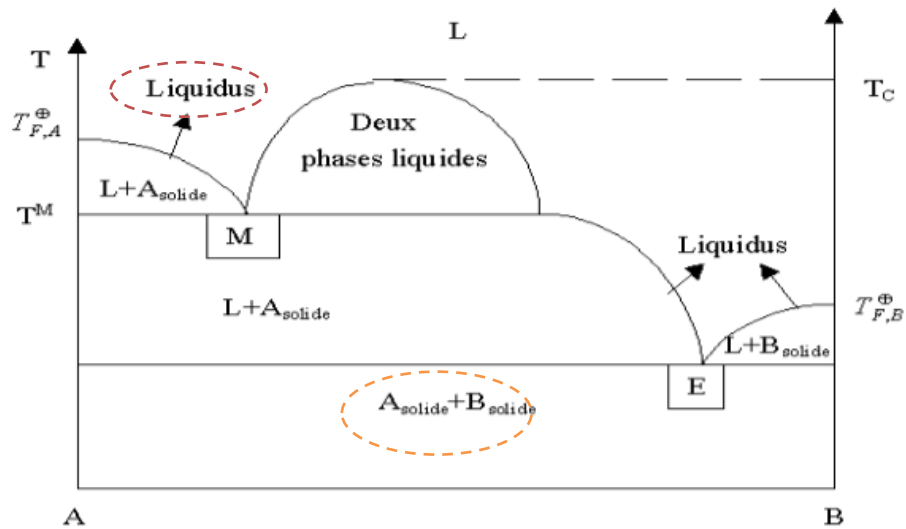


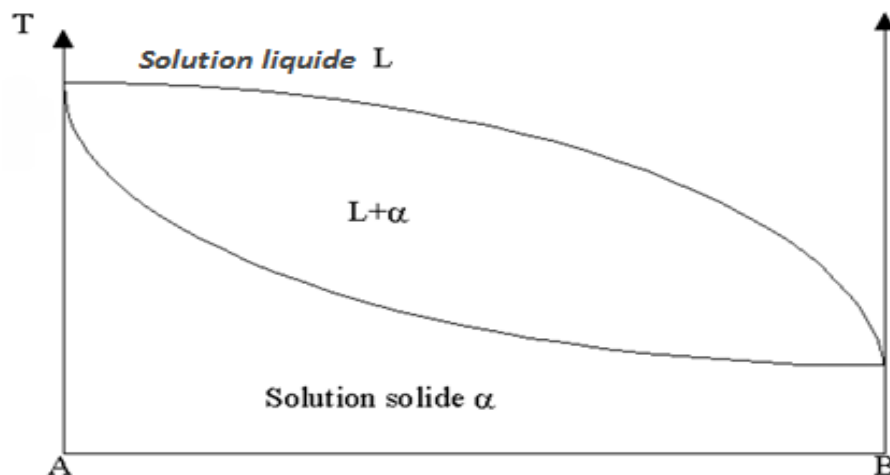
Figure I.4. Diagramme de phases liquide-solide avec miscibilité totale à l'état liquide et miscibilité partielle à l'état solide ( $\alpha$  et  $\beta$  solutions solides) [34].



**Figure I.5.** Diagramme de phases avec miscibilité partielle à l'état liquide et nulle à l'état solide [34].



**Figure I.6.** Diagramme liquide-solide avec miscibilité partielle aux phases liquide et solide[34].



**Figure I.7.** Diagramme liquide-solide avec miscibilité totale aux états liquide et solide[34].

## I.2. Cocristaux et cocrystallisation

Dans l'industrie pharmaceutique, l'amélioration des propriétés physico-chimiques des principes actifs est primordiale, du fait que ces dernières ont un impact direct sur le traitement, la biodisponibilité et la performance du médicament [10,15]. Généralement, les préparations pharmaceutiques contiennent des principes actifs et des excipients. La combinaison de deux ou plusieurs principes actifs/excipients peut provoquer des transformations physiques et chimiques et par conséquent, des interactions des solides. De telles interactions entraînent des changements des propriétés physico-chimiques des principes actifs, à savoir : la stabilité, la solubilité, la vitesse de dissolution, le degré de cristallinité et l'hygroscopicité. Aussi, l'état physique des principes actifs pharmaceutiques conditionne-t-il fortement la biodisponibilité des médicaments, c'est-à-dire leur aptitude à être assimilés efficacement par l'organisme. De ce point de vu, la biodisponibilité de l'état amorphe est bien souvent supérieure à celle des différentes formes cristallines polymorphiques puisque son énergie de cohésion plus faible augmente son taux et sa vitesse de solubilisation. L'état amorphe présente cependant plusieurs inconvénients qui limitent actuellement son utilisation dans la formulation des médicaments :

1) L'état amorphe est instable, et donc susceptible d'évoluer de manière incontrôlée vers des états polymorphiques stables ou métastables, modifiant considérablement les propriétés thérapeutiques initiales du médicament.

2) Les matériaux moléculaires complexes sont bien souvent immiscibles à l'état liquide. La formation de mélanges homogènes amorphes entre un principe actif et un excipient nécessite donc d'utiliser des techniques faisant intervenir des solvants qui peuvent être à la fois toxiques et difficiles à éliminer du produit final.

Pour surmonter ces inconvénients, plusieurs protocoles ont été proposés, pour tenter d'augmenter la solubilité des principes actifs dans l'eau et les fluides du corps humain. Ces protocoles reposent sur la modification des propriétés physico-chimiques des principes actifs, par formation de sels, encapsulation des principes actifs dans des matrices polymériques, par synthèse de nanoparticules biodégradables et biocompatibles et par cocrystallisation qui fait l'objet de cette étude.

La cocrystallisation offre donc, une alternative utile et originale, quant à l'amélioration de la biodisponibilité et la vitesse de dissolution des médicaments. C'est l'interaction PA/coformeur, conduisant à une structure cristalline, constituée d'au moins de deux

constituants. Elle entraîne une modification des propriétés physico-chimiques des principes actifs, conduisant à un médicament d'activité moléculaire intrinsèquement stable [15,17].

Les cocristaux sont des solides monophasés cristallins composés de deux ou plusieurs composés moléculaires et ou ioniques dans un rapport stœchiométrique bien défini, dont ils ne sont ni solvates ni des sels. Ils possèdent une structure cristalline différente de celle des molécules de départ, cette dernière affecte directement la solubilité d'un solide donné en solution, ce qui rend le médicament biodisponible dans le corps et peut, par conséquent, être administré en utilisant des techniques conventionnelles [18].

### **I.3. Notions sur les forces intermoléculaires**

L'état physique, liquide, solide ou gazeux d'une substance est un compromis entre deux jeux de forces. D'un côté l'agitation thermique tend à disperser les molécules; de l'autre, les interactions attractives non covalentes tendent à favoriser les états condensés.

Les liquides se rapprochent des gaz par le fait que comme eux, n'ont pas une forme propre et prennent la forme de leurs contenants, ils s'en distinguent parce qu'ils ne diffusent pas dans tout l'espace qui leur est offert, mais se rassemblent et y occupent un volume limité.

Cette différence tient à ce que les liquides sont beaucoup plus denses et moins compressibles que les gaz. Les molécules dans un liquide conservent une certaine mobilité. Ce facteur s'ajoute au nombre et à la proximité pour rendre l'état liquide le plus complet et le plus complexe des trois états de la matière, ce qui conduit alors à l'utilisation des méthodes de la mécanique statistique pour décrire les liquides.

Le but de la théorie de solution réside dans la détermination des propriétés d'un mélange liquide en fonction des forces intermoléculaires qui déterminent ces propriétés.

La théorie simple des solutions liquides est celle déduite de la loi de Raoult, elle exprime la pression partielle de chaque composé en fonction de la pression de vapeur et la fraction molaire dans la phase liquide.

La relation de Raoult devient exacte si et seulement si, les composés du mélange sont identiques, et son échec est dû aux différences des dimensions moléculaires et les forces intermoléculaires des constituants purs. Il apparaît utile d'utiliser la relation de Raoult comme référence, et d'exprimer le comportement observé des solutions réelles, comme une déviation du comportement calculé par la loi de Raoult [19,21]

### I.3.1. Nature des forces intermoléculaires

Les liaisons physiques résultent des forces intermoléculaires s'exerçant entre atomes ou molécules distincts, en contraste avec les liaisons chimiques qui mettent en jeu les forces intermoléculaires. Les propriétés thermodynamiques des constituants purs et des mélanges, dépendent des forces intermoléculaires entre les molécules. On distingue :

- ✓ Les forces coulombiennes.
- ✓ Les forces d'attraction électrostatiques qui se divisent en trois catégories :
  - Les forces de polarisation de Keesom ;
  - Les forces d'induction de Debye ;
  - Les forces de dispersion de London ;
- ✓ Les forces d'association par liaison hydrogène
- ✓ Les forces répulsives

#### ➤ Les forces coulombiennes

Les forces coulombiennes sont celles exercées par un ion sur d'autres ions ou sur des molécules, dont la répartition de charges asymétriques forme des dipôles ou des multipôles d'ordre supérieur. Ces forces sont alternativement attractives ou répulsives, selon que les charges en interactions sont de signe opposé ou de même signe. Lorsqu'elles s'exercent entre deux ions, les interactions coulombiennes sont les plus fortes des liaisons physique , plus fortes même que les liaisons chimique. Elles contribuent ainsi, de manière dominante à la cohésion des cristaux ioniques[19,21].

#### ➤ Les forces d'interaction électrostatiques

- Les forces de polarisation de Keesom [19,20]

Ce type d'interaction se développe entre deux molécules polaires (figure I.8).

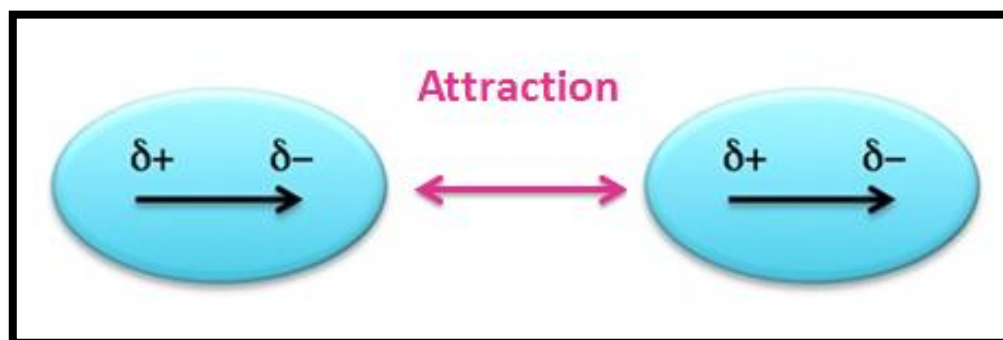


Figure I.8.Représentation de l'attraction de Keesom [19,20]

L'interaction entre deux molécules polaires proches l'une de l'autre est semblable à celle entre deux petits aimants. L'énergie de cette interaction se calcule en sommant toutes les contributions coulombiennes entre charges, on obtient une expression fortement dépendante de la séparation et de l'orientation des molécules :

$$U(r) = -\frac{\mu_1\mu_2}{4\pi\epsilon_0} [2\cos\theta_1\cos\theta_2 - \sin\theta_1\sin\theta_2\cos\varphi] \quad (\text{I.15})$$

Les angles  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  et  $\varphi$  spécifient les orientations respectives des deux molécules.

$\mu_1$  et  $\mu_2$  sont les moments dipolaires des deux molécules distantes de  $r$ .

Aussi, l'énergie d'interaction entre deux dipôles mobiles est inférieure à  $KT$ , elle est donnée selon Keesom par l'expression suivante :

$$U(r) = -\frac{\mu_1^2\mu_2^2}{(3\pi\epsilon_0)^2KT r^6} \quad (\text{I.16})$$

Où :

$\mu_1$  et  $\mu_2$  sont respectivement les moments dipolaires des molécules 1 et 2 (C.m).

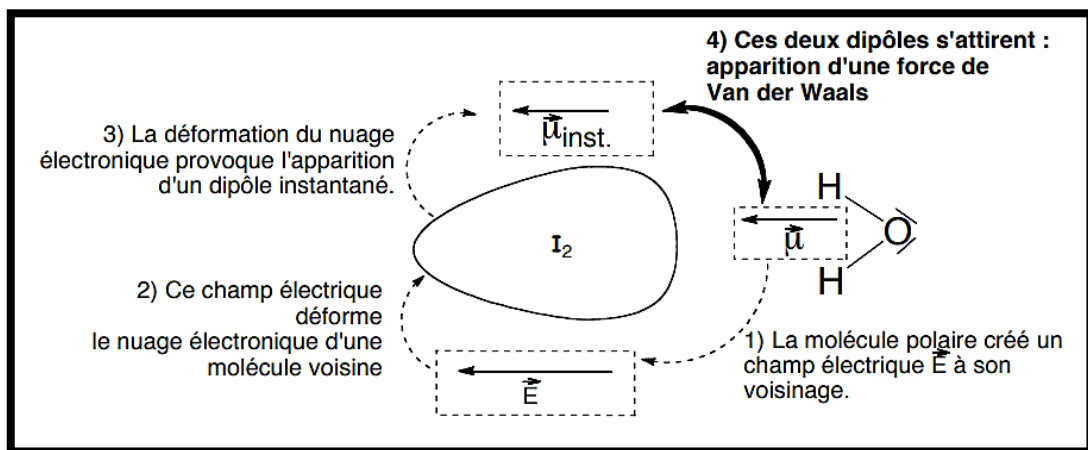
$r$  : est la distance entre les deux molécules (m).

$K$  : est la constante de Boltzmann. ( $1.38 \cdot 10^{-23}$ ).

$\epsilon_0$ : est la permittivité dans le vide ( $\text{C.m}^{-1} \cdot \text{V}^{-1}$ ).

#### - Les forces d'induction de Debye

Ce type d'interaction se développe entre une molécule polaire et une molécule apolaire, comme le montre la figure I.9.



**Figure I.9** : Représentation de la force d'induction de Debye [19,21]

En phase condensée, les molécules sont soumises aux champs de leurs voisines et ces champs eux-mêmes altèrent la distribution des charges. Les forces d'induction sont celles

existant entre les distributions de charges induites par les champs de polarisation. Le moment dipolaire induit représente la distribution de charge d'une molécule polarisée.

Dans le cas d'un dipôle de moment  $\mu$  ayant une orientation déterminée par rapport à une molécule voisine non polaire, le champ créé par le dipôle est en  $1/r^3$  et l'énergie d'interaction est en  $1/r^6$ , elle est donnée par l'expression suivante :

$$\mathbf{U}(\mathbf{r}) = - \frac{\mu^2 \alpha (1 + 3 \cos \theta)}{2(4\pi\epsilon_0)^2 r^6} \quad (\text{I.16})$$

Où :

$\mu$  : moment dipolaire (C.m).

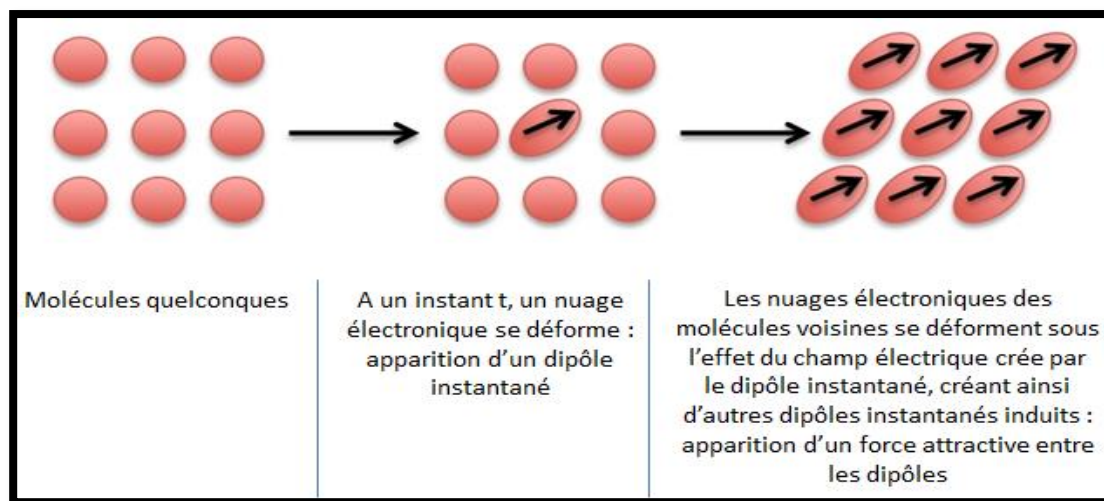
$\alpha$ : polarisabilité de la molécule.

$r$ : distance entre les deux molécules (m).

$\epsilon_0$ : permittivité dans le vide (C.m<sup>-1</sup>.V<sup>-1</sup>).

#### - Les forces de dispersion de London [19,20]

Ce type d'interaction se développe entre deux molécules apolaires (figure I.10)



**Figure I.10.** Représentation de la force dispersion de London [19,20]

Les forces de dispersion sont les plus importantes parmi toutes les interactions attractives par leur universalité, ce sont le plus souvent les forces dominantes.

Le mécanisme moléculaire à l'origine de l'interaction de dispersion comprend trois composantes : la création d'un dipôle instantané dans une molécule ou un atome, la création de moments dipolaires induit dans le champ de ce dipôle instantané dans les molécules voisines, l'interaction entre les nouveaux dipôles induits et le dipôle instantané d'origine.

L'interaction de dispersion est de nature quantique. Cependant, une bonne description qualitative peut être obtenue à partir d'un modèle simple, en considérant les interactions entre deux atomes de Bohr, où l'électron tourne autour du proton avec une fréquence de parcours  $\nu$ .

L'énergie de dispersion correspondant à l'interaction électrostatique entre les dipôles instantanés de deux atomes ou molécules, proposée par London, est donnée par la formule suivante :

$$U(r) = -\frac{3 \alpha^2 I}{4 r^6} = -\frac{K}{r^6} \quad (\text{I.18})$$

Où

$\alpha$  : la polarisabilité

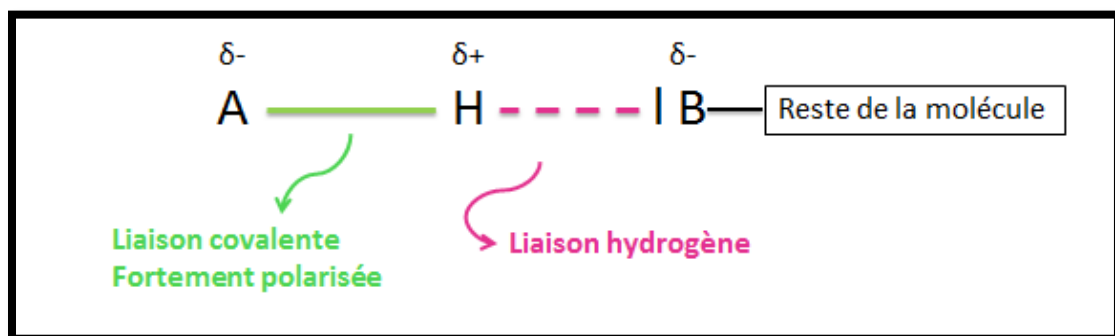
$r$  : la distance entre les deux centres (m).

$I$  : le potentiel d'ionisation.

Les forces de dispersion sont seules responsables de la cohésion des molécules qui ne possèdent ni charges libres ni moment électrique.

#### - Les forces d'association par la liaison hydrogène [19, 21]

Les forces d'association sont des interactions attractives conduisant à la formation de liaisons hydrogène entre l'atome d'hydrogène d'une molécule AH et des atomes B très électronégatifs et porteurs de doublet libre (figure I.11). On symbolise la liaison hydrogène par des pointillés :



**Figure I.11.** Représentation de la liaison hydrogène [19,21].

Cette interaction est plus favorable lorsque les trois noyaux A, H et B sont alignés (lorsque cela est possible)

### ➤ Forces répulsives [19, 20]

Les forces répulsives ont la même origine que les interactions covalentes, mais un signe opposé. Elles résultent du recouvrement des orbitales électroniques, lorsque les molécules se rapprochent à de très courtes distances.

Les forces répulsives sont essentiellement une manifestation du principe d'exclusion de Pauli. Au niveau microscopique, les forces répulsives déterminent les formes moléculaires et par là, les structures d'empilement compact, caractérisant les phases denses : structures des réseaux cristallins dans les solides et structures locales dans les liquides.

La mécanique quantique montre que le potentiel répulsif a la forme suivante :

$$U_{rep} = Ae^{rk} \text{ Ou } U_{rep} = \frac{\sigma}{r}$$

Dans la première expression, A et k sont des paramètres ajustables sur des données expérimentales (coefficients de Viriel, etc...)

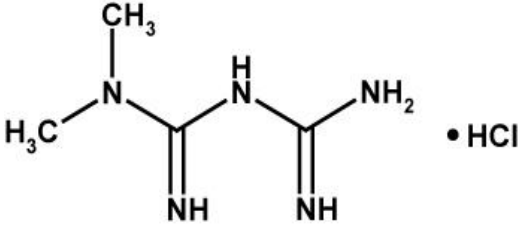
## I.4 Synthèse bibliographique sur la metformine

La metformine (M.HCl) est une substance qui possède une activité antihyperglycémiant par inhibition, elle est administrée par voie orale, elle est utilisée dans le traitement du diabète de type 2 comme l'un des médicaments les plus efficaces.

La metformine, un biguanide excrété par le rein, est une molécule antidiabétique utilisée depuis de nombreuses années, étant actuellement considérée comme le premier choix en monothérapie selon les guidelines des sociétés européenne et américaine du diabète.

Les propriétés physico-chimiques de M.HCl sont récapitulées dans le tableau .

**Tableau I.** : Quelques propriétés physico-chimiques du metformine.

Nom chimique	Chlorhydrate de 1.1-diméthyl biguanidine
Formule brute	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> Cl
Formule semi développée	
Masse moléculaire	165,62 g.mol <sup>-1</sup>
Aspect	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau Peu soluble dans les alcools
Point de fusion	223-232 °C

### I.4.1 Mécanisme d'action de la metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne simule pas la sécrétion de l'insuline et par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie. Elle peut agir par intermédiaire de 3 mécanismes :

- En réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse .
- Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- Enfin en retardant l'absorption intestinale du glucose.

### I.4.2 Indications thérapeutiques

La metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2, lorsque le régime alimentaire et l'activité physique ne suffisent pas à normaliser la glycémie.

### **I.4.3 Synthèse bibliographique des travaux entrepris sur le M.HCL**

Plusieurs travaux ont été dédiés à la détermination des propriétés thermodynamiques des systèmes binaires et ternaires de médicaments. D'une part, les données thermodynamiques expérimentales des systèmes à multiconstituants du M.HCL en solutions aqueuses d'urée, du thiourée, dans NaCl aqueux, de saccharose à la température de 303,15 K et les interactions de L-serine et L-thréonine avec les solutions aqueuses de metformine ont été reportées [23]. D'autre part, les études thermophysiques du M.HCL sont très rare à la température du corps humain [24, 25]. Kricha et al [26] ont mesurés les propriétés thermophysiques du système ternaire [M-HCL + H<sub>2</sub>O + Acide butanoïque] à différentes molalités et dans le domaine de température allant de 308.15 à 318.15 K. Les résultats obtenus des volumes molaires apparents ont été interprétés en terme d'interactions intermoléculaires soluté / soluté et soluté / solvant ainsi que l'habilité des solutés à former et ou à rompre ces forces en solution.

Ankita et al [27] ont déterminé les propriétés thermodynamiques et thermophysiques des systèmes binaires et ternaires M.HCL + H<sub>2</sub>O + Saccharose à différentes températures [305.15 à 315.15 K] et dans le domaine de molalité de M.HCL de 0,03 à 0,15 mol.kg<sup>-1</sup>. Les résultats obtenus des densités et des vitesses de sons, leurs ont permis de déduire différents paramètres thermodynamiques et thermophysiques, comme les volumes molaires apparents, les compressibilités molaires apparentes et les volumes molaires apparents à dilution infinie. Les résultats expérimentaux obtenus ont été interprétés par le biais des différentes interactions intermoléculaires mises en jeu entre les différents constituants des mélanges.

Ruby Rani et ses collaborateurs [28] ont mesuré les densités et les viscosités du M-HCL en présence de plusieurs acides aminés à savoir : L-serine, Glycine, L-analine. Les résultats des volumes molaires apparents obtenus sont positifs pour les différents systèmes étudiés et augmentent avec l'augmentation de la température. Ces résultats ont été traduits par l'existence de fortes interactions soluté / solvant.

# ***CHAPITRE II***

## ***Partie expérimentale***

## Chapitre II : Partie expérimentale

### II.1 Introduction

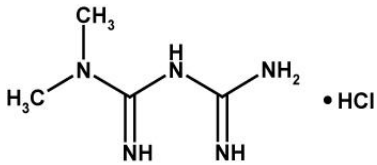
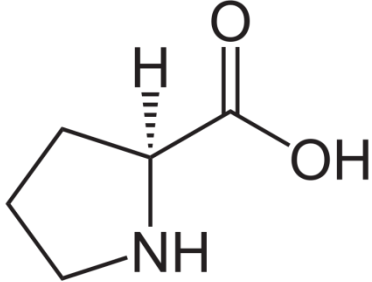
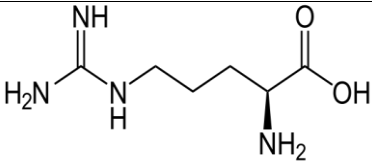
L'objectif de ce travail réside dans la détermination des diagrammes d'équilibre liquide-solide et des volumes molaires apparents de quelques mélanges binaires et ternaires de chlorhydrate de metformine, en présence de deux coformeurs, il s'agit en l'occurrence, de L-Proline et L-Arginine.

### II.2. Matériels et méthodes

#### II.2.1 Produits utilisés :

Les produits utilisés dont la récapitulation est portée sur le tableau II.1, n'ont pas subi de purification ultérieure. La metformine quant à elle a subi une filtration afin d'éliminer les excipients.

**Tableau II.1 :** Tableau récapitulatif des produits utilisés.

Produits utilisés	Formule semi-développe	Formule brute	Masse Molaire (g/mol)	Pureté (%GC)	Origine
Chlorhydrate de metformine		$C_4H_{12}N_5Cl$	165,62	-	Novopharm
L-Proline		$C_5H_9NO_2$	115,132	99%	Sigma Aldrich
L-Arginine		$C_6H_{14}N_4O_2$	174,204	99 %	Sigma Aldrich

## II.2.2. Détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide

Les diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires M.HCl + Proline ou Arginine ont été déterminés à l'aide d'un appareil de type Barnsteadel Ectrothermal 9100 (figure II .1), muni d'un tube capillaire en verre, permettant la mesure de la température de fusion des corps purs et des mélanges Des fractions molaires allant de 0 à 1 sont préparées à partir des masses des deux constituants du mélange, pesées à l'aide d'une balance de type OHAUS, d'une précision de  $10^{-4}$ g. Le mélange obtenu est broyé manuellement pendant 30 min, laissé en obscurité pendant quelques jours, pour permettre une éventuelle formation du cocrystal.



**Figure II.1.** Dispositif de type Barnsteadel Ectrothermal 9100 utilisé pour les mesures des températures de fusion.

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide obtenus sont indiqués dans les tableaux II.2 à II.4.

## II.2.3. Détermination expérimentale des volumes molaires apparents

Les volumes molaires apparents ont été déterminés par les mesures directes des densités; ils sont exprimés par la relation ci-dessous:

$$V_{\phi} = 1000 \left( \frac{\rho_0 - \rho}{m \rho \rho_0} \right) + \frac{M}{\rho}$$

Où  $m$ ,  $M$ ,  $\rho_0$  et  $\rho$ , sont respectivement : la molalité, la masse molaire, la densité de solvant et la densité du mélange binaire.

## II.2.4. Appareillage :

### II.2.4.1. Description de l'appareillage utilisé :

Le densimètre utilisé pour la mesure des densités, représenté sur la figure II.2, est de type Anton Paar DMA 5000, équipé d'un tube digital en U. Les mesures ont été effectuées dans l'intervalle de température allant de 288.15 à 303.15 K et à la pression atmosphérique. L'appareil est calibré au moyen d'eau bidistillée et de l'air au début de chaque mesure. L'erreur systématique maximale sur les mesures de la densité est de  $5 \cdot 10^{-5} \text{ g/cm}^3$ , avec une reproductibilité des mesures de l'ordre de  $10^{-6} \text{ g/cm}^3$ .

Le calibrage de la température est fait au moyen de deux thermomètres en platine Pt 100, garantissant un contrôle extrêmement précis de la température  $\Delta T = 0.01 \text{ K}$ .

L'échantillon est introduit dans la cellule de mesure à l'aide de la pompe intégrée ou à l'aide d'une seringue.



Figure II.2. Densimètre Anton-Paar DMA 5000 utilisé pour les mesures des densités.

### II.2.4.2 Mode opératoire :

A l'aide d'une balance électronique de type OHAUS d'une précision de  $10^{-4} \text{ g}$ , les mélanges binaires et ternaires sont préparés par pesée, d'une masse  $m_1$  du premier constituant, dissoute dans l'eau distillée, à laquelle est ajoutée une masse  $m_2$  du constituant 2 dissoute dans le même solvant.

Les mélanges obtenus ont été injectés dans la cellule de mesure densimétrique. Une fois l'équilibre thermique est atteint, la valeur de la densité s'affiche.

## II.3. Résultats expérimentaux :

### II.3.1. Résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires étudiés.

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes étudiés sont récapitulés dans les tableaux II.2-II.3. Les coordonnées des points eutectiques des différents systèmes sont portées sur le tableau II.4.

**Tableau II.2 :** Equilibre liquide-solide du système binaire [M.HCl (1) + L-Proline (2)]

$x_1$	T ( K )			
	$T_{liquidus}$	$T_{eut}$	$T_{liquidus}$	$T_{eut}$
0	494.15			
0.1002	473.15			
0.1998	453.15			
0.3001	445.15			
0.3995	437.15			
0.5004	428.15			
0.6002	425.15			
0.6991	420.15	420.15		
0.7989		420.15	443.15	420.15
0.8987		420.15	481.15	420.15
1			496.15	420.15

**Tableau II.3** : Equilibre liquide-solide du système binaire [M.HCl (1) + L-Arginine (2)]

<b>T (K)</b>				
<b>x<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>liquidus</sub></b>	<b>T<sub>eut</sub></b>	<b>T<sub>liquidus</sub></b>	<b>T<sub>eut</sub></b>
<b>0</b>	503.15			
<b>0.0985</b>	468.15			
<b>0.1982</b>	453.15			
<b>0.3012</b>	445.15			
<b>0.3993</b>	435.15	435.15		
<b>0.4501</b>		435.15	438.15	
<b>0.4986</b>		435.15	454.15	
<b>0.5502</b>			443.15	
<b>0.5984</b>			431.15	431.15
<b>0.6997</b>			442.15	431.15
<b>0.7989</b>			453.15	431.15
<b>0.8988</b>			464.15	431.15
<b>1</b>			496.15	431.15

Les fractions molaires et les températures des points eutectiques des différents systèmes étudiés sont récapitulées dans le tableau :

**Tableau II.4** : Composition et température de l'eutectique

<b>Système</b>	<b>T<sub>eut</sub>/ K</b>	<b>X<sub>eut</sub></b>
chlorhydrate de metformine (1) + L-Proline (2)	420.15	0.6991
chlorhydrate de metformine (1) + L-Arginine (2)	435.15	0.3990
	431.15	0.5979

### II.3.2. Densités des corps purs et des mélanges binaires et ternaires et détermination des volumes molaires apparents :

Les densités et les volumes molaires apparents des corps purs et des mélanges cités ci-dessus ont été déterminés à quatre températures (288.15.K, 293.15.K, 298.15.K, 303.15.K) et à différentes molalités du chlorhydrate de metformine .

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux II.5 et II.6.

**Tableau II.5** : Densités des systèmes binaires et ternaires étudiés en fonction de la molalité du chlorhydrate de metformine.

m/mol.Kg <sup>-1</sup>	$\rho$ (g.cm <sup>-3</sup> )			
	288.15 K	293.15 K	298.15 K	303.15 K
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O</b>				
0,00	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,00035	1,00012	1,00002	0,99927
0,02	1,00069	1,00057	1,00046	0,99996
0,03	1,0011	1,00093	1,00073	1,00029
0,04	1,00149	1,00124	1,00096	1,00063
0,05	1,0018	1,00159	1,00131	1,00091
0,06	1,00217	1,00192	1,00169	1,0013
0,07	1,00257	1,00237	1,00217	1,00182
0,08	1,00306	1,0028	1,0026	1,00224
0,09	1,0034	1,0033	1,00314	1,00269
0,1	1,00385	1,00381	1,00375	1,00311
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Proline</b>				
0	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,00086	1,00062	1,00023	0,99825
0,02	1,00107	1,00082	1,00060	0,99805
0,03	1,00102	1,00107	1,00104	0,99996

---

0,04	1,00125	1,00097	0,99964	0,99709
0,05	1,00122	1,00112	0,99973	0,99696
0,06	1,00134	1,0011	1,00066	0,99918
0,07	1,00193	1,00123	1,00022	0,99802
0,08	1,00212	1,00187	1,00096	0,99832
0,09	1,00212	1,00208	1,00133	0,99993
0,1	1,00237	1,00235	1,0022	1,00063
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Proline</b>				
0	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,00103	1,00069	0,99945	0,99604
0,02	1,00123	1,00109	0,99994	0,99785
0,03	1,00143	1,00143	1,00098	0,99942
0,04	1,00165	1,00163	1,00155	1,00064
0,05	1,00187	1,00186	1,00184	1,00151
0,06	1,00203	1,00202	1,002	1,00197
0,07	1,0022	1,00219	1,00219	1,0022
0,08	1,00245	1,00242	1,0024	1,00238
0,09	1,00263	1,0026	1,00258	1,00256
0,1	1,00268	1,00263	1,0026	1,00259
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Proline</b>				
0	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,00144	1,0013	0,99983	0,99585
0,02	1,00167	1,00154	1,00021	0,99731
0,03	1,00178	1,0017	1,00066	0,99912

---

---

0,04	1,00199	1,00197	1,00105	1,00048
0,05	1,00213	1,00213	1,00147	1,00117
0,06	1,00225	1,00223	1,00176	1,00152
0,07	1,0024	1,00238	1,00219	1,00182
0,08	1,00267	1,00254	1,00234	1,00203
0,09	1,00281	1,00268	1,00258	1,00235
0,1	1,003	1,00286	1,00268	1,00252

**M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 Arginine**

0	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,001	1,00099	1,00024	0,99639
0,02	1,00135	1,00107	1,00076	0,99896
0,03	1,00149	1,00137	1,00093	0,99989
0,04	1,00166	1,00156	1,00134	1,00073
0,05	1,00191	1,0018	1,00156	1,00115
0,06	1,00212	1,00207	1,00177	1,0017
0,07	1,00234	1,00231	1,002	1,0019
0,08	1,00245	1,00243	1,00211	1,00204
0,09	1,00257	1,00255	1,00239	1,00223
0,1	1,00269	1,00267	1,00257	1,00213

**M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 Arginine**

0	1,00007	1,00008	0,9984	0,99444
0,01	1,00146	1,00137	1,00009	0,99724
0,02	1,00169	1,00165	1,00142	1,00007
0,03	1,00189	1,00182	1,0016	1,00134

---

---

0,04	1,00215	1,00208	1,00175	1,00156
0,05	1,00234	1,00237	1,00208	1,00186
0,06	1,00256	1,00255	1,00241	1,00219
0,07	1,00279	1,00289	1,00285	1,00248
0,08	1,00299	1,00303	1,003	1,00264
0,09	1,00322	1,00319	1,00305	1,00287
0,1	1,0035	1,00345	1,00324	1,00318
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 Arginine</b>				
0	1,00007	1,00008	0,99845	0,99444
0,01	1,0016	1,00157	1,00135	1,00052
0,02	1,00197	1,00181	1,00152	1,00098
0,03	1,00233	1,00218	1,00186	1,00131
0,04	1,00274	1,00268	1,0024	1,002
0,05	1,00296	1,00287	1,00263	1,00226
0,06	1,00317	1,00312	1,00282	1,0025
0,07	1,00339	1,00331	1,00299	1,0027
0,08	1,00357	1,00358	1,00335	1,00312
0,09	1,00375	1,00371	1,00367	1,00332
0,1	1,00381	1,00376	1,00378	1,00348

---

**Tableau II.6** : Volumes molaires apparents des systèmes binaires étudiés en fonction de la molalité du chlorhydrate de metformine .

m/mol.Kg <sup>-1</sup>	V <sub>φ</sub> (cm <sup>3</sup> .mol <sup>-1</sup> )			
	T (K)			
	288.15 K	293.15 K	298.15 K	303.15 K
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O</b>				
0,01	127,0566	165,5601	165,4367	165,1263
0,02	127,9526	165,0357	164,924	164,323
0,03	128,3977	164,6162	164,6095	163,9389
0,04	129,4155	164,2551	164,3417	163,543
0,05	130,2163	163,8473	163,934	163,2174
0,06	130,6977	163,4629	163,4913	162,7636
0,07	131,0673	162,9387	162,9322	162,1585
0,08	132,2586	162,4381	162,4315	161,67
0,09	134,5823	161,8553	161,8026	161,1469
0,1	137,7503	161,2612	161,0921	1694
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Proline</b>				
0,01	104,45314	164,97929	165,19684	166,3115
0,02	145,6543	165,1274	165,35779	166,46076
0,03	155,36922	165,24782	165,68209	166,6263
0,04	163,80514	165,41381	166,36783	166,83058
0,05	168,18574	165,66154	166,56107	167,34934
0,06	172,02763	165,85339	166,94369	167,68001
0,07	175,22841	166,0524	167,12598	168,15444
0,08	175,03112	166,11101	167,14425	169,07533
0,09	175,67141	166,15592	167,14595	169,61537
0,1	175,43888	166,17065	167,18924	170,16788
0,01	104,45314	164,97929	165,19684	166,3115

---

**M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Proline**

0,01	70,05488	164,9016	168,2568	168,9063
0,02	126,8314	164,8126	165,9272	166,3915
0,03	137,3398	164,5276	164,7498	164,4144
0,04	147,9929	164,6488	164,1468	161,8947
0,05	155,722	164,8097	164,1087	161,7999
0,06	164,4377	165,1867	164,3917	162,4397
0,07	164,8297	164,9997	165,1355	162,5171
0,08	168,4989	165,4771	165,4705	165,0469
0,09	169,9924	165,6193	165,6039	165,0639
0,1	172,3641	166,0766	165,909	166,3836

**M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Proline**

0,01	56,57667	164,2283	165,8379	169,7475
0,02	111,4657	164,399	165,8347	168,7234
0,03	137,7344	164,5723	165,7782	166,936
0,04	150,3416	164,6777	165,3566	165,6902
0,05	158,6938	164,7311	165,2177	165,1674
0,06	163,9207	164,9435	165,2594	165,1496
0,07	167,64	165,2168	165,2382	165,3191
0,08	170,0262	165,4583	165,4914	165,4931
0,09	171,671	165,7919	165,7491	165,5691
0,1	173,5667	166,0886	166,2375	165,7888

**M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 Arginine**

0,01	72,55396	164,5481	165,1807	168,4908
0,02	120,9771	164,8347	164,9753	165,101
0,03	138,7762	164,5961	164,3785	162,7017
0,04	150,1502	164,7346	164,1595	160,8458

---

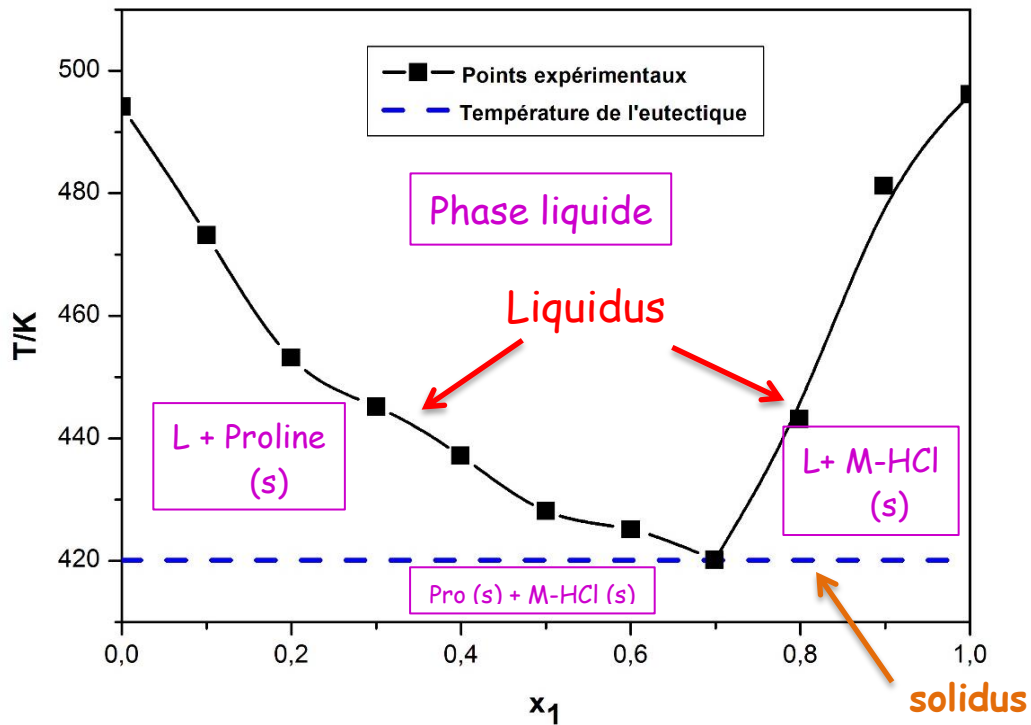
0,05	160,967	165,1066	164,4356	162,5626
0,06	162,9458	165,1387	164,6607	165,7442
0,07	162,8157	164,8509	163,5897	162,3281
0,08	168,4485	165,4666	165,8074	165,4418
0,09	170,6094	165,6749	166,0519	167,6683
0,1	172,2326	165,8036	165,7607	165,9397
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 Arginine</b>				
0,01	41,59725	164,1473	165,5352	168,1153
0,02	110,4657	164,2714	164,4285	165,4986
0,03	139,4035	164,5491	164,489	166,8064
0,04	146,3318	164,5503	164,3126	164,4359
0,05	152,471	164,4534	164,5106	165,2952
0,06	157,723	164,6889	164,5065	169,328
0,07	160,3088	164,627	164,4747	164,555
0,08	165,1148	164,8917	164,7281	164,4402
0,09	167,0752	165,2023	165,2056	166,1247
0,1	168,5168	165,4067	165,5898	165,9504
<b>M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 Arginine</b>				
0,01	40,59878	163,9151	163,8385	163,4838
0,02	106,4663	164,3179	164,3124	164,9518
0,03	120,9994	163,5541	164,5245	165,5487
0,04	131,5564	163,8563	164,6724	167,577
0,05	138,0327	163,6446	164,5691	163,9035
0,06	143,7851	163,9147	164,6111	167,5671
0,07	151,2629	164,1422	164,8218	166,3166
0,08	155,4621	164,2569	164,3241	170,0017
0,09	161,14	164,6022	164,4899	166,2168
0,1	165,3883	165,049	164,9667	164,6795

## II.4. Discussions :

### II.4.1. Diagrammes d'équilibre liquide solide des systèmes binaires étudiés

Les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide des deux systèmes binaires étudiés sont représentés sur les figures II.3 et II.4.

- **Système : Chlorhydrate de metformine (1) + L-Proline (2)**

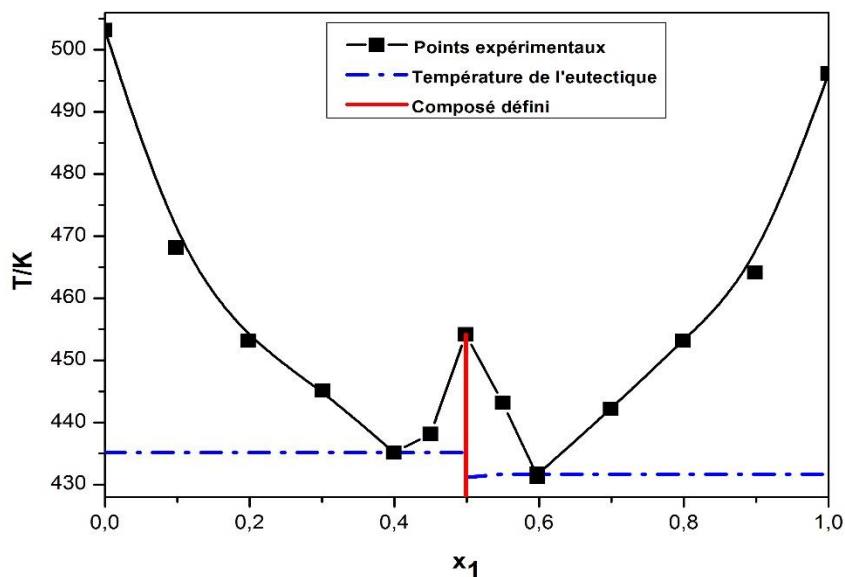


**Figure II.3 :** Diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire [ M-HCl (1) + L-Proline (2) ]

La figure II.3 représente le diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire M.HCl (1) + L-Proline(2). D'après la figure, nous pouvons constater que le système est à miscibilité totale et nulle à l'état liquide et solide respectivement. Aussi, ce système présente-t-il un eutectique simple de coordonnées [ $T_{\text{eut}}=420.15$  K,  $x_{1\text{eut}} = 0.6991$ ], et dont l'équation d'équilibre s'écrit comme suit :



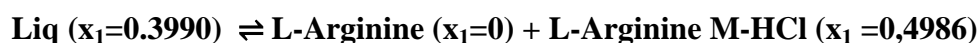
- **Système : Chlorhydrate de metformine (1) + L-Arginine (2)**



**Figure II.4 :** Diagramme d'équilibre liquide-solide du système binaire  
[M.HCl(1) + L-Arginine(2)]

Le diagramme de phase du système binaire M.HCl(1) + L-Arginine(2) donné sur la figure II.4, montre que les deux constituants du binaire sont immiscibles à l'état solide et complètement miscibles à l'état liquide. Ce système présente deux eutectiques de coordonnées respectives [T<sub>eut</sub>=435.15 K, x<sub>1eut</sub> = 0.3990] [T<sub>eut</sub>=431.15 k, x<sub>1eut</sub> = 0.5979]

Les équilibres caractérisant ces deux réactions eutectiques s'écrivent comme suit :



Un composé défini à fusion congruente a été constaté sur la figure II.4, il a pour coordonnées **T<sub>f</sub>=454,15 K** et **x<sub>1</sub>=0,4986**. Il est dans un rapport stœchiométrique M.HCl/arginine : 1/1, ce qui correspond à la formule brute **C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>**. Ce composé défini est dû à une cocrystallisation, facilité par l'existence de plusieurs groupements fonctionnels, capables d'interagir par liaison hydrogène et par des interactions électrostatiques dipôle-dipôle. Ces groupements fonctionnels sont : les groupements imines, amines primaires, secondaires et tertiaires, le groupement chloro et le groupement acide carboxylique.

Afin de confirmer la cocrystallisation, aboutissant au composé défini suscité, nous avons procédé à sa caractérisation par diffraction des rayons X, par microscopie électronique à balayage et par spectroscopie infrarouge.

#### II.4.2. Analyse par DRX

La diffraction des rayons X est l'une des méthodes d'analyses physicochimiques exploitées dans la caractérisation des réseaux cristallins. Les rayons X, comme toutes les ondes électromagnétiques, provoquent un déplacement du nuage électronique par rapport au noyau dans les atomes ; ces oscillations induites provoquent une réémission d'ondes électromagnétiques de même fréquence. Selon la direction de l'espace, un flux important ou faible de photons X ait lieu, ces variations selon les directions forment le phénomène de diffraction X. En utilisant la loi de Bragg, on pourra déterminer la distance réticulaire

Pour l'analyse par diffraction des rayons X, nous avons utilisé un diffractomètre de type EMPYREAN (figure II.5). L'émission des rayons X est effectuée grâce à une radiation Cu(K $\alpha$ ) à température ambiante, pour une gamme de 2  $\theta$ , avec un pas de 0,01° et une vitesse de balayage de 2° / min.



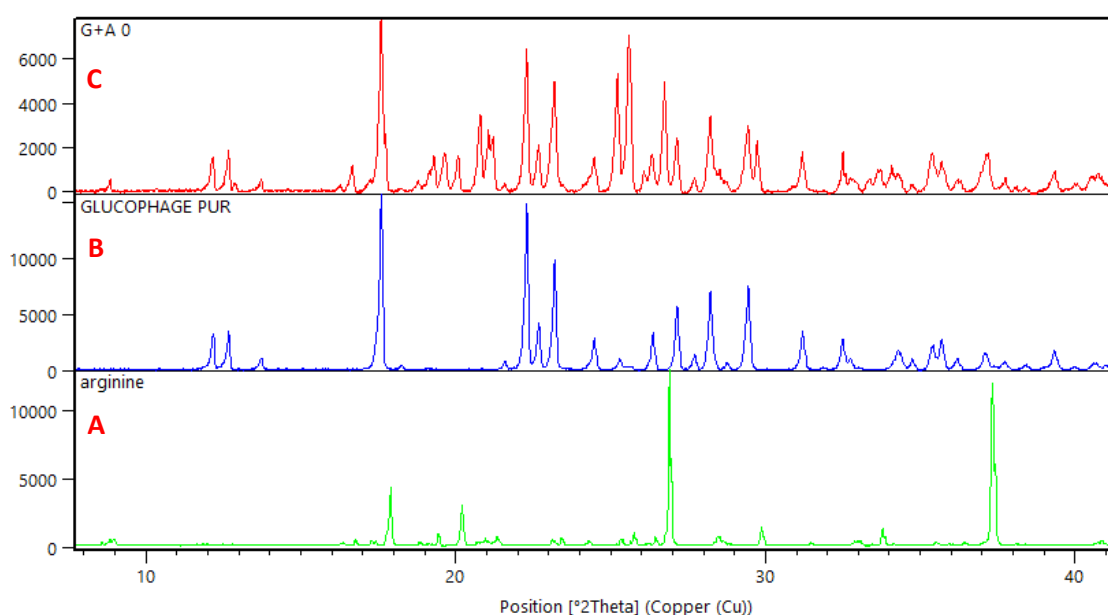
**Figure II.5** : DRX EMPYREAN utilisé

La figure II.6 représente les diffractogrammes des corps purs et du mélange M.HCl/L-Arginine de fraction molaire  $x_1=0,4986$ .

Le M.HCl est caractérisé par des pics de diffraction à  $2\theta$  de :  $17,7^\circ$ ,  $22,52^\circ$ ,  $23,36^\circ$ ,  $28,34^\circ$ , et  $29,74^\circ$ . Ces résultats sont en accord avec la littérature [32]. Les autres pics de diffraction présents sur le diffractogramme correspondent aux excipients présents dans le médicament commercialisé.

L'arginine est caractérisée par des pics de diffraction à  $2\theta$  de :  $17,9^\circ$ ,  $20,3^\circ$ ,  $27^\circ$ ,  $29,9^\circ$ ,  $37,5^\circ$ .

La diffraction des rayons X effectuée sur le cocrystal formé fait apparaître de nouveaux pics à  $2\theta$  de  $16,8^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $21^\circ$ ,  $25,3^\circ$ ,  $26^\circ$ , correspondant à une nouvelle structure cristalline, émanant de la formation d'un nouveau composé et confirmant les résultats obtenus par les diagrammes d'équilibre liquide-solide.



**Figure II.6 :** Spectre DRX de (A) L-Arginine, (B) M.HCl pur et (C) M.HCl/L-Arginine.

### II.4.3. Analyse par MEB

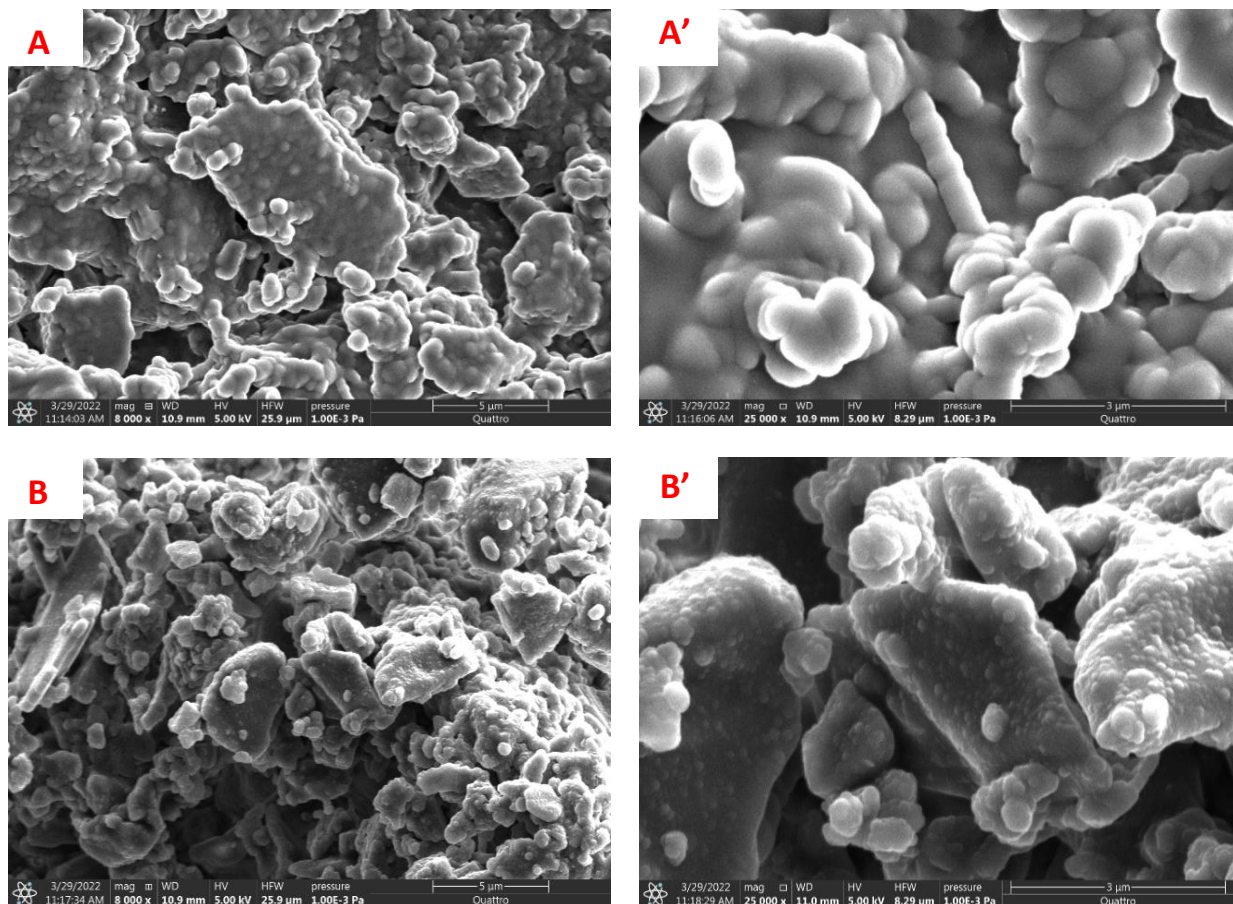
La microscopie électronique à balayage est une technique permettant de visualiser le comportement dispersif du matériau. Son principe consiste à explorer la surface de l'échantillon par un faisceau d'électrons très fin qui balaie point par point la surface de ce dernier. Sous l'impact de ce faisceau d'électrons accélérés, des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires émis par l'échantillon sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec le balayage de l'objet. Cette technique nous permet d'avoir des renseignements sur la topographie, la morphologie et la composition de l'échantillon. L'appareillage utilisé est le microscope électronique à balayage environnemental de type Thermo Fischer SCIO2S (figure

II.7) II.. L'analyse par microscopie électronique à balayage permet de voir la forme des particules obtenues à l'échelle microscopique ainsi que leur taille.



**Figure II.7 :** MEB-EDX utilisé

La figure II.8 présente les micrographies MEB du M.HCl pur et du cocrystal M.HCl/Arginine de rapport stœchiométrique 1/1.



**Figure II.8.** Image MEB de : (A et A') M.HCl pur et (B et B') M.HCl/Arginine : 1/1.

Ces micrographies montrent deux types de cristaux de relief différent.

Des structures sphériques sont constatées dans le M.HCl pur (figure II.8.A et A'). Quant au mélange équimolaire, il s'observe sous des morphologies plaquettaires avec une forte agglomération des plaquettes (figure II.8.B et B'). Ces résultats confirment ceux obtenus par l'analyse thermique et par DRX, et qui montrent la formation d'une nouvelle structure cristalline, correspondant au cocrystal de formule brute  $C_{10}H_{26}N_9ClO_2$ .

#### II.4.4. Spectres FT-IR :

Afin de confirmer l'existence des interactions intermoléculaires au sein de nos systèmes binaires, nous avons procédé à une analyse par Infra-rouge en utilisant un spectrophotomètre de type Jasco FT/IR-4200, représenté sur la figure II.9.



**Figure II.9 :** Spectrophotomètre Jasco FT/IR-4200

La spectroscopie infrarouge est principalement, utilisée pour étudier les interactions entre les molécules, en analysant le profil du mode vibratoire, à savoir : la position, la largeur et l'intensité des bandes spectrales. La position du pic ou de la bande indique non seulement la présence d'un groupe particulier, mais donne également une bonne idée de l'environnement qui l'affecte. Il est bien connu que les forces intermoléculaires dues aux interactions par liaison hydrogène, entraînent un changement remarquable de certains des modes de vibration, permettant ainsi l'étude des interactions.

La formation de la liaison hydrogène est d'une importance capitale dans de nombreux procédés industriels, elle joue un rôle central dans les processus biologiques au niveau moléculaire.

Elle est responsable de la réorganisation structurale des molécules de mélanges, elle détermine également la structure et les propriétés de beaucoup de molécules et macromolécules biologiques.

La spectroscopie infrarouge joue un rôle crucial dans l'étude de la liaison hydrogène. Les spectres IR ont été enregistrés afin d'examiner les différentes bandes présentes dans les mélanges étudiés au niveau moléculaire. Les spectres ont été enregistrés et révèlent tous la présence de bandes intenses et larges entre  $3500$  et  $3000\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres IR des constituants purs et de quelques mélanges binaires sont présentés sur les figures II.10 et II.11.

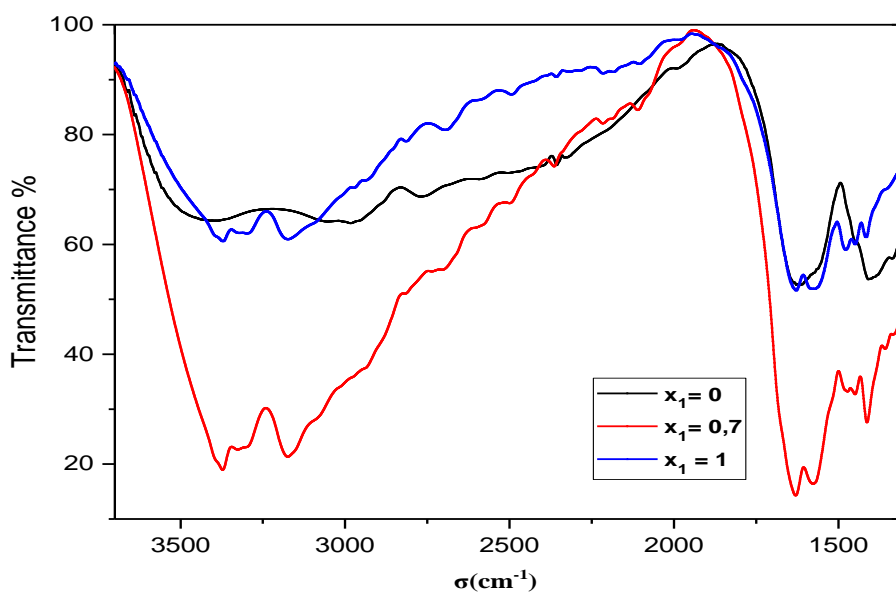


Figure II.10: Spectre IR du système binaire M.HCl(1) + L-Proline(2).

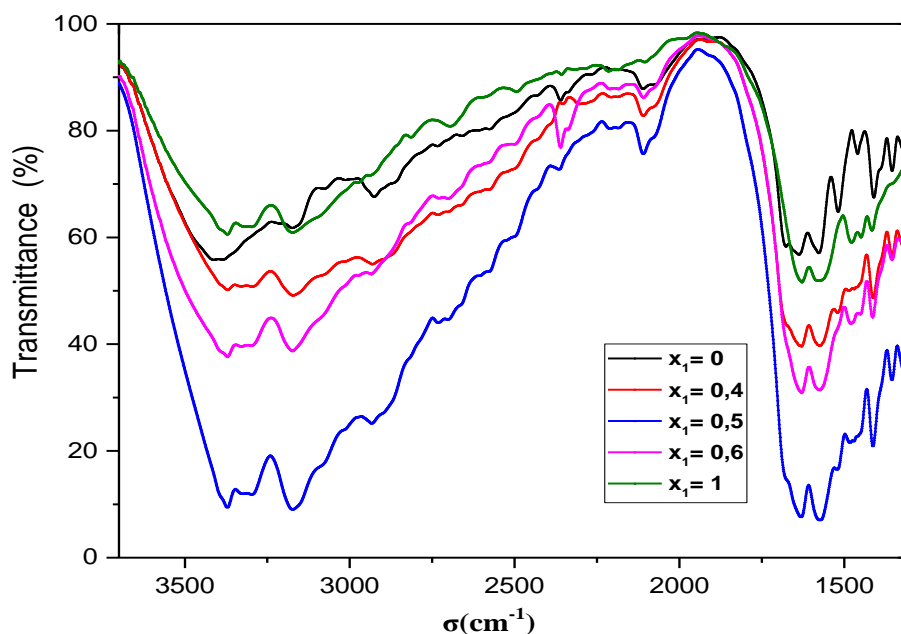


Figure II.11: Spectre IR du système binaire M.HCl(1) + L-Arginine(2).

## Analyse des différents spectres IR enregistrés

Les échantillons ont été finement broyés et mélangés en présence de bromure de potassium. Les spectres sont enregistrés avec une résolution de  $2\text{ cm}^{-1}$ .

### Spectre IR du metformine ( $x_1=1$ ) :

Le spectre révèle une bande moyennement intense et large dans un intervalle de nombre d'onde inclu entre  $3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ . Cette bande correspond à une vibration par élongation de la liaison N-H de l'amine primaire

Une bande de vibration par élongation, apparaissant au nombre d'onde  $1635\text{ cm}^{-1}$ , qui correspond à la liaison C=N d'une imine

### Spectre IR du L-Proline :

Une bande large à  $3400\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la vibration par élongation de N-H d'une amine secondaire.

$\sigma = 1650\text{ cm}^{-1}$  correspond à la liaison C=O.

$\sigma = 1575\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration par déformation de la liaison N-H de l'amine.

$\sigma = 1400\text{ cm}^{-1}$  C-H correspond à une vibration par déformation de liaison C-H.

### Spectre IR de L-Arginine :

Une bande large à  $3400\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la vibration par élongation de N-H d'une amine primaire.

Une bande caractéristique de la liaison C-H de l'alcane apparait a un nombre d'onde compris entre  $3000$  et  $2840\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre révèle une bande caractéristique de la liaison O-H d'un acide carboxylique dans un intervalle de nombre d'onde  $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ .

$\sigma = 1600\text{ cm}^{-1}$  correspond à C=N de l'imine.

$\sigma = 1575\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration par déformation de la liaison N-H de l'amine.

$\sigma = 1680\text{ cm}^{-1}$  C=O d'acide carboxylique conjugué (effet mésomère).

$\sigma = 1400\text{ cm}^{-1}$  C-H correspond à une vibration par déformation de liaison C-H du groupement méthylène.

$\sigma = 3170 \text{ cm}^{-1}$  OH de l'acide carboxylique.

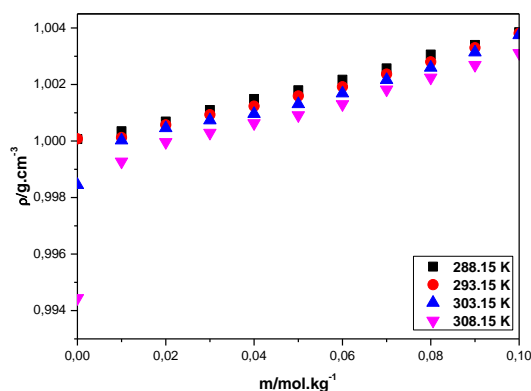
### **Spectre IR des mélanges binaires M.HCl + L-Proline et ou L-Arginine**

Les spectres IR des différents mélanges binaires étudiés aux différentes fractions molaires révèlent tous une bande correspondant à l'établissement de la liaison hydrogène intermoléculaire entre les groupements amine primaire, secondaire, tertiaire et imine du M.HCl et le groupement OH de L-Proline et ou L-Arginine.

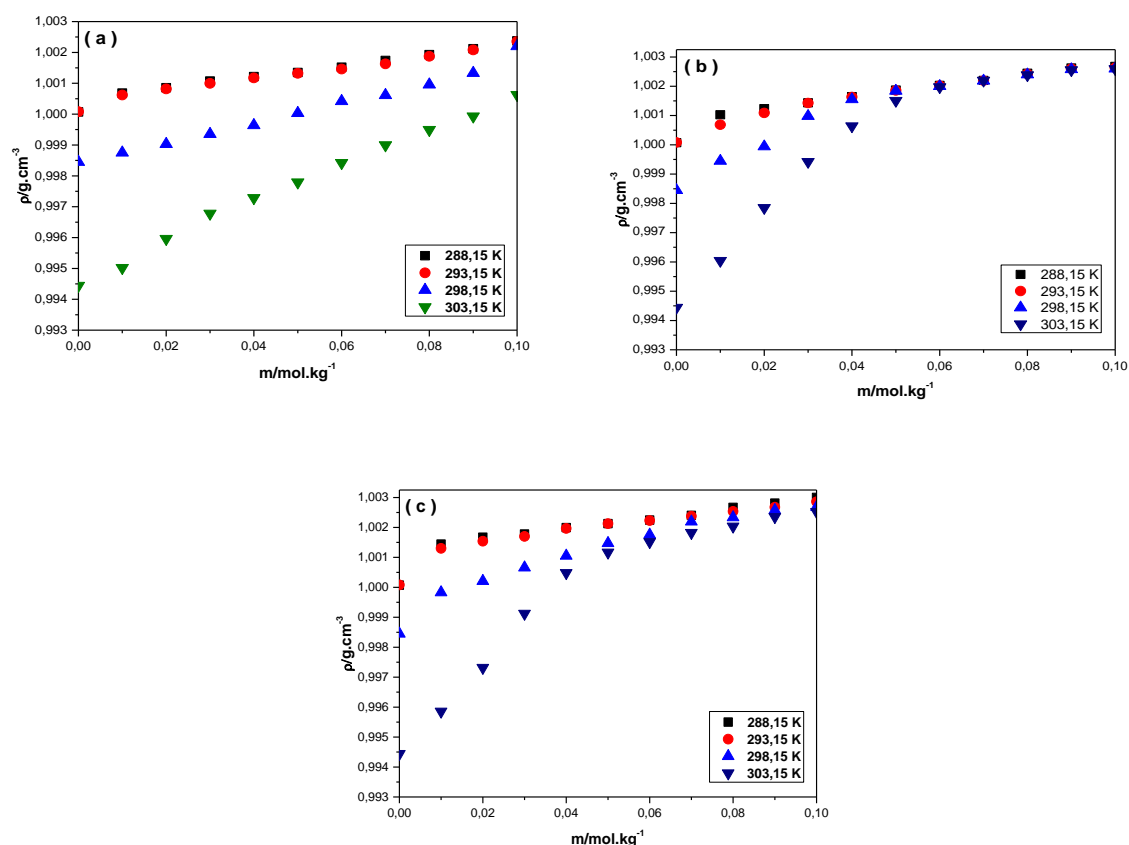
## II.5. Densités et volumes molaires apparents

### II.5.1 : Les densités.

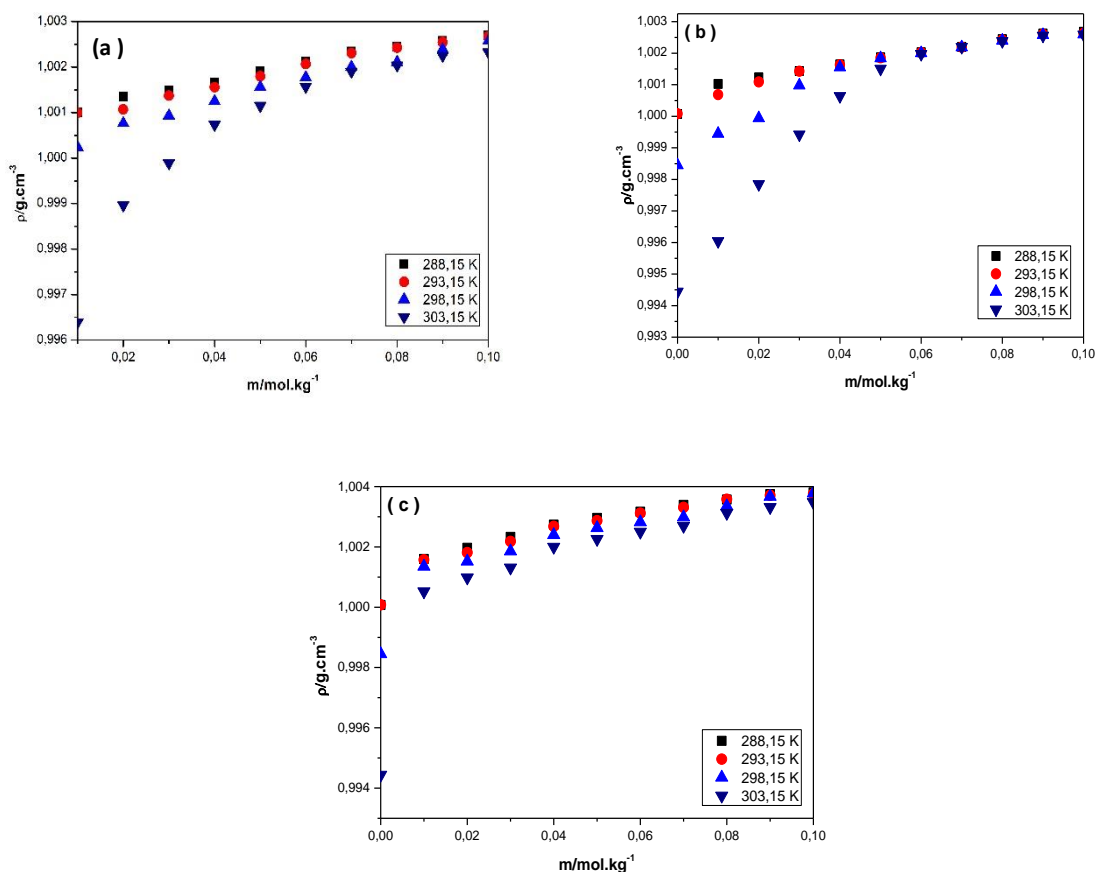
Les densités obtenues pour les systèmes binaires et ternaires étudiés en fonction de la molalité à différentes températures, sont représentées sur les figures II.12 à II.14.



**Figure II.12:** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système binaire : (M.HCl + H<sub>2</sub>O)



**Figure II.13:** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système ternaire : M.HCl (1) + H<sub>2</sub>O (2) L-Proline (3): (a) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Proline, (b) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Proline, (c) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Proline .



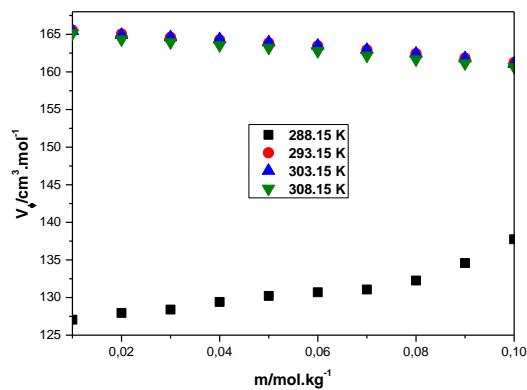
**Figure II.14:** Variation des densités en fonction de la molalité à différentes températures du système ternaire M.HCl + H<sub>2</sub>O + L-Arginine: (a) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Arginine, (b) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Arginine, (c) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Arginine

Les figures ci-dessus montrent une augmentation des densités avec la molalité du M.HCl à différentes températures.

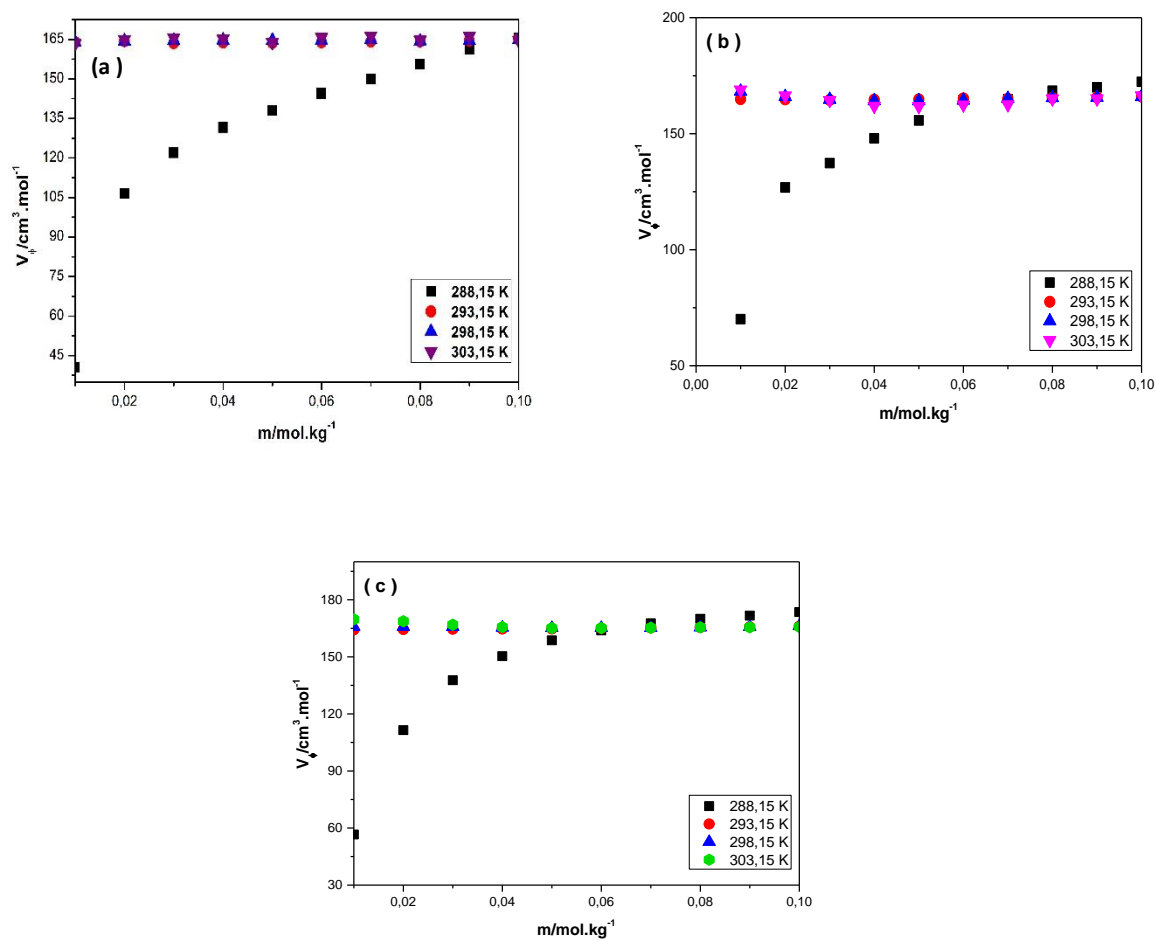
A la même molalité les densités diminuent avec l'augmentation de la température.

## II.5.2. Volumes molaires apparents :

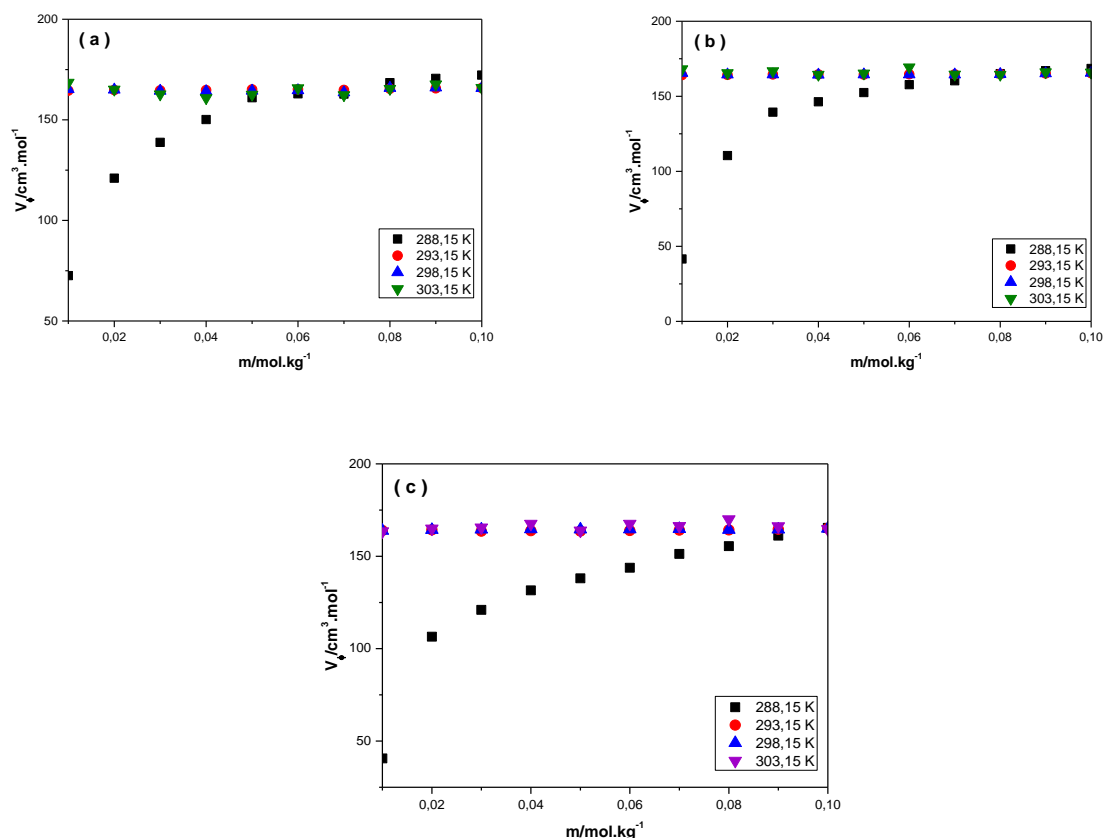
Les figures II.15 à II.17 représentent la variation des volumes molaires apparents des différents systèmes étudiés, en fonction de la molalité du M.HCl, calculés à partir des valeurs expérimentales des densités des corps purs et des mélanges.



**Figure II.15:** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système binaire M.HCl + H<sub>2</sub>O



**Figure II.16:** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures système ternaire : M.HCl (1) + H<sub>2</sub>O + L-Proline (2): (a) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Proline , (b) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Proline, (c) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Proline .



**Figure II.17 :** Variation des volumes molaires apparents en fonction de molalité et à différentes températures du système ternaire M.HCl + H<sub>2</sub>O + L-Arginine: (a) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.025 L-Arginine, (b) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.05 L-Arginine, (c) M.HCl + H<sub>2</sub>O + 0.075 L-Arginine

D'après les figures II-15 à II.17, nous constatons une élévation rapide des volumes molaires apparents à T = 288.15K dans le domaine de molalité allant de [0 à 0.06]. Cette allure peut s'expliquer par de fortes interactions (M.HCl / H<sub>2</sub>O). Ceci est en accord avec les résultats de la littérature [29, 31]

Dans le domaine riche en M.HCl, la variation est lente, se traduisant par des interactions M.HCl / H<sub>2</sub>O moins importantes. Ces dernières se remplacent par les interactions M.HCl / L-Proline et ou L-Arginine pour des températures allant de 293.15 à 303.15 K. Aussi, les valeurs des volumes molaires apparents sont-elles en diminution progressive, s'expliquant par des interactions de Van der Waals, à savoir les forces de polarisation de Keesom, ainsi que des interactions par liaison hydrogène.

***CONCLUSION  
GENERALE et  
PERSPECTIVES***

Le travail que nous venons de présenter comprend une partie de l'étude sur la cocrystallisation des principes actifs, qui a émergé comme un moyen de moduler les caractéristiques des molécules d'intérêt et de comprendre les interactions moléculaires mises en jeu entre le principe actif et le coformeur choisi pour la conception du cocrystal.

Ce travail vise à enrichir la banque de données des propriétés thermodynamiques et thermophysiques, indispensables à l'étude du mécanisme d'action des médicaments, par le biais des interactions intermoléculaires médicament/milieu biologique. Pour ce faire, nous avons procédé à la détermination expérimentale des diagrammes d'équilibres liquide-solide de deux systèmes binaires : M.HCl + Proline et ou +Arginine et des volumes molaires apparents d'un système binaire composé de M.HCL et de l'eau et de deux systèmes ternaires, il s'agit en l'occurrence du M.HCl + H<sub>2</sub>O + Proline et ou Arginine.

La première partie de ce travail a été consacrée à la détermination expérimentale des diagrammes d'équilibre liquide-solide des systèmes binaires cités supra.

Le système binaire M.HCl + Proline est à eutectique simple. En présence de l'arginine en qualité de coformeur, le système fait apparaître deux eutectiques simples et un composé défini à la composition  $x_1=0,4986$ , associé à un cocrystal, de rapport stoechiométrique M.HCl/Arginine : 1/1 et de structure chimique **C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>**. Ce cocrystal traduit les fortes interactions intermoléculaires par liaison hydrogène et par les forces électrostatiques de Keesom, s'établissant entre les groupements imines, amines et alcool présents dans les deux molécules associées.

Afin de confirmer l'existence du composé défini, formé par cocrystallisation, due à une association par la liaison hydrogène intermoléculaire, nous avons procédé à une analyse par Infrarouge, par DRX et par MEB.

L'analyse par DRX du mélange binaire M.HCl/L-Arginine de fraction molaire 0,4986 a montré l'apparition de nouveaux pics, qui peuvent être expliqués par l'apparition de nouvelles formes cristallines, dues à la formation d'un nouveau composé, correspondant à des interactions physiques.

L'analyse par microscopie électronique à balayage nous a permis de constater des structures sphériques du M.HCl pur, quant au mélange équimolaire, il s'observe sous des morphologies plaquettaires avec une forte agglomération des plaquettes. Ces résultats confirment ceux obtenus par analyse thermique et par DRX, et qui montrent la formation d'une nouvelle structure cristalline, correspondant au cocrystal de formule brute **C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>**.

Les spectres IR ont confirmé les résultats des diagrammes d'équilibre liquide-solide et ont révélé la présence d'une bande O-H, correspondant à la vibration d'élongation de la liaison hydrogène intermoléculaire.

Les volumes molaires apparents des systèmes binaires et ternaires étudiés ont été calculés à partir des mesures des densités dans un intervalle de température allant de 288,15 à 303,15 K et dans le domaine de molalité de M-HCl de 0 à 0,1 mol/kg.

Les résultats obtenus sont positifs dans tout le domaine de molalité du M.HCl et à différentes températures. Ces valeurs positives peuvent être dues à l'établissement de fortes interactions électrostatiques de Keesom et à la liaison hydrogène intermoléculaire entre les groupements amine primaire, secondaire, tertiaire et imine du M.HCl et le groupement OH de L-Proline et ou L-Arginine.

### **Principales perspectives**

- Synthèse et caractérisation de nouveaux cocristaux de principes actifs de médicaments.
- Développement des outils expérimentaux et numériques, permettant la localisation des eutectiques, des cocristaux de rapport stœchiométrique défini et des domaines métastables, correspondants aux états vitreux.
- Evaluation de la solubilité avant et après cocrystallisation.
- Test in vitro, in silico et in vivo des cocristaux synthétisés et caractérisés, afin d'évaluer leur dissolution, leur absorption, leur biodisponibilité et par conséquent, leur activité thérapeutique.

## Références bibliographiques

- [1]. Simon D. Épidémiologie du diabète. *Endocrinologie-Nutrition*, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson, [DOI : 10.1016/S1155-1941(16)51211-6]. 2016.
- [2]. INSERM, Diabète de type 2 : Tolérance, biomarqueurs et thérapies T cellulaires, unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Paris 2021.
- [3]. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-97. [DOI : 10.2337/diacare.20.7.1183].
- [4]. SFE. Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications, Société Française d'Endocrinologie, 2016.
- [5]. Hu, L.D., Liu, Y., Tang, X., Zhang, Q., "Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained release metformin hydrochloride pellets", *Eur. J. Pharm. Sci. Biopharm.*, 64, 185-192 (2006).
- [6]. Corti, G., Lirri, M.S., Maestrelli, F., Manine, N., Mura, P., "Sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride in combinations with triacetyl- $\beta$ -cyclodextrin", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 68, 303-309 (2008).
- [7]. H.A. Zarei, F. Jalili, *J. Chem. Thermodyn.* 39 (2007) 55–66. [2] M.J. Iqbal, S. Mahrukh, *J. Braz. Chem.* 5 (2006) 851–858. [3] M.J. Iqbal, M.A. Chaudhry, *J. Chem. Thermodyn.* 41 (2009) 221–226.
- [8]. Bond, A.D. (2012) Fundamental aspects of salts and co-crystals. In *Pharmaceutical Salts and Cocrystals* (Wouters, J. and Quere, L., eds), pp. 9–28, Royal Society of Chemistry
- [9]. Vishweshwar, P .A.McMahon,J .A.Bis1Michael,J J.Zaworotko. (2006) Pharmaceutical co-crystals. *J. Pharm. Sci.* 95, 499–516.

- [10]. Chemburkar, S.R John B, Kris D, Harry S, Ketan P, John M, Rodger H, Stephen S. (2000) Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Org. Process Res. Dev.* 4, 413–417
- [11]. Bauer, J. Stephen S, Rodger H, John Q, Walter D, William P & John M. (2001) Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceut. Res.* 18, 859–866
- [12]. Bucar, D.-K.; Filip, S.; Arhangeliskis, M.; Lloyd, G. O.; Jones, W., Advantages of mechanochemical cocrystallisation in the solid-state chemistry of pigments: colour-tuned fluorescein cocrystals. *CrystEngComm* 2013, 15, (32), 6289-6291.
- [13]. Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination drugs. *CrystEngComm* 2009, 11, (9), 1823-1827.
- [14]. Banerjee, R.; Bhatt, P. M.; Ravindra, N. V.; Desiraju, G. R., Saccharin Salts of Active Pharmaceutical Ingredients, Their Crystal Structures, and Increased Water Solubilities. *Crystal Growth & Design* 2005, 5, (6), 2299-2309.
- [15]. Billot, P.; Hosek, P.; Perrin, M.-A., Efficient Purification of an Active Pharmaceutical Ingredient via Cocrystallization: From Thermodynamics to Scale-Up. *Organic Process Research & Development* 2012, 17, (3), 505-511.
- [16]. Sun, C. C., Cocrystallization for successful drug delivery. *Expert opinion on drug delivery* 2013, 10, (2), 201-13.
- [17]. Kalepu, S.; Nekkanti, V., Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2015, 5, (5), 442-453.
- [18]. Berry, D. J.; Steed, J. W., *Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems*; 2017.
- [19]. Wilson, G.M. ; *J.Amer.Chem.soc.* 86 (1964) 127.

- [20]. Renon, H and Prausnitz, J.M. ; AICHEJ, 14 (1968) 135.
- [21]. Bondi, A. ; Physical Properties of Molecular Crystals., John Willey, New York, 502 pp, 1968.
- [22]. Rafik Dra, Chimie chapitre 4 – Forces intermoléculaires, Lefèvre 2014-2015, ar.scribd.com.
- [23]. H.A. Zarei, F. Jalili, J. Chem. Thermodyn. 39 (2007) 55–66.
- [24]. Iqbal M.J, Mahrukh .M, J. Braz. Chem. 5 (2006) 851–858.
- [25]. Iqbal.M.J, Chaudhry. M.A, J. Chem. Thermodyn. 41 (2009) 221–226
- [26]. Krisha R and S. S. Jayabalakrishnan J. Serb. Chem. Soc. 76 (1) 129–142 (2011)
- [27]. Ankita S. Chandak , Sangesh P. Zodape,. Insights into the temperature and concentration dependent studies of the Anti-diabetic drug in aqueous binary and ternary (water +sucrose) mixtures at body temperature. Chemical Physics Impact 3 (2021) 100050.
- [28]. Ruby R, Shikha R, Keshav S , Vikrant B Volumetric and viscometric properties of amino acids in aqueous solutions of various drugs at different temperatures, Molecular Physics (2022) ,[ DOI: 10.1080/00268976.2021.1992029 ]
- [29]. Sudhakar S. Dhondge a , Sangesh P. Zodape b , Dilip V. Parwate c.; Intermolecular interactions and property based design. Advanced drug delivery reviews.; J. Chem. Thermodynamics 48 (2012) 207–212
- [30]. Wen-Quan Feng ;Ling-Yang Wang ; Jie Gao ; Ming-Yu Zhao ;Yan-TuanLi.; Solid state and solubility study of a potential anticancer drug-drug molecular salt of diclofenac and metformin ; Journal of Molecular Structure 1234, 2021, 130166
- [31] S.Dhondge ; Pritam H.Shende ; Lalitmohan J.Paliwal ; Dinesh W.Deshmukh.; Volumetric and acoustic study of aqueous binary mixtures of quinine hydrochloride, guanidine hydrochloride and quinic acid at different temperatures.; The Journal of Chemical Thermodynamics 81. 2015, 34-43

- [32]. Wen-Quan Feng ;Ling-Yang Wang ; Jie Gao ; Ming-Yu Zhao ;Yan-TuanLi  
Solid state and solubility study of a potential anticancer drug-drug molecular salt of  
diclofenac and metformin ; Journal of Molecular Structure 1234, 2021, 130166
- [33]: Miloud ould slimane, Thème "Ajustement paramétrique dans les modèles prédictifs  
d'équilibres de phases", Mémoire d'ingénieur d'Etat en Génie Chimique ,EMP(2006).
- [34]: Khiari Karim, Caractérisation des interactions énergétiques entre groupements  
fonctionnels dans des mélanges organiques, Mémoire de Magister, EMP, Boumerdès ( 2012).

تهدف هذه الدراسة الي تحديد الخصائص الديناميكية الحرارية والفيزيائية الحرارية، مما يجعل من الممكن فهم طبيعة التفاعلات الجزيئية للدواء/  
المشكل المشترك

كشفت قياسات مخططات التوازن السائل والصلب لنظامين ثنائيين عن أنظمة سهلة الانصهار مفردة ومزدوجة على التوالي وظهور المركب المحدد في النظام الثنائي (M.HCl + ARG) و يؤكد تحليل حيود الأشعة السينية و مسح المجهر الإلكتروني و مطياف الأشعة تحت الحمراء وجود مركب جديد بالصيغة الكيميائية  $C_{10}H_{26}N_9ClO_2$

تم قياس كثافة الأنظمة الثلاثية (M.HCl + H<sub>2</sub>O + L-Pro / L-Arg) عند درجات حرارة مختلفة من 288.15K إلى 303.15 K في نطاق مولالي من 0 إلى 0.1 مول / كغ. تحت ضغط جوي. و تم تحديد الأحجام المولية الظاهرة من قياسات الكثافة الإيجابية في جميع أنحاء النطاق المولالي لـ M.HCl. قد تكون هذه القيم الإيجابية ناتجة عن إنشاء التفاعلات الكهروستاتيكية القوية والرابط الهيدروجين بين الجزيئات

**الكلمات المفتاحية :** مخططات التوازن، دواء، الكثافة، الأحجام المولية الظاهرة، التجاذبات بين الجزيئات

## Résumé

Dans cette étude, les interactions moléculaires médicament/coformeur ont été déduites à partir des propriétés thermodynamiques et thermophysiques. Les mesures des diagrammes d'équilibre liquide-solide de deux systèmes binaires M.HCl + L-Proline et ou + L-Arginine ont révélé des systèmes à eutectique simple et double respectivement. Aussi, un composé défini apparaît-il sur le diagramme correspondant au système binaire M.HCl + L-Arginine. Ce dernier correspond à une cocroscristallisation P.A/Coformeur facilité par l'existence de plusieurs groupements fonctionnements.

Une analyse par DRX, MEB et IR confirment l'existence d'un nouveau composé de formule chimique  $C_{10}H_{26}N_9ClO_2$

Les densités des systèmes ternaires [M.HCl + H<sub>2</sub>O + L-Proline et ou L-Arginine] ont été mesurées à différentes températures de 288.15 à 303.15 K et à la pression atmosphérique. Les volumes molaires apparents déterminés à partir des mesures des densités sont positifs dans tout le domaine de molalité du M.HCl. Ces valeurs positives peuvent être dues à l'établissement de fortes interactions électrostatiques de Keesom et à la liaison hydrogène intermoléculaire.

**Mots clés :** Diagrammes d'équilibre, Médicament, Densités, Volumes molaires apparents, Interactions intermoléculaires.

## Abstract

In the current study, various drug-molecular interactions have been studied from thermodynamic and thermophysical properties. The measurements of the liquid-solid equilibrium diagrams of two binary systems M.HCl + L-Proline and or +L-Arginine revealed single and double eutectic systems respectively. Also, a defined compound appears on the diagram corresponding to the binary system M.HCl + L-Arginine. To confirm the presence of this defined compound, we used X-ray diffraction analysis, scanning electron microscopy and infrared spectroscopy

The densities of binary and ternary systems [M.HCl + H<sub>2</sub>O + L-Proline and or L-Arginine] were measured at different temperatures from 288.15 to 303.15 K and at atmospheric pressure. Apparent molar volumes determined from measurements of densities throughout the molality range of M.HCl are positifs. These positive values may be due to the establishment of strong electrostatic Keesom interactions and intermolecular hydrogen bonding.

**Key words:** Phase equilibria, Drug, Densities, Apparent molar volumes, Intermolecular interactions.