

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
CHIMIE ET APPLICATIONS



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCES

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT IN CHEMISTRY
AND APPLICATIONS

DEPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
INORGANIC CHEMISTRY DEPARTMENT

LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE APPLIQUEE
APPLIED INORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

Propriétés de surface des argiles camerounaises et leur application en pharmacologie

Thèse présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2024 par :

FEUDJIO MEMENFO Carine

Matricule : 10T1101

Master en Chimie Inorganique

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/Ph.D en Chimie

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie des matériaux minéraux

Devant le jury composé de :

Président :	LAMINSI Samuel, Pr	Université de Yaoundé I
Rapporteurs:	NJOPWOUO Daniel [†] , Pr	Université de Yaoundé I
	SIGNING Pierre [†] , CC	Université de Yaoundé I
Membres :	DJOUFAC WOU MFO Emmanuel, Pr	Université de Yaoundé I
	NENWA Justin, Pr	Université de Yaoundé I
	KAMGA Richard, Pr	Université de Ngaoundéré
	NDI Julius NSAMI, MC	Université de Yaoundé I



RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix - Travail - Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

FACULTÉ DES SCIENCES

BP 812 Yaoundé



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

P.O. Box 812 Yaoundé

DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
DEPARTMENT OF INORGANIC CHEMISTRY

ATTESTATION DE CORRECTION DU MANUSCRIT
DE
THESE DE DOCTORAT/PH.D

Nous soussignés, membres du jury de la soutenance de thèse de Doctorat/Ph.D de Madame **FEUDJIO MEMENFO Carine**, Matricule **10T1101**, soutenance autorisée par la correspondance N° **07849-2024/UYI/CRFD/STG/24** du 26 Mars 2024 de Monsieur le Recteur de l'Université de Yaoundé I, attestons que les corrections exigées au candidat lors de cette évaluation faite le 26 Juin 2024 ont été réellement effectuées et que le présent document peut être déposé sous sa forme actuelle.

En foi de quoi la présente attestation est établie et lui délivrée pour servir et valoir ce que de droit.

13 FEV 2025

Yaoundé

Président du Jury

Pr. LAMINSI Samuel

Examineurs

Pr. NENWA Justin

Pr. DJOUFAC WOUFMO E.

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
CHIMIE ET APPLICATIONS



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCES

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT IN CHEMISTRY
AND APPLICATIONS

DEPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
INORGANIC CHEMISTRY DEPARTMENT

LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE APPLIQUEE
APPLIED INORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

Propriétés de surface des argiles camerounaises et leur application en pharmacologie

Thèse présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2024 par :

FEUDJIO MEMENFO Carine

Matricule : 10T1101

Master en Chimie Inorganique

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/Ph.D en Chimie

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie des matériaux minéraux

Devant le jury composé de :

Président :	LAMINSI Samuel, Pr	Université de Yaoundé I
Rapporteurs:	NJOPWOUO Daniel [†] , Pr	Université de Yaoundé I
	SIGNING Pierre [†] , CC	Université de Yaoundé I
Membres :	DJOUFAC WOU MFO Emmanuel, Pr	Université de Yaoundé I
	NENWA Justin, Pr	Université de Yaoundé I
	KAMGA Richard, Pr	Université de Ngaoundéré
	NDI Julius NSAMI, MC	Université de Yaoundé I

Année 2024

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
CHIMIE ET APPLICATIONS



UNIVERSITY OF YAOUNDE I
FACULTY OF SCIENCES

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

RESEARCH AND POSTGRADUATE
TRAINING UNIT IN CHEMISTRY
AND APPLICATIONS

DEPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE
INORGANIC CHEMISTRY DEPARTMENT

LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE APPLIQUEE
APPLIED INORGANIC CHEMISTRY LABORATORY

Propriétés de surface des argiles camerounaises et leur application en pharmacologie

Thèse présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2024 par :

FEUDJIO MEMENFO Carine

Matricule : 10T1101

Master en Chimie Inorganique

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/Ph.D en Chimie


Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie des matériaux minéraux

Devant le jury composé de :

Président :	LAMINSI Samuel, Pr	Université de Yaoundé I
Rapporteurs:	NJOPWOUO Daniel [†] , Pr	Université de Yaoundé I
	SIGNING Pierre [†] , CC	Université de Yaoundé I
Membres :	DJOUFAC WOUMFO Emmanuel, Pr	Université de Yaoundé I
	NENWA Justin, Pr	Université de Yaoundé I
	KAMGA Richard, Pr	Université de Ngaoundéré
	NDI Julius NSAMI, MC	Université de Yaoundé I

Année 2024

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS	LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF	

ANNÉE ACADEMIQUE 2024/2025
 (Par Département et par Grade)
DATE D'ACTUALISATION 30 septembre 2024

ADMINISTRATION

1. **DOYEN** : OWONO OWONO Luc Calvin, *Professeur*
2. **VICE-DOYEN / DPSAA**: NDJIGUI Paul-Désiré, *Professeur*
3. **VICE-DOYEN / DSSE** : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*
4. **VICE-DOYEN / DRC** : NOUNDJEU Pierre, *Maître de Conférences*
5. **Chef Division Administrative et Financière** : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*
6. **Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS** : AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (44)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
4.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
5.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGUEFACK Julienne	Professeur	En poste
7.	NJAYOU Frédéric Nico	Professeur	En poste
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

9.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10.	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
11.	ATOGHO Barbara MMA	Maître de Conférences	En poste
12.	AZANTSA KINGUE GABIN BORIS	Maître de Conférences	En poste
13.	BELINGA née NDOYE FOE F. M. C.	Maître de Conférences	<i>Chef DAF / FS</i>
14.	DAKOLE DABOY Charles	Maître de Conférences	En poste
15.	DONGMO LEKAGNE Joseph Blaise	Maître de Conférences	En poste
16.	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
17.	DJUIKWO NKONGA Ruth Viviane	Maître de Conférences	En poste
18.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	<i>VD/FS/Univ Ebwa</i>
19.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
20.	KENGNE NOUEMSI Anne Pascale	Maître de Conférences	En poste
21.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste
22.	LUNGA Paul KEILAH	Maître de Conférences	En poste
23.	MANANGA Marlyse Joséphine	Maître de Conférences	En poste
24.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Maître de Conférences	En poste
25.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	<i>Doyen FS / UDs</i>
26.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
27.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
28.	Palmer MASUMBE NETONGO	Maître de Conférences	En poste
29.	PECHANGOU NSANGO Sylvain	Maître de Conférences	En poste
30.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

31.	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
32.	BEBOY EDJENGUELE Sara N.	Chargé de Cours	En poste
33.	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste

34.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Chargé de Cours	En poste
35.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
36.	MBOUCHE FANMOE Marceline J.	Chargé de Cours	En poste
37.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
38.	WILFRED ANGIE ABIA	Chargé de Cours	En poste

39.	BAKWO BASSOGOG Christian Bernard	Assistant	En Poste
40.	ELLA Fils Armand	Assistant	En Poste
41.	EYENGA Eliane Flore	Assistant	En Poste
42.	MADIESSE KEMGNE Eugenie Aimée	Assistant	En Poste
43.	MANJIA NJIKAM Jacqueline	Assistant	En Poste
44.	WOGUIA Alice Louise	Assistant	En Poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (50)

1.	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2.	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
3.	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
4.	DZEUFJET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
5.	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>CD et Vice Doyen/FMSB/UYI</i>
6.	KEKEUNOU Sévilor	Professeur	<i>Chef de Département</i>
7.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
8.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
9.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
10.	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service / Coord.Progr./MINSANTE</i>
11.	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

12.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	<i>Vice Doyen/ Uté Ebwa</i>
13.	ATSAMO Albert Donatien	Maître de Conférences	En poste
14.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline épouse FOTSING	Maître de Conférences	En poste
17.	JATSA BOUKENG Hermine épouse MEGAPTCHÉ	Maître de Conférences	En Poste
18.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Maître de Conférences	En poste
19.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20.	MAHOB Raymond Joseph	Maître de Conférences	En poste
21.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
22.	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
23.	MOUNGANG Luciane Marlyse	Maître de Conférences	En poste
24.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Maître de Conférences	En poste
25.	MONY Ruth épouse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
26.	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Maître de Conférences	En poste
27.	NGUEGUIM TSOFACK Florence	Maître de Conférences	En poste

28.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
29.	TAMSA ARFAO Antoine	Maître de Conférences	En poste
30.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

31.	AMBADA NDZENGUE GEORGIA ELNA	Chargé de Cours	En poste
32.	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Chargé de Cours	En poste
33.	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
34.	FEUGANG YOUNSSI François	Chargé de Cours	En poste
35.	FOKAM Alvine Christelle Epse KENGNE	Chargé de Cours	En poste
36.	FOSSI TANKOUA Olivia Epse DJEUTCHOUANG SAYANG	Chargé de Cours	En poste (transfert Uté de Dla)
37.	GONWOUE NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
38.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
39.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
40.	MAPON NSANGO Indou	Chargé de Cours	En poste
41.	METCHI DONFACK MIREILLE FLAURE EPSE GHOUMO	Chargé de Cours	En poste
42.	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
43.	NJUA Clarisse YAFI	Chargée de Cours	<i>Chef Div. Uté Bamenda</i>
44.	NWANE Philippe Bienvenu	Chargé de Cours	En poste
45.	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
46.	YEDE	Chargé de Cours	En poste
47.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste

48.	KODJOM WANCHE Jacguy Joyce	Assistante	En poste
49.	NDENGUE Jean De Matha	Assistant	En poste
50.	ZEMO GAMO Franklin	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (32)

1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
3.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
4.	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5.	NDONGO BEKOLO	Professeur	En poste
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9.	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Maître de Conférences	En poste
10.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC /UDla</i>
12.	NGALLE Hermine BILLE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT / MINRESI</i>
14.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
15.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16.	ONANA JEAN MICHEL	Maître de Conférences	En poste

17.	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18.	GONMADGE CHRISTELLE	Chargé de Cours	En poste
19.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20.	MANGA NDJAGA JUDE	Chargé de Cours	En poste
21.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
22.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
23.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL ANNIE CLAUDE	Chargé de Cours	<i>En détachement/UNESCO MALI</i>
24.	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
25.	KABELONG BANAHOU Louis-Paul-Roger	Chargé de Cours	En poste
26.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
27.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
28.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste

29.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
30.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
31.	DIDA LONTSI Sylvere Landry	Assistant	En poste
32.	METSEBING Blondo-Pascal	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (27)

1.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Mission PR</i>
2.	NANSEU NJIKI Charles Péguy	Professeur	En poste
3.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
4.	NENWA Justin	Professeur	En poste
5.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancellor/UB</i>
6.	NJIOMOU C. épse DJANGANG	Professeur	En poste
7.	NJOYA Dayirou	Professeur	En poste

8.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
9.	EMADAK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMGANG YOUBI Georges	Maître de Conférences	En poste
11.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
12.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
13.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
14.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
15.	NEBAH Née NDO SIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>Sénatrice/SENAT</i>
16.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
17.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
18.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste
19.	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ ENS Bertoua</i>
20.	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Maître de Conférences	En poste
21.	KOUOTOU DAOUA	Maître de Conférences	En poste

22.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
23.	NCHIMI NONO KATIA	Chargée de Cours	En poste
24.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
25.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
26.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En Poste
27.	BOYOM TATCHEMO Franck W.	Assistant	En Poste

6- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (33)

1.	Alex de Théodore ATCHADE	Professeur	<i>DEPE/Univ. Bertoua</i>
2.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UYI</i>
3.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>Chef de Département UDS</i>
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Recteur UBertoua/ Chef de Département</i>
5.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste
6.	MKOUNGA Pierre	Professeur	En poste

7.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
8.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
9.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
11.	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
12.	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cellule MINRESI</i>
14.	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/ MINESUP</i>
15.	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>Dir ENS/Uté Bertoua</i>
16.	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
17.	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
18.	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
19.	OUAHOUE WACHE Blandine M.	Maître de Conférences	En poste
20.	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste

21.	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
22.	MUNVERA MFIFEN Aristide	Chargé de Cours	En poste
23.	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
24.	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
25.	NONO NONO Éric Carly	Chargé de Cours	En poste
26.	OUETE NANTCHOUANG Judith Laure	Chargée de Cours	En poste
27.	SIELINOUE TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
28.	TCHAMGOUE Joseph	Chargé de Cours	En poste
29.	TSAFFACK Maurice	Chargé de Cours	En poste
30.	TSAMO TONTSA Armelle	Chargé de Cours	En poste
31.	TSEMEUGNE Joseph	Chargé de Cours	En poste

32.	NDOGO ETEME Olivier	Assistant	En poste
33.	NGUEMDJO CHIMEZE Valery Wilfried	Assistant	En poste

6- DEPARTEMENT DES ENERGIES RENOUVELABLES (ER) (1)

	BODO Bertrand	Professeur	<i>Chef de</i>
--	---------------	------------	----------------

7- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (22)

1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>Chef de Division des SI/ MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>Inspecteur Général Académique/ MINESUP</i>

3.	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste

5.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	<i>Chef de Cellule MINFOPRA</i>
6.	AMINO HALIDOU	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
7.	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
8.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
9.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10.	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Chargé de Cours	En poste
11.	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
12.	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
13.	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
14.	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
15.	MESSI NGUELE Thomas	Chargé de Cours	En poste
16.	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
17.	NZEKON NZEKO'O ARMEL JACQUES	Chargé de Cours	En poste
18.	OLLE OLLE Daniel Claude Georges Delort	Chargé de Cours	<i>Directeur Adjoint ENSET Ebolowa</i>
19.	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste

20.	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
21.	MAKEMBE. S . Oswald	Assistant	<i>Directeur CUTI</i>

22.	NKONDOCK. BAHANACK.N.	MI.	Assistant	En poste
-----	--------------------------	-----	-----------	----------

8- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (34)

1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
3.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
4.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	<i>Chef de Division/ENSPY</i>
5.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	<i>Chef de Département de modélisation et applications industrielles/ENSPY</i>
6.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>VDRC/FS/UJI</i>
7.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
8.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Directeur/AIMS Rwanda</i>
9.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste

10.	AGHOUKENG JIOFACK Jean Gérard	Chargé de Cours	<i>Chef Cellule MINEPAT</i>
11.	BOGSO ANTOINE Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	BITYE MVONDO Esther	Chargé de Cours	En poste
13.	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14.	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15.	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16.	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
17.	KOKOMO AYISSI Eric Brice	Chargé de Cours	En poste(transfert de l'université de Douala)
18.	LOUMNGAM KAMGA Victor	Chargé de Cours	En poste
19.	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
20.	MBATAKOU Salomon Joseph	Chargé de Cours	En poste
21.	MENGUE MENGUE David Joël	Chargé de Cours	<i>Chef Dpt /ENS Université d'Ebolowa</i>
22.	MBIAKOP Hilaire George	Chargé de Cours	En poste
23.	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
24.	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
25.	OGADOA AMASSAYOGA	Chargée de Cours	En poste

26.	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	<i>En stage</i>
27.	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Chargé de Cours	En poste
28.	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
29.	TETSADJIO TCHILEPECK M. Eric.	Chargé de Cours	En poste

30.	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
31.	GUIDZAVAI KOUCHERE Albert	Assistant	En poste
32.	MANN MANYOMBE Martin Luther	Assistant	En poste
33.	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
34.	NYOUMBI DLEUNA Christelle	Assistant	En poste

9- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (24)

1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>Vice-Doyen / DSSE</i>
3.	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Professeur	En poste

4.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	En poste
5.	BOUGNOM Blaise Pascal	Maître de Conférences	En poste
6.	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
7.	MUNE MUNE Martin Alain	Maître de Conférences	En poste
8.	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
9.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Maître de Conférences	En poste
10.	TCHIKOUA Roger	Maître de Conférences	<i>Chef de Service de la Scolarité</i>

11.	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
13.	MEYIN A EBONG Solange	Chargé de Cours	En poste
14.	MONI NDEDI Esther Del Florence	Chargé de Cours	En poste
15.	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
16.	NKOUÉ TONG Abraham	Chargé de Cours	En poste
17.	TAMATCHO KWEYANG Blandine Pulchérie	Chargé de Cours	En poste
18.	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Chargé de Cours	En poste
19.	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste

20	EZO'O MENGOU Fabrice Téléfor	Assistant	En poste
21	EHETH Jean Samuel	Assistant	En poste
22	MAYI Marie Paule Audrey	Assistant	En poste
23	NGOUENAM Romial Joël	Assistant	En poste
24	NJAPNDOUNKE Bilkissou	Assistant	En poste

10. DEPARTEMENT DE PHYSIQUE (PHY) (42)

1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	BIYA MOTTO Frédéric	Professeur	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
3.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
4.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Uté Ngaoundéré</i>
5.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
6.	EYEBE FOU DA Jean sire	Professeur	En poste
7.	HONA Jacques	Professeur	En poste
8.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
9.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
10.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>
11.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
12.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de centre/IRGM/MINRESI</i>
13.	SIMO Elie	Professeur	En poste
14.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FSUniv/Bda</i>
15.	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
16.	WOAFO Paul	Professeur	En poste
17.	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste

18.	ENYEGUE A NYAM épse BELINGA	Maître de Conférences	<i>Chef de Division de la formation continue et à distance/ENSPY</i>
19.	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
20.	FOUEJIO David	Maître de Conférences	<i>Chef Cell/ MINADER</i>
21.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
22.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
23.	MELI'I Joelle Larissa	Maître de Conférences	En poste

24.	MVOGO ALAIN	Maître de Conférences	En poste
25.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
26.	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
27.	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
28.	WAKATA née BEYA Annie Sylvie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/Uyi</i>
29.	WOULACHE Rosalie Laure	Maître de Conférences	<i>En stage depuis février 2023</i>
30.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
31.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
32.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
33.	DJOTANG TCHOTCHOU Lucie Angennes	Chargée de Cours	En poste
34.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
35.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Chargé de Cours	En poste
36.	LAMARA Maurice	Chargé de Cours	En poste
37.	NGA ONGODO Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
38.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	<i>Directeur Unité de production des réactifs/IMPM</i>
39.	TEYOU NGOUPO Ariel	Chargé de Cours	En poste
40.	TOGUEU MOTCHEYO Alain Bertrand	Chargé de Cours	En poste
41.	WANDJI NYAMSI William	Chargé de Cours	En poste
42.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Assistant	En poste

11- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (34)

1.	EKOMANE Emile	Professeur	<i>Chef Div./Uté Ebolowa</i>
2.	GANNO Sylvestre	Professeur	En poste
3.	NDJIGUI Paul-Désiré	Professeur	<i>Vice-Doyen /DPSAA</i>
4.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
5.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
6.	ONANA Vincent Laurent	Professeur	<i>Chef de Département/Uté. Eb.</i>
7.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Professeur	<i>Chef Div. /MINTP</i>

8.	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
9.	Elisé SABABA	Maitre de Conférences	En poste

10.	EYONG John TAKEM	Maître de Conférences	En poste
11.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec. D'Etat/MINMIDT(ai)</i>
12.	MBIDA YEM	Maitre de Conférences	En poste
13.	MBESSE Cécile Olive	Maitre de Conférences	En poste
14.	METANG Victor	Maître de Conférences	En poste
15.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
16.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	<i>CEA/MINRESI</i>
17.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
18.	TCHAKOUNTE Jacqueline épouse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef. Cell /MINRESI</i>
19.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
20.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
21.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

22.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
23.	BEKOA Etienne	Chargé de Cours	En poste
24.	MAMDEM TAMTO Lionelle Estelle, épouse BITOM	Chargée de Cours	En poste
25.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
26.	NGO'O ZE ARNAUD	Chargé de Cours	En poste
27.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
28.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargée de Cours	En poste
29.	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
30.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
31.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
32.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste

33.	KOAH NA LEBOGO Serge P.	Assistant	En poste
34.	TENE DJOUKAM Joëlle Flore, épouse KOUANKAP NONO	Assistante	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS					
DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	08 (01)	22 (13)	08 (03)	06 (04)	44 (20)
BPA	11 (01)	19 (09)	16 (05)	03 (01)	49 (16)
BPV	06 (01)	10 (02)	14 (07)	02 (00)	32 (10)
CI	07 (01)	14 (03)	05 (01)	01 (00)	27 (05)
CO	06 (01)	14 (05)	11 (03)	02 (00)	33 (09)
ER	01 (00)		/	/	01 (0)
IN	02 (00)	02 (00)	15 (01)	03 (00)	22 (01)
MAT	01 (00)	08 (00)	20 (01)	05 (01)	34 (02)
MIB	03 (01)	07 (03)	09 (05)	05 (02)	24 (11)
PHY	17 (01)	12 (04)	12 (01)	01 (00)	42 (06)
ST	07 (00)	14 (03)	11 (03)	02 (01)	34 (07)
Total	69 (07)	122 (42)	121 (30)	30 (09)	342 (88)

Soit un total de **342 (88)** dont :

- Professeurs **69 (07)**
- Maîtres de Conférences **123 (41)**
- Chargés de Cours **120 (30)**
- Assistants **30 (09)**

() = Nombre de Femmes **88**

ENSEIGNANTS SOUS CONTRAT DE COLLABORATION

1.	BELL JOSEPH MARTIN	547019 U	17/06/1957	Sakbayeme	M	10/11/1986	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
2.	DJOUFAC WOUFAC EMMANUEL	547069 Z	09/01/1957	Ngaoundéré	M	04/05/1990	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
3.	ELIMBI ANOINE.	546958 X	30/11/1955		M		RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
4.	FOMENA ABRAHAM	546778 X	10/11/1958	Batcham	M	01/12/1986	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
5.	GHO GOMU TIH RAPH	547004 -K	23/12/1956	BAMBALANG	M	13/10/1982	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
6.	KAMTCHO UING PIERRES	143299 X	13/09/1955	Nkongsamba	M	01/10/1988	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
7.	LAMINSI SAMUEL	143149 J	30/12/1953	I	M	I	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
8.	NGADJUI TCHALEU BONAVENTURE	546959 -G	15/09/1953	FONTSIGA	M	12/08/1982	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
9.	NGO BILONG ANASTASIE épouse TIH	546164 -I	27/12/1955	MBANGA	F	28/07/2000	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	MC
10.	NKENGFA CK EPHRAIM AUGUSTIN	546948 -F	17/06/1955	YAOUNDE	M	01/09/1983	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION	PR
11.	NDIKONTAR MAURICE KOR	169784 G	09/05/1958	Mbaa	M	10/01/1991	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION-EN COURS DE SIGNATURE	PR
12.	NJIOKOU FLOBERT	547321 H	11/06/1958	Nkongsamba	M	03/05/1993	RETRAITE - CONTRAT DE COLLABORATION-EN COURS DE SIGNATURE	PR
13.	BENG NEE NINTCHOM PENLAP VERONIQUE	546643 B	07/01/1957	Melong I	F	02/10/1992	RETRAITE-CONTRAT DE COLLABORATION	PR
14.	FOKOU ELIE	546725 J	08/06/1957	Fiéla-Bamendjinda	M	01/04/1988	RETRAITE-CONTRAT DE COLLABORATION EN COURS DE FINALISATION	PR
15.	TCHOUAN KEU JEAN CLAUDE	547295 -E	06/01/1959	Douala	M	01/12/1989	RETRAITE-CONTRAT DE COLLABORATION EN COURS DE FINALISATION	PR
16.	BOYOMO ONANA						CONTRATS TRAITES LORS DU CONSEIL D'UNIVERSITE DU 12 JUILLET 2024	MC
17.	WANDJI JEAN	16224 2M	09/06/1958	Bangou	M			UYI
18.	YOUNBI EMMANUEL	54733 2Z	12/02/1959	Bangou	M	Bangou		PR
19.	NGODO MELINGUI JEAN	50047 5X	05/09/1958	Endoum		20/10/2005		MC
20.	KOFANE TIMOLEON CREPIN							PR
21.	NGAMENI EMMANUEL	54727 7-C	24/04/1959	Mbanga	M			PR
22.	BITOM DIEUDONNE	54705 0X	23/11/1958	Ambam	M			PR

DEDICACE

A

Toi maman Marie, partie sans avoir vu l'accomplissement de tous tes efforts.

REMERCIEMENTS

Cette thèse, réalisée à l'Unité Matériaux et Transformations (UMET) de l'Université Sciences et Technologie de Lille et dans l'équipe de recherche en chimie des Matériaux Minéraux du Laboratoire de Chimie Inorganique Appliquée de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I, a connu la participation de plusieurs structures et personnes ; qu'il me soit permis de leur dire merci.

Je remercie :

- Le gouvernement français au travers de son Service de Coopération et d'Action Culturelle (SCAC) pour le financement de cette thèse ;
- L'Unité Matériaux et Transformations (UMET) de l'Université de Lille pour m'avoir accueillie ;
- Le Pr. Bernard MARTEL, responsable de l'équipe Ingénierie des Systèmes Polymères (ISP) pour avoir bien voulu encadrer cette thèse et pour toute la disponibilité et la compréhension dont il fait montre à mon égard ;
- Toute l'équipe ISP, en particulier Mme Maryse BACQUET, MM. Frédéric CAZAUX, Ludovic JANUS, Mme Stéphanie DEGOUTIN, MM. Nicolas TABARY et Jean-Noël STEALENS pour leur aide inconditionnelle ;
- MM. Nicolas BLANCHEMAIN et Mickael MATON du groupe de recherche sur les Médicaments et biomatériaux à libération contrôlée de la Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Lille, pour l'aide relative à toute la partie bactériologique ;
- Le Pr NDI Julius Nsami, Chef de Département de Chimie Inorganique, pour son encadrement multiforme, particulièrement pour avoir accepté remplacer mes encadreurs tous décédés ;
- Les Pr Samuel LAMINSI, Justin NENWA, Emmanuel DJOUFAC et Richard KAMGA pour avoir accepté d'examiner cette thèse ;
- Les Feus Pr Daniel NJOPWOUO et Dr Pierre SIGNING, pour m'avoir guidé afin d'obtenir une bourse d'étude et pour tout leur encadrement : que leurs âmes reposent en paix ;
- Les enseignants du Département de Chimie Inorganique de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé 1, en particulier le Pr MBEY Jean Aimé, pour sa contribution à la correction de ce document et l'aide incommensurable qu'il m'a apporté ;
- Les étudiants Camerounais de Lille, en particulier Thomas SANGO et Claudia TCHAMO ; toi Thomas, tu as été le soutien et le frère dont j'avais besoin, et avec toi Claudia, nous avons traversé tellement d'épreuves ensemble, merci à tous les deux d'avoir été là ;

- Mes camarades de promotion, en particulier ceux de l'Equipe de Recherche en Physico-chimie des Matériaux Minéraux, avec qui j'ai toujours eu des discussions enrichissantes ;
- Mes parents, mes frères et sœurs pour tout le soutien et l'encadrement financier et moral qu'ils m'ont apporté ;
- Mon époux et mes enfants, pour n'avoir jamais boudé mon absence et pour m'avoir toujours encouragé ;
- Les personnes et structures que je n'ai pas citées mais qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Sommaire

DEDICACE	i
REMERCIEMENTS	ii
Sommaire	iv
Liste des abréviations.....	vi
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Résumé.....	x
Abstract	xi
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
I.1 Généralités sur les argiles et minéraux argileux	4
I.1.1 Définitions.....	4
I.1.2 Structure, nomenclature et classification des minéraux argileux.....	5
I.1.3 Quelques propriétés de surface des smectites	11
I.1.4 Quelques domaines d'utilisation des argiles	16
I.2 Généralités sur les systèmes de délivrance de médicaments	17
I.2.1 Médicament.....	17
I.2.2 Origine et définition des systèmes de délivrance de médicaments	20
I.2.3 Formes à libération modifiée ou « modified release dosage forms »	22
I.2.4 Libération du principe actif.....	27
I.3 Minéraux argileux dans les systèmes de délivrance de médicaments : cas de la montmorillonite	29
I.3.1 Montmorillonite : Structure et propriétés pharmacologiques	30
I.3.2 Synthèse des systèmes hybrides montmorillonite-principes actifs : Mécanisme d'intercalation.....	31
I.3.3 Quelques travaux sur la libération de principes actifs à partir de la montmorillonite	33
CHAPITRE II : REACTIFS, MATERIAUX ET METHODES EXPERIMENTALES	36
II.1 Réactifs et matériaux argileux	36
II.1.1 Réactifs utilisés	36
II.1.2 Matériau argileux	38
II.2 Méthodes expérimentales	38
II.2.1 Traitement du matériau argileux	38
II.2.2 Elaboration des composites argile-ciprofloxacine (A-CFX)	39
II.2.3 Caractérisation des matériaux	43
II.2.4 Evaluation de la libération <i>in vitro</i> de la ciprofloxacine.....	47
II.3 Etudes microbiologiques : activité antibactérienne de la ciprofloxacine intercalée	50
II.3.1 Préparation des échantillons	51
II.3.2 Essais microbiologiques	51

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	53
III.1 Composites argile-ciprofloxacine (A-CFX).....	53
III.1.1 pH du milieu de synthèse	53
III.1.2 Étalonnage de la CFX dans HCl, 10^{-2} M.....	53
III.1.3 Influence du temps de contact	54
III.1.4 Influence de la masse initiale d'argile	55
III.1.5 Influence de la concentration initiale de CFX.....	56
III.1.6 Isothermes d'adsorption	57
III.2 Propriétés des argiles brutes et des composites A-CFX	60
III.2.1 Morphologie de surface.....	60
III.2.2 Minéralogie des Rayons-X.....	61
III.2.3 Spectres infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF).....	64
III.2.4 Comportement thermique.....	68
III.2.5 Surface spécifique	71
III.3 Libération <i>in vitro</i> de la ciprofloxacine.....	82
III.3.1 Libération <i>in vitro</i> de la ciprofloxacine dans le suc intestinal (PBS, pH=7,4) et dans le suc gastrique artificiel (SGA, pH=1,16).....	82
III.3.2 Libération <i>in vitro</i> de la ciprofloxacine dans le suc intestinal modifié au tampon phosphate modifié (PBS-1 et PBS-2).....	87
III.3.3 Analyses IR des résidus de composites après 96h de libération <i>in vitro</i>	92
III.4 Activité antibactérienne de la CFX intercalée sur les bactéries <i>Escherichia coli</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>	93
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	97
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	100
Annexes.....	114

Liste des abréviations

CFU : Unité formant colonie

CFX : ciprofloxacine non chlorhydrate

CFX.Cl : ciprofloxacine chlorhydrate

BN : argile camerounaise de Bana tamisée par voie humide

BNNa : argile obtenue après saturation de BN au NaCl

BNNa-F : fraction fine de l'argile BN saturée aux ions NaCl

BN-CFX : composite obtenu après intercalation de la CFX dans BN

BNNa-CFX : composite obtenu après intercalation de la CFX dans BNNa

BNNa-F-CFX : composite obtenu après intercalation de la CFX dans BNNa-F

CLHP : chromatographie liquide haute performance

PA : Principe Actif

PBS : Tampon Phosphate Salin

PBS-1 : Tampon Phosphate Salin modifié au NaCl 0,2 M

PBS-2 : Tampon Phosphate Salin modifié au NaCl 0,5 M

SGA : Suc Gastrique Artificiel

SDM : Système De Délivrance De Médicaments

UICPA : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

Liste des tableaux

Tableau I: Distinction entre argile et minéral argileux.....	4
Tableau II: Capacité d'échange cationique de quelques minéraux argileux	15
Tableau III: Quelques minéraux utilisés comme excipients excipients	19
Tableau IV: Valeurs de pH.....	53
Tableau V: Valeurs des constantes des isothermes de Freundlich et Langmuir	59
Tableau VI: Minéraux détectés par DRX.....	61
Tableau VII: Distances basales d_{001} (Å) des matériaux bruts et des composites	63
Tableau VIII: Espace interfoliaire des composites.....	63
Tableau IX: Quantités de CFX intercalée calculées par UV et ATG. Erreur ! Signet non défini.	
Tableau X: Variations de la surface spécifique (m^2/g) après intercalation de la CFX.....	81

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique du plan anionique X	5
Figure 2: Représentation schématique du plan anionique Y	6
Figure 3: Représentation schématique du plan anionique Z	6
Figure 4: Représentation structurale d'un minéral argileux de type 1/1	8
Figure 5: Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite.....	9
Figure 6: Structure des minéraux fibreux : (a) Palygorskite ou attapulgite ; (b) Sépiolite	11
Figure 7: Surface basale, surface de bordures et espace interfoliaire d'une smectite	11
Figure 8: Représentation de l'unité structurale d'un phyllosilicate	14
Figure 9: Schéma d'une particule d'argile avec ses cations interfoliaires	14
Figure 10: Sites réactionnels présents à la surface des minéraux argileux présentant une charge structurale : les sites d'échange cationique et les sites de bordure de feuillets.....	16
Figure 11: Principales exigences d'un excipient.....	18
Figure 12: Représentation des limites de l'écart thérapeutique.....	20
Figure 13: Phase biopharmaceutique du devenir in vivo d'un médicament.....	22
Figure 14: Forme à libération retardée	24
Figure 15: Profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.....	25
Figure 16: Différents matériaux utilisés comme "porteur"	26
Figure 17: Mécanisme d'échange entre Na^+ interfoliaire et un principe actif	32
Figure 18: Intercalation d'un principe actif dans la montmorillonite, $(d_{001})' > (d_{001})$	33
Figure 19: Micro-espèces de CFX sous différents pH	37
Figure 20: Spectre d'absorption de la CFX dans $\text{HCl } 10^{-2}\text{M}$	40
Figure 21: Spectres d'absorption de CFX.Cl dans (a) SGA et PBS ; (b) PBS-1 et PBS-2.....	48
Figure 22: Droite d'étalonnage de CFX dans $\text{HCl}, 10^{-2}\text{M}$ ($\lambda_{\text{max}}=277 \text{ nm}$)	54
Figure 23: Influence du temps d'agitation sur la quantité de CFX intercalée.....	54
Figure 24: Influence de la masse initiale d'argile (BN, BNNa, BNNa-F) sur la quantité de CFX intercalée	55
Figure 25: Influence de la concentration initiale de CFX sur la quantité de CFX intercalée.....	56
Figure 26: Isothermes d'adsorption de CFX	57
Figure 27:Modèle de Freundlich	58
Figure 28: Modèle de Langmuir.....	58
Figure 29: Morphologies de surface des argiles brutes et des composites.....	60
Figure 30: Diffractogrammes des Rayons-X des matériaux bruts	62
Figure 31: Distances basales d_{001} , avant et après intercalation de la CFX.....	62

Figure 32: Spectres IR de (a) BN, BNNa, BNNa-F ; (b) CFX entre 4000-500 cm^{-1} ; (c) CFX entre 2000-1000 cm^{-1}	65
Figure 33: Spectres IR de BNNa, BNNa-CFX et CFX (2000-1000 cm^{-1}).....	66
Figure 34: Thermogrammes TG/dTG de (a) CFX ; (b) BN, BNNa, BNNa-F.....	69
Figure 35: Thermogrammes TG/dTG (a) BN et BN-CFX ; (b) BNNa et BNNa-CFX ; (c) BNNa-F et BNNa-F-CFX.....	70
Figure 36: Isothermes d'adsorption-désorption d'azote (a) BN ; (b) BNNa ; (c) BNNa-F	80
Figure 37: Isothermes d'adsorption-désorption d'Azote de BNNa et BNNa-CFX	81
Figure 38: Droites d'étalonnage de CFX.Cl dans le (a) PBS ($\lambda_{\text{max}}=270$ nm) et (b) SGA ($\lambda_{\text{max}}=277$ nm)	83
Figure 39: Profils de libération in vitro à 37°C de la CFX des composites argile-CFX dans le PBS (Tampon phosphate salin PBS, pH=7,4).....	83
Figure 40: Profils de libération in vitro à 37°C de la CFX des composites argile-CFX dans le SGA (Suc gastrique artificiel, pH=1,16).....	85
Figure 41: Droites d'étalonnage de la CFX.Cl dans (a) PBS-1 ($\lambda_{\text{max}}=270$ nm) et PBS-2 ($\lambda_{\text{max}}=270$ nm)	87
Figure 42: Profils de libération in vitro à 37°C de la CFX des composites BN -CFX et BNNa-CFX dans les milieux de dissolution (a) PBS-1 et (b) PBS-2.....	88
Figure 43: Effet de la concentration en NaCl sur la libération in vitro de CFX (a) BN-CFX et (b) BNNa-CFX dans le PBS à 37°C	90
Figure 44: Spectres IR de BN-CFX et R-BN-CFX (96h) en vue de confirmer le non changement de structure des composites après libération	92
Figure 45: Profils de libération in vitro de la CFX dans le PBS à 37°C suivie par CLHP	93
Figure 46: Tests d'inhibition de la CFX intercalée sur E. coli et S. aureus (diffusion de la CFX).....	94
Figure 47: Test d'inhibition des matériaux argileux sur E. coli (absence de diffusion de la CFX).....	95
Figure 48: Diamètres d'inhibition sur (a) E. coli et (b) S. aureus de chaque échantillon de CFX intercalée et libérée après un temps de libération donné.....	96

Résumé

L'objectif de cette thèse était d'explorer une application pharmacologique des argiles en mettant sur pied des systèmes de délivrance de la ciprofloxacine (CFX) en utilisant comme transporteur-libérateur, la smectite de type montmorillonite de Bana (Ouest du Cameroun) sous ses fractions argileuse $\leq 2 \mu\text{m}$ et limono-argileuse $\leq 40 \mu\text{m}$. Les matériaux utilisés étant les argileux bruts (BN : fraction $\leq 40\mu\text{m}$; BNNa : fraction $\leq 40\mu\text{m}$ saturée au NaCl ; BNNa-F : fraction argileuse $\leq 2\mu\text{m}$) et les composites argile-ciprofloxacine (BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX). Les résultats obtenus montrent que la ciprofloxacine (CFX), s'intercale parfaitement dans l'espace interfoliaire des minéraux argileux et les quantités intercalées à l'équilibre, sont de 146 mg/g, 153,4 mg/g et 156,9 mg/g pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX respectivement. Les images MEB ne permettent pas d'apprécier la présence de la CFX mais montrent que les composites ont conservé leur structure lamellaire. Les diffractogrammes de Rayons-X des composites montrent une augmentation de la distance basale d_{001} autour de 1,61 et 4,11 Å attribuée à l'intercalation de la CFX dans l'espace interfoliaire des minéraux argileux. Sur les spectres infrarouges, l'apparition des bandes caractéristiques de la CFX et le déplacement de certaines de ces bandes confirment l'intercalation de la CFX. Les thermogrammes (TG/dTG) des composites présentent une première étape de décomposition entre 200 °C et 500 °C attribuée à la décomposition de la CFX intercalée et une deuxième étape qui suit et va jusqu'à 700 °C, due à la désintégration complète (560 °C) de la structure du composite. La libération de la CFX est prolongée, continue et contrôlée avec ~29%, 41% et 51% de CFX libérée après 96h respectivement dans le suc gastrique, le suc intestinal, le suc intestinal modifié au NaCl. L'ajout de NaCl dans le suc intestinal augmente légèrement la quantité de CFX libérée mais ne modifie pas le profil de libération. La CFX intercalée a un effet antibactérien sur les souches d'*Escherichia coli* et de *Staphylococcus aureus* (diamètres d'inhibition entre 1,8 et 3,1). Les fractions limono-argileuses ont donné des résultats aussi intéressants que ceux de la fraction argileuse $\leq 2\mu\text{m}$. Ces résultats ouvrent ainsi la voie à la possibilité d'utiliser la smectite de Bana autant dans sa fraction argileuse que dans sa fraction limono-argileuse (surtout saturée au NaCl), comme transporteur-libérateur de la ciprofloxacine dans le système de délivrance de la ciprofloxacine.

Mots-clés : activité antibactérienne, argile, ciprofloxacine, intercalation, système de délivrance de médicaments.

Abstract

The aim of this thesis was to explore a pharmacological application of clays by setting up a ciprofloxacin (CFX) delivery system using smectite from Bana (West Cameroon) as a carrier-releaser from the clay fraction ($\leq 2 \mu\text{m}$) and the less clayey, silty-clay fraction ($\leq 40 \mu\text{m}$). Raw clay materials were (BN: fraction $\leq 40 \mu\text{m}$; BNNa: fraction $\leq 40 \mu\text{m}$ saturated with NaCl; BNNa-F: clay fraction $\leq 2 \mu\text{m}$). The results show that ciprofloxacin (CFX) is perfectly intercalated in the interfoliar space of clay minerals with equilibrium intercalated quantities, in mg per g of clay, are 146 mg/g, 153.4 mg/g and 156.9 mg/g for BN-CFX, BNNa-CFX and BNNa-F-CFX respectively. SEM images don't show any influence of CFX on the material morphology. X-ray diffractograms of the composites show an increase in the basal distance d_{001} around 1.61 and 4.11 Å, attributed to the intercalation of CFX in the interfoliar space of the clay minerals. On the infrared spectra, the appearance of the characteristic CFX bands and the displacement of some of these bands confirm the intercalation of the CFX. The thermograms (TG/dTG) of the composites show a first decomposition stage between 200 °C and 500 °C attributed to the decomposition of the intercalated CFX, and a second stage that follows and goes up to 700 °C, due to the complete disintegration (560 °C) of the composite structure. The CFX released in the experimental media increase rapidly in the first hours, become constant from 24 h, after which time the release remains constant and lasts up to 96 h. CFX release is prolonged, continuous and controlled, with ~29%, ~41% and ~51% of CFX released after 96h in gastric juice, intestinal juice and NaCl-modified intestinal juice respectively. The inhibition diameters (1.8-3.1 cm) obtained following the microbiological tests show that the intercalated CFX has an antibacterial effect on the strains of *E. coli* and *S. aureus*. The silty-clay fractions ($40 \leq \mu\text{m}$) gave results as interesting as those of the clay fraction, $\leq 2 \mu\text{m}$. These results thus open the way to possibility of using Bana smectite both in its clay fraction and in its silty-clay fraction (especially saturated with NaCl), as a carrier-releaser of ciprofloxacin in the ciprofloxacin delivery system.

Keywords: antibacterial activity, ciprofloxacin, clay, drug delivery system, intercalation

INTRODUCTION GENERALE

Les argiles sont des minéraux utilisés dans divers domaines, tels que la construction des forages pétroliers, la céramique, la stabilisation des sols, la cosmétique ou la pharmacologie (Kevadiya et al., 2012 ; Shilpa and Monika, 2014 ; Aghamelu and Okogbue, 2015 ; Soroush et al., 2015). Les smectites, qui sont des minéraux argileux de type 2/1 sont beaucoup utilisées en pharmacologie à cause de leur excellente capacité de sorption, de leur grande capacité d'échange cationique, de leur faible toxicité et de leur disponibilité dans la nature (Dos santos et al., 2022). La structure lamellaire des smectites favorise principalement leur aptitude à accueillir des composés organiques et donc à former une gamme de composés dits composés intercalés. Le fait que la libération des principes actifs à partir de ces composés intercalés soit contrôlable justifie que ceux-ci soient utilisés depuis des années par les chercheurs dans le développement des systèmes de délivrance de médicaments (Joshi et al., 2009a, b).

La ciprofloxacine, principe actif de la classe de fluoroquinolones, est un antibiotique ayant une très grande activité antimicrobienne sur les bactéries gram (+) et gram (-). Beaucoup utilisée pour le traitement des infections respiratoires, urinaires et gastro-intestinales, la ciprofloxacine a une demi-vie de 4 à 5 heures (Afroz et al., 2011). Généralement, après la prise par voie orale d'une dose par le patient, on observe une libération immédiate et rapide de la ciprofloxacine du support galénique suivie d'une dégradation rapide entraînant des pertes en concentration. C'est pourquoi malgré l'inconfort que ça cause chez le patient, la ciprofloxacine sera prescrite en doses quotidiennes répétées afin de s'assurer qu'au niveau du site d'action, la concentration thérapeutique efficace sera atteinte et maintenue (Kariminia et al., 2016).

Pour répondre aux problèmes posés par l'administration des médicaments sous leur forme conventionnelle/traditionnelle, des avancées dans le domaine de la science galénique ont permis de mettre sur pied des nouveaux systèmes de délivrance de médicaments. La forme modifiée de la ciprofloxacine ainsi obtenue permettra : de modifier sa vitesse de libération (la retarder, la prolonger ou la contrôler), de la protéger contre une dégradation rapide, de préserver le transit gastro-intestinal contre une potentielle irritation, de réduire les doses quotidiennes répétées afin d'améliorer la tolérance et le confort du patient (Agnieszka et al., 2012 ; Ummadi et al., 2013 ; Heitor et al., 2014). Cette forme modifiée est obtenue en insérant la ciprofloxacine dans une smectite qui est d'après la littérature, un excellent transporteur et libérateur de médicaments. En effet, la montmorillonite utilisée comme hôte a permis d'étendre sur 12h la

libération de 52% d'hydrochlorure de venlafaxine (Shilpa and Monika, 2014). Kevadiya et al. (2014) montrent que la ciprofloxacine a été parfaitement intercalée dans la montmorillonite avec une libération de 56% pendant 150h; Rivera et al. (2016) ont montré que dans la synthèse d'un système de délivrance de la ciprofloxacine, 30% de cette dernière pouvait être libéré en 48h en utilisant la smectite comme transporteur.

Cependant, il a été noté que la quasi-totalité des smectites utilisées dans la littérature sont des smectites traitées, acquises auprès d'industriels et dont uniquement la fraction $\leq 2\mu\text{m}$ est exploitée pour la mise en œuvre de la forme modifiée. Quand on sait que le processus de mise à disposition de ces smectites par les industriels peut rendre leur acquisition onéreuse, et que l'extraction de la fraction $\leq 2\mu\text{m}$ est difficile à mettre en œuvre, il serait intéressant d'élaborer une forme modifiée de ciprofloxacine en utilisant une fraction plus grossière que $2\mu\text{m}$ venant d'une smectite naturelle ayant subi le moins de traitements possibles.

L'objectif de ce travail est d'explorer une application pharmacologique des argiles en élaborant des systèmes de délivrance de la ciprofloxacine en utilisant des fractions $\leq 2\mu\text{m}$ et $\leq 40\mu\text{m}$ d'une smectite de type montmorillonite provenant d'un gisement naturel camerounais.

Ce travail s'inscrit comme une contribution à la valorisation des matériaux argileux camerounais en pharmacologie avec une initiation à l'utilisation des smectites camerounaises comme transporteurs de principes actifs.

Outre l'introduction générale, la conclusion générale et les perspectives, le présent travail comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre est réservé aux généralités sur les argiles et minéraux argileux, sur les systèmes de délivrance de médicaments et sur l'utilisation des minéraux argileux dans les systèmes de délivrance de médicaments ;
- Le deuxième chapitre est consacré aux réactifs, aux matériaux et aux méthodes expérimentales utilisés ;
- Dans le troisième chapitre sont présentés et discutés les résultats de l'élaboration des composites argile-ciprofloxacine, les résultats des caractérisations physico-chimiques et minéralogiques des matériaux argileux utilisés et des composites élaborés, les résultats de l'étude de la libération *in vitro* de la ciprofloxacine et les résultats de l'activité antimicrobienne de la ciprofloxacine sur deux souches de bactéries.

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

- ❖ **Argiles et minéraux argileux**
- ❖ **Systemes de délivrance de médicaments**
- ❖ **Minéraux argileux utilisés dans les systèmes de délivrance de médicaments**

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

I.1 Généralités sur les argiles et minéraux argileux

I.1.1 Définitions

Le mot argile vient du grec "argillos" ou du latin "argillas" qui signifie matériau de couleur blanche (Koneshloo, 2007 ; Boudchicha, 2010).

Selon l'Association Internationale Pour l'Etude des Argiles (AIPEA) et la Clay Minerals Society (CMS), le terme argile désigne tout matériau naturel composé principalement de minéraux à grains fins, qui passe à l'état plastique avec des teneurs appropriées en eau et qui durcit au séchage ou au frittage (Guggenheim et Martin, 1995).

Le matériau argileux quant à lui, est un mélange constitué de minéraux argileux, de minéraux non argileux et de matières organiques. Il prend le nom d'argile, dès lors que sa proportion en minéraux argileux est la plus élevée.

Les minéraux argileux sont constitués de phyllosilicates et des minéraux qui confèrent à l'argile sa plasticité et son durcissement au séchage ou au frittage (Guggenheim et Martin, 1995).

Très souvent, les termes argile et minéral argileux sont utilisés l'un à la place de l'autre ; les critères de distinction présents dans le tableau ci-dessous permettront qu'on se souvienne de la différence faite entre argile et minéral argileux (Bergaya et Lagaly, 2006).

Tableau I: Distinction entre argile et minéral argileux

(Bergaya et Lagaly, 2006)

Argile	Minéral argileux
Naturel	Naturel <i>ou</i> synthétique
Particules fines (<i>Particules à diamètre équivalent sphérique Φ, $\leq 2 \mu\text{m}$</i>)	Aucun critère de taille (<i>Espèce minéralogique définie par sa formule chimique et sa structure cristallographique</i>)
Phyllosilicates comme principaux constituants	Peut inclure les non-phyllosilicates
Plastique	Plastique
Durcit au séchage ou au frittage	Durcit au séchage ou au frittage

I.1.2 Structure, nomenclature et classification des minéraux argileux

On distingue trois grandes familles de minéraux argileux : les minéraux phylliteux qui sont les plus abondants, les minéraux fibreux et les minéraux amorphes.

I.1.2.1 Minéraux argileux phylliteux ou phyllosilicates ou phyllites

Le mot "phyllosilicate" contient la racine grecque "φύλλον" (phyllos) qui signifie feuille (Reinholdt, 2001). Les phyllosilicates sont des silicates dans lesquels les tétraèdres forment des feuillets infinis bidimensionnels où chaque tétraèdre est relié à ses voisins en partageant trois de ses sommets (Lebre, 2007 ; Meiller, 2013). Le feuillet élémentaire est formé de la superposition de plans constitués d'une carcasse d'anions oxygène (O^{2-}) et hydroxyle (OH^-) disposés suivant des plans parallèles. C'est dans des cavités laissées par ces carcasses d'anions que se logent les cations (Caillère et al., 1982).

Il existe trois modèles de plans anioniques notés : X, Y et Z.

Le plan anionique X

Le plan anionique X est formé d'un assemblage de sphères d'oxygènes (O^{2-}) en contact entre elles et dans lequel une sphère sur deux est enlevée chaque deux lignes. Cette disposition laisse apparaître dans le plan, des cavités hexagonales.

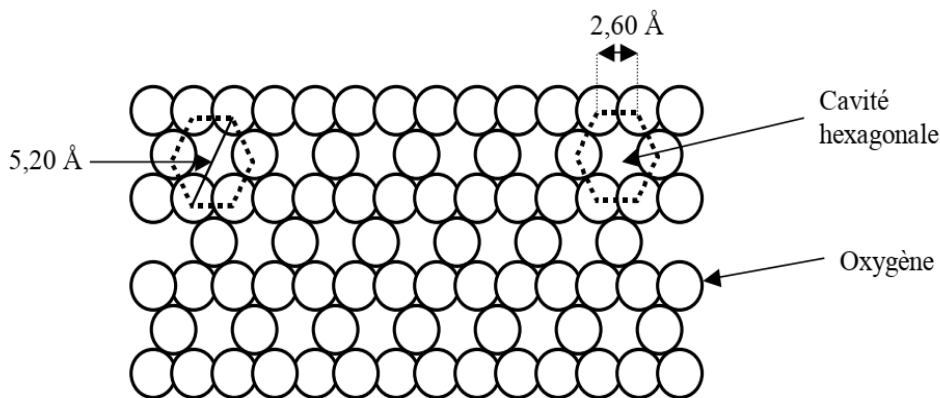


Figure 1: Représentation schématique du plan anionique X

(Konan, 2006)

✚ Le plan anionique Y

Le plan anionique Y est un plan compact constitué à la fois d'anions oxygènes (O^{2-}) et hydroxyles (OH^-) où un oxygène sur trois est remplacé par un hydroxyde dans chaque ligne.

Dans cette disposition, chaque hydroxyle est entouré par six oxygènes.

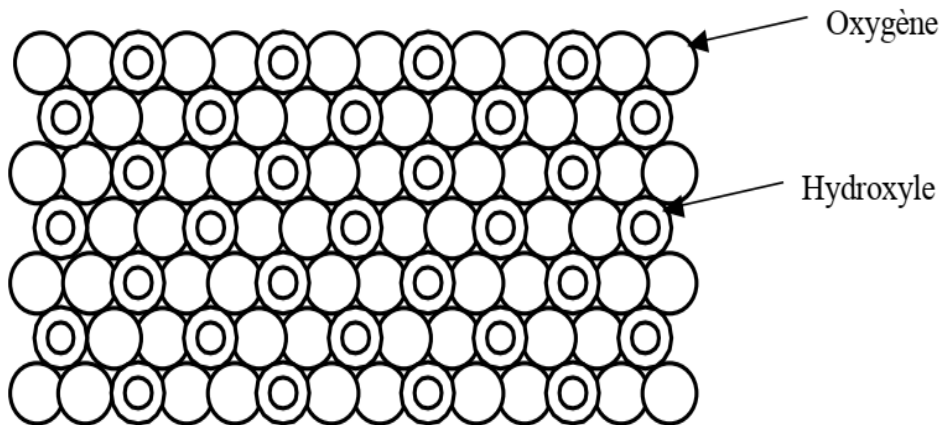


Figure 2: Représentation schématique du plan anionique Y

(Konan, 2006)

✚ Le plan anionique Z

Le plan anionique Z est un plan compact constitué uniquement d'anions hydroxyles (OH^-).

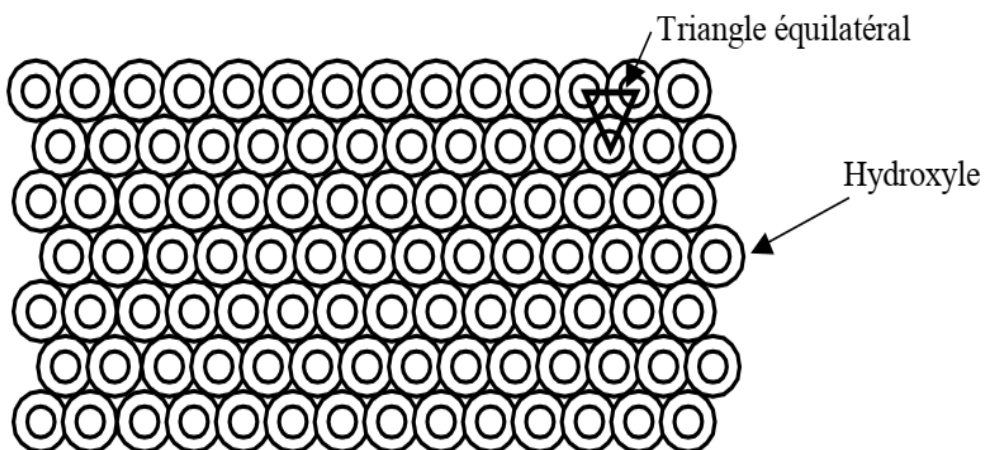


Figure 3: Représentation schématique du plan anionique Z

(Konan, 2006)

L'empilement d'un plan anionique compact (Y ou Z) et d'un plan anionique à cavité hexagonale (X) forme des cavités ou sites tétraédriques. Ces cavités tétraédriques sont occupées par des cations de coordinence quatre ; il s'agit généralement des cations Si^{4+} et Al^{3+} (rarement Fe^{3+} et Cr^{3+}). L'empilement de deux plans compacts (Y ou Z) donne des cavités ou sites octaédriques occupées par des cations de coordinence six, principalement les ions Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Ti^{4+} (Konan, 2006 ; Talidi, 2006).

✚ Lorsque le cation octaédrique est trivalent, deux cavités octaédriques sur trois de la demi-maille sont occupées (taux d'occupation 2/3) : le minéral est dit dioctaédrique.

✚ Lorsque le cation octaédrique est divalent, trois cavités octaédriques sur trois de la demi-maille sont occupées (taux d'occupation 3/3) : le minéral est dans ce cas dit trioctaédrique (Benchabane, 2006 ; Meiller, 2013).

Selon la composition du feuillet élémentaire, les minéraux phylliteux se divisent en deux groupes : les phyllites 1/1 et les phyllites 2/1.

a) Phyllites 1/1

Les phyllites 1/1 ont leur maille élémentaire constituée par la superposition de trois plans anioniques X, Y et Z. Entre les plans X et Y, il apparaît des cavités tétraédriques (T) occupées par le silicium. La superposition du plan Y sur le plan Z laisse apparaître des cavités octaédriques (O) occupées par l'aluminium ou le magnésium. Les phyllites 1/1 sont également appelés phyllites T-O, l'épaisseur de leur feuillet est de 7Å. On distingue les phyllites 1/1 magnésiens dont le minéral type est l'antigorite et les phyllites 1/1 alumineux dont le minéral type est la kaolinite.

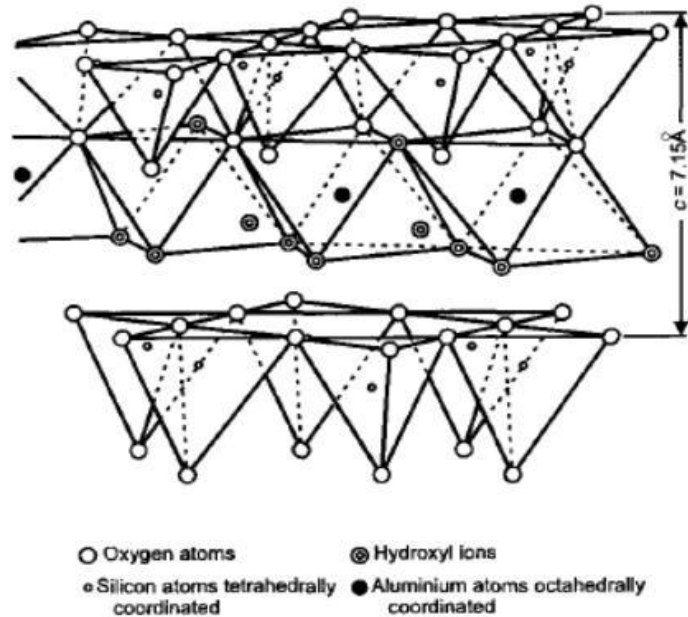


Figure 4: Représentation structurale d'un minéral argileux de type 1/1

(Murray, 1999)

b) Phyllites 2/1

Les phyllites 2/1 ou T-O-T ont leur maille élémentaire constituée de quatre plans anioniques X_1 , Y_1 , Y_2 et X_2 . La superposition des plans X_1 et Y_1 , Y_2 et X_2 laisse entrevoir des cavités tétraédriques (T) occupées par le silicium. La superposition des plans Y_1 et Y_2 forme des cavités octaédriques (O) occupées par l'aluminium ou le magnésium et l'épaisseur du feuillet est de 10\AA . On distingue les phyllites 2/1 à feuillets neutres (la pyrophyllite et le talc) et les phyllites 2/1 à feuillets chargées (smectites, vermiculites, chlorites...) provenant des substitutions en couches tétraédriques et octaédriques de la pyrophyllite ou du talc (Bergaya et Lagaly, 2006).

Les smectites

Les smectites sont une famille de phyllosilicates 2/1 à feuillets chargés. Il existe deux grandes catégories de smectites : les premières sont dites dioctaédriques (montmorillonite, beidellite, ...) du fait de l'occupation de seulement deux sites octaédriques sur trois ; les autres smectites sont trioctaédriques (hectorite, saponite, ...), car tous les sites octaédriques sont occupés (Benchabane, 2006).

La charge Z élevée des smectites ($0,3 \leq Z < 0,6$) est due pour l'essentiel à des substitutions isomorphiques qui créent un déficit de charge positive (ou un excès de charge négative) ; cette charge est permanente et négative (Caillère et al., 1982 ; Gridi-bennadji, 2006). Pour compenser ce déficit de charge, des cations dits "cations compensateurs" peuvent se fixer aux surfaces (basale et latérale) et dans l'espace interfoliaire (Ngouana, 2014).

La formule structurale unité correspondant à une demi-maille est (Brigatti et al., 2006):

$[Si_{4-x}Al_x^{3+}]O_{10}(R_{2-y}^{3+}R_y^{2+})(OH)(M_{x+y}^+.nH_2O)$ pour les smectites dioctaédriques

$[Si_{4-x}Al_x^{3+}]O_{10}(R_{3-y}^{2+}R_y^{3+})(OH)(M_{x+y}^+.nH_2O)$ pour les smectites trioctaédriques

Où, $X+Y=Z$ = charge du feuillet au niveau de la maille, résultant des substitutions dans les sites tétraédriques et octaédriques ;

R^{2+} et R^{3+} = cations octaédriques divalent et trivalent respectivement ;

M^+ = cation monovalent interfoliaire.

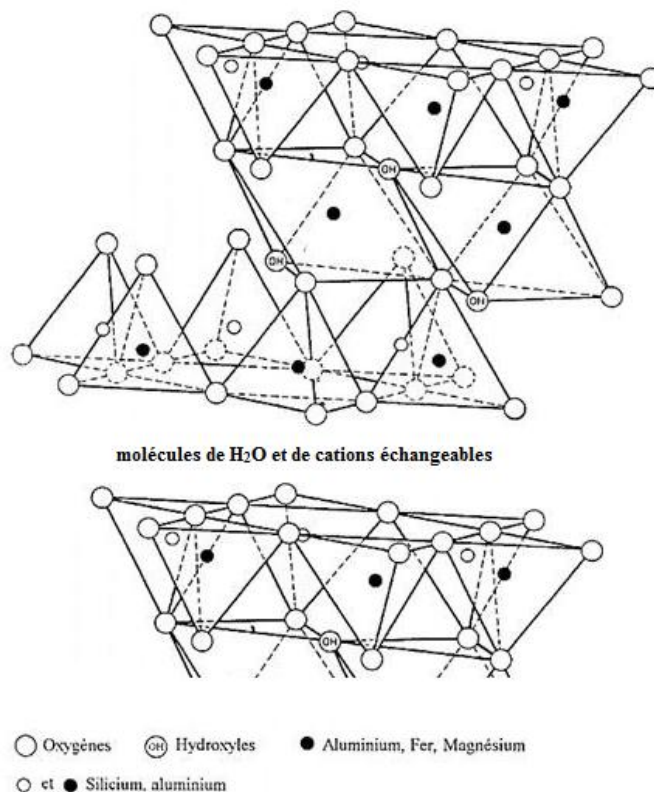


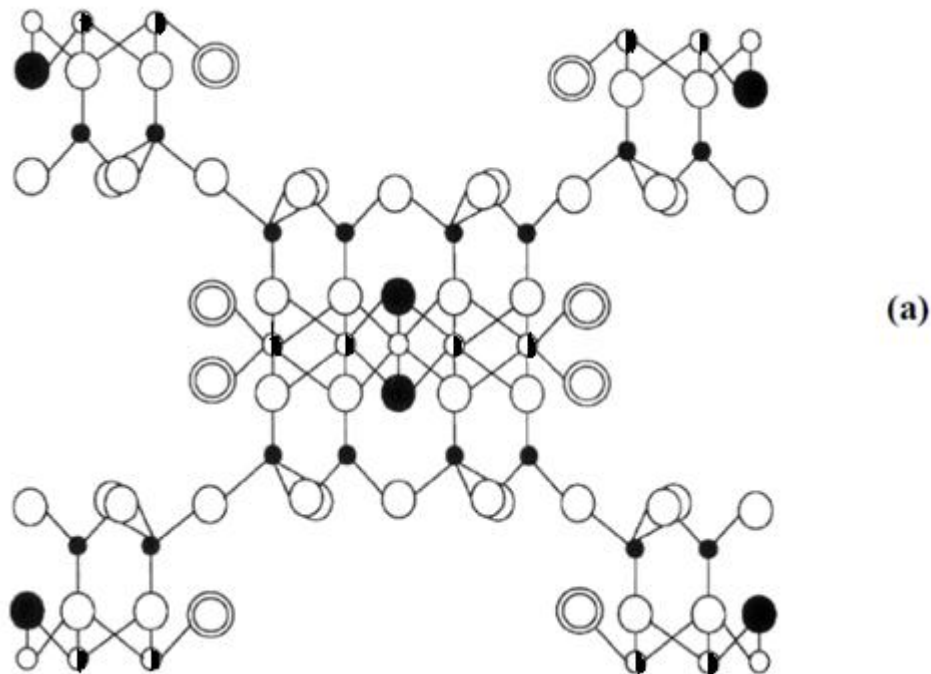
Figure 5: Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite

(Maché, 2013)

I.1.2.2 Minéraux argileux fibreux

Les minéraux argileux fibreux sont des espèces à pseudo-feuillets constitués de plans continus X, séparés alternativement par deux plans compacts Y, dont l'empilement forme des octaèdres s'étendant en un ruban de type talc limité à une dimension. Suivant la longueur du ruban type talc, on distingue deux grandes familles de minéraux argileux fibreux :

- a) La famille des palygorskites (ou attapulgites) possédant des rubans type talc à cinq octaèdres et une structure montrant la présence de magnésium et d'aluminium occupant équitablement quatre des cinq cavités octaédriques du ruban ;
- b) La famille des sépiolites possédant des rubans à huit octaèdres occupés uniquement par du magnésium.



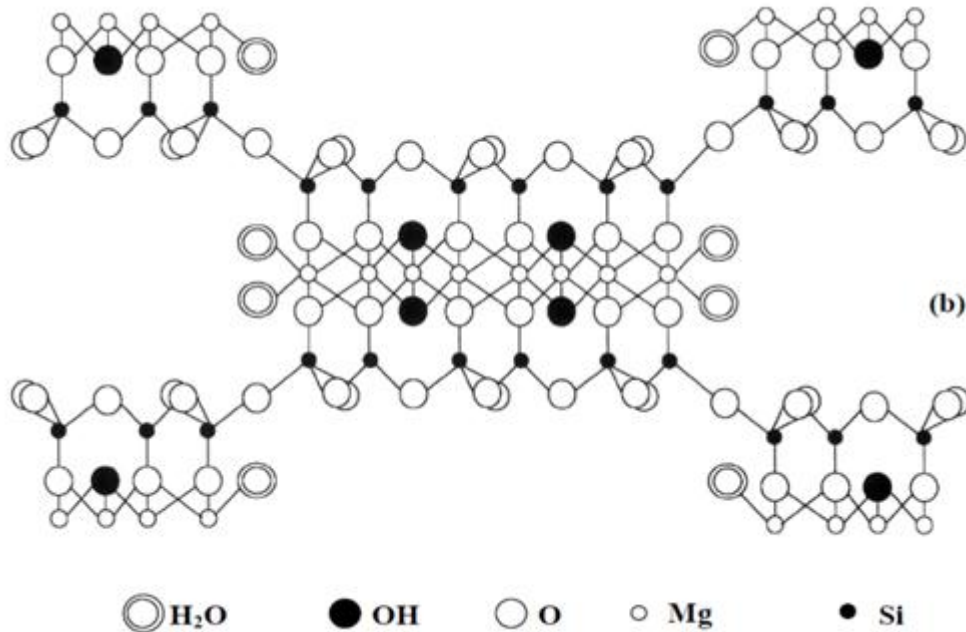


Figure 6: Structure des minéraux fibreux : (a) Palygorskite ou attapulgite ; (b) Sépiolite
(Milot, 1964)

I.1.3 Quelques propriétés de surface des smectites

Les propriétés des minéraux argileux sont principalement contrôlées par leur surface. La taille fine des particules argileuses leur confère une surface importante par rapport au volume des particules dont la surface relative augmente avec la diminution du diamètre. La surface totale comprend la surface externe (comprise entre les particules argileuses) et la surface interne (correspondant à l'espace interfoliaire) (Figure 7, Benchabane, 2006). De la surface des smectites résultent des propriétés importantes telles que le degré d'hydratation, la charge de surface, la capacité d'échange cationique, ...

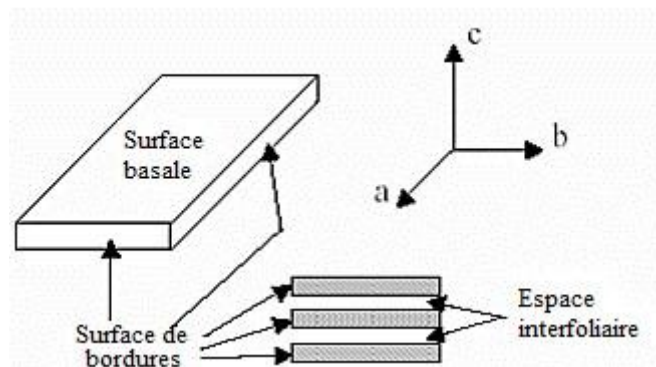


Figure 7: Surface basale, surface de bordures et espace interfoliaire d'une smectite

I.1.3.1 Degré d'hydratation et gonflement

Pour compenser la charge permanentement négative des smectites, des cations hydratés peuvent s'insérer dans l'espace interfoliaire ; ces cations hydratés dits compensateurs sont également échangeables. Du fait de l'échangeabilité de ces cations hydratés, les smectites ont la capacité d'incorporer dans leur espace interfoliaire des molécules d'eau et d'augmenter l'épaisseur de ce dernier : on dit que le minéral "gonfle" (Assifaoui, 2002 ; Ouis, 2009). La possibilité de "gonflement" des espaces interfoliaires conduit à désigner les smectites de "minéraux gonflants" (Benchabane, 2006).

Le degré d'hydratation et par là, le gonflement de l'espace interfoliaire dépendent de la nature du cation (son rayon ionique, sa charge, son énergie libre d'hydratation), de l'importance de la charge interfoliaire et de l'humidité relative (Viallis-Terrisse, 2000 ; Rotenberg, 2007 ; Hubert, 2008).

L'incorporation de l'eau est réversible à la pression atmosphérique et dépend aussi de la température ambiante et de la vapeur d'eau : plus l'air est humide, plus l'argile incorporera de l'eau (Ouis, 2009). Le gonflement sera plus important lorsque le cation compensateur sera de petite taille et faiblement chargé ; selon le type de cation compensateur, on aura le gonflement décroissant suivant : $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{K}^+$ (Hubert, 2008).

La présence de cations hydratés dans les smectites diminue la cohésion entre les feuillets ; ce qui explique leur caractère dispersant dans l'eau (Hubert, 2008). Les smectites, les vermiculites et les minéraux interstratifiés offrent des capacités d'expansion beaucoup plus importantes que celles des autres espèces argileuses (Benchabane, 2006 ; Ouis, 2009). Ce comportement de gonflement de l'espace interfoliaire est couramment utilisé pour l'identification des smectites en diffraction des Rayons-X.

I.1.3.2 Charges de surface et acido-basicité

Les minéraux argileux se caractérisent par une surface électriquement non neutre. Ces minéraux comportent deux types de charge :

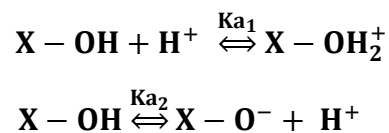
- ✚ Une charge permanente ou structurelle liée aux substitutions isomorphiques (Al^{3+} pour Si^{4+} dans le tétraèdre, Mg^{2+} ou Fe^{2+} pour Al^{3+} dans l'octaèdre) ; cette charge est négative et indépendante des conditions physico-chimiques du milieu (Hubert, 2008 ; Ouis, 2009) ;
- ✚ Une charge de surface variable selon le pH du milieu, liée aux réactions chimiques qui se produisent à la surface des minéraux ou suite à l'adsorption de surfactants : cette

charge peut être positive (+) ou négative (-). Elle dépend de la protonation ou de la déprotonation des groupes fonctionnels présents à la surface. Les charges de surface apparaissent à la suite de l'hydrolyse des liens rompus Si-O, Al-O et Al-OH (Hadi, 2006 ; Rotenberg, 2007 ; Hubert, 2008 ; Ouis, 2009).

Le caractère acido-basique des minéraux argileux est généralement assigné aux groupements superficiels de bordure X-OH (avec X= Al ou Si). On peut distinguer deux types d'acido-basicité (Viallis-Terrisse, 2000 ; Assifaoui, 2002 ; Hubert, 2008 ; Errais, 2011) :

✚ Acido-basicité au sens de Brönsted

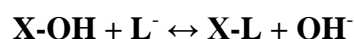
Lorsque les sites superficiels X-OH possèdent des propriétés amphotériques, ils sont alors susceptibles de capter ou de libérer un proton H⁺ selon les deux réactions suivantes (Emna, 2011) :



En milieu acide, c'est l'espèce X-OH₂⁺ qui est prédominante tandis qu'en milieu basique c'est plutôt l'espèce X-O⁻ qui prédomine. Il existe un pH pour lequel, la charge est nulle ; ce pH est appelé point de charge nulle (PCN).

✚ Acido-basicité au sens de Lewis

Lewis considère comme acide toute molécule pourvue d'une orbitale libre et qui, par conséquent, tend à s'unir à une molécule possédant une paire d'électrons libre et fonctionnant comme une base. Le radical X du groupement X-OH agit comme un acide de Lewis (accepteur d'électrons) et peut ainsi être lié à la base OH⁻ (donneur d'électrons) ou à un autre donneur L⁻, base plus forte, selon l'équilibre suivant (Emna, 2011) :



I.1.3.3 Espace interfoliaire et capacité d'échange cationique (C.E.C)

L'édifice des smectites présente un déficit de charge positive à la suite de substitutions isomorphiques, qui dans le cas des montmorillonites se localisent préférentiellement dans les

couches octaédriques (Caillère et al., 1982). Pour rétablir l'électro-neutralité du système, les cations compensateurs viennent s'insérer dans l'espace interfoliaire, espace situé entre deux feuillets consécutifs (Boudchicha, 2010 ; Viallis-Terrisse, 2000). La présence de ces cations dans l'espace interfoliaire fait qu'il n'y ait plus pratiquement d'attraction entre les feuillets successifs ; ils sont donc facilement accessibles par une solution environnante et peuvent être échangés avec d'autres ions présents dans cette solution : c'est le phénomène d'échange cationique (Talidi, 2006).

Plus le cation compensateur est petit, plus il est facilement hydratatable (donc mobile), plus l'échange cationique est facilité. En plus de la taille du cation interfoliaire, l'échange cationique repose sur la valence du cation (monovalent ou divalent) et sur la concentration du cation en solution (Credoz, 2010). Les cations compensateurs les plus fréquemment présents dans les smectites peuvent donc être classés dans l'ordre croissant d'aide à l'échange cationique : $Cs^+ < Rb^+ < Ca^{2+} < Mg^{2+} < Na^+ < Li^+$ (Talidi, 2006 ; Ouis, 2009).



Figure 8: Représentation de l'unité structurale d'un phyllosilicate

(Reinholdt, 2001)

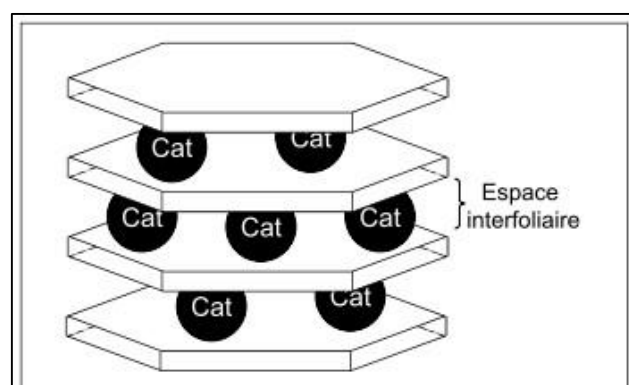


Figure 9: Schéma d'une particule d'argile avec ses cations interfoliaires

(Tournassat, 2003)

La capacité d'échange cationique est définie comme le nombre de cations monovalents (équivalents chimiques) qu'il est possible de substituer aux cations compensateurs pour compenser la charge électrique de 100 g de minéral calciné (Jozja, 2003 ; Talidi, 2006). C'est également le nombre de charges négatives susceptibles de fixer de manière réversible des cations (Berthonneau, 2014). Il y a deux types d'échange ionique (Jozja, 2003 ; Hadi, 2006) :

- ✚ L'une due aux substitutions isomorphiques (CEC interne) : c'est le mécanisme principal d'échange pour les montmorillonites ;
- ✚ L'autre due aux phénomènes de bordure : du fait des charges de bordures, il y a apparition des groupements silanols et aluminols qui en fonction du pH peuvent capter ou libérer des protons. Ces phénomènes expliquent environ 20 % de la capacité totale d'échange d'une smectite.

La CEC s'exprime en milliéquivalents pour 100 g d'argile calcinée à 1000 °C et les CEC de quelques minéraux argileux sont consignés dans le tableau ci-dessous (Caillère et al., 1989) :

Tableau II: Capacité d'échange cationique de quelques minéraux argileux

Minéraux argileux	C.E.C (méq / 100 g)
Vermiculites	100-150
Montmorillonite	80-150
Illites	10-40
Kaolinite	3-15

I.1.3.4 Sites réactionnels

Les minéraux argileux ont deux types de sites ou encore surfaces réactives :

- ✚ Les sites d'échange présents sur les surfaces basales des feuillets correspondant à la capacité d'échange cationique (par exemple, 5 à 15 méq/100 g pour la kaolinite et 80 à 120 méq/100 g pour la montmorillonite) (Tertre, 2005 ; Errais, 2011);
- ✚ Les sites situés sur les bordures des feuillets, là où les liaisons sont rompues. Il s'agit des groupements hydroxylés de type silanol ($\equiv SiOH$) et aluminol ($\equiv AlOH$) (la densité des sites de bordure est généralement comprise entre 2 et 5 sites/nm² pour la montmorillonite et la kaolinite) (Tertre, 2005 ; Errais, 2011).

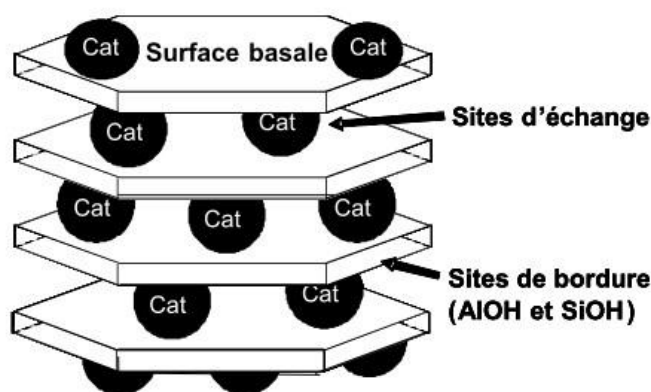


Figure 10: Sites réactionnels présents à la surface des minéraux argileux présentant une charge structurale : les sites d'échange cationique et les sites de bordure de feuillets

(Tertre, 2005)

I.1.4 Quelques domaines d'utilisation des argiles

Les minéraux argileux trouvent de nombreuses applications dans les domaines tels que : l'agroalimentaire, l'agriculture, la céramique, la pharmacologie et autres. Plusieurs d'entre eux tels que la kaolinite, le talc, la palygorskite, et les minéraux du groupe des smectites peuvent être utilisés en pharmacologie à des fins thérapeutiques ; ainsi, ils peuvent être utilisés comme excipients ou comme principes actifs (López-Galindo et Viseras, 2004 ; Carretero et Lagaly, 2007). Ils sont aussi utilisés en pharmacologie du fait de leur grande surface spécifique, leur excellente capacité de sorption et de gonflement, leurs caractéristiques rhéologiques intéressantes, leur inertie chimique, leur toxicité faible ou nulle, leur disponibilité et leur prix relativement bas (Carretero et al., 2006 ; Lopez-Galindo et al., 2007 ; Carretero et Pozo, 2009 ; Carretero et Pozo, 2010).

I.1.4.1 Minéraux argileux comme principes actifs

Les minéraux argileux sont utilisés comme principes actifs par voie orale ou topique par exemple en tant qu'antiacides, protecteurs gastro-intestinaux, anti-diarrhéiques, désinfectants, antiseptiques, antibiotiques (Carretero, 2002 ; Linares et al., 2004 ; Carretero et al., 2006 ; Carretero and Pozo, 2010 ; Viseras et al., 2007). En exemple, l'activité antibactérienne des minéraux argileux sur une bactérie telle que l'*Escherichia coli* (bactérie généralement non pathogène, mais souvent responsable des intoxications alimentaires sévères) a été évaluée et il a été conclu que ces minéraux argileux pourraient avoir un effet inhibiteur sur cette bactérie (Park et al., 2009 ; Parolo et al., 2011 ; Lafi et Al-Dulaimy, 2011 ; Otto et Haydel, 2013).

I.1.4.2 Minéraux argileux comme excipients

Les minéraux argileux peuvent également être utilisés comme excipients avec fonctions de diluants, liants, désintégrants, émulsifiants, correcteurs de saveur et même transporteurs-libérateurs de principes actifs (Carretero, 2002 ; Carretero et al., 2006 ; Carretero et Pozo, 2009). Des travaux effectués ces dernières années montrent que les smectites présentent un très bon caractère de transporteur-libérateur de principes actifs (Joshi et al., Mars 2009 ; Viseras et al., 2010 ; Iliescu et al., Mars 2011 ; Kevadiya et al., 2012). Cette propriété de "carrier-releaser" (transporteur-libérateur) des smectites explique le fait qu'elles soient davantage utilisées dans la synthèse de système de libération de médicaments.

I.2 Généralités sur les systèmes de délivrance de médicaments

I.2.1 Médicament

Le médicament peut être défini comme étant ce composé chimique synthétique, semi-synthétique ou naturel qui interagit avec l'organisme humain ou animal dans le but de réaliser un effet thérapeutique préventif ou curatif (Code santé publique française, 2007 ; Gouraud, 2012 ; Ciobanu, 2013).

Il faut noter que du point de vue synthèse, le médicament est rarement une substance seule ; très souvent, il s'agit d'un ensemble formé de matières premières + composants à l'origine de l'aspect physique. Dans la matière première se retrouve le ou les principes actifs (PA) à l'origine de l'activité pharmacologique et le ou les excipients qui sont pharmacologiquement non actifs et qui jouent d'importants rôles dans l'utilisation du médicament (Wouessidjewe, 2011).

I.2.1.1 Principes actifs

On appelle principe actif tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique. C'est une substance chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (Ministère des Solidarités et de la Santé française, 2016). La durée de demi-vie d'un principe actif est le temps nécessaire requis pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée. La biodisponibilité d'un principe actif est une mesure de la vitesse et du taux auxquels un médicament atteint son site

d'action après administration. Elle dépend de la forme galénique du médicament et de la voie d'administration (Hanen et al., 2010).

I.2.1.2 Excipients

Les excipients font partie de la formulation pharmaceutique et ont un rôle très important dans la synthèse et l'utilisation du médicament. Le mot excipient vient du latin "*excipere*" qui veut dire "*recevoir*". Ils peuvent être d'origine végétale (amidon, alginate, acacia...), minérale (calcium phosphate, silice, talc, smectite...) ou synthétique (acide lactique, acide borique...) (Chaudhari et Patil, 2012).

L'importance de l'excipient était sous-estimée avant, du fait qu'on la regardait comme support inerte pour le principe actif ; aujourd'hui ce point de vue est dépassé et l'excipient a désormais un rôle très important (figure 11) dans la formulation pharmaceutique (Pifferi et Restani, 2003). On définit l'excipient comme toute substance incluse dans le médicament non pas pour une action thérapeutique directe, mais pour aider à la fabrication du médicament, protéger ou augmenter la stabilité du médicament, aider à améliorer la biodisponibilité du principe actif et l'acceptabilité du patient, augmenter la sécurité et l'efficacité du médicament durant le stockage et l'utilisation (Haywood et Glass, 2011 ; Chaudhari et Patil, 2012).

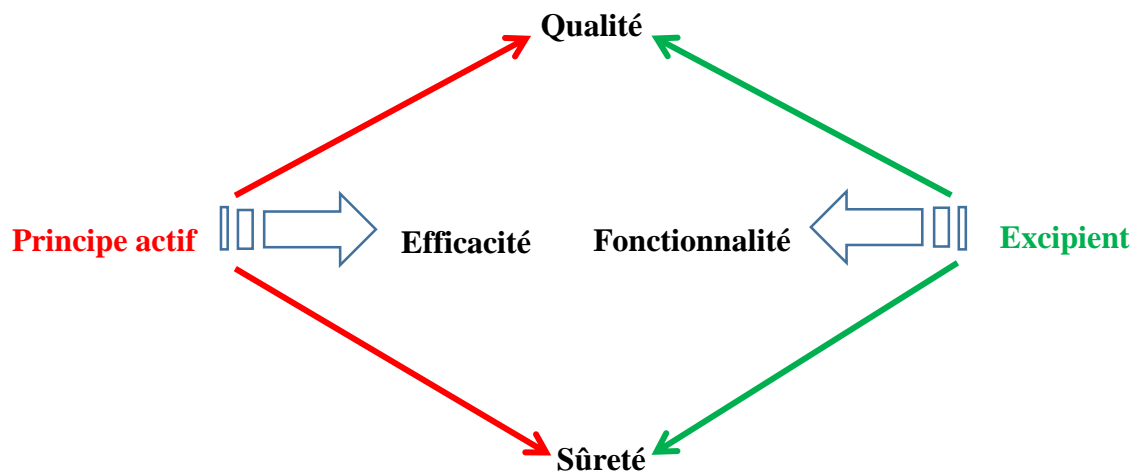


Figure 11: Principales exigences d'un excipient

(Pifferi et Restani, 2003)

Les caractéristiques idéales d'un excipient sont (Chaudhari et Patil, 2012) :

- ✚ Stable chimiquement ;
- ✚ Non réactif ;
- ✚ Inerte dans le corps humain ;

- ✚ Non toxique ;
- ✚ Acceptable au regard des caractéristiques organoleptiques ;
- ✚ Efficace au regard de l'usage visé ;
- ✚ Economique

Par la suite, nous allons nous intéresser uniquement aux excipients minéraux. Les excipients sont utilisés dans les formulations pharmaceutiques pour (Carretero et Pozo, 2009):

- ✚ Augmenter leurs caractéristiques organoleptiques, telles que le goût (correcteur de saveur) et la couleur (pigment) ;
- ✚ Augmenter leurs propriétés physico-chimiques tel que la viscosité du principe actif (émulsifiant, épaississant) ;
- ✚ Faciliter leur fabrication (lubrifiant, diluant, liant, agent isotonique) ou leur conservation (desséchant, opacifiant) ;
- ✚ Faciliter la libération du principe actif (désintégrant, transporteur-libérateur).

Le tableau ci-dessous présente quelques minéraux utilisés comme excipients et leurs fonctions (Carretero et Pozo, 2009) :

Tableau III: Quelques minéraux utilisés comme excipients
(Carretero et Pozo, 2009)

Minéraux	Formules	Fonctions
Calcium carbonate	CaCO_3	Désintégrant, diluant, liant, opacifiant
Sodium Chlorure	NaCl	Emulsifiant, épaississant, agent isotonique
Goethite	$\alpha\text{-Fe}^{\text{III}}\text{O}(\text{OH})$	Pigment, opacifiant
Smectites	$[\text{Si}_{4-x}^{4+}\text{Al}_x^{3+}]\text{O}_{10}(\text{R}_{2-y}^{3+}\text{R}_y^{2+})(\text{OH})(\text{M}_{x+y}^+ \cdot n\text{H}_2\text{O})$ ou $[\text{Si}_{4-x}^{4+}\text{Al}_x^{3+}]\text{O}_{10}(\text{R}_{3-y}^{2+}\text{R}_y^{3+})(\text{OH})_2(\text{M}_{x+y}^+ \cdot n\text{H}_2\text{O})$ $x+y=z$ = charge du feuillet R^{2+} et R^{3+} = cations octaédriques divalent et trivalent respectivement ; M^+ = cation monovalent interfoliaire	-Désintégrant, diluant, liant, émulsifiant, correcteur de saveur - Transporteur et libérateur (carrier releaser) de principe actif

I.2.1.3 Développement galénique

Le développement galénique est une étape importante dans la conception d'un médicament ; il consiste à choisir la forme galénique souhaitée (gélules, comprimés, suppositoires, ...), les excipients, la voie d'administration, le procédé de fabrication, les matériaux et le régime de conditionnement, les conditions de conservation ; ceci pour une réponse efficiente aux besoins thérapeutiques en termes de vitesse de libération, de durée d'action, de tolérance par le patient, et d'observance (Viault, 2006).

I.2.2 Origine et définition des systèmes de délivrance de médicaments

Dans la prise du médicament traditionnel, on est très souvent confronté à plusieurs causes qui influencent l'efficacité du médicament. Les causes de l'inefficacité du médicament peuvent être la faible absorption, la faible solubilité, la non atteinte de la concentration plasmatique recherchée, la faible biodisponibilité (De Souza et al., 2015 ; Mohanty et al., 2015).

L'effet thérapeutique recherché est obtenu lorsque le principe actif arrive au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique dont les limites sont (Boudendouna, 2010) :

- ✚ La limite inférieure (zone d'inefficacité) correspondant à la concentration minimale efficace requise pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante ;
- ✚ La limite supérieure (zone de toxicité) représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables ou de toxicité (Uchizono, 2006).

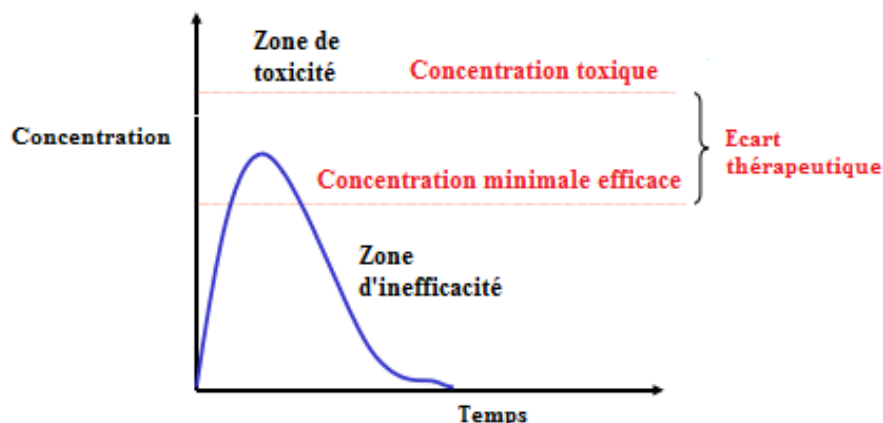


Figure 12: Représentation des limites de l'écart thérapeutique





(Boudendouna, 2010)

Pour avoir l'effet thérapeutique adéquat en ce qui concerne les médicaments traditionnels, il est souvent prescrit de grandes doses de médicament qui permettront d'atteindre la concentration efficace. Afin d'assurer donc une efficacité du médicament et une sécurité du patient, les médicaments doivent être sélectivement délivrés à leur site d'action et à une vitesse optimale dans le but de maîtriser le profil de bio-distribution (Debjit et al., 2012 ; Dubnika et al., 2012 ; Da Silva, 2013). À cet effet, les chercheurs se sont penchés depuis des années sur la mise en place des médicaments sous de nouvelles formes galéniques permettant d'avoir de nouvelles formes de délivrance de médicaments : on parle de "Drug Delivery Systems (DDS)", en français "Système de Délivrance de Médicaments (SDM)".

On définit les SDM comme toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologique (Jain, 2000 ; Boudendouna, 2010). Ces systèmes permettent au principe actif d'arriver au site d'action à concentration optimale avec une vitesse adaptée, de maintenir le niveau thérapeutique durant le traitement ; ce qui permet d'avoir l'effet thérapeutique recherché et de minimiser l'apparition et la sévérité des effets indésirables. Ils contrôlent en gros les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Aguzzi et al., 2007 ; Joshi, 2011 ; Jalpa et al., 2011 ; Agnieszka et al., 2012 ; Kifayat et Gul, 2012).

Les systèmes de délivrance de médicaments sont très souvent sous la forme de comprimés, de capsules, d'aérosols, de suppositoires, de crèmes, de liquides et d'injections. Ils peuvent être administrés par voie orale, par inhalation, par voie transdermale et par injection. La voie orale est la voie naturelle d'administration ; elle est également la voie majeure de l'automédication (prise de médicament sans prescription médicale) du fait de la simplicité dans l'administration. Le choix de la voie d'administration dépend de l'acceptabilité du patient et des propriétés du médicament (Kevadiya, 2013).

Les différentes étapes du trajet d'un médicament administré représentent ce qu'on appelle mise à disposition du principe actif. Ce trajet comprend :

-  La libération du principe actif du support galénique ;
-  La dissolution progressive du principe actif (dispersion moléculaire) ;
-  La diffusion du principe actif à travers le liquide gastro-intestinal ;
-  L'absorption.

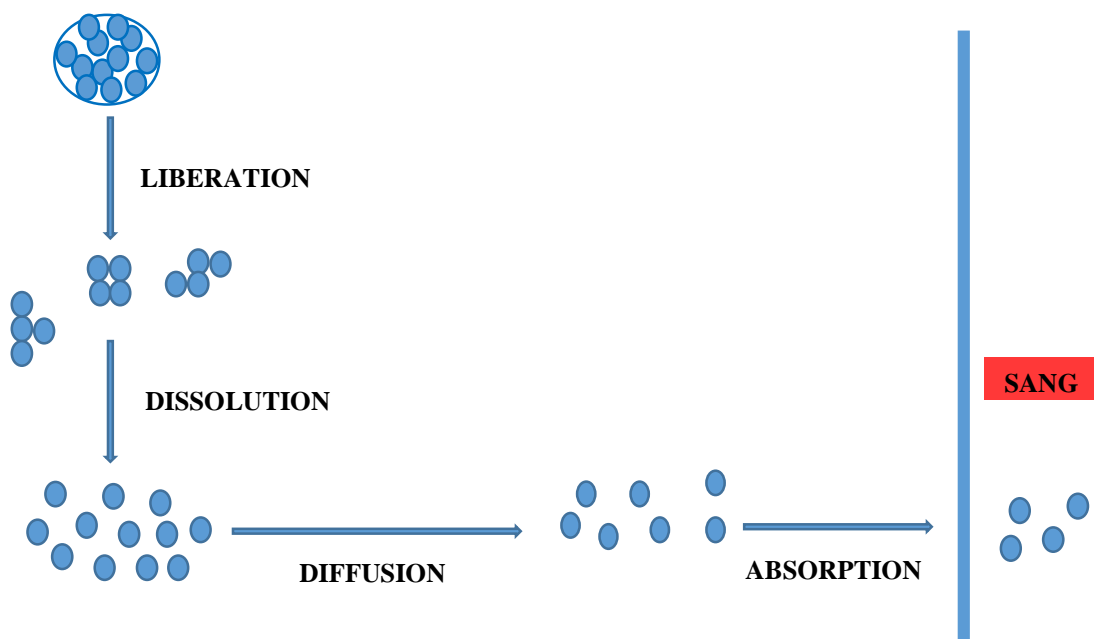


Figure 13: Phase biopharmaceutique du devenir *in vivo* d'un médicament

(Safine, 2002)

L'étape qui aura la vitesse la plus lente sera le facteur limitant de la mise à disposition (Safine, 2002). Très souvent, dans un système de délivrance de médicaments, on peut choisir de modifier la vitesse de libération du principe actif à partir du support galénique ou de modifier la vitesse de dissolution du principe actif ; à ce moment, on obtient ce qu'on appelle les formes à libération modifiée.

I.2.3 Formes à libération modifiée ou « modified release dosage forms »

La libération immédiate du principe actif est habituellement l'option sollicitée par les prescripteurs afin d'obtenir une activité thérapeutique rapide et un soulagement immédiat du patient ; le choix se porte à ce moment sur le médicament traditionnel. Cependant, on est fréquemment confronté aux différents handicaps dus aux médicaments traditionnels et à cet instant, une activité thérapeutique prolongée est souvent souhaitée : on optera dans ce cas pour une libération ralentie ou prolongée (El-Khamsa, 2011).

Certains principes actifs, grâce à leurs propriétés pharmaceutiques et pharmacodynamiques (demi-vie assez longue, marge thérapeutique large) permettent d'obtenir des taux plasmatiques constants sans précautions particulières, alors que ceux avec une demi-vie relativement faible et une marge thérapeutique étroite peuvent nécessiter des mesures strictes. C'est dans ce cadre que les formes à libération modifiée trouvent leur essence (Lahnin,

2002). Pour qu'un médicament soit candidat à une forme à libération modifiée, il faut qu'il présente les conditions ci-après : demi-vie faible, marge thérapeutique étroite, activité pharmacologique à faible dose, faible métabolisme lors du passage hépatique (Lahnin, 2002).

Le choix de l'excipient dans les nouvelles formes à libération modifiée est très déterminant parce qu'il n'est plus considéré comme ajout inerte mais plus comme un ajout fonctionnel. Une façon d'obtenir les formes à libération modifiée est d'insérer le principe actif (PA) dans un matériau appelé transporteur ou "carrier" qui, au-delà de tout, jouera également un rôle protecteur pour le PA (Agnieszka, 2012). On rappelle ici la fonction de transporteur-libérateur ou "carrier-releaser" attribuée à certains minéraux.

Rappelons d'abord que les formes à libération conventionnelle (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques (Grenouilleau, 2014).

La pharmacopée européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers dans le but de modifier la vitesse, le lieu ou le moment de libération de la ou des substances actives (Pharmacopée européenne, 2010). Ce sont des formes dont la vitesse de libération du principe actif est inférieure ou supérieure à celle qu'assurait la forme à libération conventionnelle.

Ces formes comprennent :

✚ Les formes à libération accélérée : la vitesse de libération est plus élevée que celle d'une forme à libération immédiate destinée à la même voie d'administration ;

✚ Les formes à libération différée ou retardée : les médicaments sont traités de façon à résister au suc gastrique et à se désagréger au niveau intestinal dans le but de protéger la muqueuse stomacale et le principe actif. On parle très souvent de formes gastrorésistantes ou entéro-solubles.

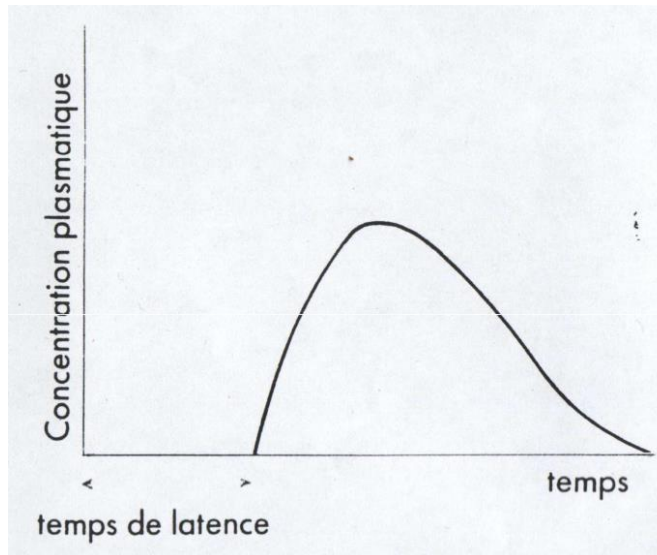


Figure 14: Forme à libération retardée

(Boudendouna, 2012)

- ✚ Les formes à libération ralentie qui prolongent ou ralentissent la libération (Boudendouna, 2010 ; Grenouilleau, 2014).

I.2.3.1 Libération prolongée ou contrôlée

La libération prolongée permet de libérer lentement le principe actif à vitesse prédéterminée en maintenant son niveau pour une période spécifique avec un minimum d'effets indésirables (Dixit et al., 2013 ; Patnaik et al., 2013).

Un système à libération prolongée est un système dans lequel la dose unitaire totale du principe actif est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération : on arrive à une libération désirée et maintenue sur une période étendue. La rétention du principe actif peut être effectuée par son insertion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme à partir duquel le principe actif pourra être libéré lentement. Les principes de la libération prolongée sont :

- ✚ La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans une libération conventionnelle. Étant l'étape précédant les étapes de dissolution et d'absorption, elle est donc le facteur limitant de la mise à disposition ;
- ✚ La durée de ladite libération est étalée dans le temps (Boudendouna, 2010).

La libération contrôlée ou programmée ou même soutenue est une libération prolongée constante dans le temps. Les limites entre libération prolongée, contrôlée et même soutenue ne

sont pas très bien définies, ils seront souvent employés l'un à la place de l'autre et vice-versa ; mais la libération contrôlée représente le profil idéal de libération parce qu'indépendante des variables biologiques liées au milieu environnant (Das et Das, 2003 ; Uchizono, 2006).

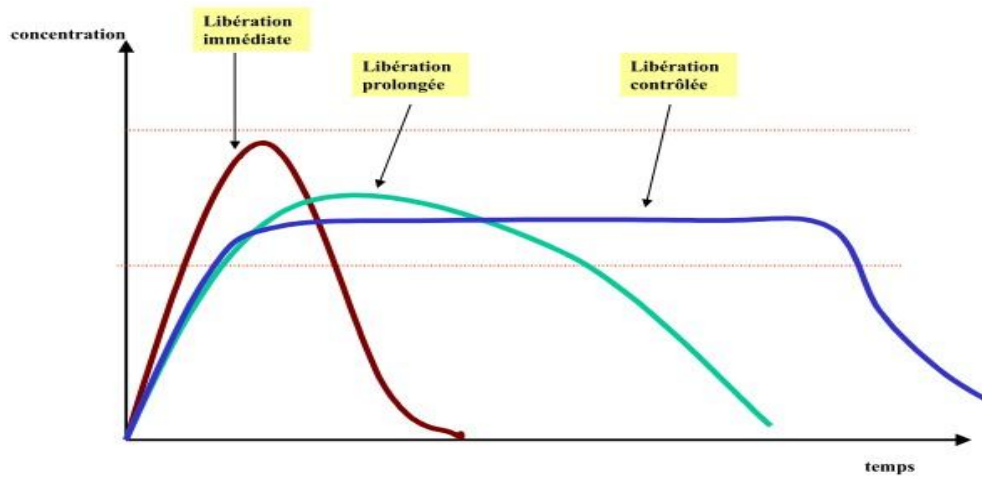


Figure 15: Profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif
(Boudendouna, 2010)

Les avantages des formes à libération modifiée (ou des systèmes de délivrance en général) sont :

- ✚ Maintenir la concentration plasmatique au niveau thérapeutique recherché et ce pour une longue période ;
- ✚ Eliminer ou réduire les effets indésirables ;
- ✚ Faciliter l'administration des médicaments à faible demi-vie ;
- ✚ Réduire les doses journalières répétées ;
- ✚ Augmenter le confort du patient et améliorer l'observance ;
- ✚ Présenter un effet thérapeutique uniforme en délivrant le principe actif de manière contrôlée et reproductible ;
- ✚ Protéger le principe actif (Afroz et al., 2011 ; Majann et al., 2012 ; Kevadiya, 2013 ; Ummadi et al., 2013 ; De souza et al., 2015).

Notons qu'au-delà des avantages, il existe quelques inconvénients possibles : possible non-biocompatibilité du matériau utilisé, dégradation indésirable du produit, possible gêne du

patient face au système de délivrance, prix élevé quand des procédés et des équipements coûteux sont utilisés (Debjit et al., 2012 ; Patnaik, 2013).

I.2.3.2 Notion de "porteur" (ou transporteur) dans les systèmes de délivrance de médicaments

Dans les systèmes de délivrance, le principe actif est généralement chargé ou incorporé à un matériau appelé "porteur". Le "porteur" ou transporteur est un système ou une molécule servant à optimiser la fixation du principe actif, son transport jusqu'au site d'action ou dans ses environs, sa libération tout en réduisant l'absorption systémique. Ils permettent également d'optimiser la durée de conservation, d'avoir une longue durée de demi-vie et une faible toxicité du principe actif (Park et al., 2010 ; Rangasamy et Parthiban, 2010 ; Rani et Paliwal, 2014). Ils peuvent également jouer le rôle de protecteur du principe actif contre les variations du milieu dans lequel le médicament se trouve. On comprend dès lors pourquoi le choix du transporteur est une étape très importante dans la mise en œuvre des systèmes de délivrance.

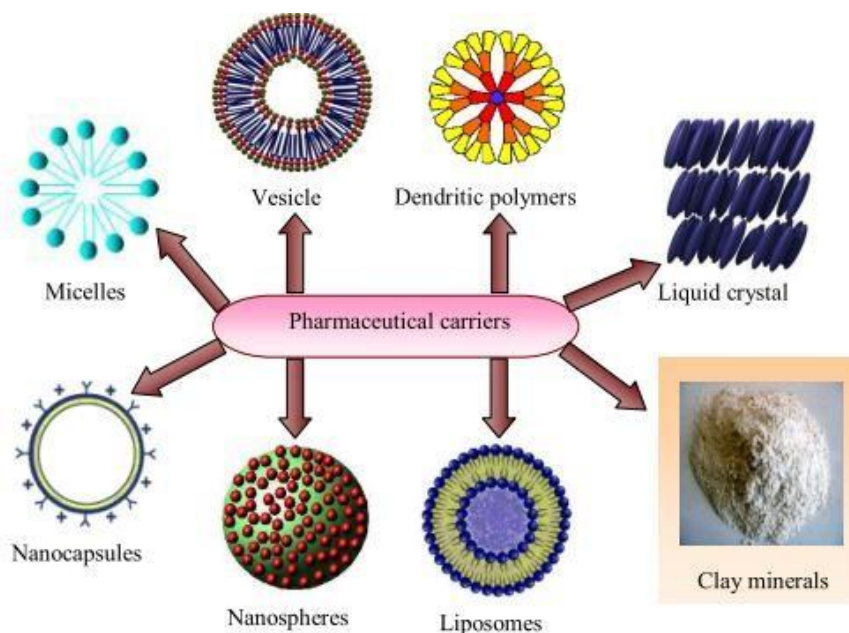


Figure 16: Différents matériaux utilisés comme "porteur"

(Joshi, 2011)

Comme transporteur, les chercheurs utilisent davantage les matériaux nanoparticulés (tel que la montmorillonite) du fait de leur épaisseur relativement petite (≤ 1 nm), de leur taille fine, de leur qualité à fixer le principe actif, de leurs propriétés de surface façonnables, de leur cinétique de libération contrôlable et de leur biocompatibilité. Ils permettent d'avoir une délivrance ciblée du principe actif, d'optimiser la libération des principes actifs peu solubles

dans l'eau et d'augmenter la biodisponibilité dans les systèmes biologiques (Nagarwal et al., 2009).

I.2.4 Libération du principe actif

L'une des étapes importantes dans les systèmes de délivrance est la libération du principe actif et son devenir dans l'organisme. On définit la libération comme étant le processus au travers duquel le principe actif se transforme en un produit convenable à l'absorption, à la distribution, au métabolisme, à la disponibilité pour une activité pharmacologique et à l'excrétion (Kakar et al., 2014 ; Shaikh et al., 2015). Maitriser la dissolution permet d'avoir une idée sur la libération du principe actif. Dans le développement d'un médicament, l'étape de dissolution *in vitro* semble être une étape fondamentale (elle permet de prédire le comportement du principe actif en milieu de dissolution humain) ; la cinétique de libération du principe actif dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif et du matériau dans lequel il est intercalé (Kakar et al., 2014).

Développer des outils qui permettent de réduire les expériences *in vivo* des produits est toujours intéressant ; l'utilisation des données de dissolution *in vitro* pour prédire la biopformance *in vivo* peut être considérée comme une méthode rationnelle de développement de systèmes de délivrance de médicament (Suvakanta et al., 2010).

I.2.4.1 La vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution permet donc de connaître le type de libération du principe actif ; l'étude de la libération en suivant la dissolution *in vitro* peut se faire par UV-visible ou par HPLC (High Performance Liquid Chromatography), en français CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance). L'expérience consiste à introduire le système dans un milieu de dissolution qui peut être soit une solution artificielle de suc gastrique ou une solution artificielle de suc intestinal.

La vitesse de dissolution est donnée par l'équation suivante (Le Hir et al., 2009) :

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C) \quad (1)$$

Avec, dc/dt , la vitesse de dissolution ; S , la surface de contact solide-liquide ; C_s , la concentration à saturation du produit à dissoudre ; C , la concentration de la solution à l'instant t ; K , la constante de dissolution, et $(C_s - C)$, le gradient de concentration.

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et les conditions 'sink' (Ridouan, 2010).

a) Taille des particules et surface de contact

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface développée par ces dernières ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue, la surface spécifique développée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est liée aux phénomènes se produisant quand la surface des particules et le milieu de dissolution entrent en contact. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution (Paradkar, 2008).

b) Vitesse d'agitation

L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface (Troy et Beringer, 2006).

c) Viscosité du milieu de dissolution

La loi de Fick est :

$$K = D/hV \quad (2)$$

Avec, D, le coefficient de diffusion ; h, l'épaisseur de la couche de diffusion ; V, le volume du milieu de dissolution ; K, la constante de la vitesse de dissolution.

Tension superficielle

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent l'étalement du solvant à la surface (Troy et Beringer, 2006).

Conditions 'sink'

La modification de l'équation $\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C)$ en incluant la loi de diffusion (loi de Fick) donne l'équation (Parakda, 2008) :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_2DS}{vh} (C_s - C) \quad (3)$$

Où K_2 est la constante de la vitesse de dissolution caractérisant chaque composé chimique.

Nous constatons que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. *In vivo*, le principe actif est absorbé instantanément au moment de sa libération de telle manière à maintenir le gradient de concentration : cette condition est appelée conditions 'sink' (Parakda, 2008).

En supposant qu'on travaille sous conditions 'sink' ($C_s \gg C$) et qu'on se souvienne que C_s et D sont des constantes, l'équation précédente devient :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_2 S}{V_h} C_s \quad (4)$$

Lors de l'expérience, si la surface de contact solide liquide (S) et le volume du milieu de dissolution (V) sont maintenus constants pendant le test de dissolution, on a l'équation cinétique d'ordre zéro suivante :

$$\frac{dC}{dt} = K \quad (5)$$

On conclut que sous conditions 'sink', la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps (Ridouan, 2010).

In vitro, les conditions 'sink' peuvent être obtenues en (Ridouan, 2010) :

- ✚ Augmentant le volume du milieu de dissolution ;
- ✚ Augmentant la solubilité du principe actif ;
- ✚ Réapprovisionnant constamment le milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale ;
- ✚ Ajoutant les adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout.

Pour suivre de manière optimale la dissolution *in vitro*, il faut que les conditions 'sink' soient respectées.

I.3 Minéraux argileux dans les systèmes de délivrance de médicaments : cas de la montmorillonite

Les minéraux argileux sont utilisés en industrie pharmaceutique soit comme principes actifs, soit comme excipients. Du fait de leur grande capacité de rétention aussi bien que de

leur gonflement et leurs propriétés colloïdales, les argiles sont davantage proposées dans la délivrance de médicaments (Aguzzi et al., 2007). Dans la synthèse des systèmes de délivrance, le minéral argileux est pris comme excipient et la fonction mise en jeu est celle de "carrier-releaser", qui suppose le transport et la libération du principe actif.

Dans la recherche de matériaux pouvant être utilisés comme "carrier-releaser", l'accent a davantage été mis depuis des années sur la montmorillonite, matériau argileux qui vraisemblablement présente des propriétés de surface très intéressantes dans la délivrance de médicaments (Valdés et al., 2017).

I.3.1 Montmorillonite : Structure et propriétés pharmacologiques

La montmorillonite (MMT) est un phyllite 2/1 de la famille des smectites. Le feuillet est constitué de deux couches tétraédriques siliciques et d'une couche octaédrique aluminique en sandwich entre les deux couches tétraédriques. L'épaisseur du feuillet est de 9,6 Å et la distance basale d_{001} se calcule en additionnant la valeur de l'épaisseur du feuillet à celle de l'espace interfoliaire (Kevadiya et al., 2010) (Figure 8, paragraphe I.1.3.3). C'est un minéral à charge négative permanente due aux substitutions isomorphiques en couche octaédrique (principalement) et tétraédrique (minoritairement). Le déficit de charge positive est compensé par des cations hydratés interfoliaires fixés de manière réversible dans l'espace interfoliaire. Ces cations sont échangeables avec ceux présents dans le milieu. Le degré d'hydratation et donc d'échangeabilité de ces cations est fonction de leur taille ; on a ainsi par ordre décroissant d'hydratation : $Li^+ > Na^+ > Ca^{2+} > K^+$ (Talidi, 2006 ; Ouis, 2009 ; Boudchicha, 2010).

Des espèces cationiques dont des molécules polymères peuvent s'intercaler entre les feuillets avec expulsion des cations interfoliaires : on parle d'échange ionique (Bhattacharya et Mandot, 2014). Cette propriété d'échange ionique et d'autres propriétés ci-dessous citées justifient que la montmorillonite soit depuis des années utilisée par les chercheurs dans la mise en œuvre des systèmes de délivrance de médicaments (Suresh et al., 2010 ; Ghebaur et al., 2011) :

- ✚ Taille fine des particules ;
- ✚ Surface (interne, externe) facilement modifiable ;
- ✚ Grande capacité d'adsorption des ions et molécules (mêmes organiques) ;
- ✚ Absorption d'eau élevée et donc grand taux de gonflement ;

- ✚ Capacité d'échange cationique élevée ;
- ✚ Réactions interfoliaires avec la possibilité d'insertion du principe actif dans l'espace interfoliaire ;
- ✚ Toxicité faible ou nulle ;
- ✚ Matériau local, disponible à prix relativement bas.

La montmorillonite est donc un excellent candidat comme "carrier-releaser" pour la synthèse des hybrides minéral argileux-principe actif dans les systèmes à libération modifiée (Alicja et al., 2015 ; Dongzi et al., 2015). De plus, c'est un excellent protecteur gastro-intestinal grâce à ses propriétés antiacides

La montmorillonite peut être prise en très petites quantités par voie orale sans dommage pour le patient et est éliminée par les selles. Elle peut également être utilisée pour : détoxifier le système digestif, réduire la constipation, fixer l'oxygène libre dans le flux sanguin, soulager les douleurs de l'estomac, faire des pansements externes, résoudre les problèmes de peau, lutter contre l'anémie (Carretero et al., 2006).

I.3.2 Synthèse des systèmes hybrides montmorillonite-principes actifs : Mécanisme d'intercalation

Les minéraux argileux et plus particulièrement la montmorillonite (avec son aptitude au gonflement et sa CEC élevée) interagissent facilement avec les molécules organiques. Il existe plusieurs mécanismes dans le processus d'interaction entre les molécules organiques et les minéraux argileux que sont : les interactions hydrophobiques (Van der waals), la liaison hydrogène, la protonation, l'échange cationique, les réactions acides-bases et les liaisons de coordination. La prédominance d'un mécanisme dépendra du minéral argileux, des groupements fonctionnels et des propriétés physico-chimiques des composés organiques (Boyd et al., 1988 ; Lagaly et al., 2006). L'intercalation (ou l'échange ionique) des molécules organiques (exemple : principe actif) dans les feuillets de la montmorillonite (MMT) est la principale voie de préparation des composés organo-inorganiques argileux (exemple : principe actif-MMT) qui cumuleront en un seul matériau, à la fois les propriétés d'un hôte inorganique et d'un invité organique (Mohanambe et Vasudevan, 2005 ; Joshi et al., Juin 2009).

Par intercalation, et du fait de la faible attraction entre les feuillets de la montmorillonite, le principe actif va s'insérer ou s'intercaler dans l'espace interfoliaire avec sortie des cations

interfoliaires (Singla et al., 2012). On obtient donc des matériaux hybrides dits intercalés ; le fait que la libération du principe actif des matériaux hybrides soit potentiellement contrôlable, explique la grande utilisation de la montmorillonite intercalée comme libérateur de principe actif (Joshi et al., 2009b ; Joshi et al., 2010). L'intercalation du principe actif dans la montmorillonite peut être confirmée par diffraction de rayons-X, infrarouge, analyse thermogravimétrique et par microscopie électronique à balayage (Kollar et al., 2003 ; Del Arco et al., 2007 ; Wu et al., 2010 ; Garea et al., 2013 ; Lakshimi et al., 2014 ; Seema et Monika, 2015). La libération du principe actif peut se faire par diffusion et/ou par désintercalation ; elle est davantage stimulée par la faible attraction entre le minéral argileux et le principe actif (Suresh et al., 2010 ; Yang et al., 2011).

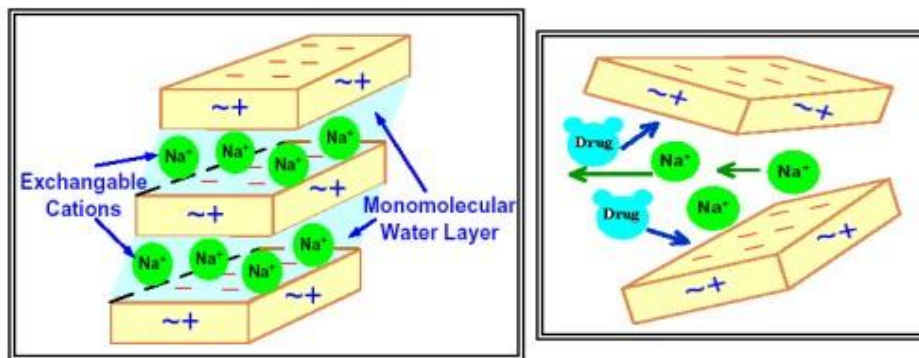


Figure 17: Mécanisme d'échange entre Na^+ interfoliaire et un principe actif

(Joshi, 2011)

Ici il s'agit d'intercalation en solution

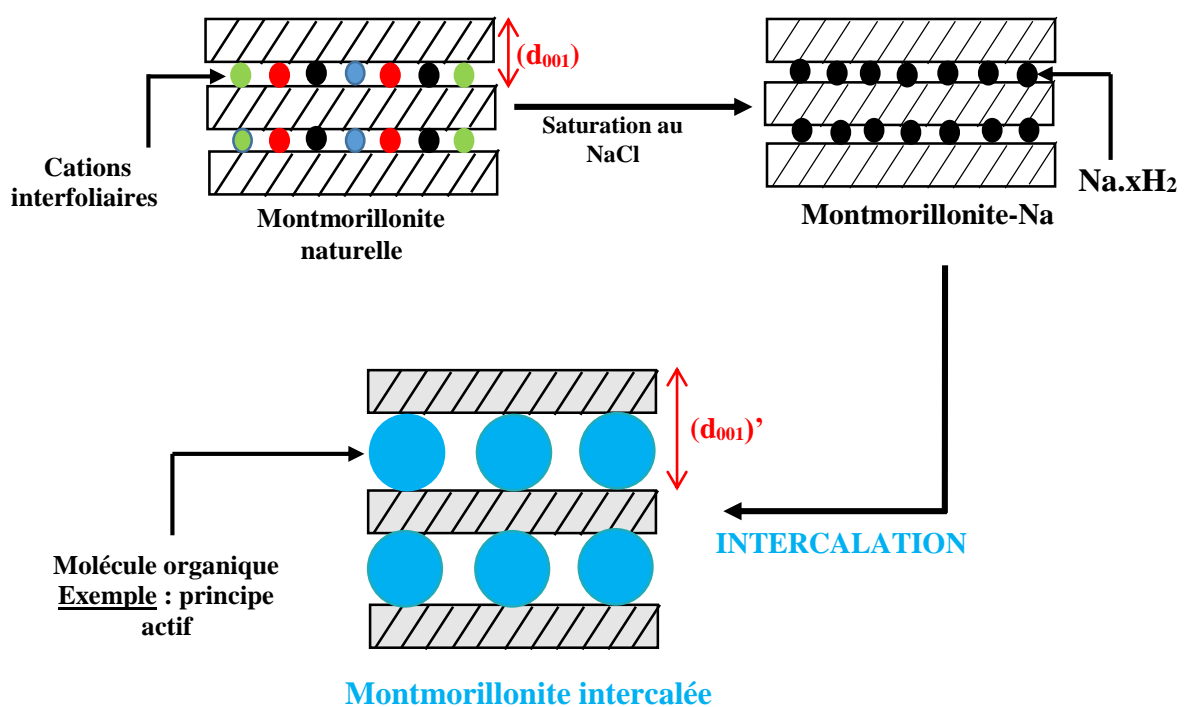


Figure 18: Intercalation d'un principe actif dans la montmorillonite, (d_{001})' > (d_{001})




(Bouras, 2003)

I.3.3 Quelques travaux sur la libération de principes actifs à partir de la montmorillonite

Plusieurs travaux ont été effectués sur l'utilisation de la montmorillonite comme "porteur" dans les nouveaux systèmes de libération de principes actifs. Les travaux de Zheng et al. (2007) montrent que la montmorillonite peut être utilisée comme "porteur-releaser" dans l'administration orale de l'ibuprofène. Joshi et al. (2009a,b) ont montré que la vitamine B₁ et le timolol maléate pouvaient être libérés de manière contrôlée à partir de la montmorillonite. Une libération modulée du buspirone a été obtenue en intercalant ce dernier dans la montmorillonite (Joshi et al., 2010). Le tramadol hydrochlorure (TH) a été intercalé avec succès dans la montmorillonite (MMT) et à partir de l'hybride TH-MMT on obtient une libération contrôlée du tramadol (Youmei et al., 2010). Lakshmi et al. (2011) ont utilisé la montmorillonite pour intercaler le captopril et ils ont montré que sa libération était dépendante du pH. La forme modifiée de l'antihypertenseur aténolol a été préparée à partir de montmorillonite et il en ressort que la montmorillonite est un excellent transporteur pour une libération contrôlée de l'aténolol (Seema et Monika, 2013). La venlafaxine hydrochlorure à libération contrôlée a été préparée avec succès à partir de la montmorillonite comme hôte pour retarder sa libération (Shilpa et Monika, 2014). Kevadiya et al. (2014) ont montré que la ciprofloxacine s'intercalait à 35,5% dans la montmorillonite avec une libération prolongée de 56% pendant 150h. Alicja et al. (2015) ont intercalé la gentamicine dans la montmorillonite et ont montré que la montmorillonite pouvait être utilisée comme transporteur dans le contrôle de la libération de la gentamicine.

Pour optimiser la libération du principe actif, certains polymères tels que le chitosan, la gélatine, l'eudragit, la cellulose ou même l'alginate sont souvent associés à la montmorillonite au moment de la synthèse afin d'optimiser la libération *in vitro* (Patel et al., 2009 ; Joshi et al., 2010 ; Xianggui et al., 2010 ; Akter et al., 2012 ; Patnaik et al., 2013 ; Lenka et al., 2014 ; Dongzhi et al., 2015 ; Jayoda et al., 2015 ; Rajkumar et al., 2015).

Tous ces systèmes de délivrance permettent en général de :

-  Prolonger la libération du principe actif sur une période étendue ;
-  Augmenter sa durée de demi-vie et sa biodisponibilité ;
-  Maintenir la concentration désirée du principe actif au site d'absorption ;

- ✚ Diminuer les doses journalières répétées et les effets néfastes ;
- ✚ Assurer la conformité du médicament avec le patient (Debashitra et al., 2014).

Il faut noter que la quasi-totalité des smectites utilisées pour la synthèse de ces systèmes de délivrance a été acquise auprès des fournisseurs industriels ou des laboratoires pharmaceutiques : ce sont des smectites commerciales (traitées), qui avant d'être mises sur le marché subissent des traitements qui assurément augmentent leur réactivité en les débarrassant de certaines impuretés. Ces traitements qui consistent à purifier et à enrichir le matériau argileux en minéral argileux peuvent inclure la décomposition des carbohydrates, la dissolution des hydroxydes et des silicates ou l'oxydation de la matière organique, ... (Carrado et al., 2006). Que ce soit pour des smectites commerciales ou non, c'est la fraction argileuse (fraction $\leq 2\mu\text{m}$) de la smectite qui est généralement utilisée (Joshi, 2009a,b ; Kevadiya, 2010). Cette fraction fortement enrichie en minéral argileux a une réactivité bien plus importante que le matériau brut.

CHAPITRE II : REACTIFS, MATERIAUX ET METHODES EXPERIMENTALES

- ❖ **Réactifs et Matériaux utilisés**
- ❖ **Méthodes expérimentales**
- ❖ **Elaboration des composites argile-ciprofloxacine**
- ❖ **Libération *in vitro* et études microbiologiques**

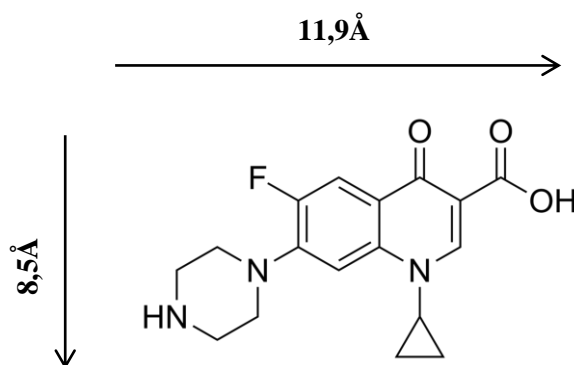
CHAPITRE II : REACTIFS, MATERIAUX ET METHODES EXPERIMENTALES

II.1 Réactifs et matériaux argileux

II.1.1 Réactifs utilisés

Les réactifs utilisés au cours de ce travail sont les suivants :

- La ciprofloxacine $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dénommée CFX, que nous avons utilisée est du Ciflox fourni par la société Sigma-Aldrich. Elle a 331,4 g/mol de masse moléculaire, 98,0% de taux de pureté, et sa structure plane est la suivante :



Acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-pipérazin-1-ylquinoléine-3-carboxylique

Les longueurs théoriques longitudinale et latérale de la ciprofloxacine sont respectivement égales à 8,5Å et 11,9Å (Kevadiya, 2014).

Du fait de la présence des groupements carboxylique et amino, la CFX possède deux constantes d'acidité, $pK_{a1}(6,1)$ et $pK_{a2}(8,7)$ (Hernández-Borrell et Montero, 1997) et la courbe ci-dessous présente la distribution des micro-espèces de CFX en fonction du pH (Zhaohui et al., 2012).

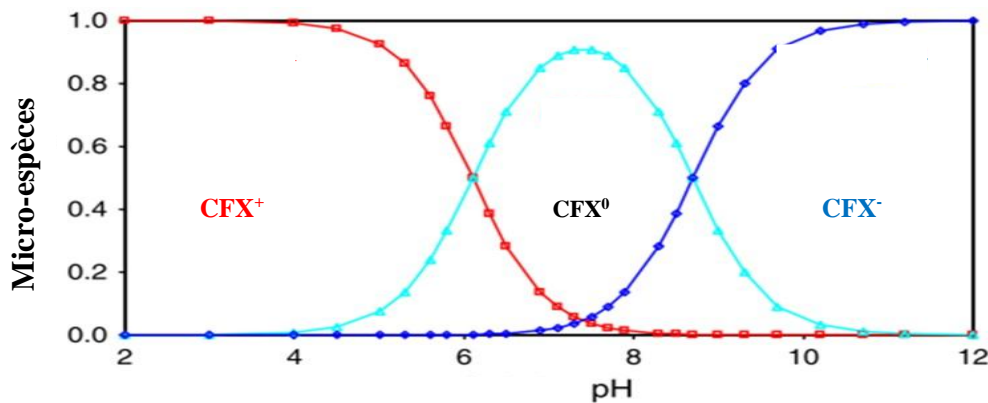


Figure 19: Micro-espèces de CFX sous différents pH

(Zhaohui et al., 2012)

La forme cationique CFX⁺ due à la protonation du groupement amine est prédominante lorsque le pH est en deçà de 6,1 ; lorsque le pH est au-dessus de 8,7, la forme anionique CFX⁻ due à la perte du proton du groupement carboxylique est dominante. Quand le pH est entre 6,1 et 8,7, nous avons la forme neutre CFX⁰, due à la présence équilibrée des groupements amine et carboxylique (Carabineiro et al., 2012 ; Wei-Teh et al., 2013). Par conséquent, pour profiter de la forme cationique de la CFX dans le processus d'échange cationique en présence d'argile, il faudrait travailler dans le domaine de pH < 6.

La ciprofloxacine est un puissant antibiotique synthétique de la classe des fluoroquinolones. Elle est le plus utilisé des antibiotiques du fait de son activité microbienne à large spectre contre les bactéries gram (-) et gram (+) (Al-Heetimi et al., 2014 ; Ehab et al., 2014 ; Baishakhi et al., 2015). Elle est généralement utilisée pour le traitement des infections des voies respiratoires, urinaires, gastro-intestinales, des testicules, de la peau et des organes génitaux chez la femme (Upendarreo et al., 2011 ; Xuebing et al., 2015). La ciprofloxacine possède une durée de demi-vie entre 4-5 h (Afroz et al., 2011). L'activité antimicrobienne dépend de la concentration suffisante de principe actif qui arrive au site d'action ; la durée de demi-vie entre 4-5 h de la ciprofloxacine nous montre qu'une dose répétée de ciprofloxacine doit être administrée au patient pour une efficacité effective. La faible durée de demi-vie de la ciprofloxacine et sa prise quotidienne répétée expliquent l'intérêt de plusieurs chercheurs et du nôtre également quant à son choix d'être candidat à la synthèse d'une forme modifiée (Wesley et al., 2014). Au-delà de tout ce qui précède, le choix de la ciprofloxacine dans ce travail se justifie aussi par le fait qu'elle se présente sous les formes cationique, amphotérique et

anionique permettant ainsi d'explorer sa libération *in vitro* dans différents milieux de dissolution.

Les autres réactifs suivants ont été utilisés :

- La ciprofloxacine mono chlorhydrate $C_{17}H_{18}FN_3O_3.Cl.H_2O$ dénommée CFX.Cl avec d'une masse moléculaire de 367, 9 g/mol, pureté 98% fournie par la société Fagron ;
- Les souches d'*Escherichia coli* K12 (*E. coli*) et de *Staphylococcus aureus* CIP 224 (*S. aureus*) fournies par le laboratoire de Bactériologie clinique de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille ;
- Le sodium chlorure, l'argent nitrate, l'acide chlorhydrique (densité 1,18 ; pourcentage massique 35% ; masse molaire 36,46 g/mol) et le tampon phosphate fourni par Sigma Aldrich ;
- L'eau déionisée préparée au laboratoire.

II.1.2 Matériau argileux

Le matériau argileux a été collecté à 11,50 m de profondeur à Bana (5°84'E - 5°1'N), localité située dans la région de l'Ouest du Cameroun. Les compositions chimiques et minéralogiques de ce matériau ont été déterminées par Maché (2013). Il en est ressorti que l'argile de Bana est essentiellement constituée de montmorillonite (74,1%), et de faibles quantités de mica (7,2%), de feldspath potassique (5,9%), de kaolinite (4,1%), de quartz (2,6%) et d'anatase (2,3%). Par ailleurs, les mesures électrocinétiques et de pH ont montré que cette argile est négativement chargée dans le domaine de pH allant de 2 à 10.

II.2 Méthodes expérimentales

II.2.1 Traitement du matériau argileux

II.2.1.1 Tamisage par voie humide et saturation au NaCl

Une masse d'argile brute (1 kg) a été tamisée par voie humide à 40 μ m, puis séchée à l'air, ensuite broyée et tamisée à l'aide d'un tamis de maille 40 μ m pour donner le matériau BN. Une quantité de BN (200 g) a été introduite dans 240 ml de NaCl, 1 M ; puis l'ensemble est mixé pendant 8 heures (l'opération a été répétée quatre fois) ; par la suite, ont suivi des lavages répétés à l'eau déionisée et des centrifugations poussées à 3500 tr/min durant 40 min jusqu'à ce que le centrifugat soit exempt d'ions chlorures, vérifié avec une solution d'argent nitrate. Le

matériau obtenu est séché à l'étuve à 105 °C pendant 24 heures, broyé et tamisé à l'aide d'un tamis de maille 40 µm pour donner le matériau BNNa.

II.2.1.2 Extraction de la fraction argileuse ($\leq 2\mu\text{m}$)

Du matériau BNNa obtenu, une masse (100 g) a été prélevée et introduite dans 4 éprouvettes de 200 mL chacune contenant de l'eau déionisée ; les éprouvettes sont mises sous agitation pendant 1h et la suspension est laissée pour sédimentation pendant un temps t.

Au temps t de sédimentation pré-calculé selon la loi de Stokes, la fraction $\leq 2\mu\text{m}$ est siphonnée sur la hauteur h parcourue par les particules. La suspension obtenue est soumise à une centrifugation à 3500 tr/min durant 1 heure ; la pâte recueillie est séchée à l'étuve à 105 °C pendant 24 h, broyée et tamisée pour obtenir BNNa-F. Selon la loi de Stokes, une particule supposée sphérique en déplacement dans un fluide au repos, acquiert rapidement une vitesse v (m/s) donnée par Lagaly, 2006 tel que :

$$v = \frac{h}{t} = \frac{(\rho - \rho_0)g}{18\eta} d^2 \quad (11)$$

Avec,

v, la vitesse limite de la particule en déplacement dans le fluide de sédimentation (m/s) ; ρ , la densité de la particule (kg/m^3) ; ρ_0 , la densité du solvant (ici l'eau) (kg/m^3) ; g, l'accélération de la pesanteur ($9,8 \text{ m/s}^2$) ; η , la viscosité du solvant (ici l'eau) (kg/ms) ; d, le diamètre de la particule (m) ; t, le temps de sédimentation (s) et h, la hauteur de sédimentation (m)

II.2.2 Elaboration des composites argile-ciprofloxacine (A-CFX)

II.2.2.1 Choix du milieu réactionnel

Il faut noter que l'espace interfoliaire de BN, BNNa, BNNa-F est être chargé négativement ; ce qui veut dire que pour un mécanisme d'intercalation, il faut avoir la CFX sous sa forme cationique, qui apparait quand $\text{pH} < \text{pKa}_1(6,1)$. L'on a donc choisi de travailler en milieu HCl, 10^{-2} M. Pour être rassuré de ce que la CFX est sous sa forme cationique, la mesure des pH de BN, BNNa, BNNa-F dans l'eau et dans HCl, 10^{-2} M et la mesure du pH des milieux réactionnels ont été effectuées et reportées dans la partie résultats et discussions.

II.2.2.2 Étalonage de CFX dans HCl 10⁻²M : étude du spectre d'adsorption

Trois solutions initiales de concentrations C₀=20 mg/L ont été préparées ; par dilution de ces dernières, des solutions de concentrations allant de 4 à 13 mg/L ont été obtenues et par la suite analysées par UV-visible L'évolution de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde donne une courbe qui permet de lire la longueur d'onde du maximum d'absorption, λ_{max}. C'est à cette longueur d'onde maximale que seront lues toutes les valeurs d'absorbance à venir.

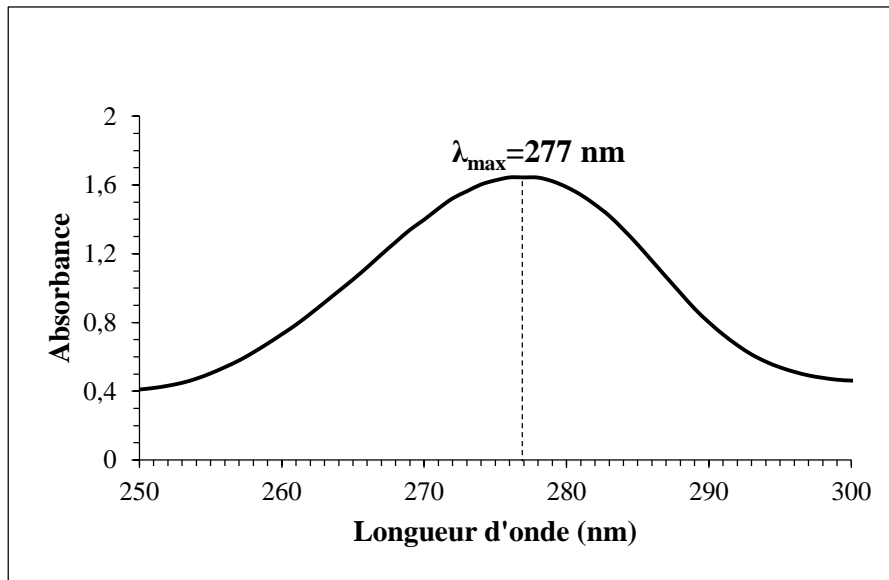


Figure 20: Spectre d'absorption de la CFX dans HCl 10⁻²M

La mesure des absorbances des solutions de CFX obtenues par dilution permettra de ressortir la droite d'étalonnage de CFX dans HCl, 10⁻² M. La relation Beer-Lambert, qui lie à la longueur d'onde du maximum d'absorption, la concentration et l'absorbance, permet d'obtenir la droite d'étalonnage de la CFX dans le HCl 10⁻² M ; l'équation de cette droite est utilisée pour calculer les quantités de CFX intercalées.

II.2.2.3 Calcul de la quantité de CFX intercalée

La quantité de CFX intercalée par masse d'argile est :

$$Q_{int} = \frac{m_{int}}{m_{arg}} \quad (12)$$

Or
$$m_{int} = P_{int} \cdot V = (P_0 - P_r) \cdot V \quad (13)$$

On a donc la relation finale ci-dessous (Bouyarmane et al., 2015) :

(14)

$$Q_{int} = \frac{(P_0 - P_r) \cdot V}{m_{arg}}$$

$$\%CFX_{int} = \frac{P_{int}}{P_0} \times 100 \quad (15)$$

Avec,

Q_{int} : la quantité de CFX intercalée par masse d'argile (mg/g) ;

P_0 : la concentration initiale de CFX (mg/L)

P_{int} : la concentration de CFX intercalée (mg/L)

P_r : la concentration résiduelle de CFX (mg/L)

$\%CFX_{int}$: le pourcentage de CFX intercalée

V : le volume de la solution (L)

m_{int} : la masse de CFX intercalée (mg)

m_{arg} : la masse d'argile (g)

II.2.2.4 Cinétique d'adsorption

a) Influence du temps d'agitation

L'effet du temps d'agitation sur la quantité de CFX intercalée est évalué en introduisant 100 mg de BN, BNNa ou BNNa-F dans 50 mL de CFX 600 mg/L, sous une agitation de 500 rotations par minute (rpm), avec des temps d'agitation situés entre 5 et 240 min. À chaque temps prédéterminé, un volume de solution pré-calculé est recueilli, filtré à l'aide de filtres PTFE (polytétrafluoroéthylène) de 0,2 μ m, puis dilué pour la détermination de la quantité de CFX à l'équilibre (résiduelle) par spectrophotométrie UV-visible à $\lambda_{max} = 277$ nm

b) Influence de la masse initiale d'argile

L'influence de la masse initiale d'argile sur l'intercalation de la CFX a été évaluée en introduisant dans 50 mL de CFX 600 mg/L, des masses de BN, BNNa, BNNa-F allant de 0,05 g à 1 g, sous une agitation de 500 rpm, pendant un temps d'agitation de 60 min (voir Influence du temps d'agitation) à température ambiante. Les quantités de CFX à l'équilibre sont mesurées par UV-visible à $\lambda_{max}=277$ nm.

c) Influence de la concentration initiale de CFX

Une quantité de 100 mg de BN, de BNNa ou de BNNa-F est introduite dans 50 ml de CFX, concentrations comprises entre 200 et 1200 mg.L⁻¹. Le mélange est agité à 500 rpm, à la

température ambiante pendant un temps d'agitation prédéterminé ; les échantillons sont filtrés à l'aide de filtres PTFE de 0,2 µm. La quantité maximale de CFX intercalée par l'argile est déterminée en mesurant la quantité résiduelle de CFX à l'aide de la spectrophotométrie UV-visible à $\lambda_{\max} = 277 \text{ nm}$.

L'intercalation étant un phénomène de surface, on l'assimilera pour la suite à une adsorption.

II.2.2.5 Modélisation de l'adsorption (intercalation)

Dans le processus d'adsorption (intercalation), il existe une relation qui lie la quantité d'adsorbat fixé à la concentration à l'équilibre (concentration résiduelle). En général, pour un équilibre donné, à un temps d'équilibre connu, on a l'équation (Emna, 2011) :

$$Q_t = f(C_e) \quad (16)$$

Où,

Q_t est la quantité de CFX intercalée à un temps t (mg/g) et C_e , la concentration de CFX à l'équilibre (mg/L).

On parle donc d'isotherme et il existe plusieurs modèles d'isotherme mais nous n'utiliserons dans le cadre de ce travail que les modèles de Freundlich et Langmuir du fait qu'ils sont les plus utilisés.

a) Modèle de Freundlich

C'est un modèle employé dans la représentation pratique de l'équilibre d'adsorption entre l'adsorbât et la surface de l'adsorbant. Il se présente sous la forme (Emna, 2011) :

$$Q_e = KC_e^{1/n} \quad (17)$$

Où,

Q_e est la quantité de CFX fixée à l'équilibre (mol/g), C_e est la concentration de CFX à l'équilibre (mol/L), K est la constante de Freundlich liée essentiellement à la capacité maximale d'adsorption (intercalation) (L/mol) et $1/n$ est un paramètre indiquant l'affinité de l'adsorption pour la surface.

La linéarisation de la relation ci-dessus citée conduit à l'équation suivante :

$$\log Q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K \quad (18)$$

Le tracé de la droite $\log Q_e = f(\log C_e)$ permet de déterminer les constantes $1/n$ (pente) et K (ordonnée à l'origine). L'extrapolation de cette équation pour $C = C_0$, à condition que $C_0 =$ constante (concentration initiale en CFX), donne la capacité maximale d'adsorption (intercalation) (Q_m) dans le domaine de concentration étudié.

b) Modèle de Langmuir

Pour ce modèle qui est simple et le plus utilisé, on a la relation:

$$Q_e = Q_m \frac{bC_e}{1+bC_e} \quad (19)$$

Où :

Q_e est la quantité de CFX à l'équilibre (mol/g) ; Q_m est la quantité maximale de CFX intercalée (mol/g) ; C_e est la concentration de CFX à l'équilibre (mol/L) ; b est le rapport des constantes de vitesses d'adsorption et de désorption (L/mol).

La linéarisation de la relation citée plus haut donne :

$$\frac{1}{Q_e} = \frac{1}{bQ_m} \frac{1}{C_e} + \frac{1}{Q_m} \quad (20)$$

Le tracé de la droite $1/Q_e = f(1/C_e)$ nous permet de déterminer les constantes b et Q_m .

II.2.3 Caractérisation des matériaux

II.2.3.1 Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie UV permet de mesurer directement les absorbances d'une solution et d'en connaître la longueur d'onde maximale d'absorption. En effet, selon Beer-Lambert, l'absorbance A est liée à la concentration C de la solution par l'équation :

$$A = \epsilon l C \quad (21)$$

Où,

A est l'absorbance ;

ϵ , le coefficient d'extinction molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) ;

l , la distance parcourue par le rayonnement dans la cuve contenant la solution absorbante (cm);

C, la concentration de la substance absorbante (mol.L^{-1}).

Il est possible de déterminer la courbe d'étalonnage de la ciprofloxacine dans le milieu d'analyse choisi ; de la courbe d'étalonnage, peuvent être déduites les concentrations de ciprofloxacine résiduelles. Ainsi, on peut obtenir par différence avec les concentrations initiales, les concentrations de ciprofloxacine fixée dans les composites argile-ciprofloxacine et les concentrations de ciprofloxacine libérée des composites dans des milieux de dissolution différents. Les analyses ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre Shimadzu UV-1800 connecté à un ordinateur sur lequel nous pouvons directement lire les valeurs d'absorbance à la longueur d'onde maximale. Les solutions à analyser sont introduites dans des cuves en quartz de 1 cm et les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par balayage automatique entre 200 et 800 nm. Au besoin, des dissolutions sont effectuées sur les solutions à analyser avant passage au spectrophotomètre UV-Visible et les mesures ont été répliquées trois fois sur un même échantillon.

Toutes les mesures UV-visible ont été réalisées au groupe « Ingénierie des Systèmes Polymères » de l'Université de Lille.

II.2.3.2 Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) (HPLC en anglais)

La chromatographie Liquide Haute Performance, est une méthode d'analyse séparative. Elle a été réalisée au groupe « Advanced Drug Delivery Systems » de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille afin de déterminer les quantités de ciprofloxacine libérée.

II.2.3.3 Surface spécifique (BET)

La surface spécifique ou aire massique représente la surface par unité de masse du produit accessible aux atomes et aux molécules. Il s'agit donc de considérer toute la surface de chaque particule, porosité ouverte comprise. La surface spécifique régit les propriétés d'échange et permet l'étude des phénomènes d'adsorption des argiles. La détermination expérimentale de la surface spécifique se base sur le principe d'adsorption de gaz à basse température. Les travaux de Brunauer, Emmett et Teller (BET), permettent de déterminer de manière expérimentale la surface spécifique d'où le nom de surface spécifique BET. La surface spécifique, calculée par la méthode BET, ne mesure que la surface accessible par des molécules.

Les surfaces spécifiques des échantillons ont été déterminées à partir d'isothermes d'adsorption et de désorption d'azote à 77 K, obtenus à l'aide d'un dispositif Micrometrics TriStar II 3020 V1. L'analyse BET a été réalisée à l'Ecole Centrale de Lille.

II.2.3.4 Microscopie électronique à balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage (MEB) permet d'observer la morphologie des particules des matériaux. Le principe de cette technique est basé sur l'interaction forte entre les électrons secondaires émis et rétrodiffusés qui permettent de reconstituer l'image de l'objet. La MEB a été effectuée à l'aide d'un microscope électronique Hitachi S4700 avec une tension d'accumulation V_{acc} de 5 KV et une intensité I_e de 10 μ A. Elle a été réalisée dans les laboratoires du groupe « Ingénierie des Systèmes Polymères » de l'Université de Lille. Les échantillons à analyser de granulométrie $\leq 40 \mu\text{m}$ ont été métallisés par un double dépôt (chrome et carbone) de 100 Å d'épaisseur.

II.2.3.5 Diffractométrie des rayons-X (DRX) sur poudres

Elle permet de déterminer les différentes phases minéralogiques présentes dans les matériaux et les distances basales correspondantes. Le rayonnement électromagnétique émis, d'une longueur d'onde de $0,001 \text{ nm} < \lambda < 10 \text{ nm}$ (rayons-X) pénètre le cristal : une partie de l'énergie est absorbée et l'autre partie excite les atomes de la structure. Lorsque les atomes sont disposés en plans ordonnés, les rayons-X dispersés ne sont en phase que dans des directions spécifiques imposées par la symétrie et l'équidistance entre les plans d'atomes.

Les rayons-X qui sont en phase interfèrent de façon constructive et émergent de l'échantillon sous forme de faisceau intense tandis que les rayons déphasés ont des interférences destructives et une énergie minimale à l'émergence. Cette combinaison systématique des interférences constructives et destructives est due à la périodicité de l'arrangement des atomes. La détection des faisceaux résultant des interférences constructives permet d'accéder à l'orientation et à l'équidistance entre les plans d'atomes. La loi de Bragg ci-dessous permet de calculer les équidistances caractéristiques du réseau cristallin de l'échantillon analysé à partir de l'angle de diffraction :

$$n\lambda = 2d\sin\theta_{(hkl)} \quad (22)$$

Avec,

n : nombre entier correspondant à l'ordre de la diffraction ;

λ : longueur d'onde du rayonnement utilisé (nm) ;

d : distance réticulaire (Å) ;

θ : angle de diffraction ($^\circ$)

La DRX sur poudres a été réalisée à l'aide d'un diffractomètre Brucker, dans les conditions suivantes : Radiation $\text{CuK}\alpha$ ($1,54 \text{ Å}$), tension (40 KV) et intensité (40 mA), angle de balayage de 3 à 70° par pas de $0,02^\circ$ d'une durée de 1s. Elle a été effectuée à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille (ENSCL).

II.2.3.6 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

La spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier est une méthode d'analyse simple à mettre en œuvre et non destructrice. Son principe est basé sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Lorsque la longueur d'onde apportée par le faisceau infrarouge est dans le domaine de l'énergie de vibration d'une molécule, cette dernière absorbe le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchi ou transmise.

Les analyses d'IRTF peuvent être effectuées dans l'infrarouge moyen qui correspond à des longueurs d'onde comprises entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} . L'IRTF a permis d'identifier les différents groupements fonctionnels présents dans les matériaux utilisés ou élaborés. Elle a été effectuée à l'aide d'un spectromètre IRTF PerkinElmer en moyen infrarouge dans un domaine de longueurs d'onde comprises entre 4000 cm^{-1} et 600 cm^{-1} , en réflectance totale atténuée (ATR) de diamant, avec une réflexion de 45° et sous cristal de ZnSe. L'IRTF a été réalisé au groupe « Ingénierie des Systèmes Polymères » de l'Université de Lille.

II.2.3.7 Analyse thermique gravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique (ATG) ou thermogravimétrie (TG) mesure, en continue, la variation de masse d'un échantillon lors d'un chauffage dans une atmosphère contrôlée. L'échantillon est placé dans une nacelle en alumine et suspendue au fléau d'une balance ; l'équilibre de la balance est assuré par un système de compensation électromagnétique. La variation de la masse, donnée par le système de rééquilibrage, est enregistrée en fonction de la montée en température. L'ATG a été réalisée sous atmosphère d'azote (25 mL/min) entre 20°C et 800°C , à l'aide d'un thermogravimètre Q5000 à une vitesse de chauffe de 5°C/min . Une

méthode de calcul de la quantité de CFX par ATG a été adoptée en vue de vérifier la corrélation entre les quantités de CFX déterminées par UV-visible et par ATG (Annexe 1). Les mesures thermogravimétriques ont été effectuées au groupe « Ingénierie des Systèmes Polymères » de l'Université de Lille.

II.2.4 Evaluation de la libération *in vitro* de la ciprofloxacine

II.2.4.1 Préparation des milieux de dissolution

La libération *in vitro* de CFX a été examinée dans différents milieux de dissolution proches des milieux de dissolution physiologiques humains que sont le suc intestinal (pH=7,4) et le suc gastrique (pH=1,2).

a) Milieu de dissolution : suc intestinal ou tampon salin phosphate, pH 7,4 (PBS)

Pour la préparation de la solution de PBS, une pastille de PBS commerciale est introduite dans 200 mL d'eau déionisée.

b) Milieu de dissolution : suc gastrique ou suc gastrique artificiel pH 1,16 (SGA)

Pour préparer ce milieu de dissolution, 18 g de NaCl ont été ajoutés à 2000 mL de HCl 1M, pH 1,16 (Sandhya et al., 2012).

c) Milieu de dissolution : suc intestinal modifié ou tampon phosphate modifié

L'effet du sel NaCl sur la libération *in vitro* de la ciprofloxacine a été évalué en milieu tampon phosphate en ajoutant une quantité m (g) de NaCl dans un volume V de tampon phosphate salin, pH 7,4.

Tampon phosphate modifié PBS+NaCl, 0,2M (PBS-1)

Pour préparer 1000 mL de PBS-1, 11,69 g de NaCl ont été introduits dans 1000 mL de PBS ; la concentration molaire de NaCl est de 0,2 M.

Tampon phosphate modifié PBS+NaCl, 0,5M (PBS-2)

Pour préparer 1000 mL de PBS-2, 30 g de NaCl ont été introduits dans 1000 mL de PBS ; la concentration molaire de NaCl est de 0,5 M.

II.2.4.2 Étalonnage de la ciprofloxacine chlorhydrate (CFX.Cl) dans les différents milieux de libération : étude du spectre d'absorption

Pour l'étalonnage, trois solutions de ciprofloxacine chlorhydrate (CFX.Cl) de concentrations $C_0=20$ mg/L ont été préparées. Par dilution, des solutions de concentrations allant de 2 à 18 mg/L ont été obtenues et analysées par UV-visible. L'évolution de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde donne une courbe qui permet de lire la longueur d'onde maximale. C'est à cette longueur d'onde maximale que seront lues toutes les valeurs d'absorbance à venir.

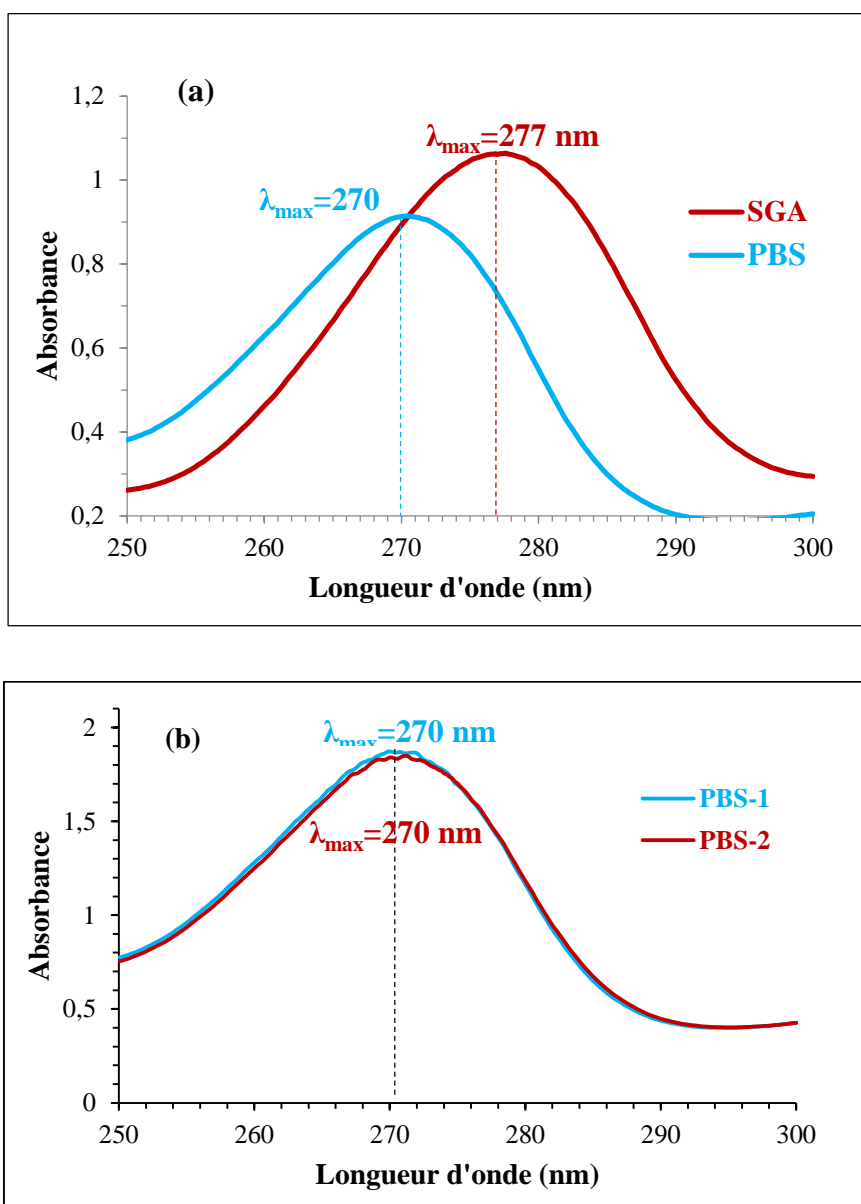


Figure 21: Spectres d'absorption de CFX.Cl dans (a) SGA et PBS ; (b) PBS-1 et PBS-2

La mesure des absorbances des solutions de CFX obtenues par dilution permettra de ressortir la droite d'étalonnage de CFX.Cl dans tous les milieux. La relation Beer-Lambert, qui lie la longueur d'onde maximale, la concentration et l'absorbance permet de ressortir la droite d'étalonnage de CFX.Cl dans tous les milieux de libération ; cette dernière est utilisée pour déterminer la concentration de CFX libérée.

II.2.4.3 Libération *in vitro* de la ciprofloxacine

a) Évaluation de la libération *in vitro* de CFX par UV-visible

La libération *in vitro* de la CFX a été étudiée en mode batch. Pour être dans des conditions optimales, 10 mg ou 20 mg de composites sont introduits dans 100 mL de milieu de dissolution, avec une vitesse de rotation de 100 rotations par minute dans un thermo-agitateur de marque Gerahdt thermomètre à 37 °C à des temps réguliers prédéfinis, 5 mL de solution sont retirés et remplacés par un volume équivalent (5 mL) de milieu de dissolution vierge. La concentration de CFX libérée est mesurée par UV-visible à λ_{\max} et l'opération est répétée trois fois.

b) Évaluation de la libération *in vitro* de CFX par HPLC (pour analyses microbiologiques)

En prélude à l'analyse bactériologique, une évaluation de la libération *in vitro* a été effectuée en milieu PBS (pH 7,4). Les matériaux bruts et les composites ont été stérilisés sous rayonnement UV pendant 15 min. Une masse de 5 mg de chaque échantillon a été introduite dans 10 mL de PBS sous une agitation de 80 tours/min à 37 °C. Après chaque temps de libération (1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h), toute la solution est à chaque fois prélevée à l'aide d'une seringue à aiguille de filtre Beckton Dickinson. La solution prélevée est entièrement remplacée par 10 mL de solution vierge de PBS. La quantité de CFX libérée a été mesurée par HPLC à $\lambda_{\max}=270$ nm et l'opération a été répétée 6 fois pour chaque échantillon. L'HPLC a été réalisée au groupe « Advanced Drug Delivery Systems » de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

c) Calcul de la quantité de CFX libérée (par gramme de composite)

Par la relation de Beer-Lambert qui lie l'absorbance à la concentration d'une solution ($A=\epsilon lC$), on peut déterminer la concentration $P_{lib}=C$ de CFX libérée par l'équation :

$$P_{lib} = \frac{A}{\alpha} \beta \quad (23)$$

La quantité Q_{lib} de CFX libérée par gramme de composite est :

$$Q_{lib} = \frac{m_{lib}}{m_{cp}} \quad (24)$$

Or
$$m_{lib} = P_{lib} \times V \quad (25)$$

$$Q_{lib} = \frac{P_{lib} \times V}{m_{cp}} \quad (26)$$

Ainsi, la quantité de CFX libérée en % est :

$$Q_{lib}(\%) = \frac{Q_{lib}}{Q_{ads}} \times 100 \quad (27)$$

Avec,

Q_{lib} , la quantité de CFX libérée par gramme de composite (mg/g) ;

Q_{ads} , la quantité de CFX présente (adsorbée) sur le composite (mg/g) ;

P_{lib} , la concentration de CFX libérée (mg/L) ;

A , l'absorbance à la longueur d'onde du maximum d'absorption ;

β , le coefficient de dilution appliqué lors des dilutions ;

α , le coefficient directeur de la droite d'étalonnage (c'est la constante $\epsilon.l$)

V , le volume du milieu de dissolution (L) ;

m_{cp} : la masse du composite duquel CFX est libérée CFX (g)

II.3 Etudes microbiologiques : activité antibactérienne de la ciprofloxacine intercalée

Le but recherché par ces essais microbiologiques est de savoir si la CFX intercalée possède une activité antibactérienne sur les souches de bactéries.

II.3.1 Préparation des échantillons

Les boîtes de Pétri de diamètre 9 mm, contenant 18 mL de Muller Hinton Agar sont ensemencées avec 0,1 mL de suspension bactérienne à 10^4 cfu/mL (*E. coli* K12 ou *S. aureus* CIP224). Des carottes de 6 mm de diamètre sont fabriquées dans la gélose pour obtenir des puits permettant le dépôt de 50 μ L de solution à tester. La solution à tester équivaut un volume de PBS contenant de la CFX libérée après un temps de libération donné. Chaque solution représentera ainsi un échantillon qui sera analysé.

II.3.2 Essais microbiologiques

Les boîtes de Pétri sont incubées à 37 °C pendant 24 heures. Après 24 h d'incubation, les bactéries ensemencées produisent un tapis bactérien homogène, et les solutions fournissent une zone d'inhibition avec un diamètre lié à la quantité d'ingrédient actif contenue dans la solution testée. Chaque essai a été effectué trois fois et le diamètre d'inhibition est mesuré en utilisant une règle graduée appropriée.

Les analyses microbiologiques ont été effectuées au laboratoire de biologie clinique de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

- ❖ **Composites argile-ciprofloxacine (A-CFX)**
- ❖ **Caractéristiques des matériaux argileux et des composites (A-CFX) élaborés**
- ❖ **Evaluation de la libération *in vitro* de la CFX**
- ❖ **Evaluation de l'activité antibactérienne de la CFX**

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Composites argile-ciprofloxacine (A-CFX)

III.1.1 pH du milieu de synthèse

Les mesures du pH des milieux réactionnels ont été effectuées et les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV: Valeurs de pH

	BN	BNNa	BNNa-F	CFX	Milieux de synthèse
Eau	5,15	6,97	6,87	-	-
HCl, 10⁻²M	2,60	2,70	2,75	2,64	2-3

Le pH du milieu de synthèse évalué au repos est entre 2-3 ; ce pH reste le même après 24 h de contact ; on est donc rassuré que la ciprofloxacine va demeurer sous sa forme cationique CFX⁺ (cf.fig.20).

III.1.2 Étalonnage de la CFX dans HCl, 10⁻² M

Le spectre d'absorption de CFX dans le HCl, 10⁻²M a montré que l'absorbance est maximale à $\lambda_{\max}=277$ nm (figure 21). La mesure des absorbances, à $\lambda_{\max}=277$ nm, de dix solutions de CFX (concentrations allant de 4 à 13 mg/L) a permis de ressortir la droite d'étalonnage de la CFX dans HCl, 10⁻²M (Figure 22) ; l'équation obtenue a servi à calculer les quantités de CFX intercalées.

L'élaboration des composites argile-CFX est réalisée en mode batch en introduisant une masse d'argile dans un volume de CFX de concentration donnée ; la suspension est soumise à température ambiante à une agitation à vitesse 500 rpm pendant un temps requis.

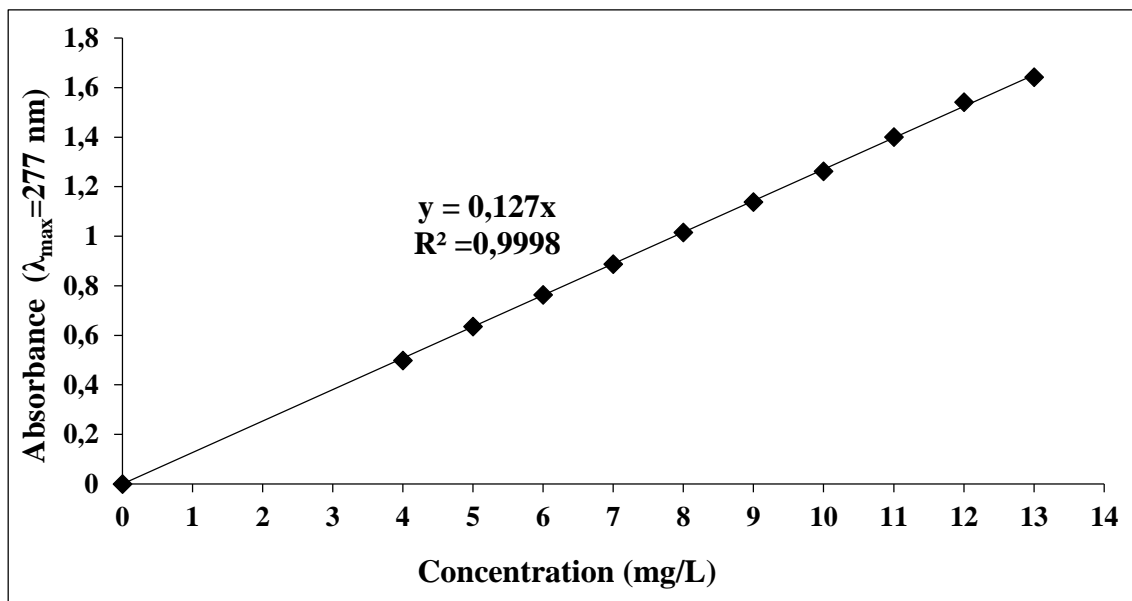


Figure 22: Droite d'étalonnage de CFX dans HCl, 10^{-2} M ($\lambda_{\max}=277$ nm)

III.1.3 Influence du temps de contact

Les résultats de la figure 23 montrent que sous une vitesse d'agitation de 500 rpm, l'intercalation de la CFX dans l'argile se fait rapidement pendant les 20 premières minutes avec un équilibre atteint au bout de 30 minutes.

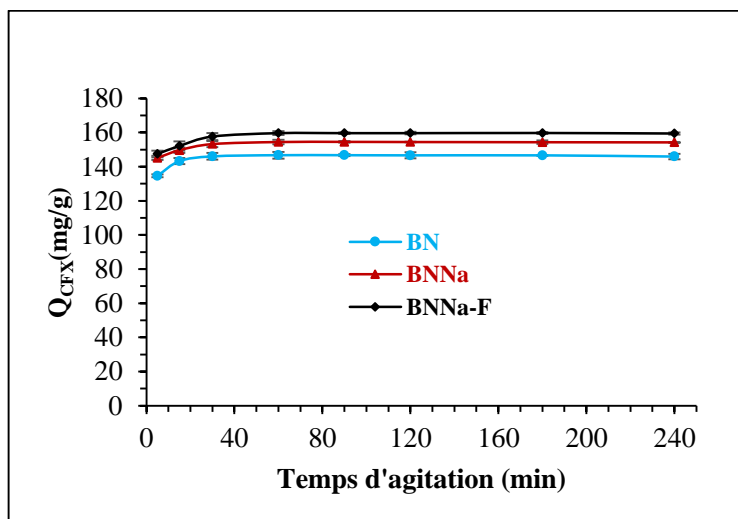


Figure 23: Influence du temps de contact sur la quantité de CFX intercalée

L'équilibre est rapidement atteint en raison de la nature smectitique des argiles qui favorise l'échange ionique entre les ions CFX^+ et les cations interfoliaires (Carretero et Pozo,

2009). Aux différents temps d'agitation, les quantités de CFX intercalée dans BN sont inférieures aux quantités de CFX intercalée dans BNNa et BNNa-F. Il faut rappeler que BNNa et BNNa-F ont été obtenus par saturation au NaCl de BN et donc manifeste une grande présence de l'ion Na^+ . Cet ion qui possède un petit rayon ionique est facilement hydratable et donc facilement échangeable. Cette facilité à être échangé par d'autres ions pourrait expliquer que la quantité de CFX intercalée soit supérieure dans les argiles saturées au NaCl. Pour la suite, un temps de contact de 60 min est retenu comme temps optimal pour une intercalation maximale de la CFX dans l'argile.

III.1.4 Influence de la masse initiale d'argile

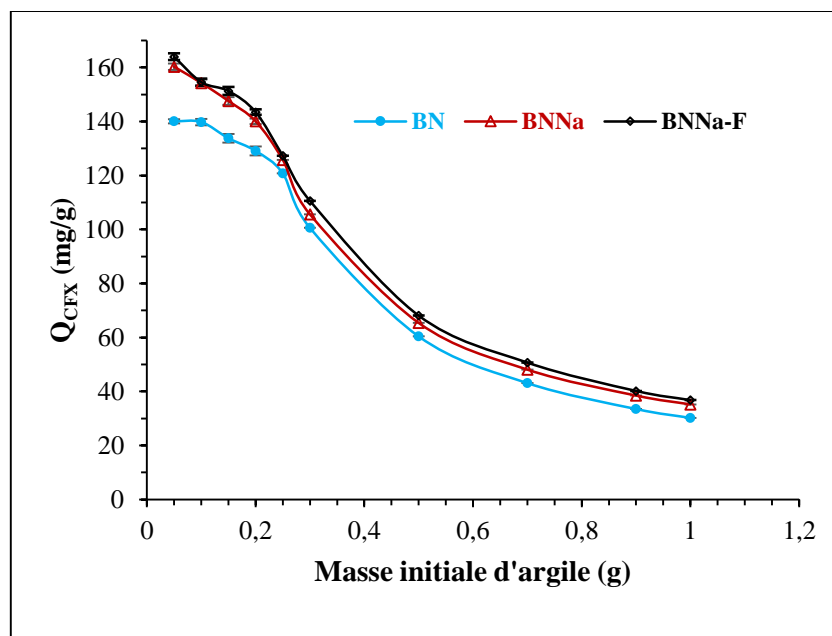


Figure 24: Influence de la masse initiale d'argile (BN, BNNa, BNNa-F) sur la quantité de CFX intercalée

On remarque sur la figure ci-dessus que, pour une concentration de 600 mg/L de CFX^+ , un temps d'agitation de 60 min et sous une vitesse d'agitation de 500 rpm, une augmentation de la masse initiale d'argile de 0,05 g à 1 g entraîne une diminution de la quantité de CFX intercalée. Comme l'indique Emna (2011), ceci peut s'expliquer par le fait que l'augmentation de la masse d'argile conduit à l'augmentation des sites pouvant être occupés par la CFX ; étant donné que la concentration initiale de CFX est restée constante, celle de CFX intercalée par gramme doit conséquemment diminuer.

III.1.5 Influence de la concentration initiale de CFX

Sur la figure 25, on observe que, sous une vitesse d'agitation de 500 rpm pendant 1h, la quantité de CFX intercalée croît avec l'augmentation de la concentration initiale de CFX. Le plateau observé à partir de 800 mg/L signifie qu'il commence à avoir un équilibre dans l'intercalation de la CFX et que BN, BNNa et BNNa ont certainement atteint leur saturation et ne pourront plus recevoir de CFX.

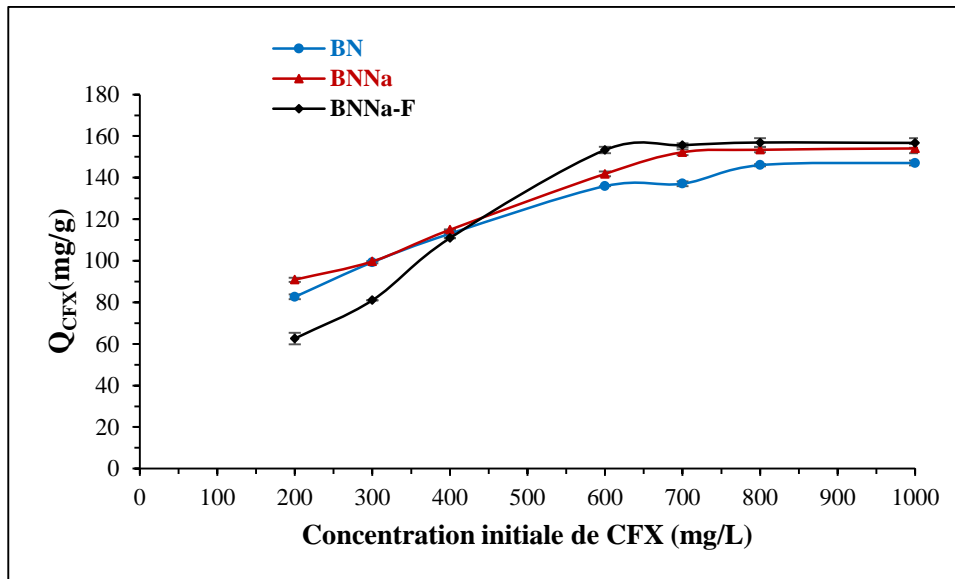


Figure 25: Influence de la concentration initiale de CFX sur la quantité de CFX intercalée

Les valeurs de CFX intercalées dans BNNa et BNNa-F sont assez proches et légèrement supérieures à celle dans BN, en particulier pour les concentrations initiales de CFX comprises entre 600 et 1000 mg/L. A partir de 800 mg/L de CFX, la quantité de CFX intercalée reste constante, traduisant une saturation des espaces interfoliaires des minéraux argileux.

III.1.6 Isothermes d'adsorption

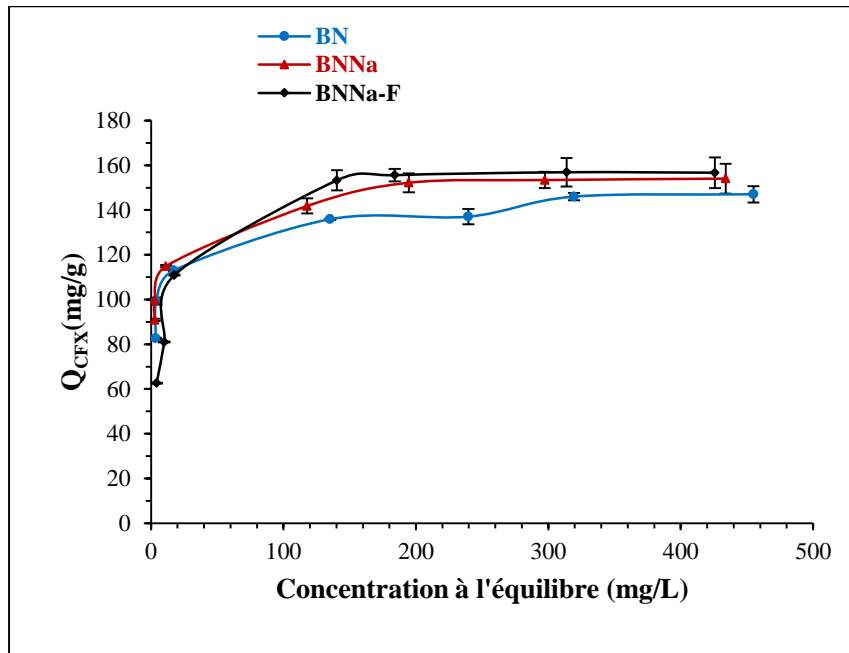


Figure 26: Isothermes d'adsorption de CFX

Les isothermes d'adsorption (intercalation) de BN, BNNa et BNNa-F ont la forme des courbes concaves. L'essai de modélisation de ces isothermes par les modèles de Freundlich et Langmuir permettrait d'en ressortir quelques informations importantes.

III.1.6.1 Modèle de Freundlich

L'équation de Freundlich $Q_e = KC_e^{1/n}$ permet de déterminer les valeurs K et $1/n$.

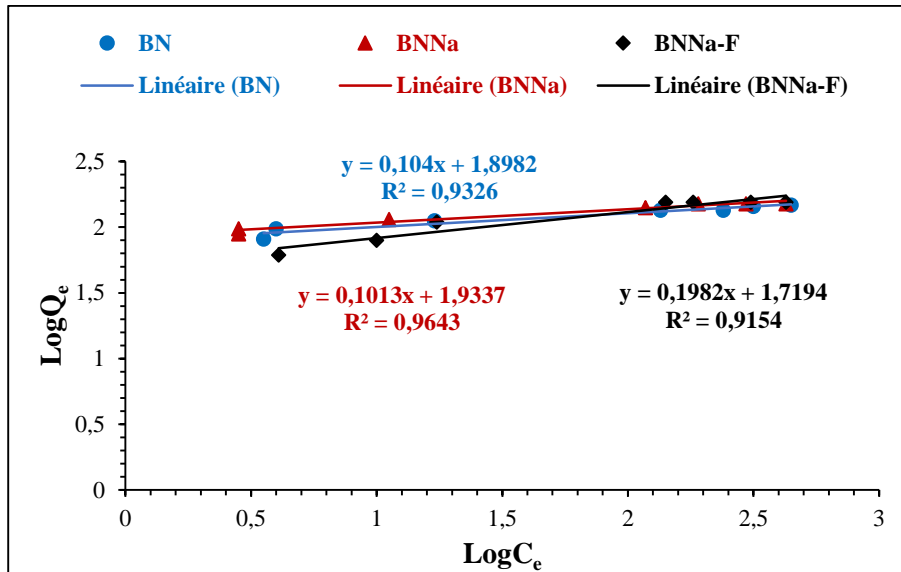


Figure 27: Modèle de Freundlich

III.1.6.2 Modèle de Langmuir

Le modèle de Langmuir a été également utilisé pour analyser les isothermes. Il permet de déterminer la quantité maximale de CFX intercalée par gramme d'argile.

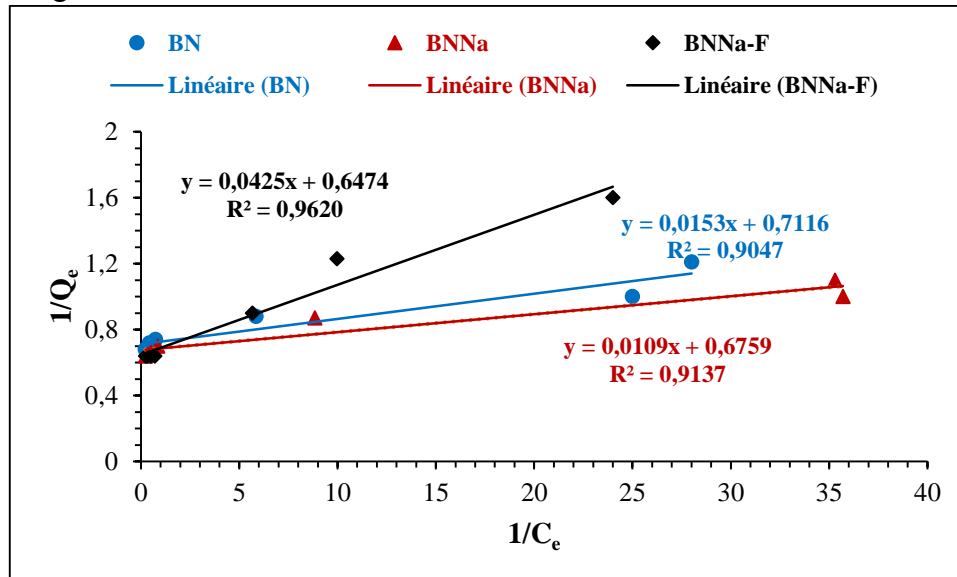


Figure 28: Modèle de Langmuir

Le tableau ci-dessous récapitule les valeurs des constantes des isothermes de Freundlich et Langmuir.

Tableau V: Valeurs des constantes des isothermes de Freundlich et Langmuir

	Freundlich			Langmuir		
	K (L/kg)	1/n	R ²	Q _m (mg/g)	B (L/mg)	R ²
BN	79,10	0,104	0,9326	146,0	46,51	0,9047
BNNa	85,84	0,101	0,9643	153,4	61,99	0,9137
BNNa-F	87,30	0,198	0,9154	156,9	62,15	0,9620

La valeur de 1/n inférieure à 1 pour BN, BNNa, et BNNa-F montre que l'intercalation de la CFX sur ces derniers est favorable. Avec un coefficient de corrélation $0,9 \leq R^2 \leq 1$, les modèles de Freundlich et de Langmuir peuvent être utilisés pour étudier l'intercalation de la CFX. Ces équations sont valides quand les concentrations sont exprimées en mol/L, mais nous avons ramené les résultats en mg/g afin d'apprécier la masse de CFX fixée. D'après l'isotherme de Langmuir, les quantités maximales Q_m de la CFX intercalée sont de 146,0 mg/g, 153,4 mg/g et 156,9 mg/g respectivement pour BN, BNNa et BNNa-F.

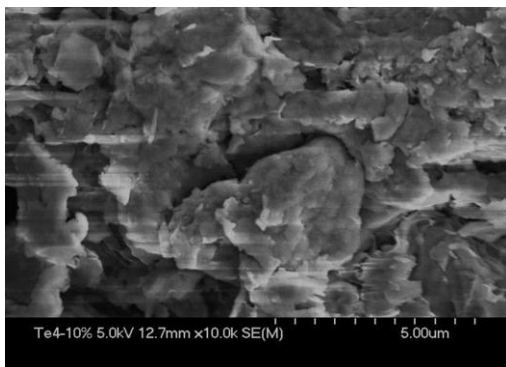
À l'équilibre, la valeur de CFX intercalée pour BN, BNNa et BNNa-F est supérieure à celle (123 mg/g) obtenue par Hamilton et al. (2014). Bien qu'ayant une capacité d'échange cationique de 119 méq/100 g, la smectite (MMK10) utilisée par ces derniers intercale moins la CFX que la smectite de Bana dont la capacité d'échange cationique est de 56 méq/100g. Cependant, rappelons que pour favoriser l'échange d'ions entre les ions interfoliaires de la smectite et la CFX, il faudrait se situer dans une zone de pH < 6 où la CFX est sous sa forme cationique ; Hamilton et al. (2014) ont travaillé à pH = 7,4, pH auquel la CFX est neutre. Ceci aurait certainement limité l'intercalation de la CFX dans leur minéral argileux (MMK10).

Les valeurs à l'équilibre, 146,0 mg/g, 153,4 mg/g et 156,9 mg/g correspondant à des pourcentages à l'équilibre de 56,2%, 59,1% et 61,5% respectivement attribués à la CFX intercalée dans BN, BNNa, BNNa-F, sont supérieurs aux 35,5% de CFX intercalée obtenus par Kevadiya et al. (2014). Cette différence à l'avantage de la smectite de Bana montre que cette dernière a une meilleure capacité d'intercalation que la montmorillonite-Na⁺ (produit commercial fourni par «southern clay products incorporation, USA») utilisée par Kevadiya et al. (2014).

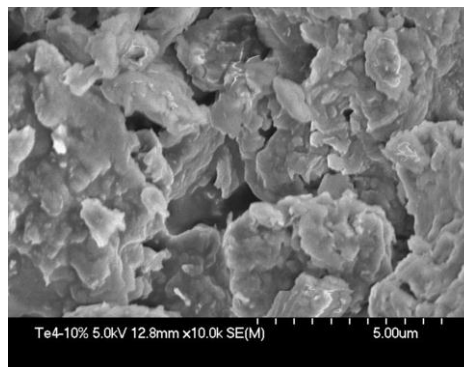
Les composites à caractériser sont lavés à l'eau déionisée, centrifugés puis sont séchés à l'étuve à 105 °C pendant 30 min.

III.2 Propriétés des argiles brutes et des composites A-CFX

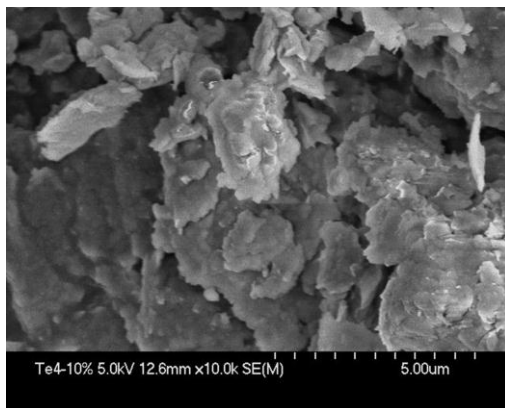
III.2.1 Morphologie de surface



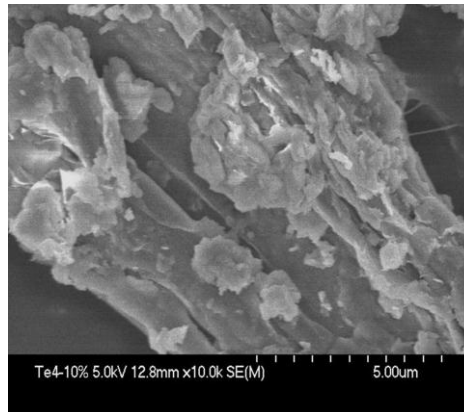
BN



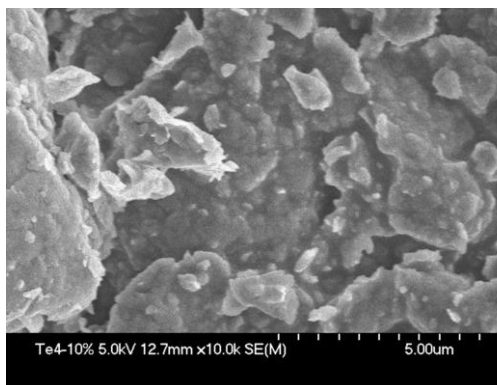
BN-CFX



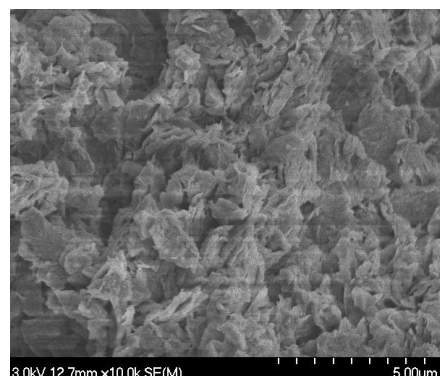
BNNa



BNNa-CFX



BNNa-F



BNNa-F-CFX

Figure 29: Morphologies de surface des argiles brutes et des composites

Sur les images ci-dessus, on voit que BN, BNNa et BNNa-F ont une structure feuilletée qui confirme leur caractère phylliteux comme le décrit Maché (2013). Les composites ont gardé la même structure feuilletée que les matériaux de départ. Ce résultat qui corrobore celui obtenu

par Monika et Manprett (2014) indique que l'intercalation de la CFX ne modifie pas la structure des matériaux argileux.

III.2.2 Minéralogie des Rayons-X

La figure 30 montre les diffractogrammes des Rayons-X des argiles et les valeurs d_{001} sont réunies dans le tableau VI ci-dessous :

Tableau VI: Minéraux détectés par DRX

Minéraux	Réflexion (Å)
Montmorillonite	14,10 BN
	12,33 BNNa
	12,41 BNNa-F
Kaolinite	7,20
Mica	4,47
Quartz	3,34
Anatase	3,51
Orthoclase	3,78

Les réflexions basales d_{001} à 14,10 Å, 12,33 Å et 12,41 Å sont attribuées à la montmorillonite respectivement dans les matériaux BN, BNNa, BNNa-F (Thiry et al., 2013). La différence entre les réflexions basales à 14,10 Å de BN avec celles à 12,33 Å ou 12,41 Å de BNNa et de BNNa-F serait du fait du conditionnement et du séchage variables de chacun d'eux mais des essais plus spécifiques permettraient d'affirmer cela. Les minéraux associés présents dans ces trois matériaux sont la kaolinite (7,20 Å), le mica (4,47 Å), le quartz (3,34 Å), l'anatase (3,51 Å) et l'orthoclase (3,78 Å) (Maché, 2013 ; Youboué et al., 2014). Selon les diffractogrammes des Rayons-X, les matériaux BN, BNNa et BNNa-F sont des argiles de type smectite à base de montmorillonite.

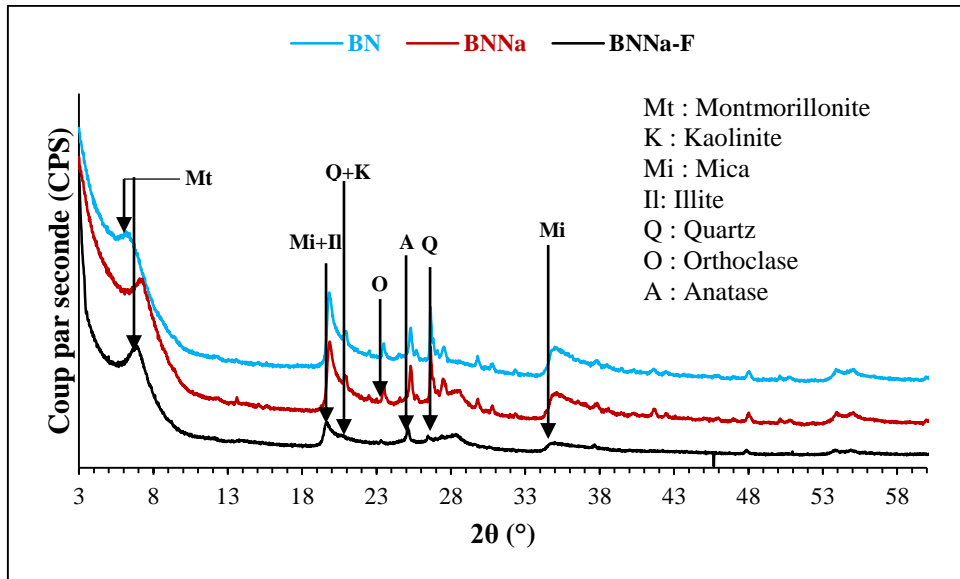


Figure 30: Diffractogrammes des Rayons-X des matériaux bruts

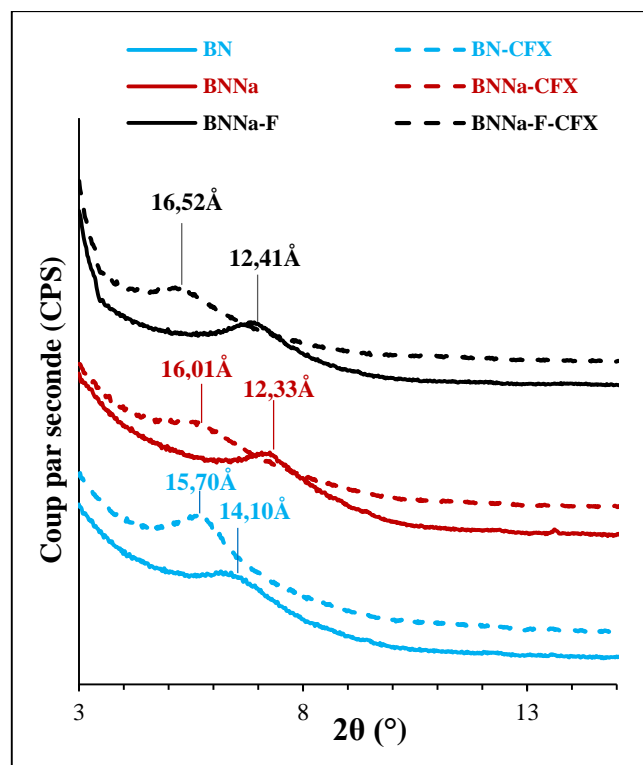


Figure 31: Distances basales d_{001} , avant et après intercalation de la CFX

La figure 31 présente l'augmentation de la distance basale de BN, BNNa et BNNa-F après intercalation de la CFX ; les valeurs des distances basales des matériaux bruts et des composites sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Tableau VII: Distances basales d_{001} (Å) des matériaux bruts et des composites

BN	BN-CFX	BNNa	BNNa-CFX	BNNa-F	BNNa-F-CFX
14,10	15,71	12,33	16,01	12,41	16,52

Comme observé sur la figure 31 et dans le tableau VII, la distance basale de BN monte à 15,71 Å dans BN-CFX, celle de BNNa passe à 16,01 Å dans BNNa-CFX et celle de BNNa-F monte à 16,52 Å dans BNNa-F-CFX. L'augmentation de l'espace interfoliaire matérialisée par une augmentation des distances basales est une évidence de l'intercalation de la CFX dans l'espace interfoliaire de BN, BNNa et BNNa-F (Mahkam et al., 2021 ; Dos Santos et al., 2022). L'augmentation de la distance basale dans les composites est de 1,61 Å, 3,68 Å et 4,11 Å respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX. Dans l'espace interfoliaire de BNNa et BNNa-F sont présents les cations Na^+ acquis de la saturation au NaCl. La présence des ions Na^+ , qui sont des ions aisément hydratés et échangeables, aurait facilité l'échange ionique avec les ions CFX^+ ; ceci pourrait expliquer que la variation de la distance basale après intercalation de la CFX soit plus élevée dans BNNa et BNNa-F que dans BN.

L'espace interfoliaire se calcule en soustrayant l'épaisseur du feuillet de la distance basale d_{001} ; l'épaisseur du feuillet de la montmorillonite est de 9,6 Å (Kevadiya et al., 2010).

Il ressort donc l'équation :

$$\text{Espace interfoliaire (EI) (Å)} = \text{distance basale (}d_{001}\text{) (Å)} - 9,6 \quad (26)$$

Connaissant les distances basales, il devient évident de calculer les valeurs expérimentales de l'espace interfoliaire (EI) de BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX (Tableau XII) ; elles aideront également à déterminer dans quel sens se serait intercalée la CFX.

Tableau VIII: Espace interfoliaire des composites

BN-CFX		BNNa-CFX		BNNa-F-CFX	
d_{001} (Å)	EI (Å)	d_{001} (Å)	EI (Å)	d_{001} (Å)	EI (Å)
15,71	6,11	16,01	6,41	16,52	6,92

La valeur théorique de la longueur longitudinale moléculaire de la CFX est de 8,5 Å tandis que sa longueur latérale moléculaire est de 11,9 Å (Kevadiya et al., 2014).

Les valeurs de l'espace interfoliaire des composites (entre 6 et 7 Å) sont plus proches de la longueur longitudinale de la CFX (8,5 Å) ; on peut supposer que la CFX s'est intercalée

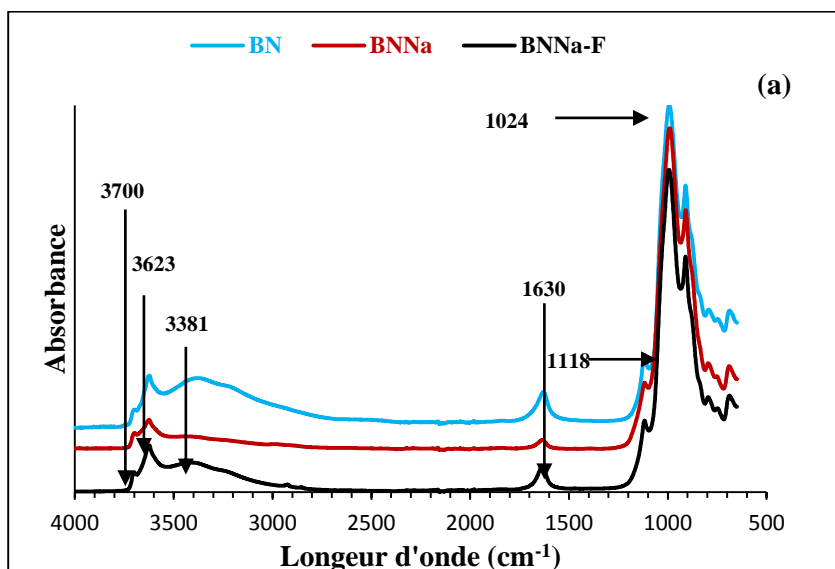
de manière longitudinale et non de manière latérale. Seulement, le fait que la longueur longitudinale théorique de la CFX soit supérieure à l'espace interfoliaire des composites suppose qu'au moment de l'intercalation, la CFX aurait été comprimée par interactions électrostatiques (Kevadiya et al., 2014).

L'intercalation de la CFX dans les matériaux argileux, sera confirmée par les résultats de la spectroscopie infrarouge.

III.2.3 Spectres infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

Les figures 32a, 32b et 32c présentent les spectres infrarouges de BN, BNNa, BNNa-F (32a) et de CFX (32b et 32c).

D'après les spectres des matériaux bruts (Figure 32a), la vibration à 3700 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation de la liaison -OH caractéristique des phyllosilicates (Karym et al., 2015). La vibration à 3623 cm^{-1} est caractéristique de la liaison -OH de la structure interne des minéraux argileux et particulièrement de la kaolinite. La bande à 3381 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation de la liaison -OH de l'eau d'hydratation. La bande à 1630 cm^{-1} est attribuée à l'inclinaison dans le plan des molécules d'eau adsorbée. Les bandes à 1118 cm^{-1} et 1024 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'élongation de la liaison Si-O des phyllosilicates (Miri et al., 2012 ; Dongzi et al., 2015).



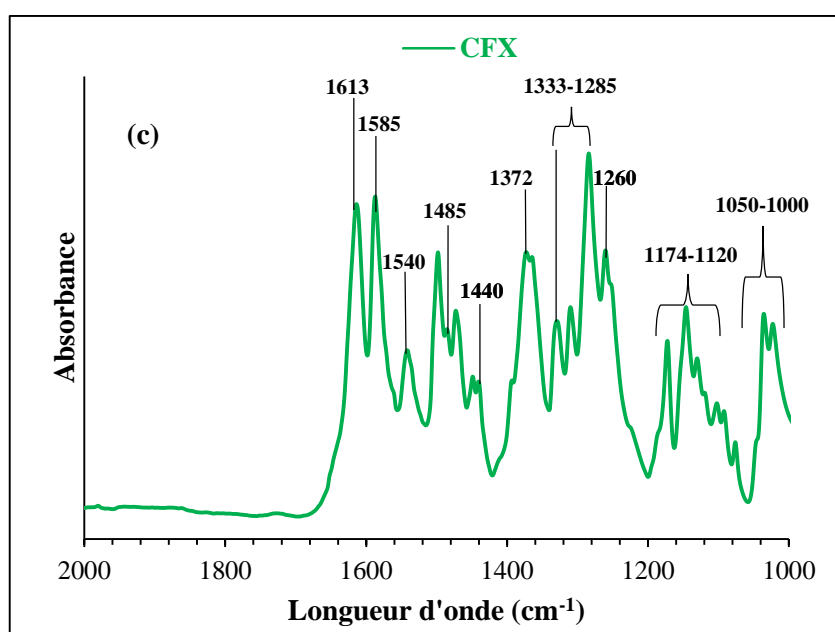
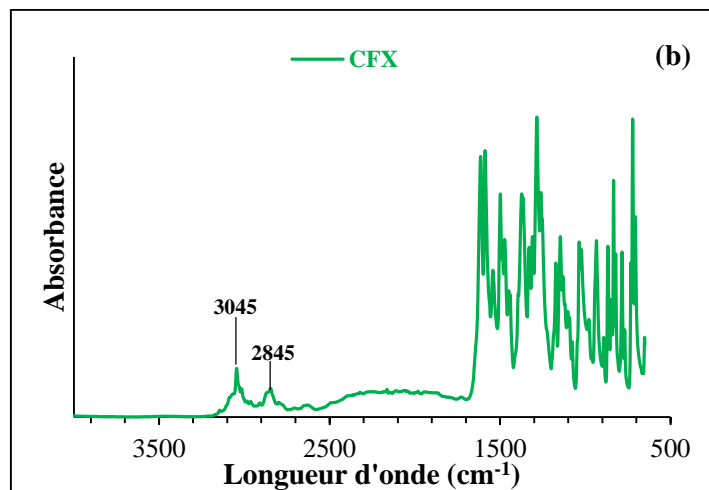


Figure 32: Spectres IR de (a) BN, BNNa, BNNa-F ; (b) CFX entre 4000-500 cm^{-1} ; (c) CFX entre 2000-1000 cm^{-1}

Sur la figure 32b représentant le spectre IR complet de la CFX, on observe une vibration à 3045 cm^{-1} due à l'élongation de la liaison $-\text{COOH}$; le pic à 2845 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation du C-H aliphatique (Kevadiya et al., 2014).

La figure 32c, présente l'essentiel des bandes caractéristiques de la CFX. La bande à 1613 cm^{-1} correspond à la liaison C=O des quinolones et la bande à 1585 cm^{-1} est due à la vibration d'élongation asymétrique de la liaison COO^- . La bande à 1540 cm^{-1} est attribuée à la vibration d'élongation de C=C aromatique. Les bandes à 1485 cm^{-1} et 1440 cm^{-1} désignent respectivement les vibrations d'élongation C-N et d'inclinaison -C-H ou -C-O. La bande à 1372 cm^{-1} correspond à la protonation du groupe amino dans la partie pipérazine. Les bandes entre

1333 cm^{-1} et 1285 cm^{-1} sont assignés à la vibration d'élongation O-H du groupement hydroxyle. La bande à 1260 cm^{-1} est attribuée au couplage de la vibration d'élongation -C-O avec la vibration de déformation O-H de COOH. Le doublet entre 1050 cm^{-1} et 1000 cm^{-1} est attribué à la liaison C-F. Les bandes entre 1174 cm^{-1} et 1120 cm^{-1} (bandes non caractéristiques de la CFX), malgré la littérature, n'ont pas pu être assignés à des vibrations (Wu et al., 2010 ; Subhashree et al., 2012 ; Hamilton et al., 2014 ; Heitor et al., 2014 ; Jian-Ron et al., 2015 ; Roca et al., 2015).

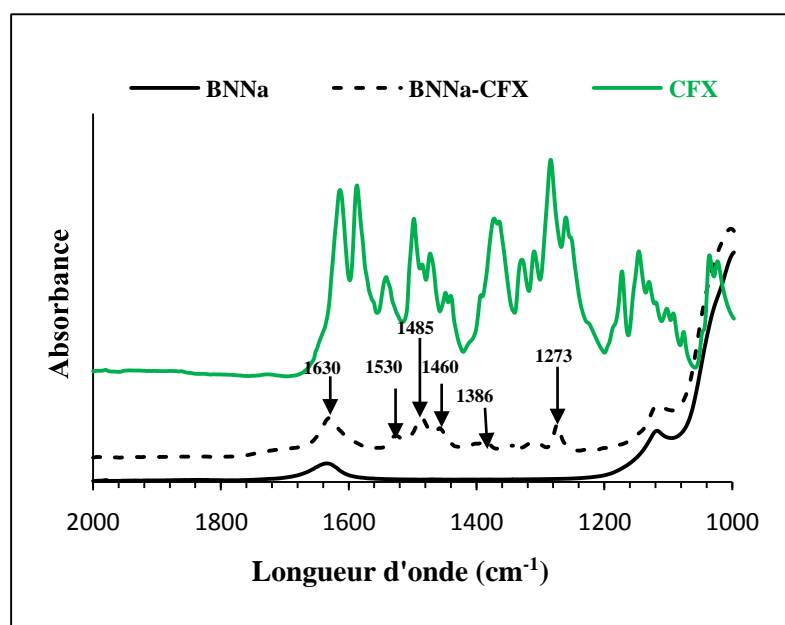


Figure 33: Spectres IR de BNNa, BNNa-CFX et CFX (2000-1000 cm^{-1})

En raison de la similitude entre les spectres IR des composites, seuls les spectres de BNNa et BNNa-CFX ont été présentés en comparaison avec le spectre de la CFX et du matériau brut. Pour une meilleure visualisation des variations survenues, les spectres IR ont été zoomés dans le domaine fonctionnel de CFX (2000-1000 cm^{-1}) et seules les bandes caractéristiques interprétées.

Sur les spectres des composites (Figure 33), l'apparition de nouvelles bandes est observée. La bande à 1613 cm^{-1} (vibration d'élongation C=O) de CFX est passée à 1630 cm^{-1} et se confondrait désormais avec la bande à 1630 cm^{-1} de la vibration d'inclinaison -OH des argiles brutes. Le passage de la bande de 1613 cm^{-1} à 1630 cm^{-1} dans les composites argile-CFX indique une forte liaison C=O. D'après Wei-Teh et al. (2013), ceci serait dû à la rupture de la liaison hydrogène qui existait entre C=O des quinolones et COO-H, remplacée désormais

par une liaison hydrogène entre COOH et les atomes d'oxygène de la surface basale des minéraux argileux.

La vibration à 1585 cm^{-1} attribuée au carboxylate COO^- disparaît après l'intercalation de la CFX dans les argiles. Il faut rappeler que la CFX est sous la forme cationique dans le domaine de $\text{pH} < 6$, sous la forme anionique à $\text{pH} > 8,7$ et sous forme de zwitterion à $6 < \text{pH} < 8,7$. La disparition de la bande de vibration de COO^- trouverait donc une justification dans les conditions expérimentales ($\text{pH} < 6$) d'élaboration des composites où la CFX est sous la forme cationique CFX^+ . Ce résultat corrobore celui obtenu par Hamilton et al. (2014) qui, en élaborant le composite smectite-CFX au $\text{pH} = 7$, ont constaté que la bande à 1580 cm^{-1} qu'ils ont attribué au carboxylate COO^- n'avait pas bougé.

La bande à 1540 cm^{-1} attribuée à la vibration d'élongation du C=C aromatique demeure également ; ceci signifie que le noyau aromatique de la CFX a été conservé pendant l'intercalation.

Les bandes à 1485 et 1460 cm^{-1} désignant respectivement les vibrations d'élongation de C-N et d'inclinaison de -C-H ou -C-O n'ont pas subi de déplacement.

Le déplacement de la vibration correspondant à la protonation du groupement amino de 1372 cm^{-1} à 1386 cm^{-1} suggère l'existence d'une attraction électrostatique entre le groupement amino protoné et les charges négatives de surface des argiles (Jian-Ron et al., 2015 ; Zhaohui et al., 2015).

La bande à 1260 cm^{-1} attribuée au couplage de la vibration d'élongation -C-O à la vibration de déformation O-H de COOH s'est déplacée à 1273 cm^{-1} . Ce déplacement également obtenu par Wu et al. (2012) et Po-Hsiang et al. (2016) pourrait s'expliquer par la naissance de fortes interactions électrostatiques entre -COOH de la CFX et les charges négatives de surface de la smectite en milieu acide.

L'apparition des bandes caractéristiques de la CFX sur les composites argile-CFX confirme, l'intercalation de la CFX dans l'espace interfoliaire des minéraux argileux.

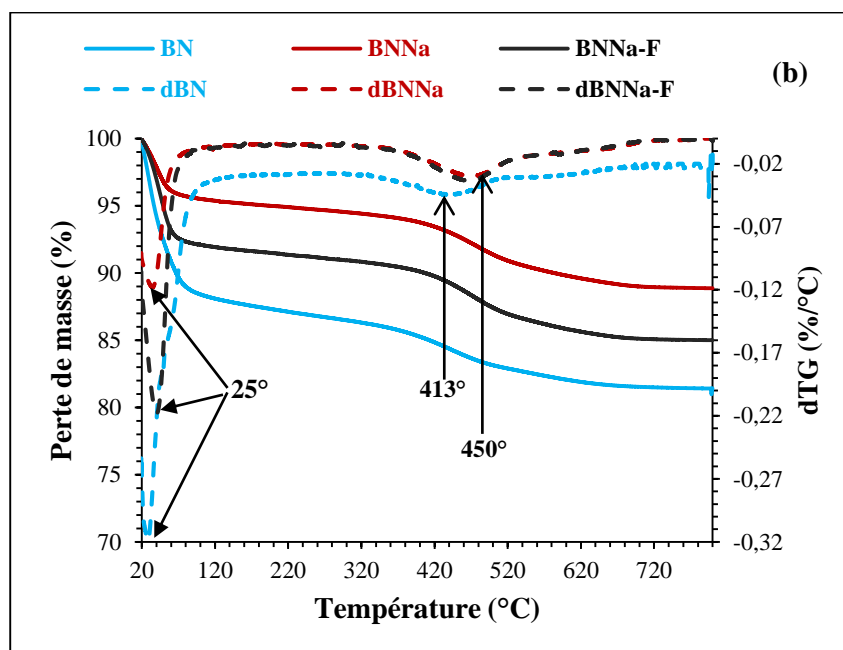
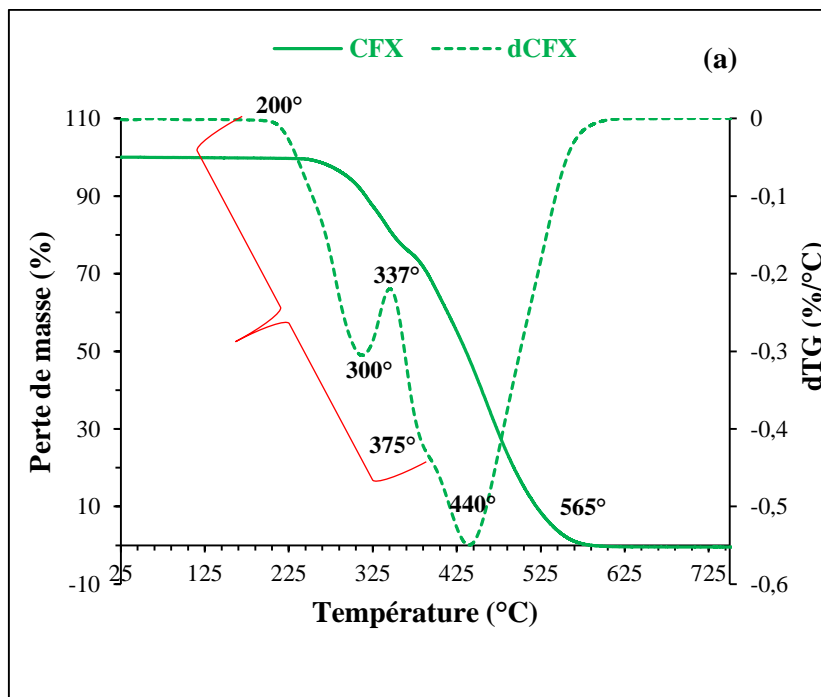


Figure 34: Thermogrammes TG/dTG de (a) CFX ; (b) BN, BNNa, BNNa-F

La figure 34b présente les thermogrammes TG/dTG des matériaux argileux où on observe deux étapes de décomposition. La première étape entre 19 °C et 105 °C, dont le pic de décomposition apparaissant à 25 °C (pic endothermique), montre des pertes de masse de 12,1% ; 4,8% et 8,5 %, respectivement pour BN, BNNa et BNNa-F qui sont attribuées à la perte de l'eau adsorbée (Bentahar, 2017). Cette perte de masse, plus faible dans les matériaux saturés

en Na^+ (BNNa et BNNa-F) que dans BN, pourrait s'expliquer par le séchage effectué sur ces derniers lors de leur conditionnement. La seconde étape de décomposition (perte de masse de 6,3%) dont l'optimum est représenté par des pics endothermiques à 413 °C (BN) et 450 °C (BNNa et BNNa-F) s'étend jusqu'à 700 °C ; elle correspond à la déshydroxylation (départ des $-\text{OH}$ sous forme de molécules d'eau) des minéraux argileux (Edwin, 2013 ; Maché, 2013). Cette perte de masse identique pour BN, BNNa et BNNa-F suggère que les minéraux argileux contenus dans les composites élaborés ont la même structure.

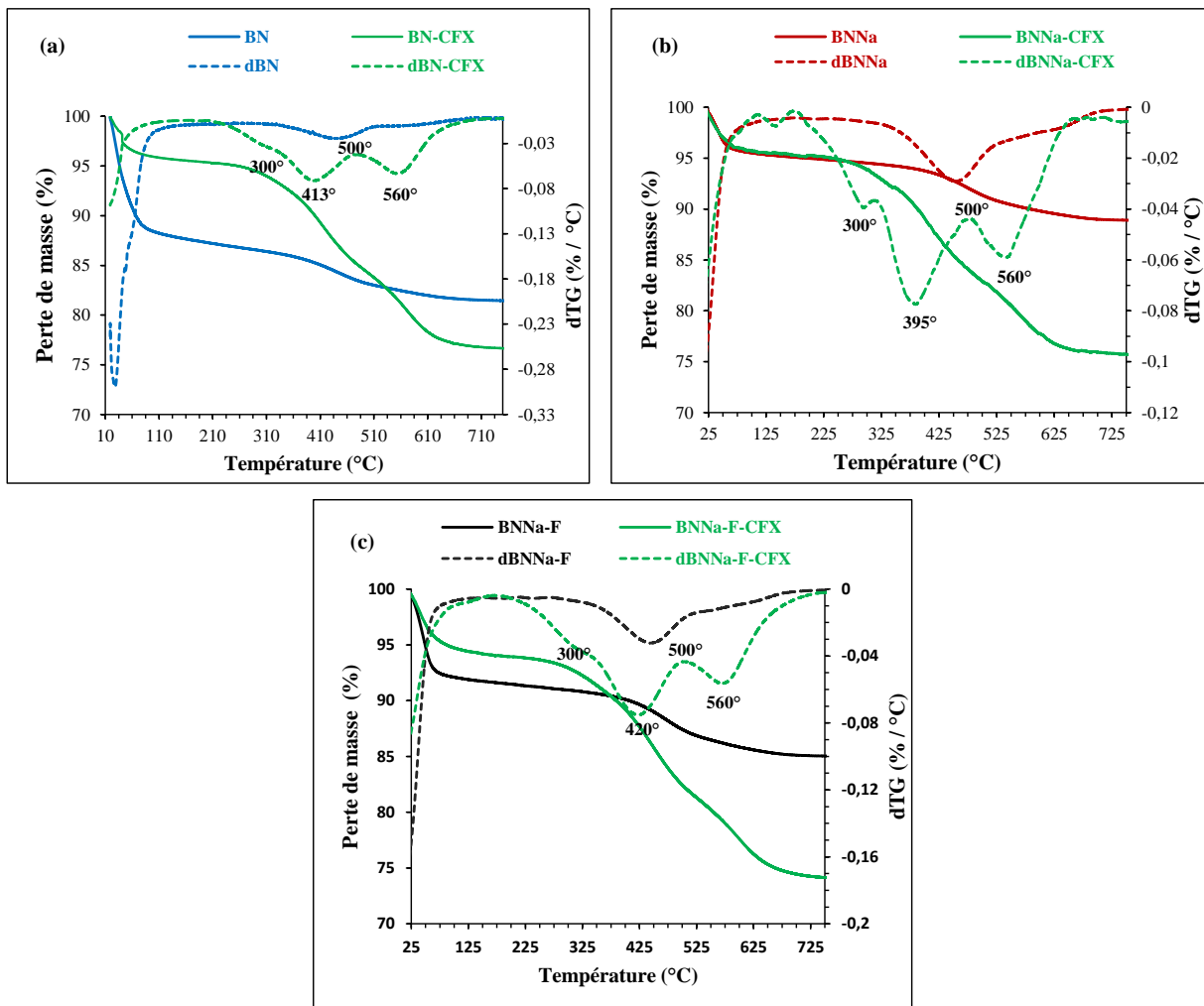


Figure 35: Thermogrammes TG/dTG (a) BN et BN-CFX ; (b) BNNa et BNNa-CFX ; (c) BNNa-F et BNNa-F-CFX

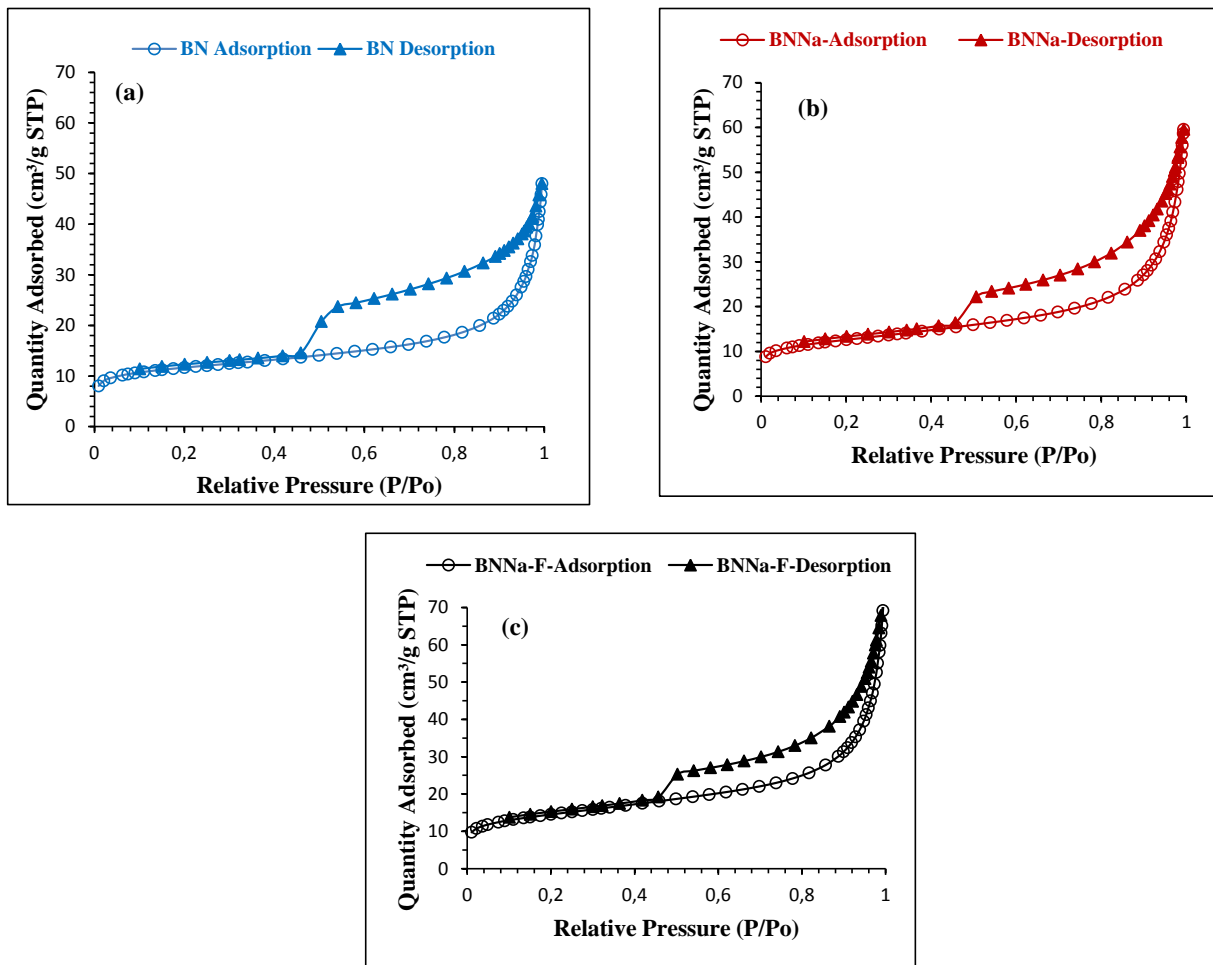
Les figures 35a, 35b et 35c montrent les thermogrammes TG/dTG des composites argile-CFX et deux étapes majeures sont observées. La première étape de décomposition entre 200 °C et 500 °C est attribuée à la décomposition de la CFX intercalée dans les composites accompagnée d'une perte de masse de 17,0 %, 18,0 % et 19,5 % respectivement pour BN-CFX,

BNNa-CFX et BNNa-F-CFX. La seconde étape qui suit et va jusqu'à 700 °C, pourrait être due à la désintégration complète (560 °C) de la structure du composite argile-CFX (Kevadiya et al., 2014).

Les valeurs des pertes de masses de la CFX sur les composites suggèrent que les quantités de CFX dans les argiles vont dans l'ordre décroissant BNNa-F > BNNa > BN. Ces quantités sont cohérentes aux variations des distances basales observées à partir de la DRX qui ont indiqué que l'intercalation allait dans l'ordre décroissant : BNNa-F-CFX > BNNa-CFX > BN-CFX. De plus, la BN-F-CFX correspond à la smectite pure qui adsorbe plus. La même température de désintégration (560°C) de la structure argile-CFX suggère que BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX ont la même structure.

III.2.5 Surface spécifique

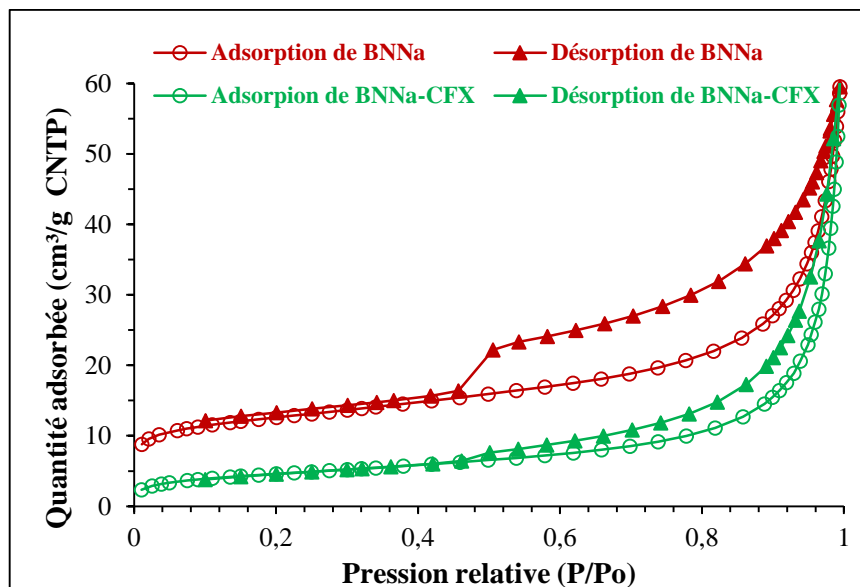
Les isothermes d'adsorption-désorption d'azote sur les argiles brutes (Figure 36) montrent des formes très similaires avec la présence d'une hystérésis.



BN : argile brute ; BNNa : fraction 40 μm saturée au Na; BNNa-F: Forme homo-ionique (Na) de la fraction fine ($\leq 2 \mu\text{m}$)

Figure 36: Isothermes d'adsorption-désorption d'azote (a) BN ; (b) BNNa ; (c) BNNa-F

La surface spécifique mesurée de BN, BNNa, BNNa-F est de 39,3 m^2/g , 42,8 m^2/g , 50,1 m^2/g respectivement. La valeur élevée de la surface spécifique de BNNa-F pourrait s'expliquer par le fait que cet échantillon soit la fraction argileuse (fraction $\leq 2\mu\text{m}$). La surface spécifique élevée est un facteur important lorsque les minéraux argileux sont utilisés dans des expériences d'adsorption (Maché, 2013).



BNNa : Forme homo-ionique de BN ; BNNa-CFX : CFX intercalée dans BNNa

Figure 37: Isothermes d'adsorption-désorption d'Azote de BNNa et BNNa-CFX

Ce travail a mesuré la surface spécifique des composites afin d'évaluer l'influence de l'intercalation de la CFX sur la surface spécifique des argiles. Étant donné qu'aucune étude jusqu'alors n'a évalué la variation de surface spécifique après intercalation de la ciprofloxacine, le résultat obtenu ici représente une contribution non négligeable à la caractérisation des composites argile-CFX. Seules les isothermes d'adsorption-désorption de BNNa et BNNa-CFX sont présentées du fait de la similarité des isothermes avec ceux des autres échantillons. Les variations de surfaces spécifiques des argiles et des composites correspondants répertoriées dans le tableau X ci-dessous, montrent que ces variations en valeurs absolues augmentent, non seulement avec la finesse des particules, mais également avec la saturation au Na⁺.

Tableau IX: Variations de la surface spécifique (m²/g) après intercalation de la CFX

BN	BN-CFX	BNNa	BNNa-CFX	BNNa-F	BNNa-F-CFX
39,3	20,1	42,8	16,2	50,1	17,3
$\Delta = 19,2$		$\Delta = 26,6$		$\Delta = 32,8$	

Les matériaux BN, BNNa et BNNa-F sont constitués de pores pouvant être occupés par des molécules avec lesquelles ils sont en contact. Il s'avère que lors de l'intercalation, certains pores ont été occupés par les molécules de CFX ce qui aurait entraîné la diminution de la surface spécifique. Les différences de surfaces spécifiques (Δ) entre la surface spécifique de l'argile et

celle du composite correspondant montrent que (Δ) est plus grand chez les argiles saturées au Na^+ (BNNa et BNNa-F) mais encore plus prononcé sur les argiles fines (BNNa-F). Ici aussi est observée une influence prépondérante de la saturation aux ions Na^+ , comparée à celle de la granulométrie sur la l'évolution de la surface spécifique.

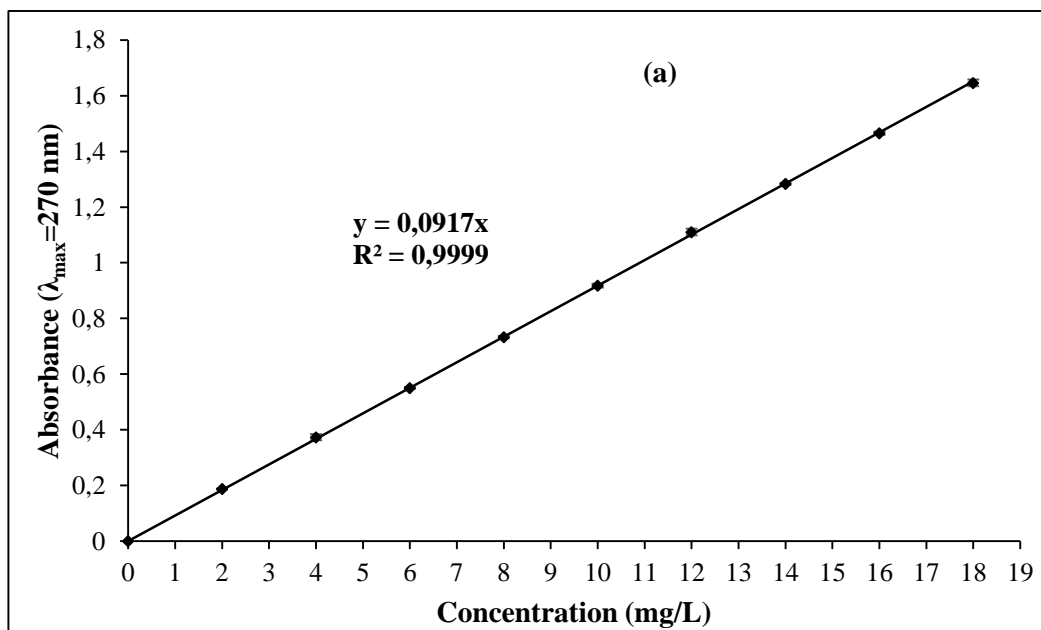
III.3 Libération *in vitro* de la ciprofloxacine

III.3.1 Libération *in vitro* de la ciprofloxacine dans le suc intestinal (PBS, pH=7,4) et dans le suc gastrique artificiel (SGA, pH=1,16)

L'évaluation de la quantité de CFX libérée a été réalisée par spectrométrie UV-Visible.

III.3.1.1 Etalonnage de la CFX chlorhydrate (CFX.Cl) dans le PBS et le SGA

Étant donné que la CFX avant intercalation a été dissoute en milieu HCl, elle est désormais sous la forme chlorhydrate (CFX.Cl) ; pour plus d'exactitude dans les calculs, il faudrait rechercher la droite d'étalonnage de la CFX.Cl dans les milieux tampon phosphate et acide. Le suivi de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde a montré que la longueur d'onde du maximum d'absorption de la CFX.Cl est de 270 nm dans le PBS et de 277 nm dans le SGA. Les droites d'étalonnage obtenues à ces maxima d'absorption (figures 40a et 40b) ont permis de calculer les quantités de CFX libérée dans le PBS et le SGA.



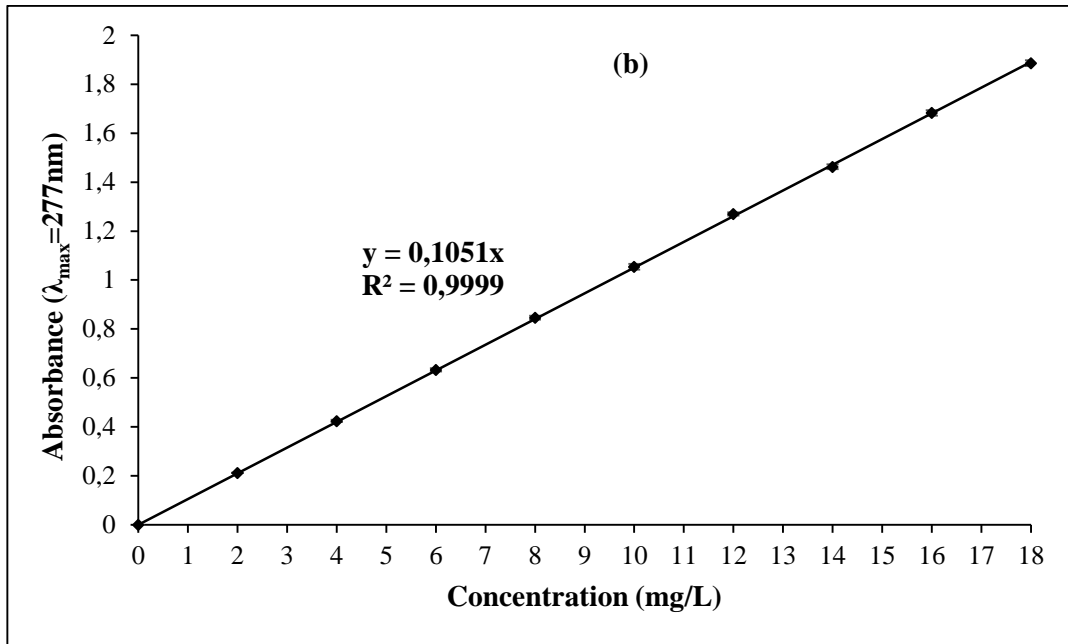


Figure 38: Droites d'étalonnage de CFX.Cl dans le (a) PBS ($\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$) et (b) SGA ($\lambda_{\max} = 277 \text{ nm}$)

III.3.1.2 Profils de la libération *in vitro* de la ciprofloxacine dans le suc intestinal (tampon phosphate salin, pH 7,4) et dans le suc gastrique (suc gastrique artificiel, pH 1,16)

Les figures 39 et 40 montrent respectivement les profils de libération *in vitro* de la CFX dans le tampon phosphate salin (PBS) et le suc gastrique artificiel (SGA) à 37 °C sous une agitation de 100 rotations par minute. Les concentrations de CFX libérée ont été évaluées à 270 et 277 nm par spectrophotométrie UV respectivement pour PBS et SGA.

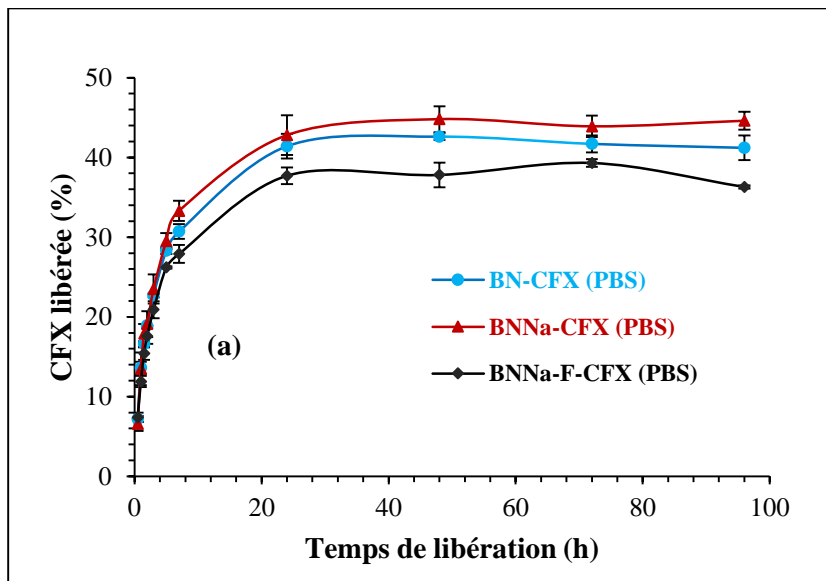


Figure 39: Profils de libération *in vitro* à 37 °C de la CFX des composites argile-CFX dans le PBS (Tampon phosphate salin, pH=7,4)

Dans le suc intestinal ou tampon phosphate, durant les premières heures, on observe une libération rapide de la CFX qui, au bout de 7 h, atteint 30,7%, 33,3% et 27,9% respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX. Après 7 h, la libération commence à ralentir et les quantités de CFX libérées deviennent presque constantes à partir de 24 h. De 24 h jusqu'à 96 h, la libération pseudo constante se prolonge dans le temps, avec des taux de CFX libérés à 96h égales à 41,2%, 44,6% et 36,3% respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX.

Kevadiya et al. (2014) après intercalation de la CFX (35,5%) dans une smectite de type montmorillonite (saturé au Na⁺) ont obtenu une libération prolongée de la CFX atteignant 51,1% après 96 h de libération dans le PBS ; libération qu'ils ont par la suite ralenti à 35,3% après 96 h en élaborant un complexe CFX-smectite-gélatine. Cette smectite libère dans le PBS plus de CFX à 96 h que BNNa et BNNa-F (saturés au Na⁺), et même plus que BN (non saturé au Na⁺) bien que ces derniers aient intercalé plus de CFX (~56%, 59% et 61% respectivement pour BN, BNNa et BNNa-F) qu'elle. Ceci peut suggérer que BN, BNNa et BNNa-F (à cause des liaisons électrostatiques et hydrogène entre CFX et la surface des argiles), ont suffisamment emprisonné la CFX dans leur espace interfoliaire avec comme conséquence le ralentissement de sa libération dans le temps.

On remarque également que, quel que soit le temps de libération au-delà de 1,5 h, les quantités de CFX libérées par composite sont globalement dans l'ordre :

$$\text{BNNa-CFX} > \text{BN-CFX} > \text{BNNa-F-CFX}$$

Le taux de CFX libérée dans le PBS semble ne suivre aucune logique ; on se serait attendu à ce que le composite ayant le plus de CFX intercalée (BNNa-F-CFX) ait la libération la plus élevée suivie de BNNa-CFX. En effet, cette faible libération de la CFX pourrait être due à la nature des liaisons créées entre la CFX et la surface de BNNa-F-CFX d'une part et entre CFX et les feldspaths contenus dans BN-CFX et BNNa-CFX d'autre part; il serait judicieux, de faire des analyses supplémentaires d'Infrarouge sur les résidus de cette dernière après libération dans le PBS pour objectivement se prononcer.

Les trois profils de libération de la CFX dans le PBS sont similaires ; ils montrent chacun une libération continue, prolongée et contrôlée dans le temps.

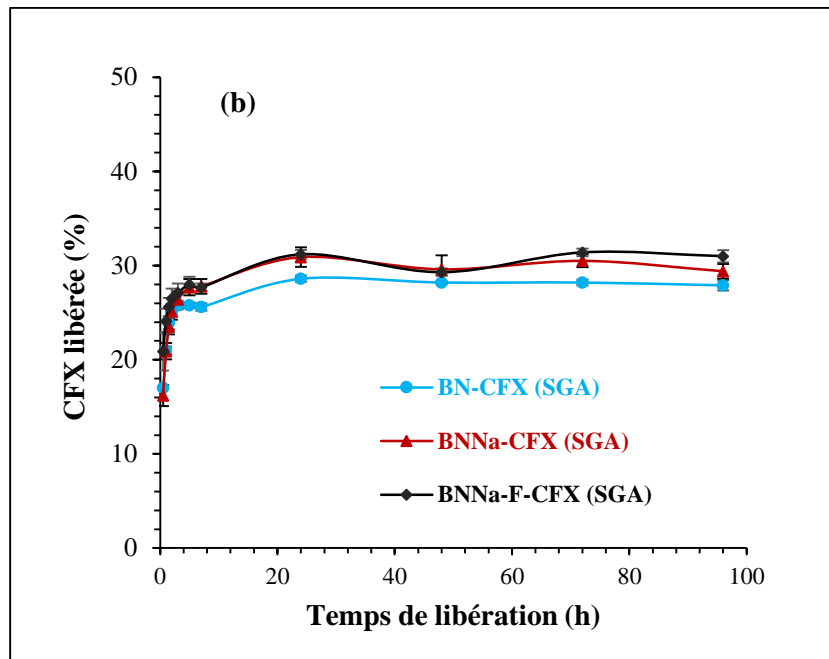


Figure 40: Profils de libération *in vitro* à 37 °C de la CFX des composites argile-CFX dans le SGA (Suc gastrique artificiel, pH = 1,16)

Dans le suc gastrique (Figure 40), la libération de la CFX est rapide et atteint ainsi 28,6% ; 30,9 % et 31,2% respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX au bout de 24 h. Cette libération se prolonge de manière presque constante de 24 h jusqu'à 96 h, avec des taux de libération de 27,9% ; 29,4% et 31,0% pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX respectivement. Contrairement à la libération dans le PBS, ici, au-delà de 1,5 h de libération, le pourcentage de CFX libérée croît globalement dans l'ordre croissant :

$$\text{BN-CFX} < \text{BNNa-CFX} \approx \text{BNNa-F-CFX},$$

en accord avec la quantité de CFX intercalée qui croît dans le même ordre :

$$\text{BN-CFX} < \text{BNNa-CFX} < \text{BNNa-F-CFX}.$$

De manière générale et jusqu'à 96 h, le taux de CFX libérée est plus élevé dans le suc intestinal (41,2%, 44,6% et 36,3%) que dans le suc gastrique (27,9%, 29,4%, 31,0%). En milieu acide (SGA), la CFX qui est dans sa forme cationique, est retenue dans l'espace interfoliaire des matériaux à cause de la grande affinité entre le groupement amino protoné de la CFX et la surface négative des argiles ; ce qui défavoriserait l'échange ionique entre la CFX et les cations présents en solution. Il faut rappeler que le tampon phosphate (pH = 7,4) qui fait office de suc

intestinal est préparé à l'aide de sodium chlorure (NaCl), de potassium chlorure (KCl), de sodium hydrogenophosphate (Na_2HPO_4) et de sodium dihydrogénophosphate (NaH_2PO_4) et manifeste donc une forte présence en cations échangeables qui pourrait faciliter la sortie de la CFX. De plus, à ce pH, la CFX précédemment sous sa forme protonée se meut vers la forme zwitteronique qui possédant une plus faible affinité avec l'espace interfoliaire des argiles est facilement expulsée. Ceci expliquerait donc pourquoi la libération dans le PBS est plus élevée que dans le SGA (Valdés et al., 2017)

En conclusion, les libérations de la CFX dans le suc intestinal et dans le suc gastrique présentent des profils de libération continue, contrôlée et prolongée dans le temps. Cependant, le profil de libération de la CFX dans le suc gastrique est moins bien défini que dans le suc intestinal. Aucune explication relative aux expériences faites dans ce travail et dans la littérature ne permet d'expliquer cela. Comme Kevadiya et al. (2014) et Valdés et al. (2017), on suggère que la libération de la CFX est un mécanisme d'échange ionique entre les cations de CFX intercalés et les cations présents dans les solutions tampons, fortement influencée par le pH du milieu de dissolution.

L'un des intérêts que les chercheurs ont à élaborer d'autres systèmes de délivrance de médicament est que ces derniers augmentent la durée de demi-vie du principe actif avec comme avantage immédiat, la prescription du médicament en dose unique. La durée de demi-vie est le temps nécessaire requis pour que la concentration plasmatique en principe actif diminue de moitié et la celle de la CFX est autour de 4 à 5 h. Dans le cas de cette étude, en 5 h de présence dans le suc intestinal ou dans le suc gastrique, la moitié de la CFX n'a pas été libérée (moins de 30% de CFX ont été libérés) ; même après 24 h, à peine 28,2 à 31,4% (SGA) et 39,3 à 44,8% (PBS) de CFX sont libérés. Il est donc clairement établi qu'intercaler la CFX dans les matériaux BN, BNNa et BNN-F, va, en prolongeant son temps libération, augmenté sa durée de demi-vie.

Dans la suite, des essais ont été effectués dans le but de stimuler la libération de la CFX *in vitro* dans le suc intestinal. A cet effet, du sodium chlorure (NaCl) a été ajouté dans le suc intestinal artificiel (tampon phosphate) afin d'évaluer son influence sur la libération de la CFX.

III.3.2 Libération *in vitro* de la ciprofloxacine dans le suc intestinal modifié au tampon phosphate modifié (PBS-1 et PBS-2)

III.3.2.1 Etalonnage de la CFX chlorhydrate (CFX.Cl) dans le PBS-1 (PBS+NaCl 0,2M) et le PBS-2 (PBS+NaCl 0,5M)

Le spectre UV-visible a montré que la longueur d'onde maximale d'absorbance de la CFX.Cl est de $\lambda_{\max} = 270$ nm dans le PBS-1 et dans le PBS-2. Les droites d'étalonnage ayant servi aux calculs des quantités de CFX libérées dans les deux milieux de dissolution sont présentées dans les figures ci-après :

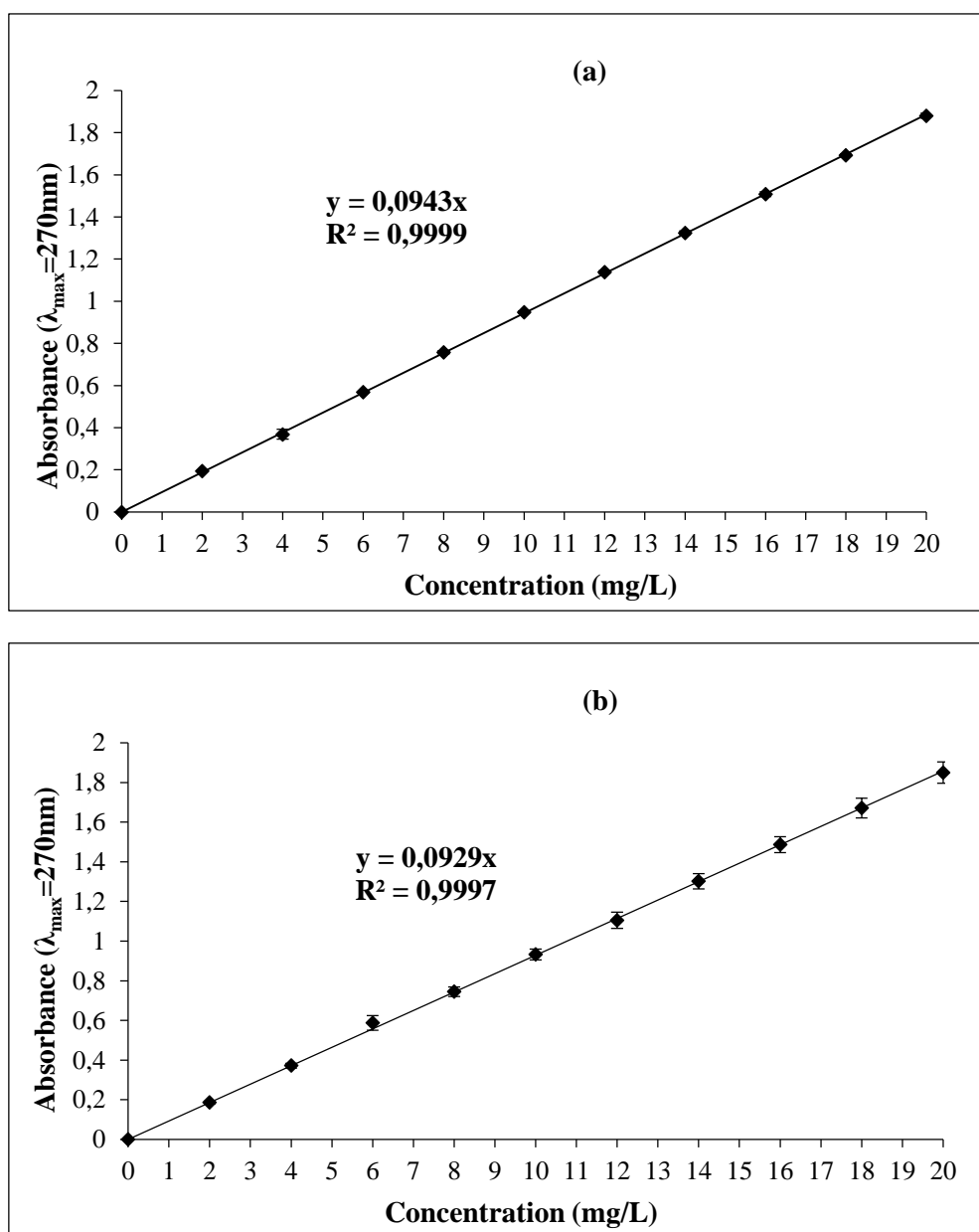


Figure 41: Droites d'étalonnage de la CFX.Cl dans (a) PBS-1 ($\lambda_{\max} = 270$ nm) et PBS-2 ($\lambda_{\max} = 270$ nm)

III.3.2.2 Profils de libération *in vitro* de la ciprofloxacine dans le suc intestinal modifié ou tampon phosphate modifié

Les figures 42a et 42b ci-dessous présentent l'allure de la libération *in vitro* de la ciprofloxacine dans les milieux de dissolution PBS-1 (PBS+NaCl 0,2 M) et PBS-2 (PBS+NaCl 0,5 M). Du fait que les profils antérieurs de BNNa-CFX et BNNa-F-CFX étaient similaires, les essais n'ont été effectués que sur les composites BN-CFX et BNNa-CFX.

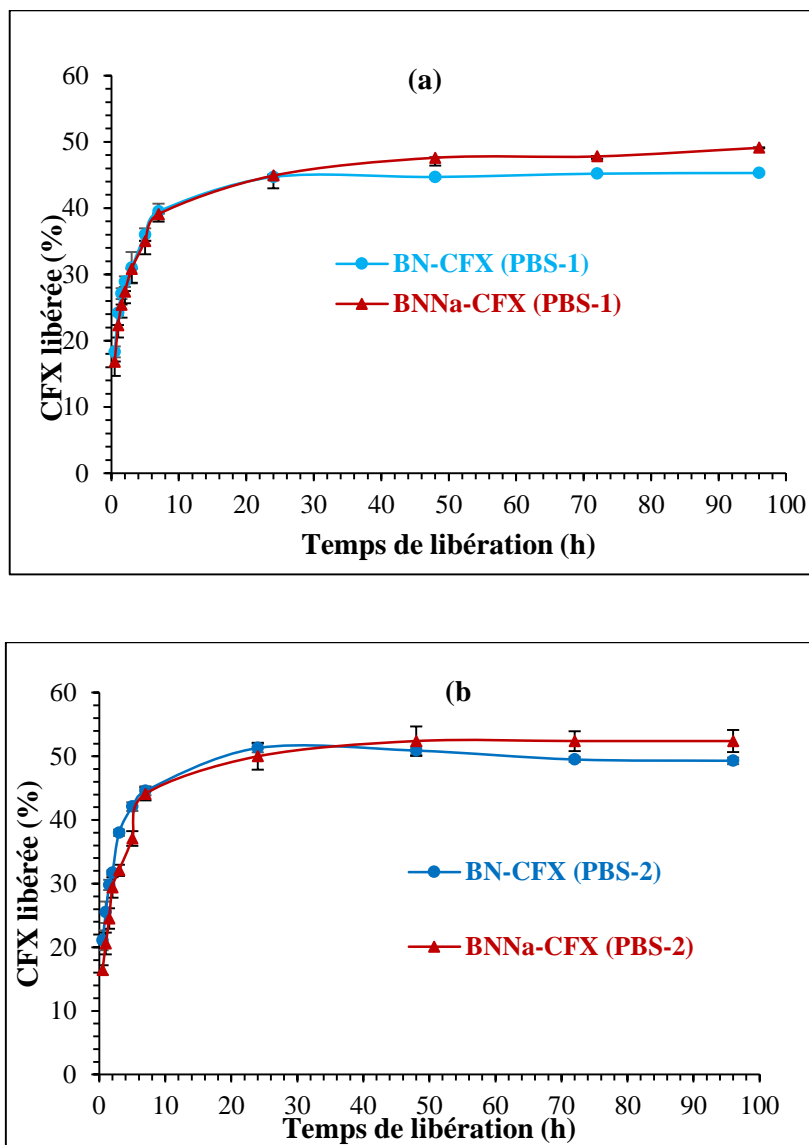
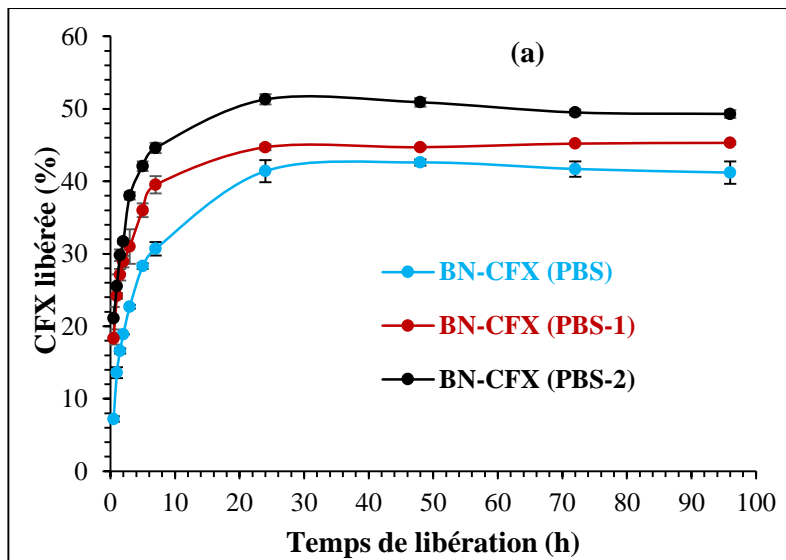


Figure 42: Profils de libération *in vitro* à 37 °C de la CFX des composites BN -CFX et BNNa-CFX dans les milieux de dissolution (a) PBS-1 et (b) PBS-2

Dans le milieu de dissolution PBS-1 (Figure 42a), on observe dans les premières heures, une libération rapide et croissante de la CFX jusqu'à 7 h de libération avec un taux de libération de ~39,% pour BN-CFX et BNNa-CFX ; après 7 h, la libération commence à ralentir jusqu'à atteindre au bout de 24 h, une moyenne de 44,5% de CFX libérée pour les deux composites. Après 24 h, cette libération se prolonge et reste constante jusqu'à 96 h avec un taux de libération pour BNNa-CFX (49,1%) supérieur à celui produit par BN-CFX (45,3%). Dans le milieu de dissolution PBS-2 (Figure 42b), on observe également une libération rapide et croissante jusqu'à 7 h (~44,6%); après 7 h, la libération commence à ralentir pour commencer à devenir presque constante jusqu'à 96 h avec un taux de libération pour BNNa-CFX (52,4%) globalement supérieur à celui produit par BN-CFX (49,3%). Il faut noter que la quantité de ciprofloxacine fixée en mg par g d'argile est plus élevée dans BNNa-CFX que dans BN-CFX ; ce qui pourrait expliquer que le pourcentage de ciprofloxacine libérée soit plus élevé dans BNNa-CFX que dans BN-CFX.

III.3.2.3 Comparaison des profils de libération *in vitro* de la ciprofloxacine des composites BN-CFX et BNNa-CFX dans les milieux de dissolution PBS, PBS-1, PBS-2



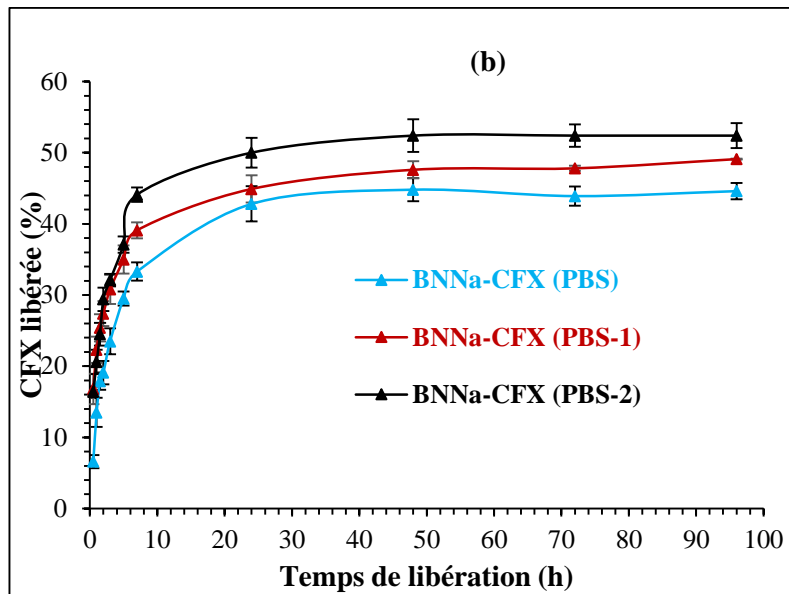


Figure 43: Effet de la concentration en NaCl sur la libération *in vitro* de CFX (a) BN-CFX et (b) BNNa-CFX dans le PBS à 37 °C

La figure 43 (a et b) ci-dessus montrent que pour les trois milieux de dissolution, la libération de la CFX se fait dans l'ordre croissant PBS < PBS-1 < PBS-2 autant pour BN-CFX que pour BNNa-CFX.

Pour préparer les milieux de dissolution PBS-1 et PBS-2, 11,69 g et 30 g de NaCl ont été respectivement ajoutés au PBS. L'ajout du NaCl a induit directement l'augmentation des ions Na^+ dans le milieu. L'ion Na^+ est un ion de petite taille (petit rayon), qui est facilement hydratant et facilement échangeable. Les analyses par DRX ont montré que les composites ont gardé la même structure feuilletée que les argiles de départ donc leurs espaces interfoliaires sont donc occupés par les molécules de CFX. Lorsque les composites ont été introduits dans les milieux de dissolution, sous agitation de 100 rotations par minute, les ions Na^+ présents en solution à cause de leur échangeabilité élevée ont aisément pénétré l'espace interfoliaire de BN-CFX et BNNa-CFX ; conduisant ainsi, à une sortie (libération) plus importante de la CFX dans les milieux PBS-1 et PBS-2.

La libération de la CFX dans le suc intestinal et dans le suc intestinal modifié est prolongée dans le temps. L'ajout du sodium chlorure n'affecte pas le profil de libération mais accroît la quantité de CFX libérée dans les milieux PBS, PBS-1 et PBS-2 où les quantités de CFX libérées par les deux composites sont dans l'ordre décroissant :

$$\text{BN-CFX (PBS-2)} > \text{BN-CFX (PBS-1)} > \text{BN-CFX (PBS)} \text{ et}$$

$$\text{BNNa-CFX (PBS-2)} > \text{BNNa-CFX (PBS-1)} > \text{BNNa-CFX(PBS)},$$

ordre des concentrations en ions Na^+ dans les milieux de dissolution.

Par ailleurs, la présence des ions Na^+ dans les milieux de dissolution a un effet sur le temps auquel les courbes (taux de libération) se distinguent clairement (se séparent) entre elles ; cette distinction dépendant également de la saturation des composites aux ions Na^+ . Ainsi :

a) Pour BN-CFX, composite non saturé aux ions Na^+ et considérant les temps où les courbes de libération commencent à se séparer, on a :

- à 0,5 h de libération, courbe BN-CFX (PBS) \neq [courbe BN-CFX (PBS-1) \approx courbe BN-CFX (PBS-2)] ;

- à 3 h de libération, courbe BN-CFX (PBS-1) \neq courbe BN-CFX (PBS-2)

b) Pour BNNa-CFX et BNNa-F-CFX, composites saturés aux ions Na^+ , les temps où les courbes de libération commencent à se séparer, on a :

-à 0,5 h de libération, courbe BNNa-CFX (PBS) \neq [courbe BNNa-CFX (PBS-1) \approx courbe BNNa-CFX (PBS-2)] ;

- à 7 h de libération, courbe BNNa-CFX (PBS-1) \neq courbe BNNa-CFX (PBS-2).

On observe ainsi un prolongement du temps de libération nécessaire pour la séparation des courbes, qui passe de 3 h à 7 h lorsqu'on passe des composites non saturés aux mêmes composites mais saturés. Par ailleurs, une fois que les courbes de libération sont séparés (donc distinctes), les quantités de CFX libérée à un temps donné, se présentent globalement dans l'ordre observé précédemment, à savoir, l'ordre croissant des concentrations des ions Na^+ dans le milieu de dissolution.

En conclusion :

a) les quantités de CFX libérée par les composites sont liées à la saturation des composites par les ions Na^+ ;

b) les temps à partir desquels les courbes de libération de BN-CFX et BNNa-CFX commencent à se distinguer (temps où les quantités de CFX libérée commencent à être différentes), sont liés à la concentration du sodium chlorure (NaCl) dans le milieu de dissolution.

Il serait intéressant de faire en complément, d'autres essais sur des concentrations plus élevées de sodium chlorure afin de mieux percevoir l'effet de sa concentration sur la libération de la CFX dans le suc intestinal.

III.3.3 Analyses IR des résidus de composites après 96h de libération *in vitro*

Pendant l'étude de la libération *in vitro* de la CFX dans les différents milieux de dissolution, le pourcentage de libération n'a pas atteint 100%. Pour confirmer cela, une spectroscopie IR a été effectuée sur les résidus de BN-CFX dans le SGA après 96 h de libération. Les spectres IR de BN-CFX et de R-BN-CFX (96 h) (résidu de BN-CFX après 96 h de libération dans le SGA) sont présentés sur la figure 44. En comparant ces deux spectres, on peut encore remarquer l'existence des bandes de vibration caractéristiques de la CFX sur R-BN-CFX (96h), preuve qu'il n'y a pas eu un changement de structure et donc il y a encore de la CFX piégée dans les composites.

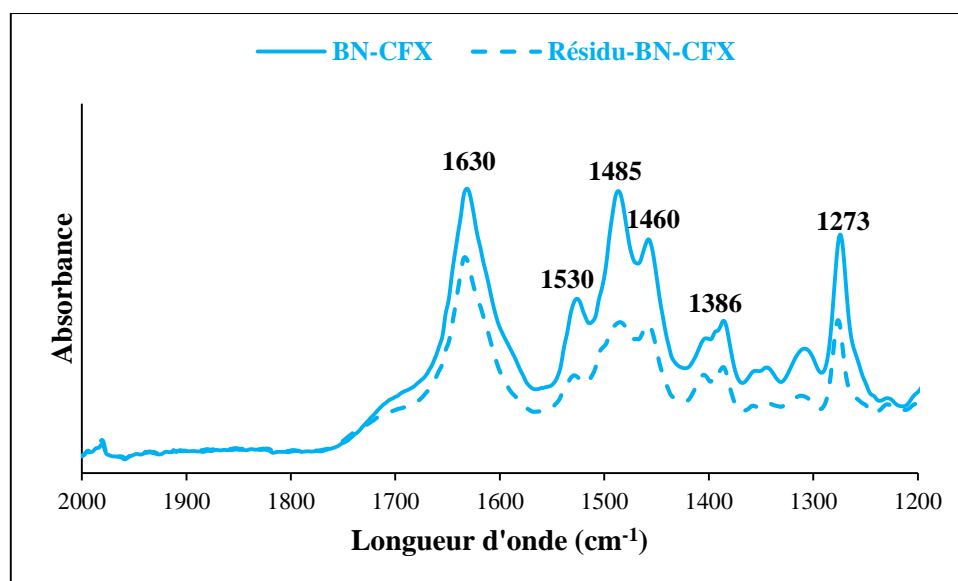


Figure 44: Spectres IR de BN-CFX et R-BN-CFX (96h) en vue de confirmer le non changement de structure des composites après libération

Les bandes de vibration de la CFX dans le résidu et celles de la CFX intercalée apparaissant aux mêmes longueurs d'onde indiquent que la CFX n'a subi aucune dégradation dans sa structure pendant la libération. Puisqu'il a été suggéré précédemment, que la libération

de la CFX se faisait par échange ionique tous les cations interfoliaires ne peuvent logiquement pas être complètement échangés à cause de la compétition existant entre la sortie et l'insertion de la CFX dans l'espace interfoliaire (Seema et Monika, 2014).

III.4 Activité antibactérienne de la CFX intercalée sur les bactéries *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*

Avant d'évaluer l'activité antibactérienne de la CFX intercalée et libérée sur les souches bactériennes, il a été question de vérifier, dans les laboratoires concernés que les composites libèrent effectivement la CFX et que la concentration de CFX libérée croissait avec le temps comme précisé plus haut. La libération *in vitro* de la CFX (mg/g) a à cet effet été suivie dans ces laboratoires par CLHP à 37°C dans le PBS (Figure 45).

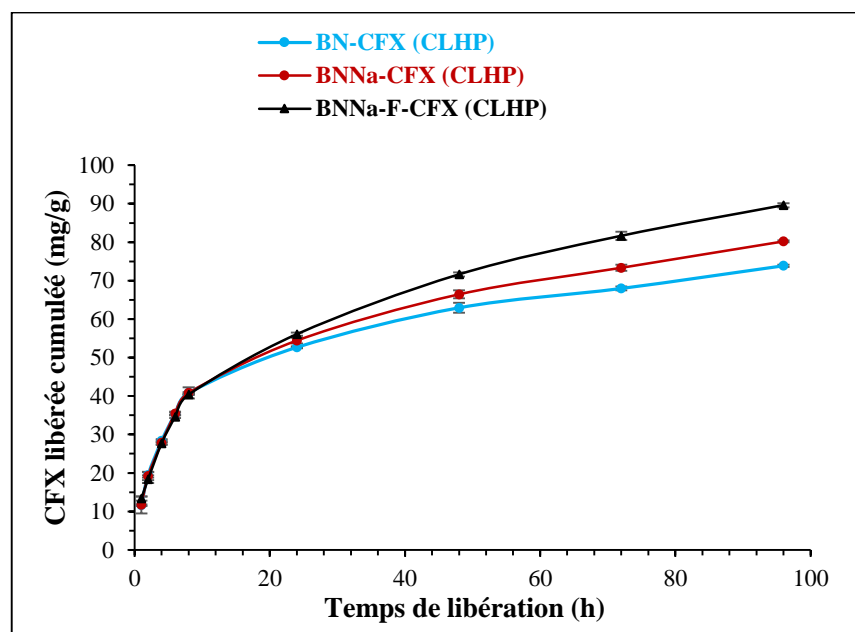


Figure 45: Profils de libération *in vitro* de la CFX dans le PBS à 37°C suivie par CLHP

Lorsqu'on regarde le profil de libération de la CFX, on observe que la libération de la CFX est croissante et continue dans le temps sans un équilibre atteint après 96h de libération. Comme espérer, les composites libèrent effectivement à chaque temps prédéfini et de manière croissante et continue la CFX ; ils peuvent donc faire l'objet d'études bactériologiques.

Les figures 46 et 47 présentent respectivement, les images des tests d'inhibition de la CFX intercalée sur *E. coli* et *S. aureus* et les tests d'inhibition des argiles brutes sur *E. coli* et sur *S. aureus*. La figure 49 quant à elle, montre l'évolution des diamètres d'inhibition de la CFX sur *E. coli* et *S. aureus* pour chaque échantillon à analyser. Un échantillon correspondant à une solution de CFX prélevée après un temps de libération donné ; cet échantillon est par la suite mis en contact pendant 24h avec les souches bactériennes à 37°C. À cause de la similitude des résultats, toutes les images des tests d'inhibition n'ont pas été présentées (Figure 46).

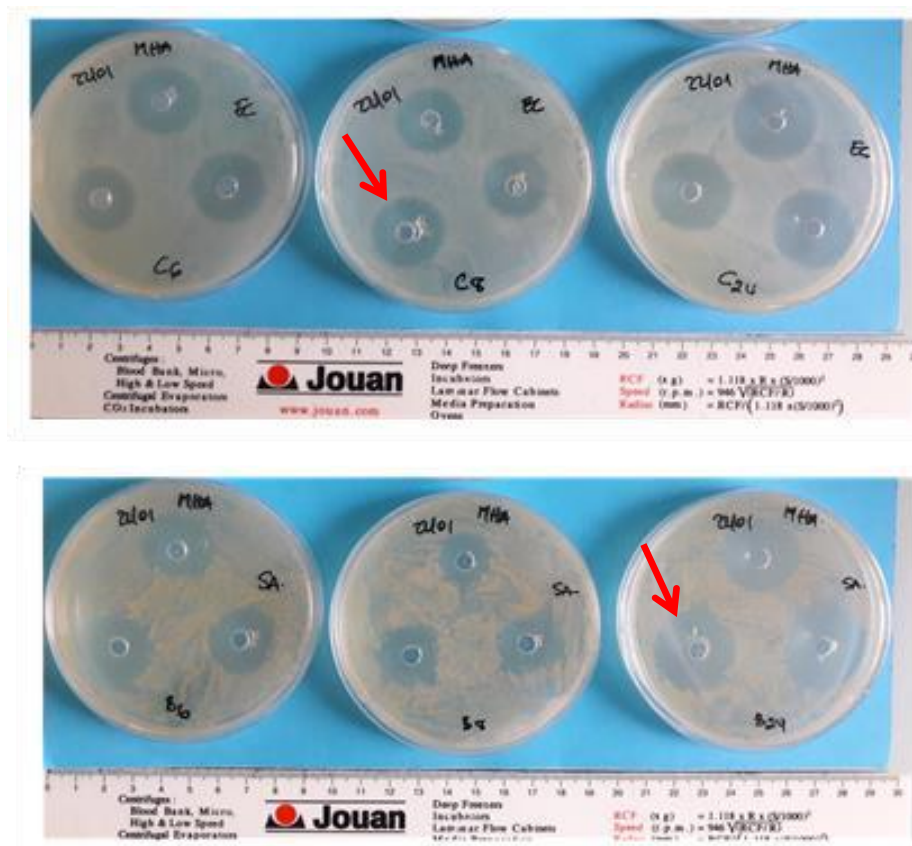


Figure 46: Tests d'inhibition de la CFX intercalée sur *E. coli* et *S. aureus* (diffusion de la CFX)

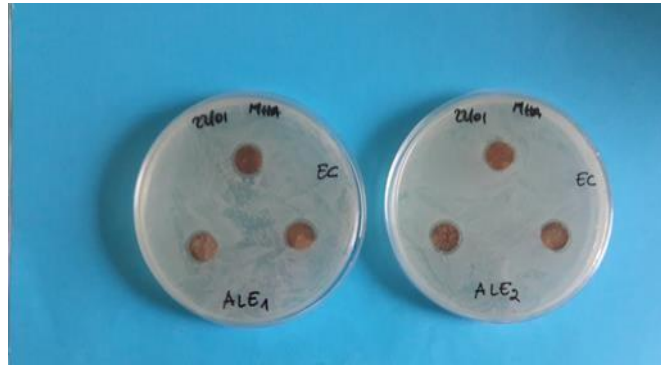
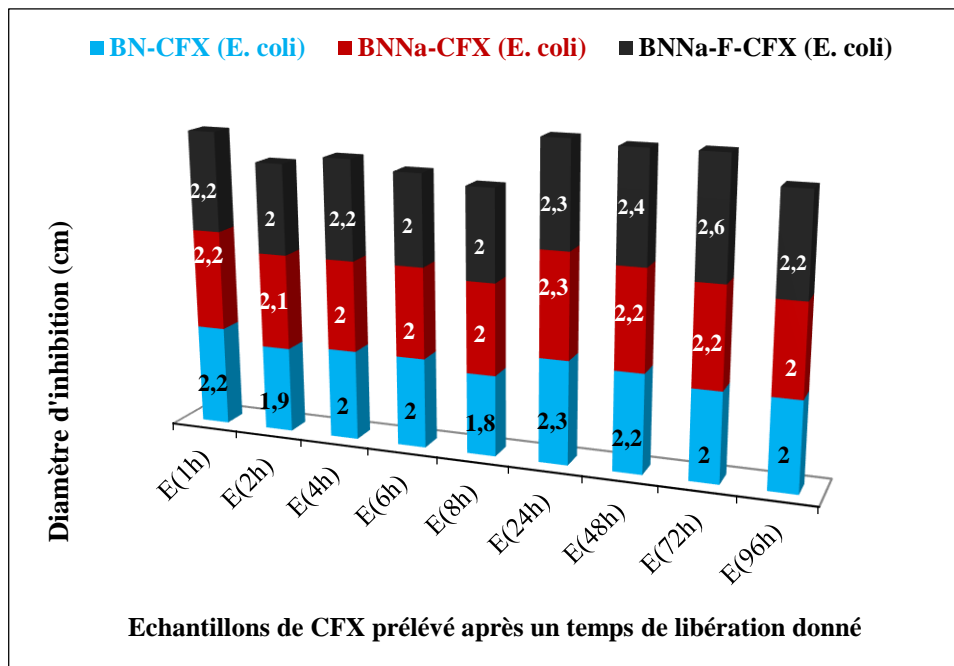


Figure 47: Test d'inhibition des matériaux argileux sur *E. coli* (absence de diffusion de la CFX)

La zone claire (Figure 46), indiquée en flèche rouge, appelée zone d'inhibition, indique la sensibilité des souches d'*E. coli* et de *S. aureus* vis-à-vis de la CFX libérée. Elle marque, en d'autres termes, l'activité antibactérienne de la CFX intercalée. Les minéraux argileux sans CFX (Figure 47) quant à eux n'ont aucun effet sur les souches d'*E. coli* et de *S. aureus* ; cette inactivité est marquée par l'absence d'une zone d'inhibition autour des puits.



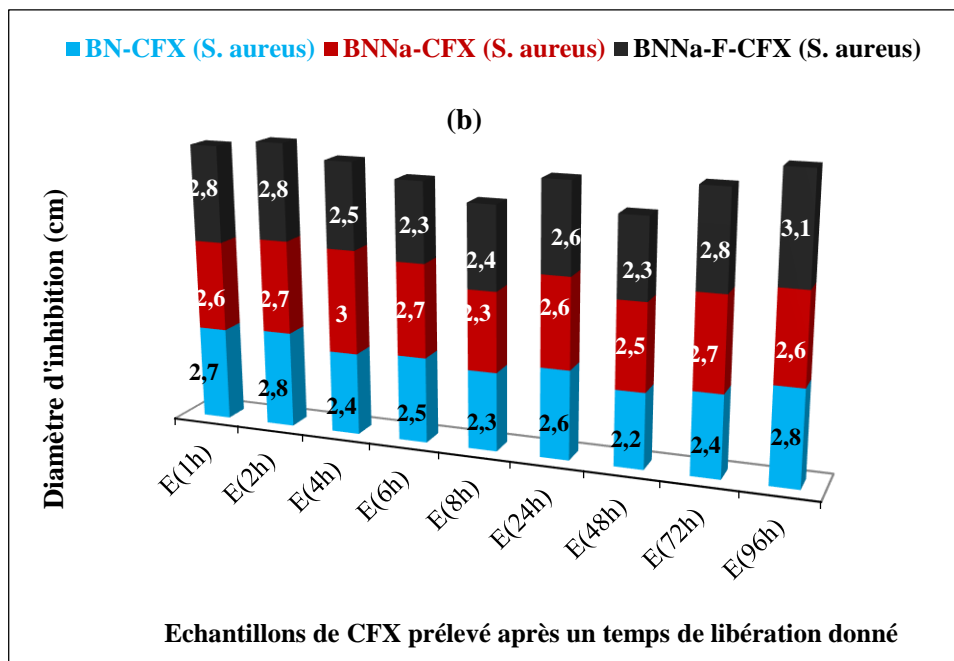


Figure 48: Diamètres d'inhibition sur (a) *E. coli* et (b) *S. aureus* de chaque échantillon de CFX intercalée et libérée après un temps de libération donné

Le suivi du diamètre d'inhibition (Figure 48) de la CFX intercalée montre que les zones d'inhibition ont des diamètres situés entre 1,8 et 2,6 cm pour l'*E. coli* et entre 2,2 et 3,1 cm pour le *S. aureus*. Ces deux gammes du diamètre d'inhibition sont demeurées chacune presque inchangées jusqu'à 96h bien que la CLHP nous ait montré que la concentration de CFX libérée augmentait avec le temps. Cette quasi-constance pourrait signifier que la concentration de CFX dans le milieu était toujours supérieure à la concentration minimale d'inhibition (concentration minimale de CFX requise pour inhiber la croissance d'une bactérie). En d'autres termes il y avait toujours dans le milieu, pour chaque essai plus de CFX qu'il n'en fallait. Ceci pourrait expliquer qu'on n'ait pas eu une inhibition proportionnelle à la quantité de CFX libérée. La gamme du diamètre d'inhibition (1,8-2,6 cm) obtenue sur *E. coli* inférieure à celle obtenue sur *S. aureus* (2,2-3,1 cm) signifierait que la CFX intercalée aurait une activité antibactérienne légèrement plus grande sur les souches de *S. aureus*.

Il n'est pas aisé, à la vue des valeurs variantes des diamètres d'inhibition obtenues, de comparer entre elles et pour chaque souche, les activités inhibitrices de la CFX intercalée des trois composites BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX.

Ces essais microbiologiques montrent en somme que la CFX intercalée, garde une excellente activité antibactérienne sur les bactéries d'*E. coli* et *S. aureus*.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de cette thèse était d'explorer l'utilisation des argiles en pharmacologie par la mise sur pied d'un système de délivrance de la ciprofloxacine à partir des fractions fine ($\leq 2\mu\text{m}$) et moins fine ($\leq 40\mu\text{m}$) de la smectite naturelle de Bana (Cameroun). Il s'est agi tour à tour, d'élaborer des composites argile-ciprofloxacine, de caractériser les matériaux bruts et les composites élaborés, d'étudier la libération *in vitro* de la ciprofloxacine (CFX) dans des milieux expérimentaux de suc intestinal et de suc gastrique et enfin d'évaluer l'activité antibactérienne de la CFX intercalée sur les souches d'*Escherichia coli* (*E. coli*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

La fraction moins fine à l'état brut (BN), et à l'état saturé aux ions Na^+ (BNNa), ainsi que la fraction fine saturée aux ions Na^+ (BNNa-F), ont été utilisées pour l'élaboration des composites argile-CFX (BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX).

L'intercalation de la CFX à pH ~ 3 , avec un temps d'agitation de 1h et une vitesse d'agitation de 500 rpm, croît avec l'augmentation de la concentration initiale de CFX et atteint l'équilibre lorsque la concentration initiale de CFX se situe entre 700-800 mg/L. Les quantités de CFX intercalées, exprimées en mg par g d'argile, sont de 146,0 mg/g, 153,4 mg/g et 156,9 mg/g pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX respectivement. Bien que l'intercalation soit constatée pour tous les matériaux argileux, la saturation aux ions Na^+ (BNNa) et l'enrichissement en fraction argileuse (BNNa-F) ont contribué à améliorer leurs quantités de CFX intercalées. L'ordre des quantités de CFX intercalées, BN-CFX < BNNa-CFX < BNNa-F-CFX est le même que celui des surfaces spécifiques qui sont de 39,3 m^2/g , 42,8 m^2/g , 50,1 m^2/g respectivement pour BN, BNNa et BNNa-F ; La présence de la ciprofloxacine CFX dans l'espace interfoliaire du minéral argileux entraîne une diminution de la surface spécifique du composite correspondant, qui passe à 20,1 m^2/g ; 16,2 m^2/g et 17,3 m^2/g respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX.

Au MEB, les matériaux BN, BNNa et BNNa-F ont un aspect lamellaire dû aux feuillettes des minéraux argileux et la présence de la CFX n'a eu aucun effet apparent sur la morphologie des matériaux argileux.

Les analyses de DRX de l'argile de Bana donnent des distances basales $d_{001} = 14,10 \text{ \AA}$ (BN), $12,33 \text{ \AA}$ (BNNa), $12,41 \text{ \AA}$ (BNNa-F) attribuées à la montmorillonite. A ce minéral de base sont associés la kaolinite ($7,20 \text{ \AA}$), le mica ($4,47 \text{ \AA}$), le quartz ($3,34 \text{ \AA}$), l'anatase ($3,51 \text{ \AA}$), l'orthoclase ($3,78 \text{ \AA}$). L'augmentation de la distance basale d_{001} des composites, qui passe à $15,71 \text{ \AA}$, $16,01 \text{ \AA}$ et $16,52 \text{ \AA}$ respectivement pour BN-CFX, BNNa-CFX et BNNa-F-CFX est une preuve de l'intercalation de la CFX dans l'espace interfoliaire. Le taux de variation de cette distance basale confirme que les quantités de CFX intercalée sont dans l'ordre croissant $\text{BN} < \text{BNNa} < \text{BNNa-F}$.

L'analyse infrarouge montre la présence des bandes de vibration à 3700 cm^{-1} (-OH caractéristique des phyllosilicates), 3623 cm^{-1} (-OH de la structure interne des minéraux argileux et particulièrement de la kaolinite), 3381 cm^{-1} (-OH de l'eau d'hydratation), 1630 cm^{-1} (inclinaison dans le plan, des molécules d'eau adsorbée), 1118 cm^{-1} et 1024 cm^{-1} (Si-O des phyllosilicates) caractéristiques des argiles. L'IRTF montre aussi l'existence des bandes à 1613 cm^{-1} (C=O des quinolones), 1585 cm^{-1} (élongation asymétrique de la liaison COO^-), 1540 cm^{-1} (élongation du C=C aromatique), 1485 cm^{-1} (élongation C-N), 1440 cm^{-1} (inclinaison -C-H ou -C-O), 1372 cm^{-1} (protonation du groupe amino dans la partie pipérazine), 1260 cm^{-1} (couplage de la vibration d'élongation -C-O avec la vibration de déformation O-H de COOH), 1035 cm^{-1} et 1000 cm^{-1} (liaison C-F) caractéristiques de la CFX. L'existence des bandes caractéristiques de la CFX sur les spectres infrarouge des composites et le déplacement de certaines de ces bandes (1613 cm^{-1} à 1630 cm^{-1} ; 1372 cm^{-1} à 1386 cm^{-1} ; 1260 cm^{-1} à 1273 cm^{-1}) prouvent l'intercalation de la ciprofloxacine.

Les analyses thermiques des composites montrent une première étape de décomposition entre 200°C et 500°C attribuée à la décomposition de la CFX intercalée avec une perte de masse de $\sim 18\%$; la seconde étape qui va jusqu'à 700°C , due à la désintégration complète (560°C) de la structure du composite.

La libération *in vitro* de la CFX a été effectuée à 37°C dans les milieux expérimentaux de suc intestinal (tampon phosphate, pH 7,4) et de suc gastrique (suc gastrique artificiel, pH 1,16). Dans l'ensemble et dans la première heure, on observe un pourcentage de CFX libérée plus élevé dans le suc gastrique ($\sim 22\%$) que dans le suc intestinal ($\sim 13\%$); par la suite et jusqu'à 96h de libération, il y a plus de CFX libérée dans le suc intestinal ($\sim 41\%$) que dans le suc gastrique ($\sim 29\%$). Les profils de libération obtenus dans les deux milieux sont ceux d'une libération continue, prolongée et contrôlée dans le temps avec un plus pour la libération dans le suc intestinal dont le profil de libération est mieux défini. L'ajout du sodium chlorure dans le

suc intestinal n'a pas influencé le profil de libération mais a augmenté le pourcentage de CFX libérée (on passe de ~40% à ~50%). La libération de la CFX a été attribuée à un échange ionique entre la CFX et les cations en solution du milieu de dissolution. Les analyses microbiologiques faites sur les souches d'*E. coli* et *S. aureus*, montrent l'existence d'une zone d'inhibition d'un diamètre allant de 1,8 à 2,6 cm sur les souches d'*E. coli* et de 2,2 à 3,1 cm sur les souches de *S. aureus*. Cette zone d'inhibition, marquant la sensibilité des souches à la CFX, montre que la CFX intercalée a un pouvoir antibactérien sur *E. coli* et *S. aureus*. Les matériaux argileux sans CFX n'ont montré aucune zone d'inhibition, preuve que l'inhibition des deux bactéries est exclusivement due à la CFX. La CFX intercalée a une inhibition légèrement plus élevée sur *S. aureus* et la concentration en CFX intercalée au cours des analyses a été supérieure à la concentration minimale inhibitrice.

Bien que la fraction argileuse (BNNa-F) ait une meilleure intercalation que les fractions limono-argileuses (BN et BNNa), les caractéristiques des composites obtenus par ces trois matériaux sont très peu différentes. Les profils de libération de la CFX intercalée dans BN, BNNa et BNNa-F sont également similaires, et l'activité antibactérienne de la CFX intercalée dans les trois matériaux est réelle.

L'argile naturelle de Bana, utilisée dans sa fraction moins fine ou limono-argileuse ($\leq 40\mu\text{m}$) a donné des résultats tout aussi intéressants que la fraction argileuse (fraction, $\leq 2\mu\text{m}$). Cette fraction représente donc une excellente alternative comme transporteur-libérateur dans la synthèse des systèmes de délivrance de la ciprofloxacine.

Ce travail, bien qu'offrant des ouvertures à l'industrie pharmaceutique, nécessiterait au préalable quelques points de clarification et/ou d'approfondissement dont entre autres :

- ✚ L'évaluation de l'influence du pH et de la vitesse d'agitation sur l'intercalation de la ciprofloxacine ;
- ✚ L'analyse thermogravimétrique complémentaire de la ciprofloxacine en diminuant la vitesse de chauffe entre 300°C et 400°C afin affirmer l'étape de formation du produit intermédiaire ;
- ✚ Le suivi de la libération *in vitro* par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) au-delà de 100 heures suivie d'une évaluation antibactérienne ;
- ✚ La mesure de la libération de CFX par UV en remplaçant totalement le milieu de dissolution ;

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Afroz A., Asaduzzaman, Rezowanur R., and Ashraful I. (2011). Development and evaluation of muco-adhesive ciprofloxacin bi-layer tablet for extended drug release. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, **1**(3), pp. 64-68.

Aghamelu O., and Okogbue O. (2015). Characterization of some clays from Nigeria for their use in drilling mud. *Applied Clay Science*, **116-117**, pp. 158-166.

Agnieszka Z.W., Katarzyna N., Karolina H.M. and Halina C. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems: A review. *Pharmacological Reports*, **64**, pp. 1020-1037.

Aguzzi C., Cerezo P., Viseras C. and Caramella C. (2007). Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 22-36.

Akelesh T., Sravan P. and Venkatnarayanan R. (2011). Formulation and evaluation of nifedipine sustained release pellets. *International Research Journal of Pharmacy*, **2**(8), pp. 177-180.

Akter M., Banik S. and Salim H.M. (2012). *In vitro* evaluation of oral extended release drug delivery system for metoprolol succinate using Kollidon SR. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2**(5), pp. 188-192.

Al-Heetimi D.T.A., Muna A.R.K. and Omar S.A. (2014). Adsorption of Ciprofloxacin Hydrochloride from Aqueous Solution by Iraqi Porcelinaite Adsorbent. *Journal of Al-Nahrain University*, **17**(1), pp. 41-49.

Alicja R.K., Ewa S-Z., Magdalena Z., Agnieszka R. and Magdalena D. (2015). Instrumental characterization of the smectite clay-gentamicin hybrids. *Bulletin of Material Science*, **38**(4), pp.1069-1078.

Assifaoui A. (2002). Etudes de la stabilité des barbotines à base d'argiles locales. Application aux formulations céramiques industrielles. Thèse de Doctorat, Université Hassan II AinChock. 229p.

Baishakhi D., Prakash K., Fathi H.A., Babu R.C., Shanta K.A. and Analava M. (2015). *In vitro-in vivo* studies of the quantitative effect of calcium, multivitamins and milk on single dose ciprofloxacin bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. **5**, pp. 389-395.

Baldeyrou-Bailly A. (2003). Etude expérimentale et modélisation de la stabilité des phyllosilicates soumis à un fort gradient thermique. Test dans le contexte du site géothermique de soultz-sous-forêts. Thèse de Doctorat, l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. 297 p.

Benchabane A. (2008). Etude du comportement rhéologique de mélanges argiles - polymères. Effets de l'ajout de polymères. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur de Strasbourg I. 228 p.

Bentahar Y. 2017. Caractérisation physico-chimique des argiles marocaines : application à l'adsorption de l'arsenic et des colorants cationiques en solution aqueuse. Thèse de Doctorat, Université de Nice-Sophia Antipolis. 170 p.

Bergaya F. and Lagaly G. (2006). General introduction: clays, clay minerals, and clay science. *Handbook of Clay Science in Clay Science*, **1**, pp. 1-18.

Berthonneau J. (2013). Le rôle des minéraux argileux dans la dégradation de la pierre : Application à la conservation de la « Pierre du Midi » en termes de durabilité et compatibilité des matériaux en œuvre. Thèse de Doctorat, Université d'Aix-Marseille. 377 p.

Bhattacharya S.S. and Mandot M. (2014). Studies on preparation and analysis of organoclay nano particles. *Research Journal of Engineering Sciences*, **3**(3), pp. 10-16.

Borislav D.Z., Jiri J.C., Martin S. et Josef J. (2007). Pore classification in the characterization of porous materials: A perspective. *Central European Journal of Chemistry*, **5**(2), pp. 385-395.

Boudchicha M. (2010). Étude de la cristallisation et des propriétés mécaniques et diélectriques de céramiques préparées à partir de kaolin-dolomite. Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences, Université El-Hadj Lakhder –Batna. 155 p.

Boudendouna A. (2010). Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse. 246 p.

Boudendouna A. (2012). Les formes pharmaceutiques nouvelles. [www.academia.edu/8420095/les formes pharmaceutiques nouvelles](http://www.academia.edu/8420095/les_formes_pharmaceutiques_nouvelles) . 190 p. Le 27 Octobre 2016.

Bouras O. (2003). Propriétés adsorbantes d'argiles pontées organophiles : synthèse et caractérisation. Thèse de Doctorat, Université de Limoges, 162 p.

Bouyarmene H., El Hanbali I., El Karbane M., Rami A., Saoiabi A., Saoiabi S., Masse S., Coradin T. et Laghzizil A. (2015). Parameters influencing ciprofloxacin, ofloxacin, amoxicillin and sulfamethoxazole retention by natural and converted calcium phosphates. *Journal of Hazardous Materials*, **291**, pp. 38-44.

Boyd S.A., Shaobai S., Lee J-F. and Mortland M.M. (1988). Pentachlorophenol sorption by organo-clays. *Clay and Clay mineral*. **36**(2), pp. 125-130.

Brigatti M.F., Galan E. and Theng B.K.G. (2006). Structures and mineralogy of clay minerals. *Handbook of Clay Science in Clay Science*, **1**, pp. 19-86.

Caillère S., Henin S. and Rautureau M. (1982). Minéralogie des Argiles. *Inra Actualités scientifiques et agronomiques*. Paris, Masson. 2 tomes, 184 p. et 189 p. (1^{ère} édition 1963).

Caillère S., Henin S. and Rautureau M. (1989). Clay mineral for petroleum geologists and engineers. SEPM, short course. 22th Society of Economic paleontologists and mineralogist, Tulsa, USA.

Carabineiro S.A.C, Thavorn-amornsri T., Pereira M.F.R., Serp P. and Figueiredo J.L. Comparison between activated carbon, carbon xerogel and carbon nanotubes for the adsorption of the antibiotic ciprofloxacin. *Catalysis Today*. **186**, pp. 29-34.

Carrado, K., Decarreau, A., Petit, S., Bergaya, F. and Lagaly, G. (2006). Synthetic clay minerals and purification of natural clays. *Handbook of Clay Sciences*, **4**, pp. 130-131.

Carretero M.I and Pozo M. (2010). Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries. Part II. Active ingredients. A review. *Applied Clay Science*, **47**, pp. 171-181.

Carretero M.I. (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, **21**, pp. 155-163.

Carretero M.I. and Lagaly G. (2007). Clays and health: An introduction. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 1-3.

Carretero M.I., Gomes C. S. F. and Tateo F. (2006). Clays and human health. *Handbook of clay science in Clay Science*, **1**, pp. 717-741.

Chaudhari S.P. and Patil P.S. (2012). Pharmaceutical Excipients: A review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, **1**(1), pp. 21-34.

Chih-Jen W., Zhaohui L. and Wei-Teh J. (2011). Adsorption of ciprofloxacin on 2:1 dioctahedral clay minerals. *Applied Clay Science*, **53**, pp. 723-728.

Ciobanu B.C. (2013). De nouveaux biomatériaux polymères complexes pour la modélisation de la cinétique de libération de médicaments. Thèse de Doctorat, Université de Pau et des Pays de l'Adour. 94 p.

Code de la santé publique française (2007). Article L5111-1 modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode>.

Creoz A. (2009). Réactivité des couvertures argileuses en présence de CO₂ en conditions de stockage géologique profond : Approche intégrée, expérimentation/modélisation. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse. 246 p.

Da Silva A.E. (2013). Nanotechnological delivery systems for the oral administration of active molecules: Polymeric microparticles and microemulsions applied to anti-inflammatory and anti-infectious drugs. Thèse de Doctorat, Université Paris Sud. 177 p.

Das N.G and Das S.K. (2003). Controlled-release of oral dosage forms. *Pharmtech*, pp. 1016.

De Sousa L.A.R., Figueiras A., Veiga F., De Freitas R.M., Nunes L.C.C., Da Silva F.E.C. and Da Silva L.C.M. (2015). The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **103**, pp. 642-651.

Debashitra S., Jharna M. and Durga M.K. (2014). Formulation, evaluation and spectroscopic validation of labetalol hydrochloride sr tablets using various viscosity grades of HPMC. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, **5**(3), pp. 108-113.

Debjit B., Harish G., Pragati K.B., Duraivel S. and Sampath K.K.P. (2012). Controlled release drug delivery systems. *The pharma innovation*, **1**(10), pp. 24-32.

Del Arco M., Fernández A., Martín C. and Rives V. (2007). Intercalation of mefenamic and meclofenamic acid anions in hydrotalcite-like matrixes. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 133-140.

Dixit N., Sheo D.M. and Bhanu P.S.S. (2013). Sustained release drug delivery system. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, **1**(3), pp. 305-310.

Dongzhi H., Sheng H., Yi H., Ruyi G., Lanchun Z., Qi T., Chumei Z., Shuangyan T., Sridhar K. and Qineng P. (2016). Preparation and *in vitro* study of lipid nanoparticle encapsulating drug loaded montmorillonite for ocular delivery. *Applied Clay Science*, **119**, pp. 277-283.

Dongzi H., Ruyi G., Sheng H., Yi H., Zuyong F. and Qineng P. (2015). Preparation and characterization of novel drug-inserted montmorillonite chitosan carriers for ocular drug delivery. *Advances in Nanoparticles*, **4**, pp. 70-84.

Dos Santos E.C., Rozynek Z., Hansen E.L., Hartmann-Petersen R., Klitgaard R.N., Lobner-Olesen A., Michels L., Mikkelsen A., Plivelic T.S., Bordallo H.N. et Fossum J.O. (2022). Ciprofloxacin intercalated in fluorohectorite clay: identical pure drug activity and toxicity with higher adsorption and controlled release rate. *Royal Society of Chemistry*, **7**, pp. 26537-26545.

Dubnika A., Dagnija L. and Berzina-Cimdina L. (2012). Functionalized hydroxyapatite scaffolds coated with sodium alginate and chitosan for controlled drug delivery. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, **61**(3), pp. 193-199.

Edwin E.K. (2013). Characterization of some natural and

synthetic materials with silicate Structures. Luleå University of Technology, 86 p.

Ehab I.T., Magda H.E-A. and Ibrahim M.E-B. (2014). Design of liposomal colloidal systems for ocular delivery of ciprofloxacin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **22**, pp. 231-239.

El-Khamsa S. (2011). Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique. Mémoire de magistère, Université Ferhat Abbas de Setif, 143 p.

Errais E. (2011). Réactivité de surface d'argiles naturelles. Etude de l'adsorption de colorants anioniques. Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg. 210 p.

Garea S.A., Ghebaour A. and Vasile E. (2013). Hybrid drug release systems based on dendrimers and montmorillonite. *Material Plastice*, **50**(1), pp. 8-11.

Ghayaza M. (2012). Réactivité argiles-polluants métalliques : simulation des barrières argileuses des sites de stockage des déchets. Thèse de Doctorat, Université d'Orléans. 306 p.

Ghebaour A., Garea S.A. and Iovu H. (2011). The influence of inorganic host type in the drug-layered silicate biosystems. *U.P.B. Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and materials Science*, **73**(3), pp. 169-176.

Gouraud A. Généralités sur la pharmacologie et les médicaments (partie 1). IFSI ROCKEFELLER. www.ecolerockefeller.com/campusnumerique/inf1/cours/ue211/2012/gener-alites-sur-la-pharmacologie-et-les-medicaments-mme-gouraud-1-inf1-17-10-2012.pdf. Le 26 Octobre 2015.

Grenouilleau V. (2014). Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Bordeaux 2. 77 p.

Gridi-Bennadji F. (2007). Matériaux de mullite à microstructure organisée composés d'assemblages muscovite – kaolinite. Thèse de Doctorat, Université de Limoges. 181 p.

Grim R.E. (1962): Applied clay mineralogy. Mc Graw-Hill, New York, 442 p.

Guggenheim S. and Martin R. (1995). Definition of clay and clay mineral: joint report of the AIPEA nomenclature and CMS nomenclature committees. *Clays and Clay Minerals*, **43**(2), pp. 255-256.

Hadi J. (2012). Influence de la cristallographie des argiles sur le potentiel redox de leur fer structural. Thèse de Doctorat, Université de Grenoble. 185 p.

Hamilton A., Hutcheon G., Roberts M. and Gaskell E. (2014). Formulation and antibacterial profiles of clay-ciprofloxacin composites. *Applied Clay Science*, **87**, pp. 129135.

Hanen G., Zouheir S., Serria H., Ahmed H., Lorna B. M., Abir Z. and Khaled M.Z. (2010). Les essais de bioéquivalence : Concepts et paramètres d'évaluation. *Journal de l'information médicale de Sfax*. N°19/20, pp. 8-19.

Hao C., Bin G., Liu-Yan Y. and Lena Q. (2015). Montmorillonite enhanced ciprofloxacin transport in saturated porous media with sorbed ciprofloxacin showing antibiotic activity. *Journal of Contaminant Hydrology*, **173**, pp. 1-7.

Haywood A. and Glass B. (2011). Pharmaceutical excipients – where do we begin? *Australian Prescriber*, 34(4), pp. 112-114. www.australianprescriber.com, Le 23 Juin 2014.

Heitor D.M., Guilherme J. O., Felipe A.B., Matheus C.R.M., Rute L., Natan R.B., Alexandre V.G.M., Rosângela G.S., José L.F.C., Bruno C.D. and Rondinelli D.H. (2014). Ciprofloxacin release using natural rubber latex membranes as carrier. *International Journal of Biomaterials*, pp. 1-7.

Hernández-Borrell J. and Teresa M.M. (1997). Calculating Micro-species Concentration of Zwitterion Amphoteric Compounds: Ciprofloxacin as Example. *Journal of Chemical Education*. **74**(11), pp. 1311-1314.

Hubert F. (2008). Modélisation des diffractogrammes de minéraux argileux en assemblages complexes dans deux sols de climat tempéré. Implications minéralogique et pédologique. Thèse de Doctorat, Université de Poitiers. 223 p.

Iliescu R.I., Andronescu E., Voicu G., Ficai A. and Covaliu C.I. (2011). Hybrid materials based on montmorillonite and citostatic drugs: Preparation and characterization. *Applied Clay Science*, **52**, pp. 62-68.

Jalpa P.R., Bhavik A.P., Dipika G.P., Darpini S.P. and Vina B.P. (2011). Formulation and evaluation of oral controlled drug delivery system for a model anti diabetic drug metformin. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **3**(2), pp. 37-39.

Jayoda P., Manjula W. and Nilwala K. (2015). Slow-release anti-fungal skin formulations based on citric acid intercalated layered double hydroxides nanohybrids. *Chemistry Central Journal*, **9** (27), pp.1-7.

Jian-Rong L., Yun-Xia W., Xu W., Baoling Y. and Ming-Lai F. (2015). Intercalation and adsorption of ciprofloxacin by layered chalcogenides and kinetics study. *Journal of Colloid and Interface Science*, **453**, pp. 69-78.

Joshi G.V. (2011). Clay as drug delivery vehicle: Studies on adsorption and release kinetics of drug molecules on clay. Thèse de Doctorat, Université de Bhavnagar, Inde. 122 p.

Joshi G.V., Kevadiya B.D. and Bajaj H.C. (2010). Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral. *Microporous and Mesoporous Materials*, **132**, pp. 526-530.

Joshi G.V., Kevadiya B.D., Patel H.A., Bajaj H.C. and Jasra R.V. (2009a). Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and *in vitro* release of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, **374**, pp. 53-57.

Joshi G.V., Patel H.A., Kevadiya B.D. and Bajaj H.C. (2009b). Montmorillonite intercalated with vitamin B 1 as drug carrier. *Applied Clay Science*, **45**, pp. 248-253.

Jozja N. (2003). Étude de matériaux argileux albanais. Caractérisation « multi-échelle » d'une bentonite magnésienne. Impact de l'interaction avec le nitrate de plomb sur la perméabilité. Thèse de Doctorat, Université d'Orléans. 293 p.

Kakar S., Singh R. and Semwal A. (2014). Drug release characteristics of dosage forms: A review. *Journal of Coastal Life Medicine*, **2**(4), pp. 332-336.

Kariminia S., Ali S. and Mojtaba S. (2016). Analytical characteristics and application of novel chitosan coated magnetic nanoparticles as an efficient drug delivery system for ciprofloxacin. Enhanced drug release kinetics by low-frequency ultrasounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **129**, pp. 450-457.

Karym, H., Chbihi, M. El M., Benmokhtar, S., Belaaouad, S. and Moutaabbid, M. (2015). Characterization of the kaolinite clay minerals (nador-north Morocco) using infrared spectroscopy and calorimetry of dissolution. *International Journal of Recent Scientific Research*, **6**, pp. 4444-4448.

Kevadiya B., Joshi G. and Bajaj H. (2010). Layered bionanocomposites as carrier for procainamide. *International Journal of Pharmaceutics*, **388**, pp. 280-286.

Kevadiya B., Rahul P., Mahendrapalsingh M., Shalini R., Harshad B., Joshi G., Ganga P., Haresh M., Pankaj K. and Bajaj H. (2012). Montmorillonite/poly-(ε-caprolactone) composites as versatile layered material: Reservoirs for anticancer drug and controlled release property. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **47**, pp. 265-272.

Kevadiya B.D. (2013). Synthesis and characterization of bionanocomposites as carrier for biotherapeutic molecules. Thèse de Doctorat, Université de Nirma, Inde. 255 p.

Kevadiya B.D., Shalini R., Bajaj H.C., Shiva S.C., Kalpeshgiri G., Harshad B., Adarsh S.B., Yogesh K.B., Gaurav S.D. and Ramesh K.K. (2014). Biodegradable gelatin–ciprofloxacin–montmorillonite composite hydrogels for controlled drug release and wound dressing application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **122**, pp. 175-183.

Kevadiya B.D., Tapan A.P., Devendrasinh D.J., Rahul P.T., Harshad B., Maharshi P.P., Shalini R., Prasant K.J., Joshi G.V., Pankaj K.G., Tripathi C.B. and Bajaj H.C. (2012). Layered inorganic nanocomposites: A promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **81**, pp. 91-101.

Kifayat U.S. and Gul M.K. (2012). Regulating drug release behavior and kinetics from matrix tablets based on fine particle-sized ethyl cellulose ether derivatives: An *in vitro* and *in vivo* evaluation. *The Scientific World Journal*, **8** p.

Kollár T., Palink I., Konya Z. and Kiricsi I. (2003). Intercalating amino acid guests into montmorillonite host. *Journal of Molecular Structure*, pp. 335-340.

Konan K. (2006). Interactions entre des matériaux argileux et un milieu basique riche en calcium. Thèse de Doctorat, Faculté des Sciences et Techniques, Université de Limoges. 144 p.

Koneshloo M. (2007). Caractérisation, estimation et valorisation de gisements d'argiles kaoliniques du bassin des Charentes. Thèse de Doctorat, Ecole de Mines de Paris, ParisTech. 335 p.

Lafi S.A. and Al-Dulaimy M.R. (2011). Antibacterial effect of some mineral clays *in vitro*. *Egyptian Academic Journal of biological Sciences*, **3**(1), pp. 75-81.

Lagaly G., Ogawa M. and Dekany I. (2006). Clay mineral organic interactions. *Handbook of Clay Science in Clay Science*, **1**, pp. 309-377.

Lagaly G. (2006). Colloid clay sciences. *Handbook of Clay Sciences*, **1**, pp. 141-199.

Lahnin A. (2002). Les formes galéniques orales à libération modifiée. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université Cheikh Anta Diop, 84 p.

Lakshmi M.S., Bakrudeen H.B., Abilash B., Krishnan P.N. and Mandal A.B. (2014). Inorganic clay mineral, montmorillonite for the adsorption of isoniazid drug, formulations and release studies. *International Journal of Recent Advances in Engineering & Technology*, **2**(9), pp. 2347-2812.

Le Hir A., Chaumeil J-C and Brossard D. (2009). Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Abrégés de Pharmacie. Elsevier/Masson, 9^{ème} édition, 382 p.

Lebre C. (2007). Elaboration et caractérisation de talcs synthétiques pour l'amélioration des propriétés physiques des matériaux composites industriels (Revêtements de surface, plastique, peintures, ...) incorporant du talc comme charge minérale. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse III. 312 p.

Lenka S., Marian Z., Miroslava S., Cuchorova M., Vitkova M., Cierna M., Bartonikova K. and Klara G. (2014). *In vitro* liberation of indomethacin from chitosan gels containing microemulsion in different dissolution mediums. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*, **103**, pp. 3977-3984.

Linares C.F., Afonso L. and Rosa-Brussin M. (2004). Modified Venezuelan kaolin as possible antacid drug. *Journal of Applied Sciences*, **4**(3), pp. 472-476.

López-Galindo A. and Viseras C. (2004). Pharmaceutical and cosmetic application of clays. *Interface science and technology*, **1**, pp. 267-289.

López-Galindo A., Viseras C. and Cerezo P. (2007). Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 51-63.

Mache J.R. (2013). Minéralogie et propriétés physico-chimiques des smectites de Bana et Sabga (Cameroun). Utilisation dans la décoloration d'une huile végétale alimentaire. Thèse de Doctorat, Université de Liège, 143 p.

Mahkam M., Bazmi F.Z., Alizadeh E., Rahimi M. Rahimi F., Salehi R. (2021). Novel methotrexate ciprofloxacin loaded alginate-clay based nanocomposites as anticancer and antibacterial co-drug delivery system, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 11(3), pp 477-489.

Manjann K., Pramod K.T.M. and Shivakumar B.B. (2012). Formulation and evaluation of dexibuprofen alginate–clay composite microbeads for oral controlled drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**(1), pp. 28-39.

Meiller C. (2013). Étude cristallographique de solutions solides de minéraux argileux. Impact de la déshydratation des smectites sur les surpressions dans les bassins sédimentaires. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie. 304 p.

Meng N., Ning-Lin Z., Shuang-Quan Z. and Jian S. (2009). Controlled release and antibacterial activity chlorhexidine acetate (CA) intercalated in montmorillonite. *International Journal of Pharmaceutics*, **382**, pp. 45-49.

Mihaela S., Marcel I.P., Gabriela L. and Doina H. (2008). New hybrid compounds containing intercalated ciprofloxacin into layered double hydroxides: synthesis and characterization. *Revue Roumaine de Chimie*, **53**(9), pp. 827-831.

Miri B., Jin-Ho C. and Soo-Jin C. (2012). Montmorillonite intercalated with glutathione for antioxidant delivery: Synthesis, characterization, and bioavailability evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **425**, pp. 29-34.

Mohanambe L. and Vasudevan S. (2005). Anionic clays containing anti-inflammatory drug molecules: Comparison of molecular dynamics simulation and measurements. *Journal of Physical Chemistry B*, **109**, pp. 15651–15658.

Mohanty D.P., Biswal S.K. and Nayak P.L. (2015). Preparation of starch-chitosan nanocomposites for control drug release of curcumin. *International Journal of Current Engineering and Technology*, **5**(1), pp. 336-343.

Murray H.H. (1999). Applied clay mineralogy today and tomorrow. *Clay minerals*, **34**, pp. 39-49.

Nagarwal R.C., Shri K., Singh P.N., Maiti P. and Pandit J.K. (2009). Polymeric nanoparticulate system: a potential approach for ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, **136**, pp. 2-13.

Ngouana B. (2014). Modélisation moléculaire de l'hydratation, de la structure, et de la mobilité des ions et de l'eau dans l'espace interfoliaire et à la surface d'une argile. Thèse de Doctorat, Université Nantes, Angers, Le Mans. 309 p.

Otto C. and Haydel S. (2013). Microbicidal clays: composition, activity, mechanism of action, and therapeutic applications. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. A. Méndes-Vilas (Ed). 12 p.

Ouis N. (2009). Synthèses et caractérisations du polystyrène et du polytétrahydrofurane catalysées par le kaolin de Tamazert. Synthèses et étude des propriétés électriques des nanocomposites polyaniline-maghnite. Thèse de Doctorat, Université Oran Es-Senia. 199 p.

Paradkar A. (2008). Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. Pragati Books Pvt. Ltd, 150 p.

Park S. (2009). Antibacterial effects of minerals from ores indigenous to Korea. *Journal of Environmental Biology*, **30**(1), pp. 151-154.

Parolo M.E., Fernández L.G., Zajonkovsky I., Sánchez M.P and Baschini M. (2011). Antibacterial activity of materials synthesized from clay minerals. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. A. Méndes-Vilas (Ed), 8 p.

Patel R.P., Baria A.H. and Pandya N.B. (2009). Stomach-specific drug delivery of famotidine using floating alginate beads. *International Journal of PharmTech Research*, **1**(2), pp. 288-291.

Patnaik N.A., Nagarjuna T. and Thulasiramaraju T.V. (2013). Sustained release drug delivery system: a modern formulation approach. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, **2**(5), pp. 586- 601.

Pharmacopée européenne. (2010). 6ème édition, DEQM. Conseil de l'Europe (Strasbourg).

Pifferi G. and Restani P. (2003). The safety of pharmaceutical excipients. *II Farmaco*, **58**, pp. 541-550.

Po-Hsiang, C., Wei-Teh, J., Zhaohui, L., Chung-Yih, K., Qingfeng, W., Jiin-Shuh, J. and Guocheng, L. (2016). Interaction of ciprofloxacin and probe compounds with palygorskite PFl-1. *Journal of Hazardous Materials*, **303**, pp. 55-63.

Rajkumar S., Kevadiya B.D and Bajaj H.C. (2015). Montmorillonite/Poly (L-Lactide) microcomposite spheres as reservoirs of antidepressant drugs and their controlled release property. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10**, pp. 452-458.

Rangasamy R. and Parthiban K. (2010). Recent advances in novel drug delivery system: A review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, **1**(2), pp. 316-326.

Rani K. and Paliwal S. (2014). A review on targeted drug delivery: its entire focus on advanced therapeutics and diagnostics. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, **2**(1C), pp. 328-331.

Reinholdt M. (2001). Synthèse en milieu fluoré et caractérisation de phyllosilicates de type montmorillonite. Etude structurale par spectroscopies d'absorption des rayons-X et de résonance magnétique nucléaire. Thèse de Doctorat, Université de Haute Alsace. 242 p.

Ridouan K. (2010). Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution du diclofénac sodique. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université Mohammed V, 100 p.

Rivera A., Valdés L., Jiménez J., Pérez I., Lam A., Altshuler E., Ménorval L., Fossum J., Hansen E., Rozynek Z. (2016). Smectite as ciprofloxacin delivery system: Intercalation and temperature-controlled release properties. *Applied Clay Science*, **124- 125**, pp. 150-156.

Roca M.E., Miria B. and Karim S. (2014). Influence of pH and antibiotic solubility on the removal of ciprofloxacin from aqueous media using montmorillonite. *Applied Clay Science*, **114**, pp. 69-76.

Rotenberg B. (2007). Modélisation multi-échelles du comportement de l'eau et des ions dans les argiles. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6. 255 p.

Safine H. (2002). Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1, 133 p.

Sandhya S., Venkata R. K., Vinod K. R. and Chaitanya R. (2012). Assessment of *in vitro* antacid activity of different root extracts of *Tephrosiapurpurea (L) Pers* by modified artificial stomach model. *Asian pacific Journal of Tropical Biomedecine*. pp. 1487-1492.

Seema L. and Monika D. (2014). Organoclay Pluronic F68-Montmorillonite, as a sustainable release drug delivery vehicle for propranolol hydrochloride. *European Chemical Bulletin*, **3**, pp. 593-604.

Seema L. and Monika D. (2013b). *In vitro* sustained delivery of atenolol, an antihypertensive drug using naturally occurring clay mineral montmorillonite as a carrier. *European Chemical Bulletin, Section B*, **2**(11), pp. 942-951.

Seema L. and Monika D. (2015). *In vitro* prolonged gastric residence and sustained release of atenolol using novel clay polymer nanocomposite. *Applied Clay Science*, **114**, pp. 412-421.

Shilpa J. and Monika D. (2014). Naturally occurring clay, montmorillonite, as a drug delivery vehicle for *in vitro* extended release of venlafaxine hydrochloride. *European Chemical Bulletin, Section B*, **3**(7), pp. 672-681.

Singhi G. and Singh M. (2011). *In vitro* drug release characterization models: A review. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, **2**, pp. 77-84.

Singla P., Rajeev M. and Siddh N.U. (2012). Clay modification by the use of organic cations. *Green and Sustainable Chemistry*, **2**, pp. 21-25.

Soroush M., Alireza N., López-Galindo A., Viseras C., Massimo S. and Mohsen R. Characterization of Iranian bentonites to be used as pharmaceutical materials. *Applied Clay Science*, **116-117**, pp.193-201.

Stojvovij, A., Tajber, L., Paluch, J., Djuri, Z., Paroj J. and Corrigan I. (2014). Biopharmaceutical characterization of ciprofloxacin-metallic ion interactions: Comparative study into the effect of aluminium, calcium, zinc and iron on drug solubility and dissolution. *Acta Pharmaceutica*, **64**, pp. 77-88.

Subhashree S., Chandra K.C. and Pradipta K.B. (2012). Qualitative analysis of a ciprofloxacin / HPMC mucoadhesive suspension. *International Journal of Pharmaceutics and Bio Sciences*, **3**, pp. 559-576.

Suresh R., Borkar S.N., Sawant V.A., Shende V.S. and Dimble S.K. (2010). Nano drug delivery system: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. **3**(2), pp. 901-905.

Suvakanta D., Padala N.M., Lilakanta N. and Prasanta C. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica -Drug Research*, **67**(3), pp. 217-223.

Talidi A. (2006). Etude de l'élimination du Chrome et du bleu de méthylène en milieux aqueux par adsorption sur la pyrophyllite traitée et non traitée. Thèse de Doctorat, Université Mohammed V-Agdal, Rabat. 160 p.

Tertre E. (2005). Adsorption de Cs⁺, Ni²⁺ et des lanthanides sur une kaolinite et une smectite jusqu'à à 150°C : Etude expérimentale et modélisation. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse III-Paul Sabatier. 259 p.

Thawatchai P., Tamotsu K. and Garnpimol C.R. (2000). Chitosan citrate as film former: compatibility with water-soluble anionic dyes and drug dissolution from coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, **198**(1), pp. 97-111.

Thiry, M., Carrillo, N., Franke, C. and Martineau, N. (2013). Technique de préparation des minéraux argileux en vue de l'analyse par diffraction des rayons-X et introduction à l'interprétation des diagrammes. [on line]. (21/09/2015).

Tournassat C. (2003). Interactions cations-argiles : le cas du Fe(II). Application au contexte de stockage profond des déchets radioactifs. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier - Grenoble I. 210 p.

Troy D. and Beringer P. (2005). The science and practice of pharmacy. Remington, Lippincott Williams & Wilkins.

Uchizono J. (2006). Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled delivery systems. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems in Mc Graw-Hill Chemical Engineering*. pp. 16-54.

Ummadi S., Shravani B., Raghavendra R.N.G., Srikanth R.M. and Sanjeev N.B. (2013). Overview on controlled release dosage form: A review. *International Journal of Pharma Sciences*, **3**(4), pp. 258-269.

Upendarrao G., Bharath K.N., Rasagnya T., Praveen K.G. and Sandeep K.V. (2011). Formulation and *in vitro* evaluation of gastroretentive drug delivery system of Ciprofloxacin Hydrochloride. *Der Pharmacia Sinica*. **2** (4), pp. 33-39.

Valdés L., Pérez I., Charles de Ménorval L., Altshuler E., Fossum J.O., Rivera A. (2017) A simple way for targeted delivery of an antibiotic: In vitro evaluation of a nanoclay-based composite. *Plos One*, **12** (11), 22p.

Viallis-Terrisse H. (2000). Interaction des Silicates de Calcium Hydratés, principaux constituants du ciment, avec les chlorures d'alcalins. Analogie avec les argiles. Thèse de Doctorat, Université de Bourgogne. 256 p.

Viault C. (2006). Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. Thèse de Doctorat en pharmacie, Université de Nantes. 138 p.

Viseras C. et al. (2007). Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 37-50.

Viseras C., Aguzzi C., Cerezo P. and Lopez-Galindo A. (2010). Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Applied Clay Science*, **48**, pp. 291-295.

Wei-Teh J., Chih-Jen W. and Zhaohui L. (2013). Intercalation of ciprofloxacin accompanied by dehydration in rectorite. *Applied Clay Science*. **74**, pp. 74-80.

Wesley I.J., Ramasamy C. and Anisree G.S. (2014). Formulation of controlled release effervescent floating tablets of Ciprofloxacin Hydrochloride: optimization and *in-vitro in-vivo* evaluation. *International Journal of Biopharmaceutics*. **5**(2), pp. 152-162.

Wouessi D. (2011). Etapes d'élaboration d'un médicament : du P.A. au produit fini. Place de la pharmacie galénique ; origines & classification des excipients. Université Joseph Fourier de Grenoble. www.medatrice-grenoble.fr, consulté le 26 Octobre 2015.

Wu Q., Zhaohui L., Hanlie H., Ke Y. and Liyun T. (2010). Adsorption and intercalation of ciprofloxacin on montmorillonite. *Applied Clay Science*, **50**, pp. 204-211.

Wu Q., Zhaohui L. and Hong H. (2012). Influence of types and charges of exchangeable cations on ciprofloxacin sorption by montmorillonite. *Journal of Wuhan University of Technology-Material Sciences*, **27**, pp. 516-522.

Xianggui K., Lan J., Min W. and Xue D. (2010). Antioxidant drugs intercalated into layered double hydroxide: Structure and *in vitro* release. *Applied Clay Science*, **49**, pp. 324329.

Xuebing X., Jingwen F., Guocheng L., Kenan S., Lefu M., Libing L., Xiaoyu W. and Ben X. (2015). Adsorption Mechanism of Ciprofloxacin from Water by Synthesized Birnessite. *Advances in Materials Science and Engineering*. **11** , pp. 1-7.

Yang H., Shuibo H., Wenbo W. and Aiqin W. (2011). Composite hydrogel beads based on chitosan and laponite: Preparation, swelling, and drug release behaviour. *Iranian Polymer Journal*, **20**(6), pp. 479-490.

Youboue, K., Bongoua-Devisme, A., Kouadio, K. and Yao-kouame, A. (2014). Minéralogie de la fraction argileuse des sols brunifiés de Kahankro et Anikro (Toumodi) dans le Centre Sud de la Côte d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 8(3), pp. 1269-1280.

Youmei C., Anning Z., Bo L. and Jun L. (2010). Tramadol hydrochloride/montmorillonite composite: Preparation and controlled drug release. *Applied Clay Science*, **49**, pp. 108-112.

Zhaohui L., Hanlie H., Libing L., Caren J.A., Laura A.S., Roberta A.M., Amanda L.M. and Shannon M.E. (2012). A mechanistic study of ciprofloxacin removal by kaolinite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. **88**, pp. 339-344.

Zheng J.P., Luan L., Wang H.Y., Xi L.F. and Yao K.D. (2007). Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. *Applied Clay Science*, **36**, pp. 297-301.

Annexes

Annexe 1 : Méthode de calcul de la quantité de CFX intercalée par ATG

Postulats :

- CFX seule ne perd pas d'eau et elle se dégrade complètement à 800°C (résidu proche de 0) ;
- L'argile quant à elle possède un résidu à 800°C ;
- La quantification de CFX est basée sur le fait que le résidu à 800°C est uniquement dû à l'argile.

Le calcul de la quantité de CFX intercalée par ATG se fera en trois étapes :

1. Quantification du résidu C à 800°C de l'argile brute (sans CFX)

L'argile perd de l'eau à 200°C puis se dégrade à 800°C en laissant un résidu ;

Soient A=% H₂O perdue à 200°C

B= % de résidu brut mesuré par ATG à 800°C

C=% de résidu ramené à une argile sèche (c'est le % de résidu à 800°C dû à l'argile seule sans CFX)

$$\text{On peut écrire : } C = \frac{100B}{100-A}$$

2. Quantification du résidu à 800°C pour le composite argile+CFX

$$m_{\text{composite}} = m_{\text{argile}} + m_{\text{CFX}}$$

$$\% \text{argile} = \frac{m_{\text{argile}}}{m_{\text{argile}} + m_{\text{CFX}}} \times 100$$

$$\% \text{CFX} = \frac{m_{\text{CFX}}}{m_{\text{argile}} + m_{\text{CFX}}} \times 100$$

On rappelle que :

- La CFX perd de l'eau à 200°C ; soit donc, E=% H₂O perdue à 200°C par le composite argile-CFX
- Le composite argile-CFX se dégrade jusqu'à 800°C en laissant un % de résidu B (uniquement dû à l'argile)

On ramène dès lors ce résidu noté R (résidu corrigé dû uniquement à l'argile) à un échantillon sec par l'expression :

$$R = \frac{100B}{100-E}$$

Le % d'argile présent dans le composite argile-CFX avant la dégradation sera appelé D ; ainsi,

$$D = \frac{R}{C} \times 100$$

3. Quantification du % de CFX intercalée

$$\%CFX = 100 - D$$

4. Masse de CFX intercalée contenue dans le composite argile-CFX « humide »

$$\%CFX_{composite\ humide} = \frac{\%CFX}{100 + mH_2O_{composite}}$$

Annexe 2 : Publication scientifique

Carine Feudjio Memenfo, Nicolas Tabary, Jean Aimé Mbey, Stéphanie Degoutin, Frédéric Cazaux, Maryse Bacquet, Mickaël Maton, Bernard Martel, Daniel Njopwouo. **Intercalation of Ciprofloxacin in Naturally Occurring Smectite from Bana : Potentiality as Drug Delivery System and Antimicrobial Effects on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.** *Journal of Materials Science and Chemical Engineering*, Vol.9 No.8, 2021.