

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

UNIVERSITE FERHAT ABBAS –SETIF-1
FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de

Doctorat en sciences

*Option: Génie des Procédés
Pharmaceutiques*

Par

Mme : GHEMIT Rima

Thème

Préparation et caractérisation des matériaux à structures lamellaires modifiées : Etudes d'adsorption et de libération des médicaments anti-inflammatoires

Soutenue le : 21 /04/ 2018 devant la commission d'examen :

L. ZERROUAL	Professeur, U. Ferhat ABBAS-Sétif-1	Président
M. BOUTAHALA	Professeur, U. Ferhat ABBAS-Sétif-1	Directeur de thèse
K. RIDA	Professeur, Université de Jijel	Examinateur
F. BOUREMAD	Docteur, Université de Jijel	Examinatrice
A. RAFFES	Professeur, Université de M'Sila	Examinateur
M. EI KOLLI MERBAH	Professeur, U. Ferhat ABBAS-Sétif-1	Examinatrice

Remerciements

Le grand merci c'est à DIEU « Le puissant » qui m'a aidé à réaliser ce travail. Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Génie des Procédés Chimiques (LGPC), Faculté de Technologie, Université Ferhat Abbas, Sétif-1, sous la direction de Monsieur le Professeur Mokhtar BOUTAHALA. Au terme de cette expérience, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidées, conseillées, soutenues et sans lesquelles ce travail n'aurait pu aboutir.

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance, et la générosité de mon directeur de recherche, Mr. MOKHTAR BOUTAHALA, Professeur à l'Université Ferhat ABBAS de Sétif-1, que je veux vivement remercier. Je voudrais le remercier pour le temps qu'il m'a accordé et la patience qu'il m'a montré tout au long de ce parcours, et de m'avoir fourni d'excellentes conditions logistiques, ses remarques successives ont permis d'améliorer les différentes versions de ce travail. De plus, les conseils qu'il m'a prodigué tout au long de la rédaction, ont toujours été clairs et succincts, me facilitant grandement la tâche et me permettant d'aboutir à la réalisation de cette thèse.

J'adresse mes respectueux remerciements à tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de mon travail. Je suis certaine de pouvoir compter sur leurs vastes connaissances et leur esprit critique constructif pour m'aider, par leurs commentaires et leurs discussions, à mieux comprendre.

J'adresse mes remerciements également à tous les membres du laboratoire LGPC chercheurs, techniciens, ingénieurs avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Un remerciement très spécial à NESSMA, NADIA et WARDA pour leurs soutiens moraux, pour les excellents moments qu'on a passé ensemble, que je me souviendrai toujours avec beaucoup de bonheur.

Je remercie enfin MES PARENTS qui m'ont inculqué un esprit rigoureux, appliqué, minutieux, voire perfectionniste, grâce auquel j'ai acquis un goût prononcé pour le travail bien fait, ainsi qu'une volonté de compréhension pointue des choses, bref, un esprit de chercheur !

Et bien sûr, je ne peux terminer sans exprimer ma profonde gratitude pour MON MARI, qui a su me supporter, m'épauler, me remonter le moral, avec une patience infinie, pendant ces années pas toujours très faciles.

Je remercie mon ange IYAD de m'avoir supporté pendant les longues journées d'absence passées au laboratoire. Que dieu le protège.

Tables des matières

LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
INTRODUCTION GENERALE.....	1

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. LES ARGILES CATIONIQUES.....	3
I.1.1. Structure et classification.....	3
I.1.2. Propriétés physico-chimiques.....	6
I.1.2.1. Capacité d'échange cationique (CEC).....	6
I.1.2.2. Les propriétés de gonflement	7
I.1.2.3. La surface spécifique.....	7
I.1.3. Les argiles cationiques modifiées.....	8
I.1.3.1. Les argiles organophiles.....	9
I.1.3.2. Les composites.....	10
I.1.4. Applications	11
I.1.4.1. Applications environnementales.....	11
I.1.4.2. Applications biomédicales.....	13
I.2. LES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES.....	17
I.2.1. Structure et formule	18
I.2.2. Propriétés physico-chimiques.....	19
I.2.2.1. Les propriétés acido-basiques	19
I.2.2.2. La surface spécifique.....	19
I.2.2.3. Effet mémoire	20
I.2.2.4. La capacité d'échange anionique (AEC)	20
I.2.3. Méthodes de synthèse.....	20
I.2.3.1. Coprécipitation directe.....	20
I.2.3.2. Echange anionique.....	20
I.2.3.3. Reconstruction.....	20
I.2.4. Applications.....	21
I.2.4.1. Applications en catalyse.....	21
I.2.4.2. Applications environnementales.....	22

I.2.4.3. Applications biomédicales.....	23
I.3. BUT DE TRAVAIL.....	28

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

II.1. MATERIELS.....	29
II.1.1. Bentonite de Maghnia.....	29
II.1.2. Alginate de sodium.....	30
II.1.3. Réactifs.....	31
II.1.4. Les composés pharmaceutiques modèles.....	32
II.2. TECHNIQUES DE CARACTERISATION.....	36
II.2.1. Diffraction des rayons X (DRX).....	36
II.2.2. Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).....	36
II.2.3. Analyse thermogravimétrique (ATG/DTA).....	36
II.2.4. Mesures de la surface spécifique (BET)	36
II.2.5. Microscopie Electronique à Balayage (MEB).....	37
II.2.6. Détermination des points isoélectrique (PIE).....	37
II.2.7. Capacité d'échange cationique (CEC).....	38
II.3. METHODE D'ANALYSE- SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE.....	39
II.4. ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES PHARMACEUTIQUES PAR LES MATERIAUX ARGILEUX	39
II.4.1. Préparation des solutions.....	39
II.4.2. Etude d'adsorption.....	39
II.4.3. Isotherme d'adsorption.....	42
II.4.4. Analyse des erreurs.....	43
II.5. MODELISATION DES DONNEES EXPERIMENTALES.....	44
II.5.1. Modélisation des cinétiques d'adsorption.....	44
II.5.2. Modélisation des isothermes d'adsorption.....	46
II.6. REGENERATION.....	48
II.7. ETUDE DE LIBERATION DES MOLECULES MEDICAMENTEUSES A PARTIR DES MATERIAUX COMPOSITES.....	49
II.7.1. Courbe d'étalonnage	49
II.7.2. Préparation des milieux pour les tests de libération.....	49
II.7.3. Etude de solubilité des médicaments à blanc.....	49
II.7.4. Détermination de la teneur en médicament et de l'efficacité d'encapsulation.....	50

II.7.5. Etude de la libération de DIC/IBU à partir des hybrides et des composites.....	50
II.7.6. Modélisation des profils de libération	51

**CHAPITRE III : PREPARATION ET CARACTERISATION DES ARGILES
CATIONIQUES ; ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES
PHARMACEUTIQUES**

III.1. PREPARATION DES MATERIAUX ARGILEUX.....	53
III.1.1. Préparation des argiles cationiques.....	53
III.1.1.1. Traitement préliminaire.....	53
III.1.1.2. Purification de la bentonite.....	53
III.1.1.3. Modification organique de la bentonite.....	53
III.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES.....	56
III.2.1. Capacité d'échange cationique (CEC) et la capacité de fonctionnalisation (CF).....	56
III.2.2. Détermination des points isoélectriques.....	57
III.2.3. Spectroscopie infrarouge	59
III.2.4. Analyse thermogravimétrique.....	62
III.2.5. Diffraction des rayons X.....	64
III.2.6. Mesures texturales (Méthode BET).....	66
III.3. ETUDE DE L'ADSORPTION DU DICLOFENAC ET DE L'IBUPROFENE PAR LES ARGILES ORGANOPHILES.....	69
III.3.1. Effet du pH	69
III.3.2. Effet de la masse.....	70
III.3.3. Effet du temps de contact	72
III.3.4. Effet de la concentration initiale.....	73
III.3.5. Modélisation de la cinétique	76
III.3.6. Mécanisme d'adsorption.....	79
III.3.7. Isothermes d'adsorption.....	84
III.3.8. Modélisation des isothermes.....	85
III.3.9. Effet de la température et détermination des paramètres thermodynamiques.....	88
III.3.10. Etude de l'effet de la concentration de l'alkyle amine «Choix du meilleur adsorbant».....	91
III.3.11. Adsorption compétitive du DIC/IBU sur l'adsorbant 2CECRB.....	93
III.3.12. Régénération de l'adsorbant 2CECRB	95

**CHAPITRE IV : PREPARATION ET CARACTERISATION DES ARGILES
ANIONIQUES ; ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES
PHARMACEUTIQUES**

IV.1. PREPARATION DES MATERIAUX ARGILEUX.....	97
IV.1.1. Préparation des argiles anioniques.....	97
IV.1.1.1. Synthèse des phases $M^I M^{III}-CO_3/MgAl-CO_3$; $ZnAl-CO_3$; $MgFe-CO_3$ et $ZnFe-CO_3$	98
IV.1.1.2. Synthèse des phases $M^I M^I M^{III}-CO_3/ MgZnAl-CO_3$ et $MgZnFe-CO_3$	99
IV.1.1.3. Synthèse des phases $M^I M^{III} M^{III}-CO_3/MgAlFe-CO_3$ et $ZnAlFe-CO_3$	99
IV.1.1.4. Synthèse de la phase $M^I M^I M^{III} M^{III}-CO_3/MgZnAlFe-CO_3$	99
IV.1.1.5. Préparation des HDLs calcinés.....	100
IV.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES DES ARGILES ANIONIQUES.....	101
IV.2.1. Détermination des points isoélectriques	101
IV.2.2. Diffraction des rayons X.....	103
IV.2.3. Analyse thermogravimétrique.....	107
IV.2.4. Spectroscopie infrarouge	109
IV.3. ETUDE D'ADSORPTION DU DICLOFENAC ET DE L'IBUPROFENE PAR LES ARGILES ANIONIQUES.....	112
IV.3.1. Choix d'adsorbants.....	112
IV.3.2. Effet du pH.....	114
IV.3.3. Effet du temps de contact.....	115
IV.3.4. Effet de la concentration initiale	116
IV.3.5. Cinétique d'adsorption.....	119
IV.3.6. Mécanisme d'adsorption.....	122
IV.3.7. Isothermes d'adsorption.....	128
IV.3.8. Modélisation des isothermes d'adsorption.....	130
IV.3.9. Effet de la température et détermination des paramètres thermodynamiques.....	134
IV.3.10. Adsorption compétitive du DIC/IBU sur le meilleur adsorbant : le ZnAl-C.....	138
IV.3.11. Régénération de l'adsorbant ZnAl-C.....	140

**CHAPITRE V : PREPARATION ET CARACTERISATION DES MATERIAUX
HYBRIDES/COMPOSITES ; ETUDE DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS
PHARMACEUTIQUES**

V.1. PREPARATION DES MATERIAUX	143
V.1.1. Préparation des matériaux hybrides.....	143
V.1.2. Préparation des billes composites.....	143
V.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES.....	144
V.2.1. Microscope électronique à balayage.....	144
V.2.2. Analyse thermogravimétrique.....	148
V.2.3. Analyse spectrale par infrarouge à transformée de Fourier.....	154
V.2.4. Mécanisme de formation des billes d'alginate	160
V.3. ETUDE DE LA CINETIQUE DE LIBERATION DES MOLECULES MEDICAMENTEUSES.....	161
V.3.1. Courbes d'étalonnage.....	161
V.3.2. Détermination des teneurs en médicaments et de l'efficacité d'encapsulation.....	162
V.3.3. Cinétique et profils de libération des principes actifs pharmaceutiques.....	163
V.3.3.1. Etude de la dissolution à blanc.....	163
V.3.3.2. Profils de libération de DIC/IBU à partir des hybrides.....	164
V.3.3.3. Profils de libération à parti des composites.....	166
V.3.4. Etude du mécanisme de libération.....	168
V.3.4.1. Hybrides.....	168
V.3.4.2. Composites.....	170
V.3.5. Mécanisme proposé pour la formation et de libération des molécules médicamenteuses à partir des hybrides et des composites.....	172
CONCLUSION GENERALE ET PRESCRIPTIVE.....	175

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

- Figure I.1. Structure feuilletée des phyllosilicates
- Figure I.2. Représentation tridimensionnels des éléments structuraux des argiles cationiques : (a) feuillet aluminosilicate, (b) l'octaèdre, (c) le tétraèdre
- Figure I.3. Représentation de la structure d'un feuillet d'argile T-O
- Figure I.4. Représentation de la structure d'un feuillet d'argile T-O-T
- Figure I.5. Représentation schématique d'un feuillet d'argile T-O-T-O
- Figure I.6. Principe du traitement organophile d'argile
- Figure I.7. Différents mode d'intercalation des médicaments dans les argiles cationiques
- Figure I.8. Représentation schématique de la structure tridimensionnelle des HDLs
- Figure I.9. Représentation schématique de trois méthodes de synthèse des HDLs

CHAPITRE II

- Figure II.1. Structure d'alginate de sodium
- Figure II.2. Structure moléculaire de HDTMABr
- Figure II.3. a) Spectre d'absorption UV-Vis et b) Droite d'étalonnage de DIC à 276 nm (pH \approx 7)
- Figure II.4. b) Spectre d'absorption UV-Vis et b) Droite d'étalonnage de l'IBU à 222 nm (pH \approx 7)

CHAPITRE III

- Figure III.1. Schéma d'intercalation du surfactant dans l'argile
- Figure III.2. pH au point de zéro charge de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Figure III.3. Spectres IRTF de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Figure III.4. Spectre IRTF de la bentonite brute
- Figure III.5. Analyses thermogravimétriques (ATG) de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Figure III.6. Diagramme de diffraction des rayons X de la bentonite brute
- Figure III.7. Diagrammes de diffraction des rayons X de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Figure III.8. Isothermes d'adsorption/désorption d'azote pour la bentonite brute et les bentonites organophiles
- Figure III.9.

- Figure III.10. Effet de la variation du pH sur l'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.11. Effet de la masse sur l'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $\text{pH}\approx 7$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.12. Effet du temps de contact sur l'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles ($C_0=100\text{mg/L}$, $m=20\text{mg}$, $\text{pH}\approx 7$, $V=20\text{mL}$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.13. Cinétique d'adsorption de DIC en fonction du temps et de la concentration initiale sur les bentonites organophiles ($\text{pH}\approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.14. Cinétique d'adsorption de l'IBU en fonction du temps et de la concentration initiale sur les bentonites organophiles ($\text{pH}\approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.15. Modélisation linéaire de la cinétique d'adsorption du DIC sur les bentonites organophiles : pseudo-second ordre
- Figure III.16. Modélisation linéaire de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles : pseudo-second ordre
- Figure III.17. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les bentonites organophiles : diffusion intraparticulaire
- Figure III.18. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles : diffusion intraparticulaire
- Figure III.19. Isothermes d'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($\text{pH}\approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V_{\text{agitation}}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure III.20. Modélisation linéaire des isothermes d'adsorption de DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles
- Figure III.21. Effet de la température sur l'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles
- Figure III.22. Représentation graphique de l'équation de Van't Hoff
- Figure III.23. Histogramme montrant la capacité d'adsorption des bentonites organophiles
- Figure III.24. Isotherme d'adsorption du DIC en présence de 100mg/L de l'IBU en système binaire
- Figure III.25. Isotherme d'adsorption de l'IBU en présence de 100mg/L de DIC en système binaire
- Histogramme de la régénération du DIC/IBU sur le 2CECRB

CHAPITRE IV

- Figure IV.1. Points isoélectriques des argiles anioniques avant et après calcination
- Figure IV.2. Diagrammes de diffraction des rayons X des phases HDLs non calcinées
- Figure IV.3. Diagrammes de diffraction des rayons X des phases HDLs calcinées
- Figure IV.4. Analyses thermogravimétriques (ATG) des phases HDLs non calcinées
- Figure IV.5. Les dérivés de l'analyse thermogravimétrique (DTA) des phases HDLs non calcinées
- Figure IV.6. Spectres infrarouge des phases non calcinées
- Figure IV.7. Spectres infrarouge des phases HDLs calcinées
- Figure IV.8. Quantités adsorbées du DIC sur les différents HDLs préparés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C=100\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.9. Quantités adsorbées de l'IBU sur les différents HDLs préparés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C=100\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.10. Effet du pH sur l'adsorption du DIC/IBU par les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C=100\text{mg/L}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.11. Effet du temps de contact sur d'adsorption du DIC et de l'IBU sur les HDLs calcinés ($C_i=100\text{mg/L}$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.12. Cinétique d'adsorption de DIC en fonction du temps et de la concentration initiale sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $\text{pH}\approx 7$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.13. Cinétique d'adsorption de l'IBU en fonction du temps et de la concentration initiale sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $\text{pH}\approx 7$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.14. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés : pseudo-second ordre
- Figure IV.15. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés : pseudo-second ordre
- Figure IV.16. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés : diffusion intraparticulaire
- Figure IV.17. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés : diffusion intraparticulaire
- Figure IV.18. Isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $5\leq C_0\leq 1000\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)
- Figure IV.19. Isothermes d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $5\leq C_0\leq 1000\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

- Figure IV.20. Modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés
- Figure IV.21. Modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption d'IBU sur les HDLs calcinés
- Figure IV.22. Effet de la température sur l'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés
- Figure IV.23. Effet de la température sur l'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés
- Figure IV.24. Représentation graphique de l'équation de Van't Hoff
- Figure IV.25. Isothermes d'adsorption du DIC en système simple et binaire en présence de 100mg/L de l'IBU sur le ZnAl-C
- Figure IV.26. Isothermes d'adsorption de l'IBU en système simple et binaire en présence de 100mg/L de DIC sur le ZnAl-C
- Figure IV.27. Histogramme de régénération du DIC/IBU sur le ZnAl-C

CHAPITRE V

- Figure V.1. Images MEB à différents agrandissements de l'hybride 2CECRB/IBU
- Figure V.2. Images MEB à différents agrandissements de l'hybride ZnAl-C/IBU
- Figure V.3. Images MEB à différents agrandissements des billes Alg/IBU
- Figure V.4. Images MEB à différents agrandissements des billes Alg/2CECRB-IBU
- Figure V.5. Images MEB à différents agrandissements des billes Alg/ZnAl-C/IBU
- Figure V.6. Analyses thermogravimétriques (ATG) du DIC, IBU, 2CECRB et des matériaux hybrides
- Figure V.7. Analyses thermogravimétriques (ATG) du DIC ; IBU, ZnAl-C et des matériaux hybrides
- Figure V.8. Analyses thermogravimétriques (ATG) d'alginate, des matériaux hybrides/composites pour le DIC
- Figure V.9. Analyses thermogravimétriques (ATG) d'alginate et des matériaux hybrides/composites pour l'IBU
- Figure V.10. Spectres IRTF des hybrides et des composites de diclofenac pour la matrice 2CECRB
- Figure V.11. Spectres IRTF des hybrides et des composites de diclofenac pour la matrice ZnAl-C
- Figure V.12. Spectres IRTF des hybrides et des composites de l'ibuprofène pour la phase 2CECRB

- Figure V.13. Spectres IRTF des hybrides et des composites de l'ibuprofène pour la phase ZnAl-C
- Figure V.14. Spectres IRTF du DIC, Alg et Alg/DIC
- Figure V.15. Spectres IRTF Spectre IRTF de l'IBU, Alg et Alg/IBU
- Figure V.16. Mécanisme de gélification des hybrides par l'alginate
- Figure V.17. Courbes d'étalonnage du DIC dans les milieux simulés gastrique et intestinale
- Figure V.18. Courbes d'étalonnage de l'IBU dans les milieux simulés gastrique et intestinale
- Figure V.19. Profils de libération de DIC à partir des hybrides à différents pH
- Figure V.20. Profils de libération de l'IBU à partir des hybrides à différentes conditions de pH
- Figure V.21. Profils de libération de DIC à partir des composites à différentes conditions de pH
- Figure V.22. Profils de libération de l'IBU à partir des composites à différentes conditions de pH
- Figure V.23. Modélisation mathématique des profils de libération du DIC à partir des hybrides et des composites
- Figure V.24. Modélisation mathématique des profils de libération De l'IBU à partir des hybrides et des composites
- Figure V.25. Illustration schématique du mécanisme de formation des hybrides et des composites

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I

- Tableau I.1. La capacité d'échange cationique CEC de certaines argiles
- Tableau I.2. La surface spécifique de quelques minéraux argileux
- Tableau I.3. Applications de quelques composites dans la libération des médicaments
- Tableau I.4. Quelques études d'adsorption des métaux lourds par des argiles
- Tableau I.5. Argiles cationiques utilisées comme hybrides argile-médicament

CHAPITRE II

- Tableau II.1. Composition chimique de la bentonite Algérienne (% en poids)
- Tableau II.2. Composition minéralogique de la bentonite brute
- Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques de HDTMABr
- Tableau II.4. Caractéristiques physico-chimiques de diclofenac et de l'ibuprofène
- Tableau II.5. Constantes d'absorptivité (k) de deux produits pharmaceutiques utilisés

CHAPITRE III

- Tableau III.1. La CEC de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Tableau III.2. La capacité de fonctionnalisation des bentonites organophiles
- Tableau III.3. Les pH_{PZC} de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Tableau III.4. La teneur en surfactant déterminée par ATG et par calcul
- Tableau III.5. Paramètres texturaux de la bentonite brute et des bentonites organophiles
- Tableau III.6. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption du Diclofenac (DIC) sur les bentonites organophiles
- Tableau III.7. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption de l'Ibuprofène (IBU) sur les bentonites organophiles
- Tableau III.8. Comparaison des capacités d'adsorption de DIC/IBU sur les différents adsorbants
- Tableau III.9.

- Tableau III.10. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles
- Tableau III.11. Paramètres thermodynamiques de l'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles
- Tableau III.11. Paramètres issus de la modélisation par l'équation de Langmuir et Freundlich des isothermes d'adsorption du DIC/IBU par le 2CECRB en système simple et binaire

CHAPITRE IV

- Tableau IV.1. Rayons ioniques des cations divalents et trivalents impliqués dans les matériaux HDLs
- Tableau IV.2. Points isoélectriques des HDLs non calcinés et calcinés
- Tableau IV.3. Paramètres de la maille des phases HDLs non calcinées
- Tableau IV.4. Distances hkl des phases HDLs calcinées
- Tableau IV.5. Pertes de masse des HDLs non calcinés
- Tableau IV.6. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption du Diclofenac sur les HDLs calcinés
- Tableau IV.7. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption de l'Ibuprofène sur les HDLs calcinés
- Tableau IV.8. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés
- Tableau IV.9. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés
- Tableau IV.10. Comparaison de la capacité d'adsorption de DIC/IBU avec différents adsorbants
- Tableau IV.11. Paramètres thermodynamiques de l'adsorption du DIC/IBU sur les HDLs calcinés
- Tableau IV.12. Paramètres issus de la modélisation par l'équation de Langmuir et Freundlich des isothermes d'adsorption du DIC/IBU par le ZnAl-C en système simple et binaire

CHAPITRE V

- Tableau V.1. Perte de masse de DIC, 2CECRB, ZnAl-C et des matériaux hybrides
- Tableau V.2. Perte de masse de l'IBU, 2CECRB, ZnAl-C et des matériaux hybrides
- Tableau V.3. Pertes de masses d'Alginate, IBU et des matériaux composites pour l'IBU

- Tableau V.4. Pertes de masses d'Alginate, DIC et des matériaux composites pour le DIC
- Tableau V.5. teneur de médicaments dans les hybrides
- Tableau V.6. Quantité d'Alginate dans les composites calculée par ATG
- Tableau V.7. Constantes des cinétiques de libération de DIC à partir des hybrides
- Tableau V.8. Constantes des cinétiques de libération de l'IBU à partir des hybrides
- Tableau V.9. Constantes des cinétiques de libération de DIC à partir des composites d'alginate
- Tableau V.10. Constantes des cinétiques de libération de l'IBU à partir des composites d'alginate

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Les argiles et les minéraux argileux ont été utilisés depuis les premiers jours de l'humanité, dans différentes applications, car elles sont abondantes dans la nature, moins onéreuses et possèdent des propriétés structurales uniques. Les argiles sont les matériaux lamellaires les plus étudiés et les plus utilisés dans divers domaines, tels que la catalyse, l'électrochimie, l'adsorption et la médecine. Les argiles ont été classées en deux types : les kaolins et les argiles gonflantes. Les argiles gonflantes (hydratables) sont au nombre de deux : les argiles cationiques échangeuses de cations et les argiles anioniques, échangeuses d'anions dites hydroxydes doubles lamellaires. Les argiles cationiques sont des minéraux très abondants dans la nature. Elles sont constituées de combinaison de feuillets octaédriques et tétraédriques. Les substitutions isomorphiques dans les sites octaédriques induisent des charges négatives. L'électroneutralité du matériau argileux est assurée par la présence de cations compensateurs dans l'espace interfoliaire (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , etc...). Le minérale le plus représentatif de cette famille est la montmorillonite dont le terme commercial est connu sous le nom de bentonite. Les argiles anioniques sont des minéraux peu abondants dans la nature, mais elles sont néanmoins facilement synthétisables au laboratoire. Elles sont constituées de feuillets octaédriques de type brucite dont la charge est due aux substitutions isomorphiques des cations bivalents Mg^{+2} par des cations trivalents Al^{+3} dans la couche octaédrique. Dans ce type d'argiles contrairement aux argiles cationiques, l'électroneutralité électrique est assurée par des anions de type CO_3^{2-} , NO_3^- , Cl^- , OH^- , etc.....

Ces dernières années, les matériaux argileux cationiques et/ou anioniques ont vu beaucoup d'applications dans plusieurs domaines. Ces applications sont en fonction de la nature des éléments constituant la charpente métallique des minéraux, les cations compensateurs, l'état d'hydratation, la taille des particules, la surface spécifique, l'hydrophobie et l'hydrophilie des argiles. Parmi les modifications apportées aux argiles gonflantes, nous pouvons citer : l'organophilisation, le pontage, l'acidification, la nature des métaux bivalents et trivalents et leurs rapports molaires. Selon la nature des modifications, ces matériaux argileux ont été utilisés dans plusieurs domaines soit comme adsorbants pour l'élimination des micropolluants (métaux, colorants, phénols, chlorophénols, pesticides, produits pharmaceutiques émergents, etc.....), soit comme supports dans le domaine médical en tant qu'excipients, ingrédients ou hybrides pour la libération des médicaments.

L'objectif principal de notre étude porte sur la valorisation d'une argile naturelle (la bentonite) issue du sol algérien et des argiles synthétiques de type hydrotalcite. Ces argiles ont été utilisées comme adsorbants des molécules pharmaceutiques modèles, pouvant être issues des rejets hospitaliers, de l'industrie pharmaceutique ou de la consommation quotidienne, soit comme support de molécules pharmaceutiques sous forme d'hybride ou de composite à base d'alginate, pour la libération des médicaments.

A cette fin, le manuscrit est organisé comme suit :

Le premier chapitre présente une revue bibliographique de la structure, de la synthèse, et des propriétés générales ainsi que les applications des argiles cationiques et anioniques dans différents domaines.

Le deuxième chapitre est consacré au cadre expérimental de ces travaux. Il présente les matériaux précurseurs utilisés dans la synthèse des différents matériaux argileux. Les techniques de caractérisations à savoir la diffraction des rayons X (DRX), la méthode BET, la spectroscopie infrarouge (IRTF), la spectroscopie UV-visible (UV-Vis), les analyses thermiques (ATG/DTA) et la microscopie électronique à balayage (MEB), sont présentées. Les modes opératoires utilisés pour la réalisation des essais d'adsorption et de libération et les différents modèles mathématiques employés pour analyser les résultats obtenus sont aussi décrits.

Les chapitres III et IV, sont consacrés à la présentation des modes opératoires réalisés pour la préparation, la synthèse des matériaux argileux et leurs modifications. Ces matériaux sont caractérisés par différentes techniques et utilisés dans l'élimination par adsorption des molécules pharmaceutiques modèles. Une attention particulière est donnée à la régénération des matériaux.

Enfin, le dernier chapitre décrit le développement de matériaux hybrides argile-médicaments et des composites à base d'un polymère naturel (polymère/argile-médicament). Ces matériaux composites sont caractérisés par MEB, ATG et IRTF, puis sont testés dans la libération des médicaments en fonction du pH gastrique et intestinal.

Une conclusion générale résume les principaux résultats obtenus dans le cadre de cette étude.

Chapitre I

Etude bibliographique

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Ce chapitre constitue une synthèse des résultats de la littérature. Il s'articule autour de quatre points. Tout d'abord, la structure et les propriétés des argiles cationiques et anioniques sont décrites. Les différentes méthodes d'obtention et de synthèse sont expliquées. Puis, les applications biomédicales et environnementales sont montrées. Le dernier point présente une étude bibliographique des hybrides et des composites à base d'alginate.

I.1. LES ARGILES CATIONIQUES

I.1.1. Structure et classification

L'argile désigne un matériau naturel composé principalement de minéraux de cristallites très fines (en général inférieur à $2\mu\text{m}$), résultant de la dégradation des roches volcaniques dues à des phénomènes d'érosion et d'altération chimique sous l'action des agents atmosphériques. Les argiles cationiques sont des matériaux naturels caractérisés par une structure lamellaire (figure I.1). Elles appartiennent à la famille des phyllosilicates (silicates en feuillets) (Ismadji et al., 2015).

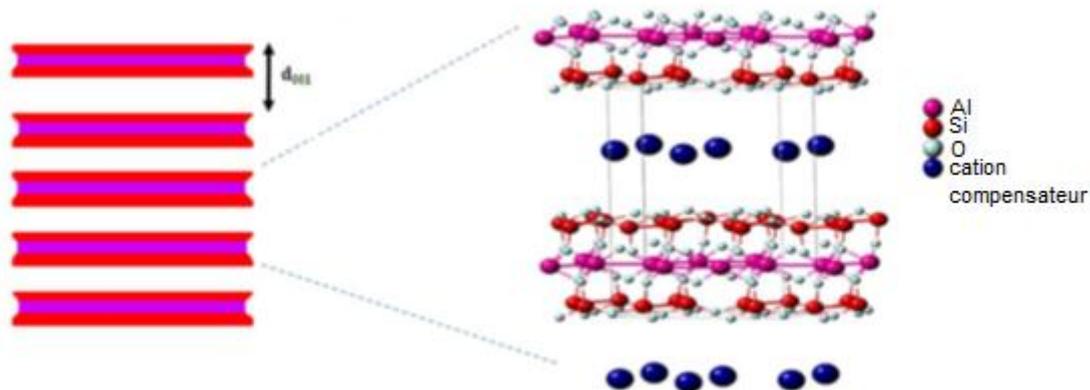


Figure I.1. Structure feuilletée des phyllosilicates

Ces phyllosilicates sont composés d'une succession de feuillets composés eux même d'un empilement d'une couche octaédrique et tétraédrique. Chaque tétraèdre contient un cation Si^{4+} entouré de quatre anions O^{2-} aux sommets, et lié à des tétraèdres adjacents en partageant trois sommets pour former un réseau hexagonal bidimensionnel infini qui forme la base de la couche. Tandis que l'octaèdre se compose soit des atomes d'aluminium ou de magnésium qui

sont entourés par des atomes d'oxygène et des groupements hydroxyles (figure I.2). Chaque couche octaédrique est connectée aux autres octaèdres voisins en partageant uniquement les arêtes entre eux (Cygan et al., 2012).

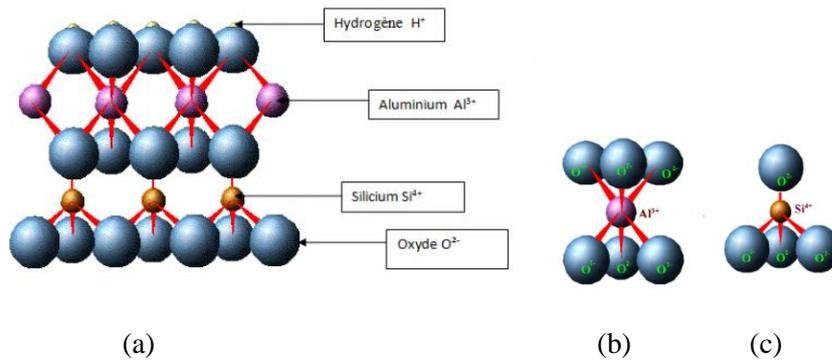


Figure I.2. Représentation tridimensionnels des éléments structuraux des argiles cationiques : (a) feuillet aluminosilicate, (b) l'octaèdre, (c) le tétraèdre

En outre, l'arrangement des feuillets tétraédriques et octaédriques donne lieu à diverses classes de minéraux argileux :

1/ Les argiles de type 1/1 (T-O) : se composent d'une feuille tétraédrique et d'une autre octaédrique avec un espace interlamellaire de 7Å (figure I.3) dont la formule théorique est $\text{Si}_4\text{Al}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_8$. Ces argiles regroupent principalement les kaolinites (Kogure and Inoue, 2005 ; Bibi et al., 2016).

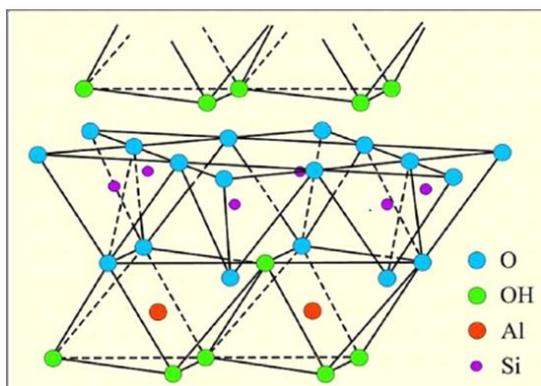


Figure I.3. Représentation de la structure d'un feuillet d'argile T-O

2/ Les argiles de type 2/1 (T-O-T) : incluent une feuille octaédrique intercalée entre deux feuilles tétraédriques avec un espace interlamellaire de 10Å (figure I.4) dont la formule

théorique est $M_x(Al_{2-x}Mg_x)(Si_4O_{10})(OH)_2 \cdot zH_2O$ avec x voisin de 0.5, ces argiles regroupent principalement les smectites (Christidis and Huff, 2009 ; Bibi et al., 2016).

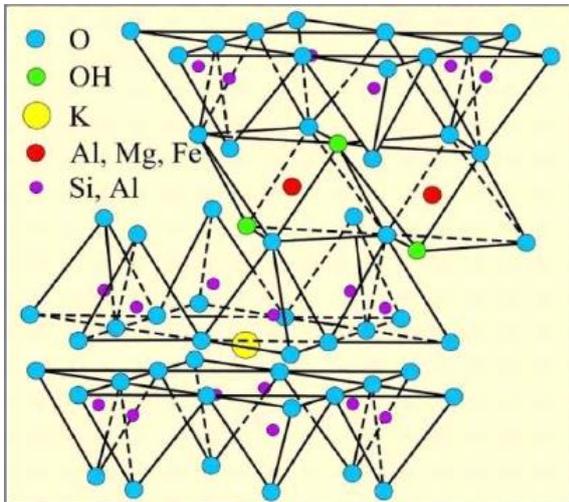


Figure I.4. Représentation de la structure d'un feuillet d'argile T-O-T

3/ Les argiles de type 2/1/1 (T-O-T-O) : comprennent en plus de la composition du feuillet de la série 2/1, une couche octaédrique de type brucite qui s'insère dans l'espace interfoliaire avec un espace interlamellaire de 17Å (figure I.5) dont la formule structurale est de type de chlorite : $Mg_5(Al,Fe)(OH)_8(Al,Si)_4O_{10}$, ces argiles regroupent principalement les chlorites (Brigatti., 2006).

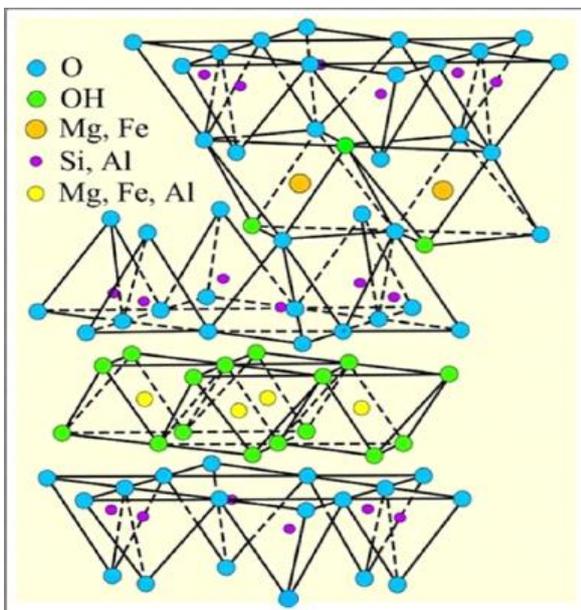
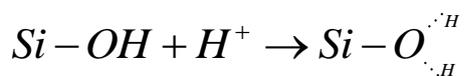


Figure I.5. Représentation schématique d'un feuillet d'argile T-O-T-O

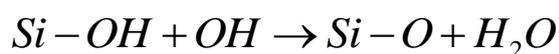
I.1.2. Propriétés physico-chimiques

Les phyllosilicates possèdent des propriétés physico-chimiques très importantes qui élargissent leur utilisation dans plusieurs domaines d'application.

I.1.2.1. Capacité d'échange cationique (CEC) : La capacité d'échange cationique est définie comme étant le pouvoir d'adsorber ou d'absorber des espèces chimiques ioniques ou moléculaires sur la surface interne ou externe des feuillets d'argile. Les cations compensateurs situés dans l'espace interfoliaire peuvent être échangés par d'autres cations présents dans le système et on peut ainsi définir une capacité d'échange cationique pour un échantillon donné. La CEC est mesurée en nombre de charges fixées sur la surface de l'argile, ou plus précisément au nombre de moles de charges ioniques pour 100 grammes d'argile et elle est exprimée en meq/100g d'argile (milliéquivalent/100g d'argile) (Le Pluart., 2002). Il existe deux types de charges. La première est une charge permanente ou structurelle due à la substitution isomorphique des ions Al^{3+} , Si^{4+} , Mg^{2+} et Fe^{3+} (substitution d'un Al^{3+} pour Si^{4+} dans la couche tétraédrique, Mg^{2+} ou Fe^{2+} pour Al^{3+} dans la couche octaédrique). La deuxième charge est causée par les groupes silanols (Si-OH) et (aluminols Al-OH) situés aux bords des feuillets d'argile, et elle dépend du pH. Elle provient de la réactivité superficielle de ces groupements. Cette charge représente moins de 1% de la charge totale des montmorillonites (Ghadiri et al., 2015). Cependant, le kaolin, où la charge superficielle est due à la variation du pH, représente la proportion majeure de la charge nette totale. Ces sites de bordures sont très sensibles au pH. A des valeurs de pH acide, l'argile se caractérise par une capacité d'échange anionique : les protons se lient davantage par rapport à OH, une charge positive se développe en bordure des feuillets.



A des valeurs de pH plus élevé, l'argile a une capacité d'échange cationique (CEC) : les groupements hydroxyles captent les protons H^+ des sites de bordure pour former des molécules H_2O .



Les valeurs de CEC pour une gamme d'argiles sont montrées dans le tableau I.1.

Tableau I.1. La capacité d'échange cationique CEC de certaines argiles (Ismadji., 2015)

Minéraux argileux	CEC (meq/100g)
Allophane	70
Kaolinite	3-15
Halloysite (H ₂ O)	5-10
Na-montmorillonite	80-130
Ca- montmorillonite	40-70
Hectorite	80-130
Palygorskite	30-40
Sepiolite	30-40
Illite	10-40
Vermiculite	100-150

1.1.2.2. Les propriétés de gonflement : Le gonflement consiste à une séparation des feuillets jusqu'à une distance interfoliaire d'équilibre sous une pression donnée. Les particules de l'argile présentent une grande affinité pour l'eau grâce au caractère hydrophile de toute sa surface en raison de la présence des cations hydratables dans les galeries interfoliaires. La montmorillonite possède la propriété de gonflement la plus intéressante de tous les minéraux de la famille des phyllosilicates, il est intéressant de noter qu'une montmorillonite, même séchée à 105°C, présente généralement une distance interfoliaire d'environ 12Å, témoignant de la présence d'eau liée entre ses feuillets (Carretero et al., 2009). On peut distinguer deux échelles différentes de gonflement au niveau de l'organisation structurale de la montmorillonite: (i) Gonflement cristallin: une dispersion interparticulaire où la pénétration des molécules d'eau est localisée entre les particules élémentaires ; (ii) Gonflement osmotique: une hydratation entre feuillets où la pénétration des molécules d'eau est localisée entre les feuillets qui constituent une particule.

1.1.2.3. La surface spécifique : la surface spécifique correspond à la somme des surfaces de tous les sites échangeables accessibles à un ion ou une molécule donnée (O'zcan et al., 2007). Cette surface se présente sur les faces basales (la surface externe comprise entre les particules) et les bordures de cristaux (la surface interne correspondant à l'espace interfoliaire) avec des proportions qui varient selon le type de minéral et le pH. Elle est exprimée en unité de surface par unité de masse. La montmorillonite possède une surface très importante. L'estimation de la surface se fait par plusieurs méthodes. La plus fréquemment utilisée est la méthode BET ou elle

utilise l'azote à la température de 77K. Les valeurs de surfaces de quelques argiles sont rassemblées dans le tableau I.2.

Tableau I.2: La surface spécifique de quelques minéraux argileux (Carretero et al., 2009)

Argile	Surface totale (m ² /g)
Kaolinites	10-30
Illites	100-175
Smectites	700-800
Vermiculites	760
Chlorites	100-175

1.1.3. Les argiles cationiques modifiées

Plusieurs méthodes physiques et chimiques ont été développées pour modifier les caractéristiques des argiles cationiques afin d'améliorer leurs performances et d'élargir leur domaine d'applications. Elles peuvent être modifiées de différentes manières : (1) modification chimique pour favoriser la réactivité de surface des argiles homoioniques, (2) interaction avec des substances organiques afin d'augmenter l'hydrophobie (argiles organophiles), (3) incorporation des particules des argiles dans les polymères pour créer de nouveaux matériaux composites (Yah et al., 2012 ; Viseras et al., 2008).

1.1.3.1. Les argiles organophiles

Les minéraux argileux sont naturellement hydrophiles et la plupart des polymères sont hydrophobes. La structure hydrophile des minéraux argileux les rend mal miscibles avec la plupart des matrices polymériques. Par conséquent, l'argile doit être modifiée et traitée avec certaines substances organiques pour les rendre miscibles avec les polymères. Compte tenu de leur capacité d'échange cationique élevée et la grande surface spécifique, les argiles modifiées (organophiles) interagissent facilement avec de nombreuses substances, en particulier avec des molécules organiques. Les argiles organophiles préparées ont la capacité de se mélanger facilement de façon homogène avec des polymères hydrophobes. Les cations organiques les plus communs utilisés pour la préparation des argiles organophiles sont des tensioactifs

cationiques, qui s'adsorbent à la surface des minéraux argileux. En conséquence, les argiles organophiles acquièrent d'excellentes propriétés d'adsorption vers les espèces organiques peu solubles dans l'eau. L'hybridation des argiles organophiles avec des polymères peut créer de nouveaux matériaux appropriés pour différentes applications (Ghadiri et al., 2015).

Le traitement organophile est un échange cationique. Les cations compensateurs inorganiques naturellement présents dans l'espace interfoliaire de l'argile (généralement des cations alcalins : Na^+ , Li^+ , K^+ ...) sont remplacés par des cations organiques porteurs de chaînes alkyles (surfactants), les surfactants les plus couramment utilisés sont les ions alkyl amines. Lors de la réaction d'échange, la tête polaire du tensioactif remplace le cation et le surfactant se loge dans l'espace interfoliaire, ce squelette carboné rend l'argile organophile, c'est-à-dire, l'argile va avoir une plus grande affinité pour les molécules organiques (figure I.6). En outre, comme ces cations sont beaucoup plus gros que les ions alcalins initialement présents, ils prennent plus de place et vont écarter les feuillets. L'espace interfoliaire (la distance séparant les feuillets) accessible est plus grand et l'attraction électrostatique entre les feuillets diminue (De Paiva et al., 2008).

Les argiles organophiles peuvent créer de nouveaux matériaux adaptés à différentes applications. L'interaction des argiles avec les tensioactifs, est principalement due aux interactions physiques telles que des liaisons hydrogènes, des interactions ion-dipôle, des liaisons de coordination, des réactions acido-basiques, le transfert de charge et des forces de Van der Waals. En dehors de ces interactions physiques, la complexation et les liaisons covalentes existent également entre les substances organiques et les matériaux argileux. En outre, l'échange cationique s'effectue avec des substances qui ont une charge cationique pour être échangées avec les cations interlamellaires des minéraux argileux (Dos Santos et al., 2015 ; Stepova et al., 2009 ; Suwandi et al., 2012). La littérature montre qu'il y a une grande tendance à utiliser les argiles organophiles, leur première application est dans le domaine des composites, leur deuxième application est les procédés d'adsorption.

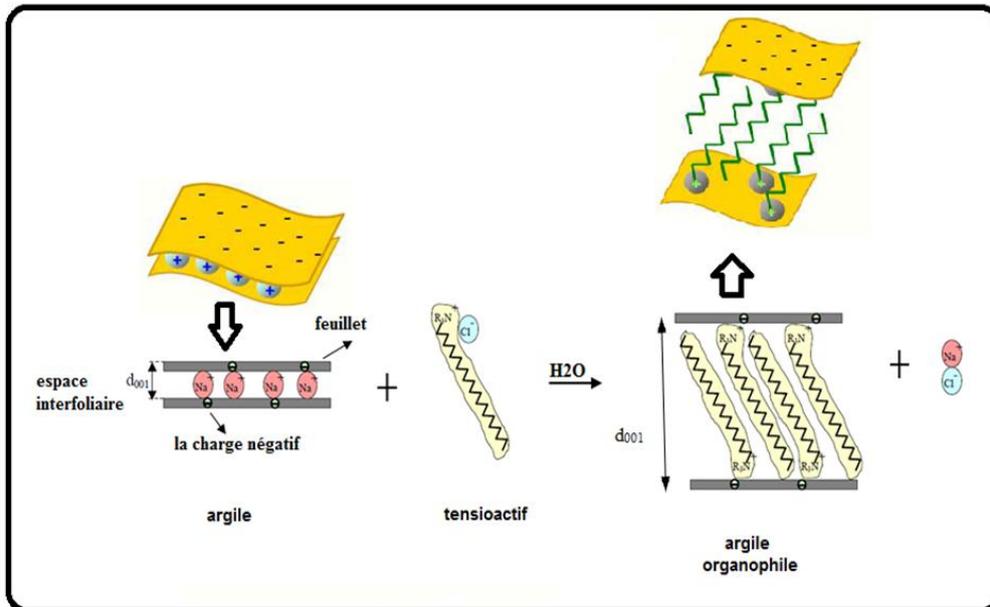


Figure I.6. Principe du traitement organophile d'argile

1.1.3.2. Les composites

Les composites (argile-polymère) ont été utilisés dans plusieurs industries et quelques exemples de leurs applications en pharmacie sont mentionnés dans le tableau I.3. Des études approfondies ont été concentrées sur les hybrides argile-polymère utilisés sous différentes formes tels que des hydrogels, des microcapsules et des films dans la médecine régénératif. Les quatre principales méthodes de préparation des composites à base de polymères sont: la synthèse in situ, l'intercalation en solution, la polymérisation intercalaire in situ et l'intercalation en fusion (Tjong, 2006). En raison de la nature hydrophile de l'argile et de la nature hydrophobe de la plupart des polymères, la préparation des composites avec une bonne dispersion de particules d'argile dans la matrice de polymère n'est pas possible par mélange physique. Cependant, quelques polymères hydrophiles tels que le poly (oxyde d'éthylène) et le poly (alcool vinylique), peuvent être mélangés avec des argiles organophiles (Yang et al., 2013). Puisque la plupart des argiles sont hydrophiles, l'argile doit être traitée avec des substances organiques pour la rendre miscible avec le polymère hydrophobe. La montmorillonite (Mt) et la LAPONITE® (Lap) ont été principalement utilisés dans les hybrides argile-polymère pour des applications biomédicales. Les polymères les plus couramment utilisées pour les applications biomédicales sont : le poly (éthylène-glycol) (PEG), le poly (oxyde d'éthylène) (PEO), le poly (acide lactique-co glycolique) (PLGA), et le poly (lactique acide) (PLA). Les particules du PLGA/Mt ont été spécifiquement formulées pour

développer des systèmes de libération de paclitaxel (un médicament anticancéreux). Ce mélange améliore la biodisponibilité et réduit les effets secondaires du médicament intercalé (Sun et al., 2008).

Tableau I.3. Applications de quelques composites dans la libération des médicaments (Ghadiri et al., 2016)

Argile	Polymère	Application
Montmorillonite	Polyurethane	Libération oculaire des médicaments
Montmorillonite	Acide poly (lactique-co-glycolique)	Support pour le paclitaxel
Hallyosite	Chitosane/poloxamere	Support pour la tétracycline
Laponite	Copolymère multi-blocs à base de Pluronique	Libération de protéines de bas poids moléculaire
Montmorillonite	Acide poly lactique	Administration orale de docétaxel

1.1.4. Applications

1.1.4.1. Applications environnementales

Les argiles cationiques sont des minéraux très importants utilisées comme matières premières pour plusieurs applications industrielles et environnementales en raison de leur abondance et de leur faible coût.

a) Remédiation des sols et des sédiments en tant que adsorbants

La contamination des sols, des sédiments et des eaux par des métaux lourds à des concentrations élevées, est devenue une préoccupation mondiale en termes de santé et d'environnement à cause de leur nature toxique et cancérigène. Les principales sources de métaux lourds sont les déchets et les eaux usées de diverses industries, les produits agrochimiques, les systèmes de traitement des eaux usées, les eaux de ruissellement des terres agricoles, etc....De nombreux métaux lourds connus ont des effets toxiques sur les humains, les animaux, les plantes et les microbes, tels que le mercure (Hg), l'arsenic (As, métalloïde), le plomb (Pb), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le cobalt (Co), le manganèse (Mn) et le nickel (Ni). Certains métaux lourds, y compris le fer (Fe), le sélénium (Se), le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et le molybdène (Mo) sont considérés comme essentiels pour les humains mais à des concentrations très faibles (des traces). Des études antérieures ont montré que les minéraux argileux ont été utilisés comme adsorbants efficaces pour l'élimination des métaux lourds (en

particulier les métaux cationiques, par exemple: le Pb, Zn, Cd, Fe, Cu à partir des solutions aqueuses (Niazi et al., 2015; Shakoor et al., 2015).

Tableau I.4. Quelques études d'adsorption des métaux lourds par des argiles (Ismadji et al., 2015)

Argile	Métaux lourds	Application
Bentonite	Zn, Pb	Bentonite modifiée par HCl
Bentonite	Ni, Cd	Argile-Chitosane réticulé par l'épichlorohydrine
Kaolin	Pb, Cu	Argile modifiée par le H ₂ SO ₄
Montmorillonite	As(III), As(VI)	Montmorillonite pontée par le TiCl ₄

b) Traitement des eaux usées en tant qu'adsorbants des micropolluants émergents

Les composés organiques tels que les colorants, sont très abondants dans la nature puisqu'ils sont synthétisés de façon à être stable dans l'environnement. La libération des colorants peut donc présenter un effet écotoxique dangereux et introduit une bioaccumulation éventuelle dangereuse qui pourrait affecter les êtres humains par le transport à travers la chaîne alimentaire. L'adsorption en utilisant divers adsorbants s'est révélée être le meilleur choix pour traiter l'eau et les eaux usées (Borisover and Davis, 2015). Plusieurs études ont été réalisées pour explorer des adsorbants efficaces et moins coûteux. Les minéraux argileux possèdent une forte capacité d'adsorption pour plusieurs classes de colorants, et leurs capacités de sorption sont comparables à celles des charbons actifs.

Gomri et al., 2016, ont préparé une bentonite modifiée par le bromure de l'hexadecyl- et l'octadecyltriméthylammonium, ils ont montré que le rendement de l'élimination de l'acide bleu 80 (AB80) augmente avec l'augmentation de la CEC et de la chaîne de l'alkyle-amine dont la capacité d'adsorption maximale est de 203mg/g.

Djebri, 2017, a étudié l'adsorption d'un colorant cationique (bleu de méthylène) sur deux adsorbants: bentonite activé organophile (OAB), et bentonite activé organophile encapsulée par l'alginate (A-OAB). Les auteurs ont trouvé que le (A-OAB) est un adsorbant efficace avec un taux d'élimination de 263.8 pour le (OAB), et de 799.4 mg/g pour le (A-OAB).

Belhouchat et al., 2017, ont préparé un composite (bentonite activé organophile activé/alginate). L'adsorption du méthyle orange (MO) et du bleu de méthylène (BM) par les argiles préparées a montré une capacité d'adsorption de 414 et de 141mg/g pour le MO et BM, respectivement.

Les composés pharmaceutiques utilisés pour le traitement des maladies humaines et animales, ont été trouvés dans les effluents des hôpitaux, les décharges des industries pharmaceutiques, etc... Les anti-inflammatoires (AINS) constituent un groupe des médicaments avec des effets analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. En considérant, le niveau de contamination des AINS dans les effluents aquatiques, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, et le diclofenac sont considérés comme étant les plus importants. L'ibuprofène a été trouvé dans l'eau à des concentrations supérieures à 26 µg/L, donc il se représente comme un polluant dangereux pour la santé humaine. Le diclofenac, couramment utilisé dans les soins ambulatoires, présente la toxicité aiguë la plus élevée; il a été détecté dans les eaux usées, en raison de son haut niveau de consommation et de sa résistance à la biodégradation (Ahmed et al., 2017).

Boukhalfa et al., 2017, ont étudié l'adsorption du diclofenac sur une montmorillonite commerciale (K10) modifiée par l'Hexadecyltriméthylammonium de bromure. Ils ont trouvé un maximum d'adsorption égale à 55 mg/g.

Sun et al., 2017, ont modifié l'illite et la montmorillonite par un surfactant cationique : le HDTMABr avec différentes concentrations (0.5CEC, 1CEC, 2CEC). Ils ont utilisé pour l'adsorption du diclofenac. Les résultats montrent que la montmorillonite-HDTMABr (2CEC) présente les meilleures quantités adsorbées dont les valeurs sont de 1000, 450, and 330 mmol/kg pour 0.5CEC, 1CEC, 2CEC, respectivement. L'illite modifiée présente des quantités de l'ordre de 1000, 450, and 330 mmol/kg pour les trois concentrations respectivement (0.5CEC, 1CEC, 2CEC).

1.1.4.2. Applications biomédicales

Aujourd'hui, les argiles cationiques sont utilisées dans des systèmes pharmaceutiques en tant que principes actifs, excipients ou comme supports pour la libération des médicaments.

1/ En tant que principe actif

Les argiles cationiques ont été utilisées en tant que principes actifs pour des formes d'administration orale ou pour des formes topiques dues à leurs propriétés d'adsorption importantes. Par exemple, la forme sodique (Na) de la smectite est efficace comme laxatif et comme stimulant de la défécation par osmose. La forme potassique (Ca) de la smectite peut être utilisée comme un agent anti-diarrhée, par administration orale, grâce à leur propriété d'adsorption importante (Kim et al., 2016).

L'utilisation des argiles cationiques pour des applications cutanées ont été largement étudiées par Viseras, qui a démontré l'implication de l'argile dans l'absorption de espèces cationiques solubles ou échangeables à travers ou à partir de la peau (Viseras et al., 1999).

Les argiles cationiques ont également été étudiées comme ingrédients actifs dans les composés antibactériens. On prétend que certaines argiles présentent des effets spécifiques sur les bactéries en raison de leurs propriétés chimiques ou propriétés physiques. Ces effets peuvent aller à l'inhibition potentielle de la croissance microbienne pour achever la stérilisation (Williams et Haydel, 2010).

2/ En tant qu'excipient des médicaments

Les excipients sont des substances incorporées dans des formulations pharmaceutiques afin d'améliorer les caractéristiques physico-chimiques des ingrédients actifs ou pour améliorer le processus de formulation. En dehors de leur consommation directe, les argiles ont également été utilisées comme excipients de nombreux produits pharmaceutiques. Elles ont été utilisées comme excipients pour l'administration orale, en particulier comme lubrifiants, diluants, liants et agents isotoniques pour fournir de meilleures formulations du médicament (Carretero et al., 2009). Elles ont également été utilisées pour ralentir ou pour une libération contrôlée de médicaments sous forme d'hybrides. Les argiles cationiques en tant qu'excipients, ont été utilisées pour réduire le goût des médicaments, augmenter la solubilité des médicaments, protéger les médicaments des conditions du système digestif. Les palygorskite, la smectite, et la kaolinite sont couramment utilisées comme excipients dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques à divers usages.

3/ Hybrides argile-médicament

Les études concernant l'hybridation directe des argiles et des médicaments ont augmentées rapidement en raison des caractéristiques des argiles nécessaires pour améliorer la formulation des produits pharmaceutiques. L'amélioration des formulations pharmaceutiques, conduit à la libération contrôlée de médicaments, l'amélioration de la solubilité des médicaments, une meilleure dispersibilité des médicaments, et une meilleure absorption par la muqueuse. Deux méthodes d'obtention des hybrides argile-médicament sont connues : intercalation en solution, où l'argile est dispersée dans des solutions médicamenteuses solubilisées et enfin la récupération par séchage du solide. Intercalation par fusion in situ, où l'argile et le médicament sont maintenus à la température de fusion du médicament (Patel et al., 2006). Le tableau I.5, regroupe quelques hybrides argile-médicament utilisés dans la libération des molécules médicamenteuses. Différents modes d'interaction des médicaments avec l'argile

(figure I.7). Nous pouvons avoir une adsorption à la surface, un attachement au bord, une interaction dans l'espace interlamellaire et une insertion interparticulaire. Des médicaments anioniques, à titre exemple, l'ibuprofène et le diclofenac peuvent être plus fortement incorporés entre les couches lamellaires d'argile et peuvent facilement interagir avec un groupe de médicaments anioniques via des interactions électrostatiques.

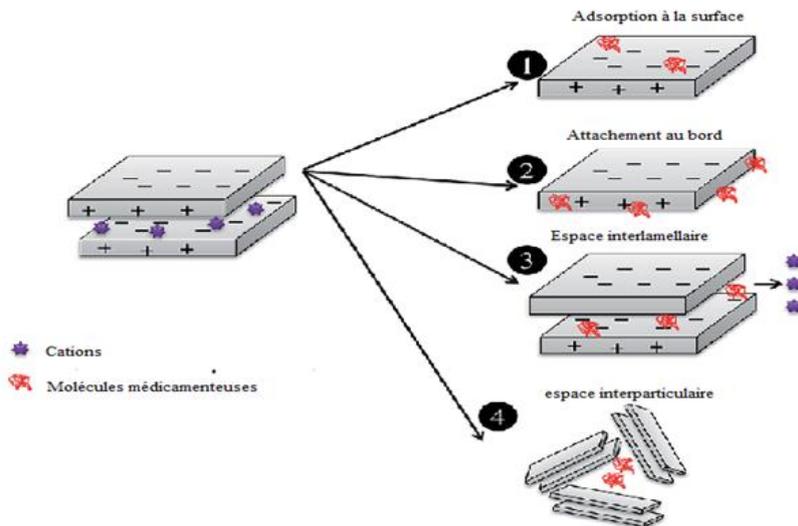


Figure I.7. Différents mode d'intercalation des médicaments dans les argiles cationiques

Les médicaments anti-inflammatoires et analgésiques comme le flurbiprofène, l'ibuprofène, le chlorhydrate de tramadol dont la solubilité dans l'eau est faible, ont un problème commun, celui d'une absorption limitée après administration orale. Il a donc toujours été nécessaire de développer un système de libération de médicament efficace pour améliorer leur biodisponibilité. Le diclofenac sodique (un médicament anti-inflammatoire) a également été intercalé dans la montmorillonite pour obtenir une libération contrôlée après l'administration orale, où la teneur en diclofenac (DIC) dans l'hybride était de 497mg/g (Kaur et Datta, 2014). Cet hybride de DIC-MMT a montré une libération négligeable dans le milieu simulé gastrique (pH=1.2), tandis que dans le milieu simulé intestinal (pH=7.4), il a montré un comportement de cinétique de libération prolongée dans le temps par rapport au diclofenac seul. Le tramadol chlorhydrate et l'ibuprofène incorporés dans la montmorillonite (Chen et al., 2010) ont également montré des résultats similaires de libération contrôlée des médicaments.

Tableau I.5. Argiles cationiques utilisées comme hybrides argile-médicament (Ghadiri et al 2015)

Argile	Médicament	But	Origine
Montmorillonite	Buspirone HCL	Libération contrôlée	Naturelle
Montmorillonite	Glutathione	Disponibilité biologique augmentée	Naturelle
Laponite	Tétracycline	Livraison in situ	Synthétique
Montmorillonite	Nifedipine	Solubilité et biocompatibilité augmentées	Naturelle
Montmorillonite	Metronidazole	Livraison de médicament de colon	Naturelle
Montmorillonite	Sildenafil	Masquage de goût	Naturelle
Montmorillonite	Mafénide	Livraison d'antibiotique.	Synthétique
Montmorillonite	5-Flouracil	Diminue les effets secondaires	Naturelle
Montmorillonite	Itraconazole	Solubilité augmentée	Synthétique
Montmorillonite	Donépézil	Libération contrôlée	Naturelle, Synthétique
Montmorillonite	Vitamine B6	Libération contrôlée	Naturelle
Montmorillonite	Docétaxel	Livraison orale	Naturelle
Rectorite	Ibuprofène	Diminue les effets secondaires	Naturelle
Montmorillonite	Timolol	Libération contrôlée	Naturelle
Montmorillonite	Chlorhydrate de tramadol	Libération contrôlée	Naturelle
Montmorillonite	Chlorhexidine	Libération contrôlée	Naturelle
Montmorillonite	Vitamine B1	Libération contrôlée (pH sensible)	Naturelle

4/ Composites polymère/ argile-médicament

Les composites d'argile avec des polymères ou des polysaccharides peuvent augmenter la solubilité des médicaments, et ils peuvent aussi développer une libération contrôlée des médicaments. Bien que la plupart de ces polymères soient utilisés sous leur forme pure, ils atteignent rarement tous les conditions nécessaires pour contrôler la libération. Ils ont généralement besoin de modifications, qui peuvent se produire dans les particules d'argile : amélioration de la stabilité des dispersions et les changements dans le comportement de l'échange ionique (Viseras et al., 2008). Des études sur les composites polymère-argile ont montré une amélioration dans propriétés mécaniques et rhéologiques, une réduction de l'absorption d'eau et le contrôle de la libération des médicaments. En se basant sur les propriétés de gonflement, la capacité filmogène, la bioadhésion et la capture cellulaire ; ces matériaux ont été utilisés dans la conception de nouvelles formulations pharmaceutiques avec une amélioration des propriétés biopharmaceutiques.

[Kavadiya et al., 2011](#), ont utilisé l'alginate de sodium pour préparer un composite montmorillonite-diclofenac-alginate. Ils ont observé qu'il a un meilleur profil de libération de diclofenac par rapport au système diclofenac-alginate, testé dans un milieu simulé intestinal (pH=7.4) .

[Kavadiya et al., 2012](#), dans une autre étude, a signalé l'intercalation de 5-fluorouracil (5-FU), un médicament anticancéreux dans l'espace interlamellaire de la montmorillonite (MMT) à l'aide d'un biopolymère : le chitosane. Il a montré un profil de libération contrôlée, une réduction de l'endommagement de l'ADN et la diminution de la toxicité du médicament. Par conséquent, l'hybride argile-médicament et le composite peuvent avoir une valeur importante dans la chimiothérapie de cancer avec des effets secondaires réduits.

Après cette revue bibliographique, nous présenterons dans la partie qui suit les argiles anioniques (HDLs).

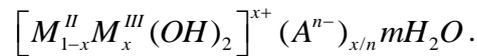
I.2. LES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES

Les matériaux inorganiques synthétiques avec des espaces interlamellaires et des surfaces bien contrôlées, présentent des propriétés importantes pour résoudre beaucoup de problèmes environnementaux et industriels, ainsi que pour la conception de composites pour différentes applications biomédicales. Parmi les classes des matériaux lamellaires, les hydroxydes doubles lamellaires (HDLs), connus très souvent sous le nom de système de type hydrotalcites ou argiles anioniques, ont attiré beaucoup d'attention, grâce à leurs propriétés physico-chimiques importantes ([Geetanjali et al., 2018](#)). Un des avantages des hydroxydes doubles lamellaires, est le grand nombre de compositions possibles et de combinaisons métal-anion pouvant être synthétisées. En dehors de cela, ils ont des caractéristiques particulières comme une bonne biocompatibilité, une stabilité chimique élevée et une solubilité dépendante du pH, etc ([Kuthati et al., 2015](#)).

Le $[Mg_6Al_2(OH)_{16}](CO_3)_4(H_2O)$, a la structure de l'hydrotalcite (HT) découverte naturellement ([Gaines et al., 1997](#)). Le nom a été donné en raison de sa teneur en eau (hydro) et aussi sa ressemblance avec le talc (talcite). On le trouve généralement dans la nature et peut être facilement synthétisé, si nécessaire avec d'autres ions métalliques substitués isomorphiquement. La structure de la plupart des HDLs est similaire à celui de l'hydrotalcite (HT) qui est un alliage naturel de magnésium, d'aluminium, d'hydroxyle et de carbonate.

1.2.1. Structure et formule

La structure et les propriétés des HDLs, ont été d'abord démontrées par Allmann par diffraction des rayons X (Geetanjali et al., 2018). La formule générale des HDLs est



Ou:

M^n : est le cation divalent (Mg^{2+}, Zn^{2+}, \dots),

M^m : est le cation trivalent (Al^{3+}, Fe^{3+}, \dots),

A^n : est l'anion intercalé de valence n, situé dans l'espace interfoliaire (CO_3^{2-}, Cl^-, \dots),

n : est la charge d'anions intercalés, x est la fraction du cation trivalent qui est définie comme : $x = M^{II} / (M^{II} + M^{III})$, dont la valeur est comprise entre (0.2-0.33),

m : est nombre des molécule d'eau avec $m = 1 - (3/x)$,

La charge du feuillet, la capacité d'échange anionique ainsi que la surface disponible par unité de charge, sont directement liées au rapport molaire de cation R. Le rapport $R = M^{II} / M^{III}$, varie généralement entre 1 et 5. Ces composés ont une structure cristalline lamellaire avec de grandes variations en fonction de la nature des cations et des rapports molaires M^{II} / M^{III} , ainsi que du type d'anions (Birgul et Ahmet, 2012).

Les hydroxydes doubles lamellaires peuvent être structurellement décrits comme l'empilement de feuillets chargés positivement avec des anions hydratés intercalées dans l'espace interfoliaire. Dans ce type de structure, le remplacement isomorphique des cations bivalents par des cations trivalents crée une charge résiduelle positive entre les couches. Pour équilibrer la charge dans le système, des anions doivent être présents dans l'espace interlamellaire avec les molécules d'eau. Non seulement la liaison hydrogène mais aussi l'attraction électrostatique entre les couches chargées positivement et les anions interlamellaires rassemblent les feuillets ensemble. Une représentation schématique de la structure HDLs est donnée sur la figure I.8.

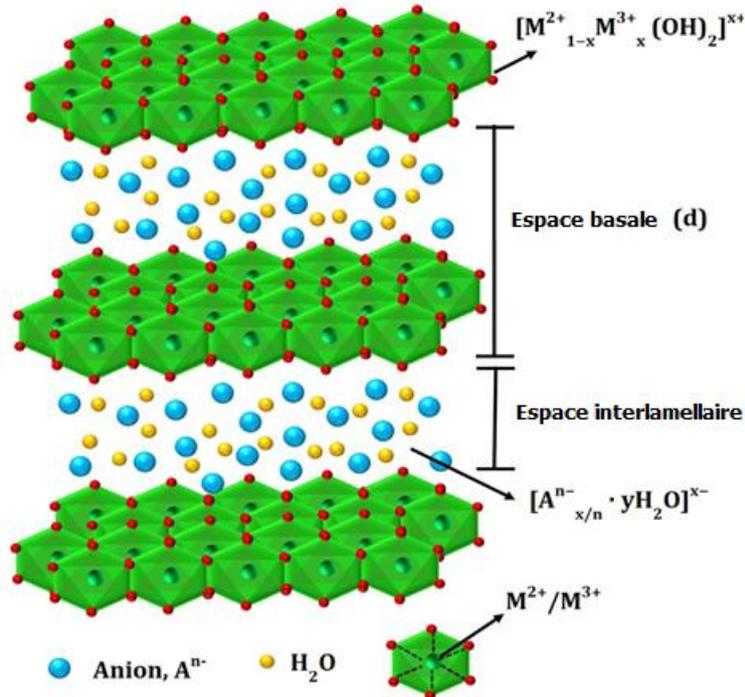


Figure I.8. Représentation schématique de la structure tridimensionnelle des HDLs

1.2.2. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés d'échange anionique des HDLs, sont liées à la structure bidimensionnelle des HDLs et à la nature des interactions entre l'espace lamellaire et la charge de l'anion compensateur. Ces matériaux ont présenté un grand intérêt au cours de ces dernières décennies dans différents domaines en raison de leurs propriétés spécifiques, à savoir:

1.2.2.1. Les propriétés acido-basiques : Les phases HDLs sont des matériaux de caractère basique avec des groupes hydroxydes basiques à la surface; la basicité des carbonates intercalées dans les HDLs, ont été associées à l'électronégativité des cations interlamellaires. Les oxydes mixtes formés lors de la décomposition thermique des HDLs sont plus basiques que les structures originales, en raison de la présence des sites basiques forts. De plus, l'intercalation de différentes espèces peuvent donner lieu au développement des systèmes avec des propriétés acido-basiques uniques (Rives et al., 2013).

1.2.2.2. La surface spécifique : elle est considérée comme la propriété la plus importante des argiles anioniques grâce à leur importance dans les divers domaines d'application. La surface des HDLs est comprise généralement entre 100 et 300 m²/g (Li et al., 2006).

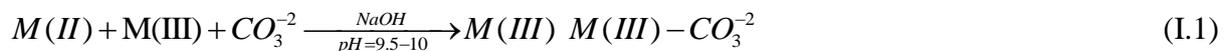
I.2.2.3. Effet mémoire : c'est-à-dire, la capacité des HDLs à récupérer leur structure lamellaire originale à partir des oxydes mixtes, obtenues lors de la calcination des HDLs à des températures élevées (généralement n'excédant pas 500°C). La structure initiale est récupérée en mettant les produits de calcination avec des solutions contenant des anions à intercaler (Rives et al., 2013).

I.2.2.4. La capacité d'échange anionique (AEC) : associée aux substitutions isomorphiques dans la couche octaédrique, généralement, elle est plus élevée que celle indiquée par les argiles cationiques. Elle est comprise entre 2 et 4 meq/g (Rives et al., 2013).

I.2.3. Méthodes de synthèse

Parmi les nombreuses méthodes proposées pour préparer les hydroxydes doubles lamellaires, les plus fréquemment citées:

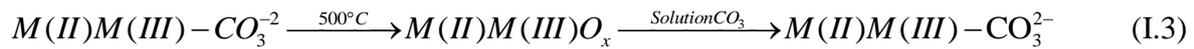
I.2.3.1. Coprécipitation directe, elle consiste à l'addition lente d'une solution de cations métalliques (bivalents et trivalents) dans un réacteur contenant l'anion à intercaler (Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-}) avec l'augmentation du pH par addition d'une base ou d'une hydrolyse de l'urée jusqu'à la précipitation des HDLs (Mohapatra and Parida, 2016).



I.2.3.2. Echange anionique, d'anions existant à l'origine dans l'espace interlamellaire des HDLs préparés habituellement par coprécipitation. Les anions de carbonates, de chlorures ou de nitrates sont les plus préférés comme anions car l'échange est plus facile par rapport aux anions multichargés. La réaction est habituellement effectuée en émergeant les solutions contenant les précurseurs des HDLs dans une solution contenant un excès d'anions à intercaler; l'application des ultrasons accélère le processus d'échange (Rives et al., 2014).



I.2.3.3. Reconstruction, est basée sur l'effet mémoire représenté par le produit formé après une calcination douce (environ 500 °C sous un gaz inerte) d'une HDL (habituellement sous la forme de nitrate ou de carbonate), c'est-à-dire la capacité à récupérer la structure lamellaire lorsque les oxydes mixtes sont immergés dans la solution contenant des anions à intercaler (Rives et al., 2014). Les traitements hydrothermaux et micro-ondes sont souvent appliqués pour améliorer la cristallinité et d'autres propriétés des HDLs (Benito et al., 2006).



Le schéma des trois méthodes de synthèse est représenté sur la figure I.9.

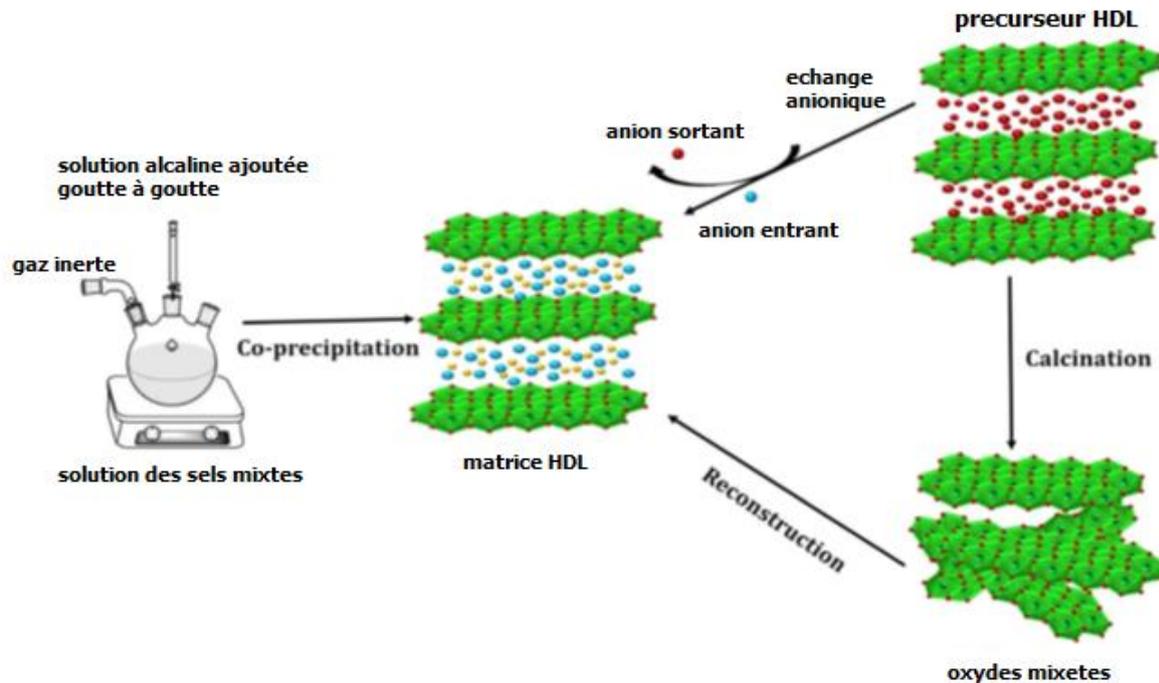


Figure I.9. Représentation schématique de trois méthodes de synthèse des HDLs

I.2.4. Applications

Les hydroxydes doubles lamellaires peuvent être utilisés dans le traitement des eaux usées, échangeurs ioniques, antiacides, stabilisants des polymères, des produits pharmaceutiques et agricoles, des matériaux électro-photo actifs, des catalyseurs/précurseurs de catalyseurs, etc.

I.2.4.1. Applications en catalyse

La composition flexible des HDLs, a conduit à une augmentation de l'intérêt de ces matériaux. En raison de leur synthèse facile, les HDLs représentent une source peu coûteuse, polyvalente et potentiellement recyclable par rapport aux autres supports de catalyseurs, des précurseurs de catalyse ou des catalyseurs réels. En particulier, le mélange d'oxydes métalliques obtenus par décomposition thermique contrôlée des HDLs, ayant de grandes surfaces spécifiques (100-300m²/g), des propriétés basiques, une dispersion homogène et thermiquement stable, des effets synergiques entre les éléments entre eux ou bien avec des

d'autres espèces chimiques tels que les polymères, et la possibilité de reconstruction de la structure dans des conditions douces. Toutes ces propriétés ont été exploitées dans plusieurs réactions catalytiques tels que l'oxydation de CO, le reformage des hydrocarbures (Li et al., 2006).

1.2.4.2. Applications environnementales

a) Adsorbants

L'adsorption est une propriété de surface. Le matériau candidat utilisé pour l'adsorption devrait avoir une grande surface, une porosité élevée et un maximum de sites actifs. Les hydroxydes doubles lamellaires sont considérés comme des matériaux parfaits pour l'adsorption car ils ont une grande surface par unité de masse, une porosité élevée, capacité d'échange ionique, etc..., c'est-à-dire qu'il assure toutes les propriétés requises pour l'adsorption de surface, qui implique l'adhésion des polluants cibles à la surface de l'hydrotalcite, ce qui permet la formation d'un film moléculaire ou atomique. Les HDLs ont été appliqués principalement pour l'élimination des métaux lourds toxiques, des ions organiques et inorganiques des eaux et aussi de l'atmosphère par adsorption (Chara et al., 2010, Yang et al., 2014).

De nos jours en raison de l'utilisation accrue de véhicules à moteur, notre atmosphère s'est dépréciée en raison de la libération de gaz toxiques. Les HDLs avec différentes compositions métalliques ont été appliqués à l'adsorption des oxydes d'azote et de poussières (Liu et al., 2014), enlèvement de matériaux toxiques, à la fois organique et inorganique, est un travail très difficile, que les HDLs ont réussi.

En plus, les HDLs ont été appliquées dans l'élimination des métaux toxiques sous leurs formes oxydes, tels que le sélénium, l'arsenic, le chrome dans les eaux usées, et l'uranium radioactif (VI), les HDLs ont été aussi utilisés pour l'élimination d'autres métaux lourds (Pshinko, 2013; You et al., 2001). De même, les cations comme Cr(VI) ont été adsorbés fortement par diverses HDLs calcinées et non calcinées de type Mg-Al, Ni-Al et Zn-Cr-HDL (Goswamee et al., 1998). Des anions comme As(V) ont été adsorbés des eaux usées en utilisant de l'hydrotalcite à base de Mg-Fe (Turk et al., 2009). Ces matériaux sont également considérés comme une nouvelle variété de matériau pour l'adsorption du soufre par chimisorption (Toops et Crocker, 2008).

De même, les HDLs ont été également utilisés dans l'élimination de nombreux composés organiques des eaux et des micropolluants émergents tels que les antibiotiques et les anti-inflammatoires ont été aussi éliminés par adsorption en utilisant différents types HDLs.

Tiar et al., 2015, ont étudié l'adsorption du dodecylbenzenesulfonate de sodium (un surfactant cationique) sur une hydrotalcite de type ZnMgNiAl-CO₃ non calcinée. L'étude a conclu que la phase synthétisée possède une grande capacité d'adsorption (191.7 mg/g).

Gomri et al., 2017, ont étudié l'élimination d'un colorant anionique (Acide bleu 80) et d'un colorant cationique (Rhodamine 6G), sur des hydrotalcites de type MgAl et MgFe calcinées. Les deux phases MgFe-C et MgAl-C montre une affinité et une capacité d'adsorption appréciable.

Zaghouane-Boudiaf et al., 2012, ont étudié l'adsorption de méthyle orange (MO) sur une hydrotalcite de type MgNiAl calcinée et non calcinée. L'étude a conclu que la phase calcinée a une capacité d'adsorption de 375mg/g.

Khenifi et al., 2010, ont étudié l'élimination des herbicides organophosphorés et organophosphonates à partir d'une solution aqueuse par adsorption par le Ni-Al-HDL.

Amamra, 2009, a synthétisé une HDL de type MgAl-HDLs à différents rapports molaire, et l'a été utilisé pour l'adsorption du diclofenac. Les études ont montré que la capacité d'adsorption maximale est de l'ordre de 46µmol/g.

Boukhalfa et al., ont aussi utilisé le ZnAl-HDLs avec différents rapports molaires pour l'adsorption du diclofenac. Les résultats ont montré une capacité d'adsorption de l'ordre de 745mg/g.

b) Industrie agronomique

Les hydroxydes doubles lamellaires sont considérés comme les adsorbants les plus appropriés pour l'élimination des pesticides anioniques par adsorption. Des études d'adsorption ont été menées pour étudier le potentiel des HDLs pour l'élimination du 2,4-dichlorophénoxyacétate (2,4-D) qui est un herbicide largement utilisé et qui existe sous la forme anionique dans les solutions aqueuses (Legrouri et al., 2005). Le Mg-Al-HDL avec différents anions intercalaires (nitrate, carbonate et chlorure) ont été évalués pour leur capacité d'adsorber des pesticides organique tel que le 2,4-dinitrophenol et le 2-methyl-4,6-dinitrophenol (Chaara et al., 2010).

1.2.4.3. Applications biomédicales

Les hydroxydes doubles lamellaires (HDLs) ont vu beaucoup d'applications dans le domaine biomédical.

a) Principe actif (ingrédient actif)

L'hydrotalcite est parmi les hydroxydes double lamellaires les plus utilisées dans les applications biomédicales ($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$). C'est un agent neutralisant qui a une activité antiacide/anti-peptique, une biocompatibilité et une faible cytotoxicité. Le produit disponible sur le marché est vendu sous le nom de TalcidTM et AltaciteTM. Les performances antiacides et la stabilité du pH sont également contrôlables par le choix des ions métalliques dans l'espace interlamellaire. Les HDLs sont utilisés aussi comme des agents anti-diarrhéiques, protecteurs des systèmes gastro-intestinales, laxatifs, etc (Carreto et al., 2010).

b) Système de libération des médicaments

Les hydroxydes doubles lamellaires font toujours l'objet de recherche pour de nombreux chercheurs en raison de leurs applications prospectives dans le domaine biomédicale. Les HDLs synthétiques peuvent être aussi utilisées comme des composés hôtes des molécules organiques chargés négativement grâce à leur structure feuilletée et leur capacité d'échange anionique. Les HDLs sont solubles à des pH<4, ce qui permet une libération rapide du médicament sous forme moléculaire appropriée pour l'absorption. Les HDLs ont des caractéristiques viscoélastiques similaires à la muqueuse gastrique permettant une protection des muqueuses par sa capacité à maintenir ou imiter les propriétés barrières du gel de la muqueuse gastrique. En raison de ces propriétés, ces composés ont été utilisés comme des systèmes d'administration de médicaments avec une augmentation de la solubilité, une libération contrôlée et une protection gastrique des médicaments en particulier les anti-inflammatoires (Geetanjali et al., 2018).

Néanmoins, la toxicité potentielle de nombreux médicaments a été significativement diminuée après intercalation dans les couches des hydroxydes doubles par rapport aux médicaments purs. La plupart des organes du corps, y compris le cerveau, sont accessibles par les composites à base des HDLs, pour délivrer différents types de médicaments, réalisables, en particulier avec les particules dont la taille est <250 nm (Jin et al., 2013). L'exemple est la podophyllotoxine, qui est un agent ayant une faible solubilité dans l'eau et une faible biodisponibilité. Cependant, il a été remarqué que l'activité anti-cancéreuse a été améliorée suite à l'intercalation dans un système de libération sous forme d'hybride à base des HDLs (Sugano et al., 2010).

1/ Libération contrôlée des médicaments

Le facteur important dans les systèmes de libération des médicaments est leur affinité de libérer les agents actifs (médicaments/biomolécules/gènes, etc....) d'une manière constante jusqu'à le site d'action. La tendance des hydroxydes doubles lamellaires à libérer le médicament d'une manière contrôlée dans un milieu de pH particulier, les rend supérieurs d'autres systèmes d'administration de médicaments. La libération de médicament à partir des hybrides à base des HDLs peut être effectuée en deux phases, d'abord une libération rapide puis une autre lente ([Liu et al., 2014](#)). La capacité de ces matériaux inorganiques lamellaires à protéger, à libérer d'une manière satisfaisante, et à libérer le médicament jusqu'à sur le site cible, permettrait d'éviter la dégradation physico-chimique du médicament, avec une réduction des effets indésirables, de la posologie et la fréquence d'administration. En général permettrait d'améliorer la biodisponibilité du médicament ([Saifullah et Hussein, 2015](#)). En même temps, la caractéristique la plus importante pour un matériel idéal pour la libération des médicaments est la biocompatibilité avec le corps humain, les cellules et les tissus. Il existe de nombreux paramètres, tels que le pH, les mécanismes impliqués dans la libération de médicament à partir des HDLs, etc... qui peuvent affecter la libération des matériaux cibles à partir des structures lamellaires.

Les hybrides de céfazoline-HDL (antibiotique) ont révélé une activité antibactérienne améliorée par rapport à la céfazoline pure non seulement en raison d'une amélioration de la stabilité chimique des molécules de céfazoline, mais aussi en raison d'une propriété à libération contrôlée. De même, la formulation à libération contrôlée d'un médicament anti-cancérigène avec les HDLs (Gallate/ZnAl-HDL) a été étudié ([Ghotbi et Bin Hussein, 2010](#)). Ici le ZnAl agit comme un matériau hybride parfait d'un médicament anti-cancéreux avec une capacité de libération contrôlée.

D'autres chercheurs ont intercalé une série des médicaments anti-inflammatoires, y compris le diclofenac, le gemfibrozil, l'ibuprofène, le naproxène, l'acide 2-propylpentanoïque, l'acide 4-biphénylacétique et l'acide tolfénamique dans des HDLs de type Al-Li/HDL par échange ionique à 60°C. A partir des résultats DRX, ils ont montré que l'intercalation des composés pharmaceutiques est une approche réalisable pour le stockage et la libération contrôlée ultérieure d'agents bioactifs ([Khan et al., 2001](#)).

[Ambrogi et al., 2001](#), ont étudié l'intercalation de l'ibuprofène par échange anionique dans le MgAl-HDL avec les anions chlorure dans l'espace interlamellaire. La teneur de médicament a été élevée (50%) et l'intercalation a pris lieu à travers les groupes carboxylates. Ils ont comparé

les résultats de libération avec ceux de Neo-Mindol® et d'un mélange physique (Mg-Al et l'ibuprofène). Les résultats de la libération à pH=7.5, ont montré que le taux de libération est très lent à partir de l'hybride qu'à partir des autres formes.

2/ Libération contrôlée des médicaments en fonction de pH

Des études de libération *in vitro* sont menées dans diverses solutions simulant les différentes étapes de la libération. Dans certains cas, la libération est effectuée dans une solution saline tamponnée au phosphate de pH=7.4 pour vérifier la capacité du système de libération de médicament pour des applications intraveineuses (Saifullah et al., 2013). La condition du milieu de pH=7.4 est la plus communément appliquée pour évaluer le comportement de libération de toute conception nouvelle du système de libération. La libération du médicament dans le milieu de (pH=7.4) à partir des HDLs, a été trouvée satisfaisante par rapport aux conditions de pH acide (Hussein-Ali et al., 2012). La libération *in vitro*, est aussi souvent réalisée dans des milieux de pH=1.2 pour simuler la libération dans des conditions gastrique (simulé le pH de l'estomac). La plus part des études, ont assuré la libération des médicaments à partir des HDLs, mais avec une vitesse plus élevée par rapport au pH=7.4 (Saifullah et al., 2013). Le profil de libération des médicaments à partir des HDLs dans différentes conditions, est dû à divers mécanismes de libération. Le médicament peut être libéré de l'espace interlamellaire par deux manières différentes: 1) par un mécanisme d'échange ionique ; 2) par un mécanisme de dégradation. Le médicament est libéré par un mécanisme d'échange ionique en milieu neutre, alors que dans des conditions acides, le médicament est libéré par échange ionique et par altération des couches inorganiques (Wang et al., 2005).

Les systèmes de libération de médicaments à libération contrôlée, ont reçu beaucoup d'attention par les industries pharmaceutiques parce que ces systèmes offrent des avantages par rapport aux formes posologiques conventionnelles. L'intercalation des médicaments est juste comme d'autres intercalations. Au moment de la libération, le composite est soumis à des conditions de pH différentes de sorte que, à pH approprié, le composite se brise lentement en libérant le médicament jusqu'à le site d'action cible.

Le profil de libération des médicaments à partir des systèmes hybrides contenant les médicaments inflammatoires (AINS), tels que le naproxène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le diclofenac, l'indométacine ont également été largement étudiés. Il y a trois conclusions possibles:

- Synthèse des systèmes AINS-HDLs : deux méthodes différentes ont été utilisées pour l'intercalation, la synthèse par coprécipitation et par reconstruction ([Ay et al., 2009](#));
- Amélioration de la capacité de «survie» des médicaments intercalés; il a été découvert que les HDLs chargés par les médicaments, pourraient améliorer remarquablement la solubilité du médicament en milieu neutre ou en milieu simulé gastrique ([Berber et al., 2008](#)).
- Une libération contrôlée de médicaments : la libération contrôlée de médicament pourrait être atteinte à la fois en milieu simulé gastrique (pH=1.2) et en milieu simulé intestinal (pH=7.4).

b/ Composites

Les composites des hydroxydes doubles lamellaires sont des matériaux émergents en tant que nouveaux systèmes potentiels de libération des médicaments en raison de sa faible toxicité et sa biocompatibilité avancée. Certaines études ont montré que les HDLs peuvent avoir la même ou plus faible toxicité que le médicament correspondant pur ([Geetanjali et al. 2018](#)). Les applications des HDLs pour la libération des anti-inflammatoires non stéroïdien ont été étudiés ([Rives et al., 2013](#)). D'autres médicaments, tels que les antidiabétiques, cardiovasculaires, antibiotiques, antioxydants, acides aminés, et les peptides, ont été intercalés dans les HDLs et étudiés en tant que systèmes hybrides ([Rives et al., 2014](#)). Les composites peuvent être utilisés pour augmenter la solubilité et la granulation des médicaments par microencapsulation. Ha et Xanthos, 2011, ont obtenu un composite à base des HDLs et des polymères acryliques sensibles au pH (Eudragit® E100) qui augmente la solubilité du diclofenac de sodium.

[Ambroggi et al., 2011](#), ont proposé l'utilisation de la microencapsulation pour obtenir des systèmes de libération de diclofenac spécialement dans le côlon, tandis que Pongjanyakul et Rongthong (2010) ont utilisé du calcium microréservoirs d'alginate chargés de complexes intercalés de propranolol et de "silicate de magnésium et d'aluminium" (Veegum®HV), pourrait améliorer l'efficacité de piégeage du médicament, réduire l'éclatement initial libérer et moduler la libération du médicament.

[Zhang et al., 2010.](#), ont incorporé le diclofenac par échange anionique dans l'espace interlamellaire d'un HDLs de type MgAl, puis l'hybride formé a été ensuite incorporé dans l'alginate sous forme de billes. Les résultats obtenus ont montré des propriétés meilleures que le polymère seul. La libération du médicament s'effectue en deux étapes, la première est rapide suivi par une deuxième plus lente.

Delon et al., 2012, ont préparé et caractérisé un composite polymérique à base de l'acide polylactique et de l'hybride HDL-ibuprofène, en étudiant l'effet de l'ajout du polymère sur le comportement de libération. Le médicament a été incorporé dans l'espace interlamellaire par échange anionique avec une teneur de 40.9%. La libération est effectuée dans une solution de phosphate pendant 10 jours. Les profils de libération ont montré que les quantités de médicament libérées à partir du composite sont plus faibles que celles libérées à partir de l'hybride avec deux stades de cinétique : la première est rapide alors que la deuxième est lente.

Après cette étude bibliographique, nous pouvons proposer le but de notre travail comme suit :

I.3. BUT DE TRAVAIL

Le but de notre travail est focalisé sur les points suivants :

- 1/ Préparation des argiles cationiques organophiles en utilisant un surfactant cationique et une argile locale.
- 2/ Synthèse des argiles anioniques à différentes phases (diphasiques, triphasiques...).
- 3/ Etude de l'élimination de deux composés pharmaceutiques (le diclofenac et l'ibuprofène) sur les matériaux argileux.
- 4/ Préparation des hybrides et des composites à base d'alginate
- 5/ Etude de la libération de deux molécules médicamenteuses (DIC/IBU) à partir des hybrides et des composites.

Chapitre II

Matériels et Méthodes

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

Ce chapitre a pour objectif de présenter d'une part les matériaux précurseurs employés dans l'élaboration des différents matériaux argileux et composites utilisés dans le cadre de cette étude, ainsi que les diverses techniques appliquées pour caractériser ces matériaux. D'autre part, présenter les protocoles expérimentaux concernant l'étude de la capacité d'adsorption des matériaux préparés utilisés soit comme adsorbants pour la fixation de deux produits pharmaceutiques (le diclofenac de sodium et l'ibuprofène de sodium), soit comme des supports pour la libération des médicaments en utilisant des hybrides et des billes composites à base d'un biopolymère naturel.

II.1. MATERIELS

II.1.1. Bentonite de Maghnia

La bentonite utilisée dans cette étude est une bentonite algérienne naturelle provenant du gisement de Maghnia (Algérie), fournie par l'ENOF (Entreprise Nationale des Substances Utiles et Matériaux non Ferreux). Les compositions chimiques et minéralogiques, sont données dans les tableaux II.1 et II.2. Les résultats obtenus montrent que notre argile est une argile lamellaire qui présente un rapport $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 2.9$. Cette valeur est en accord avec celui de la montmorillonite, donnée dans la littérature, dont la valeur est comprise entre 2 et 5.5 (Arbaoui et al., 2014).

Tableau II.1. Composition chimique de la bentonite Algérienne (% en poids)

(Arbaoui et al., 2014)

	SiO ₂	TiO ₂	Al ₂ O ₃	MnO	Fe ₂ O ₃	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	CaO	SO ₃	P ₂ O ₅	Cl
%	53,2	0,03	18,4	0,04	1,8	7,1	2,0	0,5	0,2	0,15	0,02	0,30

$\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 2.9$; P.A.F=16.3%

Tableau II.2. Composition minéralogique de la bentonite brute (Arbaoui et al., 2014)

Phase	Montmorillonite	Illite	Illite/Smectite	Quartz	Calcite	K-fledsp
Masse (%)	65-70	1-2	Mineur	15-20	1-2	5-10

II.1.2. Alginate de sodium

L'alginate de sodium (ou polymannuronate sodique), est un polymère, c'est-à-dire, une longue molécule extraite d'algues brunes séchées, constituée par la répétition régulière d'unités appelées monomères (de formule brute $\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$) reliées entre elles pour former une chaîne. Ces monomères étant des sucres, l'alginate est donc un polysaccharide ($M \approx 240\,000\text{ g/mol}$) composé d'acide D-mannuroniques et L-glucuroniques. Il est utilisé comme additif alimentaire (E401) dans les boissons. Il peut être utilisé aussi comme excipient pour transporter les médicaments sous forme de microcapsules ou microsphères.

L'alginate de sodium ($\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$) utilisé dans le cadre de cette thèse, a été fourni par la société SIGMA ALDRICH (Alginic sodium salt, from brown algae). Cet alginate appartient au lot MKBT7870V. Son CAS est 9005-38-3.

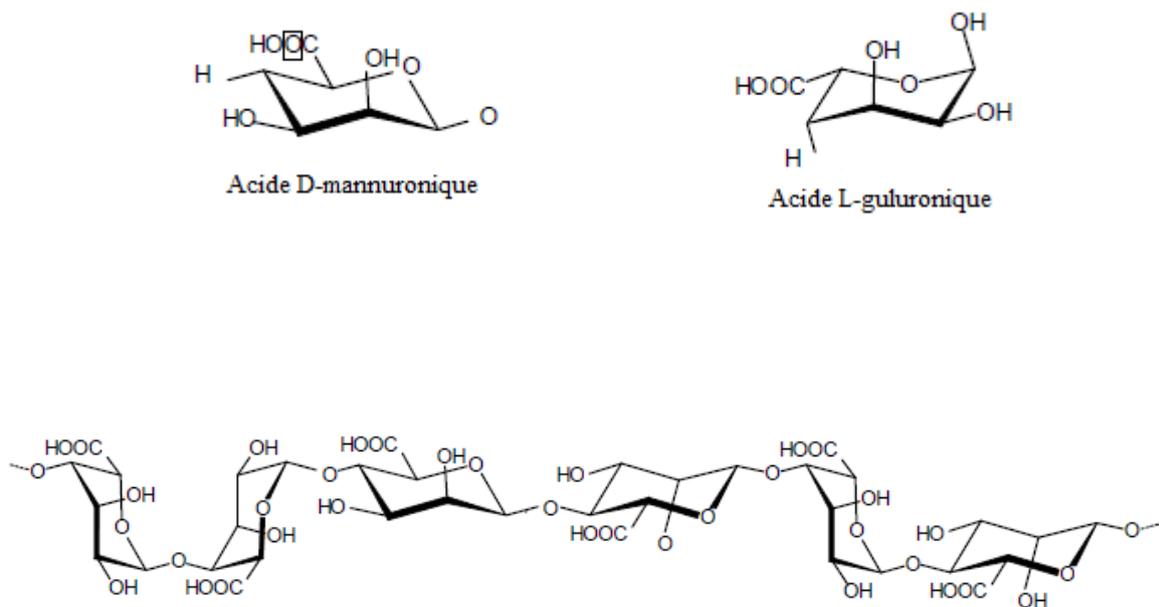


Figure II.1. Structure d'alginate de sodium

II.1.3. Réactifs

- Le tensioactif utilisé pour la modification organique de la bentonite brute est l'Hexadecyltriméthylammonium de bromure (HDTMABr), dont les caractéristiques sont regroupées dans le tableau II.3, est de qualité SIGMA-ALDRICH.
- Le chlorure de zinc ($ZnCl_2, 6H_2O$), le chlorure de magnésium ($MgCl_2, 6H_2O$), le chlorure d'aluminium ($AlCl_3, 9H_2O$) et le chlorure de fer ($FeCl_3, 9H_2O$), sont fournis par BIOCHEM et PANREAC.
- L'hydroxyde de sodium ($NaOH$), le bicarbonate de sodium (Na_2CO_3) ainsi que l'acide chlorhydrique (HCl), sont fournis par RECTAPUR.
- Le chlorure de calcium ($CaCl_2$) utilisé comme agent réticulant pour la synthèse des billes à base d'alginate, est fourni par FLUKA.

Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques de HDTMABr (Park et al., 2011)

Nom	Formule	Masse Molaire (g/mol)	Concentration micellaire critique CMC (mM)
Hexadecyltriméthylammonium de bromure	$C_{19}H_{42}BrN$	364.5	0.92 à 1.0 dans l'eau

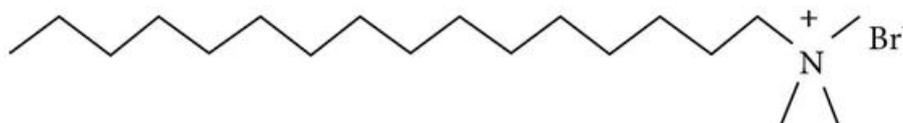


Figure II.2. Structure moléculaire de HDTMABr

II.1.4. Les composés pharmaceutiques modèles

Dans ce travail, deux molécules ont été sélectionnées du fait de leur grande utilisation : l'ibuprofène (IBU), et le diclofenac (DIC). Les indications et leurs propriétés physico-chimiques sont rappelées dans les paragraphes ci-dessous.

a. Diclofenac sodique

Le diclofenac sodique est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des acides arylalcanoïques doté de propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Le mode d'action du diclofenac sodique n'est pas entièrement connu, mais il est considéré d'agir premièrement par des effets d'inhibition sur la synthèse des prostaglandines, en interférant avec l'action des isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase/synthétase de prostaglandine (Cox-1 et Cox-2).

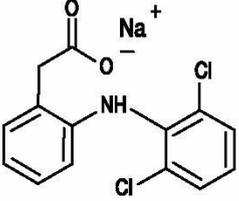
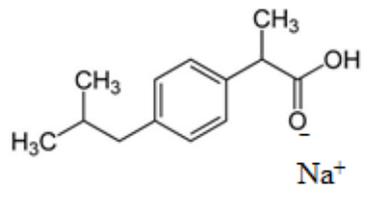
Le diclofenac de sodium est connu sous la dénomination chimique: le 2-[(2,6-dichlorophenyle) amino] benzène ethanoate de sodium. Le diclofenac utilisé dans cette étude, sous forme d'une poudre blanche, est fourni par SIGMA ALDRICH CHEMICAL. Pratiquement, il est soluble dans l'eau. Ses propriétés physico-chimiques sont représentées dans le tableau II.4.

b. Ibuprofène sodique

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (ou AINS) du groupe des acides arylcarboxyliques qui inhibe la synthèse des prostaglandines. Il est commercialisé pour son effet antalgique et antipyrétique mais il a également une activité anti-inflammatoire par inhibition des cyclooxygénases.

L'ibuprofène de sodium est connu sous la dénomination chimique : le 2- [4-(2-methylpropyl) phenyl] propanoate de sodium, est de marque SIGMA ALDRICH CHEMICAL et utilisé tel quel. Ce composé est une poudre blanche, modérément soluble dans l'eau mais très soluble dans la majorité des solvants organiques. Ses propriétés physico-chimiques sont représentées dans le tableau II.4.

Tableau II.4. Caractéristiques physico-chimiques de diclofenac et de l'ibuprofène
(Bhadra et al., 2017)

	Diclofenac sodique	Ibuprofène sodique
Formule brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$	$C_{13}H_{17}O_2Na$
Formule chimique		
Poids moléculaire (g/mol)	318.1	228.3
Solubilité dans l'eau (mg/L)	5000	21
pKa	4,15	4,91
log K _{ow}	1.56	3.97
Longueur d'onde λ (nm)	276	222
Applications	AINS*, Inhibiteur des cyclooxygénases Cox1* et Cox2*	AINS*, Inhibiteur des cyclooxygénases Cox1* et Cox2*

*AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

*Cox1 : font partie d'une famille d'enzymes constitutives de l'organisme, qui se trouvent dans une immense majorité des cellules, et impliquées dans de nombreux mécanismes. Leur activité est indirectement liée à la production des thromboxanes. Son action est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

*Cox2 : font partie d'une famille d'enzymes inductives par de multiples facteurs pro-inflammatoires. Leur activité enzymatique est exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires, rénales et même au niveau du système nerveux central. Elles sont en majorité responsables de l'activité inflammatoire, par une surexpression des Cox-2.

c. Etalonnage des solutions

Pour les deux composés pharmaceutiques étudiés, nous avons utilisé la méthode qui consiste à préparer d'abord une solution mère de concentration donnée (1000 mg/L pour le DIC et 100 mg/L pour l'IBU), à partir de laquelle nous avons préparé, par dilution successive, une série de solutions de concentrations voulues bien déterminées. Celles-ci sont, par la suite, analysées par spectrophotométrie UV-Visible. Nous avons établi ainsi les droites d'étalonnage des deux composés pharmaceutiques modèles. Ces courbes d'étalonnage, représentent la densité optique DO, au maximum de la bande d'absorption de chaque composé, en fonction de la concentration dont les concentrations étudiées ont été choisies dans le domaine des faibles concentrations et obéissent à la relation de Beer-Lambert:

$$DO = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon.C.l \quad (\text{II.1})$$

Avec:

I_0 : l'intensité de la lumière incidente,

I : l'intensité de la lumière sortante,

ε : le coefficient d'absorption (en m^{-1} ou en cm^{-1}),

C : la concentration de la substance (mg/L),

l : la longueur du trajet optique (en m ou en cm).

d. Courbes d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage de l'absorbance en fonction de la concentration en DIC et/ou IBU, ont été obtenues en employant des solutions de concentrations comprises entre 2 et 20 mg/L pour le DIC et de 2 à 50 mg/L pour l'IBU sachant que ce dernier a été dissous dans un premier temps dans l'éthanol. Les données expérimentales reportées sur les figures II.3 et II.4, indiquent une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration avec des coefficients de corrélation proche de 1 ($R^2 \approx 0.999$).

Les droites obtenues sont : $DO=0.03318 C + 0.012$ et $DO = 0.0357 C + 0.053$ pour le DIC et l'IBU, respectivement.

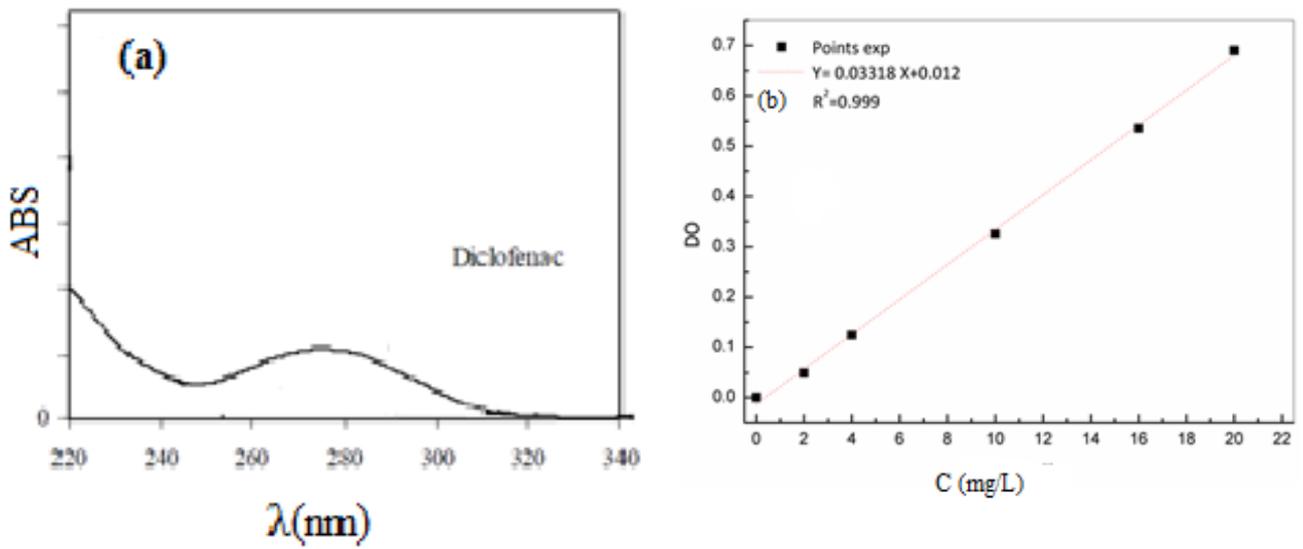


Figure II.3. a) Spectre d'absorption UV-Vis et b) Droite d'étalonnage de DIC à 276 nm ($\text{pH} \approx 7$)

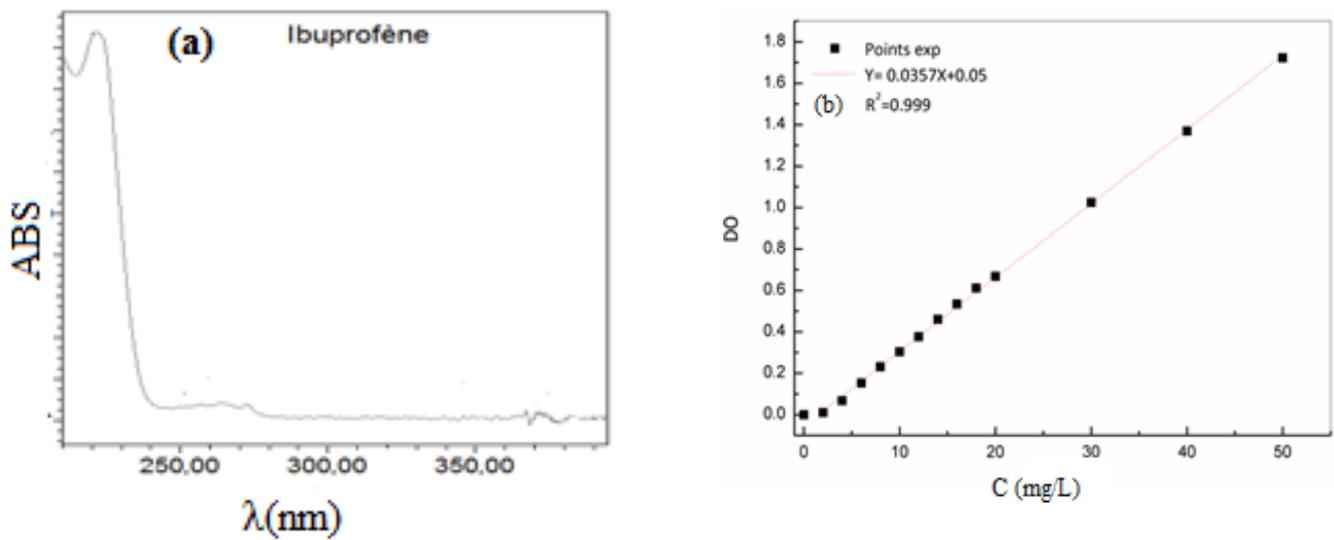


Figure II.4. a) Spectre d'absorption UV-Vis et b) Droite d'étalonnage de l'IBU à 222 nm ($\text{pH} \approx 7$)

II.2. TECHNIQUES DE CARACTERISATION

Au cours de cette étude, nous avons analysé les différents échantillons préparés par les diverses techniques mentionnées ci-dessous.

II.2.1. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse DRX a pour but d'étudier la formation, la croissance, la structure interne et les propriétés physiques des cristaux. Pour notre étude, nous avons utilisé la méthode des poudres. Selon cette dernière, un composé cristallin est caractérisé par les trois raies les plus intenses de son diffractogramme. Le diffractomètre utilisé est de type Philips® X-Pert avec une anticathode Cu ($\lambda_{K\alpha}=1.54$). La formule utilisée pour calculer les distances lamellaires des argiles est celle de Bragg : $n\lambda=2d\sin\theta$; où : d est la distance interlamellaire, λ est la longueur d'onde de la radiation et θ est l'angle de diffraction.

II.2.2. Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, est considérée comme une méthode qui permet de fournir des renseignements très précieux sur l'identification des liaisons internes de la structure ainsi que les substitutions susceptibles d'exister dans le matériau à analyser. Le principe d'analyse consiste à la connaissance de la position des bandes de certains groupements caractéristiques des matériaux préparés. Nous avons utilisé un appareil FTIR 8400S Shimadzu sur une gamme de 400 à 4000 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} . Les échantillons sont conditionnés sous forme de dispersion dans une pastille de KBr.

II.2.3. Analyse thermogravimétrique (ATG/DTA)

La thermogravimétrie mesure l'évolution de la masse d'un échantillon en fonction de la température. Cette technique est couramment utilisée pour caractériser la décomposition et la stabilité thermique des matériaux mais aussi pour étudier la cinétique de dégradation par un processus physicochimique. L'appareillage utilisé est un appareil de type METTLER TOLEDO-TGA/DSC1 avec un capteur de type FRS5 et une microbalance (précision 0.1 μg) (Mettler-Toledo GMBH), les essais ont été réalisés sous flux d'azote à une température entre l'ambiante et 1000°C avec une vitesse de chauffe égale à 10°C/min.

II.2.4. Mesures de la surface spécifique (BET)

La méthode consiste à déterminer un volume d'azote liquide nécessaire pour former une monocouche de molécule de ce gaz à la surface de l'échantillon. Le principe est basé sur la

théorie d'adsorption de gaz (isothermes en multicouches) qui a été développé par Brunauer, Emmett et Teller en 1939. Avant chaque essai, les poudres subissent un dégazage à 200°C pendant une durée de 3 heures. Toutes les mesures obtenues sont déterminées à la température de l'azote liquide à 77K. L'appareil utilisé pour la mesure est de marque Micromeritics Tristar 3000.

II.2.5. Microscopie Electronique à Balayage (MEB)

Le microscope électronique à balayage fournit des informations sous forme d'images lumineuses, résultant de l'interaction d'un faisceau d'électrons avec un volume microscopique de l'échantillon étudié. Il est constitué d'une enceinte sous vide secondaire où un faisceau électronique est mis en forme par des lentilles électromagnétiques pour exciter l'objet à étudier. Le faisceau d'électrons est focalisé sur la surface de l'échantillon sous forme d'une tache (spot), déplacée ligne par ligne de façon à balayer une surface rectangulaire. L'appareil utilisé est un microscope JSM-6830LV, JEOL. Une tension d'accélération de 300KV, a été utilisée ce qui permet d'avoir un grossissement pouvant aller jusqu'à 5000 fois.

II.2.6. Détermination des points de zéro charge (P_{ZCH})

Le point isoélectrique est le point au quel un matériau possède un potentiel de charge nul sur sa surface, c'est-à-dire le total de la charge positive sur la surface solide du matériau est égal au total de la charge négative de cette dernière. La présence des ions OH^- et H^+ dans la solution peut changer le potentiel de charges de surface du matériau.

Pour déterminer le point isoélectrique, nous avons utilisé la méthode et le protocole expérimental réalisé par la procédure de titration du pH.

- Des volumes de 50 mL de l'eau sont versés dans différents erlenmeyers, à différents pH (allant de 2 à 12), le pH est ajusté par addition de HCl et/ou NaOH.
- Des masses de 50 mg d'argile, sont ajoutées aux différents erlenmeyers sous agitation à température ambiante pendant 48 heures.
- Après 48 heures, le pH final est déterminé.

Le point de zéro charge est obtenu en traçant la courbe :

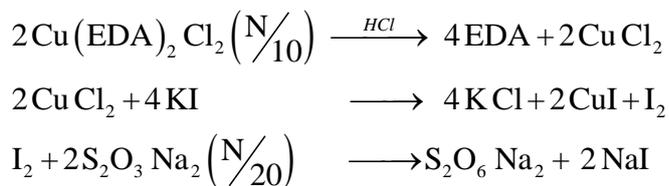
- $pH_f = f(pH_i)$: la valeur de pH_{pZC} est donnée par l'intersection de cette courbe avec la diagonale $y = x$.

Ou bien :

- $pH_f - pH_i = f(pH_i)$: la valeur de pH_{pZC} est donnée par l'intersection de cette courbe avec l'axe $y = 0$.

II.2.7. Capacité d'échange cationique (CEC)

La capacité d'échange cationique (CEC) mesure la capacité d'une argile à échanger des cations, elle s'exprime généralement en milliéquivalents ou en mmol de cations échangeables rapporté à 100g d'argile. Il existe différentes méthodes pour mesurer la CEC, parmi ces méthodes, nous avons utilisé la méthode du complexe bis-éthylène-diamine cuivre II $[Cu(EDA)_2]^{2+}$. Pour préparer ce complexe, 50 mL de chlorure de cuivre ($CuCl_2$, 1M) sont mélangés avec 102 mL d'éthylène-diamine ($C_2H_8N_2$, 1M). La solution obtenue est diluée avec de l'eau distillée jusqu'à 1 L pour obtenir une solution de complexe de concentration 0.05 M. Pour calculer la CEC, 0.5 g d'argile sèche est mélangée avec 5 mL de complexe, puis la dilution est faite avec l'eau distillée jusqu'à 25 mL, ce mélange est mis sous agitation pendant 30 minutes puis centrifugé. La concentration du complexe restante dans le surnageant est déterminée par la méthode iodométrique. Pour ceci, 5 mL de surnageant ont été mélangés avec 5 mL de HCl de concentration 0.1M pour détruire le complexe $[Cu(EDA)_2]^{2+}$, puis 1g de KI (iodure de potassium) est introduite. Le mélange est titré avec $Na_2S_2O_3$ de concentration 0,02 M, l'amidon est utilisé comme indicateur. La méthode de dosage peut être décrite par les réactions suivantes :



Les mêmes étapes sont répétées à blanc (sans argile). La CEC est calculée par la relation suivante :

$$CEC = \frac{M \cdot V \cdot S(X - Y)}{m} \quad (II.2)$$

Où :

M : la masse molaire du complexe $[Cu(EDA)_2]^{2+}$ ($M = 246,2$ g/mol),

V : volume du complexe $[Cu(EDA)_2]^{2+}$ utilisé pour le titrage (mL),

S : concentration molaire de $Na_2S_2O_3$ ($M = 0.02$ mol/L),

X : volume de titrage de la solution de $Na_2S_2O_3$ à blanc (sans utilisation d'argile) en mL,

Y : le volume de titrage de $Na_2S_2O_3$ avec l'argile en mL,

m : masse d'argile en g.

II.3. METHODE D'ANALYSE- SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

Les molécules pharmaceutiques utilisées dans cette étude sont le diclofenac sodique et l'ibuprofène sodique. Ils sont dosés par spectrophotométrie UV-Visible. Le spectrophotomètre utilisé est un appareil qui permet de mesurer directement les densités optiques. Les analyses sont effectuées sur un spectrophotomètre UV-1700 UV/VIS piloté par un ordinateur. Les longueurs d'onde maximales sont obtenues directement par balayage automatique entre 200 et 800 nm. Des cuves en quartz de 1cm de trajet optique sont utilisées.

II.4. ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES PHARMACEUTIQUES PAR LES MATERIAUX ARGILEUX

Dans cette étude, des expériences ont été effectuées pour étudier l'adsorption du diclofenac (DIC) et de l'ibuprofène (IBU), en utilisant les hydroxydes double lamellaires synthétisés (calcinés/non calcinés) et les argiles cationiques organophiles.

II.4.1. Préparation des solutions

Une solution mère de DIC (1000 mg/L) a été préparée par dissolution d'une masse connue de DIC (1g) dans l'eau distillée. Les solutions filles pour les faibles et les fortes concentrations étudiées, sont obtenues par dilution de la solution mère.

Une solution mère d'IBU (100 mg/L), a été préparée en dissolvant une quantité précise d'IBU en poudre (100 mg) dans une solution de 10% d'éthanol (éthanol + eau). Des concentrations différentes de l'IBU ont été obtenues en diluant la solution mère ainsi préparée.

II.4.2. Etude d'adsorption

II.4.2.1. Effet du pH

Puisque le pH agit aussi bien sur la charge de surface du matériau que sur la répartition et la spéciation des composés pharmaceutiques, il influence alors l'adsorption de DIC/IBU sur les matériaux préparés. Ainsi, les études d'adsorption ont été effectuées pour des valeurs de pH comprises entre 4 et 10 pour le DIC et entre 4 et 12 concernant l'IBU en utilisant 20 mg de chaque matériau dans un volume de 20 mL d'une solution de concentration 100 mg/L pour le DIC et l'IBU. Cette étude a pour but d'examiner l'évolution de l'adsorption du soluté associée aux différentes formes chimiques présentes en fonction du pH. Ce dernier a été ajusté avec NaOH et HCl.

II.4.2.2. Effet de masse

L'étude de l'influence de la masse des matériaux préparés sur la capacité d'adsorption, nous a conduit à faire varier la quantité initiale de l'adsorbant de 10 mg à 100 mg, tout en conservant la concentration initiale du DIC/IBU en solution à $C_0=100$ mg/L.

II.4.2.3. Effet de la concentration initiale

L'influence de la concentration initiale en DIC/IBU sur l'efficacité d'adsorption est un facteur très important. Pour démontrer l'effet de la concentration des molécules médicamenteuses sur l'adsorption, des expériences ont été effectuées à différentes concentrations. Une masse égale à 20 mg d'adsorbant est mise en contact avec 20 mL d'une solution de concentration variant de 5 à 600 mg/L pour le DIC et de 20 à 100 mg/L pour l'IBU, respectivement.

II.4.2.4. Effet de la température

La température joue un rôle essentiel dans la détermination des chaleurs d'adsorption du DIC/IBU sur les différents adsorbants. Donc, après l'optimisation du temps de contact, de pH du milieu et de la masse de chaque adsorbant utilisé, nous avons réalisé des expériences d'adsorption à différentes températures pour déterminer l'énergie libre, l'entropie et la chaleur d'adsorption. Les expériences ont été faites à des températures de 10, 20, 30, 40°C, en utilisant 20 mg de chaque adsorbant, mis en contact avec 20 mL d'une solution de concentration déterminée de DIC et/ou d'IBU.

Paramètres thermodynamiques

Les paramètres thermodynamiques sont calculés en utilisant l'équation de Van't Hoff. Les valeurs de l'énergie libre de Gibbs ΔG° , de l'entropie ΔS° et de l'enthalpie ΔH° de l'adsorption du DIC et de l'IBU sur les différents adsorbants ont été déterminées en utilisant les équations suivantes :

$$\Delta G_{ads}^\circ = \Delta H_{ads}^\circ - T\Delta S_{ads}^\circ \quad (\text{II.3})$$

$$\ln\left(\frac{1000 * q_e}{C_e}\right) = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{RT} \quad (\text{II.4})$$

Où

m: la masse de l'adsorbant (mg),

qe : la quantité adsorbée (mg/g),

C_e : la concentration à l'équilibre (mg/L),
T: la température en Kelvin,
R : constante des gaz parfaits (R=8,314 Jmol⁻¹K⁻¹).

II.4.2.5. Cinétique d'adsorption (temps de contact)

L'équilibre thermodynamique entre l'adsorbat en phase liquide et l'adsorbat fixé sur le solide est atteint avec une vitesse qui dépend non seulement de la vitesse avec laquelle les constituants du mélange à séparer diffusent dans l'adsorbant et dans la solution mais aussi de l'interaction adsorbant-adsorbat. L'étude de l'adsorption d'un composé sur un adsorbant, nous permet d'examiner l'influence du temps de contact sur sa rétention. Pour cela, l'étude cinétique a été réalisée pour tous les matériaux synthétisés.

Une solution de 100 mg/L de chaque composé (DIC/IBU), a été préparée, puis 20 mg de chaque matériau a été ajouté à 20 mL de chaque solution des deux produits pharmaceutiques. Ils sont mis en contact jusqu'à l'obtention de l'équilibre.

Après avoir terminé chaque série d'expériences, l'adsorbant étudié, a été récupéré par centrifugation et le surnageant ainsi obtenu a été utilisé pour l'estimation des quantités du DIC/IBU non adsorbées dans la solution par la méthode spectrophotométrie UV-Visible.

Pour chaque molécule médicamenteuse, la concentration résiduelle, a été déterminée à partir de la loi de Beer-Lambert à 222 nm pour l'ibuprofène et 276 nm pour le diclofenac. La quantité adsorbée q_e (mg/g) et le pourcentage d'adsorption sont calculés selon les équations suivantes :

$$R(\%) = \frac{(C_0 - C_e) \times 100}{C_e} \quad (\text{II.5})$$

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \times V}{m} \quad (\text{II.6})$$

Où

q_e : Quantité de médicament par unité de masse (mg.g⁻¹),
C₀ : Concentration initiale (mg.L⁻¹),
C_e : Concentration résiduelle à l'équilibre (mg.L⁻¹),
V : Volume de l'adsorbat (L),
m : la masse de l'adsorbat (mg).

II.4.3. Isotherme d'adsorption

a) Isothermes simples

L'adsorption de deux composés pharmaceutiques par les différents matériaux, a été étudiée en construisant des isothermes d'adsorption. Elles représentent la variation de la quantité du composé adsorbée à l'équilibre sur le solide (q_e en mg.g^{-1}) en fonction de la concentration du composé dans la solution (C_e en mg.L^{-1}). Afin d'étudier les isothermes d'adsorption de DIC et de l'IBU, une quantité de 20 mg de chaque échantillon a été maintenue en contact avec 20 mL d'une solution de DIC/IBU à différentes concentrations (5 à 1000 mg/L) pendant un temps d'équilibre bien défini pour les différents adsorbants (4 heures pour les deux molécules étudiées). Les suspensions aqueuses ont été filtrées et les concentrations en DIC/IBU dans les surnageant ont été déterminées par spectrophotométrie UV-Visible à 276 nm et à 222 nm pour le DIC/IBU, successivement.

b) Isothermes binaires

L'étude des isothermes d'adsorption du couple (DIC+100mg.L⁻¹/IBU) et (IBU+100mg.L⁻¹/ DIC) en mélange binaire, a été réalisée sur le meilleur adsorbant concernant les argiles anioniques (ZnAl-C) et les argiles cationiques (2CECRB) dans le but d'examiner le comportement d'adsorption du DIC en présence de l'IBU et de l'IBU en présence du DIC.

Les concentrations initiales des deux composés pharmaceutiques dans le système binaire varient de 5 à 1000 mg/L, une température ambiante de $25\pm 1^\circ\text{C}$ et une masse de chaque adsorbant égale à 20 mg.

Comme il a été mentionné précédemment, le DIC et l'IBU, ont été dosés par spectroscopie UV-Visible aux longueurs d'onde 276 nm et 222 nm pour les deux composés respectivement.

Les concentrations résiduelles sont corrigées en utilisant les équations suivantes (Torrellas et al., 2016):

$$C_{DIC} = \frac{k_{IBU2}d_{\lambda 1} - k_{IBU1}d_{\lambda 2}}{k_{DIC1}d_{IBU2} - k_{DIC2}d_{IBU1}} \quad (\text{II.7})$$

$$C_{IBU} = \frac{k_{DIC1}d_{\lambda 2} - k_{DIC2}d_{\lambda 1}}{k_{DIC1}d_{IBU2} - k_{DIC2}d_{IBU1}} \quad (\text{II.8})$$

Où (k_{DIC1}, k_{IBU1}) et (k_{DIC2}, k_{IBU2}) représentent respectivement les constantes d'absorptivité de DIC ($\lambda_{\max} = 276$ nm) et de l'IBU ($\lambda_{\max} = 222$ nm).

Les différentes valeurs des constantes d'absorptivité sont regroupées dans le tableau II.5.

Tableau II.5. Constantes d'absorptivité (k) de deux produits pharmaceutiques utilisés

	$\lambda_{\max} = 276$ nm	$\lambda_{\max} = 222$ nm
Diclofenac	0.03318	0.0586
Ibuprofène	0.00126	0.0357

II.4.4. Analyse des erreurs

Les valeurs des paramètres de la cinétique et de l'isotherme, ont été déterminées par la méthode des moindres carrés en utilisant le programme d'origine (version 8.5). Le coefficient de corrélation (R^2) est utilisé pour analyser les données et pour confirmer le meilleur modèle décrivant les cinétiques et les isothermes d'adsorption. Si les données des modèles utilisés sont similaires à celles déterminées expérimentalement, les valeurs de R^2 vont être proches de 1. Le coefficient R^2 est calculé par l'équation suivante :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^n (q_{e,t,\text{exp}.n} - q_{e,t,\text{cal}.n})^2}{\sum_{n=1}^n (q_{e,t,\text{exp}.n} - \overline{q_{e,t,\text{exp}.n}})^2} \quad (\text{II.9})$$

Où $q_{e,t,\text{exp}.n}$; $q_{e,t,\text{cal}.n}$ sont la capacité d'adsorption expérimentale à l'instant t et la capacité d'adsorption calculée à l'instant t du modèle utilisé, respectivement; n est le nombre d'observations.

II.5. MODELISATION DES DONNEES EXPERIMENTALES

La modélisation a pour but d'ajuster les données expérimentales par des modèles théoriques et un bon accord entre les deux indique que le phénomène observé se déroule selon le mécanisme décrit par le modèle utilisé. Ceci permet aussi de connaître les paramètres caractéristiques des mécanismes mis en jeu.

II.5.1. Modélisation des cinétiques d'adsorption

La cinétique d'adsorption représente la variation de la quantité de soluté adsorbée par un adsorbant en fonction du temps de contact soluté/adsorbant. Sa modélisation permet d'identifier les mécanismes contrôlant la vitesse de l'adsorption.

Les données expérimentales peuvent être modélisées par des équations mathématiques. De nombreux modèles cinétiques sont reportés dans la littérature, les trois plus fréquents sont:

- Le modèle cinétique de Lagergren (modèle pseudo-premier ordre)

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1(q_{eq,1} - q_t) \quad (\text{II.10})$$

- Le modèle cinétique de Ho et Mckay (modèle pseudo-second ordre)

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2(q_{eq,2} - q_t)^2 \quad (\text{II.11})$$

- Le modèle de Weber et Morris (modèle de diffusion intraparticulaire)

$$q_t = k_d t^{0.5} + C \quad (\text{II.12})$$

Où

q_t est la quantité de soluté adsorbée à l'instant t ; $q_{eq,i}$, la quantité de soluté adsorbée à l'équilibre; k_i , la constante cinétique ($i=1$: modèle pseudo-ordre 1 ; $i=2$: modèle pseudo-ordre 2) ; k_d : constante de diffusion intraparticule (la constante de vitesse de diffusion des espèces à l'intérieur de l'adsorbant) ($\text{mg/g.min}^{0.5}$) et C : l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées, elle représente l'épaisseur de la couche limite.

1. Pseudo premier ordre

Le modèle du pseudo premier ordre a été proposé par Lagergren en 1898, il est basé sur une relation linéaire entre la quantité de soluté (adsorbat) fixée à la surface du matériau (adsorbant) en fonction du temps. De nombreux auteurs ont utilisé ce modèle cinétique de pseudo premier-ordre pour décrire l'adsorption de solutés organiques et inorganiques sur des surfaces solides hétérogènes. Dans la plupart des études sur les cinétiques d'élimination, ce modèle n'est pas adapté à toute la gamme de temps de contact, mais il est généralement applicable au début de l'adsorption, soit pour les 20 ou 30 premières minutes (Azizian, 2004). Au-delà, les capacités expérimentales ne sont plus correctement extrapolées. La linéarisation du modèle pseudo-premier-ordre est donnée par l'expression :

$$\ln(q_e - qt) = \ln q_e - k_1 t \quad (\text{II.13})$$

Où

k_1 : la constante cinétique de pseudo premier ordre (min^{-1}) ; qt : la capacité d'adsorption au temps t (mg.g^{-1}) ; q_e : la capacité d'adsorption à l'équilibre (mg.g^{-1}) et t : le temps (min).

2. Pseudo second ordre

Le modèle pseudo second ordre suppose que la capacité d'adsorption est proportionnelle au nombre de sites actifs occupés par l'adsorbat. Le modèle est exprimé par l'équation (II.11) dont la linéarité est développée par Ho et al., 1999. Ce modèle permet de décrire correctement la fixation des molécules de soluté sur la surface solide du matériau. L'analyse des données cinétiques, relève qu'un modèle irréversible de second ordre fournit des résultats de meilleure qualité que les modèles d'ordre inférieur (Azizian., 2004). La linéarisation de l'équation (II.11) conduit à l'équation (II.14). L'équation linéaire permet de déterminer q_{eq} (mg.g^{-1}) et k_2 ($\text{g.min}^{-1}.\text{mg}^{-1}$) à partir de la pente et de l'ordonnée à l'origine de la droite $\left(\frac{t}{q_t}\right) = f(t)$.

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{q_{eq}} t + \frac{1}{k_2 q_{eq}^2} \quad (\text{II.14})$$

Avec

k_2 : la constante cinétique de pseudo second ordre ($\text{g.mg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ; qt : la capacité d'adsorption au temps t (mg.g^{-1}) ; q_e : la capacité d'adsorption à l'équilibre (mg.g^{-1}) et t : le temps (min).

3. Diffusion intraparticulaire

Le modèle de la diffusion intraparticulaire est proposé par Weber et Morris, trois étapes limitantes sont généralement considérées dans la littérature (Suriyanon et al., 2013):

- Le transfert de masse de la solution vers le matériau adsorbant (diffusion externe)
- La diffusion à l'intérieur du matériau vers les sites actifs (diffusion interne)
- La réaction d'adsorption elle-même.

Dans notre étude, les expériences d'adsorption ont été réalisées sous agitation ce qui permet de négliger la diffusion externe.

Ce modèle permet la détermination de la vitesse de diffusion dans les pores en utilisant l'équation (II.12).

II.5.2. Modélisation des isothermes d'adsorption

Une isotherme d'adsorption est la représentation à température constante de la quantité de soluté adsorbée par un adsorbant en fonction de la concentration à l'équilibre du soluté en solution. L'étude de l'isotherme d'adsorption est fondamentale pour décrire le comportement des interactions entre le soluté et l'adsorbant et pour évaluer la capacité d'adsorption d'un adsorbant, elle est essentielle dans la conception d'un système d'adsorption. Il existe un grand nombre d'équations mathématiques qui permettent de modéliser les isothermes d'adsorption. La littérature montre que dans la plupart des cas, les modèles les plus adaptés sont les modèles de Langmuir et de Freundlich.

- **Modèle de Langmuir**

C'est un modèle simple et largement utilisé. Il est basé sur les hypothèses suivantes (Langmuir 1918):

- l'espèce adsorbée est située sur un site bien défini d'adsorbant (adsorption localisée).
- chaque site n'est susceptible de fixer qu'une seule espèce adsorbée.
- l'énergie d'adsorption de tous les sites est identique et indépendante de la présence des espèces adsorbées sur les sites voisins (surface homogène et pas d'interactions entre espèces adsorbées).

Il est applicable à l'adsorption mono-moléculaire du soluté à la surface de l'adsorbant à l'équilibre. La forme non linéaire de l'équation de Langmuir est :

$$q_e = q_m \frac{K_L C_{eq}}{1 + K_L C_{eq}} \quad (\text{II.15})$$

Avec

K_L : constante d'équilibre, q_m : capacité maximale d'adsorption (mg/g) et C_e : concentration à l'équilibre (mg/L).

Dans le cas d'une faible quantité de soluté adsorbé, le terme $(K_L.C_e)$ peut être très inférieur à 1 et il est alors négligé. La relation de Langmuir se réduit alors à une relation directe entre la capacité d'adsorption et la concentration à l'équilibre de l'adsorbant en phase liquide :

$$q = q_m K_L C_e \quad (\text{II.16})$$

Dans le cas d'une forte quantité de soluté adsorbée, le terme $(K_L.C_e)$ devient largement supérieur à 1. Cela implique que q tend vers q_m .

Par ailleurs, la linéarisation de l'équation II.15 donne:

$$\frac{1}{q} = \left[\left(\frac{1}{q_m} K_L \right) \left(\frac{1}{C_e} \right) + \left(\frac{1}{q_m} \right) \right] \quad (\text{II.17})$$

L'équation obtenue est celle d'une droite de pente $\frac{1}{q_m} K_L$ et d'ordonnée à l'origine $\frac{1}{q_m}$; ce qui permet de déterminer deux paramètres d'équilibre de la relation : q_m et K_L .

- **Modèle de Freundlich**

Il s'agit d'une équation qui est souvent employée dans la représentation pratique de l'équilibre d'adsorption entre le soluté et la surface hétérogène d'un solide. Elle se présente sous la forme suivante ([Freundlich 1909](#)) :

$$q = K_F . C_e^{1/n} \quad (\text{II.18})$$

La linéarisation par changement d'échelle de la relation de Freundlich conduit à l'équation suivante :

$$\log q = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (\text{II.19})$$

Avec

q : la quantité adsorbée (mg/g) ; C_e : la concentration à l'équilibre (mg/L), K_F : le coefficient de Freundlich, n : l'affinité du soluté pour l'adsorbant.

Le constant $\frac{1}{n}$ (adimensionnel) donne une indication sur l'intensité d'adsorption. Il est généralement admis que les faibles valeurs de $\frac{1}{n}$ ($0.1 < \frac{1}{n} < 0.5$) sont caractéristique d'une bonne adsorption, alors que des valeurs plus élevées révèlent une adsorption modérée ($0.5 < \frac{1}{n} < 1$) ou faible si $\frac{1}{n} > 1$.

- **Modèle de Chapman**

Le modèle de Chapman est basé sur l'hypothèse d'interaction coopérative entre les molécules d'adsorbat. L'expression de l'équation sigmoïdale de Chapman est rapportée dans l'équation suivante :

$$q_m = q_m \left(1 - e^{-kCe}\right)^c \quad (\text{II.20})$$

La valeur de q_m est liée à la capacité d'adsorption de l'adsorbant. Alors que, K et c sont les termes des constantes de l'équation de Chapman.

II.6. REGENERATION

La régénération des matériaux est une étape très importante à aborder afin de réduire le coût des procédés industriels. Lors de ce travail, nous avons davantage mis l'accent sur la régénération des adsorbants présentant les meilleures capacités d'adsorption.

Dans une première étape, le DIC et/ou l'IBU ont été adsorbés sur le matériau étudié à pH de la solution. Puis la désorption s'effectue par addition de l'éthanol puisque nos produits se dissolvent facilement dans ce milieu donc la désorption des argiles sera facile. La concentration en DIC/IBU choisie pour l'étude de la désorption est de 100 mg.L^{-1} . Nous avons réalisé 4 cycles adsorption/désorption successifs. Le mode opératoire détaillé est précisé ci-dessous :

- Le premier cycle d'adsorption est effectué par mise en contact d'une masse d'argile égale à 100mg avec 100mL d'une solution contenant le DIC ou bien l'IBU.
- Après un certain temps d'équilibre, la solution est centrifugée puis le surnageant a été analysé par l'UV-Vis pour mesurer la quantité des deux produits adsorbés.
- L'argile récupérée après centrifugation est mise en contact avec 100 mL d'une solution d'éthanol ($\approx 99\%$ de pureté).
- Cette solution est mise sous agitation avec les matériaux contenant le DIC/IBU pendant 2 heures.

- Après désorption du DIC/IBU, un lavage de l'argile est effectué pour éliminer toute trace d'éthanol.
- Le support régénéré a été à nouveau remis en contact avec la solution en DIC et/ou de l'IBU pour un autre cycle d'adsorption.
- Les cycles adsorption/désorption ont été effectués 4 fois.

II.7. ETUDE DE LIBERATION DES MOLECULES MEDICAMENTEUSES A PARTIR DES MATERIAUX COMPOSITES

Le test de dissolution des médicaments est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé. La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant. Les essais de dissolution que nous avons effectués, ont pour but de fournir des données fiables sur la vitesse de dissolution des molécules médicamenteuses intercalées dans les différents matériaux hybrides et composites formulés. Ces études permettent de vérifier le profil de dissolution des composés pharmaceutiques vis-à-vis d'une digestion gastrique et intestinale.

II.7.1. Courbe d'étalonnage

La libération des molécules médicamenteuses modèles, à savoir le diclofenac et l'ibuprofène, a été suivie à l'aide de la spectroscopie UV-Visible. Pour atteindre cet objectif, nous avons d'abord tracé les courbes d'étalonnage du DIC/IBU en solution tampon acide (pH=1.2) et en solution tampon basique (pH=7.4). Les résultats sont observés dans les figures II.5 et II.6.

II.7.2. Préparation des milieux pour les tests de libération

Le milieu simulé gastrique, est une solution tampon de pH=1.2. Il a été préparé en mélangeant 250 mL de HCl (0.2 M) avec 147 mL de KCl (0.2 M).

Le milieu simulé intestinal, est une autre solution tampon de pH=7.4. Il a été préparé en mélangeant 250 mL de KH_2PO_4 (0.1 M) avec 195.5 mL de NaOH (0.1M).

II.7.3. Etude de solubilité des médicaments à blanc

L'étude de la solubilité du diclofenac et de l'ibuprofène, a été effectuée sous des conditions opératoires proches que celles du tractus gastro-intestinal en termes de pH du milieu : solution tampon à pH = 1.2 pour simuler le fluide gastrique et pH=7.4 pour simuler le fluide

intestinale. L'étude a été effectuée à une température de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (température du corps humain) et une vitesse d'agitation de 100rpm. Les expériences de solubilité ont été effectuées en ajoutant une masse de DIC et ou de l'IBU dans 500 mL d'une solution tampon de pH=1.2 et/ou pH=7.4. Un prélèvement de 5 mL de chaque milieu pour des intervalles de temps données, a été effectué. L'échantillon prélevé a été filtré. La solution tampon a été ajoutée au besoin pour garder le pH du milieu (pH=1.2 ou pH=7.4). La concentration de DIC/IBU dans la solution a été déterminée avec la spectroscopie UV-Vis, en utilisant la loi de Beer-Lambert et l'absorbance a été mesurée à 276 nm pour le DIC et à 222 nm pour l'IBU.

II.7.4. Détermination de la teneur en médicament et de l'efficacité d'encapsulation

La teneur en médicament (%) et l'efficacité d'encapsulation EE(%) dans les hybrides argileux synthétisés, ont été calculées à l'aide des équations II.21 et II.22 à partir des mesures spectrophotométriques effectuées à 276 nm et à 222 nm en mesurant la quantité de médicament non adsorbé dans les solutions aqueuses des médicaments (DIC/IBU).

$$\text{Teneur (\%)} = \frac{\text{la masse du médicament dosé dans l'argile}}{\text{la masse d'argile}} \times 100 \quad (\text{II.21})$$

$$\text{Efficacité d'encapsulation} = \frac{\text{la masse du médicament dosé dans le composite}}{\text{la masse totale du médicament ajouté}} \times 100 \quad (\text{II.22})$$

II.7.5. Etude de la libération de DIC/IBU à partir des hybrides et des composites

La libération de deux molécules médicamenteuses à partir des hybrides et des billes composites préparées, s'effectue selon le protocole suivant : deux types de milieux de dissolution ont été proposés pour bien simuler les conditions physiologiques. Nous avons mis une quantité de l'échantillon étudié dans un volume de 500 mL de la solution tampon (soit pH=1.2 ; soit pH=7.4). La température est maintenue à $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La vitesse d'agitation est fixée à 100 rpm. Après chaque intervalle de temps, un volume de 5 mL, a été prélevé. Le volume initial est réajusté avec la solution de pH correspondant et les volumes prélevés sont pris en compte dans les calculs. Les 5 mL prélevés du milieu de dissolution, ont été filtrés. Les études de la libération du DIC/IBU ont été effectuées pendant une période de 2 heures dans le milieu simulé gastrique (pH=1.2) et 8 heures dans le milieu simulé intestinal (pH=7.4) séparément. La

concentration de chaque composé pharmaceutique (DIC ou bien IBU) libérée a été déterminée par spectrophotomètre UV-Visible à 276 nm pour le DIC et au 222nm pour l'IBU, et la quantité libérée a ensuite été calculée.

$$R\% = \frac{C_t}{C_0} * 100 \quad (\text{II.23})$$

Avec

C_t : quantité de la molécule médicamenteuse libérée à l'instant t ; C_0 : quantité de la molécule médicamenteuse initiale.

II.7.6. Modélisation des profils de libération

Les résultats obtenus à partir des essais de dissolution des molécules médicamenteuses ont été représentés sous forme de courbes où la fraction libérée des molécules médicamenteuses étudiées $R\%$ est exprimée en fonction du temps (t). L'application des modèles mathématiques facilite l'interprétation quantitative de ces résultats et la compréhension des mécanismes de libération du DIC/IBU à partir des différents matériaux préparés. Il existe plusieurs modèles théoriques et empiriques décrivant les profils de dissolution. Les principaux modèles mathématiques sont présentés ci-après.

1. Ordre zéro

L'ordre zéro représente une vitesse de dissolution constante dans le temps. Le phénomène est rencontré pour de nombreuses formes à libération prolongée. Ce modèle est souvent adapté pour des formes transdermiques ou osmotiques, des systèmes matriciels avec une molécule médicamenteuse peu soluble. Elle représente une cinétique idéale pour atteindre une action thérapeutique prolongée et sans fluctuation dans le temps ([Yang and Fassihi, 1996](#) ; [Freitas and Marchetti, 2005](#)).

$$q_t = q_0 + k_0 t \quad (\text{II.24})$$

q_t : quantité de la molécule médicamenteuse libéré dans le temps t ;
 q_0 : quantité initiale de la molécule médicamenteuse dans la forme posologique ;
 k_0 : constante du modèle d'ordre zéro.

2. Premier ordre

La fraction de dissolution est fonction du logarithme du temps, la vitesse de dissolution diminue en fonction du temps. Ce modèle est généralement observé avec une matrice poreuse pour une molécule médicamenteuse soluble dans l'eau ([Narisimhan et al., 1999](#)).

$$\log q_t = \log q_0 - \frac{k_1}{2.303} t \quad (\text{II.25})$$

k_1 : constante du modèle de Premier ordre.

3. Modèle de Higuchi

Le modèle est connu comme un modèle de diffusion. La dissolution suit la loi de Fick. La fraction de libération de la molécule médicamenteuse évolue linéairement en fonction de la racine carrée du temps, ce phénomène est souvent rencontré pour les formes semi-solides et les matrices avec une molécule médicamenteuse soluble. Ce modèle a été proposé en 1961 par Higuchi (Higuchi 1961) et développé par ([Grassi and Grassi, 2005](#)).

$$q_t = k_{Hi} t^{0.5} \quad (\text{II.26})$$

k_{Hi} est la constante dans le modèle de Higuchi.

$n=0.5$, Higuchi (diffusion).

$0.5 < n < 1$, non Fickien (diffusion + érosion).

Chapitre III
Préparation et caractérisation des argiles
cationiques:
Etude d'adsorption des composés
pharmaceutiques

CHAPITRE III : PREPARATION ET CARACTERISATION DES ARGILES
CATIONIQUES: ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES
PHARMACEUTIQUES

Le présent chapitre a pour centre d'intérêt la valorisation d'une bentonite algérienne en modifiant sa structure par un traitement organique en utilisant un tensioactif à longue chaîne alkyle : l'Hexadecyltriméthylammonium de bromure (HDTMABr). Ce chapitre présente essentiellement les modes opératoires de la préparation des matériaux argileux ainsi que les résultats de la caractérisation des bentonites organophiles intercalées par l'HDTMABr. L'évaluation de la capacité d'adsorption de ces bentonites organophiles préparées comme adsorbants des composés pharmaceutiques, a été aussi étudiée.

III.1. PREPARATION DES MATERIAUX ARGILEUX

III.1.1. Préparation des argiles cationiques

III.1.1.1. Traitement préliminaire

L'échantillon de la bentonite brute (naturelle) sous forme de petits blocs, a été broyé puis lavé avec de l'eau distillée pour réduire et éliminer les phases cristallines de silicate (Quartz, feldspath et les grosses particules...), et permet aussi d'avoir une poudre fine avec des fractions granulométriques bien définies, après sédimentation (de taille inférieure à 2 μm).

III.1.1.2. Purification de la bentonite

L'échantillon de la bentonite brute (RB) a été lavé avec de l'eau distillée. La suspension résultante a été centrifugée (séparation) à 2000 tours/min pendant 15 minutes, l'opération a été répétée plusieurs fois. Dans ce traitement, nous avons utilisé aussi l'eau oxygénée de concentration égale à 10% (H_2O_2). Le contact avec l'eau oxygéné a pour but l'élimination de la matière organique. L'échantillon récupéré après la centrifugation, a été séché dans l'étuve à 60°C, broyé, tamisé et conservé.

III.1.1.3. Modification organique de la bentonite

Les argiles sont des charges minérales qui se présentent naturellement sous forme de feuillets hydrophiles. Afin de les rendre compatibles avec les milieux organiques, il est vivement recommandé de modifier ces argiles. La modification consiste à substituer et à changer le caractère hydrophile et organophobe en caractère hydrophobe et organophile (affinité pour les matières organiques) pour une meilleure fixation des composés organiques. Il est vivement recommandé de les faire réagir avec des alkyl-amines en milieu acide. Dans notre étude, l'alkyle ammonium utilisé pour l'organophilisation est l'Hexadecyltriméthylammonium de bromure.

La modification organique, qui rend les argiles organophiles, est un échange cationique. C'est une simple réaction d'échange qui permet d'échanger les cations inorganiques hydrophiles par des cations organiques (ammoniums, phosphoniums...) à longues chaînes alkyles, beaucoup plus lipophiles. Le principe est basé sur la capacité d'échange cationique (CEC) des argiles. Il suffit de remplacer les cations compensateurs (généralement des cations alcalins : Na⁺, Li⁺, K⁺...) présents dans l'espace interfoliaire (l'espace entre les feuillets d'argile), par des cations organiques. L'échange de ces cations va avoir, pour conséquence, d'augmenter la distance séparant les feuillets, facilitant ainsi la pénétration des macromolécules.

Deux paramètres jouent un rôle prépondérant dans la conformation adoptée par le surfactant : la capacité d'échange cationique de la bentonite qui agit sur la densité des cations à la surface du feuillet, et la longueur de la chaîne alkyle de l'Hexadecyltriméthylammonium de bromure qui influence la distance séparant les feuillets. La capacité d'échange cationique de la bentonite a été saturée à 0.5 ; 1 et 2CEC par l'alkyle ammonium utilisé, sachant que la bentonite brute (RB) a une CEC de 103meq/100g.

Les cations initiaux, ont été échangés par les cations de surfactant selon la réaction suivante :



Théoriquement la CEC de la montmorillonite est de 120 meq/100g d'argile. Donc, les calculs pour préparer la concentration de 1CEC, sont comme suit :

$$1 \cdot 120 \text{ meq} \longrightarrow 100 \text{ g de RB}$$

$$X \text{ meq} \longrightarrow 10 \text{ g de RB}$$

Soit, $x=n$ =nombre de moles

$$X=n=10 \cdot 120/100 \longrightarrow n=12 \text{ meq}$$

Sachant que : 1meq= 10⁻³ moles

Donc, $n=12 \text{ meq}=12 \cdot 10^{-3}$ moles

$$m_{(\text{HDTMABr})} = n \cdot M = 12 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot 364.45 \text{ g/mol} = 4.37 \text{ g}$$

Donc, pour 10g d'argile, nous utiliserons 4.37g de HDTMABr.

Les bentonites organophiles ont été préparées selon le protocole décrit par [Khalaf et al., 1997](#) :

- Nous introduisons dans une fiole jaugée d'un litre, 10 mL d'acide chlorhydrique (HCl ; 1N). Le volume est complété au trait de jauge avec de l'eau distillée, la solution est

versée dans un erlenmeyer contenant un barreau magnétique. Cette solution acide est portée à la température à laquelle nous souhaitons réaliser l'échange cationique (80°C pour le procédé optimisé), sur un agitateur magnétique chauffant avec une agitation lente pour éviter la formation de la mousse. Lorsque la température est stable, une quantité stœchiométrique du HDTMABr, correspondante à 0.5CEC (2.18g), 1CEC (4.37g) et 2CEC (8.74g), a été ajoutée à la solution acide précédente.

- Après trois heures d'agitation à 80°C, l'HDTMABr est dissout et ionisé. Nous avons introduit 10g de bentonite brute purifiée pour préparer des argiles organophiles avec des concentrations de 0.5CEC, 1CEC et 2CEC.

- Après trois heures d'échange cationique (afin de favoriser l'insertion du tensioactif cationique), nous avons récupéré les bentonites organophiles. Ces dernières sont alors rincées plusieurs fois à l'eau distillée afin d'éliminer les ions inorganiques (les ions chlorures). L'efficacité des rinçages est vérifiée par l'addition de quelques gouttes de nitrate d'argent (AgNO_3) au résidu du rinçage. Les échantillons des bentonites organophiles obtenues sont ensuite séchés à 80°C, puis broyés.

- Les échantillons préparés sont dénotés comme suit : 0.5CECRB, 1CECRB, 2CECRB.

Un schéma représentant le principe d'intercalation du surfactant dans l'argile est montré sur la figure III.1.

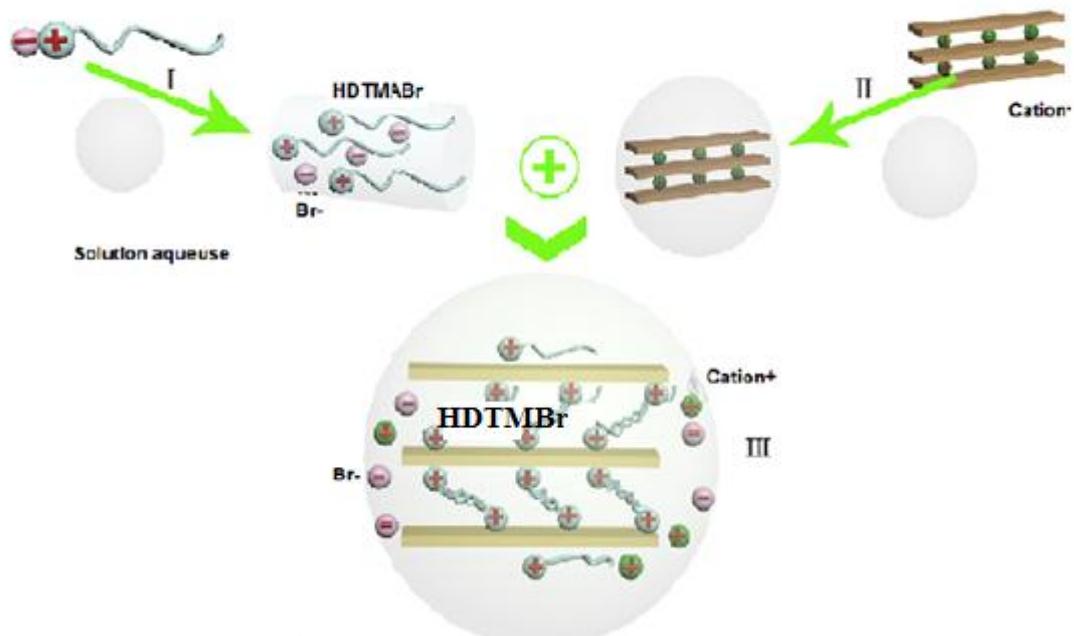


Figure III.1. Schéma d'intercalation du surfactant dans l'argile (Fu et al., 2016)

III.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES

Différentes techniques ont été utilisées pour la caractérisation des échantillons de la bentonite brute et des bentonites organophiles préparées.

III.2.1. Capacité d'échange cationique (CEC) et la capacité de fonctionnalisation (CF)

La capacité d'échange cationique (CEC) correspond au nombre de charges positives susceptible de se fixer entre les feuillets d'argile. Elle s'exprime en mmoles par gramme, ce qui est traduit dans le système des unités internationales par des milliéquivalents pour 100 grammes d'argile (meq/100g). La CEC d'argile est la somme de deux CEC ; une CEC qui est fonction du pH de la solution, elle représente 1%. Une deuxième CEC qui est la plus importante, est indépendante du pH.

Les résultats de la CEC sont donnés dans le tableau III.1. Pour la bentonite brute purifiée, la valeur de la CEC est d'environ 103 meq/100g, cette valeur est du même ordre de grandeur que celle donnée en littérature, alors que les valeurs de CEC des bentonites organophiles sont très faibles. Les valeurs sont de 7.9 ; 4.9 et 2.5 pour le 0.5CECRB, le 1CECRB et le 2CECRB, respectivement.

A partir des résultats obtenus, nous remarquons qu'il y a une diminution remarquable des valeurs de la CEC pour les trois bentonites organophiles préparées par rapport à la bentonite brute. Les sites négatifs Si-O⁻ de la couche tétraédrique, seront neutralisés par les molécules du surfactant chargées positivement. De plus ces molécules organiques sont difficilement déplaçables par d'autres cations, qui rend l'échange cationique difficile (Lagaly., 1986).

Tableau III.1. La CEC de la bentonite brute et des bentonites organophiles

Matériaux	RB	0.5CECRB	1CECRB	2CECRB
CEC (meq/100g)	103.4	7.9	4.9	2.5

La capacité de fonctionnalisation (FC) a été calculée selon l'équation suivante:

$$FC = 100 \times (CEC_{Mte-brute} - CEC_{Mte-modifiée}) / (CEC_{Mte-brute}) \quad (III.1)$$

Comme l'indique le tableau III.2, l'échantillon 2CECRB présente le taux de fonctionnalisation le plus élevé (97,6%). A partir des résultats obtenus, nous remarquons qu'au fur et à mesure de la diminution des valeurs de la CEC pour les bentonites organophiles par rapport à la bentonite brute ; la capacité de fonctionnalisation augmente. Ceci est dû à la présence des molécules du tensioactif intercalé dans ces matériaux lors de leur modification.

Tableau III.2. La capacité de fonctionnalisation des bentonites organophiles

Matériaux	RB	0.5CECRB	1CECRB	2CECRB
CF (%)	-	92	95	98

III.2.2. Détermination des points de zéro charge

Les résultats des points isoélectriques sont obtenus en traçant ($\Delta pH = pH_f - pH_i$) en fonction de pH_i . L'interpolation des courbes tracées avec l'axe des abscisses nous donne les

valeurs des points isoélectriques. Les valeurs des points de zéro charge sont présentées dans le tableau III.3 pour tous les échantillons préparés.

A partir de la figure III.2, nous avons déterminé les pH_{PZC} de la bentonite brute et des bentonites organophiles. Elles sont de l'ordre de : 7.2 ; 6.1 ; 6.5 et 6.4 pour les quatre matériaux, respectivement, sachant que :

- Lorsque le milieu est acide, le pH de la solution est inférieur au pH_{PZC} du matériau, les groupes fonctionnels de surface des adsorbants seront protonés par un excès de protons H^+ et le support devient un échangeur anionique. Donc la surface acquiert une charge positive.
- Lorsque le milieu est basique, le pH de la solution est supérieur au pH_{PZC} ; les groupes fonctionnels de surface seront déprotonés par la présence des ions OH^- de la solution et le support devient alors un échangeur cationique. Donc, la surface va avoir une charge négative.
- Les fonctions silanols Si-OH et aluminols Al-OH s'ionisent comme suit :

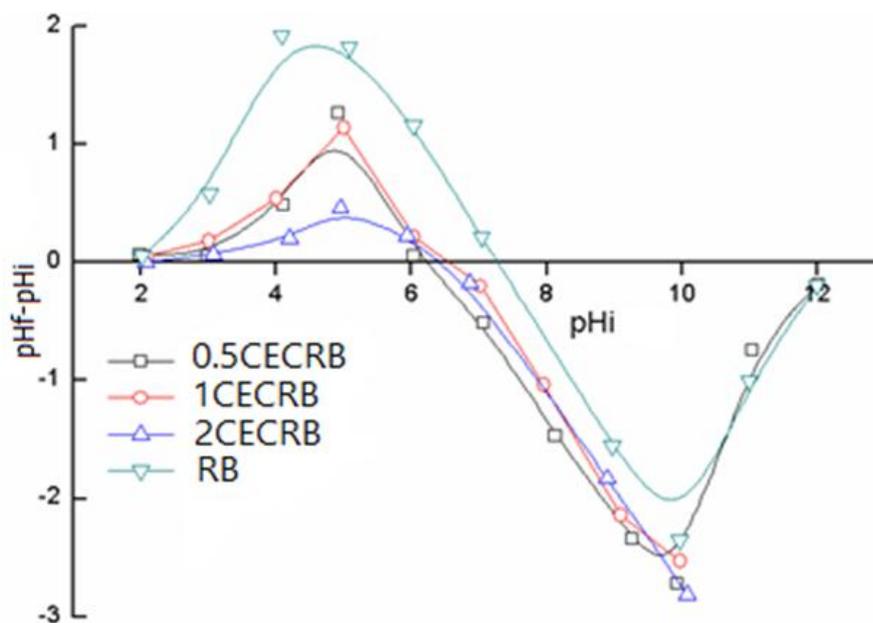


Figure III.2. pH au point de zéro charge de la bentonite brute et des bentonites organophiles

Tableau III.3. Les pH_{PZC} de la bentonite brute et des bentonites organophiles

Matériaux	RB	0.5 CECRB	1 CECRB	2 CECRB
pH_{PZC}	7.2	6.1	6.5	6.4

III.2.3. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges de la bentonite brute et des bentonites organophiles sont représentés sur les figures III.3 et III.4.

Concernant la bentonite brute (RB), l'examen du spectre infrarouge donne les bandes d'absorption suivantes:

- Une bande située dans l'intervalle $3200-3800\text{ cm}^{-1}$, avec un pic intense et des épaulements à 3630 et 3422 cm^{-1} caractérisant la bentonite, correspondant aux vibrations de valence des groupements OH de la couche octaédrique coordonnée soit à deux atomes Al soit à un atome Si. Alors que la deuxième bande, correspond aux vibrations de valence des molécules de l'eau absorbées entre les feuillets d'argile (Farmer., 1974). Une bande située à 1640 cm^{-1} est attribuée aux vibrations de déformation angulaire H-O-H des molécules d'eau situées dans l'espace interfoliaire de la bentonite (Farmer., 1974).
- Des bandes d'absorption allant de 1000 à 400 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations de valence et de déformation des ions octaédriques substitués aux groupes hydroxyles et la bande intense observée à 1042 cm^{-1} est due aux vibrations de valence de la liaison Si-O dans le plan (Farmer., 1974).
- Les bandes situées vers 520 et 469 cm^{-1} sont attribuées respectivement aux vibrations de déformation des liaisons Si-O-Al, Si-O-Mg de la couche octaédrique.

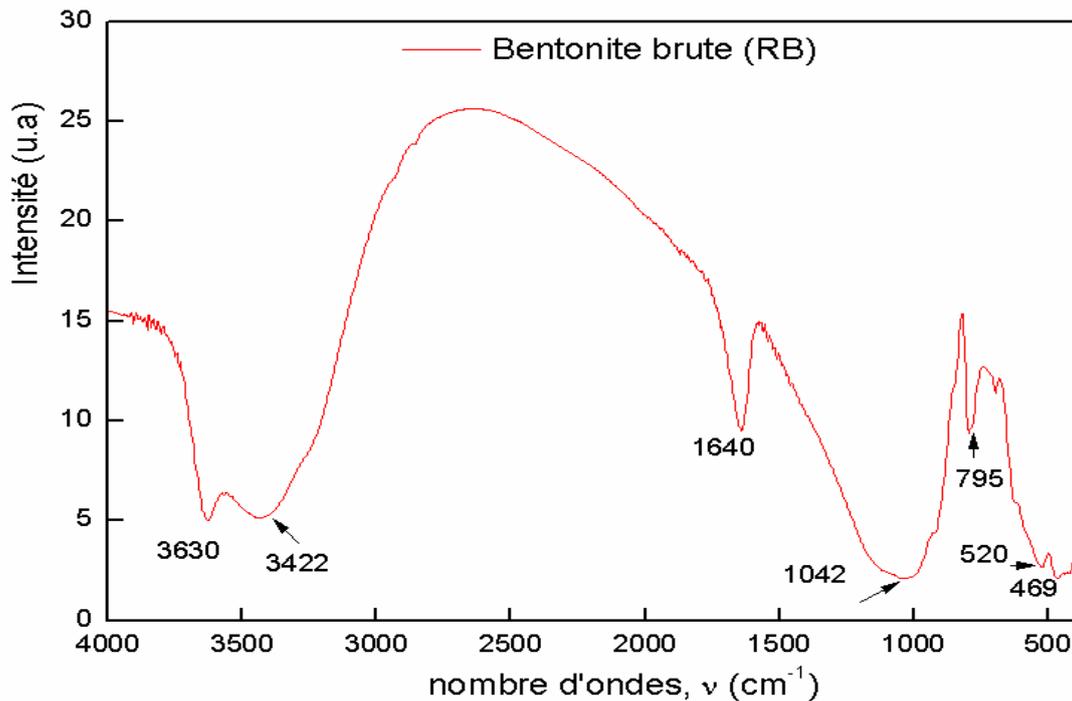


Figure III.3. Spectre IRTF de la bentonite brute

Concernant les bentonites organophiles, l'objectif recherché par l'insertion du tensioactif dans l'espace interfoliaire d'argile, est d'avoir un espacement adéquat et pour rendre le milieu plus hydrophobe surtout lors de l'interaction des surfaces minérales et des milieux organiques. Nous allons donc analyser le spectre en mettant en évidence le rôle des surfactants sur l'absorption de l'eau et par conséquent sur l'hydrophobie des minéraux argileux.

D'après la figure III.4 présentant les spectres infrarouges des bentonites organophiles, nous constatons les mêmes bandes d'absorption des molécules d'eau que ceux observées sur le spectre de la bentonite brute, avec une diminution de l'intensité de ces bandes. Ceci est dû à la présence du tensioactif qui rend l'argile organophile et hydrophobe. L'apparition de nouvelles bandes d'absorption situées entre 3000 et 2500 cm^{-1} , aussi entre 1500 et 1400 cm^{-1} sont relatives aux molécules organiques dans les échantillons organophiles, confirmant l'insertion d'alkylammonium dans les matériaux préparés. Ces nouvelles bandes correspondent à :

- Une bande située à 2920 cm^{-1} correspondant aux vibrations de valence asymétriques ν_{as} du groupe CH_2 dans les trois échantillons organiques.
- Une bande située à 2851 cm^{-1} correspondant aux vibrations de valence symétriques ν_{s} de groupe CH_2 dans les trois échantillons organiques (Zawrah et al., 2014; Ma et al., 2016).

- Le tensioactif donne également une bande à 1474 cm^{-1} qui est attribuée aux vibrations de déformation des groupements CH_2 (Zawrah et al., 2014; Ma et al., 2016).
- En outre, nous remarquons aussi un shift de la bande de vibration de Si-O de 1042 cm^{-1} pour la bentonite brute à 1034 cm^{-1} pour les bentonites organophiles, montrant de ce fait l'interaction entre la charge positive du surfactant et la charge négative de Si-O de la couche tétraédrique.

Les mêmes résultats ont été observés par, [Djebri et al., 2017](#), dans l'étude de l'intercalation de la bentonite par le cetyltriméthylammonium bromide.

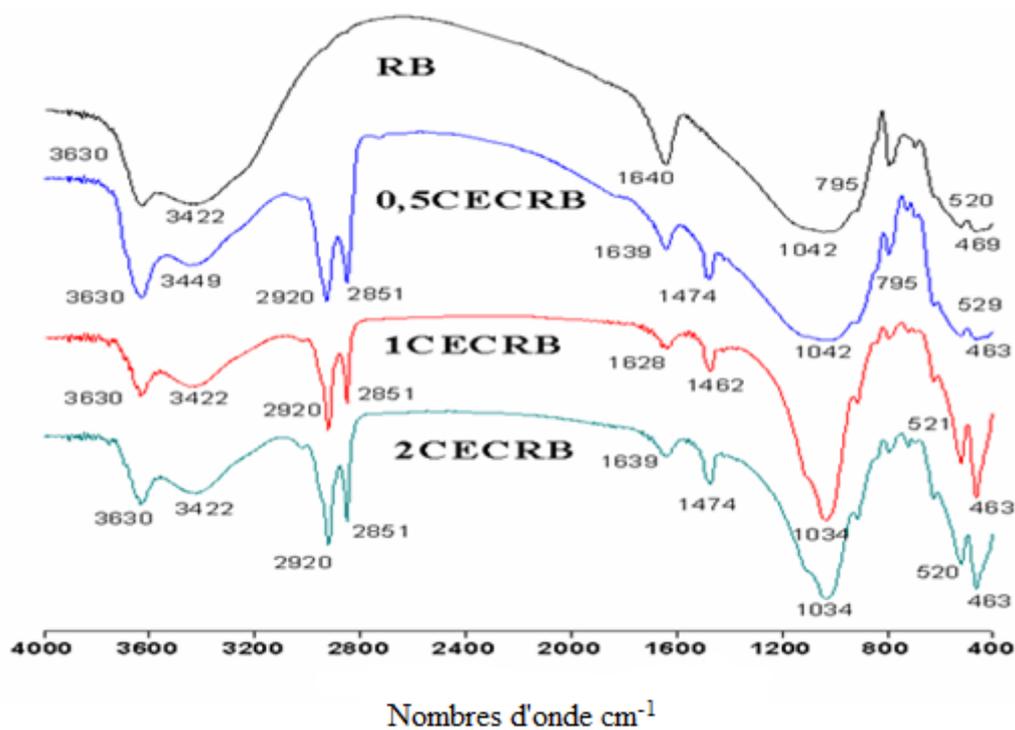


Figure III.4. Spectres IRTF de la bentonite brute et des bentonites organophiles

III.2.4. Analyse thermogravimétrique

La figure III.5 représente les courbes ATG des différents échantillons étudiés. Concernant la bentonite brute, le thermogramme ATG présente deux pertes de masses distinguées. La première perte de 10 %, se fait entre la température ambiante et 200°C. Elle est due à l'eau libre hygroscopique physisorbée et l'eau liée aux cations compensateurs. La seconde perte de 4%, est observée à une température allant de 200 à 700°C. Cette perte de masse produite par l'augmentation de la température est attribuée à la déshydroxylation des unités OH structurales du RB (He et al., 2005). Au totale une perte de masse de 14%, a été observée.

Pour les argiles organophiles, les courbes ATG montrent une perte de masse totale répartie sur quatre étapes. La première perte située au-dessous de 200°C. Cette perte est due à l'évaporation de l'eau libre (eau correspondant à la désorption de l'eau hygroscopique). Elle représente à peu près 2%, ce qui montre que ces matériaux sont devenus hydrophobes. La deuxième perte de masse est observée entre 200°C et 300°C. Elle est due à la décomposition des molécules du HDTMABr physisorbées. La troisième perte située entre 300 et 550°C est attribuée aux molécules du HDTMABr intercalées entre les couches d'argile (Zhu et al., 2012). La dernière perte de masse au-dessus de 550°C, est due à la déshydroxylation de la structure de la bentonite (He et al., 2005).

La perte de masse concernant l'eau de désorption de la surface des bentonites organophiles, est plus faible que celle observée dans la bentonite brute, cela est dû à l'atmosphère organique des couches intercalaires de la bentonite suite au traitement par le surfactant. La perte au poids observée avec le 2CECRB est plus élevée par rapport à celle obtenue avec le 1CECRB. Elle est aussi plus importante que la perte observée avec le 0.5CECRB. Cette observation suggère que la quantité de HDTMABr intercalée dans les couches du 2CECRB est plus importante que celle dans le 1CECRB et dans le 0.5CECRB. Cette quantité peut être déduite à partir des courbes de l'ATG (figure III.5).

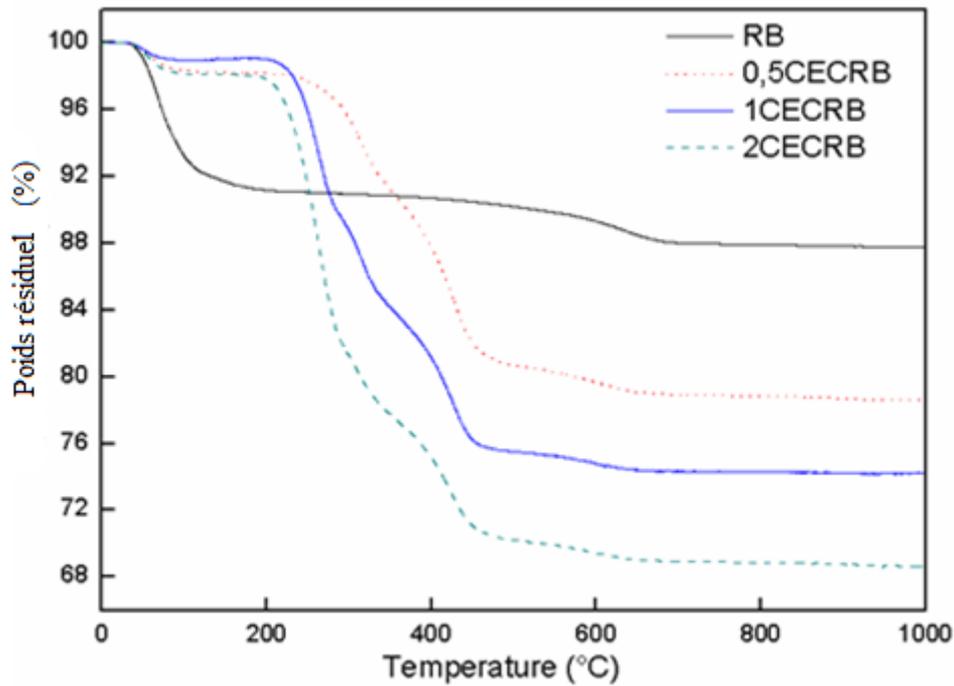


Figure III.5. Analyses thermogravimétriques (ATG) de la bentonite brute et des bentonites organophiles

Donc, la quantité de tensioactif intercalée dans les argiles organiques peut être déterminée selon l'équation (III.2) (Sun et al., 2013, Yu et al., 2014), et les résultats sont présentés dans le tableau III.4.

$$X(\text{mmol} / \text{g}) = \frac{S \times 10^3}{(M - Y)(100 - S)} \quad (\text{III.2})$$

Où : X (mmol/g) désigne la quantité réelle de tensioactif (HDTMABr) intercalé dans les argiles organophiles ; S (%) est le pourcentage de perte de masse des molécules de tensioactif dans les argiles et M représente le poids moléculaire du HDTMABr. $Y = 0$ (si tous les ions Br^- restent) ou $Y = 80$ (pas d'ions Br^- , sachant que la masse molaire de Br^- est de 80 g/mol).

Le tableau III.4 montre qu'il existe des différences entre la quantité du tensioactif calculée à partir des courbes de l'ATG et la quantité du tensioactif intercalée dans les bentonites organophiles résultantes. Il est évident dans tous les échantillons qu'il y a moins de surfactant intercalé dans les argiles organophiles que ce qui est prédit par les valeurs théoriques. La faible

valeur de la charge en HDTMABr, calculée pour l'échantillon 2CECRB, proviendrait probablement de la formation de micelles en raison de la concentration élevée en tensioactif utilisé ou de l'élimination des molécules de ce dernier par lavage.

Tableau III.4. La teneur en surfactant déterminée par ATG et par calcul

Matériaux	S% calculée par ATG	Surfactant incorporé avec Br (mmol/g)	Pas de Br (mmol/g)	Surfactant ajouté mmol/g (théorique)
0.5CECRB	17.9	0.60	0.77	0.52
1CECRB	27.8	0.86	1.1	1.3
2CECRB	28.2	1.08	1.4	2.0

III.2.5. Diffraction des rayons X

Les figures III.6 et III.7 représentent les diagrammes DRX de la bentonite brute et des bentonites organophiles. L'examen du diffractogramme de la bentonite brute, montre la présence de la montmorillonite comme le minéral argileux principal et la présence d'autres phases cristallines essentiellement sous forme de tectosilicates (Kooli et al., 2005), nous notons la présence du quartz à 2θ (26.8° ; 27.8° et 50.3°) comme phase majeure dans l'argile brute. La calcite existe à $2\theta = 21.0^\circ$ en très faible quantité. La présence de feldspath est montrée par une réflexion à $2\theta = 23.7^\circ$. Le pic relatif à la montmorillonite est situé en particulier à $d_{001} = 13.4 \text{ \AA}$, $2\theta = 6.5^\circ$, donnant une épaisseur de 3.8 \AA ($13.4 \text{ \AA} - 9.6 \text{ \AA} = 3.8 \text{ \AA}$), qui est l'épaisseur de la couche 2 : 1 de la bentonite), correspondant à l'espace interlamellaire intercalé par le cation Na^+ hydraté (Liu et al., 2016). La distance $d_{001} = 13.4 \text{ \AA}$, est comprise entre 12 et 16 \AA ce qui correspond aux argiles de type T.O.T.

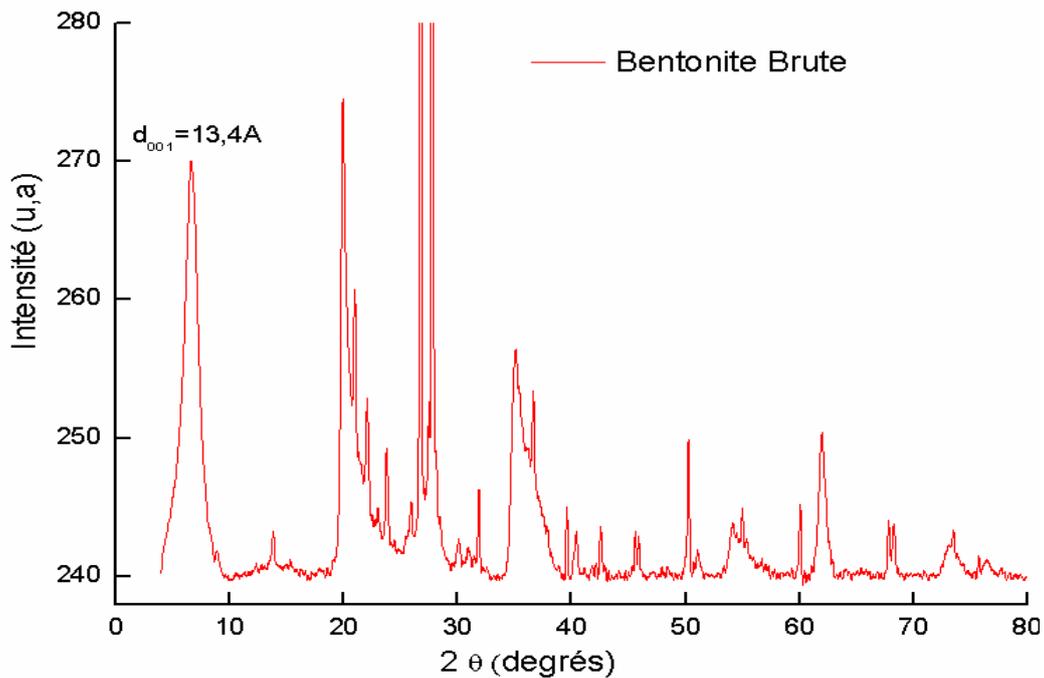


Figure III.6. Diagramme de diffraction des rayons X de la bentonite brute

Après organophilisation, les argiles modifiées indiquent que la distance interlamellaire (d_{001}) augmente avec l'augmentation de la charge du tensioactif, elle est déplacée vers les petits angles ce qui traduit l'extension de l'espace interfoliaire. Ceci est dû au remplacement des cations inorganiques de l'argile par les molécules de HDTMABr qui sont essentiellement intercalées dans l'espace interne entre les feuillets (Lee et Lee, 2002). Pour les échantillons 0.5CECRB, 1CECRB et 2CECRB, une expansion significative des couches d'argiles est observée de 13.4 à 18.4 Å, 20.5 Å et 20.7 Å, respectivement, avec des valeurs élevées de l'espace interlamellaire (8.8 Å, 10.9 Å, et 11.1 Å) comparé à l'échantillon de la bentonite brute (RB), indiquant l'intercalation du tensioactif. Ceci indique que les surfaces des minéraux argileux sont devenues hydrophobes lors de l'augmentation de la concentration du tensioactif. L'augmentation de l'hydrophobie de la bentonite induit l'amélioration de l'adsorption du DIC et IBU, qui sont des molécules hydrophobes.

En littérature, il a été montré que lorsque la CEC des argiles organophiles, est inférieur à 1.5 meq/100g, les molécules de l'alkyle ammonium forment une monocouche avec un espace basal $d_{001}=13.7\text{Å}$, ou une double couche avec $d_{001}= 17,7 \text{Å}$, mais lorsque la quantité de l'alkyle ammonium est supérieur à 1.5, à savoir 2CEC, il y a formation d'une couche pseudo-tri-

moléculaire avec un espacement basale de $d_{001}=21,7\text{\AA}$ ou la formation d'un complexe paraffinée avec un espacement basale $d>22\text{\AA}$ (Zawrah et al., 2014).

Dans notre étude, après l'intercalation avec l'HDTMABr, l'espace interfoliaire de la bentonite s'élargie en fonction de la concentration du tensioactif. D'après les valeurs de d_{001} des différents échantillons rassemblés, nous constatons que la configuration structurale des chaînes d'alkyles ammoniums dans l'espace interlamellaire, sont en arrangement pseudo-trimoléculaire (Gomri et al., 2016).

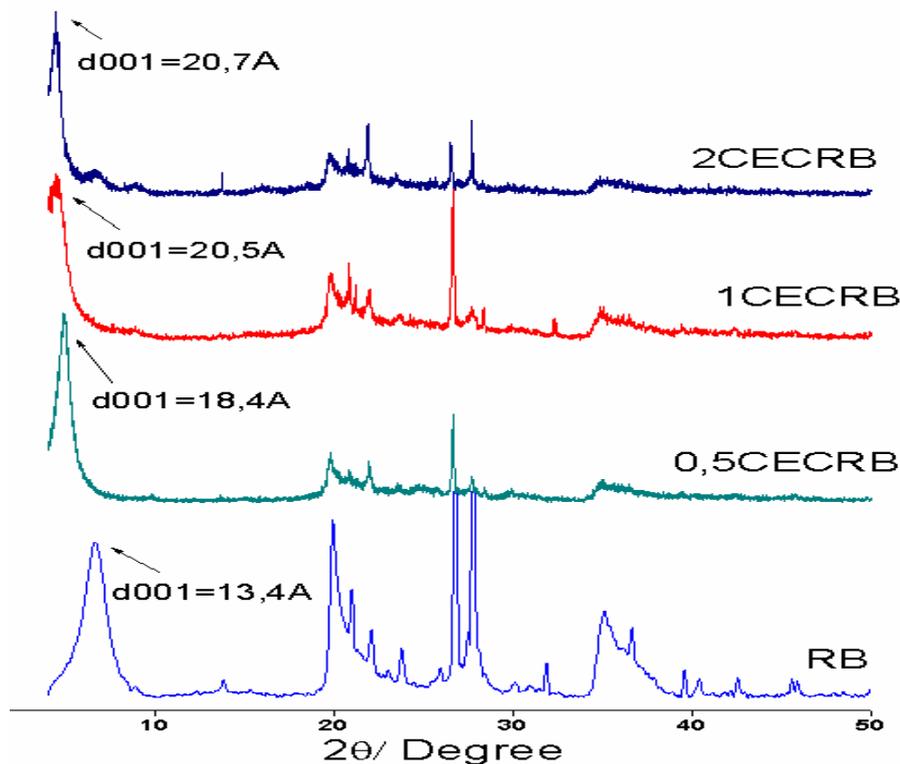


Figure III.7. Diagrammes de diffraction des rayons X de la bentonite brute et des bentonites organophiles

III.2.6. Mesures texturales (Méthode BET)

Les isothermes d'adsorption/désorption de l'azote sur les échantillons de bentonite avant et après modification organophile, sont présentées sur la figure III.8. Les propriétés texturales déduites de ces isothermes sont récapitulées dans le tableau III.5. Le volume des pores (V_p) a été évalué en convertissant le volume d'azote adsorbé pour une pression relative de 0,95 à un volume de liquide équivalent de l'adsorbat. La surface spécifique BET, le volume des pores des échantillons sont résumés dans le tableau III.5.

Les isothermes sont des composites de type I et II selon la classification BDET (Brunauer, Deming, Emmett et Teller). Leur forme montre que les échantillons analysés présentent des hystérésis. Les hystérésis sont dues à la condensation capillaire qui se produit entre les feuillets d'argiles (Liu et al., 2016).

Pour la bentonite brute, l'isotherme obtenue est caractérisé par une augmentation progressive de la quantité adsorbée des molécules d'azote, en fonction de la pression relative P/P_0 pour des valeurs inférieures à 0,45. Pour des pressions relativement élevés, la condensation capillaire commence et tous les pores se remplissent jusqu'à $P/P_0=0.96$. D'après les résultats du tableau III.5, nous observons que la surface est égale $84 \text{ m}^2/\text{g}$.

Alors que pour les bentonites organophiles et selon les résultats de la figure III.8, la capacité d'adsorption du N_2 ; a diminuée de manière importante. Les valeurs de la surface spécifique des trois bentonites organophiles 0.5CECRB, 1CECRB et 2CECRB sont : 15.8 ; 8.1 ; $2.9 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivement. L'intercalation par les molécules du tensioactif (HDTMABr), induit une diminution de la capacité d'adsorption du N_2 . Cette diminution est attribuée aux cations organiques de l'alkyle amine, qui peuvent bloquer l'accès aux molécules d'azote aux sites d'adsorption et aux réseaux de pores. Ceci indique aussi que les matériaux étudiés sont devenues organophiles.

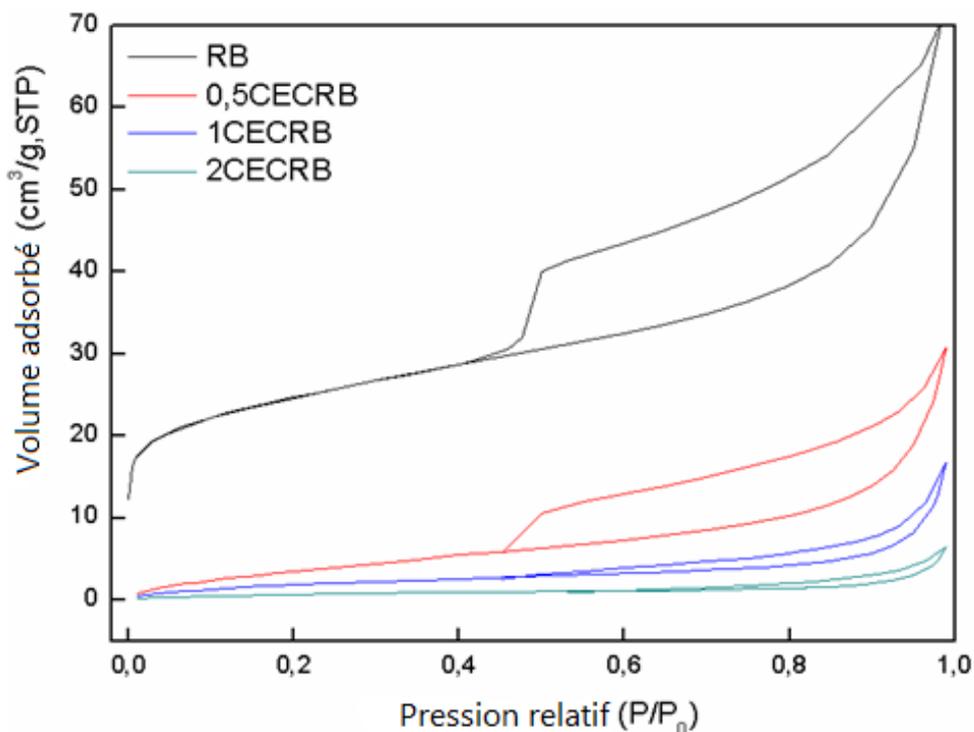


Figure III.8. Isothermes d'adsorption/désorption d'azote pour la bentonite brute et les bentonites organophiles

Tableau III.5. Paramètres texturaux de la bentonite brute et des bentonites organophiles

Paramètres texturaux	RB	0.5CECRB	1CECRB	2CECRB
S_{BET} (m ² /g)	84	15.8	8.1	3.0
V_p (cm ³ /g)	0.105	0.037	0.017	0.007

Les résultats de la caractérisation physico-chimique indiquent qu'il y a intercalation du surfactant à différents concentrations dans l'espace interlamellaire de l'argile. Ceci peut appréhender une efficacité d'adsorption de ces matériaux vis-à-vis des molécules organiques.

Après les caractérisations physico-chimiques des matériaux par les différentes techniques, ces matériaux ont été testés dans l'élimination par adsorption de deux molécules pharmaceutiques à savoir le diclofenac et l'ibuprofène. Ces molécules modèles sont susceptibles d'être présentes dans les eaux usées contenant des produits pharmaceutiques ou les rejets des hôpitaux et des cliniques. Des études de part le monde ont montré que les eaux sont effectivement polluées par différents type de médicaments pharmaceutiques. Les concentrations sont de l'ordre de mg/L ou du µg/L. Donc, il est urgent de prendre en charge ce type de pollution nouvelle.

III.3. ETUDE DE L'ADSORPTION DU DICLOFENAC ET DE L'IBUPROFENE PAR LES ARGILES ORGANOPHILES

Dans cette partie, nous abordons l'évaluation de l'efficacité des bentonites intercalées par l'HDTMABr vis-à-vis de l'adsorption de deux composés pharmaceutiques : le diclofenac et l'ibuprofène. L'adsorption de ces molécules organiques sur les argiles organophiles dépend de divers facteurs comme le pH de la solution, la concentration de la molécule adsorbée, la température, le temps de contact, la quantité et la structure des adsorbants utilisés ainsi que la concentration de l'alkyl amine intercalée.

III.3.1. Effet du pH

Le pH est un paramètre important pour déterminer les propriétés d'adsorption d'un adsorbant, il a un effet sur la quantité adsorbée, car il peut changer:

- la charge de la surface de l'adsorbant,
- le degré d'ionisation de l'adsorbat.

La figure III.9 montre la variation de la quantité adsorbée du DIC et de l'IBU en fonction du pH allant de 4 à 12 pour l'IBU et de 4 à 10 pour le DIC. Les résultats indiquent que l'évolution de l'adsorption de DIC/IBU avec le pH apparaît constante, ce qui montre une adsorption stable à différentes valeurs du pH, et qu'il n'existe aucun effet significatif du pH sur la quantité adsorbée du DIC/IBU sur les bentonites organophiles préparées. D'après ces résultats, nous pouvons déduire que l'adsorption est indépendante du pH. Ce comportement a été expliqué par des interactions électrostatiques entre les charges négatives des groupes carboxylates COO^- de deux molécules médicamenteuses et la charge positive de l'alkyl amine.

Des résultats similaires ont été observés dans des études antérieures de [Ma et al., 2016](#), qui ont trouvé que l'adsorption du phénol et du cuivre sur les organo-montmorillonites n'est pas influencée par la variation du pH.

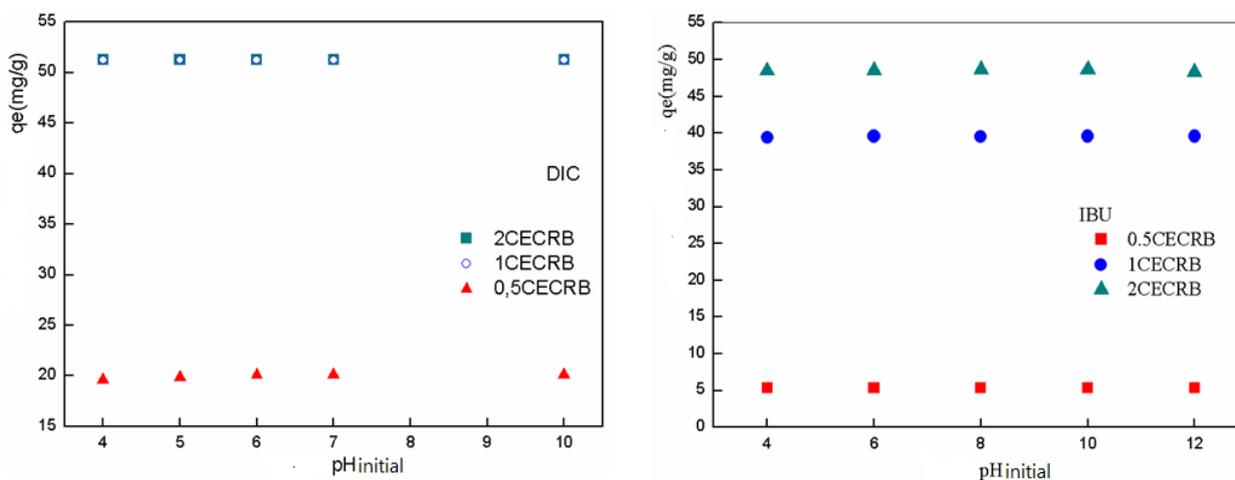


Figure III.9. Effet de la variation du pH sur l'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C_0=50\text{mg/L}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

III.3.2. Effet de la masse

La masse de l'adsorbant est un paramètre important dans la détermination de la capacité d'adsorption. L'effet de la quantité des bentonites organophiles de différentes CEC sur l'adsorption du DIC/IBU, a été étudié en faisant varier la masse des matériaux préparés de 10 à 100 mg. La figure III.10 présente l'effet de la masse des bentonites organophiles sur la capacité ainsi que les taux d'adsorption. Le taux de fixation des molécules étudiées ainsi que les quantités adsorbées sont calculées par les équations II.5 et II.6 mentionnées dans le chapitre précédent.

Pour le DIC, les quantités adsorbées diminuent de 31.8 mg/g à 8.7 mg/g pour le 0.5CECRB, de 75.0 mg/g à 10.2 mg/g pour le 1CECRB et de 100.9 mg/g à 10.0 mg/g pour le 2CECRB lorsque la masse de ces matériaux, augmente de 10 à 100 mg.

Pour l'IBU, les quantités adsorbées diminuent de 38.2 mg/g à 8.9 mg/g, de 48.3 mg/g à 10.3 mg/g et de 51.5 mg/g à 10.4 mg/g pour des masses variant de 10 à 100 mg, pour les matériaux 0.5CECRB, 1CECRB et 2CECRB, respectivement.

Ces résultats indiquent que le pourcentage d'adsorption du DIC et de l'IBU augmente avec l'augmentation de la masse de l'adsorbant. Pour une masse de 100 mg, le rendement maximal du DIC et de l'IBU atteint, est de 100% pour le 2CECRB, de 99.4% et 99.6% pour le 1CECRB, de 85% et 86.4% pour le 0.5CECRB. L'augmentation du pourcentage d'adsorption

peut être expliquée par le fait que lorsque nous avons augmenté la masse de l'adsorbant, la surface spécifique et le nombre de sites d'adsorption ont augmenté, et donc l'adsorption des deux composés pharmaceutiques (Akçay et al., 2009).

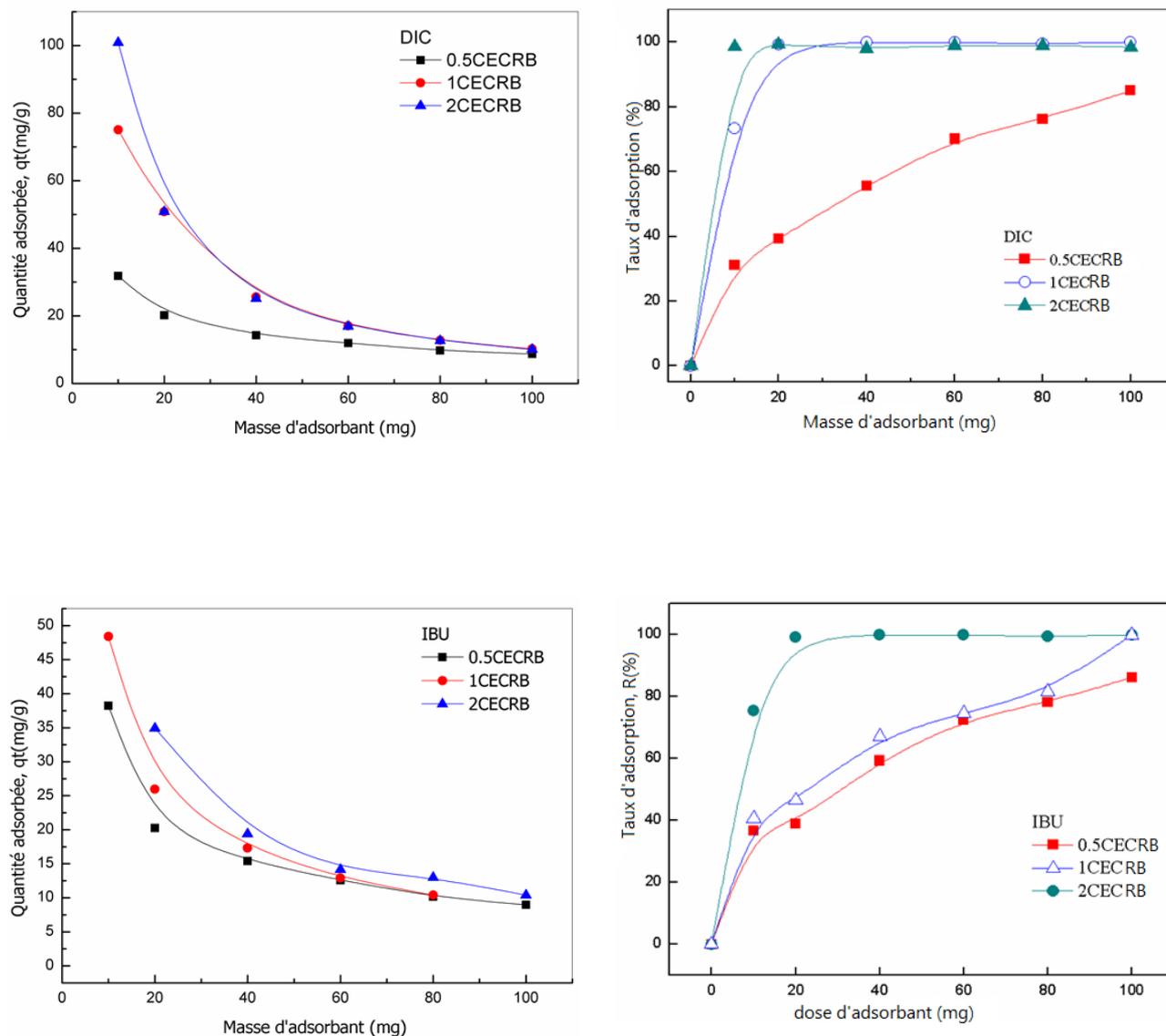


Figure III.10. Effet de la masse sur l'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $\text{pH}\approx 7$, $C_0=100\text{mg/L}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

III.3.3. Effet du temps de contact

L'étude de la cinétique d'adsorption a été menée de manière à déterminer les quantités d'adsorbat fixées ou déterminer la capacité de fixation (q_t) en fonction du temps. L'équilibre d'adsorption est pratiquement atteint après un certains temps de contact adsorbant-adsorbat.

La figure III.11 montre les quantités adsorbées du DIC et de l'IBU en fonction du temps à une concentration initiale de 100 mg/L sur les trois bentonites organophiles préparées. D'après l'allure des courbes, nous pouvons dire qu'il y a une forte affinité entre les molécules du DIC/IBU et les supports étudiés. Elles montrent que le processus de rétention de diclofenac et de l'ibuprofène se déroule en deux étapes assez distinctes :

- Au cours de la première étape, l'adsorption est très rapide dès les premières minutes et l'équilibre est atteint au bout de 20 à 30 min respectivement. Il y a une augmentation des quantités adsorbées en fonction de l'augmentation de la CEC des bentonites organophiles. L'adsorption instantanée (rapide) pourrait concerner des sites d'adsorption de surface où de forte affinité directement accessibles au DIC/IBU dès les premiers instants de la mise en suspension des différents matériaux dans la phase liquide contenant les deux composés pharmaceutiques en solution. Ceci correspondrait à l'existence de nombreux sites libres (disponibles) sur la surface de l'adsorbant permettant une fixation rapide des molécules d'adsorbat ([Thiebault et al., 2015](#)).
- La deuxième étape, moins rapide et cinétiquement contrôlée, montre une augmentation lente des quantités adsorbées du diclofenac et de l'ibuprofène jusqu'à un temps d'équilibre, caractéristique du processus de diffusion à travers des sites moins accessibles avant d'atteindre un équilibre d'adsorption où tous les sites seront occupés. Donc, elle pourrait concerner des sites d'adsorption de plus faible affinité ou non directement accessibles aux molécules de DIC et ou IBU ([Madikizel et Chimuka, 2016](#)).

Ces résultats sont confirmés par des études menées par [Oliveira et al., 2017](#), pour l'adsorption du diclofenac sur une montmorillonite organophile qui a été modifiée par deux types d'alkylammonium: le benzyldimethyltetradecyl-ammonium (BDTA) et l'hexadecyltrimethyl-ammonium (HDTMABr). Ils ont trouvé que le temps de contact est rapide pour l'adsorption du diclofenac sur les différentes montmorillonites préparées.

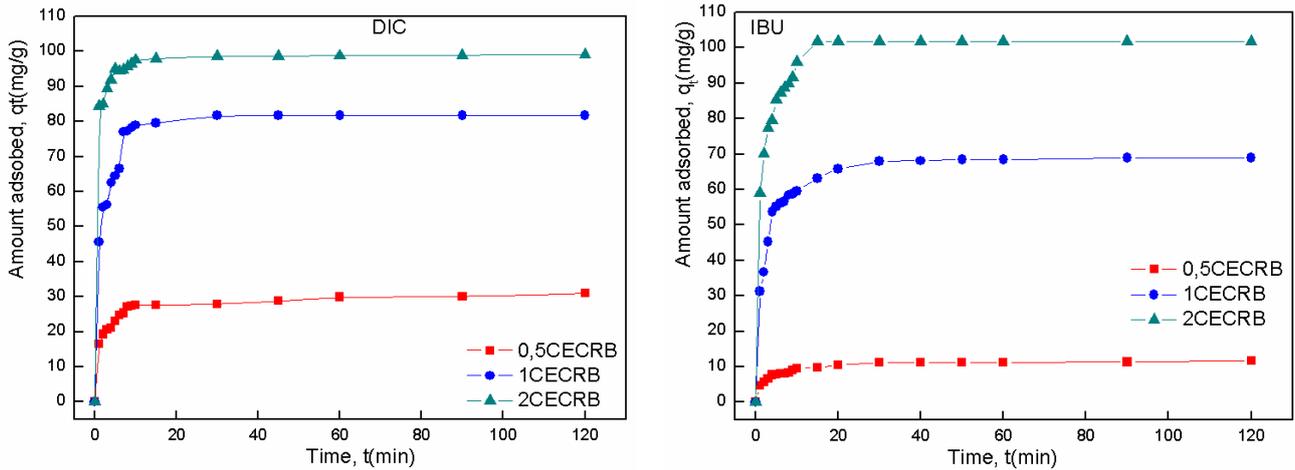


Figure III.11. Effet du temps de contact sur d'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles ($C_0=100\text{mg/L}$, $m=20\text{mg}$, $\text{pH}\approx 7$, $V=20\text{ml}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

III.3.4. Effet de la concentration initiale

Les figures III.12 et III.13 montrent l'adsorption du DIC/IBU par les trois bentonites organophiles, en faisant varier les concentrations initiales (5, 10, 20, 50, 80, 100 et 200 mg/L) pour le DIC et (20, 50, 80 et 100 mg/L) pour l'IBU au pH de la solution mère ($\text{pH}\approx 7$) pour un temps d'équilibre déterminé.

Pour le DIC, quand la concentration initiale a été augmentée de 5 à 200 mg/L, il y a une augmentation de la quantité adsorbée de 3.8 à 57.3 mg/g pour le 0.5CECRB, de 4.1 à 104.4 mg/g pour le 1CECRB et de 4.8 à 136.4 mg/g pour le 2CECRB. Les mêmes observations concernant la molécule de l'IBU dont il y a une augmentation aussi de la quantité adsorbée de 3.4 à 11.6 mg/g pour le 0.5CECRB, de 20.6 à 68.7 mg/g pour le 1CECRB et de 20.6 à 101.8 mg/g pour le 2CECRB. D'après les résultats obtenus, nous remarquons que l'efficacité d'adsorption est proportionnelle à la concentration initiale, ceci est dû aux forces d'attraction fortes entre les molécules médicamenteuses et les argiles organophiles (Tan et al., 2009).

Des phénomènes similaires ont également été signalés pour l'adsorption de DIC/IBU sur les dérivés du charbon poreux (Bhadra et al., 2017).

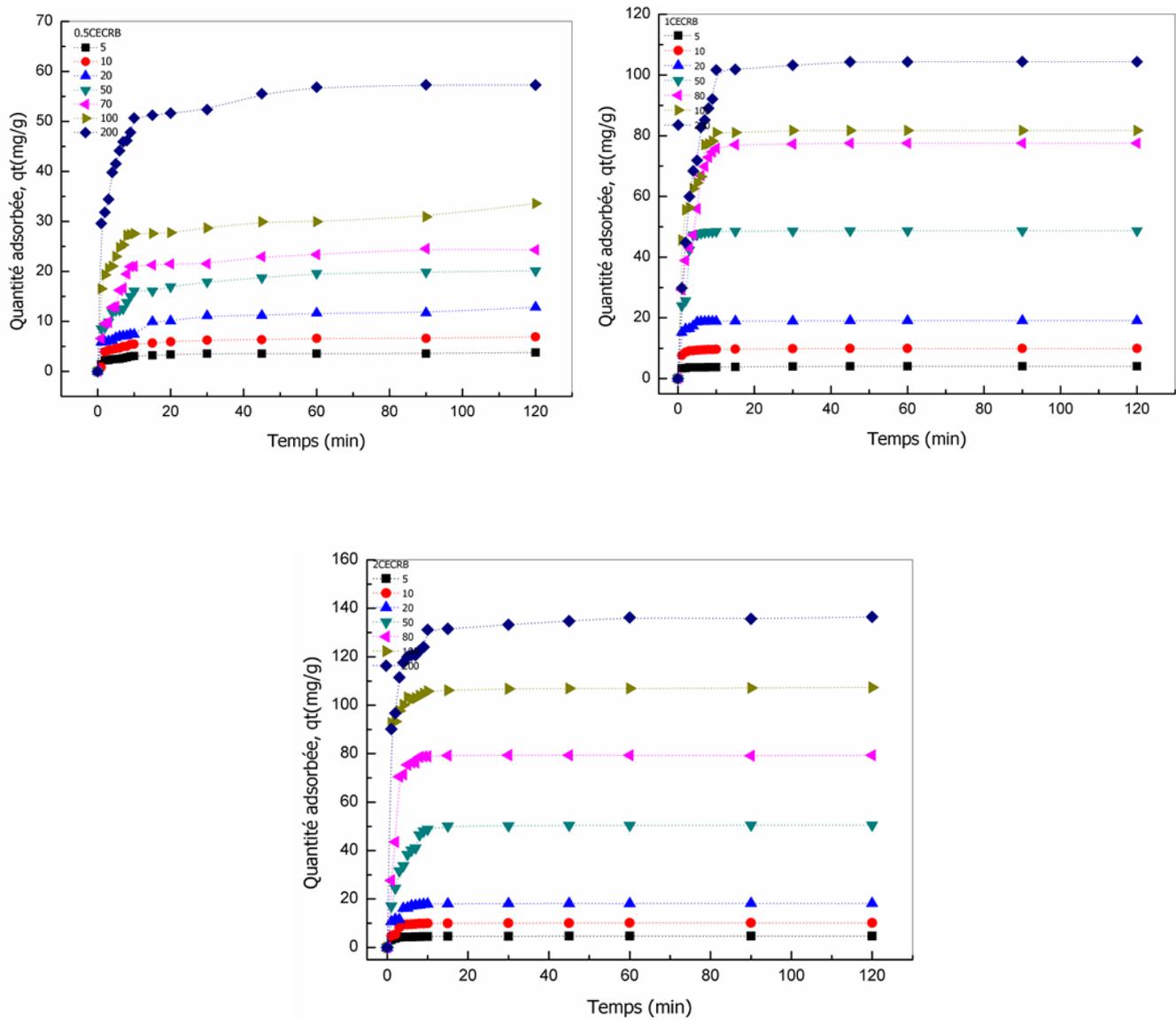


Figure III.12. Cinétique d'adsorption de DIC en fonction du temps et de la concentration initiale sur les bentonites organophiles ($pH \approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23 \pm 2^\circ\text{C}$)

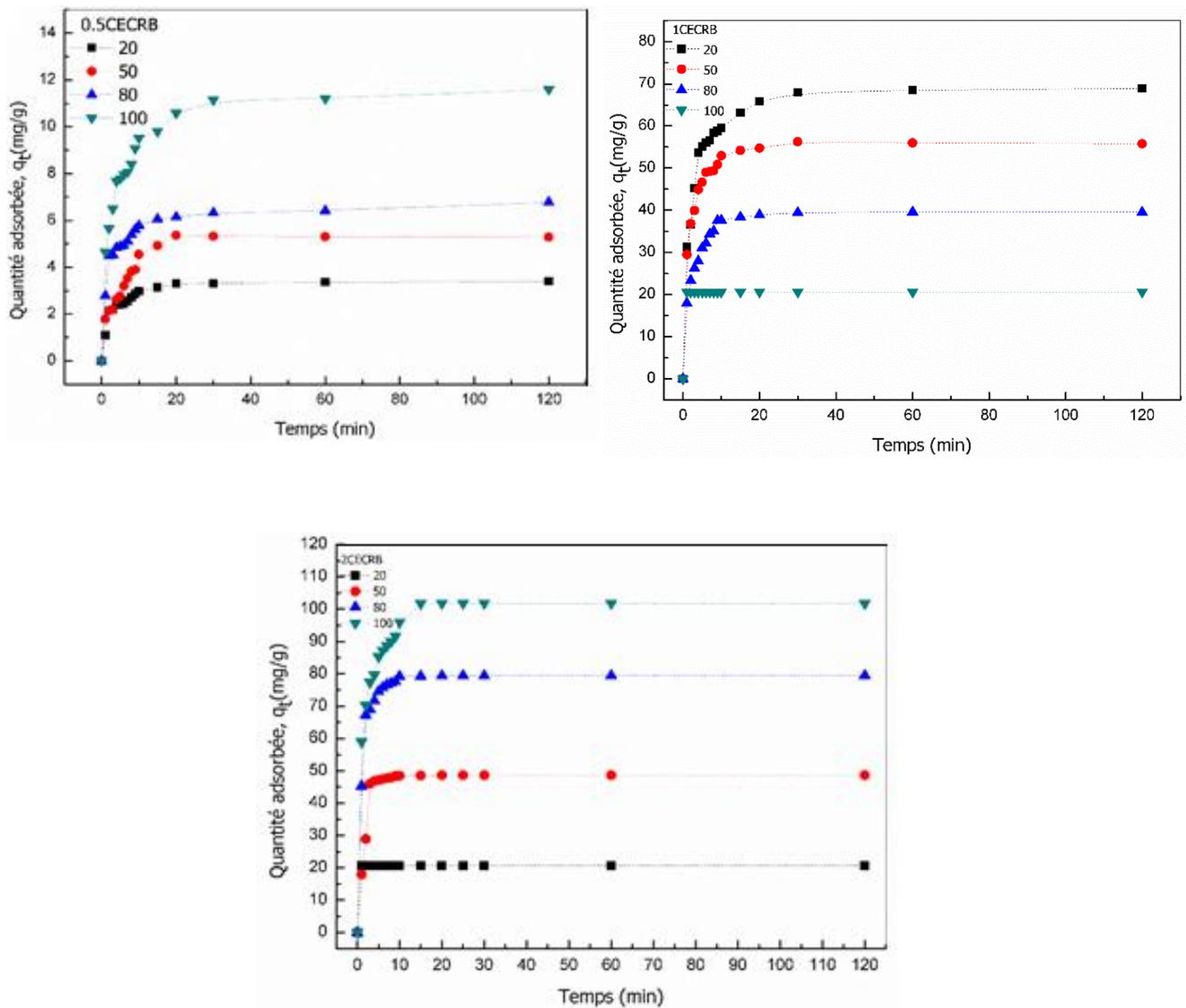


Figure III.13. Cinétique d'adsorption de l'IBU en fonction du temps et de la concentration initiale sur les bentonites organophiles ($\text{pH} \approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, V . agitation= 250rpm , $T=23 \pm 2^\circ\text{C}$)

III.3.5. Modélisation de la cinétique

La cinétique d'adsorption est un paramètre indicateur de la performance d'élimination d'un adsorbant. Elle permet d'estimer la quantité du composé adsorbée en fonction du temps. La cinétique fournit des informations relatives au mécanisme d'adsorption et sur le mode de transfert des solutés de la phase liquide à la phase solide. La cinétique d'adsorption d'un matériau peut être modélisée. A cet effet, la littérature rapporte un certain nombre de modèles mathématiques afin de choisir le modèle qui décrit mieux le processus d'adsorption.

Dans notre étude, nous avons utilisé deux modèles cinétiques pour identifier le mécanisme du procédé d'adsorption, pour quantifier les changements de l'adsorption avec le temps et également pour évaluer les paramètres de la cinétique : le modèle de pseudo-premier ordre et le modèle de pseudo-second ordre. Les équations appropriées à ces modèles ont été décrites dans le chapitre précédent.

Les paramètres des cinétiques et les valeurs des coefficients à partir des formes linéaires des deux modèles en fonction de la concentration d'adsorbat (figures III.14 et III.15), sont consignés dans les tableaux III.6 et III.7.

En se basant sur les coefficients de corrélation R^2 relatifs à la linéarité des droites, nous constatons que le meilleur modèle qui présente les résultats expérimentaux est le modèle de pseudo-second ordre dans l'ensemble des matériaux pour le DIC aussi que pour l'IBU. En même temps, les valeurs des coefficients de corrélation R^2 sont proches de 1. Les quantités adsorbées calculées à partir du modèle du pseudo du deuxième ordre, sont très proches aux quantités adsorbées expérimentalement. Des résultats semblables ont trouvés été par [Torrellas et al., 2015](#), pour l'adsorption du diclofenac sur le charbon actif.

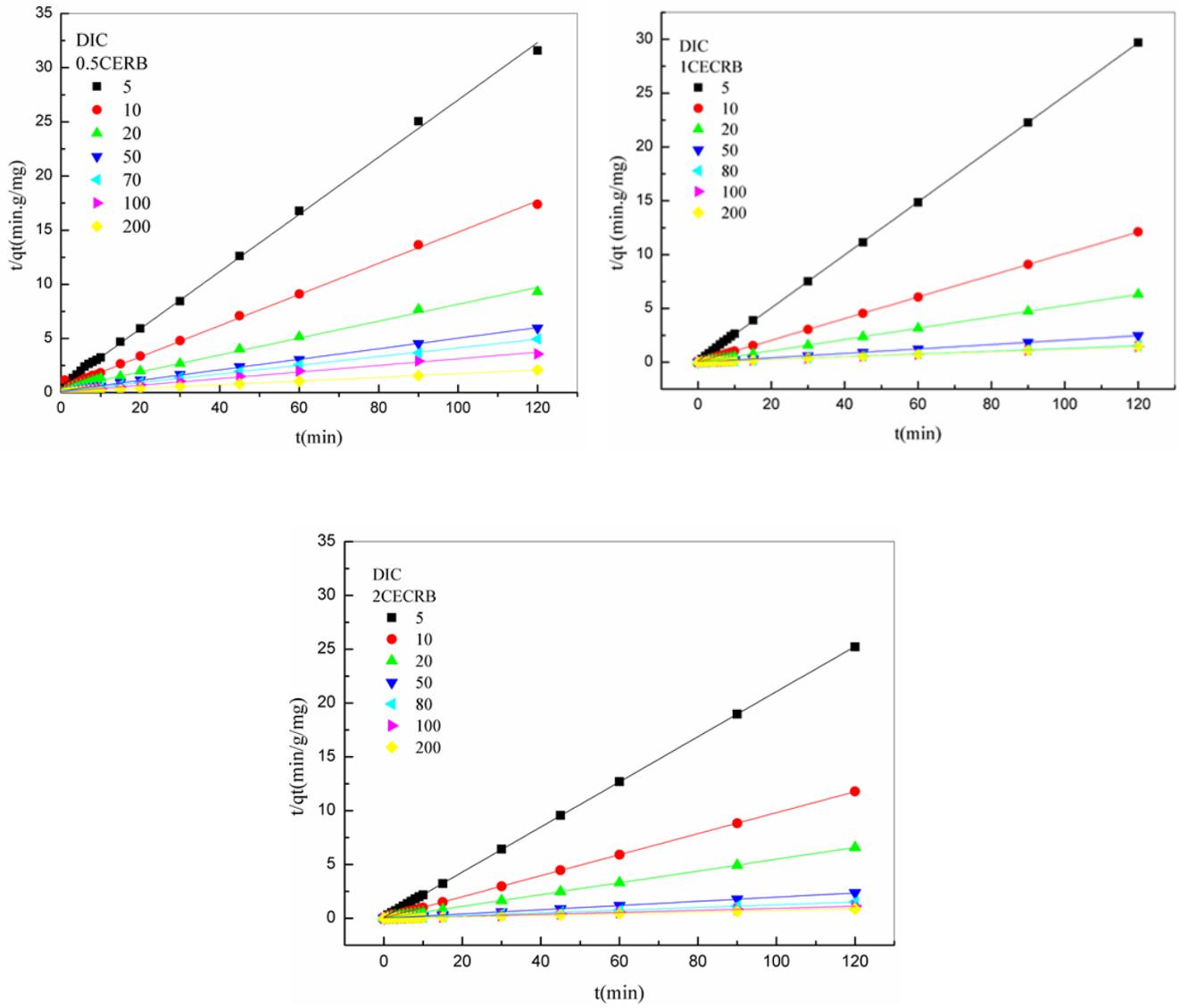


Figure III.14. Modélisation linéaire de la cinétique d'adsorption du DIC sur les bentonites organophiles : pseudo-second ordre

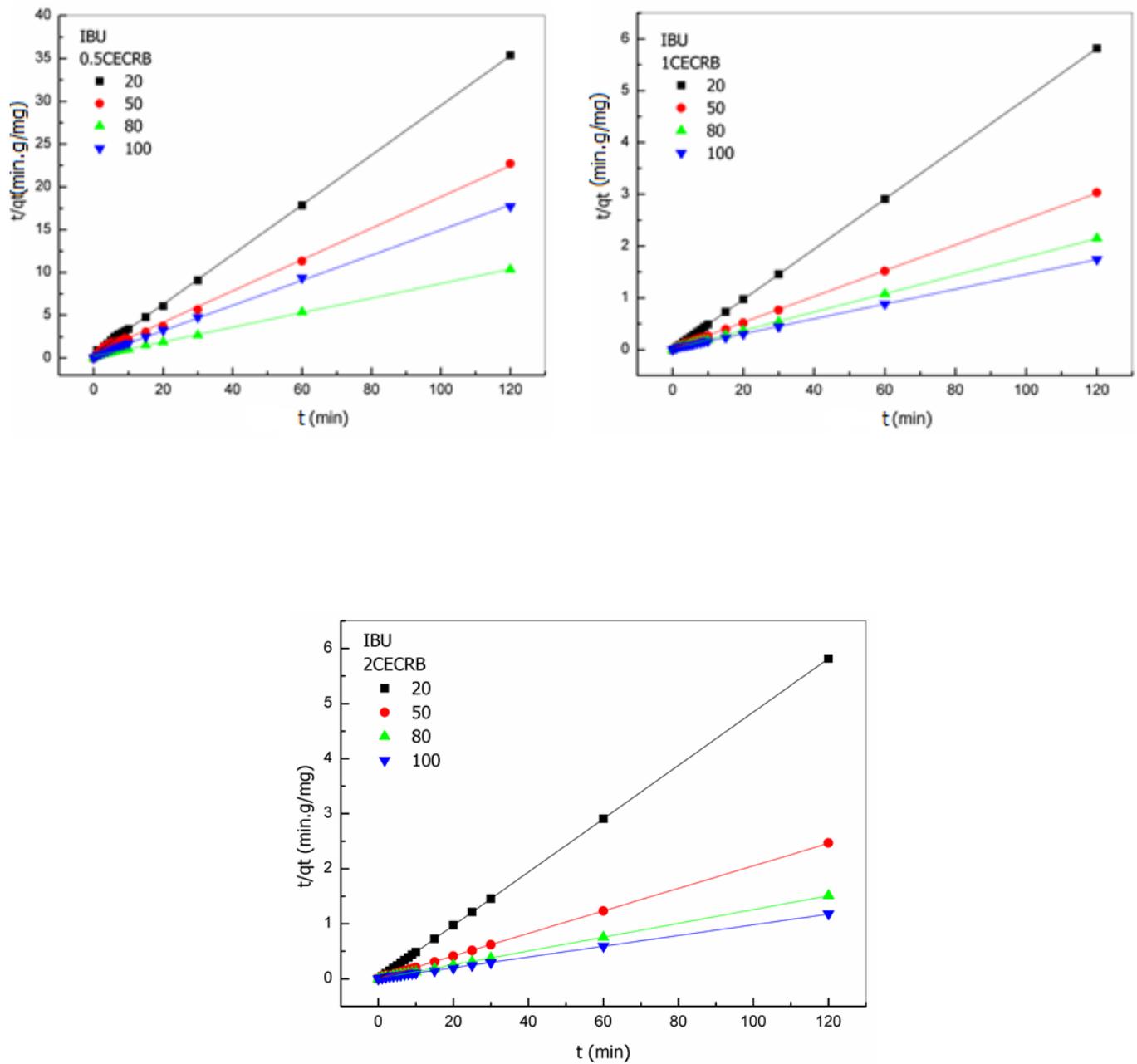


Figure III.15. Modélisation linéaire de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles : pseudo-second ordre

III.3.6. Mécanisme d'adsorption

L'adsorption est généralement une combinaison de diffusion de surface et de pores. La cinétique d'adsorption d'une molécule sur un solide dépend de plusieurs étapes :

- La molécule doit diffuser dans la phase liquide jusqu'à la surface de l'adsorbant qui se définit comme étant le transport externe.
- Transport de l'adsorbant de la surface à l'intérieur des sites par diffusion interne.
- Adsorption dans les sites actifs de l'adsorbant.

La vitesse d'adsorption est contrôlée par l'étape la plus lente, c'est-à-dire celle qui est limitante. La possibilité de diffusion particulaire comme étant l'étape limitante peut être déterminée par le modèle de Weber et Morris. Donc, pour mieux comprendre le mécanisme d'adsorption du DIC/IBU sur les différents supports, le modèle de la diffusion intraparticulaire a été utilisé.

A partir des figures III.16 et III.17, il ressort que les courbes présentent deux étapes : la première est due à la diffusion intraparticulaire, la deuxième correspond à l'étape finale où la diffusion intraparticulaire commence à ralentir. Les différentes étapes correspondent à des périodes allant de 0 à 20 min et de 20 à 120 min. Pour toutes les concentrations, les courbes de Webber et Morris ne sont pas linéaires dans tout le domaine de concentration, ce qui indique que la diffusion n'est pas l'étape limitante.

Les tableaux III.6 et III.7 présentent les données et les paramètres du modèle cinétique de diffusion intraparticulaire de DIC/IBU sur les argiles organophiles. D'après les résultats obtenus, il ressort que l'ensemble des données cinétiques sont conformes au modèle de cinétique de pseudo-second ordre.

Des résultats similaires ont été obtenus par plusieurs chercheurs dans l'étude du diclofenac et du carbamazepine par des matériaux poreux silicatés fonctionnalisés ([Suriyanon et al 2013](#)), ainsi dans l'étude de l'adsorption du diclofenac et du l'isoproturon par le charbon actif et [Torrellas et al., 2015](#)).

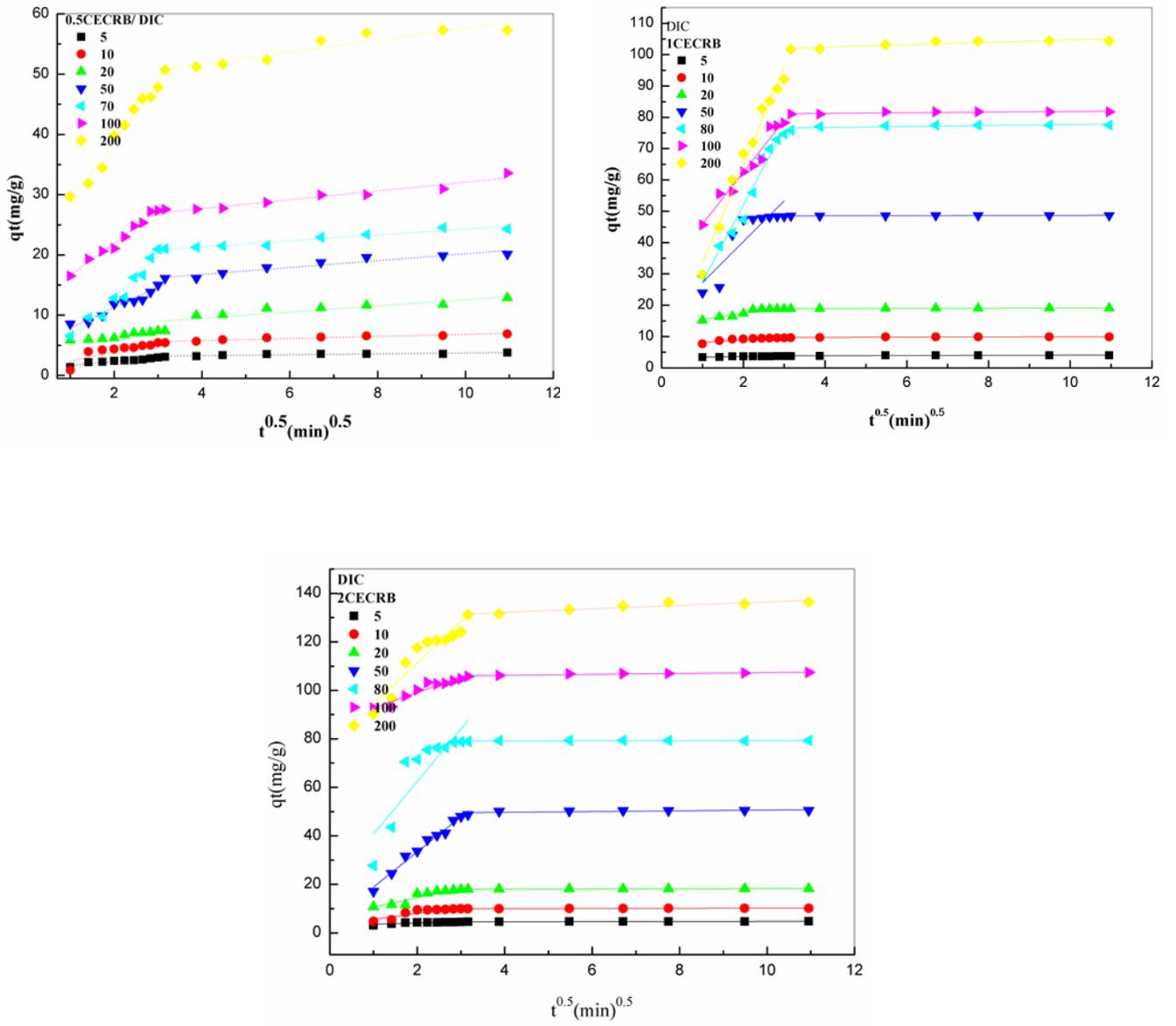


Figure III.16. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les bentonites organophiles : diffusion intraparticulaire

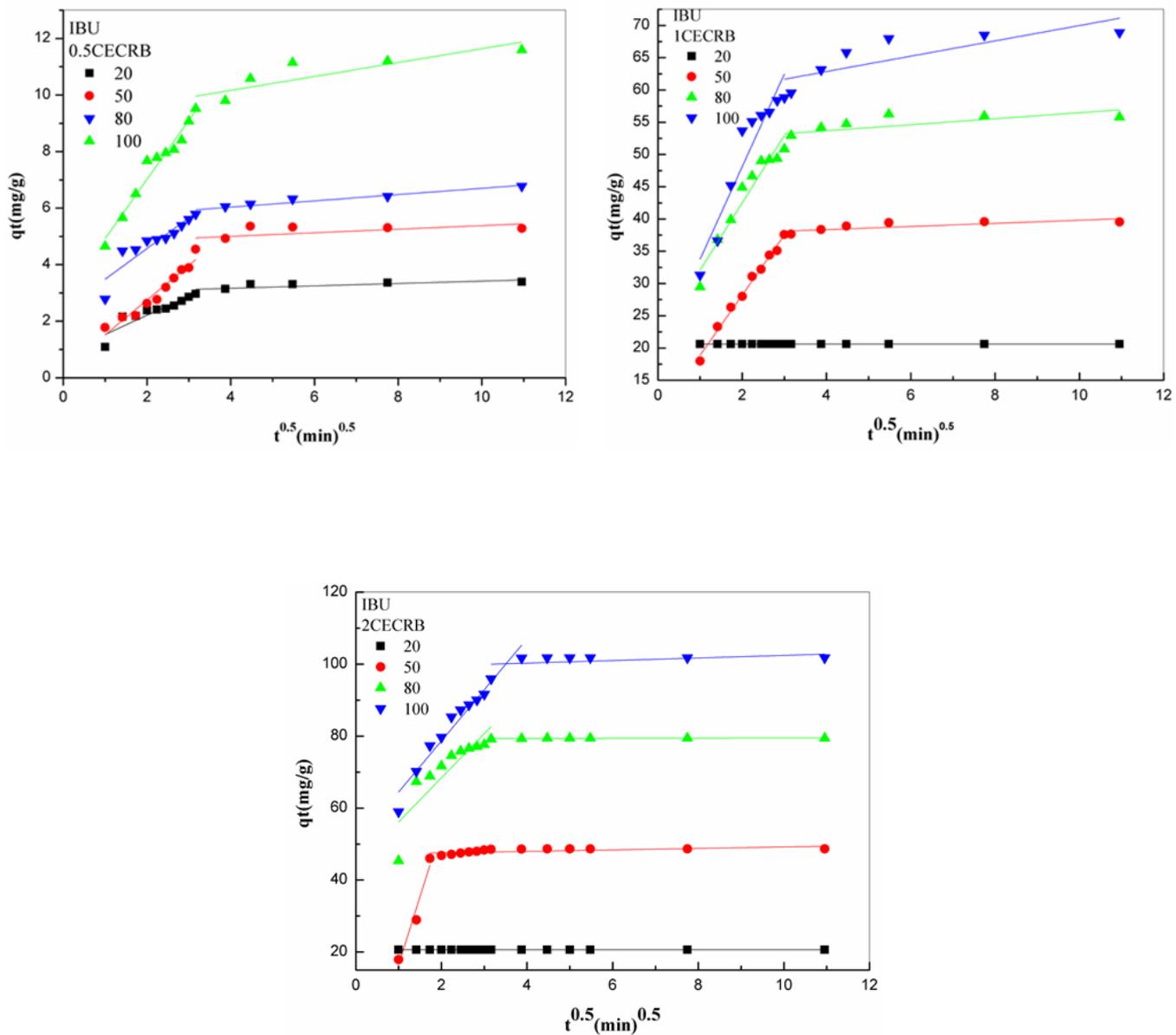


Figure III.17. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles : diffusion intraparticulaire

Tableau III.6. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption du Diclofenac sur les bentonites organophiles

		Pseudo premier ordre			Pseudo deuxième ordre			Diffusion intraparticulaire					
C ₀	q _{exp}	q _e	k ₁	R ²	q _e	k ₂	R ²	Zone 1			Zone 2		
								k ₁	C	R ²	k ₂	C	R ²
0.5CECRB	3.8	2.6	0.079	0.682	3.8	11.5*10 ³	0.998	0.64	1.1	0.893	0.076	2.9	0.775
	6.9	2.7	0.031	0.759	6.9	49.1*10 ³	0.997	1.60	0.7	0.709	0.172	5.1	0.892
	12.9	13.9	0.082	0.650	12.8	17.3*10 ³	0.994	0.82	4.8	0.939	0.518	7.4	0.726
	20.1	3.7	0.044	0.934	20.5	15.3*10 ³	0.998	3.41	4.4	0.934	0.573	14.5	0.908
	24.3	9.9	0.048	0.741	24.9	13.2*10 ³	0.998	7.04	-	0.963	0.945	19.3	0.928
	33.6	11.3	0.082	0.605	32.7	13.6*10 ³	0.996	5.33	11.3	0.979	0.726	24.8	0.929
	57.3	25.3	0.117	0.910	58.1	9.71*10 ³	0.999	9.98	18.8	0.977	0.992	47.7	0.876
1CECRB	4.1	1.1	0.075	0.839	4.6	0.516	0.999	31.34	2.1	0.975	0.031	3.7	0.677
	9.9	1.3	0.124	0.877	9.9	0.348	0.999	24.37	3.1	0.970	0.032	9.6	0.442
	19.0	1.9	0.157	0.852	19.1	0.291	0.999	0.15	3.3	0.800	0.0205	18.8	0.710
	48.7	2.5	0.081	0.593	48.9	0.065	0.999	0.84	7.3	0.800	0.0201	48.5	0.709
	77.5	41.7	0.213	0.842	58.1	0.020	0.999	13.04	14.3	0.725	0.157	76.1	0.700
	81.7	64.8	0.330	0.985	82.4	0.016	0.999	2.00	13.4	0.900	0.094	80.9	0.632
	104.4	56.1	0.147	0.950	92.5	0.013	0.999	16.48	29.5	0.951	0.382	100.9	0.739
2CECRB	4.8	-	0.048	0.720	4.8	0.447	0.999	0.53	3.0	0.736	0.021	4.5	0.856
	10.2	1.4	0.075	0.739	10.2	0.181	0.999	2.43	3.2	0.764	0.028	9.9	0.903
	18.2	3.2	0.114	0.790	18.3	0.101	0.999	3.83	6.8	0.851	0.030	17.9	0.878
	50.5	8.5	0.131	0.886	51.2	0.016	0.999	14.54	4.3	0.980	0.152	49.1	0.402
	79.3	14.7	0.100	0.632	79.7	0.027	0.999	21.63	19.2	0.728	0.025	79.1	0.355
	107.4	17.8	0.090	0.728	107.5	0.040	0.999	6.37	86.4	0.916	0.186	105.5	0.840
	136.4	49.3	0.108	0.807	136.9	0.010	0.999	16.98	77.3	0.881	0.714	129.3	0.850

C₀ (mg/l), q_{exp} et q_e (mg/g), k₁(l/min), k₂(g/mg.min)

Tableau III.7. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption de l'Ibuprofène sur les bentonites organophiles

C ₀	Pseudo premier ordre				Pseudo deuxième ordre			Diffusion intraparticulaire					
	q _{exp}	q _e	k ₁	R ²	q _e	k ₂	R ²	Zone 1		Zone 2		R ²	
								k ₀₁	C	R ²	k ₀₂	C	
0.5CECRB	3.4	1.3	0.077	0.821	3.4	0.176	0.999	0.676	0.8	0.823	0.042	2.9	0.487
	5.3	2.3	0.041	0.756	5.5	0.066	0.997	1.230	0.3	0.941	0.063	4.7	0.153
	6.8	3.1	0.096	0.803	6.8	0.082	0.999	2.089	2.8	0.955	0.245	9.2	0.700
	11.6	5.2	0.054	0.783	11.8	0.036	0.999	1.085	2.4	0.823	0.110	5.6	0.896
1CECRB	20.6	-	-	-	20.6	44.7*10 ⁻³	1	-	-	-	-	-	-
	39.5	13.6	0.120	0.882	40.1	22.8*10 ⁻³	0.999	9.315	9.6	0.989	0.242	37.3	0.580
	55.8	15.1	0.085	0.797	56.3	22.4*10 ⁻³	0.999	10.421	21.6	0.927	0.466	51.8	0.373
	68.9	20.1	0.092	0.968	69.7	10.7*10 ⁻³	0.999	14.335	19.4	0.887	1.186	58.1	0.587
2CECRB	20.6	-	-	-	20.6	48.5*10 ⁻³	1	-	20.6	-	-	20.6	-
	48.6	24.4	0.462	0.896	48.9	20.5*10 ⁻³	0.999	37.796	-	0.920	0.206	47.2	0.340
	79.5	43.9	0.407	0.923	79.7	12.5*10 ⁻³	0.999	12.216	43.9	0.726	0.021	79.3	0.204
	101.8	111.7	0.379	0.803	102.7	9.8*10 ⁻³	0.999	14.204	50.2	0.947	0.357	98.99	0.306

C₀ (mg/l), q_{exp} et q_e (mg/g), k₁ (l/min), k₂ (g/mg.min)

III.3.7. Isothermes d'adsorption

L'isotherme d'adsorption est une caractéristique représentative de l'équilibre thermodynamique entre un adsorbant et un adsorbat. Elle exprime la quantité d'adsorbat présentée sur l'adsorbant q_{ads} (exprimée en mg par g d'adsorbant), en fonction de la quantité d'adsorbat restant en solution C_e (exprimée en mg/L). Il est très utile pour la compréhension du mécanisme d'adsorption (Luo et al., 2010). Il fournit des informations sur l'affinité, sur l'énergie de liaison entre l'adsorbat et l'adsorbant et sur la capacité d'adsorption, il permet aussi d'avancer des hypothèses sur le mode d'adsorption: adsorption en monocouche ou en multicouche, interaction latérale entre molécules ou non. Les résultats des études d'adsorption du DIC/IBU à l'équilibre sur les différents échantillons sont représentés sur la figure III.18.

D'après cette figure, nous remarquons que la quantité adsorbée des deux produits pharmaceutiques augmente au fur et à mesure que la concentration à l'équilibre augmente. Les quantités adsorbées maximales enregistrées pour le DIC avec le 0.5CECRB, le 1CECRB et le 2CECRB, elles sont de l'ordre de 120.1, 193.4 et 600.6 mg/g, respectivement. Alors que pour l'IBU est de l'ordre de 63.4, 108.3 et 194.9 mg/g pour le 0.5CECRB, le 1CECRB et le 2CECRB, respectivement.

D'après la classification de Giles et al., 1960, les isothermes sont de type L. Cette forme d'isotherme indique que l'adsorption de ces composés s'effectue avec formation d'une monocouche de molécules adsorbées sur la surface des solides.

Une amélioration dans la capacité d'adsorption de DIC/IBU sur les bentonites organophiles, est observée sur la figure III.18. L'augmentation de la concentration de l'alkyle amine dans les argiles est la cause principale de cette amélioration. Ceci est dû à l'augmentation de l'hydrophobie des bentonites d'où une augmentation de la surface de contact conduisant à la création des sites actifs et par conséquent, à une augmentation de la capacité d'adsorption (Ozcan et al., 2005). Des résultats similaires ont été trouvés par Zaghouane et al., 2014, dans l'étude de l'adsorption du TCP sur les argiles organophiles.

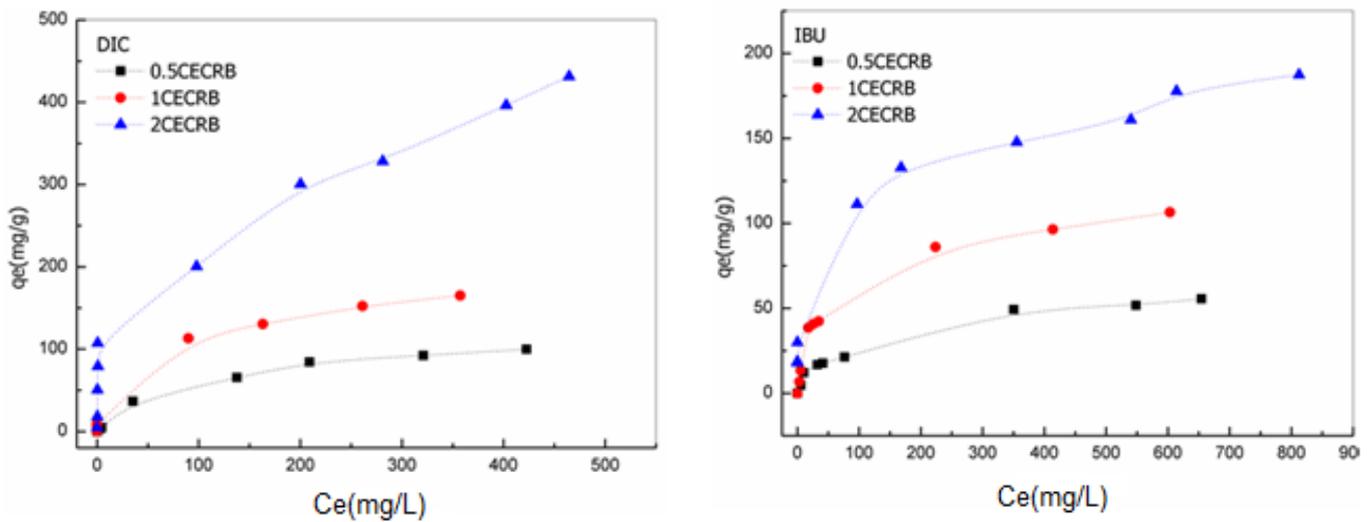


Figure III.18. Isothermes d'adsorption du DIC/IBU sur les bentonites organophiles ($\text{pH} \approx 7$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $T=23 \pm 2^\circ\text{C}$)

III.3.8. Modélisation des isothermes

Les modèles les plus utilisés pour d'écrire les isothermes d'adsorption sont ceux de Langmuir et de Freundlich, grâce essentiellement à la simplicité avec laquelle nous pouvons les linéariser. La représentation d'un modèle théorique vis à vis des données expérimentales est basée principalement sur le coefficient de corrélation, R^2 , si sa valeur s'approche de l'unité, le modèle est applicable.

Les isothermes d'adsorption des deux molécules médicamenteuses (DIC/IBU) sont représentées sur la figure III.19. Pour le DIC et l'IBU, les isothermes sont de type L. Ce type d'isotherme traduit une haute affinité adsorbat-adsorbant, avec la possibilité pour le soluté de s'adsorber soit horizontalement, soit verticalement à la surface ce qui traduit une compétition minimale entre l'adsorbat et le solvant pour les sites d'adsorption avec possibilité de formation de multicouches. Ce type de comportement traduit l'existence d'interactions intermoléculaires fortes entre les molécules médicamenteuses (soit DIC soit IBU) et la surface d'adsorbant. D'après les résultats obtenus, nous observons que les deux modèles décrivent d'une manière satisfaisante les données expérimentales. Le modèle de Freundlich décrit les données expérimentales, d'adsorption du diclofenac, avec des coefficients de corrélation R^2 égaux à 0.978 ; 0.995 ; 0.959 pour les matériaux suivants : 0.5CECRB ; 1CECRB et 2CECRB. Pour

l'adsorption de l'IBU des valeurs de R^2 égaux à 0.984 ; 0.949 ; 0.971 pour les matériaux : 0.5CECRB ; 1CECRB et 2CECRB, respectivement. En utilisant le modèle de Langmuir, les capacités d'adsorption maximales du diclofenac sur les argiles organophiles sont de 120.1 ; 193.4 ; 600.6 mg/g pour le 0.5CECRB ; 1CECRB et 2CECRB, respectivement. Pour l'ibuprofène, les quantités adsorbées sont respectivement de 63.4 ; 108.3 ; 194.9 mg/g pour les matériaux suivants : 0.5CECRB ; 1CECRB et 2CECRB. En comparant les résultats entre les trois adsorbants, nous pouvons dire que le 2CECRB présente les meilleures capacités d'adsorption.

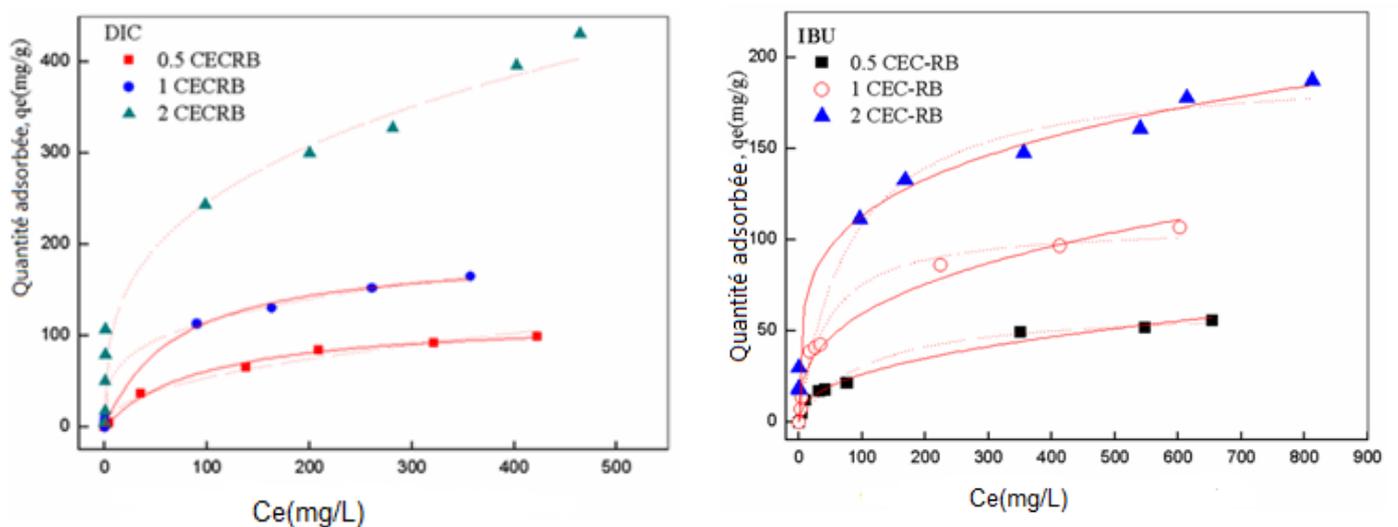


Figure III.19. Modélisation linéaire des isothermes d'adsorption de DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles

Le paramètre d'intensité, $1/n$, indique la déviation de l'isotherme d'adsorption de la linéarité. Lorsque $(1/n)=1$, l'adsorption est linéaire, c'est à dire que les sites sont homogènes et qu'il n'y a pas d'interaction entre les espèces adsorbées. Lorsque $(1/n)<1$, l'adsorption est favorable, la capacité d'adsorption augmente et de nouveaux sites d'adsorption apparaissent. Lorsque $(1/n)>1$, l'adsorption est faible, les liaisons d'adsorption deviennent faibles et la capacité d'adsorption diminue. D'après les résultats obtenus dans le tableau ci-dessus, nous constatons que pour les deux molécules médicamenteuses (DIC/IBU), le rapport $1/n$ est inférieur à 1, donc il y a une adsorption favorable pour l'adsorption du DIC et de l'IBU. Les constantes K_L des bentonites organophiles à différents CEC montrent des valeurs croissantes

pour les deux composés pharmaceutiques, indiquant que la capacité d'adsorption du DIC/IBU sur les différents matériaux augmente en fonction de la concentration de l'alkyle amine. Donc, la charge du surfactant favorise l'adsorption.

Un bon accord, entre les données expérimentales et le modèle de Langmuir, a été aussi trouvé dans le cas de différents systèmes adsorbat-adsorbant, telle que l'adsorption du naproxène et de l'acide clofibrigue avec les matériaux à base de MOF'S (Metal-Organic Frame Works (Hasan et al., 2012), aussi l'adsorption de l'ampicilline par une bentonite naturelle et une bentonite modifiée (Rahardjo et al., 2011).

Tableau III.8. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles

	Diclofenac			Ibuprofène		
	0.5CECRB	1CECRB	2CECRB	0.5CECRB	1CECRB	2CECRB
<u>Langmuir</u>						
q_m (mg/g)	120.1	193.4	600.6	63.4	108.3	194.9
K_L (mg/L)* 10^2	0.5	1.0	1.4	0.9	1.2	2.3
R^2	0.999	0.993	0.901	0.942	0.987	0.974
<u>Freundlich</u>						
$1/n$	0.153	0.031	0.018	0.261	0.083	0.025
K_F (mg.g ⁻¹)(1.mg ⁻¹)	0.460	0.280	0.321	0.417	0.348	0.234
R^2	0.978	0.995	0.959	0.984	0.949	0.971

Le tableau III.9 ci-dessous, fournit une comparaison des capacités d'adsorption maximale de DIC et de l'IBU, sur le 2CECRB avec des adsorbants rapportés dans la littérature. Les résultats obtenus montrent que notre matériau 2CECRB présente une capacité d'adsorptions assez satisfaisante.

Tableau III.9. Comparaison des capacités d'adsorption de DIC/IBU sur les différents adsorbants

Adsorbants	Concentration (mg/L)	q _{max} (mg/g)	Références
DIC			
activated biochar (N-biochar)	1-500	372	Jung et al., 2015
activated biochar (O-biochar)	1-500	214	Jung et al., 2015
porous carbons derived from MOF (PCDM-1000)	25-100	83	Bhadra et al., 2017
2CECRB	5-1000	600.6	Cette étude
1CECRB	5-1000	194.4	Cette étude
0.5CECRB	5-1000	120.1	Cette étude
IBU			
Commercially activated carbon (AC)	20-100	110	Jung et al., 2015
molecularly imprinted polymer (MIP)	5-50	3.6	Madikizel et Chimuka. 2016
non imprinted polymer (NIP)	5-50	3.1	Madikizel et Chimuka 2016
2CECRB	5-1000	193.9	Cette étude
1CECRB	5-1000	108.3	Cette étude
0.5CECRB	5-1000	63.4	Cette étude

III.3.9. Effet de la température et détermination des paramètres thermodynamiques

Des études ont montré qu'une augmentation de la température peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la quantité adsorbée. Lorsque l'adsorption est exothermique, la quantité adsorbée diminue quand la température augmente. Au contraire, quand la quantité adsorbée augmente avec la température, l'adsorption est endothermique (Suriyanon et al., 2013). L'influence de la température sur l'évolution de fixation du DIC/IBU sur les bentonites organophiles apparaît clairement sur la figure III.20.

Ainsi pour une concentration initiale de 100mg/L, les capacités d'adsorption obtenues pour le DIC, à des températures allant de 10 à 40°C, sont respectivement (39.3 ; 40.3 ; 37.3 ; 37.9 mg/g) pour le 0.5CECRB, (93.9 ; 94.5 ; 92.9 ; 92.3 mg/g) pour le 1CECRB et (101.1 ; 101.2 ; 100.9 ; 101.2 mg/g) pour le 2CECRB. La capacité d'adsorption reste constante, donc,

l'adsorption ici est un phénomène athermique et la température n'a aucune influence sur le processus d'adsorption.

Alors que pour l'IBU, dans les mêmes conditions et pour les mêmes températures, les valeurs des quantités adsorbées sont (21.9 ; 15.9 ; 14.3 ; 5.2 mg/g) pour le 0.5CECRB, (62.4 ; 52.9 ; 47.9 ; 39.5 mg/g) pour le 1CECRB et (100.8 ; 94.6 ; 76.1 ; 48.6 mg/g) pour le 2CECRB. Il est clair que lorsque la température augmente, la quantité adsorbée diminue. Dans ce cas, le processus d'adsorption est un phénomène exothermique.

Des résultats semblables ont été rapportés sur l'adsorption du flurbiprofen, un médicament anti-inflammatoire, par la tetrabutylammonium-montmorillonite (TBAM-montmorillonite) (Akçay et al., 2009). Les chercheurs ont montré qu'une augmentation de la température entraîne une diminution de la capacité d'adsorption.

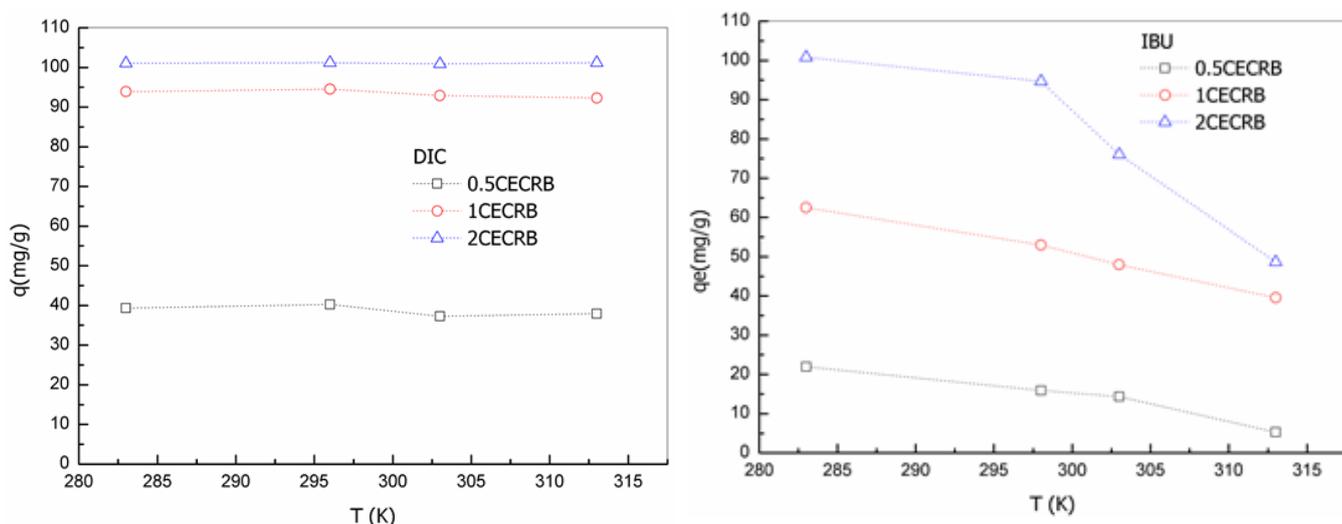


Figure III.20. Effet de la température sur l'adsorption du DIC et de l'IBU sur les bentonites organophiles

Afin d'identifier la nature du processus d'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles, il est nécessaire de déterminer les différents paramètres thermodynamiques, tel que la variation de l'énergie libre de Gibbs de ΔG^0 ($J.mol^{-1}$), la variation d'entropie ΔS^0 ($J.mol^{-1}K^{-1}$) et l'enthalpie d'adsorption ($kJ.mol^{-1}$). Le tracé de l'équation de Van't Hoff est

représenté sur la figure III.21. Les droites ne passent pas par l'origine dont la pente et l'ordonnée à l'origine nous permettent de calculer l'enthalpie et l'entropie ainsi que l'enthalpie libre. Les données des paramètres thermodynamiques sont regroupées dans le tableau III.10.

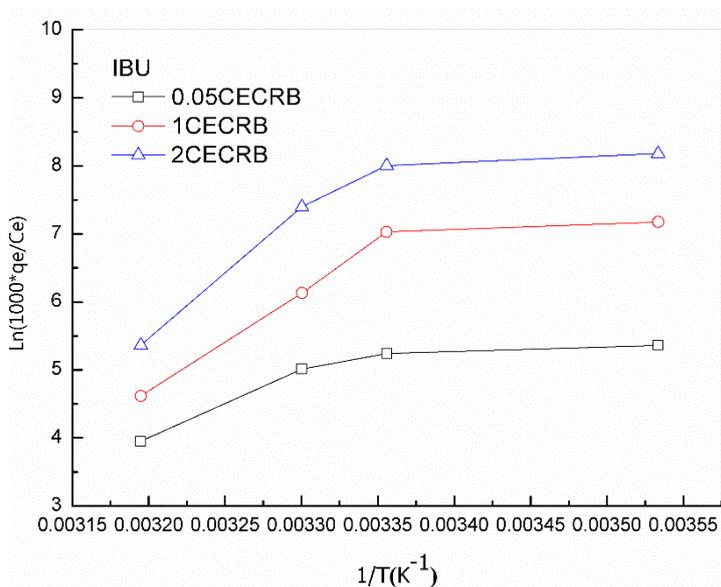


Figure III.21. Représentation graphique de l'équation de Van't Hoff

Les valeurs négatives de ΔG° à différentes températures pour tous les matériaux indiquent que l'adsorption de l'IBU est spontanée et cette valeur négative décroît lorsque la température augmente, indiquant la nature spontanée et la faisabilité du processus d'adsorption. Les valeurs négatives de ΔH° , pour tous les matériaux étudiés, indiquent la nature exothermique du processus. L'enthalpie standard est inférieure à 40 (kJ/mol), ce qui indique que l'adsorption est physique et les forces électrostatiques de type de Vander Waals ainsi que les interactions hydrophobes jouent un rôle important dans l'adsorption. La valeur positive de ΔS° reflète l'état de désordre après adsorption de l'IBU (Benhouria et al., 2015).

Tableau III.10. Paramètres thermodynamiques de l'adsorption de l'IBU sur les bentonites organophiles

IBU	T(K)	ΔG° (kJ.mol ⁻¹)	ΔH° (kJ.mol ⁻¹)	ΔS° (J.mol ⁻¹ K ⁻¹)
0.5CECRB	283	-17.06	-8.4	90.1
	296	-18.23		
	303	-18.86		
	313	-19.76		
1CECRB	283	-18.40	-11.8	106.7
	296	-19.78		
	303	-20.53		
	313	-21.60		
2CECRB	283	-21.78	-26.1	169.4
	296	-23.98		
	303	-25.17		
	313	-26.86		

III.3.10. Etude de l'effet de la concentration de l'alkyle amine «Choix du meilleur adsorbant»

Les résultats de l'étude de l'effet de la concentration du HDTMABr sur la capacité d'adsorption du DIC/IBU par les bentonites organophiles en fonction du temps pour une même concentration de 100 mg/L, sont présentés dans la figure III.22.

D'après l'histogramme représentant les taux d'adsorption des deux molécules médicamenteuse en fonction des trois argiles organophiles, nous observons que le rendement augmente avec l'augmentation de la concentration en alkyl amine.

Donc, d'après les résultats obtenues, nous remarquons que le 2CECRB présente l'affinité la plus élevée vis-à-vis les molécules du DIC et de l'IBU. C'est donc le meilleur adsorbant par rapport au 0.5CECRB et 1CECRB avec une quantité adsorbée égale à 600.6 mg/g pour le DIC et 194.9 mg/g pour l'IBU.

Les propriétés d'adsorption finales des matériaux organophiles dépendent principalement de la nature chimique du surfactant intercalé. L'intercalation de tensioactif cationique, par échange ionique avec les cations inorganiques d'argile, transforme la nature chimique du matériau de départ (bentonite naturelle), de l'hydrophile à l'hydrophobe, en dilatant

l'espace interfoliaire pour l'adsorption des composés organiques. Donc, l'amélioration des propriétés d'adsorption dépend principalement de la nature chimique et de l'arrangement du tensioactif dans l'espace interfoliaire. Ainsi, les tensioactifs montrant des longues chaînes alkyles, telles que l'HDTMABr, créent un environnement organique approprié pour l'adsorption des composés aromatiques. Ici, puisque le diclofenac et l'ibuprofène se composent de cycles aromatiques et présentent une charge négative en solution aqueuse pour un pH supérieur à son pKa, il est prévu que la nature du tensioactif intercalé joue un grand rôle important sur le phénomène d'adsorption.

Nous avons constaté que lorsque la concentration en tensioactif augmente, le taux d'adsorption de DIC et de l'IBU, augmente progressivement. L'espacement interfoliaire important dans les argiles organophiles, offre un potentiel plus élevé pour l'adsorption des composés pharmaceutiques. Selon les résultats obtenus, le 2CECRB présente un taux d'adsorption de 99.4% pour le DIC et de 94% pour l'IBU (pour une concentration de 100 mg/L). Ces capacités d'adsorption sont proches de 100%, ce qui nous permet de dire que le 2CECRB est le meilleur adsorbant.

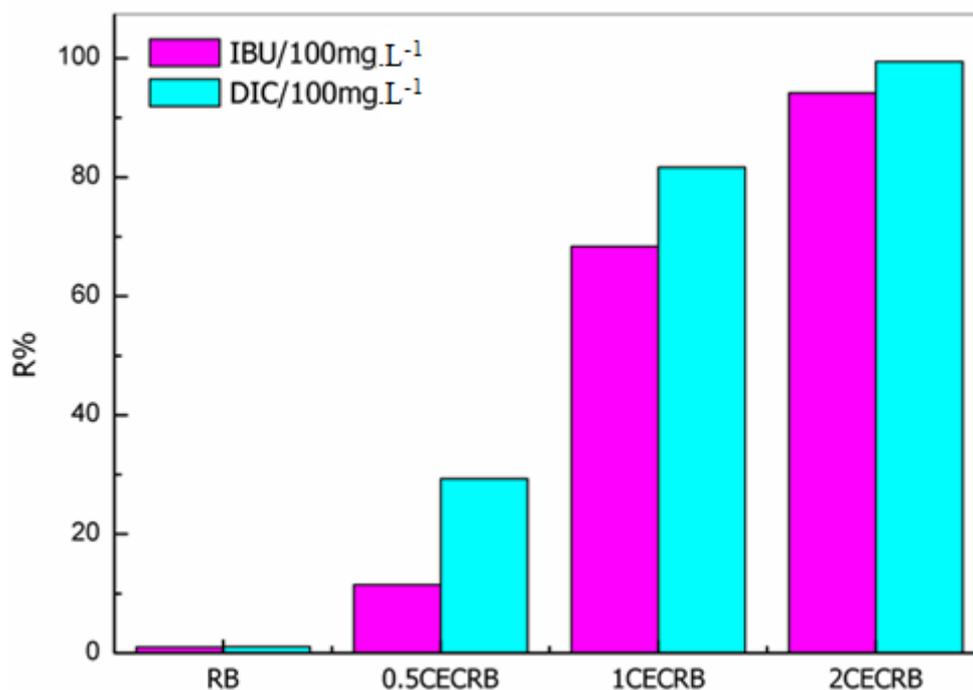


Figure III.22. Histogramme montrant la capacité d'adsorption des bentonites organophiles

III.3.11. Adsorption compétitive du DIC/IBU sur l'adsorbant 2CECRB

L'étude d'adsorption des molécules de diclofenac et de l'ibuprofène en système binaire, a permis de mettre en évidence des effets compétitifs entre les deux molécules.

Les résultats des isothermes ont été représentés sur les figures III.23 et III.24. Ces résultats sont comparés avec les isothermes en système simple pour savoir l'influence de la présence d'un co-adsorbant sur le phénomène d'adsorption.

L'adsorption du DIC et de l'IBU en mélange binaire sur le 2CECRB a été réalisée dans les conditions opératoires optimales des composés pharmaceutiques seuls. Les résultats d'adsorption du mélange binaire (DIC-IBU) en solution, ont indiqué que les quantités maximales adsorbées des éléments considérés par un gramme de la bentonite organophile en mélange binaire, sont inférieures à celles mesurées en système simple.

Les isothermes correspondantes ont des allures classiques avec des quantités de DIC/IBU adsorbées inférieures à celles observées pour chaque molécule seule. Pour le DIC, son adsorption en mélange est faible. Alors que, l'adsorption de l'IBU est très faible. Donc, il faut noter qu'il y a une grande différence dans les capacités maximales d'adsorption du DIC et de l'IBU seuls en solution (600.6 mg/g pour le DIC est 194.9 mg/g pour l'IBU), et en compétition (188.6 mg/g pour le DIC et 83.3 mg/g pour l'IBU). Ce qui donne une information sur l'affinité d'une espèce à l'autre pour l'adsorbant (2CECRB). La diminution des quantités adsorbées dans le mélange est due probablement à la compétition entre les molécules des composés pharmaceutiques mis en examen. Donc, la présence de l'IBU en solution crée des obstacles à la surface du 2CECRB et réduit la quantité des molécules de DIC susceptibles d'interagir avec les sites d'adsorption. Selon la littérature, deux composés organiques en mélange binaire pourraient rentrer en compétition lorsque les deux solutés présentent des propriétés physico-chimiques très proches et peuvent accéder de manière équivalente à ces sites. Le tableau III.11 regroupe les paramètres de modélisation des isothermes dans les deux systèmes.

Des études antérieures ont été faites par [Sotelo et al., 2014](#). Ils ont traité l'adsorption de la caféine et du diclofenac sur le charbon actif. Ils ont montré que les propriétés physicochimiques de deux micropolluants influencent les performances d'adsorption. Des valeurs plus élevées du coefficient de partage octanol-eau de la molécule DIC pourrait être responsable de l'affinité plus forte pour la surface de l'adsorbant. Une solubilité dans l'eau plus élevée et des valeurs de $\log K_{ow}$ inférieures pourraient expliquer les plus faibles valeurs de

capacité d'adsorption pour la caféine par le charbon actif. Par conséquent, la compétition pour les sites d'adsorption a été augmentée et par conséquent les capacités d'adsorption diminuent.

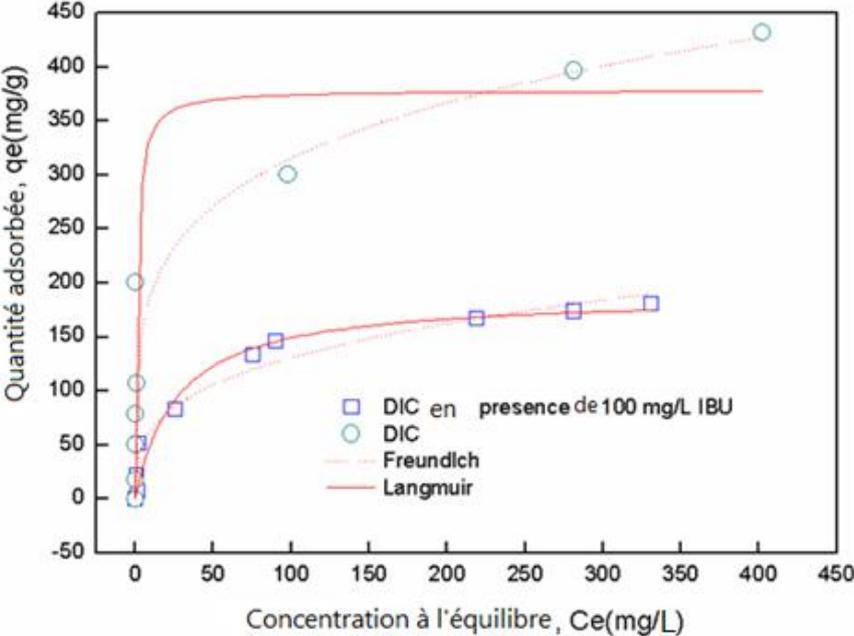


Figure III.23. Isothermes d'adsorption du DIC en présence de 100mg/L de l'IBU en système binaire

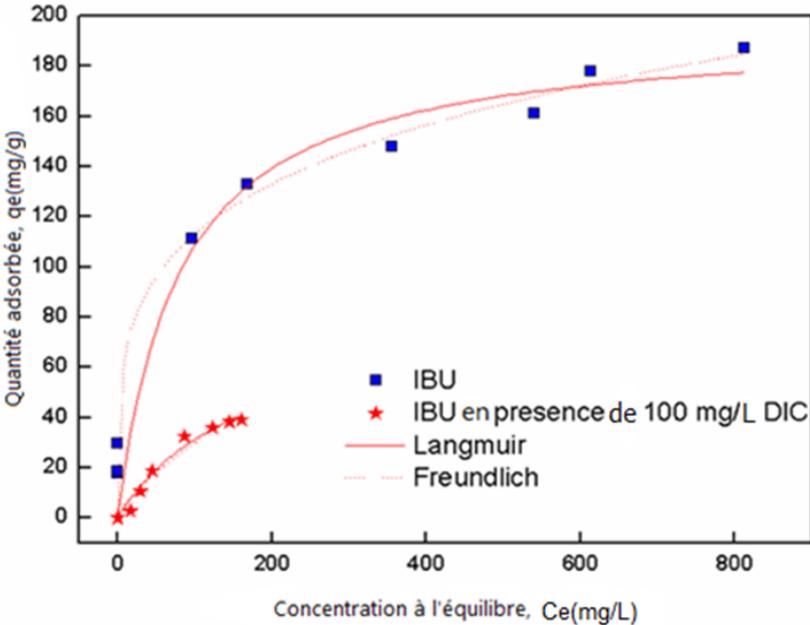


Figure III.24. Isothermes d'adsorption de l'IBU en présence de 100mg/L de DIC en système binaire

Tableau III.11. Paramètres issus de la modélisation par l'équation de Langmuir et Freundlich des isothermes d'adsorption du DIC/IBU par le 2CECRB en système simple et binaire

Modèle	Paramètres	DIC	DIC+100mg/L IBU	IBU	IBU+100mg/L DIC
Langmuir	$q_m(\text{mg/g})$	600.6	186.6	194.9	83.3
	$K_L(\text{L/mg}).10^{-2}$	0.5	3.7	1.2	0.601
	R^2	0.901	0.960	0.950	0.969
Freundlich	$K_F(\text{mg.g}^{-1})(1.\text{mg}^{-1})^{1/n}$	0.018	0.307	0.025	0.719
	$1/n$	0.321	0.031	0.234	0.912
	R^2	0.959	0.960	0.974	0.950

III.3.12. Régénération de l'adsorbant 2CECRB

Les adsorbants argileux présentent des avantages intéressants dont la grande capacité d'adsorption, la sélectivité et aussi la facilité d'être régénérée. La régénération est une méthode économique, pour minimiser le coût de processus et aussi pour récupérer les composés extraits des solutions.

La réutilisabilité de 2CECRB pour l'adsorption du DIC et de l'IBU pourrait être confirmée par des cycles d'adsorptions/désorption répétés. Donc, pour une concentration initiale de 100 mg/L, les molécules du DIC/IBU adsorbées, ont été désorbées par un simple lavage avec l'éthanol, puis la bentonite organophile utilisée a été séchée et réutilisée. Les tests de réutilisation ont été effectués jusqu'à 4 cycles (adsorption-désorption) pour les deux composés organiques (DIC/IBU), et les résultats acquis sont présentés dans la figure III.25.

Nous avons observé qu'au premier cycle d'adsorption/désorption, les taux d'adsorption pour le DIC et l'IBU atteignaient 99.4% et 94%, respectivement. Comme il a été montré dans la figure III.25, les capacités d'adsorption totales du DIC et de l'IBU ont été légèrement diminuées après le 3^{ème} cycle d'adsorption en atteignant un taux de 54.6% et de 46.9% pour le quatrième cycle. Ceci indique qu'une faible quantité de DIC/IBU, a été adsorbée sur le 2CECRB et puis la désorption va être plus facile. Cela pourrait être attribué au fait que le processus de régénération pourrait entraîner la diminution des sites d'adsorption.

Par conséquent, le 2CECRB est proposé comme un adsorbant recyclable, compétitif et facile à réutiliser pour l'adsorption des produits pharmaceutiques.

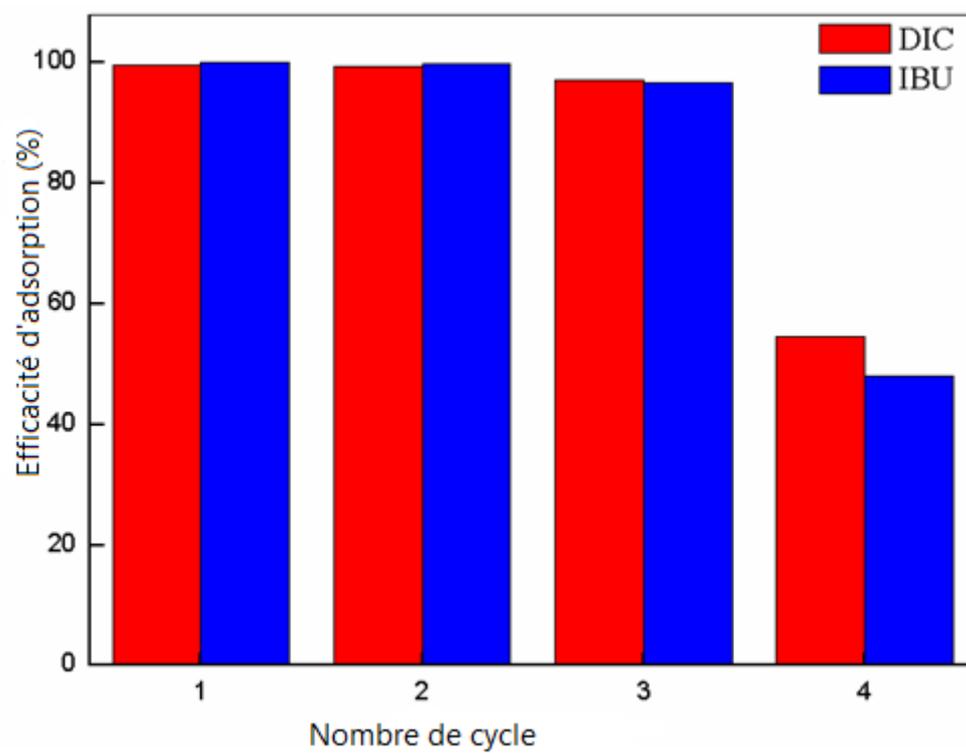


Figure III.25. Histogramme de la régénération du DIC/IBU sur le 2CECRB

Chapitre IV
Préparation et caractérisation des argiles
anioniques:
Etude d'adsorption des composés
pharmaceutiques

CHAPITRE IV : PREPARATION ET CARACTERISATION DES ARGILES ANIONIQUES: ETUDE D'ADSORPTION DES COMPOSES PHARMACEUTIQUES

Ce chapitre est présenté en trois parties. La première décrit les protocoles expérimentaux utilisés pour la préparation des hydroxydes doubles lamellaires (HDLs). La deuxième est consacrée à la caractérisation des matériaux synthétisés. Les échantillons ainsi préparés, ont été analysés par différents techniques de caractérisation (IRTF, DRX, ATG). La troisième partie est consacrée à l'étude d'adsorption du diclofenac et de l'ibuprofène.

IV.1. PREPARATION DES MATERIAUX ARGILEUX

IV.1.1. Préparation des argiles anioniques

La technique la plus utilisée et la plus facile pour la synthèse des hydroxydes doubles lamellaires au niveau du laboratoire, est la méthode de coprecipitation à pH constant décrite en littérature (Reichle, 1986). Cette méthode consiste à précipiter simultanément deux éléments ou plus en milieu aqueux, le premier élément doit être divalent (M^{II}) et le second doit être un élément trivalent (M^{III}) en proportions adéquates dont l'addition s'effectue goutte à goutte avec une solution basique. Les systèmes HDLs peuvent être diphasiques, triphasiques ou plus.

Pour cette synthèse, nous avons choisi deux cations divalents qui sont le Mg^{2+} et le Zn^{2+} et deux cations trivalents qui sont Al^{3+} et le Fe^{3+} . Le choix des ions métalliques est basé sur le fait que ces cations divalents et trivalents ne sont pas toxiques pour l'environnement, stables et moins chers en comparaison avec d'autres cations (Ni, Co, Mn, Cr). D'autre part, comme les rayons ioniques de Al^{3+} (0.50 Å) et Fe^{3+} (0.64 Å) sont similaires à ceux de l'ion Zn^{2+} (0,74 Å) et Mg^{+2} (0.65Å) (tableau IV.1) (Cavani et al., 1991), ces derniers sont en même temps compatibles avec le corps humain pour servir de supports de médicaments en comparaison avec d'autres cations. Dans le tableau IV.1, figure les métaux bivalents et trivalents utilisés dans la synthèse des HDLs dans divers domaine (catalyse, photo-catalyse, adsorption, médecine....)

Tableau IV.1. Rayons ioniques des cations divalents et trivalents impliqués dans les matériaux HDLs

M ^{II}	Rayon ionique	M ^{III}	Rayon ionique
Mg	0.65	Al	0.50
Cu	0.69	Ga	0.62
Ni	0.72	Ni	0.62
Co	0.74	Co	0.63
Zn	0.74	Fe	0.64
Fe	0.76	Mn	0.66
Mn	0.80	Cr	0.69
Ca	0.98	In	0.81

IV.1.1.1. Synthèse des phases M^{II}M^{III}-CO₃/MgAl-CO₃; ZnAl-CO₃; MgFe-CO₃ et ZnFe-CO₃

Les conditions de synthèse des phases MgAl-CO₃ / ZnAl-CO₃/ MgFe-CO₃ et ZnFe-CO₃ sont :

- ✓ les rapports molaires de synthèse Mg/ Al = 2 ; Zn/ Al = 2 ; Mg/ Fe = 2 et Zn/ Fe = 2
- ✓ le pH de la solution maintenu dans le domaine compris entre 9 et 11,
- ✓ la température de cristallisation égale à 65°C,
- ✓ le temps de cristallisation égal à 18 heures.

Les solutions des sels métalliques sont préparées à partir d'un mélange de proportions adéquates de solutions, de chlorure de magnésium (0.66 M ; 67.1g), et de chlorure de zinc (0.66M ; 44.9g), comme précurseurs des cations bivalents, et de chlorure d'aluminium (0.33M ; 39.8g), et de chlorure de fer (0.33M ; 26.8g), comme précurseurs des cations trivalents, selon les valeurs des rapports molaires cités précédemment pour chaque phase.

500 mL des solutions des sels sont introduites simultanément et à débit constant avec 500 mL d'une solution basique constituée de (NaOH +Na₂CO₃) de concentrations 1 et 2 moles par litre pour la soude et le carbonate de sodium respectivement, sous forte agitation et une température ambiante de T=25±1°C.

Lorsque la réaction de coprécipitation est terminée, la suspension résultante est mise à 65°C pendant 18 heures pour permettre la croissance des cristaux et assurer en même temps une bonne cristallisation. Après maturation, les produits sont lavés plusieurs fois avec de l'eau

distillée puis séchés à l'étuve à 60°C pendant une nuit. Finalement les produits obtenus sont tamisés jusqu'à l'obtention de poudres fines.

IV.1.1.2. Synthèse des phases $M^{II}M^{II}M^{III}-CO_3$ / $MgZnAl-CO_3$ et $MgZnFe-CO_3$

Les HDLs de type $MgZnAl-CO_3$ et $MgZnFe-CO_3$ sont préparés en utilisant la méthode de coprecipitation décrite précédemment. Les rapports molaires $(Mg^{+2}+Zn^{+2})/M^{3+}$ et Mg^{2+}/Zn^{+2} choisis pour la synthèse des précurseurs HDLs sont égaux à 2/1 et 1/1, respectivement. Pour cela, 33.5g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 22.5g de $ZnCl_2 \cdot 6H_2O$ et 39.8g de $AlCl_3 \cdot 9H_2O$ sont ajoutés à 500 mL d'eau distillée. La solution des sels est ajoutée goutte à goutte à une solution basique de Na_2CO_3 et de $NaOH$, avec un pH compris entre 9 et 11, un temps d'agitation de 6 heures à température ambiante. Les suspensions obtenues sont mises à 65°C pendant 18 heures puis lavées, séchées et broyées.

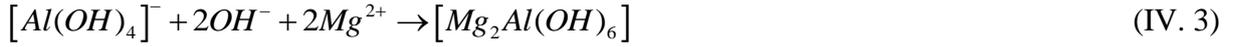
IV.1.1.3. Synthèse des phases $M^{II}M^{III}M^{III}-CO_3$ / $MgAlFe-CO_3$ et $ZnAlFe-CO_3$

Les matériaux précurseurs des HDLs de type $MgAlFe-CO_3$ et $ZnAlFe-CO_3$ sont synthétisés selon les rapports molaires suivants : $M^{+2}/(Al^{3+}+Fe^{3+})= 2/1$ et $Al^{3+}/Fe^{3+} = 1/1$. Pour cela, 44.9g de $ZnCl_2 \cdot 6H_2O$, 19.9g de $AlCl_3 \cdot 9H_2O$ et 13.4g de $FeCl_3 \cdot 9H_2O$ sont ajoutés à 500 mL d'eau distillée pour la synthèse de $MgZnAl-CO_3$. Alors que 67.1g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 19.9g de $AlCl_3 \cdot 9H_2O$ et 13.37g de $FeCl_3 \cdot 9H_2O$ sont ajoutés à 500 mL d'eau distillée pour la synthèse de $ZnAlFe-CO_3$. Concernant la solution basique utilisée, elle est toujours celle de $(NaOH+Na_2CO_3)$ avec les mêmes concentrations indiquées précédemment. Le pH est toujours maintenu constant (pH compris entre 9 et 11). La procédure de lavage et de la récupération des HDLs préparés est la même que celle décrite précédemment.

IV.1.1.4. Synthèse de la phase $M^{II}M^{II}M^{III}M^{III}-CO_3$ / $MgZnAlFe-CO_3$

Les rapports molaires utilisés dans la préparation de la phase $MgZnAlFe-CO_3$ sont présentés comme suit : $(Mg^{2+}+Zn^{2+})/(Al^{3+}+Fe^{3+})= 1/1$. Donc, 500mL d'une solution des sels métalliques contient 25.1g de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 17.1 g de $ZnCl_2 \cdot 6H_2O$, 30.2g de $AlCl_3 \cdot 9H_2O$ et 20.3g de $FeCl_3 \cdot 9H_2O$, est ajouté à 500mL d'une solution basique qui est toujours constituée de $NaOH$ et Na_2CO_3 . L'addition se fait goutte à goutte avec les mêmes conditions citées précédemment. Une fois la durée de murissement est écoulé, le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois avec l'eau distillée pour l'élimination du chlorure de sodium ($NaCl$) formé lors de la synthèse. Le produit est séché à l'étuve à 60°C, ensuite broyé jusqu'à l'obtention d'une poudre très fine.

La synthèse du MgAl-CO₃ par la méthode de précipitation s'effectue selon les équations suivantes :

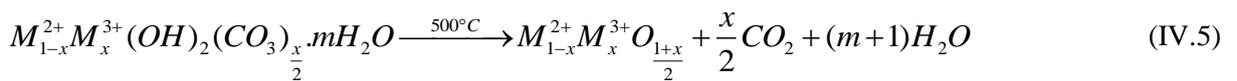


En général, la synthèse des phases HDLs multiphasiques s'effectue selon l'équation suivante:



IV.1.1.5. Préparation des HDLs calcinés

Après l'obtention des phases carbonatées des HDLs, nous procédons ensuite à leur calcination dans un four à moufle à programmation et régulation de température avec une montée de celle-ci de 1°C/min de l'ambiante jusqu'à 500°C, avec maintien à cette température pendant 6 heures pour améliorer les propriétés structurales, texturales et les propriétés d'échange anioniques après décarbonation et déshydratation (Lva et al., 2006). La réaction de calcination est présentée par l'équation suivante :



Les solides obtenus sont notés respectivement MgAl-C, ZnAl-C, MgFe-C, ZnFe-C, MgZnAl-C, MgZnFe-C, MgAlFe-C, ZnAlFe-C et MgZnAlFe-C.

Tous les matériaux obtenus avant et après calcination ont été caractérisés par différentes techniques. Les techniques suivantes ont été utilisées : point de zéro charge (PZCH), diffraction des rayons X (DRX), analyse thermique gravimétrique (ATG), et analyse par infrarouge (IRTF).

IV.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES DES ARGILES ANIONIQUES

Seuls les matériaux présentant des capacités d'adsorption importantes ont été caractérisés.

IV.2.1. Détermination des points de zéro charge

La représentation du ($\Delta\text{pH}=\text{pH}_f-\text{pH}_i$) en fonction du pH_i , nous a permis de déterminer le pH de charge nulle (point de zéro charge, pH_{pzc}) de chaque phase HDLs. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure IV.1.

A partir de différentes courbes, nous pouvons obtenir des informations sur le comportement des HDLs calcinés et non calcinés dans les différents domaines du pH . Pour les phases non calcinées, la première partie des courbes à des valeurs de $\text{pH}<\text{pH}_{\text{pzc}}$, montre que les HDLs sont chargés positivement. Donc les HDLs se comportent comme des échangeurs anioniques. Contrairement, pour des valeurs de $\text{pH}>\text{pH}_{\text{pzc}}$, les HDLs sont chargés négativement et ils deviennent des échangeurs cationiques. Ces comportements peuvent être interprétés par l'équation générale suivante :



Après calcination (départ de H_2O , CO_3^{-2}), il y a formation des oxydes, donc les HDLs présentent un caractère plus basique et les valeurs des pH_{pzc} sont plus élevées que celles des HDLs non calcinés. Ce caractère basique est très favorable pour la fixation des espèces chargées négativement tels que le diclofenac et l'ibuprofène. Les différentes valeurs du pH_{pzc} sont regroupées dans le tableau IV.2.

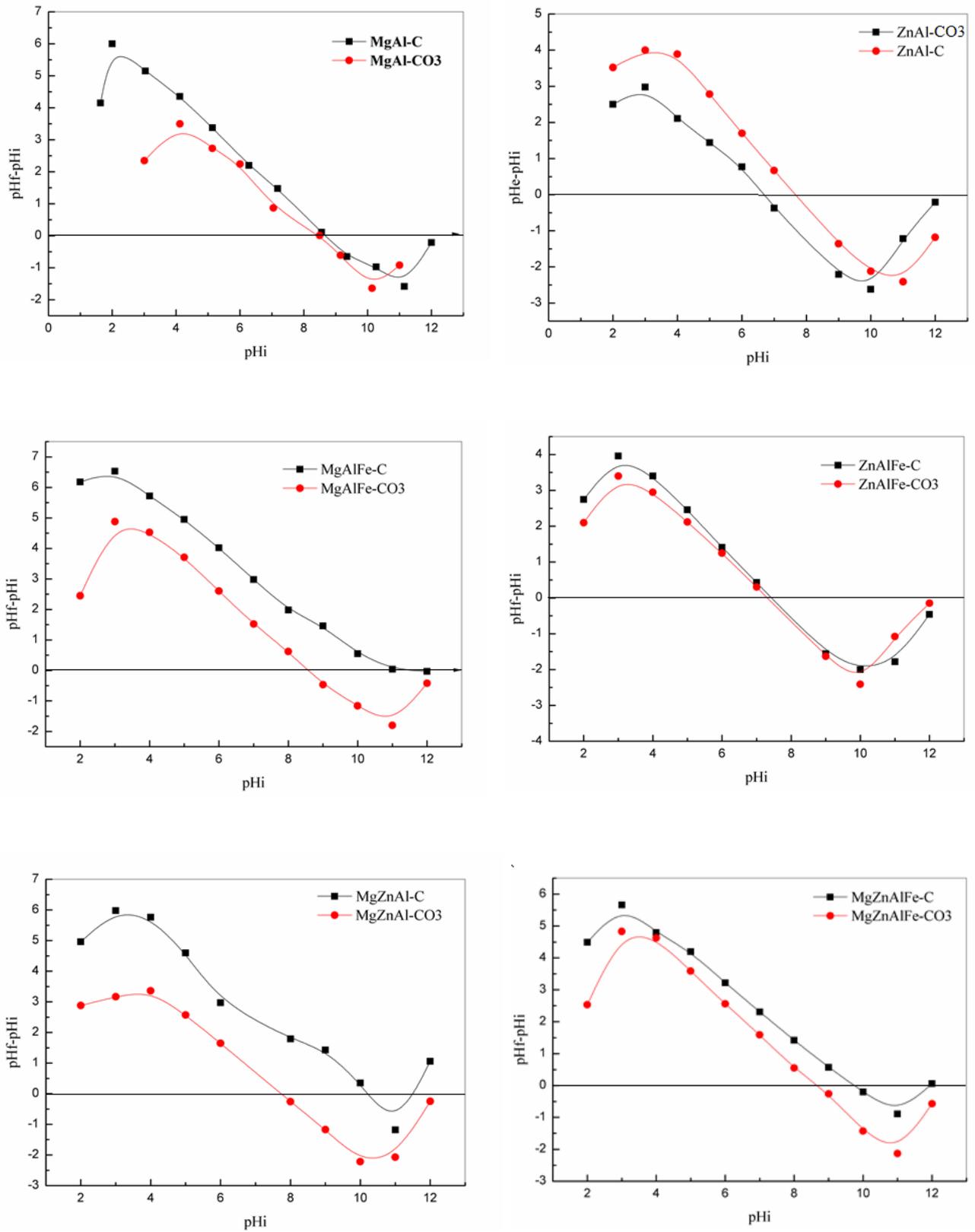


Figure IV.1. Points de zéro charge des argiles anioniques avant et après calcination

Tableau IV.2. Points de zéro charge des HDLs non calcinés et calcinés

MgAl-CO ₃	MgAl-C	ZnAl-CO ₃	ZnAl-C	MgZnAl-CO ₃	MgZnAl-C
8.5	8.7	6.7	7.7	7.7	10.2

MgAlFe-CO ₃	MgAlFe-C	ZnAlFe-CO ₃	ZnAlFe-C	MgZnAlFe-CO ₃	MgZnAlFe-C
8.5	11.5	7.3	7.5	8.7	9.8

IV.2.2. Diffraction des rayons X

Les résultats des analyses DRX des différents échantillons non calcinés et calcinés sont consignés dans les figures IV.2 et IV.3. Il vient de l'étude des différents diffractogrammes que l'allure générale est typique des matériaux de type HDLs (ou hydrotalcite) (Cavani et al., 1991). Ils présentent des pics intenses aux faibles valeurs de 2θ ainsi que des pics moins intenses aux valeurs plus élevées de 2θ . Ces pics apparaissent, généralement, dans les composés à structure lamellaire (Zhu et al., 2005; Bakhti et Ouali 2007).

Pour les phases non calcinées, les deux premières réflexions (003) et (006), ont une intensité relativement élevée; résultat tout à fait conforme à la littérature qui traite les HDLs et leurs positions (en 2θ), donnent directement un accès aux valeurs des distances interfoliaires. Par ailleurs, nous pouvons bien distinguer la différence d'intensité de ces deux premiers pics pour chacun des matériaux. Ceci étant en relation avec la cristallinité des matériaux. Nous avons consigné dans le tableau IV.3, les différents paramètres de diffraction des rayons X des différentes phases HDLs synthétisées (Ulibarri et al., 2001).

Les paramètres de la maille hexagonale sont calculés à partir des distances réticulaires des raies (003) et (110) dont les expressions sont les suivantes : $a=2d_{(110)}$ et $c=3d_{(003)}$ (Tahir., 2008), ces valeurs sont reportées dans le tableau IV.3.

La raie (110), de type (hkl), est facilement observable sur le diffractogramme et sa position angulaire permet de voir l'arrangement des cations métalliques dans les feuillets brucitiques, et permet de calculer le paramètre de la maille (a) qui représente la distance cation-cation.

En ce qui concerne le paramètre c, qui est en relation avec la nature de l'espèce interlamellaire, la valeur varie légèrement d'une phase à l'autre bien que dans tous les cas,

l'anion interlamellaire soit l'anion carbonate. Une telle variation peut s'expliquer par la nature des cations métalliques, la composition du feuillet et le taux d'hydratation.

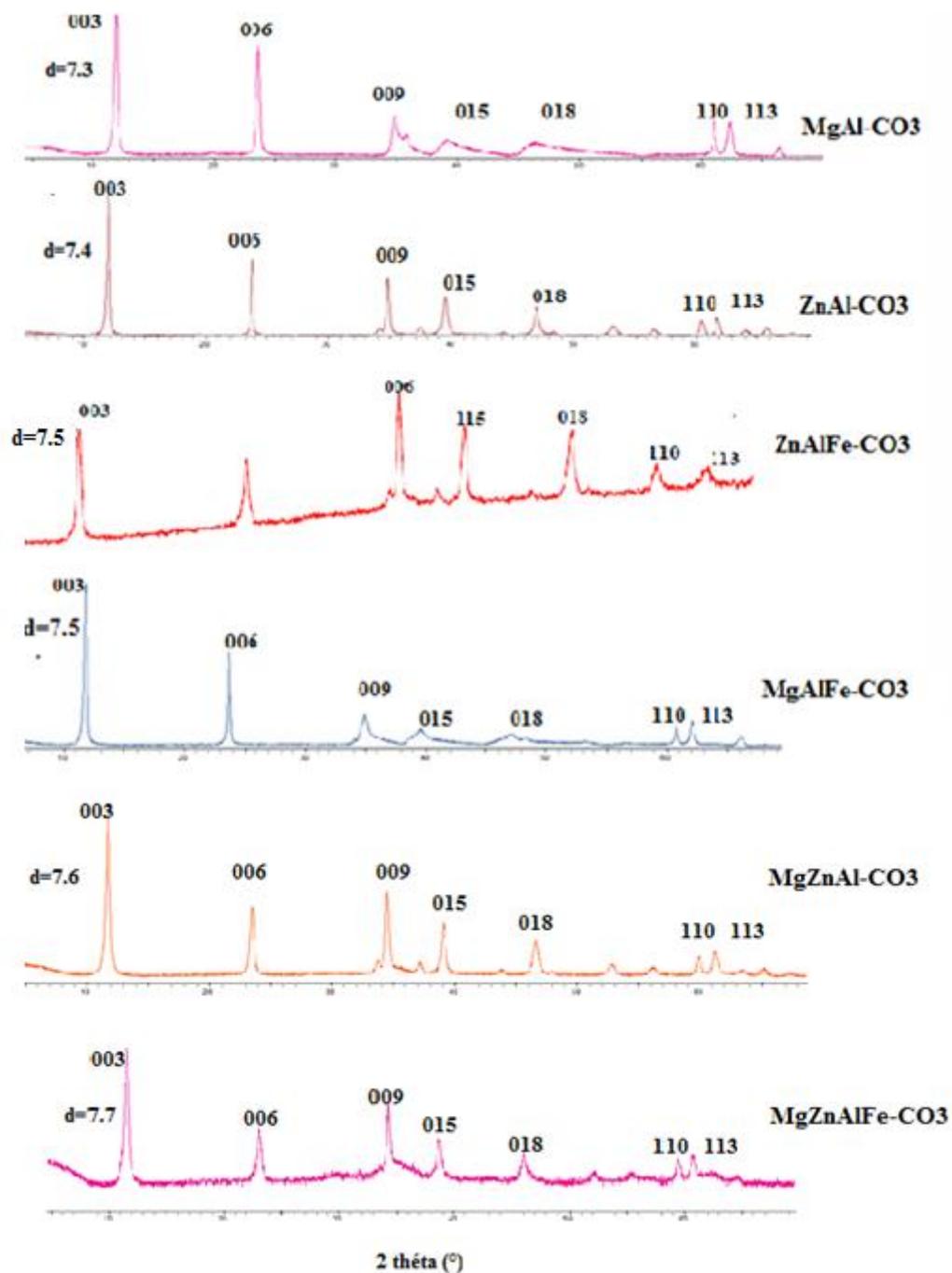


Figure IV.2. Diagrammes de diffraction des rayons X des phases HDLs non calcinées

Tableau IV.3. Paramètres de la maille des phases HDLs non calcinées

	d(003)	d(006)	d(110)	a	c
MgAl-CO ₃	7.3	3.7	1.52	3.04	21.9
ZnAl-CO ₃	7.4	3.7	1.51	3.02	22.2
MgZnAl-CO ₃	7.6	3.8	1.54	3.08	22.8
ZnAlFe-CO ₃	7.5	3.8	1.54	3.08	22.5
MgAlFe-CO ₃	7.5	3.7	1.52	3.04	22.5
MgZnAlFe-CO ₃	7.7	3.8	1.55	3.10	23.1

Après calcination, les diagrammes DRX des différents échantillons calcinés montrent la même allure correspondant aux oxydes (figure IV.3). Ces oxydes formés après calcination sont faiblement cristallisés, ce qui traduit sur les diagrammes DRX un élargissement des raies en bande comme le suggère la littérature (Cavani et al., 1991).

Nous pouvons constater que la calcination des phases HDLs entraîne une disparition des raies de diffraction de la phase lamellaire pour toutes les phases synthétisées, en raison d'une déshydroxylation du système entraînant un dégagement des vapeurs des molécules H₂O et le départ des anions CO₃⁻² sous forme de CO₂ (Miyata et Kumura., 1973). Donc, la calcination a entraîné la disparition des phases HDLs avec l'apparition d'une structure amorphe de type spinelle. Les différents pics qui apparaissent sur les produits de calcination correspondent aux oxydes de métaux M^{II}O et M^{II}M^{III}O. Ces oxydes mixtes ont la formule $M_{(1-x)}L_xO_{1+(x/2)}$, avec L=Al³⁺, Fe³⁺ et M=Mg²⁺, Zn²⁺. Les plans hkl correspondant à ces produits sont les plans (200) et (220).

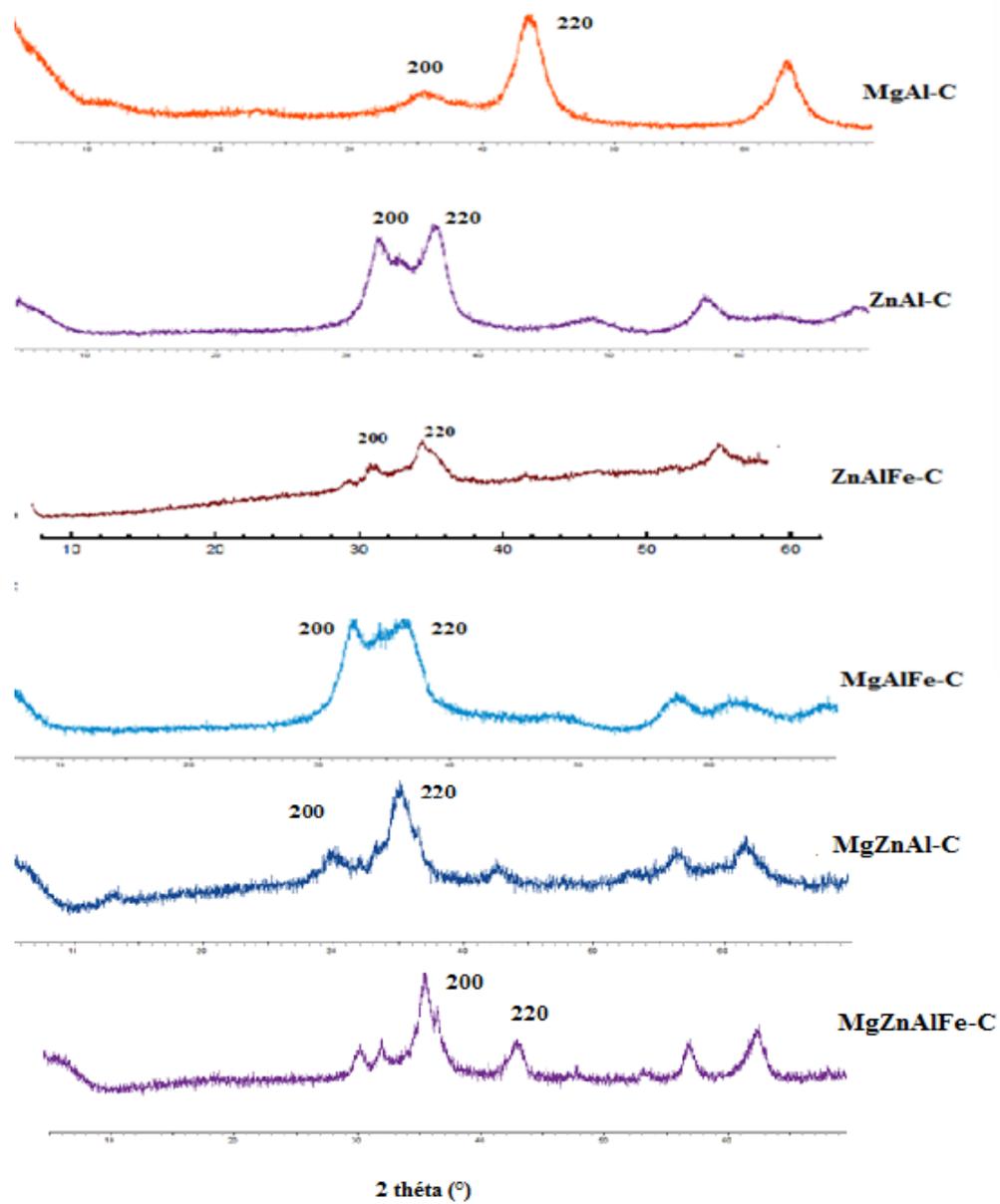


Figure IV.3. Diagrammes de diffraction des rayons X des phases HDLs calcinées

Tableau IV.4. Distances hkl des phases HDLs calcinées

Matériaux	200	220
MgAl-C	2.08	1.47
ZnAl-C	2.44	1.60
MgZnAl-C	2.55	1.63
ZnAlFe-C	2.52	1.62
MgAlFe-C	2.45	1.60
MgZnAlFe-C	2.52	1.48

IV.2.3. Analyse thermogravimétrique

Les courbes ATG/DTA des HDLs sont reportées sur les figures IV.4 et IV.5. D'après ces résultats, nous constatons que la décomposition de nos matériaux a lieu selon différents processus endothermiques, caractérisées par trois transitions (Bastiani et al., 2004). D'une façon globale, les courbes ATG présentent trois pertes de masse. La première perte de masse ayant eu lieu entre la température ambiante et 350°C correspond au départ des molécules d'eau faiblement liées et adsorbées sur les faces externes des cristaux, et à la perte des molécules d'eaux interlamellaires. Ce qui est traduit par le pic DTA avec un maximum au voisinage de 200 - 250°C (Ferreira et al., 2004). Alors que la perte de masse se situant entre 250 et 450°C, est attribuée au début de la décomposition des anions compensateurs (anions carbonates), et à la déshydroxylation des feuillets. Le pic DTA, lui correspondant, présente un maximum au voisinage de 400°C (départ des CO_2^{3-}) (Titulaer et al., 1994). Au-delà de 600°C, il y a déshydroxylation totale et décomposition complète de la structure et des carbonates en CO_2 .

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que les matériaux sont stables dans le domaine des températures utilisées dans l'adsorption.

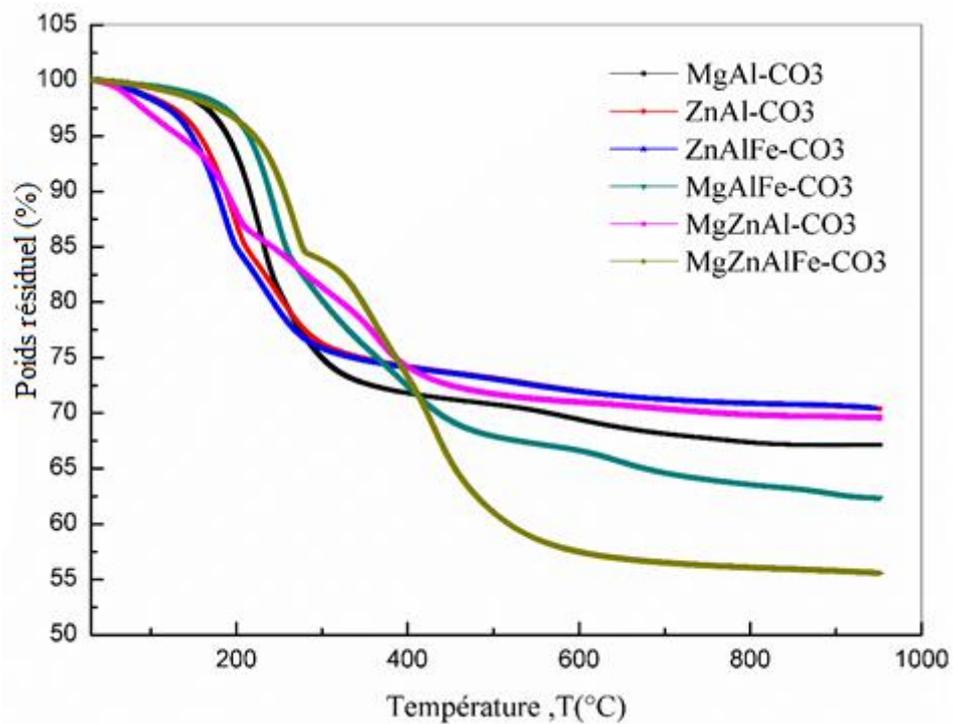


Figure IV.4. Analyses thermogravimétriques (ATG) des phases HDLs non calcinées

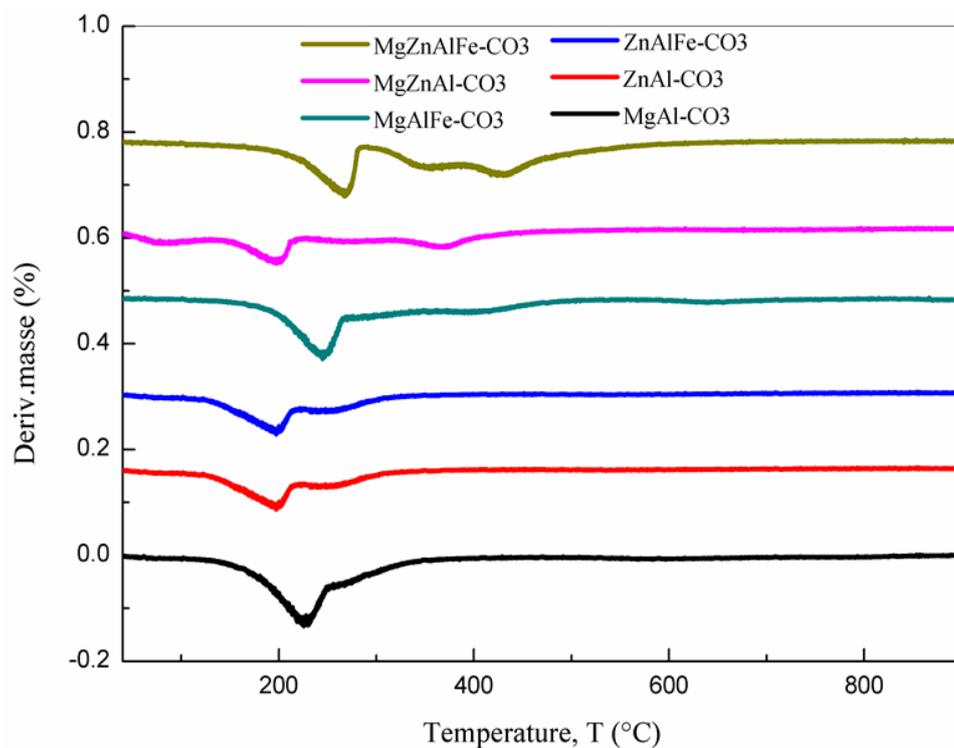


Figure IV.5. Les dérivés de l'analyse thermogravimétrique (DTA) des phases HDLs non calcinées

Tableau IV.5. Pertes de masse des HDLs non calcinés

	MgAl-CO ₃	ZnAl-CO ₃	MgZnAl-CO ₃	MgAlFe-CO ₃	ZnAlFe-CO ₃	MgZnAlFe-CO ₃
Perte de masse (%)	28	28.9	22.8	35.1	28.1	43.5

IV.2.4. Spectroscopie infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge, mesurés dans la gamme 4000-400 cm⁻¹, des matériaux calcinés et non calcinés, sont reportés dans les figures IV.6 et IV.7.

Pour les phases non calcinées, l'allure générale de ces spectres est commune à toutes les phases de type HDLs contenant des anions carbonates intercalés et qui ont été largement discutées et publiées par les différentes études bibliographiques (Forano et al., 2013).

Les spectres IRTF des phases MgAl-CO₃ ; ZnAl-CO₃ ; MgZnAl-CO₃ ; ZnAlFe-CO₃ ; MgAlFe-CO₃ et MgZnAlFe-CO₃ avant calcination (figure IV.6), montrent des bandes d'absorption autour de 3413, 3411, 3421, 3458, 3424 et 3427 cm⁻¹, respectivement. Ces larges bandes correspondent aux vibrations de valence symétrique des groupements OH liés avec les anions carbonates en présence des cations divalents et trivalents. Elles correspondent aussi aux interactions des molécules d'eau avec les anions carbonates par des liaisons hydrogène existants dans les différents matériaux (Benselka-Hadj et al., 2011). En général, pour les HDLs non calcinés, les bandes d'absorption situées entre 1800 et 1000 cm⁻¹ sont assignées aux anions interstitiels. Les épaulements situés aux environs de 1354, 1364, 1357, 1353, 1356, 1358 et 1399 cm⁻¹ pour les phases MgAl-CO₃ ; ZnAl-CO₃ ; MgZnAl-CO₃ ; ZnAlFe-CO₃ ; MgAlFe-CO₃ et MgZnAlFe-CO₃, respectivement, sont attribués aux modes de vibration des anions carbonates respectivement (Hernandez-Moreno et al., 1985).

Les bandes dans la gamme 800-500cm⁻¹, sont attribués au vibration de valence de M^{II}O, etc....

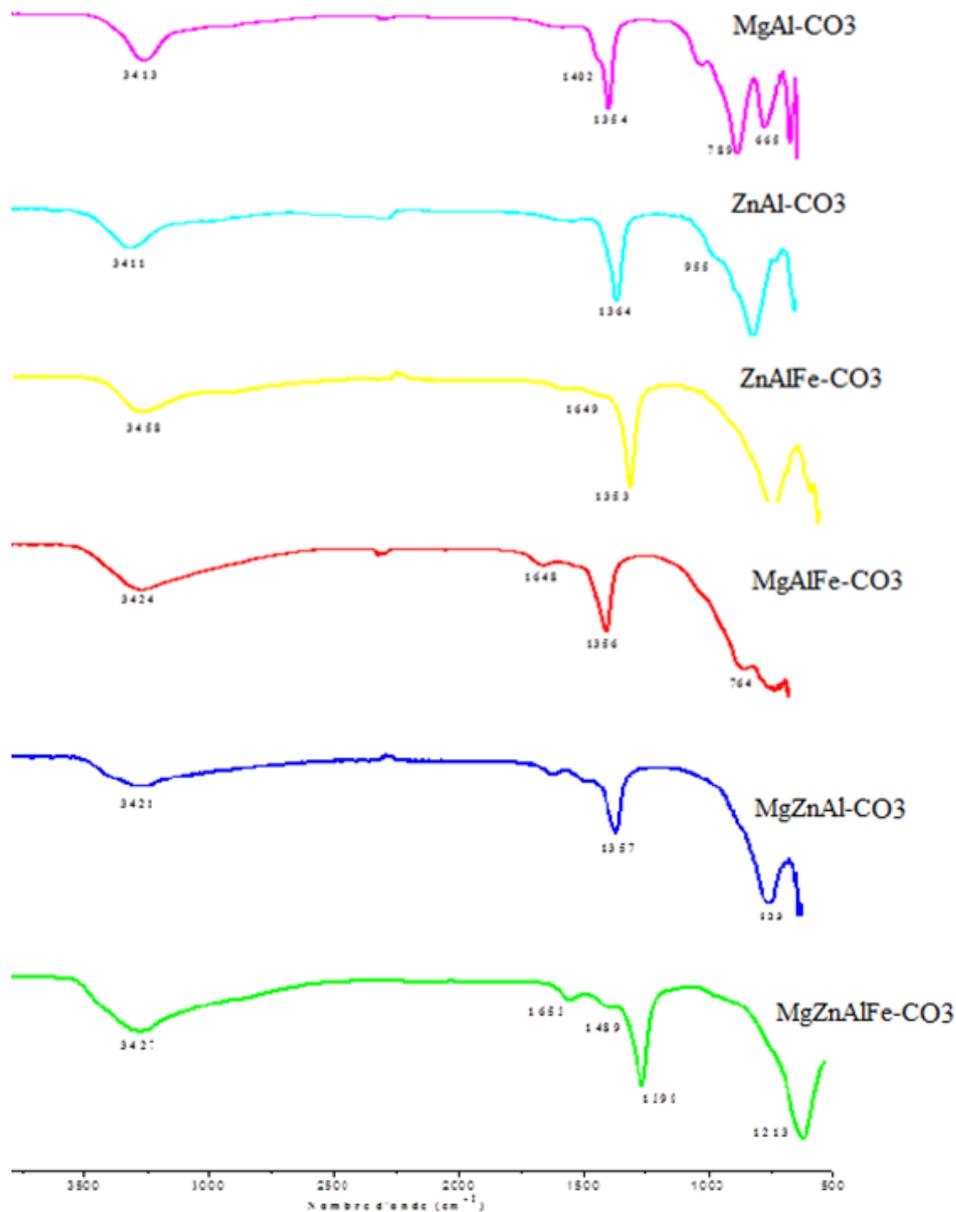


Figure IV.6. Spectres infrarouge des phases non calcinées

Après calcination (figure IV.7), nous observons une réduction significative des intensités des pics caractéristiques des anions carbonates aux environs de 1396, 1390, 1414, 1380, 1390 et 1397 cm^{-1} , pour toutes les phases calcinées MgAl-C ; ZnAl-C ; MgZnAl-C ; ZnAlFe-C ; MgAlFe-C et MgZnAlFe-C, respectivement, montrant une perte des anions carbonates sous forme de gaz de dioxyde de carbone durant la décarbonation des HDLs. Nous remarquons aussi la réduction de l'intensité des pics caractérisant l'existence des molécules

d'eaux pour toutes les phases calcinées. Ces spectres sont caractéristiques des oxydes mixtes de type spinelle. Après hydratation, ces oxydes sont reconstruits en donnant des structures HDLs dont la cristallinité est un peu réduite.

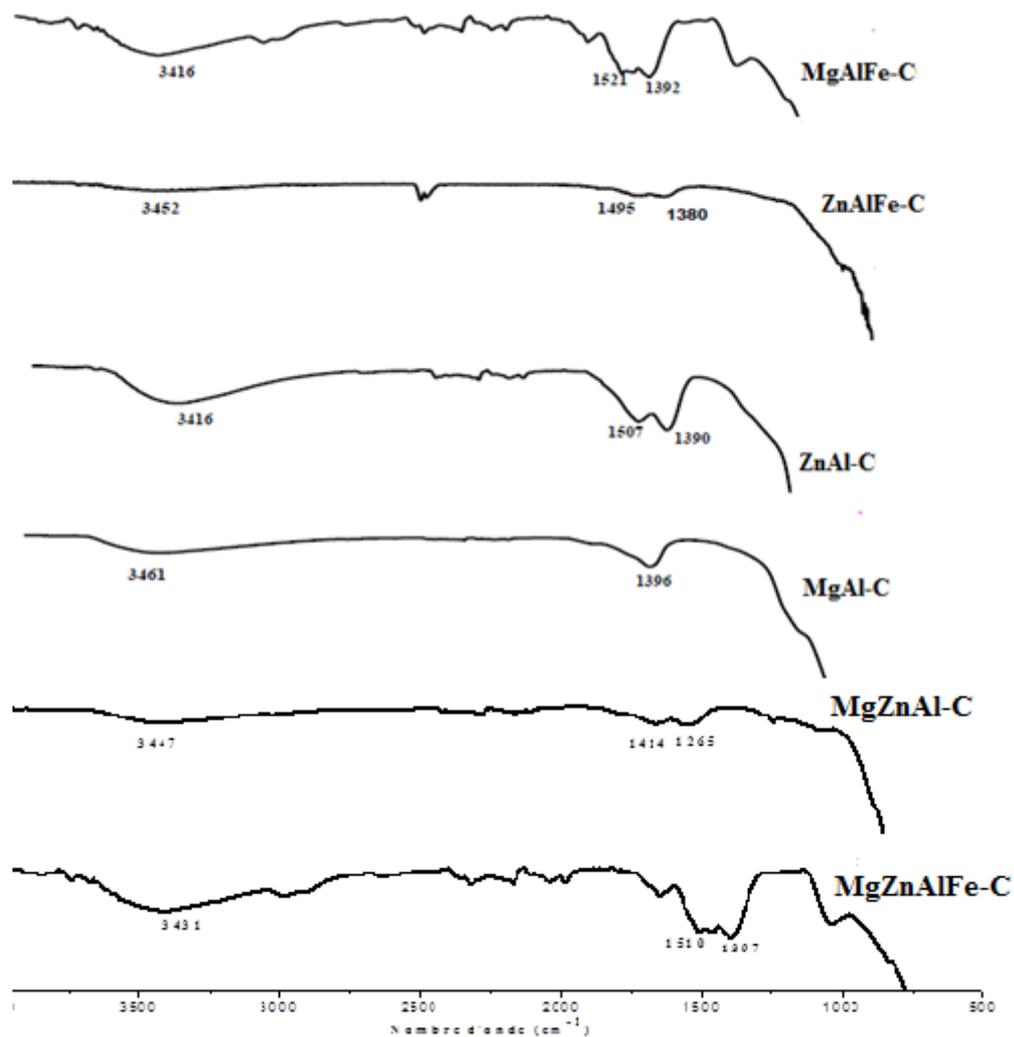


Figure IV.7. Spectres infrarouge des phases HDLs calcinées

IV.3. ETUDE D'ADSORPTION DU DICLOFENAC ET DE L'IBUPROFENE PAR LES ARGILES ANIONIQUES

Dans cette partie, nous présenterons le comportement des différents HDLs synthétisés vis-à-vis de l'adsorption de deux composés pharmaceutiques : le diclofenac et l'ibuprofène. Dans un premier temps, nous avons testé tous les adsorbants préparés pour choisir les matériaux qui présentent les capacités d'adsorption les plus élevées. Ensuite, nous avons passé à l'étude du comportement des HDLs choisis en variant les différents facteurs qui interviennent dans le processus d'adsorption. Enfin, la régénération du meilleur support a été étudiée.

IV.3.1. Choix d'adsorbants

Pour tester nos adsorbants préparés, nous avons utilisé une concentration initiale de 100 mg/L pour le DIC/IBU à pH de la solution ($\text{pH} \approx 7$) avec une masse de 20 mg de chaque adsorbant à température ambiante pour un temps de 24 heures.

Les figures IV.8 et IV.9, présentent les quantités adsorbées du DIC et de l'IBU sur les matériaux préparés: MgAl-CO₃, MgAl-C, ZnAl-CO₃, ZnAl-C, MgFe-CO₃, MgFe-C, ZnFe-CO₃, ZnFe-C, MgZnFe-CO₃, MgZnFe-C, MgZnAl-CO₃, MgZnAl-C, MgAlFe-CO₃, MgAlFe-C, ZnAlFe-CO₃, ZnAlFe-C, MgZnAlFe-CO₃, MgZnAlFe-C.

Les résultats montrent clairement que les matériaux non calcinés présentent des affinités très faibles vis-à-vis des molécules pharmaceutiques étudiées. Cette faible affinité est due principalement aux anions compensateurs CO₃²⁻ qui occupent l'espace interlamellaire et qui empêchent l'adsorption puisque ces anions sont difficilement déplaçables et échangeables.

Les tests d'adsorption des phases calcinées indiquent des affinités très importantes vis-à-vis les molécules DIC/IBU. Cette augmentation de l'affinité peut être expliquée par l'augmentation de la surface spécifique et la disponibilité des sites d'adsorption grâce à l'élimination des molécules d'eaux et de CO₃²⁻, après calcination.

En se basant sur les résultats des tests obtenus, toutes les études ultérieures se feront sur les phases calcinées.

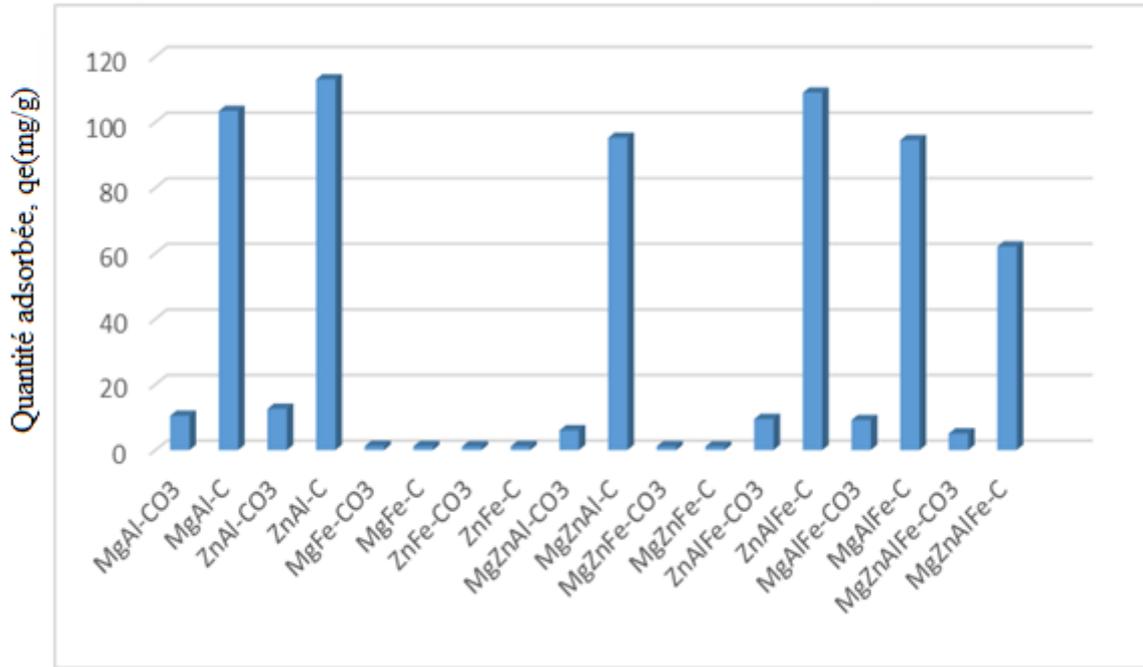


Figure IV.8. Quantités adsorbées du DIC sur les différents HDLs préparés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C=100\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V.$ agitation= 250rpm , $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

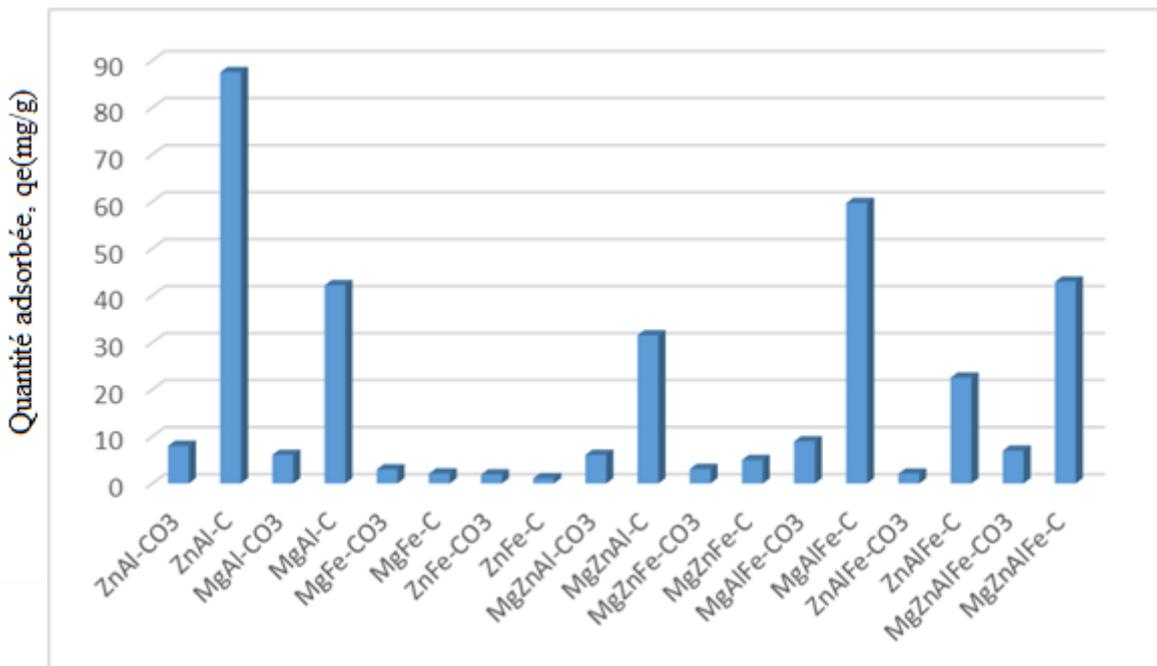


Figure IV.9. Quantités adsorbées de l'IBU sur les différents HDLs préparés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $C=100\text{mg/L}$, $\text{pH}\approx 7$, $V.$ agitation= 250rpm , $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

IV.3.2. Effet du pH

L'influence du pH sur la capacité d'adsorption des matériaux HDLs calcinés, a été évaluée pour les deux composés pharmaceutiques (DIC/IBU). Les résultats sont représentés sur la figure IV.10. Généralement, la capacité d'adsorption est légèrement influencée par la variation du pH allant d'un milieu acide (pH=4) vers un milieu basique (pH=10) pour tous les supports. Par ailleurs, ce comportement confirme la grande stabilité des phases HDLs en termes de solubilité, montrant l'avantage d'utiliser ces matériaux dans l'adsorption dans un large domaine de pH (Bouhent et al., 2011). En plus, les matériaux calcinés montrent des points isoélectriques élevés, les matériaux sont attracteurs d'ions négatifs dans un large domaine de pH.

Sauf pour la phase ZnAlFe-C, nous avons remarqué qu'il y a une diminution de la capacité d'adsorption pour les valeurs de pH basiques. Lorsque le pH du milieu est supérieur au pKa du DIC=4.1, les molécules, de ce dernier, existent sous forme ioniques, ce qui crée des répulsions électrostatiques entre le DIC et le ZnAlFe-C en entraînant une diminution de la capacité d'adsorption. En plus, la présence des ions OH^- peuvent entraîner une compétition avec les molécules médicamenteuses, ce qui diminue aussi la quantité adsorbée.

Des résultats similaires ont déjà été rapportés pour la sorption de DIC à partir de solutions aqueuses par des nanotubes de carbone/hybride d'alumine (CNTS/ Al_2O_3) (Wei et al., 2013).

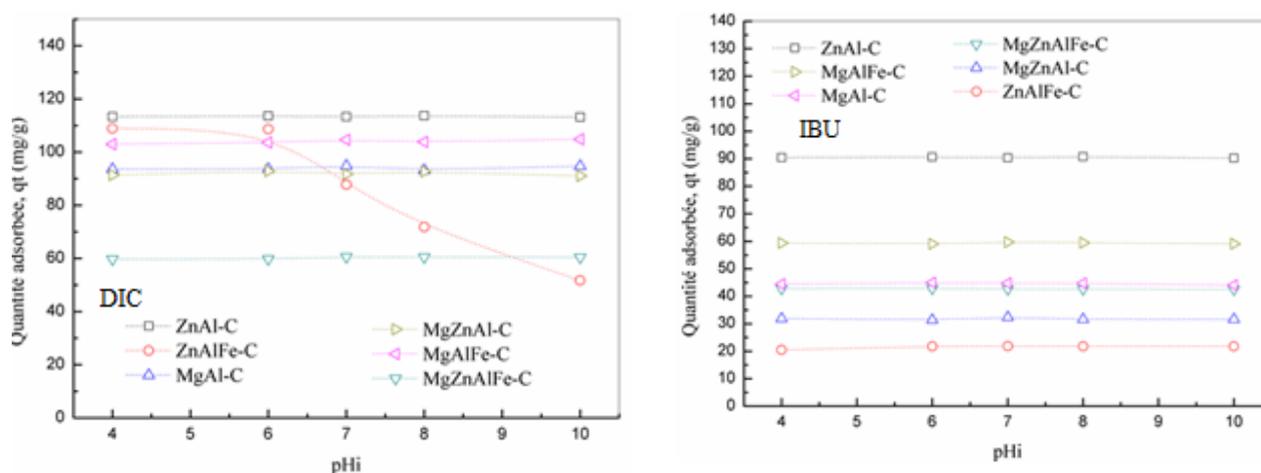


Figure IV.10. Effet du pH sur l'adsorption du DIC/IBU par les HDLs calcinés (m=20mg, V=20mL, C=100mg/L, V. agitation=250rpm, T=23±2°C)

IV.3.3. Effet du temps de contact

Afin de déterminer le temps de contact nécessaire pour atteindre l'équilibre d'adsorption des deux composés pharmaceutiques sur les supports argileux choisis, il est essentiel de mesurer au préalable les cinétiques d'adsorption en fonction de temps et déterminer le temps de contact.

La figure IV.11 représente les quantités de DIC/IBU adsorbées par les matériaux HDLs calcinés en fonction du temps pour une concentration de 100 mg/L. Nous avons constaté que les quantités adsorbées de DIC/IBU, ont augmenté rapidement dans les premières minutes pour les tous les échantillons. Les cinétiques deviennent lentes au-delà de 60min pour les matériaux MgAl-C, ZnAl-C, MgZnAl-C, ZnAlFe-C, MgAlFe-C et MgZnAlFe-C. Les courbes des cinétiques d'adsorption du DIC/IBU sur les différents matériaux peuvent être décomposées en deux phases:

- Une première phase d'interaction, matériau-molécule, rapide.
- Une deuxième phase d'interaction, matériau-molécule, plus lente avec la formation d'un pseudo-palier de saturation.

La réaction rapide, en première partie, peut être expliquée par la disponibilité des sites d'adsorption dans la première phase, les matériaux étant encore vide. A mesure que les molécules occupent les sites d'adsorption, les matériaux se saturent et l'équilibre est atteint, cet équilibre se traduit par la formation d'un pallier de saturation. La comparaison des différents matériaux, semblent avoir une structure plus favorable pour l'adsorption du diclofenac puisque c'est lui qui montre l'affinité la plus élevée par rapport à l'ibuprofène (tableaux IV.4 et IV.5). L'adsorption dans ce cas se fait par reconstruction (effet mémoire). Les matériaux anioniques calcinés peuvent être reconstruit par le phénomène de réhydratation par immersion des HDLs calcinés dans des solutions contenant les espèces pharmaceutiques (Zhang et al., 2004). Dans ce cas, les molécules de DIC/IBU diffusent dans la couche intermédiaire des HDLs et un long temps est nécessaire pour obtenir la saturation.

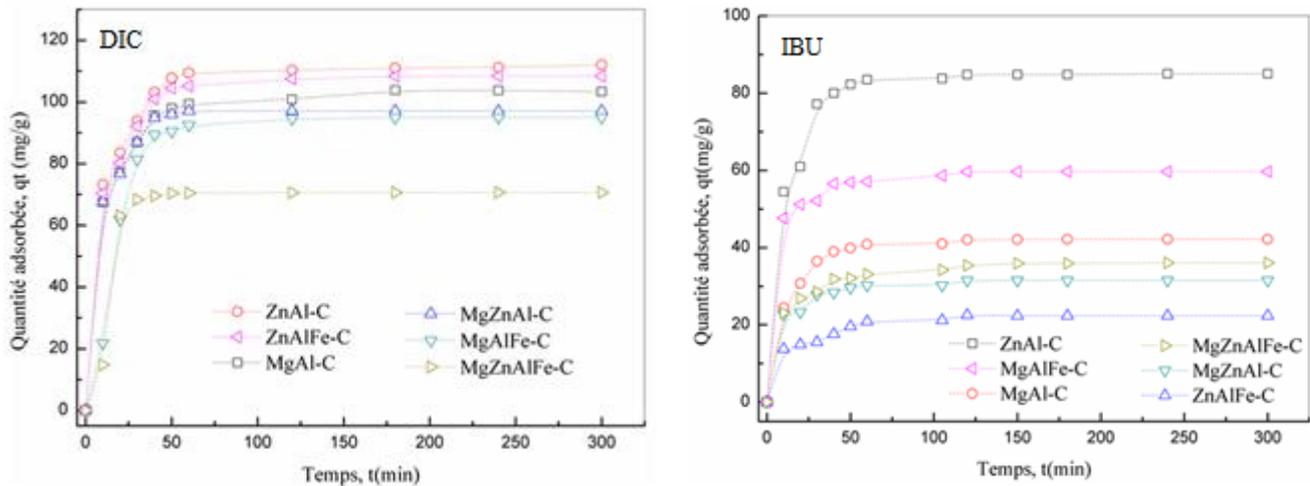


Figure IV.11. Effet du temps de contact sur d'adsorption du DIC et de l'IBU sur les HDLs calcinés ($C_i=100\text{mg/L}$, $m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, V . agitation= 250rpm , $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

IV.3.4. Effet de la concentration initiale

Dans les figures IV.12 et IV.13, nous avons représenté l'effet de la concentration initiale du DIC/IBU sur les différents supports. L'étude d'adsorption s'effectue en utilisant six concentrations pour le DIC allant de 20 à 600 mg/L et trois concentrations pour l'IBU allant de 20 à 100 mg/L. Nous avons remarqué que les quantités de DIC adsorbées sur le MgAl-C, ZnAl-C, MgZnAl-C, ZnAlFe-C, MgAlFe-C et MgZnAlFe-C, ont augmenté avec l'augmentation de la concentration, ce qui indique que la concentration initiale joue un rôle important dans l'adsorption du DIC/IBU sur les différents matériaux.

Les cinétiques d'adsorption montrent que les quantités maximales adsorbées de DIC/IBU sont obtenues au bout de 60 min pour les faibles et les fortes concentrations pour toutes les phases calcinées. Après cette durée, ces quantités demeurent constantes, et les temps d'équilibre sont atteints pour toutes les concentrations. De même, nous constatons que la vitesse d'adsorption du DIC sur les supports argileux, est relativement rapide et que l'affinité adsorbat/adsorbant est importante dès les premières minutes. Concernant l'IBU, la vitesse d'adsorption est relativement lente.

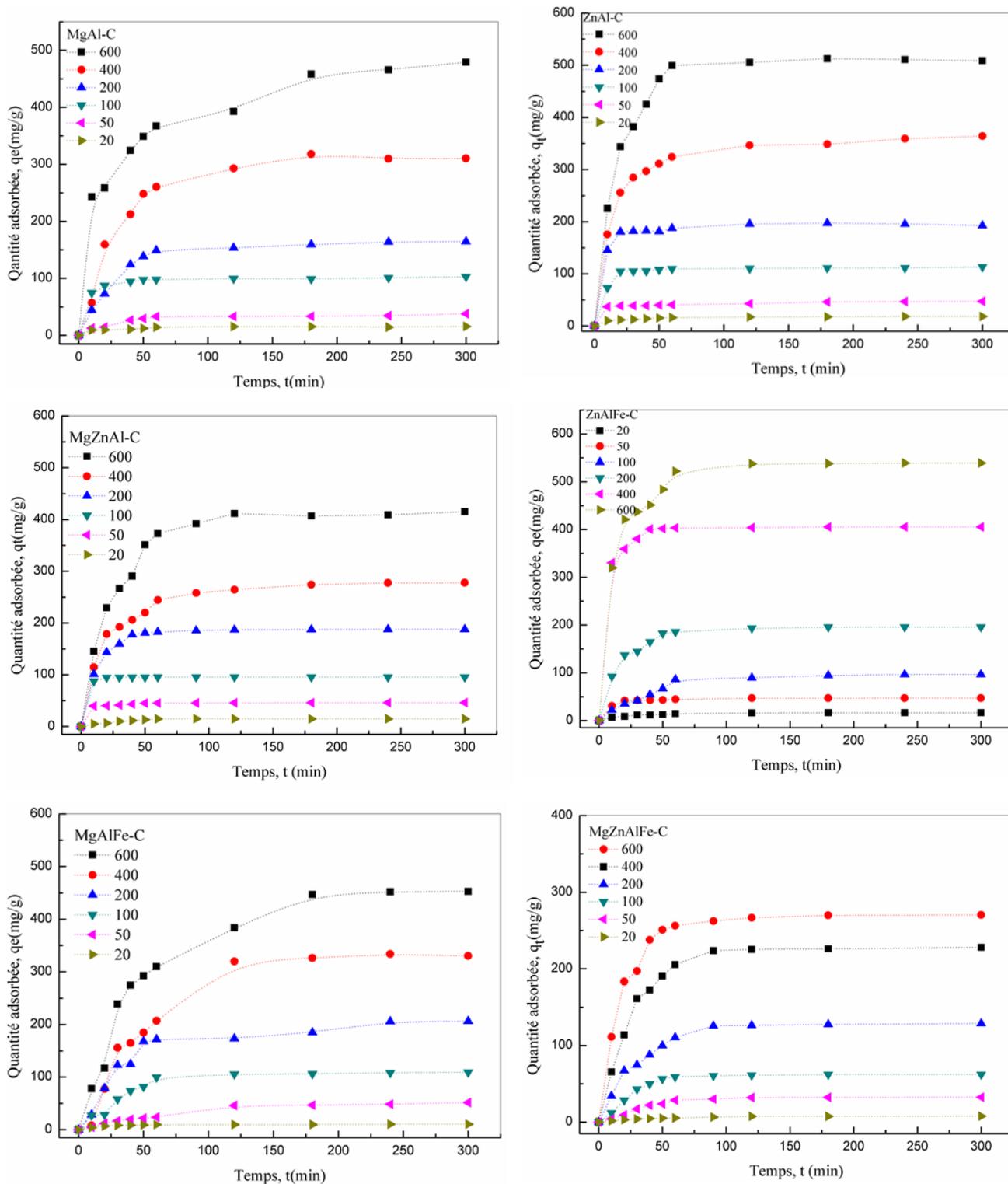


Figure IV.12. Cinétique d'adsorption de DIC en fonction du temps et de la concentration initiale sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $\text{pH}\approx 7$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

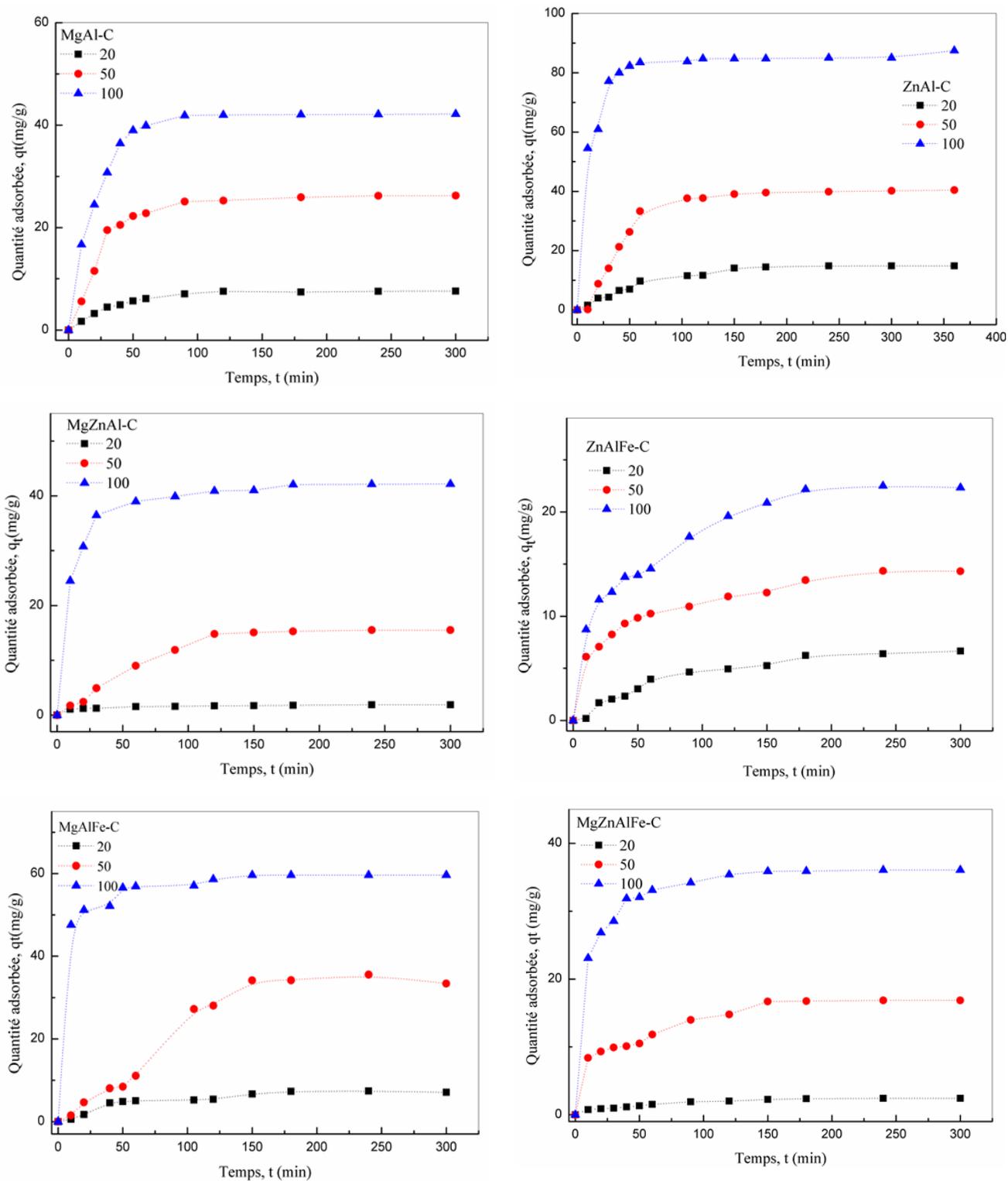


Figure IV.13. Cinétique d'adsorption de l'IBU en fonction du temps et de la concentration initiale sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $V. \text{ agitation}=250\text{rpm}$, $\text{pH}\approx 7$, $T=23\pm 2^\circ\text{C}$)

IV.3.5. Cinétique d'adsorption

Plusieurs formalismes sont donnés dans la littérature pour décrire la cinétique d'adsorption. Nous avons utilisé dans cette étude, les lois cinétiques du modèle de pseudo-premier ordre et du pseudo second ordre. Les constantes de vitesse d'adsorption du DIC/IBU sur les différents adsorbants, pour le modèle de pseudo-premier et pseudo-second ordre, sont déterminées graphiquement en portant $\ln(q_e - qt)$ en fonction du temps pour la détermination de la constante de vitesse (K_1) et t/qt en fonction du temps pour la détermination de la deuxième constante de vitesse (K_2). Dans les figures IV.14 et IV.15, nous avons représenté le fit linéaire du pseudo-second ordre. Les résultats des fits par régression linéaire sont donnés dans les tableaux IV.6 et IV.7. Seules les représentations graphiques du pseudo-second ordre sont montrées. La conformité entre les résultats expérimentaux et les modèles cinétiques a été évaluée par le facteur de corrélation empirique, R^2 . Une valeur élevée de R^2 indique que le modèle appliqué décrit convenablement la cinétique d'adsorption.

Comme il est indiqué dans les tableaux IV.6 et IV.7, nous remarquons qu'avec l'augmentation de la concentration initiale de 20 à 600 mg/L, pour le DIC, et de 20 à 100 mg/L pour l'IBU, les constantes de vitesse du modèle du pseudo premier ordre ne varient pas proportionnellement avec la concentration initiale du DIC/IBU et les valeurs de la capacité maximales ne sont pas convenables avec les résultats de la capacité d'adsorption expérimentale. Ce qui peut vouloir dire que le processus de fixation du DIC/IBU n'obéit pas à une cinétique du premier ordre.

Pour le modèle du pseudo-second ordre, nous avons remarqué que les quantités adsorbées augmentent avec l'augmentation de la concentration initiale pour les deux composés pharmaceutiques alors que les constantes de vitesse du pseudo-second ordre k_2 , diminuent avec l'augmentation des concentrations initiales. Les tableaux IV.6 et IV.7, montrent également que les coefficients de corrélation R^2 pour le modèle pseudo-premier ordre sont inférieurs à ceux du pseudo-second ordre. Selon le modèle du pseudo-seconde-ordre, nous remarquons que les valeurs de la capacité d'adsorption à l'équilibre sont en bon accord avec les valeurs expérimentales pour toutes les concentrations initiales du DIC/IBU. Ces résultats indiquent que le modèle du pseudo-second ordre est le modèle le plus approprié pour décrire la cinétique d'adsorption du DIC/IBU sur toutes les phases HDLs calcinées. Un phénomène similaire est observé dans l'adsorption du diclofenac et du carbamazépine sur les matériaux poreux à base de silice fonctionnalisée (Suriyanon et al., 2013). Le modèle du pseudo-seconde-ordre est basé sur le phénomène de fixation des molécules sur la phase solide jusqu'à saturation dont la

chimisorption étant l'étape déterminante d'adsorption. Par contre le modèle de pseudo-premier ordre est valable uniquement pour les premières minutes.

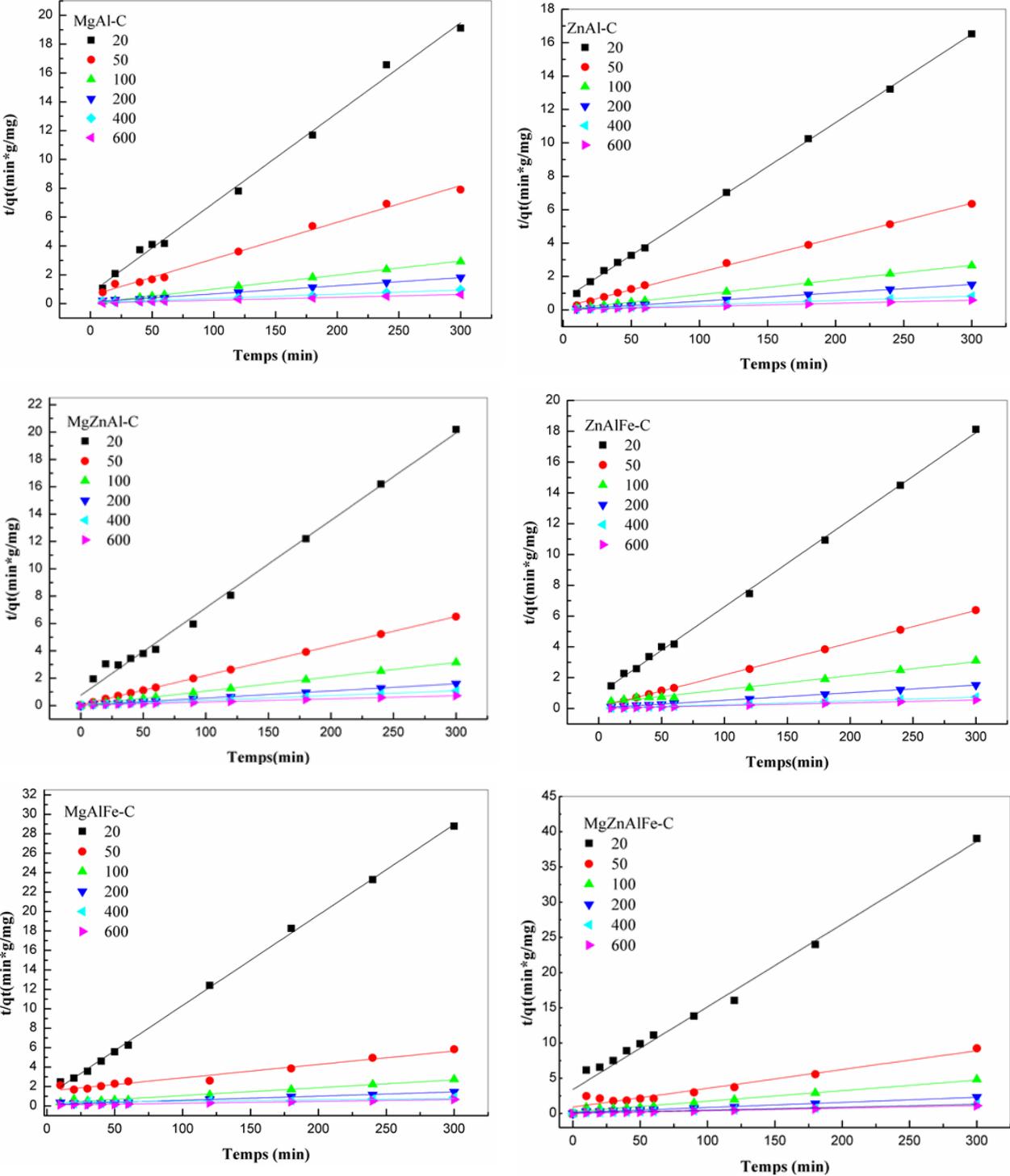


Figure IV.14. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés : pseudo-second ordre

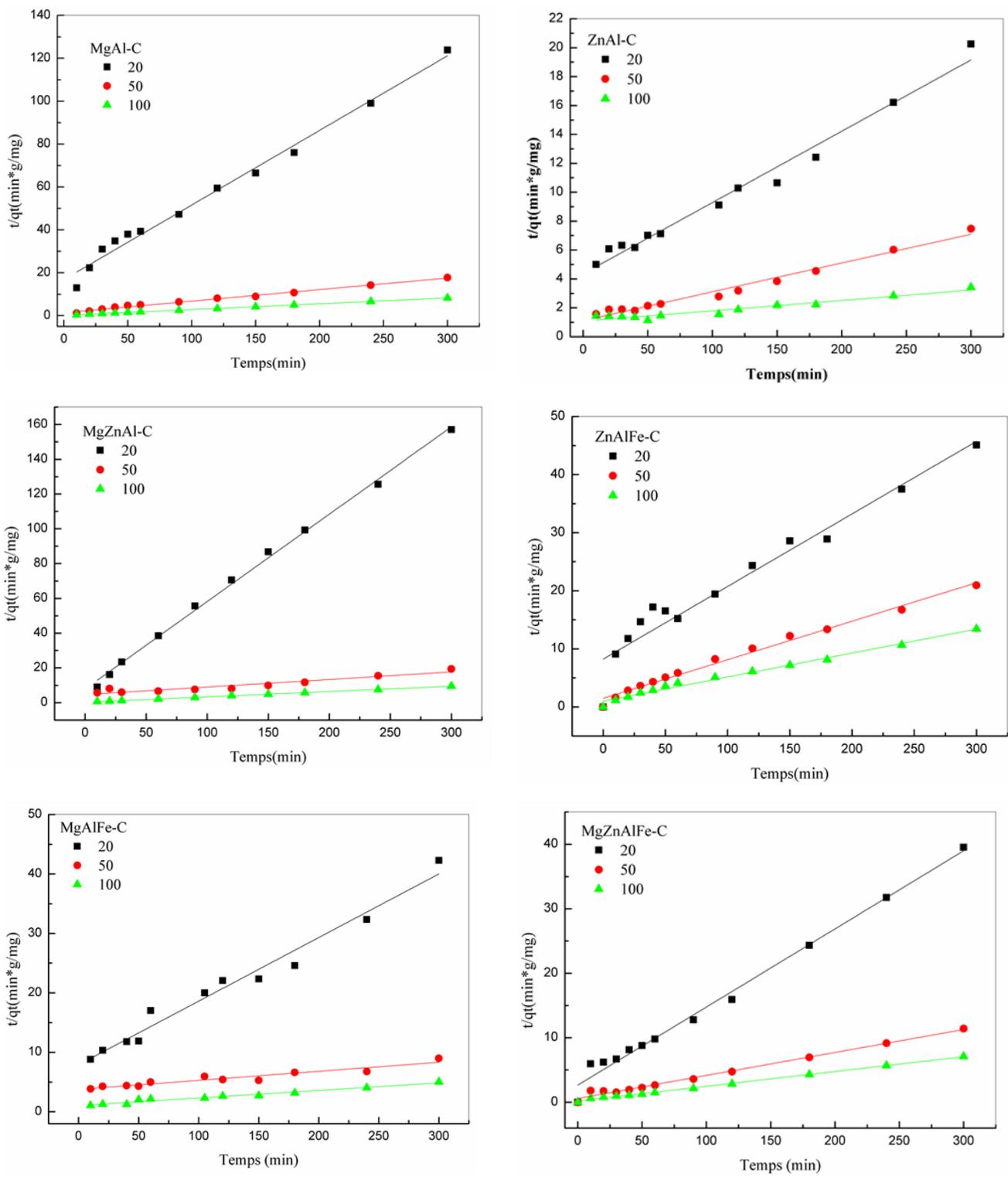


Figure IV.15. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés : pseudo-second ordre

IV.3.6. Mécanisme d'adsorption

Pour identifier le mécanisme d'adsorption des molécules du DIC/IBU sur les différents HDLs calcinés, le modèle de diffusion de transfert de masse intraparticulaire proposé par Weber et Morris (équation décrite dans le chapitre matériels et méthodes) a été utilisé. Les résultats sont regroupés dans les figures IV.16 et IV.17 ainsi que dans les tableaux IV.6 et IV.7.

Dans l'équation de Webber et Morris, la constante C (mg/g) est définie comme étant la valeur de l'ordonné à l'origine, alors que le k_i (mg/g.min^{-1/2}) est défini comme la constante de vitesse de diffusion intraparticulaire. Selon ce modèle, les graphes sont non linéaires pour toute la gamme des concentrations étudiées, indiquant que la diffusion intraparticulaire n'est pas la seule étape limitante, mais un autre processus peut également être impliqué dans le processus d'adsorption. Deux étapes distinctes sont clairement observées. La première étape, y compris la période d'adsorption de 0 à 60 min pour le DIC et l'IBU, respectivement, décrit la phase d'adsorption instantanée où le taux d'adsorption DIC/IBU est élevé en raison d'une grande surface et une faible compétition entre les molécules. La deuxième partie, de 60 à 300 min, pour le DIC/IBU, respectivement, est attribuée à la phase d'adsorption faible provoquée par les gradients de concentration, produisant les conditions d'équilibre. Les valeurs de k_i ont été déterminées à partir des pentes des droites linéaires et elles sont présentées dans les tableaux IV.6 et IV.7.

Ces résultats sont compatibles avec les études de l'adsorption du fluorure par les HDLs (Liang et al., 2007) et le traitement du 2,4,5-trichlorophénol par l'organo-HDL (Zaghouane-Boudiaf et al., 2011).

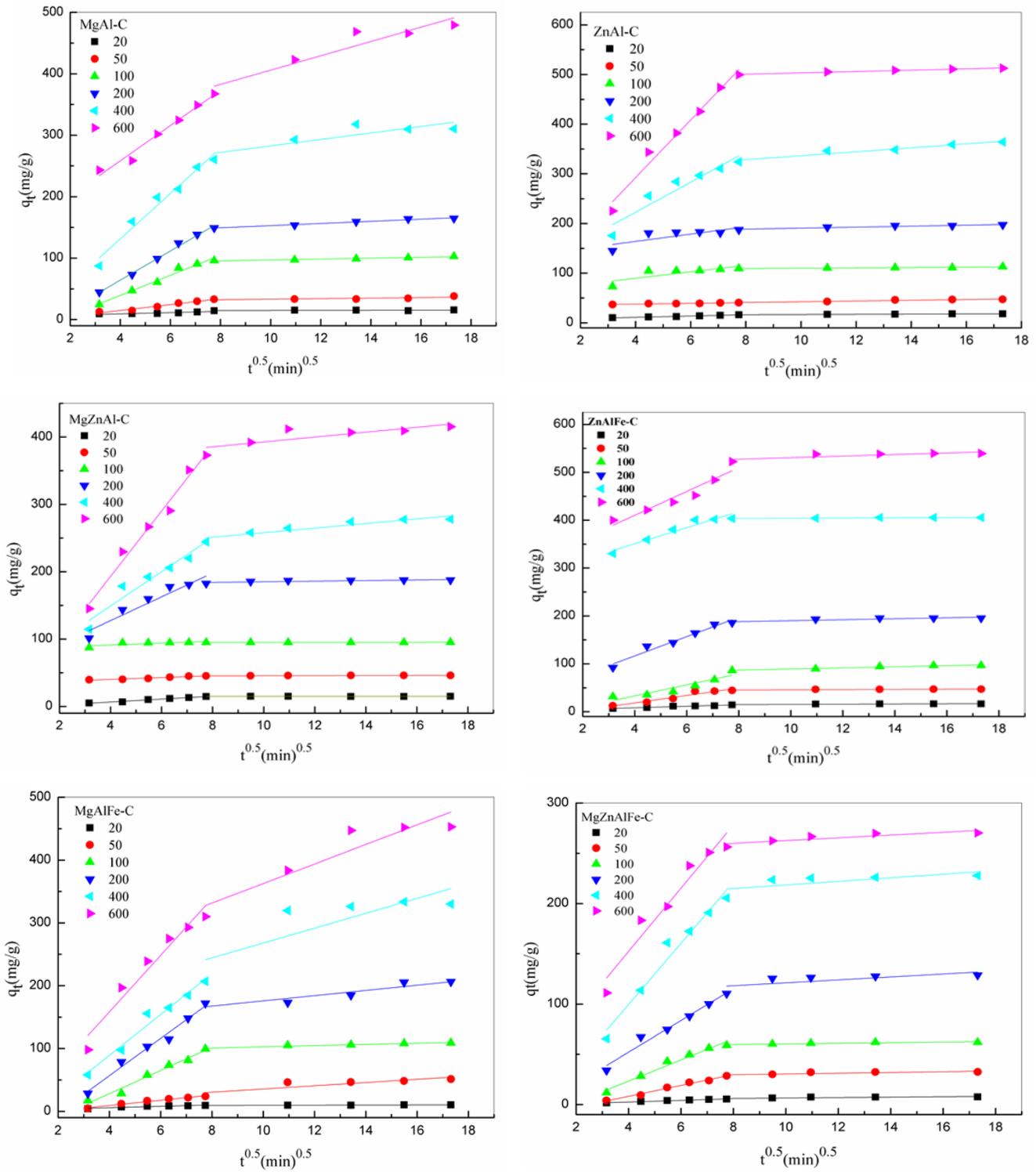


Figure IV.16. Modélisation de la cinétique d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés :
diffusion intraparticulaire

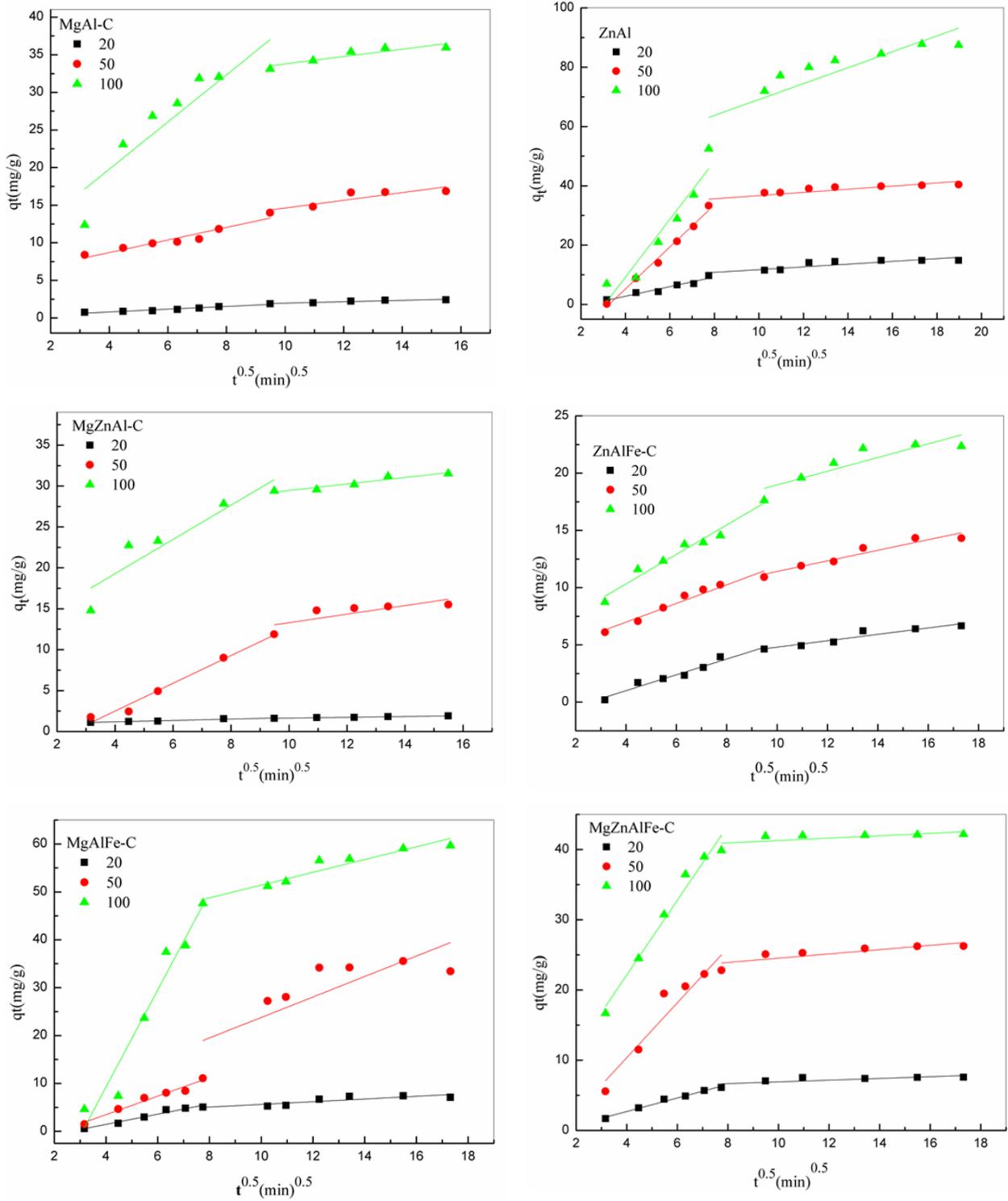


Figure IV.17. Modélisation de la cinétique d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés :
diffusion intraparticulaire

Tableau IV.6. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption du Diclofenac sur les HDLs calcinés

		Pseudo premier ordre				Pseudo deuxième ordre				Diffusion intraparticulaire					
		q_{eq}	q_e	$k_1 * 10^2$	R^2	q_e	$k_2 * 10^3$	R^2	Zone 1			Zone 2			
C_0									k_1	C	R^2	k_2	C	R^2	
MgAl-C	20	15.7	7.5	1.6	0.742	16.0	5.3	0.995	1.0	5.3	0.975	0.075	14.1	0.653	
	50	38.0	19.7	8.9	0.652	39.3	1.2	0.992	4.8	16.3	0.992	0.430	28.9	0.866	
	100	102.8	21.9	1.2	0.562	103.0	2.4	0.999	16.3	36.9	0.964	0.711	89.9	0.950	
	200	164.7	98.0	1.7	0.943	177.6	0.3	0.996	23.7	-	0.972	1.746	135.4	0.971	
	400	310.4	294.0	2.2	0.885	347.2	0.1	0.988	28.7	143.5	0.724	5.265	229.9	0.953	
	600	479.2	305.1	1.3	0.943	505.1	0.09	0.995	36.9	-	0.955	11.623	289.7	0.866	
ZnAl-C	20	18.1	27.1	4.6	0.839	18.9	4.5	0.999	0.6	1.4	0.930	0.406	2.1	0.974	
	50	47.3	55.2	3.8	0.645	48.2	2.5	0.999	0.7	34.9	0.902	0.707	35.1	0.915	
	100	113.0	18.9	1.3	0.534	113.5	2.8	0.999	1.6	98.7	0.966	0.744	107.8	0.985	
	200	192.1	40.7	1.5	0.740	199.2	1.4	0.999	2.4	108.3	0.948	1.089	179.9	0.926	
	400	364.1	156.0	1.5	0.875	374.5	0.3	0.999	24.9	136.9	0.955	1.406	296.6	0.924	
	600	539.4	210.1	2.2	0.852	531.3	0.2	0.999	50.8	168.2	0.994	3.986	499.7	0.907	
MgZnAl-C	20	14.8	6.0	2.0	0.639	15.6	42.2	0.992	1.3	-	0.976	4.2*10 ⁻³	14.8	-	
	50	46.1	7.3	1.8	0.755	46.4	11.0	0.999	1.4	34.7	0.931	0.012	44.6	0.858	
	100	95.2	86.9	0.3	0.390	95.2	5.4	0.999	2.1	47.2	-	0.088	94.9	0.764	
	200	187.5	167.1	4.9	0.818	190.8	1.3	0.999	17.7	56.6	0.889	0.452	180.6	0.635	
	400	277.9	235.7	2.0	0.900	289.8	0.3	0.997	25.4	85.4	0.928	3.405	223.9	0.861	
	600	415.4	300.6	4.5	0.777	434.7	0.2	0.996	48.5	-	0.979	3.631	356.3	0.603	
ZnAlFe-C	20	16.5	13.8	2.8	0.993	17.7	55.7	0.999	1.6	2.1	0.946	0.216	13.2	0.690	
	50	47.0	50.3	5.8	0.833	47.8	24.5	0.999	7.8	-	0.920	0.221	43.6	0.547	
	100	96.4	114.4	5.8	0.706	110.9	4.9	0.991	11.5	-	0.841	2.228	77.4	0.919	
	200	195.6	284.9	6.9	0.861	203.2	3.4	0.999	20.1	35.8	0.951	1.005	180.1	0.702	
	400	405.5	373.4	5.2	0.884	408.2	2.7	0.999	16.8	283.5	0.916	1.631	401.8	0.803	
	600	506.3	484.1	3.5	0.908	525.5	1.5	0.999	24.9	310.5	0.894	1.169	514.2	0.582	

MgAlFe-C	20	10.4	14.1	3.8	0.637	10.7	8.7	0.999	1.1	1.3	0.861	0.092	8.7	0.839
	50	51.5	34.9	4.4	0.572	72.8	0.123	0.956	4.1	-	0.972	0.955	9.9	0.681
	100	108.9	89.4	2.3	0.894	124.1	0.241	0.980	18.43	-	0.970	2.572	93.2	0.898
	200	206.3	122.8	4.2	0.676	234.2	0.112	0.976	29.7	-	0.979	4.155	134.4	0.823
	400	330.0	237.3	2.1	0.962	450.4	0.022	0.926	32.5	-	0.964	11.832	149.7	0.574
	600	442.8	355.9	4.2	0.612	423.6	0.041	0.985	45.0	-	0.940	15.563	206.9	0.873
MgZnAlFe-C	20	7.7	12.3	2.3	0.933	8.5	9.1	0.981	0.8	4.4	0.977	0.212	4.4	0.567
	50	32.4	52.5	3.5	0.977	37.6	7.9	0.955	5.4	26.6	0.984	0.378	26.6	0.581
	100	62.1	108.9	5.1	0.938	66.8	4.7	0.978	10.5	57.2	0.967	0.311	57.2	0.725
	200	128.8	110.9	2.3	0.927	138.1	4.2	0.990	15.8	106.5	0.971	1.462	106.5	0.368
	400	227.9	485.4	5.6	0.877	241.5	4.1	0.992	30.4	200.7	0.962	1.374	200.7	0.366
	600	270.3	584.4	5.5	0.914	279.3	3.0	0.997	31.5	248.9	0.931	1.785	248.9	0.707

C_0 (mg/L), q_{exp} et q_e (mg/g), k_1 (min^{-1}), k_2 (g/mg.min), k_{i1} et k_{i2} (mg/g.min^{-1/2})

Tableau IV.7. Constantes des différents modèles de la cinétique d'adsorption de l'Ibuprofène sur les HDLs calcinés

C ₀	Pseudo premier ordre			Pseudo deuxième ordre			Diffusion intraparticulaire							
	q _{exp}	q _e	k ₁ *10 ²	R ²	q _e	k ₂ *10 ³	R ²	Zone 1		Zone 2		R ²		
								k _{i1}	C	k _{i2}	C			
ZnAlC	20	14.8	27.1	2.7	0.945	20.3	0.6	0.997	1.6	-	0.926	0.464	7.1	0.748
	50	40.2	35.0	1.8	0.942	50.2	0.1	0.923	7.1	-	0.988	0.536	31.4	0.706
	100	87.8	97.1	1.5	0.987	139.6	0.05	0.980	9.7	-	0.897	2.680	43.3	0.725

MgAlFe-C	20	7.6	5.9	2.4	0.869	8.2	5.3	0.988	1.0	-	0.981	0.122	5.7	0.529
	50	26.3	19.4	2.6	0.967	28.1	2.7	0.988	3.9	-	0.895	0.171	21.5	0.672
	100	42.2	37.4	4.2	0.852	43.7	2.1	0.997	5.3	0.8	0.968	0.304	39.6	0.365
MgZnAl-C	20	1.9	3.8	3.9	0.580	1.9	7.7	0.935	0.1	0.8	0.961	0.048	1.156	0.981
	50	15.5	68.7	4.9	0.722	22.4	3.6	0.960	1.7	-	0.978	0.396	8.075	0.525
	100	31.5	70.7	4.7	0.658	32.4	0.5	0.997	2.1	10.9	0.827	0.522	25.471	0.898
ZnAlFe-C	20	6.6	7.1	1.4	0.962	8.0	3.0	0.935	-	0.7	0.960	0.279	2.0	0.889
	50	14.3	14.0	1.9	0.819	15.1	1.9	0.988	0.8	3.7	0.950	0.462	6.8	0.905
	100	22.3	21.1	0.1	0.839	24.2	1.6	0.986	1.9	5.2	0.962	0.595	13.0	0.743
MgAl-C	20	9.6	5.8	1.3	0.701	9.3	1.4	0.970	1.1	-	0.955	0.279	2.8	0.710
	50	17.3	12.9	2.8	0.742	66.0	0.1	0.898	1.9	-	0.961	2.136	2.4	0.582
	100	28.3	22.2	3.9	0.683	78.7	0.06	0.963	10.1	-	0.933	1.332	38.1	0.908
MgZnAlFe-C	20	2.4	1.5	1.9	0.957	2.8	9.2	0.952	0.2	0.1	0.942	0.093	1.044	0.886
	50	16.7	17.7	2.5	0.894	18.2	2.5	0.979	0.8	5.3	0.907	0.489	9.494	0.708
	100	35.9	28.2	3.1	0.905	42.1	1.3	0.905	3.1	7.2	0.790	0.513	28.891	0.791

C_0 (mg/L), q_{exp} et q_e (mg/g), k_1 (min^{-1}), k_2 (g/mg.min), k_1 et k_2 (mg/g.min^{-1/2})

IV.3.7. Isothermes d'adsorption

Pour un système solide-liquide, l'équilibre est l'un des aspects physico-chimiques importants dans la description du comportement d'adsorption. Deux modèles bien connus sont choisis pour modéliser les résultats expérimentaux : le modèle de Langmuir et le modèle de Freundlich. Les paramètres obtenus à partir de ces différents modèles fournissent des informations importantes sur les mécanismes d'adsorption, les propriétés de surface et l'affinité des adsorbants. Les isothermes sont montrées dans les figures IV.18 et IV.19.

Concernant le DIC, l'allure des isothermes d'adsorption pour les différents matériaux illustrées sur la figure IV.18, indique que cette molécule a une affinité élevée vis-à-vis les différents phases HDLs, pour les faibles et les fortes concentrations, et la quantité adsorbée augmente avec l'augmentation de la concentration. La structure des HDLs consiste par des feuillettes hydroxydes à charge positive. Lorsque le DIC est retiré des solutions aqueuses par les HDLs, l'adsorption se produit, principalement par les attractions coulombiennes entre l'adsorbant anionique (DIC) et les surfaces externes chargés positivement et par reconstruction via l'effet mémoire. Selon la classification proposée par Giles ([Giles et al., 1960](#)), ces isothermes d'adsorption sont de type L indiquant une grande affinité entre l'adsorbant et l'adsorbant et correspondant à la formation d'une monocouche du composé pharmaceutique. Elles sont observées aussi bien en physisorption qu'en chimisorption quand l'adsorbant possède une grande affinité pour les molécules adsorbées.

Concernant l'IBU, il est observé que pour les phases ZnAl-C, MgAl-C et MgAlFe-C (figure IV.19.a), la quantité d'adsorption augmente avec l'augmentation de la concentration initiale de l'IBU. Ceci peut être expliqué par le fait qu'en présence d'une concentration élevée en IBU, les forces de diffusion du soluté vers l'adsorbant sont plus élevées, ce qui favorise la diffusion intraparticulaire. L'allure des courbes des isothermes ressemble à celle de type L selon la classification de Giles pour l'adsorption liquide-gaz.

La figure IV.19.b, montre que l'IBU est faiblement adsorbé par le MgZnAl-C, le ZnAlFe-C et le MgZnAlFe-C. Dans ce cas l'adsorption suit une isotherme de type S qui met en évidence une formation de multicouches dès les faibles concentrations. Ce type de comportement traduit l'existence d'interactions intermoléculaires fortes en comparant avec l'interaction entre les molécules de l'IBU et les surfaces des HDLs. L'affinité adsorbant-adsorbant est très faible.

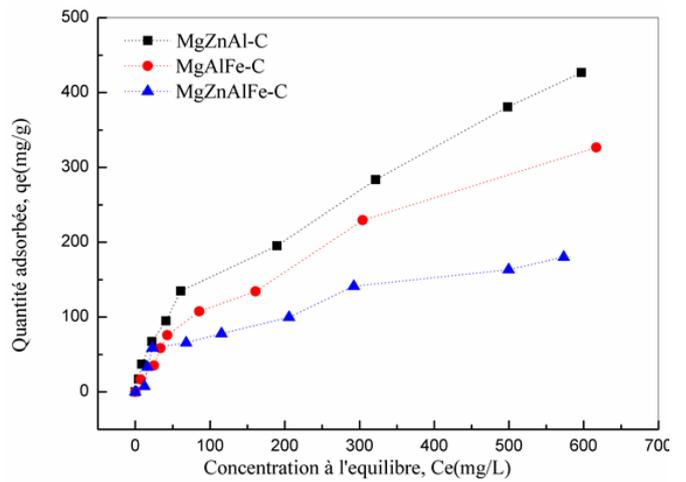
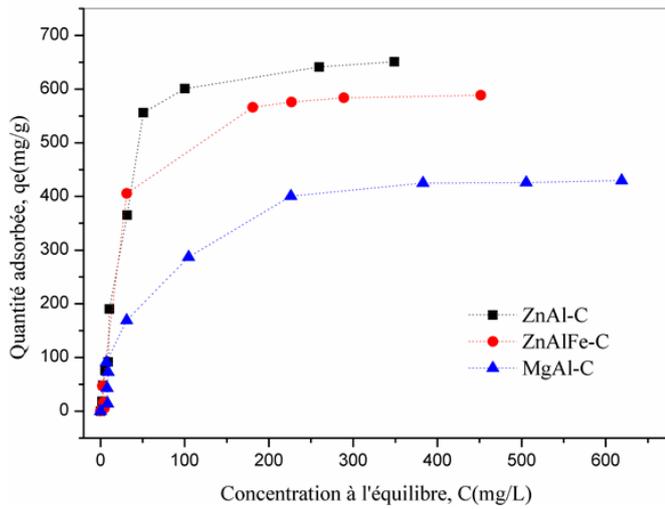


Figure IV.18. Isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $5 \leq C_0 \leq 1000\text{mg/L}$, $\text{pH} \approx 7$, $V.$ agitation= 250rpm , $T=23 \pm 2^\circ\text{C}$)

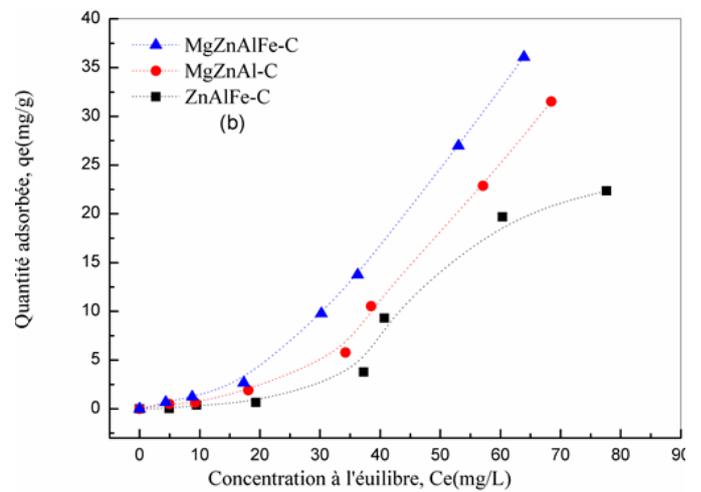
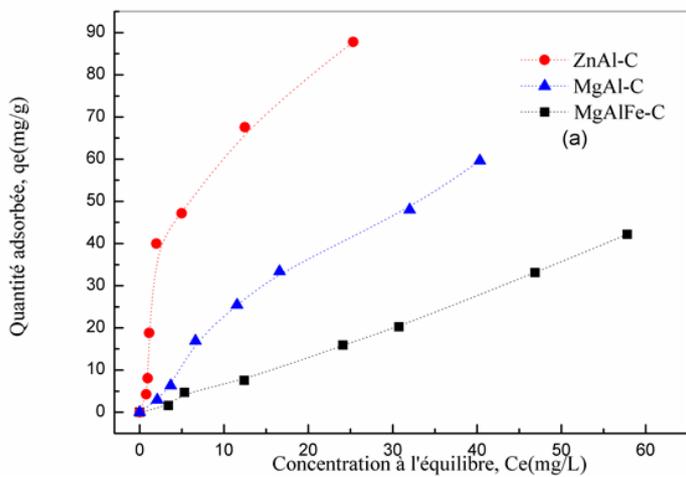


Figure IV.19. Isothermes d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés ($m=20\text{mg}$, $V=20\text{mL}$, $5 \leq C_0 \leq 1000\text{mg/L}$, $\text{pH} \approx 7$, $V.$ agitation= 250rpm , $T=23 \pm 2^\circ\text{C}$)

IV.3.8. Modélisation des isothermes d'adsorption

Une modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption est effectuée en utilisant les modèles mentionnés dans le chapitre matériels et méthodes. Les résultats de la modélisation sont montrés sur les figures IV.20 et IV.21. Les paramètres d'adsorption sont regroupés dans les tableaux IV.8 et IV.9.

La figure IV.20 montre les résultats de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC sur les différents supports argileux préparés. L'équation de Langmuir donne un ajustement plus satisfaisant aux isothermes d'adsorption de DIC sur les échantillons HDLs calcinés avec un coefficient de corrélation R^2 proche de 1, indiquant la nature homogène des surfaces des matériaux et la formation d'une monocouche de molécules de DIC à la surface des adsorbants. Le tableau IV.8 montre également que la capacité d'adsorption pour l'échantillon de ZnAl-C est plus élevée que celui des MgAl-C, MgZnAl-C, ZnAlFe-C, MgAlFe-C et MgZnAlFe-C pour les mêmes concentrations d'équilibre. La différence est due à la surface spécifique obtenue après calcination et simultanément à la libération des anions intercalés (principalement les carbonates CO_3^{2-}) de l'espace interfoliaire qui produit des sites actifs pour l'adsorption du DIC lors de la reconstruction des HDLs (Cheng et al., 2004).

Le tableau IV.9 montre les résultats de modélisation non linéaire d'adsorption de l'IBU sur des différents matériaux calcinés. D'après les résultats obtenus sur la figure IV.21.a, nous remarquons que le modèle de Langmuir est le plus fiable pour l'adsorption de l'IBU sur le ZnAl-C ; le MgAl-C et le MgAlFe-C avec des valeurs de R^2 proche de 1, indiquant une haute affinité entre les molécules médicamenteuses et les matériaux argileux, traduisant l'existence d'interaction intermoléculaire faibles comparées à l'interaction entre l'adsorbat et l'adsorbant. Selon ce modèle, l'adsorption s'effectue sur les sites homogènes avec des énergies de fixation équivalentes et prévoit la formation d'une monocouche d'adsorption.

Concernant le ZnAlFe-C, le MgZnAl-C et le MgZnAlFe-C (figure IV.21.b), les isothermes obéissent au modèle de Chapman. Nous avons remarqué que la quantité de l'ibuprofène augmente avec l'augmentation de la concentration mais avec des faibles quantités et il n'y a pas de palier de saturation dans la gamme de concentration étudiée. Ce qui signifie que les matériaux étudiés peuvent adsorbés des quantités plus importantes. Donc, il faut augmenter les concentrations pour déterminer le seuil de saturation.

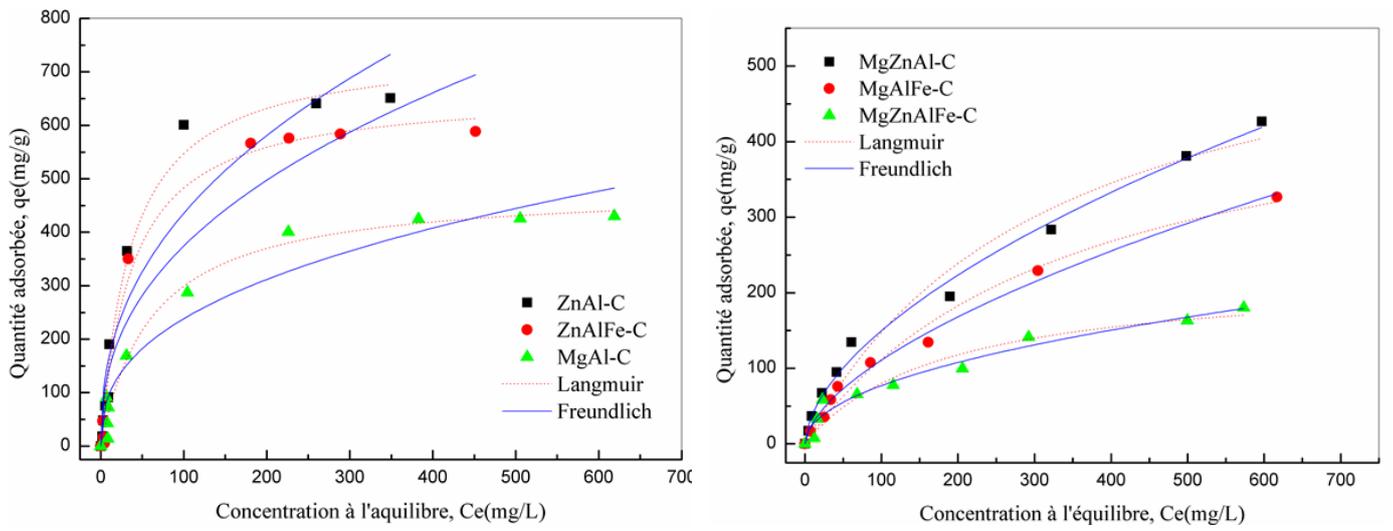


Figure IV.20. Modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés

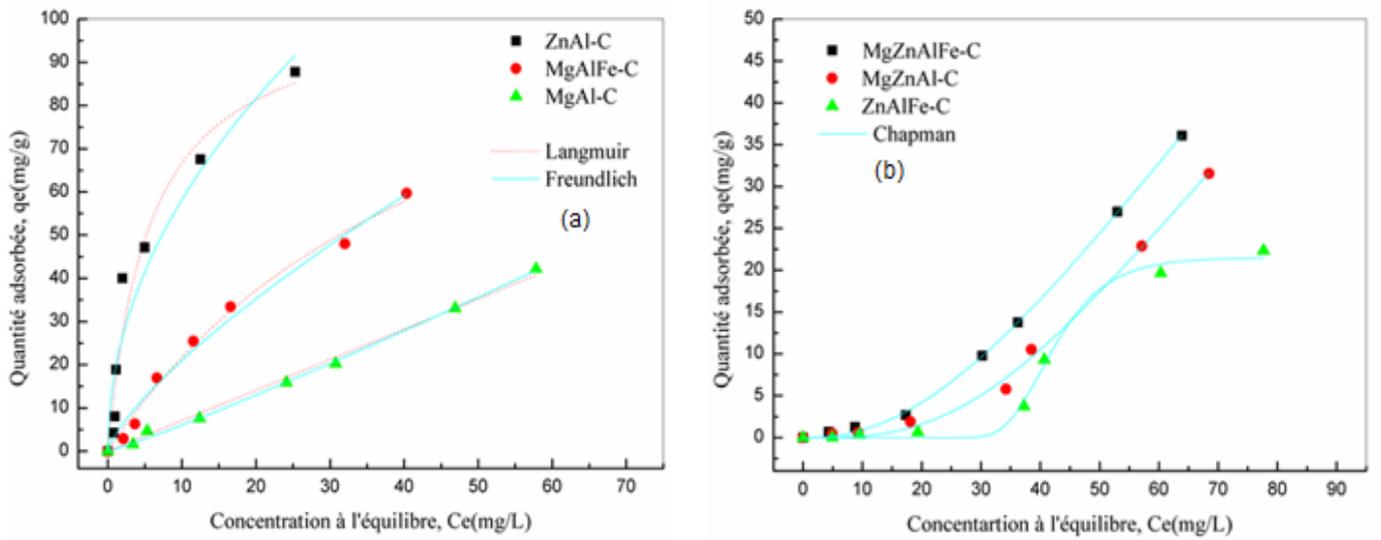


Figure IV.21. Modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption d'IBU sur les HDLs calcinés

Tableau IV.8. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés

Matériaux	Langmuir			Freundlich		
	q_m (mg/g)	K_L (L/mg).10 ²	R^2	1/n	K_F (mg/g)(1.mg ⁻¹) ^{1/n}	R^2
ZnAl-C	747	2.7	0.984	0.416	64.0	0.899
MgAl-C	621	3.2	0.999	0.575	10.6	0.993
MgZnAl-C	501	2.8	0.992	0.602	6.8	0.991
ZnAlFe-C	663	2.6	0.985	0.410	56.6	0.911
MgAlFe-C	484	1.6	0.983	0.387	40.1	0.931
MgZnAlFe-C	224	5.55	0.977	0.484	8.3	0.964

Tableau IV.9. Constantes de la modélisation non linéaire des isothermes d'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés

Matériaux	Langmuir			Freundlich		
	q_m (mg/g)	K_L (L/mg)	R^2	1/n	K_F (mg/g)(1.mg ⁻¹) ^{1/n}	R^2
ZnAl-C	173	0.178	0.950	0.487	18.923	0.917
MgAlFe-C	129	0.033	0.990	0.747	3.753	0.984
MgAl-C	77	0.020	0.997	0.910	0.476	0.994

Matériaux	Chapman		
	q_m (mg/g)	K	R^2
ZnAlFe-C	21	0.165	0.992
MgZnAl-C	88	0.020	0.994
MgZnAlFe-C	128	0.014	0.999

Le tableau IV.10 ci-dessous, fournit une comparaison des capacités d'adsorption maximale des deux molécules médicamenteuses DIC/IBU sur les HDLs calcinés étudiés avec différents adsorbants rapportés dans la littérature. Il met en évidence que le ZnAl-C représente les meilleures quantités adsorbées pour le diclofenac et l'ibuprofène.

Tableau IV.10. Comparaison de la capacité d'adsorption de DIC/IBU avec différents adsorbants

Adsorbants	q _{max} (mg/g)	C (mg/L)	Références
<u>DIC</u>			
Iron - pillared clay	100	50-1000	Suriyanon et al., 2013
Charbon actif à partir des noyaux d'olive	11	5-60	Torrellas et al., 2015
organo-K10 montmorillonite	55	5-500	Boukhalfa et al., 2017
Zeolite modified with cetylpyridinium chloride	160	50-500	Krajišnik et al., 2013
Charbon actif commercial	76	1-140	Hasan et al., 2016
Diatomite modifiée	390	1-400	Janicijevic, 2015
ZnAl-C	747	5-1000	Cette étude
MgAl-C	621	5-1000	Cette étude
MgZnAl-C	501	5-1000	Cette étude
ZnAlFe-C	663	5-1000	Cette étude
MgAlFe-C	484	5-1000	Cette étude
MgZnAlFe-C	224	5-1000	Cette étude
<u>IBU</u>			
ZIF-8	5	5-20	Bhadra et al., 2017
PCDM-1000	320	5-500	Bhadra et al., 2017
AC	83	5-200	Bhadra et al., 2017
AC-F400	208.5	1-500	Torrellas et al., 2016
AC-PS	141.2	1-500	Torrellas et al., 2016
AC-RH	20	1-100	Torrellas et al., 2016
ZnAl-C	173	5-1000	Cette étude
MgAlFe-C	129	5-1000	Cette étude
MgZnAlFe-C	128	5-1000	Cette étude
ZnAlFe-C	21	5-1000	Cette étude
MgAl-C	77	5-1000	Cette étude
MgZnAl-C	88	5-1000	Cette étude

IV.3.9. Effet de la température et détermination des paramètres thermodynamiques

L'adsorption du soluté est un phénomène qui présente de point de vue thermodynamique un caractère exothermique ou endothermique suivant les couples adsorbat-adsorbant considérés. Pour cela, nous pouvons dire que la température est un paramètre très important pour le processus d'adsorption. L'effet de la température sur la fixation du DIC/IBU par les différents matériaux synthétisés est étudié à des températures comprises entre 10 et 40°C dont la concentration des solutions de DIC/IBU est de 50mg/L. Les résultats obtenus sont donnés dans les figures IV.22 et IV.23.

Concernant le DIC et d'après la figure IV.22, nous constatons que le ZnAl-C et le MgZnAl-C présentent une faible variation avec la température.

Alors que pour le ZnAlFe-C, nous remarquons une diminution dans la capacité d'adsorption. La diminution de la température entraîne une diminution de la stabilité des liaisons entre les sites actifs du matériau et la molécule médicamenteuse. Donc, dans ce cas l'adsorption est un phénomène exothermique.

Pour le MgAl-C, MgAlFe-C et MgZnAlFe-C, l'effet de la température montre une augmentation de la capacité d'adsorption avec l'augmentation de la température. Cette augmentation entraîne une augmentation dans la quantité de DIC adsorbée sur les différents HDLs calcinés pour une même concentration. Donc, plus la température est élevée, plus la fixation est meilleure. Ceci, nous laisse penser que l'adsorption du DIC sur les HDLs synthétisés suit un phénomène endothermique. L'élévation de la température fait augmenter la mobilité des ions de DIC en leur facilitant la pénétration dans la structure interne des HDLs et par conséquent, elle fait augmenter leur diffusion dans les pores des matériaux par le phénomène de l'effet mémoire.

Concernant l'IBU, les matériaux ZnAl-C, MgAl-C et le MgAlFe-C présentent des phénomènes athermiques. Le ZnAlFe-C et MgZnAl-C présentent un phénomène exothermique. Pour MgZnAlFe-C, l'adsorption est un phénomène endothermique.

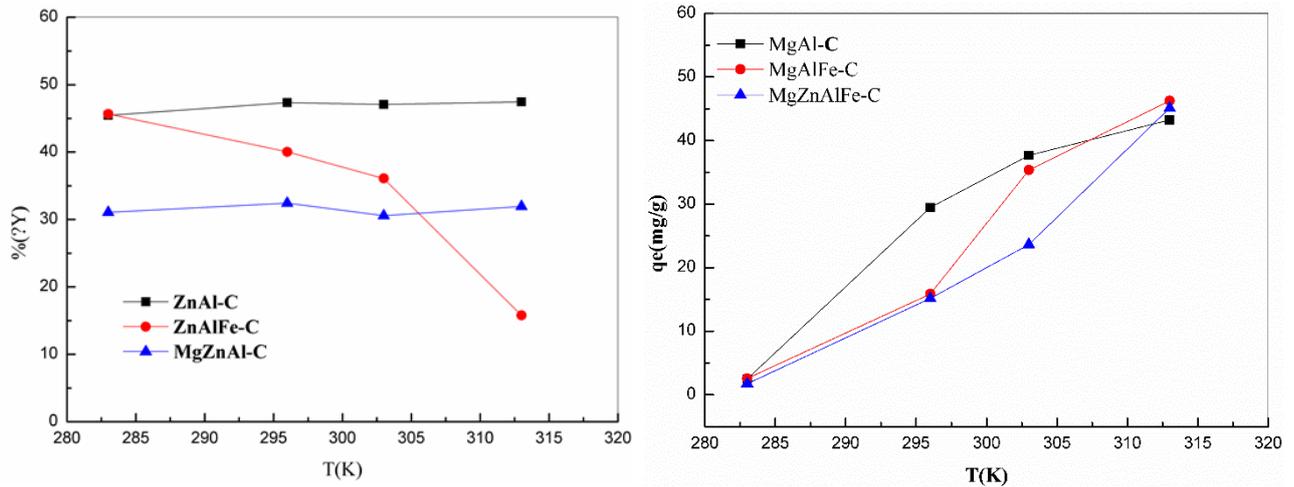


Figure IV.22. Effet de la température sur l'adsorption du DIC sur les HDLs calcinés

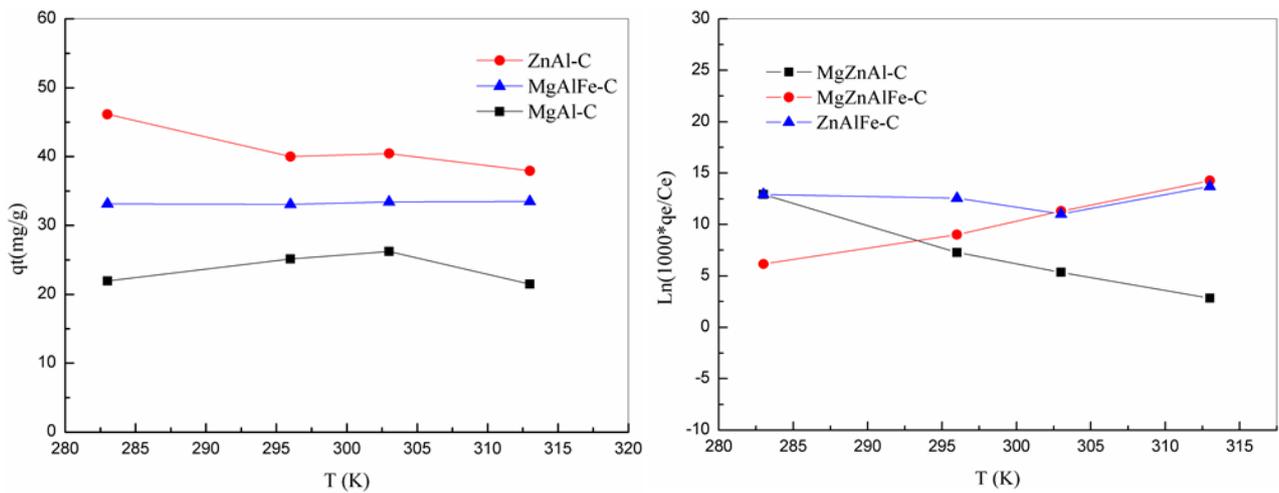


Figure IV.23. Effet de la température sur l'adsorption de l'IBU sur les HDLs calcinés

IV.3.9.1. Paramètres thermodynamiques

Afin de déterminer la nature du processus d'adsorption ainsi que les différents paramètres thermodynamiques, nous avons représenté graphiquement $\ln K_c$ en fonction de $(1/T)$. Les différents résultats sont présentés dans la figure IV.24.

Les valeurs des différents paramètres sont regroupés dans le tableau IV.11, tous les matériaux présentent des valeurs négatives de ΔG° à différentes températures indiquent la faisabilité du procédé et la spontanéité de l'adsorption.

Pour le DIC et l'IBU, tous les matériaux présentent une valeur négative de l'énergie libre de Gibbs et indiquent la spontanéité et la faisabilité du processus d'adsorption. Concernant le DIC, le MgAl-C, le MgAlFe-C et le MgZnAlFe-C, présentent des valeurs positives de ΔH° , traduisant un processus d'adsorption endothermique. Pour ces matériaux aussi, les valeurs de

ΔS° sont positives indiquant une augmentation de l'adsorption, ceci peut être expliqué par la redistribution entre l'adsorbat et l'adsorbant. Les molécules du DIC sont dans un état ordonné. L'adsorption ici est spontanée. La même chose a été remarquée pour le MgZnAlFe-C dans l'adsorption de l'IBU, la valeur de ΔH° est positive.

Pour le DIC et l'IBU, le ZnAlFe-C a une valeur de ΔH° négative, traduisant que l'adsorption de DIC est exothermique. La valeur négative indique une diminution du désordre à l'interface solide/soluté pendant le processus d'adsorption. Aussi pour le MgZnAl-C, la valeur de ΔH° est négative, pour l'adsorption De l'IBU.

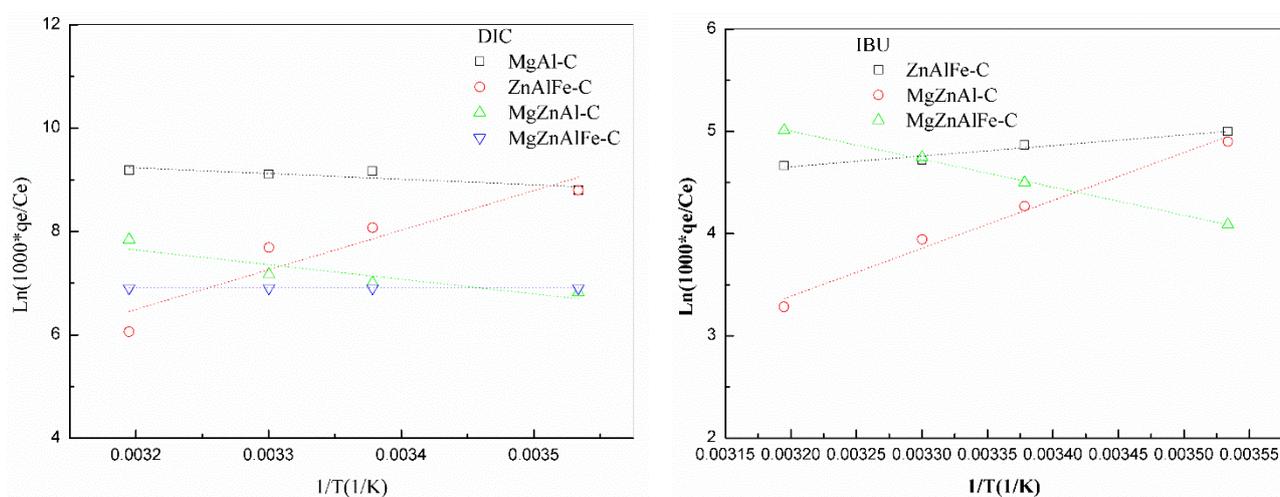


Figure IV.24. Représentation graphique de l'équation de Van't Hoff

Tableau IV.11. Paramètres thermodynamiques de l'adsorption du DIC/IBU sur les HDLs calcinés

	T(K)	ΔG° (kJ.mol ⁻¹)	ΔH° (kJ.mol ⁻¹)	ΔS° (J.mol ⁻¹ K ⁻¹)
<u>DIC</u>				
MgAl-C	283	-8.6	122.6	463.5
	296	-14.6		
	303	-17.8		
	313	-22.3		
MgAlFe-C	283	-10.5	93.8	368.6
	296	-15.3		
	303	-17.9		
	313	-21.6		
MgZnAlFe-C	283	-16.2	23.0	130.8
	296	-18.0		
	303	-19.0		
	313	-20.4		
ZnAlFe-C	283	-20.5	-41.5	-32.3
	296	-19.9		
	303	-19.7		
	313	-19.2		
<u>IBU</u>				
MgZnAl-C	283	-13.9	-20.7	-122.5
	296	-15.5		
	303	-16.5		
	313	-17.0		
ZnAlFe-C	283	-66.3	-38.9	-96.5
	296	-67.5		
	303	-68.2		
	313	-69.2		
MgZnAlFe-C	283	-9.6	22.8	114.7
	296	-11.1		
	303	-11.9		
	313	-13.1		

IV.3.10. Adsorption compétitive du DIC/IBU sur le meilleur adsorbant : le ZnAl-C

Les études de l'adsorption compétitive ont été effectuées sur le ZnAl-C qui présente les meilleures quantités adsorbées vis-à-vis des produits pharmaceutiques. Les figures IV.25 et IV.26 représentent l'évolution de la capacité d'adsorption de DIC/IBU en système simple ainsi qu'en système binaire. Les résultats de la modélisation figurent dans les tableaux IV.12.

D'après ces résultats, nous avons remarqué qu'il y a une diminution de la rétention du DIC et de l'IBU dans le mélange binaire en comparant l'adsorption de chaque molécule seule. Ceci nous montre qu'il existe une compétition entre les deux molécules médicamenteuses vis-à-vis de la surface du ZnAl-C.

La compétition entre les deux produits pharmaceutique semble favorable pour le DIC qui présente une affinité supérieure à celui de l'IBU. Donc, la présence de l'IBU dans la solution diminue la capacité d'adsorption de DIC de 747 mg/g à 507 mg/g. Ce constat permet d'appuyer davantage les données de la littérature qui stipulent que deux composés organiques en mélange binaires pourraient rentrer en compétition lorsque les deux composants présentent des propriétés physico-chimiques très proches et peuvent accéder de manière équivalente aux mêmes sites (Pan et al., 2001).

Dans le cas de l'IBU, après l'ajout d'une solution de concentration 100mg/L de DIC, nous avons remarqué une diminution de la quantité adsorbé de 173 mg/g à 144 mg/g. Cette diminution signifie que les deux molécules médicamenteuses entre en compétition pour les mêmes sites du ZnAl-C.

En littérature, la compétition entre les molécules vers les mêmes sites d'adsorption, a été expliquée par les propriétés différentes des molécules adsorbantes. Pour le DIC ($\log K_{ow}=1.56$, solubilité=5000mg/L) et pour l'IBU ($\log K_{ow}= 3.97$, solubilité= 21mg/L). Comme la solubilité de l'IBU est plus faible que celle du diclofenac, donc l'ibuprofène a plus d'effet sur l'adsorption du diclofenac que le diclofenac sur l'ibuprofène.

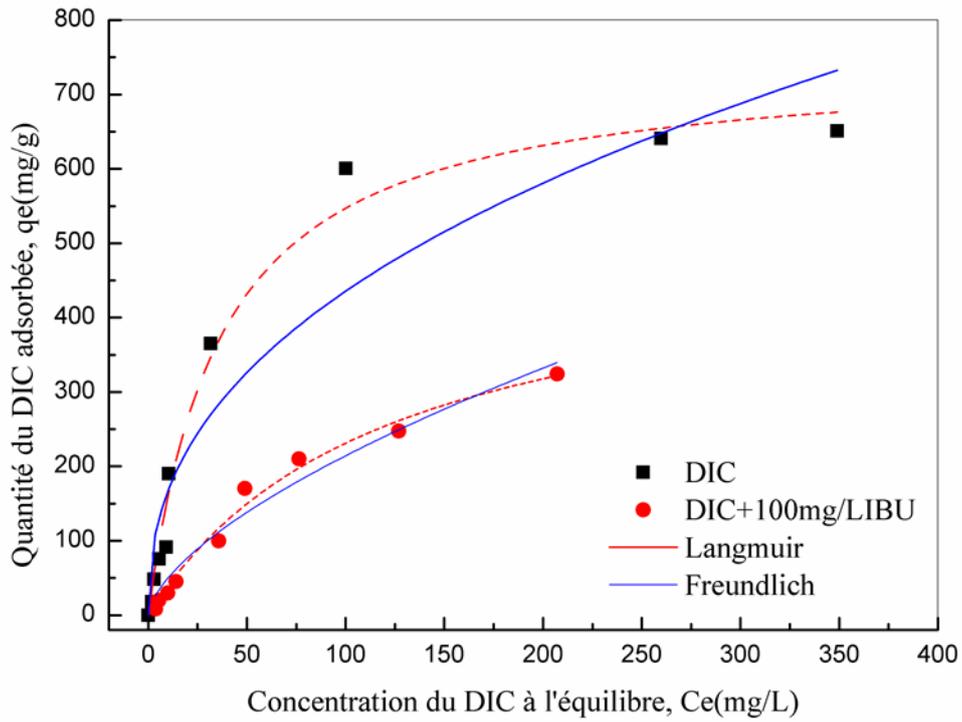


Figure IV.25. Isothermes d'adsorption du DIC en système simple et binaire en présence de 100mg/L de l'IBU sur le ZnAl-C

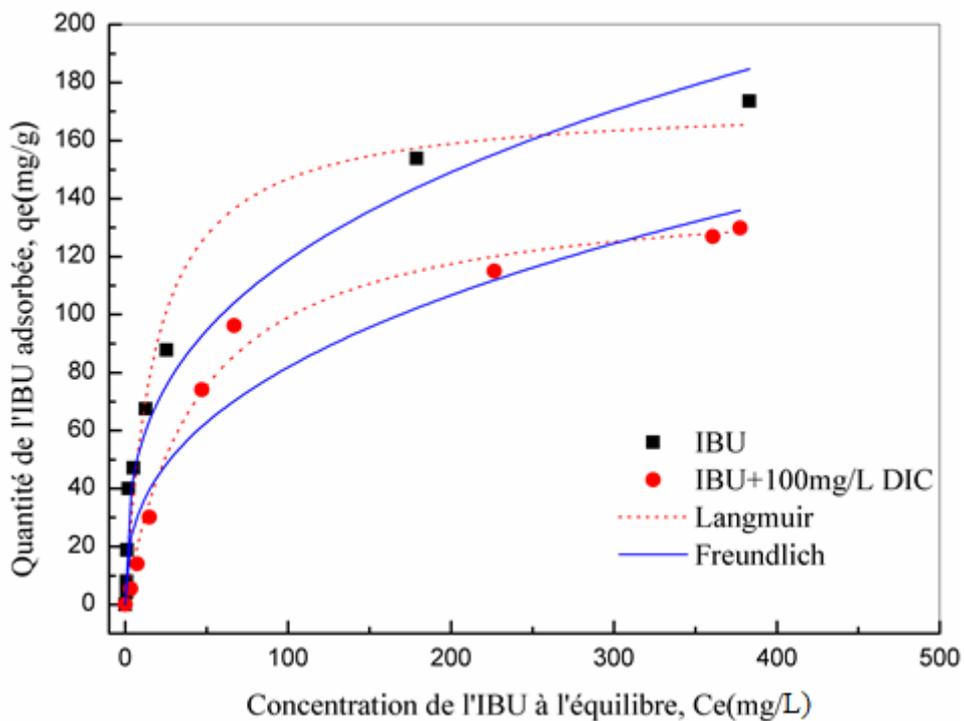


Figure IV.26. Isothermes d'adsorption de l'IBU en système simple et binaire en présence de 100mg/L de DIC sur le ZnAl-C

Tableau IV.12. Paramètres issus de la modélisation par l'équation de Langmuir et Freundlich des isothermes d'adsorption du DIC/IBU par le ZnAl-C en système simple et binaire

Modèle	Paramètres	DIC	DIC+100mg/L IBU	IBU	IBU+100mg/L DIC
Langmuir	$q_m(\text{mg/g})$	747	507	173	144
	$K_L(\text{L/mg})$	$2.7 \cdot 10^{-2}$	$8.3 \cdot 10^{-3}$	0.055	0.022
	R^2	0.984	0.984	0.968	0.961
Freundlich	$K_F(\text{mg/g})(1.\text{mg}^{-1})^{1/n}$	64.0	11.6	26.1	14.1
	$1/n$	0.416	0.633	0.323	0.382
	R^2	0.899	0.960	0.971	0.923

IV.3.11. Régénération de l'adsorbant ZnAl-C

Dans cette étude, nous avons effectué plusieurs cycles d'adsorption/désorption de DIC et de l'IBU sur le ZnAl-C qui est choisi comme étant le meilleur adsorbant.

D'après les résultats de la figure IV.27, la diminution de la capacité d'adsorption de 99% à 70% pour le DIC et de 97% à 61% pour l'IBU au cours du premier cycle de régénération, est due à la diminution des sites d'adsorption. Nous avons remarqué une réduction progressive après le deuxième et le troisième cycle. La diminution des valeurs d'adsorption peut s'expliquer d'une part par la perte progressive des sites d'adsorption et d'autre part par la rétention des molécules médicamenteuses par le support au cours des phases de désorption, ce qui induit une diminution dans l'efficacité du matériau.

Cependant, la diminution n'est pas trop importante, démontrant la grande réutilisabilité du ZnAl-C, qui justifie son applicabilité pour l'élimination des médicaments du milieu aquatique (Zhu et al., 2005).

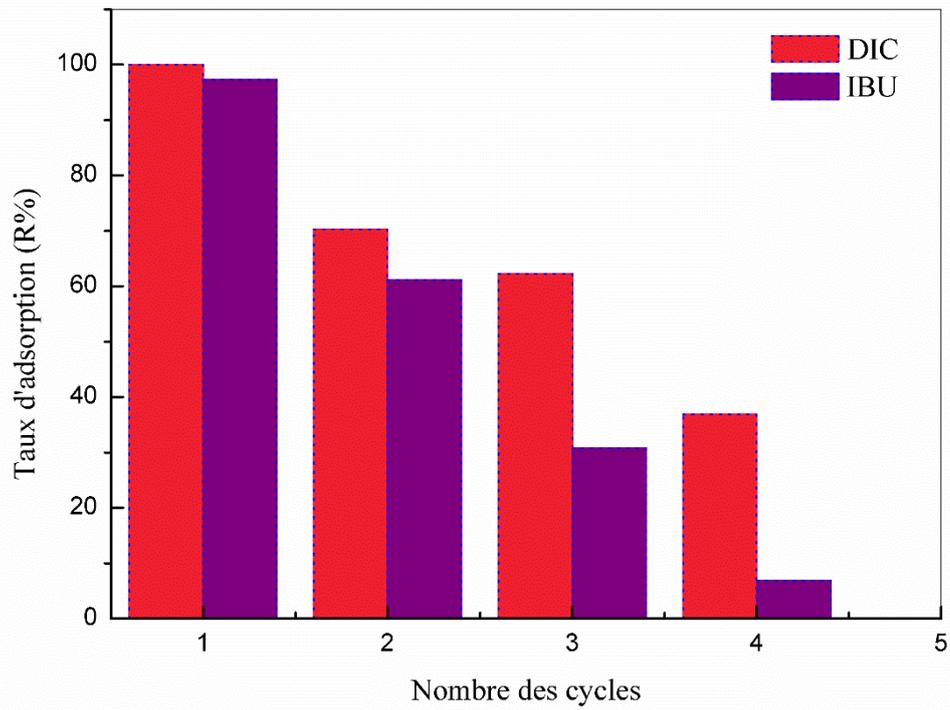


Figure IV.27. Histogramme de régénération du DIC/IBU sur le ZnAl-C

Chapitre V

Préparation et caractérisation des matériaux hybrides/composites: Etude de libération des principes actifs pharmaceutiques

CHAPITRE V : PREPARATION ET CARACTERISATION DES MATERIAUX HYBRIDES/COMPOSITES : ETUDE DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES

Les systèmes de libération de médicaments ont été développés dans le souci d'augmenter l'activité thérapeutique, de minimiser les effets secondaires négatifs, de maintenir la concentration du médicament pour une période assez longue et de réduire la fréquence d'administration du médicament. Durant les dernières années, le challenge le plus important dans le domaine de la libération des médicaments a été de désigner de nouveaux systèmes qui peuvent délivrer les médicaments par voie orale (Wang et al., 2010). Différents polymères naturels ou synthétiques ont été adoptés pour la libération des médicaments à cause de leurs excellentes propriétés comme la biocompatibilité, la biodégradabilité et une longue période de conservation de médicament. Cependant, ces polymères montrent quelques inconvénients quand ils sont utilisés comme support de libération de médicaments :

1. Un effet d'éclatement élevé dû à l'accumulation du médicament hydrophile proche de la surface du support ;
2. Une dégradation indésirable du médicament à cause de l'environnement acide formé à l'intérieur de supports durant l'hydratation et la dégradation du polymère.

Donc il est très important de développer des systèmes efficaces pour résoudre les inconvénients cités plus haut. Récemment, des composites polymère/argile, ont été utilisés comme supports pour la délivrance de médicament car ils ont montré une amélioration remarquable des propriétés comparées aux polymères purs dus aux effets de synergie du polymère avec l'argile (Wang et al., 2008). Aussi l'introduction d'argile peut diminuer le gonflement du polymère, réduire l'effet d'éclatement, augmenter la stabilité du médicament et fournir un mode de libération lent et continu. En comparant avec d'autres supports médicamenteux, les structures lamellaires, possèdent des propriétés d'échange cationique/anionique importantes, des structures plus stables, de bonnes biocompatibilité, des tailles de particules contrôlables et des capacités d'intercalation élevées variant de 1.2 mmol/g pour les argiles cationiques à 4-5 mmol/g pour les argiles anioniques de type hydrotalcite.

Ce chapitre présente les protocoles expérimentaux de la préparation des matériaux hybrides et des matériaux composites à base d'une matrice polymérique naturelle (alginate).

Ces matériaux ont été caractérisés par MEB, ATG et IRTF. Les matériaux ainsi synthétisés ont été testés dans la cinétique de libération des médicaments (diclofenac et ibuprofène) dans deux milieux de dissolution (pH=1.2 et pH=7.4).

V.1. PREPARATION DES MATERIAUX

Pour cette étude, nous avons choisi les matériaux lamellaires présentant les meilleures capacités d'adsorption (ZnAl-C et 2CECRB), pour la préparation des phases hybrides (2CECRB/DIC ; 2CECRB/IBU ; ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU) et des phases composites (Alg/2CECRB-DIC ; Alg/2CECRB-IBU ; Alg/ZnAl-CDIC et Alg/ZnAl-CIBU).

V.1.1. Préparation des matériaux hybrides

a) ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU

La préparation des matériaux hybrides ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU, a été réalisée en mettant une quantité (1g) d'argile (ZnAl-C), en contact avec une solution de DIC et/ou IBU de concentration de 1000 mg/L à température ambiante pendant 24 heures dont le rapport massique ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU est égale à 1. En ce qui concerne l'IBU, comme sa solubilité est faible, il a été dissous dans un premier temps dans l'éthanol (10%) puis la solution obtenue a été complétée avec de l'eau distillée. Les hybrides ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU, ont été récupérés, séchés et broyés jusqu'à l'obtention de poudres fines.

b) 2CECRB/DIC et 2CECRB/IBU

La préparation des hybrides 2CECRB/DIC et 2CECRB/IBU s'effectuent comme suit: une quantité de 2CECRB (1g) a été ajoutée lentement à une solution de DIC ou de l'IBU de concentration égale à 1000 mg/L, sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 heures pour assurer une adsorption maximale. Les rapports massiques de 2CECRB/DIC et de 2CECRB/IBU, sont égaux à 1. Les suspensions des hybrides ont été centrifugées, lavées, séchées et broyées jusqu'à l'obtention de poudres fines.

V.1.2. Préparation des billes composites

Les billes composites ont été obtenues en encapsulant les molécules médicamenteuses seules (DIC ou IBU) avec l'alginate (Alg) ou bien en encapsulant les hybrides (2CECRB/DIC ; 2CECRB/IBU ; ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU) avec le même biopolymère.

Une solution d'alginate (2%) a été préparée en versant progressivement 2g d'alginate dans 100 mL d'eau distillée sous agitation pendant 2 heures jusqu'à l'obtention d'un gel bien

homogène. Puis des quantités bien déterminées de DIC ou IBU ont été ajoutés à la solution d'alginate sous agitation jusqu'à l'obtention de dispersions uniformes pendant 2 heures (rapport massique Alg/DIC=1/1 et Alg/IBU=1/1, c-à-d pour 1g d'alginate, il faut ajouter 1g de DIC ou bien 1g d'IBU). Les dispersions ont été introduites dans une seringue de 10 mL puis extrudées à travers une aiguille dans 150 mL d'une solution CaCl₂ à 4%. Les billes d'alginate formées ont été laissées durcir pendant 2 heures à température ambiante avec une agitation constante et douce. Après maturation, les billes humides sphériques obtenues ont été rincées de la solution de gélification, lavées plusieurs fois en utilisant de l'eau distillée et laissées sécher à température ambiante. Les billes ainsi préparées ont été labellées Alg/DIC et Alg/IBU.

Les billes d'alginate avec les hybrides ont été obtenues en suivant la même procédure d'encapsulation mentionnée précédemment dont le rapport massique Alg/hybride=1/1. Les composites ainsi préparés ont été nommés : Alg/2CECRB-DIC ; Alg/2CECRB-IBU ; Alg/ZnAl-CDIC et Alg/ZnAl-CIBU.

V.2. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUES

Différentes techniques ont été utilisées pour la caractérisation des hybrides et des composites ainsi préparés.

V.2.1. Microscope électronique à balayage

V.2.1.1. MEB des hybrides

La surface d'un support joue un rôle important dans le mécanisme de libération des médicaments. Seuls, les matériaux intercalés par l'IBU ont été caractérisés par le MEB. L'image de la bentonite organophile intercalée par l'ibuprofène (2CECRB/IBU) (figure V.1.a), montre un aspect granulométrique dont les grains ont des tailles différentes. La même image agrandie 5000 fois (figure V.1.b), indique une surface serrée plus ou moins lamellaire avec des rides.

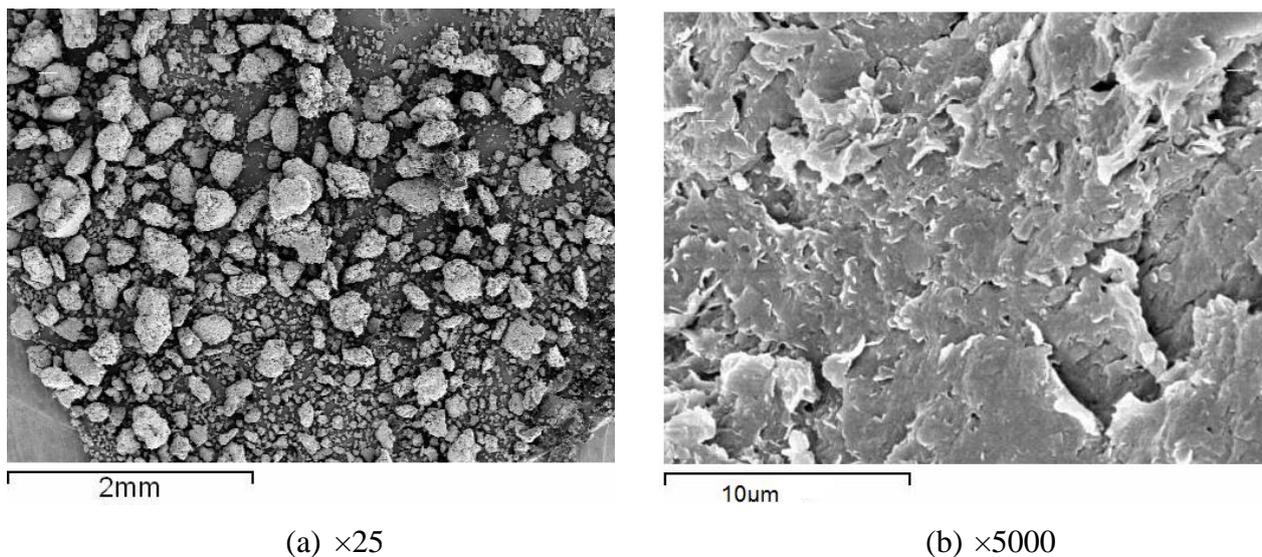


Figure V.1. Images MEB à différents agrandissements de l'hybride 2CECRB/IBU

Pour la phase ZnAl-C/IBU, l'image montre des grains de taille différente (figure V.2.a). Par contre pour un agrandissement plus grand ($\times 5000$), la surface est plus rugueuse et desserrée, qui est très bénéfique pour la libération du médicament.

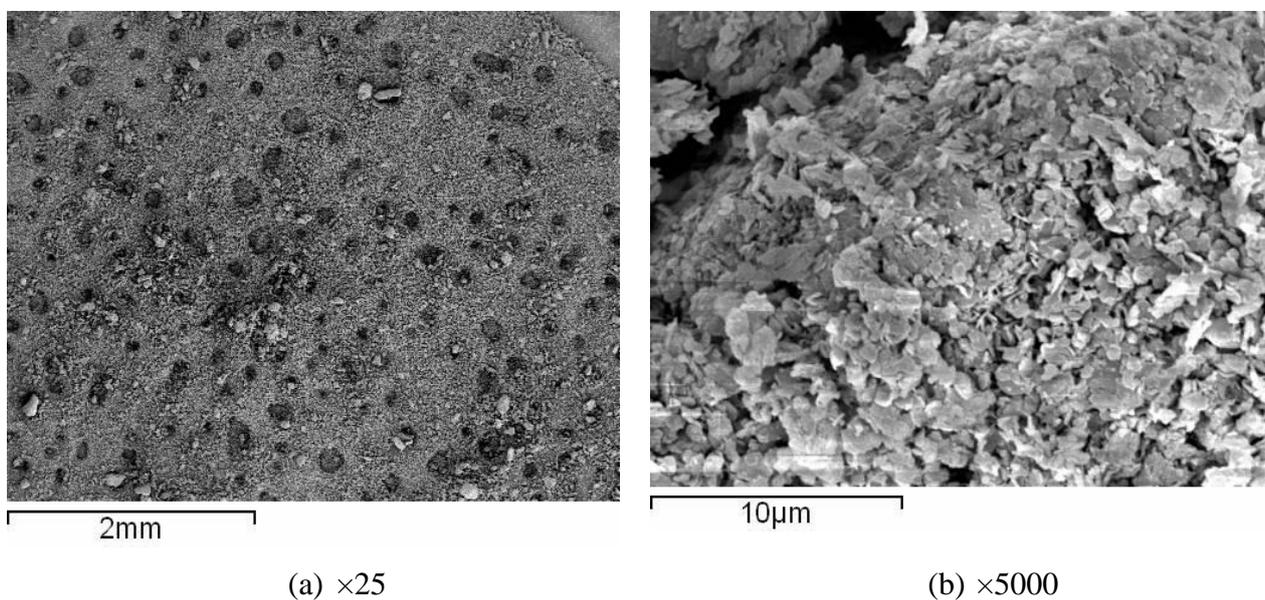
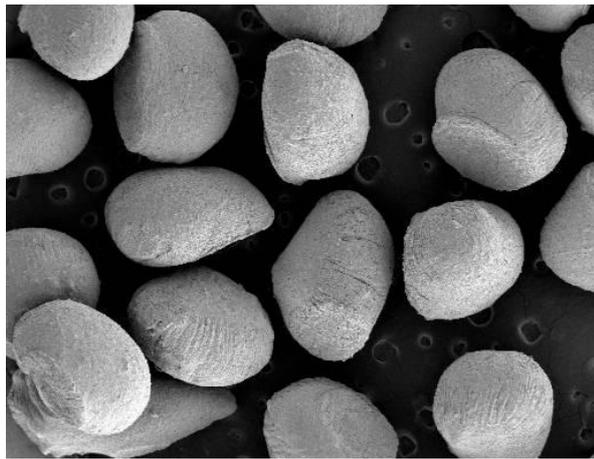
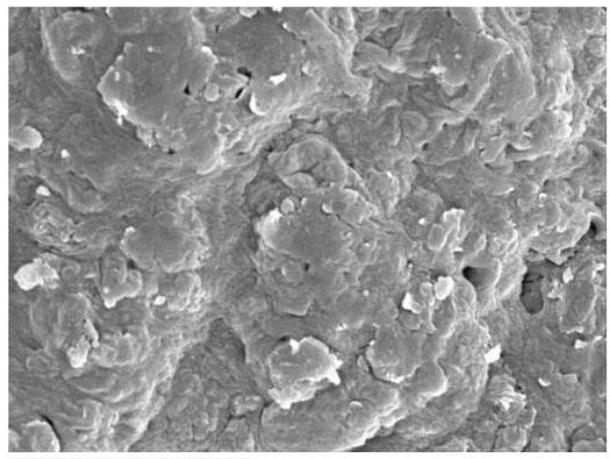


Figure V.2. Images MEB à différents agrandissements de l'hybride ZnAl-C/IBU

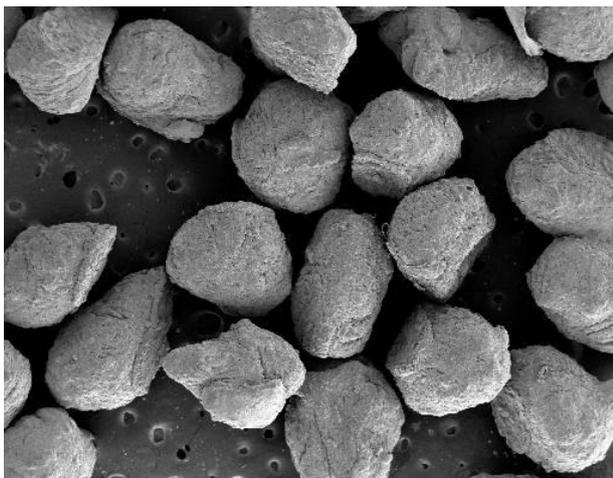


(a) $\times 25$

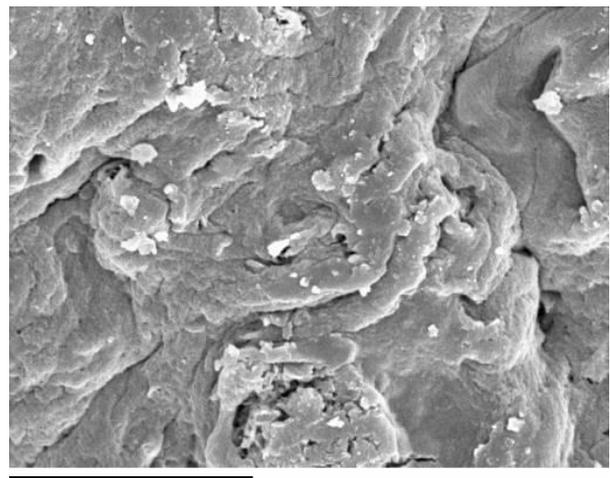


(b) $\times 5000$

Figure V.4. Images MEB à différents agrandissements des billes Alg/2CECRB-IBU



(a) $\times 25$



(b) $\times 5000$

Figure V.5. Images MEB à différents agrandissements des billes Alg/ZnAl-CIBU

V.2.2. Analyse thermogravimétrique

V.2.2.1. ATG des matériaux hybrides

Les courbes ATG des différents échantillons hybrides sont représentées sur les figures V.6 et V.7. Selon les résultats obtenus, le diclofenac et l'ibuprofène présentent différentes étapes de perte de masse.

Pour le diclofenac, à une température entre l'ambiante et 300°C, il n'y a aucune perte de masse observée. Entre 300°C et 1000°C, le diclofenac présente une perte de masse de 72%, correspondant à la combustion totale du diclofenac ([Kaur et al., 2014](#)).

Pour l'ibuprofène, une première perte de masse de 13.5%, a été observée dans l'intervalle de température allant de l'ambiante à 200°C, elle est attribuée à la perte d'eau hygroscopique. La deuxième étape située entre 200 et 1000°C, est due à la combustion de l'ibuprofène. La perte de masse totale est égale à 83% de l'ambiante à 1000°C ([Dziadkowiec et al., 2016](#)).

Pour la matrice ZnAl-C, la perte de masse totale représente 10%, entre la température ambiante et 1000°C, correspond probablement à l'eau hygroscopique et aux hydroxyles OH de structure restant après la calcination du matériau ([Del Acro et al., 1994](#)).

Pour la phase 2CECRB, le thermogramme ATG présente quatre étapes de perte de masse dont la première perte située entre la température ambiante et 200°C est due à la désorption des molécules d'eaux de surface. La deuxième perte est observée à une température allant de 200 à 300°C, est due à la décomposition des molécules de HDTMABr physisorbées. La troisième perte située entre 300 et 550°C est attribuée aux molécules de HDTMABr intercalées entre les couches d'argile. La dernière perte de masse au-dessus de 550°C, est due à la déshydroxylation des couches octaédriques de la structure de la bentonite. La perte de masse totale égale à 31% pour une température située de l'ambiante à 1000°C ([Zhu et al., 2012](#)).

D'après les résultats représentés sur les figures V.6 et V.7, les matériaux hybrides, 2CECRB/DIC, 2CECRB/IBU, ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU, présentent des pertes de masse à des températures différentes en comparaison avec les matériaux précurseurs.

Pour les phases 2CECRB/DIC et 2CECRB/IBU, les courbes ATG montrent une perte de masse totale répartie sur quatre étapes. La première perte située au-dessous de 200°C. Cette perte est due à l'évaporation de l'eau libre, elle représente à peu près 2%, cette valeur est fiable puisque ces matériaux sont déjà hydrophobes. La deuxième perte de masse est observée entre

200°C et 600°C, elle est due à la décomposition des molécules du HDTMABr et des molécules médicamenteuses intercalées dans les matériaux de départ (Kaur et Datta 2014). La dernière perte de masse au-dessus de 600°C, est due à la déshydroxylation de la structure d'argile (He et al., 2005). Pour la phase 2CECRB/DIC, nous obtenons une perte de masse totale de 45% ; alors que pour la phase 2CECRB/IBU, la perte totale est de 42%, ceci pour des températures allant de l'ambiante à 1000°C.

Concernant les phases ZnAl-C/DIC et ZnAl-C/IBU et d'une façon globale, les thermogrammes ATG présentent trois pertes de masse. La première perte de masse a lieu entre la température ambiante et 250°C correspondant au départ des molécules d'eau faiblement liées, adsorbées sur les faces externes des cristaux, et à la perte des molécules d'eaux interlamellaires (Ferreira et al., 2004). La perte de masse se situant entre 250 et 600°C, est attribuée à la décomposition des molécules médicamenteuses intercalées (DIC/IBU) dans la phase ZnAl-C. Au-delà de 600°C, il y a déshydroxylation totale et décomposition complète de la structure. Cette déshydroxylation est due à la reconstruction de la matrice ZnAl-C en ZnAl-CDIC et ZnAl-CIBU après adsorption des médicaments.

La perte de masse la plus élevée est détectée pour la phase ZnAl-C/DIC par rapport aux autres hybrides, ce qui signifie qu'elle contient la quantité la plus élevée du médicament (DIC) intercalé en comparant avec les autres. Les pertes de poids des différents matériaux hybrides sont données dans les tableaux V.1 et V.2.

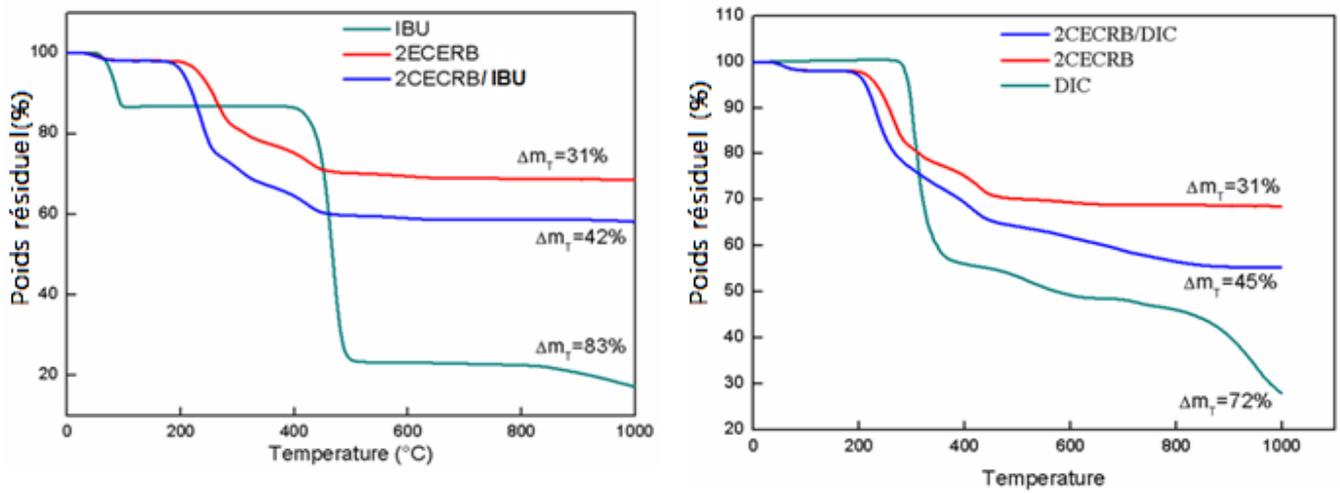


Figure V.6. Analyses thermogravimétriques ATG du DIC, IBU, 2CECRB et des matériaux hybrides

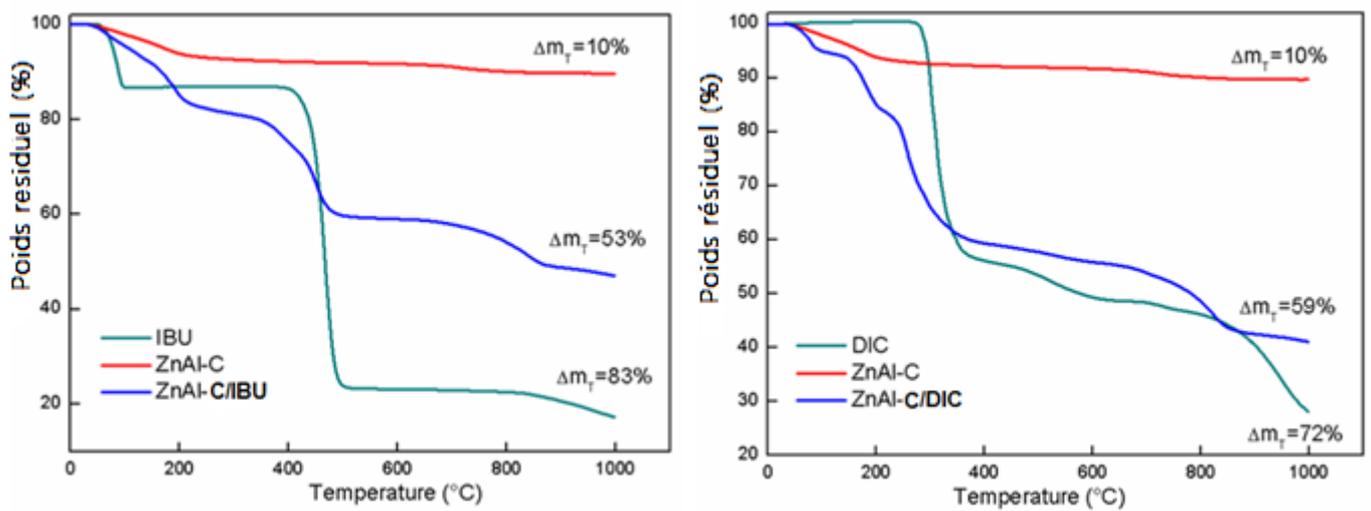


Figure V.7. Analyses thermogravimétriques (ATG) du DIC ; IBU, ZnAl-C et des matériaux hybrides

Tableau V.1. Perte de masse de DIC, 2CECRB, ZnAl-C et des matériaux hybrides

	DIC	2CECRB	2CECRB/DIC	ZnAl-C	ZnAl-C/DIC
Δm totale (%)	72	31	45	10	59

Tableau V.2. Perte de masse de l'IBU, 2CECRB, ZnAl-C et des matériaux hybrides

	IBU	2CECRB	2CECRB/IBU	ZnAl-C	ZnAl-C/IBU
Δm totale (%)	83	31	42	10	53

V.2.2.2. ATG des billes composites

Les thermogrammes représentés sur les figures V.8 et V.9, révèlent les caractéristiques thermiques pour toutes les étapes de dégradation thermique d'alginate, et des différents matériaux composites.

La courbe ATG d'alginate pure montre une perte de masse en dessous de 200°C. Elle est attribuée à l'évaporation de l'eau physiquement adsorbée. Entre 200°C et 500°C, la perte de masse est attribuée à la dégradation thermique et à la combustion d'alginate qui est due à la déshydratation et à la dépolymérisation des groupes carboxyliques protonés et aux réactions d'oxydation de la macromolécule (Kang et al., 2014). Au totale, la perte de masse d'alginate voisine la valeur de 88%.

En analysant les données des courbes ATG des phases Alg/DIC et Alg/IBU, nous pouvons considérer que la première étape de la dégradation thermique, située au-dessous de 200°C, correspond à l'élimination des molécules d'eaux dans la structure des composés soumis à l'analyse, les pertes de masse correspondant à cette étape offrent des informations sur l'humidité des échantillons. Nous pouvons observer que les billes d'Alg/IBU renferment la plus grande quantité d'eau (la perte de masse de la première étape est de 13%). Du point de vue d'analyse thermique, nous constatons que les billes Alg/DIC et Alg/IBU ont

approximativement le même profil thermique que l'alginate de sodium puisque ils présentent les mêmes étapes de perte de masse (Jain et al., 2016).

Concernant les matériaux composites Alg/2CECRB-DIC, Alg/2CECRB-IBU, la perte de poids à une température inférieure à 200°C, est liée à la désorption des molécules d'eau adsorbées et les pertes sont légèrement plus élevées que celles du 2CECRB seul, ce qui indique une capacité de rétention d'eau réduite par les composites après l'introduction du polymère d'alginate. La perte de masse située entre 200°C et 700°C, correspond à la combustion d'alginate, du tensioactif ainsi que la combustion des deux molécules médicamenteuses intercalées (DIC et IBU). La perte de masse totale des composites est montrée dans les tableaux V.3 et V.4. Ces résultats révèlent l'intercalation de DIC/IBU dans les différents systèmes avec des pourcentages différents.

Concernant les composites Alg/ZnAl-CDIC, Alg/ZnAl-CIBU, la décomposition thermique est caractérisée par trois étapes, dont la première située entre l'ambiante et 200°C, est due à la perte des molécules d'eau adsorbées à la surface, la deuxième perte située entre 200-700°C, étant une conséquence de la décomposition des composés pharmaceutiques (DIC/IBU), et le troisième événement de perte au-delà de 700°C, est attribué à la déshydroxylation du ZnAl reconstruite, donc à la destruction de la structure.

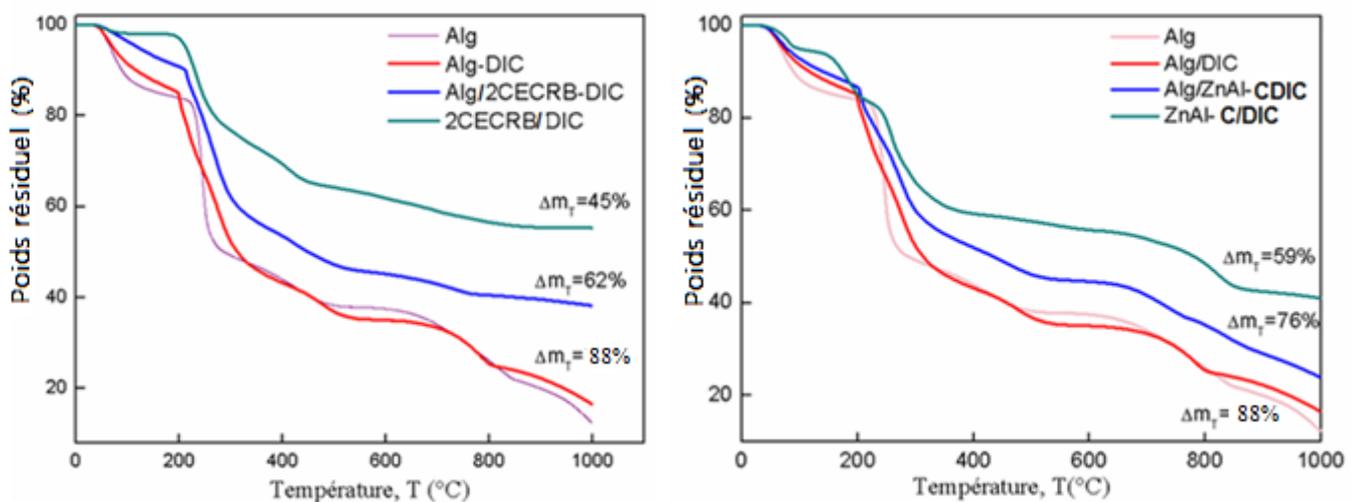


Figure V.8. Analyses thermogravimétriques (ATG) d'alginate, des matériaux hybrides/composites pour le DIC

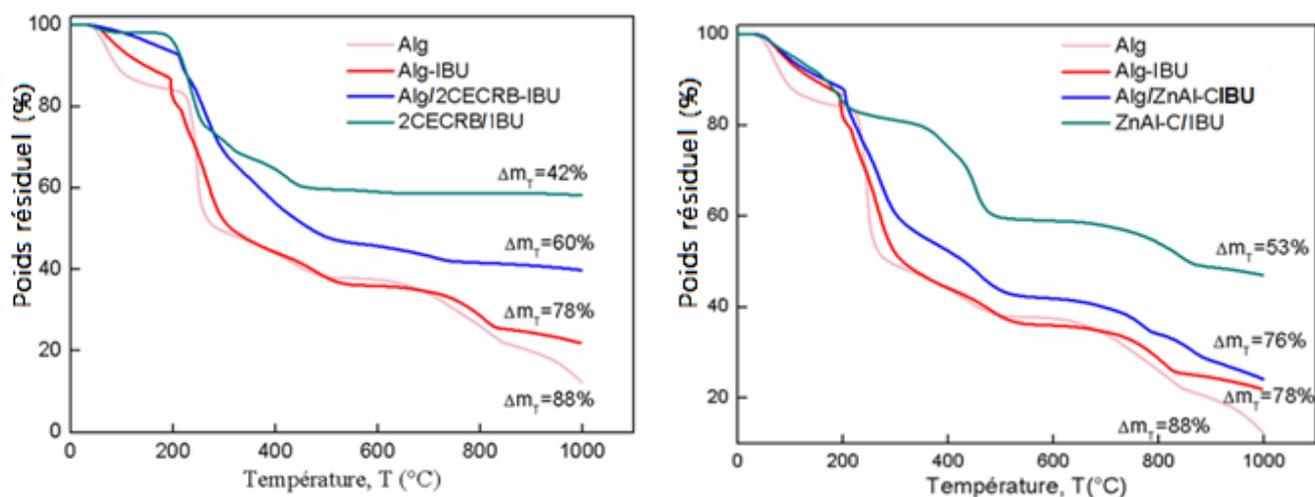


Figure V.9. Analyses thermogravimétriques (ATG) d'alginate et des matériaux hybrides/composites pour l'IBU

Tableau V.3. Pertes de masses d'Alginate, IBU et des matériaux composites pour l'IBU

	IBU	Alg	Alg/IBU	Alg/2CECRB-IBU	Alg/ZnAl-CIBU
Δm totale (%)	83	88	78	60	76

Tableau V.4. Pertes de masses d'Alginate, DIC et des matériaux composites pour le DIC

	DIC	Alg	Alg/DIC	Alg/2CECRB-DIC	Alg/ZnAl-CDIC
Δm totale (%)	72	88	80	62	76

V.2.3. Analyse spectrale par infrarouge à transformée de Fourier

En plus de la microscopie électronique à balayage et l'analyse thermogravimétrique, la spectroscopie d'absorption infrarouge à transformé de Fourier (IRTF) a été utilisée, afin de détecter d'éventuelles interactions des groupements fonctionnels des molécules en présence. L'analyse par IRTF a été réalisée pour les surfaces des matériaux suivants: alginate ; Alg/DIC ; Alg/IBU ; 2CECRB/DIC ; 2CECRB/IBU ; ZnAl-C/DIC ; ZnAl-C/IBU ; Alg/2CECRB-DIC ; Alg/2CECRB-IBU ; Alg/ZnAl-CDIC et Alg/ZnAl-CIBU. Les spectres IRTF de ces derniers sont représentés sur les figures V.10 ; V.11 ; V.12 ; V.13 ; V.14 et V.15.

V.2.3.1. Analyse des matériaux intercalés par le diclofenac

a) Argile cationique/DIC

Le spectre de DIC seul, représente plusieurs bandes caractéristiques. Il montre un pic à 746 cm^{-1} , attribué à la vibration d'élongation des groupes C-Cl, les bandes d'absorption à 1453 et 1283 cm^{-1} résultent des vibrations d'élongation des groupes C-N. Les pics à 1509 et 1576 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des fonctions C=C et C=O, respectivement (Caoa et al., 2011).

La figure V.10, représente aussi le spectre infrarouge de l'hybride 2CECRB/DIC, plusieurs bandes caractéristiques ont été observées. Les bandes à 2924 et 2853 cm^{-1} correspondent aux groupements CH_2 de la matrice organophile. Les bandes caractéristiques des feuilletts octaédriques présentes dans l'argile (2CECRB) sont observées à 1025 ; 520 ; 454 cm^{-1} qui sont attribuées respectivement aux vibrations de valence de la liaison Si-O-Si, de déformation des liaisons Si-O-Al et Si-O-Mg de la couche octaédrique. Par contre des shifts des bandes de vibration des groupes caractéristiques du diclofenac ont été observées à 1580 et 1452 cm^{-1} (Kaur et al., 2014).

Dans la figure V.10, le spectre de l'alginate seul, montre plusieurs bandes caractéristiques. La bande large à 3456 cm^{-1} est due à la vibration d'élongation du groupement -OH. Les deux bandes situées à 1612 et 1416 cm^{-1} sont spécifiques des vibrations d'élongation des groupements -COO, la première est la vibration d'élongation asymétrique (1612 cm^{-1}) et la deuxième est la vibration d'élongation symétrique (1416 cm^{-1}). Les bandes à 1108 et 1035 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation -CO des acides uroniques G et M (Papageorgiou et al., 2010).

Pour le composite Alg/2CECRB-DIC, les bandes caractéristiques des différents constituants sont conservés avec des shifts dans les fréquences d'absorption. Ce changement des nombres d'onde est lié à la présence de nouvelles liaisons électrostatiques entre les différents constituants (Jain et al., 2016).

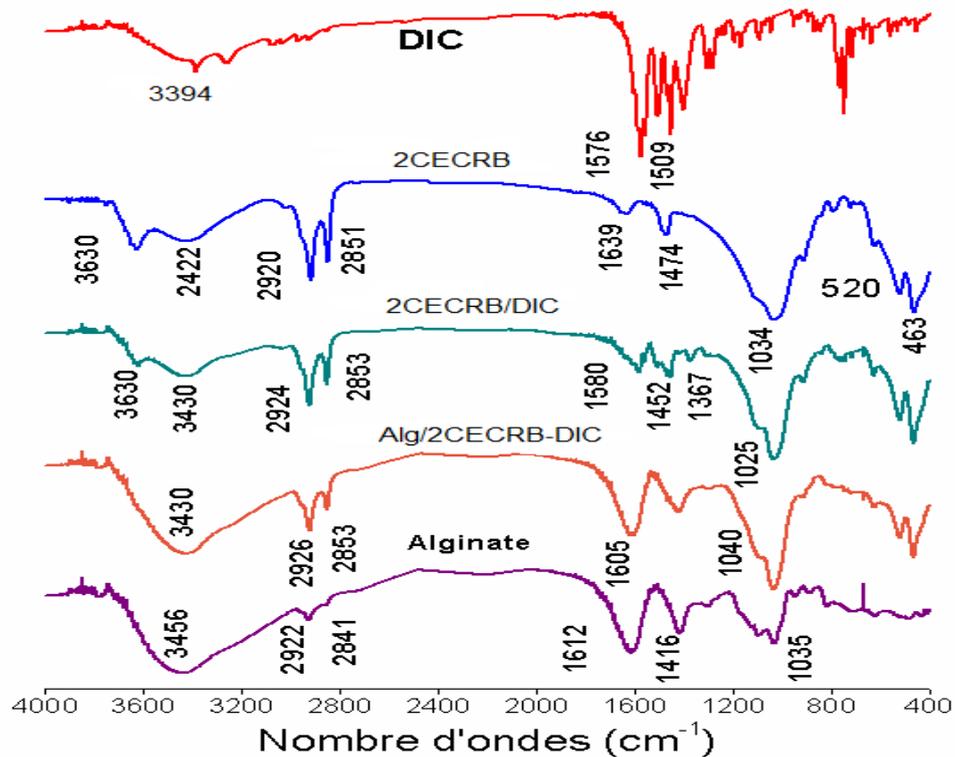


Figure V.10. Spectres IRTF des hybrides et des composites de diclofenac pour la matrice 2CECRB

b) Argile anionique /DIC

Le spectre infrarouge de la phase ZnAl-C intercalée par le diclofenac et encapsulée par l'alginate est présenté sur la figure V.11. Une large bande aux alentours de 3442 cm^{-1} dans tous les matériaux décrit la vibration de valence des groupes OH de la couche brucite et de l'eau adsorbée généralement observée dans les HDLs. Concernant l'hybride ZnAl-C/DIC et le composite Alg/ZnAl-CDIC, nous observons l'apparition de nouvelles bandes à 1570 , 1499 et 1355 cm^{-1} correspondant au diclofenac intercalé dans la phase ZnAl-C avec des shifts dans les valeurs des fréquences d'absorption, témoignant de l'interaction entre les groupements COO^- du diclofenac et la phase ZnAl-C par interaction électrostatique et par reconstruction (effet de

mémoire) (Peroli et al., 2011). Pour le composite Alg/ZnAl-CDIC, nous observons les mêmes bandes avec des intensités plus faibles dues à l'encapsulation de l'hybride ZnAl-C/DIC par l'alginate.

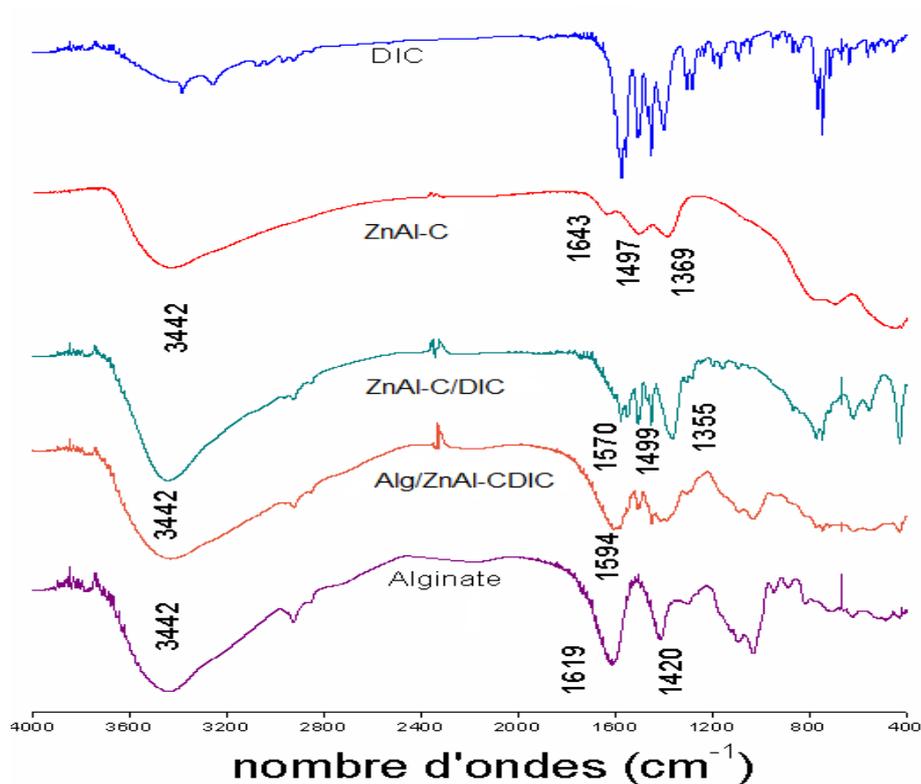


Figure V.11. Spectres IRTF des hybrides et des composites de diclofenac pour la matrice ZnAl-C

V.2.3.2. Analyse des matériaux intercalés par l'ibuprofène

a) Argile cationique/IBU

Le spectre de l'ibuprofène pur montre des bandes de valence d'alkyles entre 3000-2800 cm^{-1} , une vibration du groupe carbonyle à 1707 cm^{-1} et des vibrations asymétriques et symétriques à 1588 et à 1412 cm^{-1} des groupes carboxyles (Deleon et al., 2012).

Pour l'hybride 2CECRB/IBU, nous remarquons l'apparition de deux pics à 1381 et 1582 cm^{-1} , correspondant à l'intercalation de l'ibuprofène dans l'argile 2CECRB. Les pics de l'argile sont aussi présents à 1641 et 1475 cm^{-1} . En ce qui concerne le composite Alg/2CECRB-IBU, il est observé, une diminution dans l'intensité des pics et un déplacement de différentes bandes de l'alginate vers les hautes fréquences décrivant une interaction entre l'alginate et l'hybride.

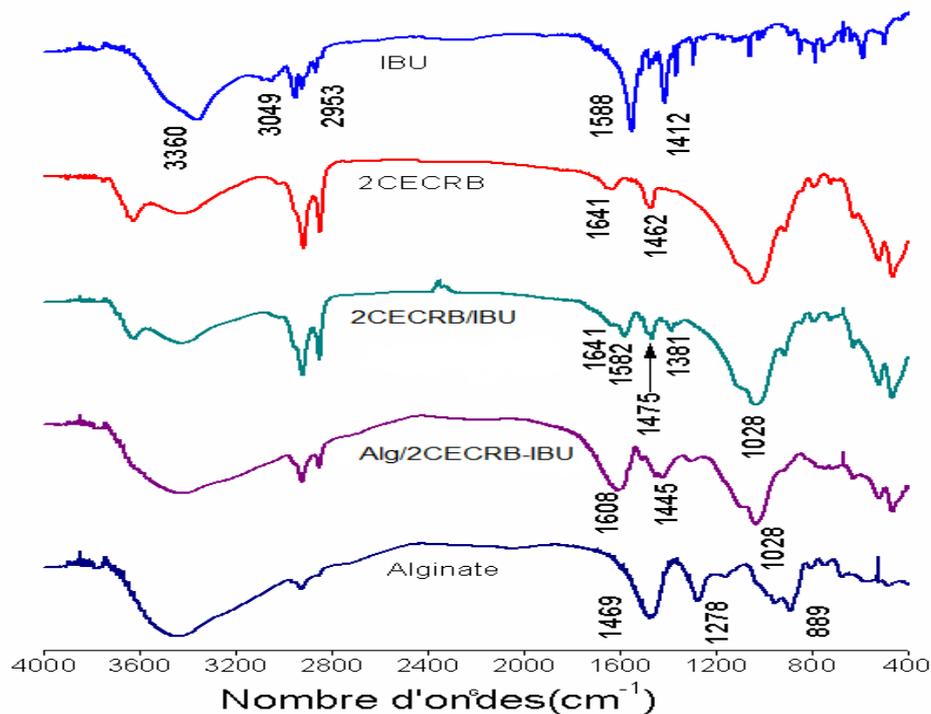


Figure V.12. Spectres IRTF des hybrides et des composites de l'ibuprofène pour la phase 2CECRB

b) Argile anionique/IBU

Le spectre infrarouge de la phase ZnAl-C intercalée par l'ibuprofène et encapsulée par l'alginate est décrit sur la figure V.13. Le spectre FTIR de l'hybride montre des bandes caractéristiques de l'ibuprofène intercalé dans la phase ZnAl-C (calcinée). En effet, nous observons l'apparition des bandes suivantes à 2959, 1560, 1405 et 1359 cm^{-1} relatifs à l'ibuprofène. Ceci confirme l'intercalation et l'interaction de l'ibuprofène avec la matrice ZnAl-C par reconstruction. Il est observé aussi l'absence du pic relatif aux ions CO_3^{2-} et l'apparition de l'ion ibuprofène dans la structure du ZnAl calcinée à 1560 cm^{-1} (Zhang et al., 2010).

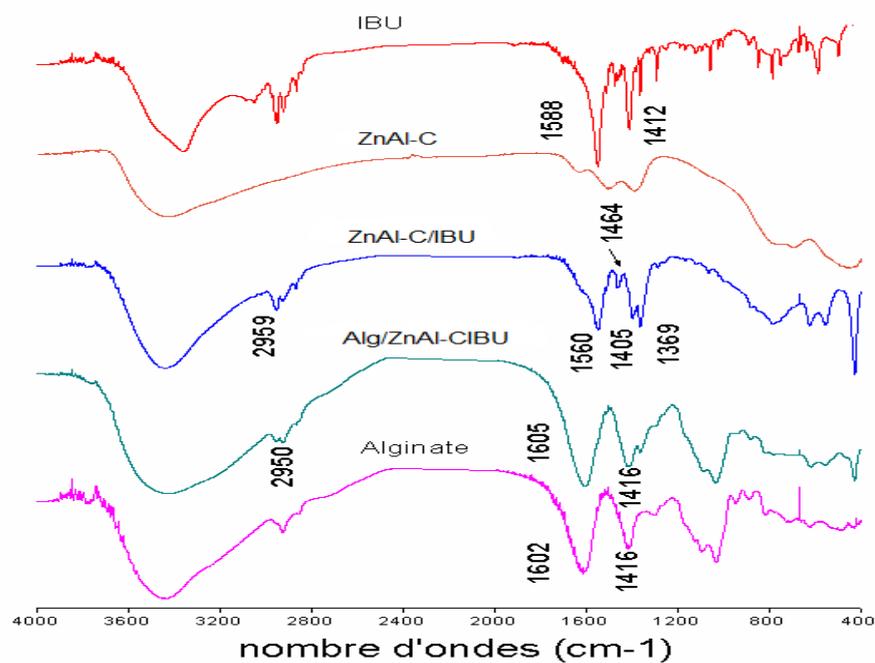


Figure V.13. Spectres IRTF des hybrides et des composites de l'ibuprofène pour la phase ZnAl-C

V.2.3.3. IRTF des phases Alg/DIC et Alg/IBU

Dans le spectre IRTF des billes Alg/DIC, l'apparition des bandes d'absorption à 1629 et à 1421 cm^{-1} , qui sont dus aux vibrations d'élongation symétrique et asymétriques du groupe carboxyle caractérisant le diclofenac, indiquant la présence de DIC dans les billes. Un shift des bandes caractéristiques de l'alginate a été observé à 3450 et 1040 cm^{-1} caractérisant les vibrations d'élongation du groupement $-\text{OH}$ et des vibrations d'élongation des groupements $-\text{COO}^-$, ce qui montre l'interaction de l'alginate avec le diclofenac.

Concernant le composite Alg/IBU, la présence de l'ibuprofène est indiquée par les bandes apparaissant à 1516 et 1276 cm^{-1} , correspondant aux vibrations d'élongation du COO^- .

Dans les deux cas, nous observons aussi la diminution de l'intensité des pics caractérisant l'alginate dans les composites.

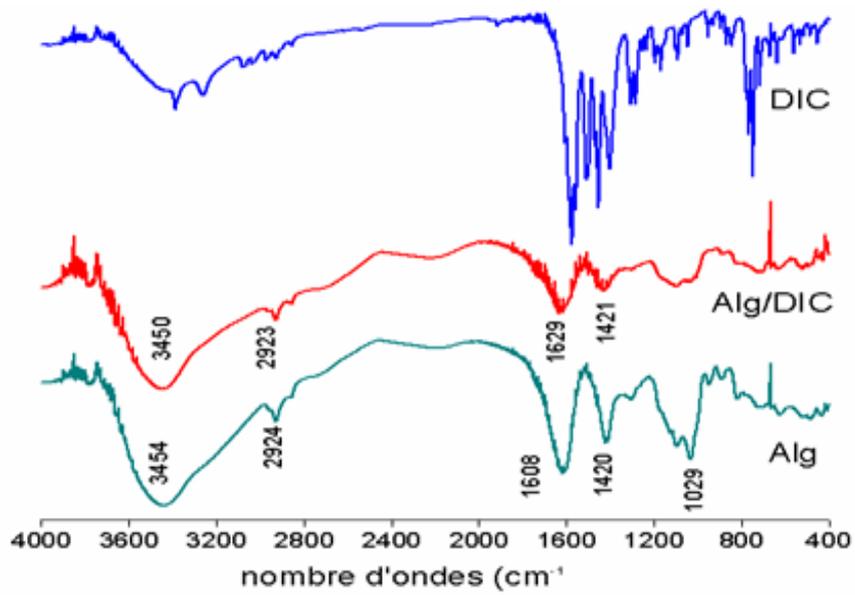


Figure V.14. Spectres IRTF du DIC, Alg et Alg/DIC

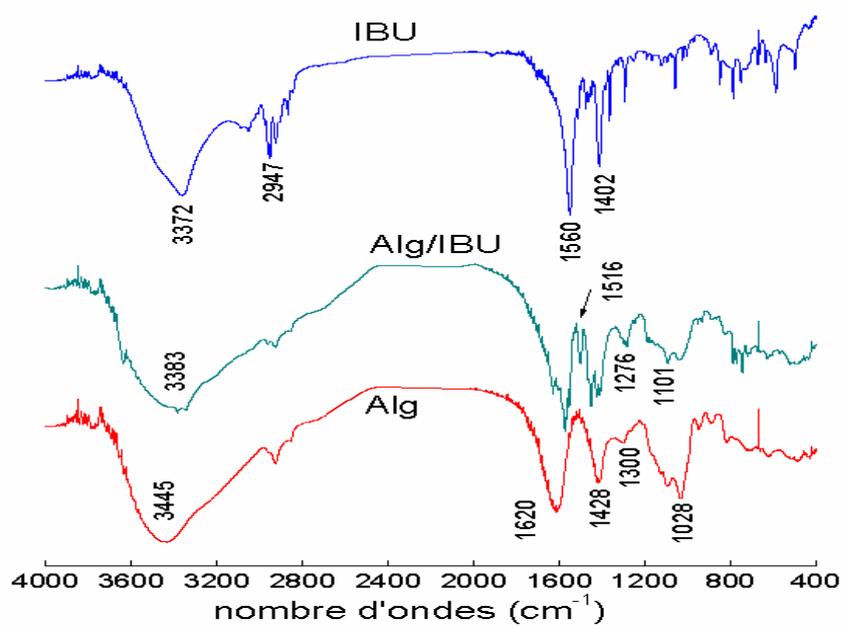


Figure V.15. Spectres IRTF de l'IBU, Alg et Alg/IBU

V.2.4. Mécanisme de formation des billes d'alginate

L'alginate de sodium est une longue chaîne comportant beaucoup de charges négatives de type carboxyles COO^- dont la charge est contre balancée par la charge positive de l'ion sodium Na^+ . Le mécanisme de formation des billes d'alginate encapsulant d'hybrides se fait de la façon suivante. Lorsque l'alginate de sodium rencontre des ions calcium Ca^{2+} , ces derniers déplacent les ions sodium (ils prennent leur place). Les ions calcium étant divalents (doublement chargés positivement), chaque ion calcium peut interagir avec deux charges négatives donc deux groupements COO^- et il y a donc formation d'un réseau autour de l'hybride par un processus de polymérisation puisque les ions calcium permettent de lier deux chaînes d'alginate entre elles. Cette polymérisation des chaînes d'alginate autour de l'hybride crée le gel, le liquide contenant l'alginate devient épais, il durcit et c'est ainsi que se forme une peau souple à la surface de l'hybride.

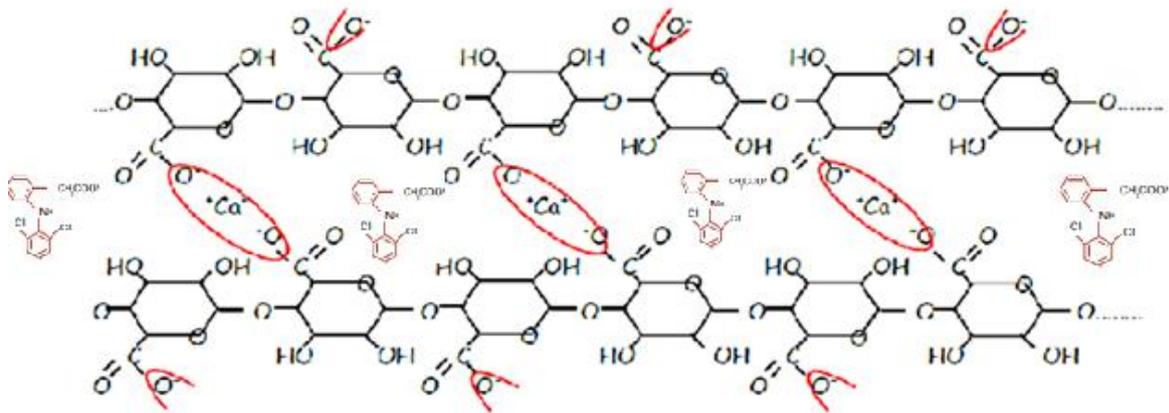


Figure V.16. Mécanisme de gélification des hybrides par l'alginate

V.3. ETUDE DE LA CINETIQUE DE LIBERATION DES MOLECULES MEDICAMENTEUSES

Cette partie du chapitre V, traite l'étude de la libération des médicaments incorporés dans les matériaux hybrides et dans les billes composites, en fonction du temps et du pH : gastrique et intestinale. Afin d'expliquer le mécanisme de libération, les cinétiques ont été analysées par les différents modèles mathématiques. Les différents modèles testés sont : l'ordre zéro, le premier ordre et le modèle de Higuchi.

V.3.1. Courbes d'étalonnage

La libération des molécules médicamenteuses modèles à savoir le diclofenac et l'ibuprofène, a été suivie à l'aide de la spectroscopie UV-Visible. Pour atteindre cet objectif, nous avons d'abord tracé les courbes d'étalonnage des molécules médicamenteuses DIC/IBU dans une solution tampon acide (pH=1.2) et une autre solution tampon de phosphate (pH=7.4) à une température égale à 37°C. Les résultats présentés sur les figures V.17 et V.18, indiquent une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration avec des coefficients de corrélation R^2 proche de 1.

Pour le DIC, les droites obtenues sont : $DO=0.0419C+0.003$ et $DO=0.366C+0.02$, à pH=1.2 et pH=7.4, respectivement.

Pour l'IBU, les droites obtenues sont : $DO=0.0353C+0.001$ et $DO=0.166C+1.42$, à pH=1.2 et pH=7.4, respectivement.

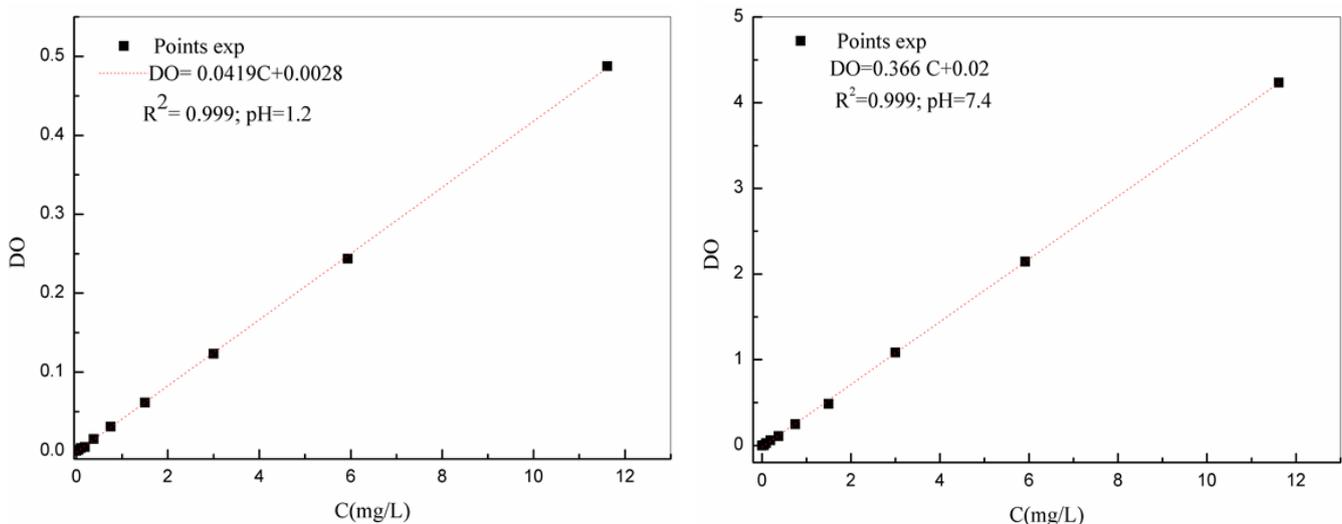


Figure V.17. Courbes d'étalonnage du DIC dans les milieux simulés gastrique et intestinale

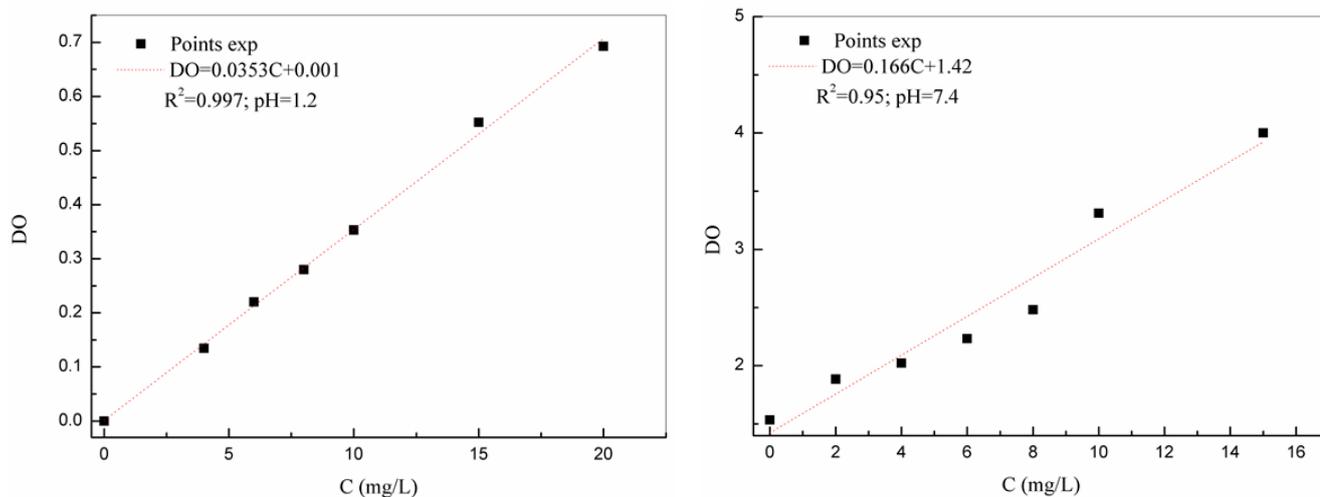


Figure V.17. Courbes d'étalonnage de l'IBU dans les milieux simulés gastrique et intestinale

V.3.2. Détermination des teneurs en médicaments et de l'efficacité d'encapsulation

La teneur des médicaments dans les hybrides ainsi que l'efficacité d'encapsulation ont été déterminées en utilisant les équations II.21 et II.22 mentionnées dans le chapitre matériels et méthode. Les résultats sont présentés dans les tableaux V.5 et V.6

Dans le tableau V.5, figure la teneur calculée par ATG et l'efficacité d'encapsulation des médicaments dans les hybrides. Il est à noter que le matériau ZnAl-C, montre une affinité plus importante que 2CECRB aussi bien que la teneur en encapsulation.

Tableau V.5. La teneur de médicaments dans les hybrides

	2CECRB/DIC	2CECRB/IBU	ZnAl-C/DIC	ZnAl-C/IBU
Teneur théorique %	41.7	29.8	47.7	39.5
Teneur calculée par ATG %	14	11	30	24
Efficacité d'encapsulation dans les hybrides (%)	33.6	37	62	60

Le tableau V.6, déduit la quantité d'alginate encapsulant les hybrides. Ces quantités ont été déterminées par ATG. Nous remarquons que les teneurs pour les composites Alg/DIC et Alg/IBU sont très proches (10%). De même, les teneurs des composites d'alginate et des hybrides sont proches.

Tableau V.6. Quantité d'Alginate dans les composites calculée par ATG

	Alg/DIC	Alg/2CECRB-DIC	Alg/ZnAl-CDIC	Alg/IBU	Alg/2CECRB-IBU	Alg/ZnAl-CIBU
Teneur en alginate (%)	10	16	12	10	20	12

V.3.3. Cinétique et profils de libération des principes actifs pharmaceutiques

L'étude des cinétiques de libération, est un phénomène important dans le domaine de libération des médicaments. Il se réfère au processus par lequel les molécules médicamenteuses migrent de la position initiale dans le système étudié à la surface extérieure du même système et diffusent dans les milieux simulés gastrique et intestinale (Ray et al ; 2015a, 2015b). Un tel processus est régi par de multiples facteurs, par exemple les propriétés physico-chimiques des molécules actives, les caractéristiques structurelles des matériaux, le milieu de dissolution, et globalement la relation interne entre tous ces facteurs (Fu et Kao., 2010).

Les figures V.18 à V.21, illustrent l'évolution des profils de dissolution de DIC/IBU à partir des différents matériaux hybrides et composites pour des périodes bien déterminées à différents pH (2h à pH =1.2 ; 8h à pH =7.4) et à une température égale à 37°C.

Initialement, le comportement de dissolution à blanc (c.-à-d. les médicaments seuls) des molécules pharmaceutiques (DIC/IBU), a été examiné pour comparer l'effet de l'intercalation dans les hybrides et de l'encapsulation par l'alginate.

V.3.3.1. Etude de la dissolution à blanc

Le diclofenac est un acide organique faible, son $pka=4.1$ et son $\log K_{ow}=1.56$. Il présente une solubilité négligeable à $pH = 1.2$, donc la dissolution de ce dernier seul est très faible dans le milieu simulé gastrique. Cependant, une dissolution très faible a été observée dès les 10 premières minutes et une libération totale de 4%, a été observée au bout de 2 heures. Dans le

milieu simulé intestinal (pH =7.4), 55% de DIC ont été libérés dès la première heure, le taux de libération passe à 63% à la quatrième heure.

Concernant l'IBU, son $pK_a=4.9$ et $\log K_{ow}=3.96$. Il présente une faible solubilité dans le milieu acide (pH=1.2), le pourcentage de libération atteint des valeurs de 5%. D'un autre côté, l'ibuprofène est dissous rapidement à des valeurs de pH plus élevés, atteignant 40% de quantité libérée dans une solution tampon de phosphate (à pH=7.4) pendant 8 heures.

V.3.3.2. Profils de libération de DIC/IBU à partir des hybrides

Les profils de dissolution des molécules pharmaceutiques à partir des différents hybrides argileux, sont représentés sur les figures V.19 et V.20.

En milieu acide, un taux de dissolution totale égale à 2% de DIC, a été libéré au bout de 120 minutes à partir de l'hybride 2CECRB/DIC, et une libération de 3.5% observée de l'IBU dans le cas de la 2CECRB/IBU.

En milieu de pH=7.4, 40% du médicament DIC ont été libérés au bout de 8 heures dans le cas de 2CECRB/DIC en comparaison avec 20% observée de l'IBU dissout dans le cas de 2CECRB/IBU. Cependant, une libération retardée a été observée dans ce cas à cause de la constante de répartition K_{ow} de l'ibuprofène élevé.

La figure V.18 montre que moins de 2% de DIC sont libérés à partir du ZnAl-C/DIC tandis que moins de 2.5 % d'IBU ont été libérés à partir de ZnAl-C/IBU dans le milieu simulé gastrique (pH=1.2). Il a été montré que la structure de ZnAl-CO₃ est détruite dans une solution acide pour produire un mélange de ZnCl₂ et AlCl₃ et transforme les anions du DIC/IBU en une forme moléculaire (puisque le pH du milieu est inférieur au pka de DIC et de l'IBU); conduisant à la précipitation directe de ces molécules, ce qui traduit la faible dissolution.

Les profils de dissolution de DIC/IBU, en milieu neutre de pH=7.4, présentent des pourcentages de 35% dans le cas de ZnAl-C/DIC par rapport à 15% dans le cas de ZnAl-C/IBU. Puisque le ZnAl-C/DIC est stable en milieu neutre, les anions intercalaires (DIC et IBU) sont libérés par échange ionique avec les ions phosphates du milieu intestinal, suivi d'une diffusion dans le milieu. Cependant, le taux de libération de DIC/IBU dès les premières minutes jusqu'à 60 minutes est un peu plus rapide que la libération après 60 min. Cela peut être dû au fait que les molécules du DIC/IBU sont, non seulement intercalées dans l'espace interlamellaire, mais sont aussi, adsorbées sur la surface externe des argiles.

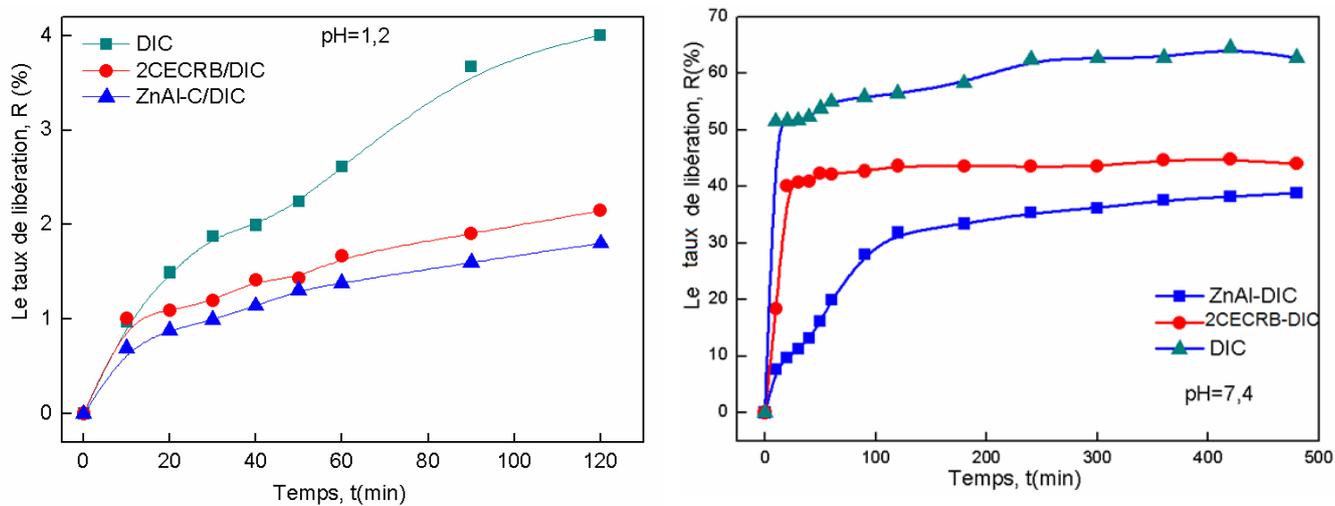


Figure V.19. Profils de libération de DIC à partir des hybrides à différents pH

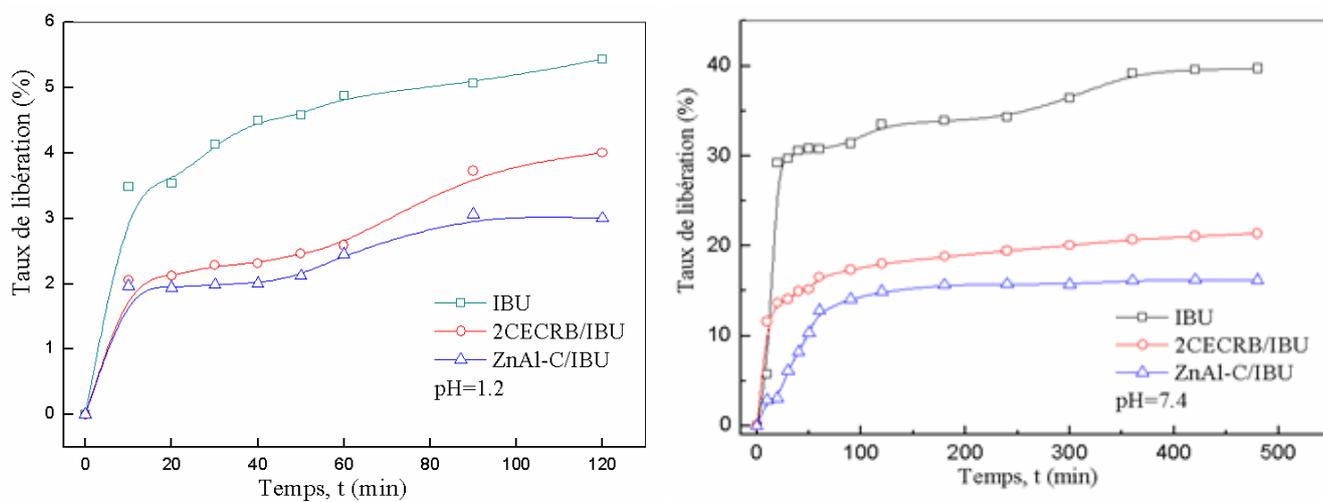


Figure V.20. Profils de libération de l'IBU à partir des hybrides à différentes conditions de pH

V.3.3.3. Profils de libération à partir des composites

La libération de DIC/IBU, à partir des différents composites d'alginate, en deux milieux de différents pH à une température de 37°C, a été étudiée et les résultats sont montrés dans les figures V.21 et V.22. Tous les profils de libération ont des allures similaires (pour les deux milieux). En milieu acide, toujours la quantité des médicaments libérés est faible. Alors qu'en milieu neutre, les profils de libération sont caractérisés par une phase de libération rapide suivie par une libération retardée.

L'analyse des courbes de libération des deux molécules médicamenteuses, à partir des composites (Alg/DIC, Alg/IBU), est négligeable (1.5% de DIC et 3% de l'IBU) par rapport au milieu neutre qui met en évidence deux périodes distinctes: une période entre 0 et 2 heures, dont la libération est rapide et une autre comprise entre 2 et 8 heures qui donnent des indications sur la stabilité des médicaments en solution. La libération de la majorité des molécules de DIC/IBU à un pH=7.4, a lieu entre 30 et 120 minutes après l'immersion directe des échantillons dans le milieu de dissolution, ensuite la concentration peut s'accroître lentement jusqu'à la stabilité avec un taux de 50% pour le DIC et 27% pour l'IBU.

Les profils de dissolution des composites (Alg/ZnAl-CDIC, Alg/ZnAl-CIBU, Alg/2CECRB-DIC, Alg/2CECRB-IBU), pH = 1.2, ont été étudiés. Les résultats montrent es quantités libérées faibles.

Après avoir analysé les résultats de libération en milieu simulé intestinal, nous pouvons marquer l'effet de l'alginate sur la libération de DIC/IBU à partir des hybrides. Pour tous les systèmes, nous remarquons une libération, moins rapide, produite principalement par la dissolution et la diffusion des molécules médicamenteuses situées à la surface des systèmes (Iliescu et al., 2014).

Afin d'étudier l'effet du pH sur le comportement de libération du DIC/IBU à partir des composite d'alginate, une comparaison des différents profils à différents pH a été étudiée. Les données de libération indiquent qu'en augmentant le pH de la solution de 1.2 à 7.4, une augmentation de la quantité libérée est observée. L'alginate avec des groupes carboxylates se dissolvait à des valeurs de pH élevées. En conséquence, une libération de médicament plus important de la matrice d'alginate apparaît à un pH plus élevé.

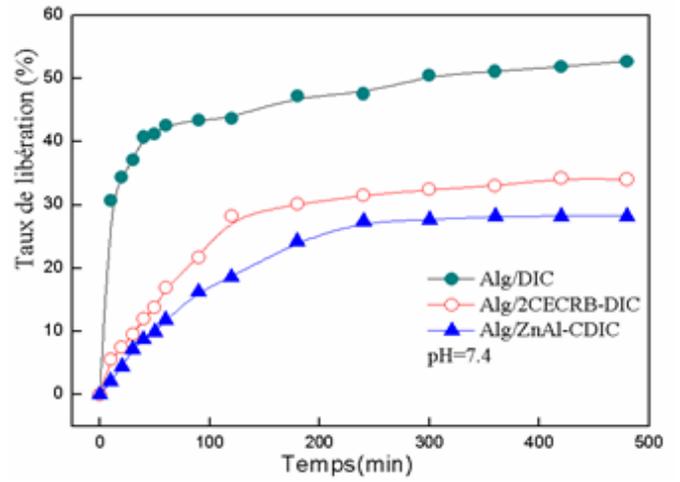
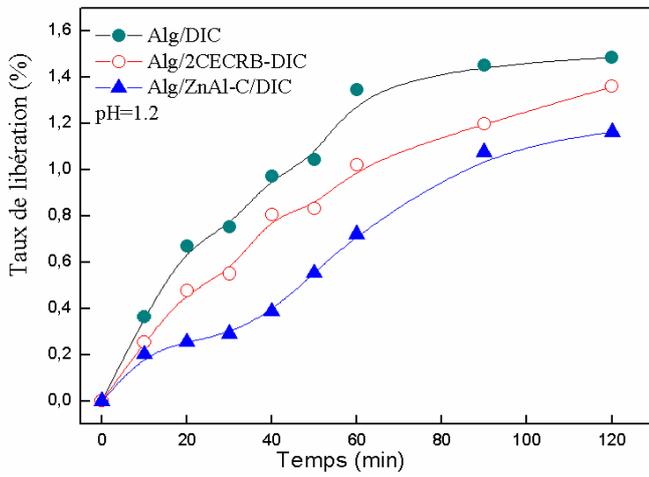


Figure V.21. Profils de libération de DIC à partir des composites à différentes conditions de pH

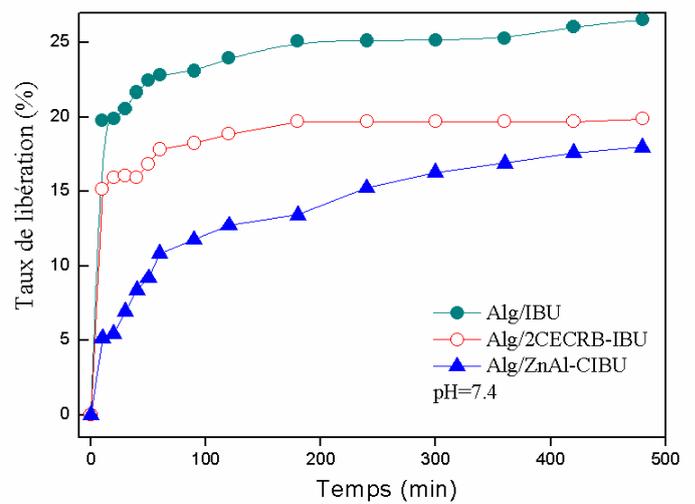
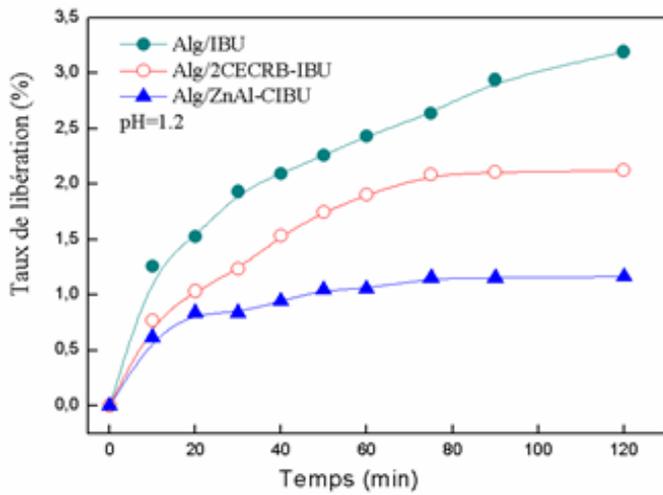


Figure V.22. Profils de libération de l'IBU à partir des composites à différentes conditions de pH

V.3.4. Etude du mécanisme de libération

V.3.4.1. Hybrides

Les résultats expérimentaux ont été analysés à l'aide de trois modèles mathématiques cités précédemment. L'analyse est donc réalisée par la représentation graphique des quantités expérimentales de DIC/IBU libérées en fonction du temps. Le choix du meilleur modèle est basé sur la valeur du coefficient de corrélation R^2 . Les valeurs des constantes de cinétiques de libération dans les deux milieux de dissolution (pH=1.2 et pH=7.4) sont regroupées dans les tableaux V.7 ; V.8 ; V.9 et V.10. Seuls, les résultats du meilleur modèle sont montrés dans les figures et dans les tableaux.

Les résultats de la libération du DIC/IBU à partir des hybrides dans les deux milieux de dissolution, ont été interprétés par le modèle de Higuchi qui est basé sur les hypothèses suivantes : (1) la concentration initiale du médicament dans la matrice est beaucoup plus élevée que sa solubilité, (2) La diffusion de médicament n'a lieu que dans une dimension, (3) les particules de médicament sont beaucoup plus petite que l'épaisseur du système, (4) le gonflement de la matrice et la dissolution sont plus ou moins négligeables, (5) la diffusion du médicament est constante (6) Les conditions de dissolution parfaites sont atteintes dans le milieu de libération. Ce modèle décrit la libération de médicament comme un processus de diffusion basé sur la loi de Fick en fonction de la racine carrée de temps. Les données obtenues ont été tracées en fonction du pourcentage cumulatif de libération de médicament par rapport à la racine carrée de temps ([Ramteke et al., 2014](#)).

Selon les valeurs de R^2 , le modèle décrit bien les résultats. Concernant le milieu neutre (intestinale), la libération du DIC/IBU à partir des hybrides est lente et persistante avec le temps. Ceci peut être expliqué par le fait que la libération en premier lieu s'effectue selon un processus d'échange ionique entre les médicaments (DIC/IBU) intercalés par les argiles et les ions phosphates présentés dans la solution tampon (pH=7.4), jusqu'à l'obtention d'un équilibre c-à-d que les molécules DIC/IBU ne peuvent pas être échangées. Après cette étape la dissolution s'effectue par diffusion selon le modèle de Higuchi.

Les constantes cinétiques de libération du diclofenac en milieu où le pH=1.2, sont plus faibles par rapport aux constantes cinétiques de libération à pH=7.4. Ces constantes varient de $0.401(\text{min})^{1/2}$ à $0.144(\text{min})^{1/2}$ et de 1.78 à $0.757(\text{min})^{1/2}$, respectivement à pH=1.2 et pH=7.4, respectivement. Cette différence dans les constantes de diffusion est probablement due au $\text{pH} > \text{pKa}$. Le taux de dissolution est meilleur en fonction de temps.

De même, l'ibuprofène se comporte de la même façon que le diclofenac. En milieu intestinale, le taux de dissolution de l'ibuprofène est plus élevé qu'en milieu acide.

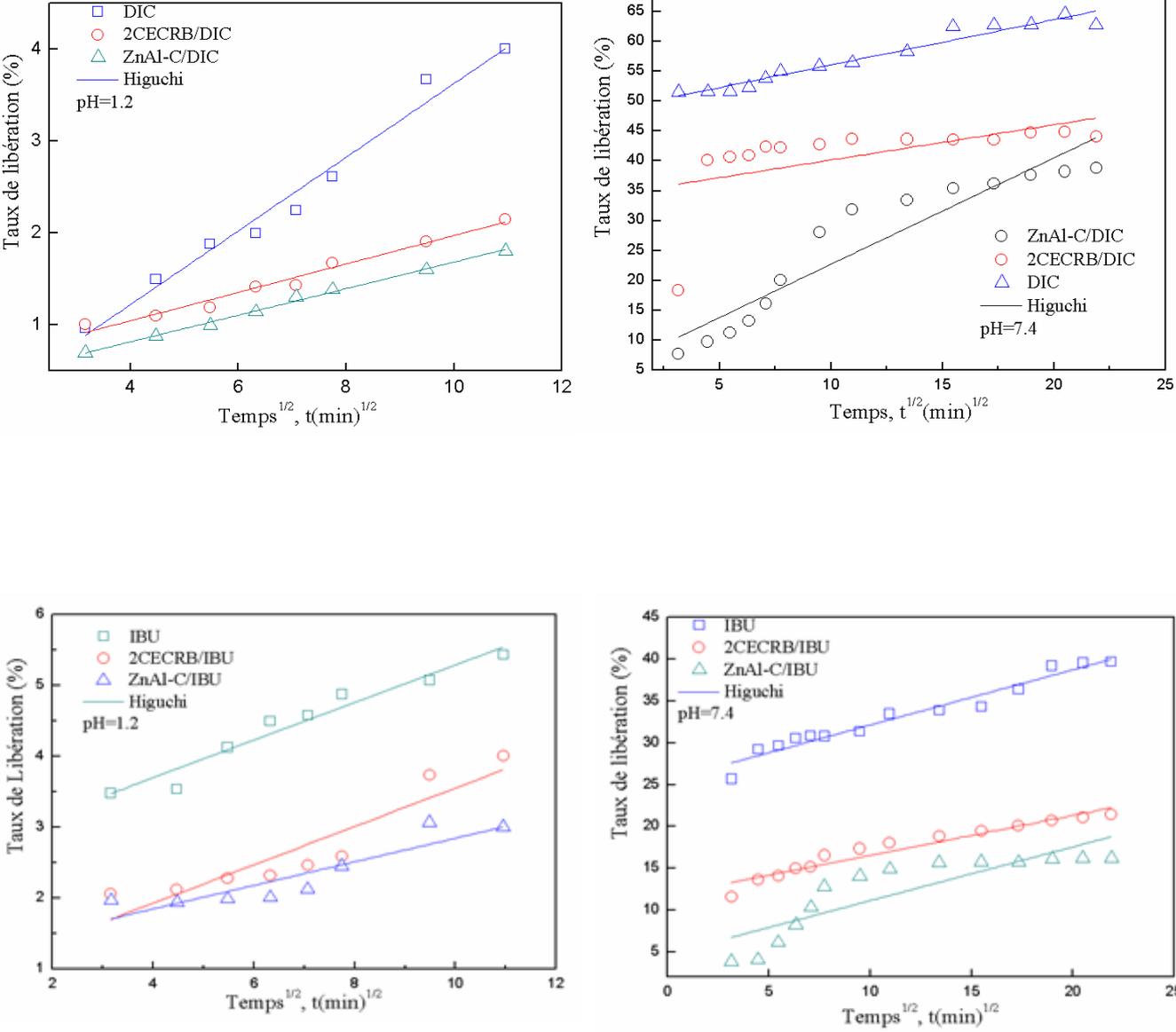


Figure V.23. Modélisation mathématique des profils de libération du DIC à partir des hybrides et des composites

Tableau V.7. Constantes des cinétiques de libération de DIC à partir des hybrides

	Modèle de Higuchi	Paramètres	
		R ²	K _H (min) ^{1/2}
<u>pH=1.2</u>			
DIC	qt = 0.401 t ^{1/2} + 0.381	0.975	0.401
2CECRB/DIC	qt = 0.154 t ^{1/2} + 0.426	0.973	0.154
ZnAl-C/DIC	qt = 0.144 t ^{1/2} + 0.237	0.994	0.144
<u>pH=7.4</u>			
DIC	qt = 1.780 t ^{1/2} + 3.679	0.981	1.780
2CECRB/DIC	qt = 1.165 t ^{1/2} + 25.745	0.961	1.165
ZnAl-C/DIC	qt = 0.757 t ^{1/2} + 36.446	0.947	0.757

qt : quantité de DIC libérée (%)

Tableau V.8. Constantes des cinétiques de libération de l'IBU à partir des hybrides

	Modèle de Higuchi	Paramètres	
		R ²	K _H (min) ^{1/2}
<u>pH=1.2</u>			
IBU	qt = 0.265 t ^{1/2} + 2.632	0.941	0.265
2CECRB/IBU	qt = 0.270 t ^{1/2} + 0.847	0.838	0.270
ZnAl-C/IBU	qt = 0.166 t ^{1/2} + 1.183	0.791	0.166
<u>pH=7.4</u>			
IBU	qt = 0.662 t ^{1/2} + 25.518	0.951	0.662
2CECRB/IBU	qt = 0.474 t ^{1/2} + 11.836	0.932	0.474
ZnAl-C/IBU	qt = 0.642 t ^{1/2} + 4.704	0.923	0.642

qt : quantité de l'IBU libérée (%)

V.3.4.2. Composites

Les données de cinétiques de libération de DIC/IBU à partir des composites d'alginate (Alg/DIC et Alg/IBU), (Alg/2CECRB-DIC, Alg/2CECRB-IBU, Alg/ZnAl-CDIC et Alg/ZnAl-CIBU), ont été décrites par trois modèles : ordre zéro ; premier ordre et le modèle de Higuchi, pour déterminer le mécanisme de libération à partir des différents composites. Le meilleur fit est obtenu pour le modèle de Higuchi : le taux de libération de DIC/IBU, est proportionnel à la racine carré du temps (tableau V.9 et V.10). Dans ce cas, la libération du DIC/IBU dépend de leur diffusion à travers la matrice polymérique gonflée. En accord avec les observations précédentes, les constant K_H sont obtenues pour le composite Alg/ZnAl-CIBU pour les deux milieux gastriques et intestinaux. La libération des médicaments dépend du support utilisé

(Dziadkowiec et al., 2017). Des systèmes de libération de DIC/IBU à base minérale sous forme de pellets ou de films présentaient des propriétés de libération prolongée du médicament pendant 10 heures et plus, en utilisant ainsi la forme des billes comme dans le cas de nos composites préparés, peuvent potentiellement améliorer les paramètres de libération des médicaments (Lee et al., 2003).

Les profils de libération des médicaments incorporés dans les composites ressemblent à celui des hybrides. Par contre, les vitesses de libération en fonction du temps, sont plus lentes que celles des hybrides. Ceci, est du probablement à l'encapsulation des hybrides par l'alginate.

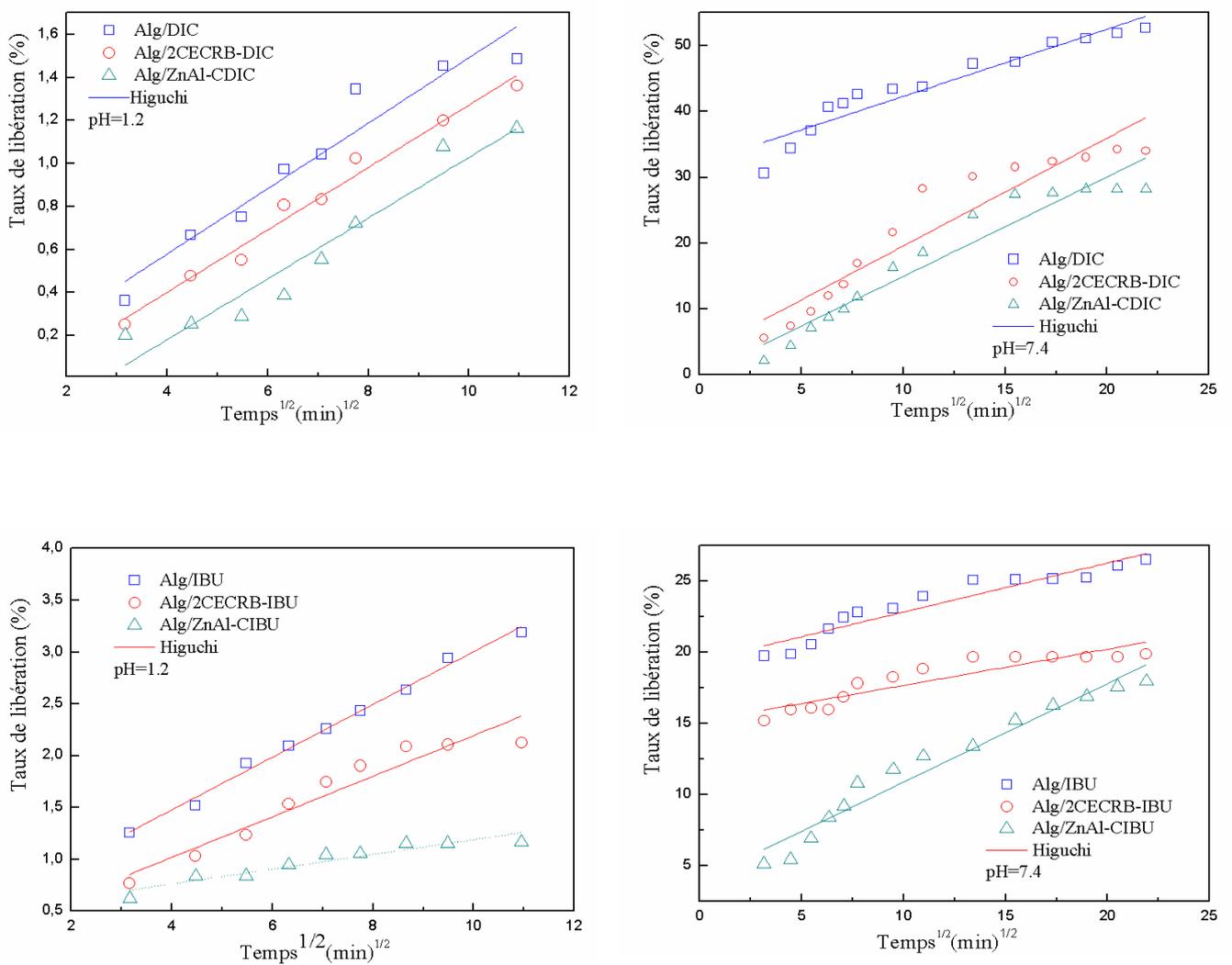


Figure V.24. Modélisation mathématique des profils de libération De l'IBU à partir des hybrides et des composites

Tableau V.9. Constantes des cinétiques de libération de DIC à partir des composites d'alginate

	Modèle de Higuchi	Paramètres	
		R ²	K _H (min) ^{1/2}
<u>pH=1.2</u>			
Alg/DIC	qt=0.152 t ^{1/2} +0.028	0.922	0.152
Alg/2CECRB-DIC	qt =0.145 t ^{1/2} +0.179	0.978	0.145
Alg/ZnAl-CDIC	qt =0.141 t ^{1/2} +0.382	0.952	0.141
<u>pH=7.4</u>			
Alg/DIC	qt =0.020 t ^{1/2} +32.103	0.903	1.020
Alg/2CECRB-DIC	qt =1.639 t ^{1/2} +3.170	0.891	1.639
Alg/ZnAl-CDIC	qt =1.512 t ^{1/2} +0.170	0.925	1.512

qt : quantité de DIC libérée (%)

Tableau V.10. Constantes des cinétiques de libération de l'IBU à partir des composites d'alginate

	Modèle de Higuchi	Paramètres	
		R ²	K _H (min) ^{1/2}
<u>pH=1.2</u>			
Alg/IBU	qt =0.254 t ^{1/2} +0.460	0.992	0.254
Alg/2CECRB-IBU	qt =0.196 t ^{1/2} +0.234	0.914	0.196
Alg/ZnAl-CIBU	qt =0.071 t ^{1/2} +0.477	0.889	0.071
<u>pH=7.4</u>			
Alg/IBU	qt =0.345 t ^{1/2} +19.392	0.903	0.345
Alg/2CECRB-IBU	qt =0.245 t ^{1/2} +15.148	0.929	0.245
Alg/ZnAl-CIBU	qt =0.192 t ^{1/2} +3.965	0.951	0.192

qt : quantité de l'IBU libérée (%)

V.3.5. Mécanisme proposé pour la formation et de libération des molécules médicamenteuses à partir des hybrides et des composites

Comme cela a été discuté précédemment, l'intercalation de DIC/IBU entre les feuillets des HDLs et des argiles organophiles ainsi que les interactions électrostatiques entre l'alginate et les matériaux lamellaires, sont les facteurs principaux influençant la structure, les propriétés de gonflement, la teneur en médicaments et le comportement de la libération contrôlée à partir des hybrides et des billes composites. Pour comprendre le rôle des HDLs/argile dans les billes composites, l'interaction entre les molécules DIC/IBU, les HDLs et/ ou argile organophile et l'alginate, est représenté schématiquement sur la figure V.25. Les molécules du DIC/IBU sont chargées négativement, tandis que les HDLs sont chargés positivement avec des anions

échangeables CO_3^{2-} situés dans l'espace interlamellaire. Aussi, une partie des molécules de DIC/IBU, peuvent être intercalé dans des couches des HDLs à travers un processus d'échange ionique en milieu aqueux sous agitation. Les hybrides de DIC/HDLs et/ou IBU/HDLs, peuvent être adsorbés aux charges négatives des chaînes polymériques de l'alginate (COO^-) à travers des interactions électrostatiques. Par conséquent, les billes Alg/HDLs-médicament seront formées par un réseau tridimensionnel, après la réticulation à la surface par des cations Ca^{+2} . Comme, on peut voir, les HDLs jouent le rôle d'un agent réticulant inorganique des chaînes d'alginate ce qui pourrait restreindre la mobilité des chaînes polymériques de l'alginate après l'immersion des billes dans une solution aqueuse, et alors ralentir leurs taux de gonflement et de dissolution, qui sont également des paramètres principaux pour l'amélioration de la libération contrôlée des médicaments. En plus, les molécules de DIC et/ou IBU imprégnées entre les couches lamellaires, doivent migrer de l'espace interlamellaire vers le réseau polymérique d'abord, puis se dissoudre dans le milieu de solution, qui contribuera également à l'amélioration de la libération contrôlée des médicaments. Pour l'argile organophile, les interactions se font tout d'abord entre les médicaments chargés négativement et les sites positifs du surfactant dans l'espace interlamellaire, puis les charges négatives COO^- , de l'alginate, seront liées par des interactions électrostatiques avec les charges positives de l'argile organophile, puisque ce matériau est chargé positivement car le pH de synthèse est inférieure au pH_{PZC} de l'argile.

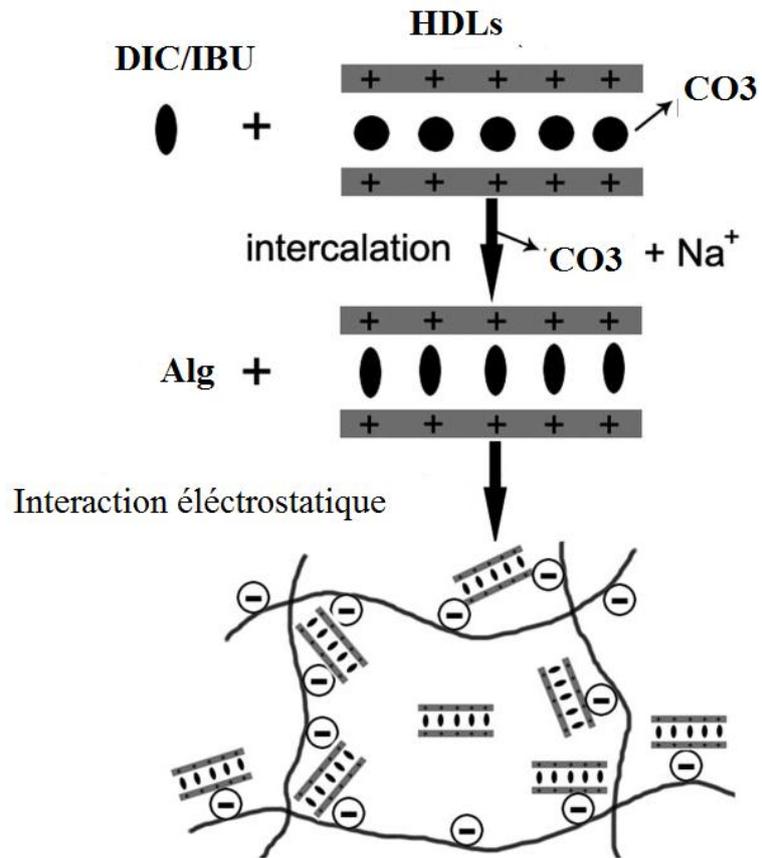


Figure V.25. Illustration schématique du mécanisme de formation des hybrides et des composites

Conclusion générale et prescriptives

CONCLUSION GENERALE

Le but de ce travail a été focalisé sur la préparation et la synthèse des matériaux argileux lamellaires de type cationiques et anioniques. Ces matériaux ont été utilisés, soit comme adsorbants des produits pharmaceutiques émergents, soit comme système de libération des médicaments *in vitro*.

Le présent travail a été divisé en deux parties. La première partie a été consacrée à l'étude de l'élimination de deux produits pharmaceutiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, le diclofenac et l'ibuprofène, par les différents matériaux argileux synthétisés et préparés. La deuxième partie a été assignée à l'étude des profils de dissolution des molécules pharmaceutiques intercalées dans les hybrides et les composites.

Le premier volet de cette étude a porté sur la modification chimique de la bentonite naturelle en utilisant un surfactant à longue chaîne alkyle (HDTMABr) à différentes concentrations (0.5CEC, 1CEC, 2CEC). L'analyse structurale par DRX des matériaux argileux organophiles, a montré l'insertion du tensioactif dans l'espace interlamellaire des argiles. Les distances d_{001} des argiles organophiles varient de 13.4 Å à 20.7 Å, après modification de l'argile. L'analyse texturale par BET a confirmé l'intercalation du tensioactif dans les argiles. En effet, les surfaces spécifiques obtenues par adsorption d'azote, ont varié de 84 m²/g à 3 m²/g. Cette diminution de la surface est expliquée par le remplissage des pores par les molécules du tensioactif. En plus, les techniques de caractérisation par IR, ATG ont confirmé l'organophilisation des argiles.

Les bentonites organophiles ont été testées dans l'élimination par adsorption des produits pharmaceutiques. Différents paramètres ont été étudiés (pH, masse, temps de contact, concentration et température). La cinétique d'adsorption a montré que le processus d'adsorption se déroule en deux étapes ; une première étape très rapide de 30 min et une deuxième étape d'équilibre au-delà de 30min. Cette cinétique a été modélisée par plusieurs modèles. Le modèle qui décrit mieux les résultats expérimentaux est le modèle de pseudo-second-ordre. La diffusion intervient dans le processus d'adsorption globale, mais elle n'est pas l'étape limitante. Les isothermes d'adsorption des produits pharmaceutiques sur les matériaux organophiles, ont été décrites par les deux modèles ; modèle de Langmuir et modèle de Freundlich. Les quantités maximales de diclofenac adsorbées sont 120.1, 193.4 et 600.6 mg/g pour le 0.5CECRB, le 1CECRB et le 2CECRB, respectivement. Pour l'ibuprofène, les quantités adsorbées maximales sont de l'ordre de 63.4 ; 108.3 et 194.9 mg/g pour le 0.5CECRB ; le 1CECRB et le 2CECRB,

respectivement. Ces valeurs de q_m sont en étroite relation avec la teneur en tensioactif et le taux d'efficacité des matériaux en tensioactif. Les expériences de régénération appliquées à l'adsorbant 2CECRB, ont montré après quatre cycles répétitifs d'adsorption/désorption que ce matériau garde une capacité d'adsorption relativement acceptable.

Le deuxième volet de cette étude a été consacré à la synthèse, la caractérisation et l'évaluation de la capacité d'adsorption des hydroxydes doubles lamellaires. Au total, 09 HDLs ont été synthétisés en tenant compte de la nature des cations bivalents et trivalents et de leurs rapports molaires dans les différentes matrices. La méthode de synthèse qui a été adaptée est celle de la coprécipitation à pH constant. Les matériaux synthétisés ont été calcinés à 500°C/6h afin d'obtenir des oxydes mixtes ayant de grandes surfaces spécifiques et des porosités assez développées. Ces matériaux HDLs ont été caractérisés par DRX, FTIR, ATG/DTA. De même les points isoélectriques de ces matériaux ont été déterminés. En général, les points isoélectriques des HDLs calcinés sont supérieurs aux pH_{pzc} des HDLs non calcinés. Ces matériaux calcinés deviennent plus basique, ce qui est très favorable pour l'élimination des polluants ayant un caractère acide. Les résultats de la caractérisation confirment que nos matériaux possèdent la structure lamellaire de type hydrotalcite. Tous les matériaux synthétisés avant et après calcination ont été testés dans le processus d'élimination du diclofenac et de l'ibuprofène. Les matériaux non calcinés ont montré une affinité d'adsorption très faible par rapport aux mêmes matériaux après calcination. Les performances de ces matériaux après calcination sont du probablement à l'augmentation de la surface spécifique et de la porosité après le départ de H₂O et de CO₂, ce qui libère l'espace aux molécules adsorbantes. Les études d'adsorption de DIC/IBU ont indiquées une cinétique de pseudo-second ordre. Les temps de contact sont de l'ordre de 60 min pour toutes les phases. Les isothermes d'adsorption ont été modélisées par trois modèles (Langmuir, Freundlich et Chapman). L'ensemble des matériaux indiquent que le modèle de Langmuir est le meilleur modèle qui décrit mieux les résultats expérimentaux. Les quantités maximales adsorbées de diclofenac sont de l'ordre de 747, 663, 621, 501, 484 et 224 mg/g pour le ZnAl-C, ZnAlFe-C, MgAl-C, MgZnAl-C, MgAlFe-C et MgZnAlFe-C, respectivement. Les quantités maximales adsorbées pour l'ibuprofène sont de l'ordre de 173, 129, 128, 88, 77 et 21mg/g pour le ZnAl-C, MgAlFe-C, MgZnAlFe-C, MgZnAl-C, MgAl-C et ZnAlFe-C, respectivement. Les données de la modélisation ont montré que les HDLs synthétisées présentent les meilleures capacités d'adsorption que les matériaux organophiles cationiques.

La dernière partie de cette thèse a été destinée à l'application des meilleurs adsorbants étudiés dans les chapitres III et IV, dans l'élaboration de matériaux hybrides et composites. Ces matériaux hybrides et composites ont été en premier lieu caractérisés par MEB, ATG et IRTF. Les résultats de la caractérisation ont confirmé l'intercalation des médicaments dans les hybrides. L'efficacité des matériaux hybrides à intercaler les médicaments varie de 33.6 à 62%. L'étude de la cinétique de libération des médicaments à partir des hybrides et des composites à base d'alginate, a été réalisée dans deux milieux de pH différents, le pH=1.2 et pH=7.4. Ces pH correspondent aux pH gastrique et intestinal. Les profils de libération obtenus indiquent que les cinétiques sont très dépendantes du pH du milieu. En milieu acide, les quantités libérées sont très faibles à cause d'une faible solubilité des médicaments. Ceci est dû aux pKa des molécules médicamenteuses (DIC/IBU) qui sont supérieures aux pH du milieu de dissolution. Par contre, nous avons observé une libération très significative en milieu neutre (pH=7.4). Ceci est dû à la dissociation des médicaments car le pH du milieu est supérieur aux pKa des molécules. D'autre part, nous avons observé que les vitesses de libération sont lentes par rapport aux vitesses de dissolution de molécules médicamenteuses seules. Ces cinétiques de libération ont été modélisées par plusieurs modèles. Le modèle qui présente le meilleur R^2 est celui de Higuchi. Ce modèle décrit le mécanisme de libération comme étant un mécanisme basé sur le principe de l'échange ionique entre les ions des molécules de DIC/IBU et les phosphates du milieu simulé intestinal, suivi d'une diffusion des molécules de la surface vers le milieu. Les résultats montrent l'efficacité de l'encapsulation pour le développement des systèmes de libération contrôlée des médicaments.

Perspectives

Afin de compléter cette étude, il serait très intéressant d'envisager dans le futur les points suivants:

- 1) Elaborer des matériaux argileux en changeant les méthodes de préparation et de synthèse.
- 2) Elaborer des composites avec d'autres biopolymères tel que la pectine, le poly-lactique acide, la carragheen, la gélatine....etc
- 3) Tester les matériaux préparés avec d'autres molécules à intérêt biologique tels que les antibiotiques, les anticancéreux....etc

Références bibliographiques

REFERENCES BIOBIOGRAPHIQUES

- A**hmed, M.J., Adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from aqueous solution using activated carbons: Review. *J. Environ. Manage* (2017) 274-282.
- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., & Perioli, L., Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents - I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen. *Inter. J. Pharm.* 220 (2001) 23–32.
- Ambrogi, V., Perioli, L., Ricci, M., Pulcini, L., Nocchetti, M., Giovagnoli, S., Rossi, C., Eudragit® and hydrotalcite-like anionic clay composite system for diclofenac colonic delivery, *Microporous Mesoporous Mater.* 115 (2008) 405–415.
- Amamra, S., Synthèse et caractérisation d'espèces nano confinées hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules. Thèse de Magistère, Université Ferhat Abbas-Setif-1, 2009.
- Ambrogi, V., Fardella, G., Grandolini, G., Perioli, L., & Tiralti, M. C., Intercalation compounds of hydrotalcite like anionic clays with anti-inflammatory agents, II. Uptake of diclofenac for a controlled release formulation. *J. Pharm. Sci. Technol.* 3 ((2002) 1–6.
- Akçay, G., Kılınc, E., Akçay, M., the equilibrium and kinetics studies of flurbiprofen adsorption onto tetrabutylammonium montmorillonite (TBAM), *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 335 (2009) 189–193.
- Arbaoui, F., Boucherit, M. N., Comparison of two Algerian bentonites: Physico-chemical and retention capacity study. *App. Clay. Sci.* 91–92 (2014) 6–11.
- Ay, A.N., Zumreoglu-Karan, B., Temel, A., Rives, V., Bioinorganic magnetic coreshell nanocomposites carrying antiarthritic agents: intercalation of ibuprofen and glucuronic acid into Mg-Al-layered double hydroxides supported on magnesium ferrite. *Inorg. Chem.* 48 (2009) 8871–8877.
- Azizian, S., Kinetic models of sorption: a theoretical analysis. *J. Colloid. Interface. Sci.* 276 (2004) 47-52.
- B**akhti, A., Ouali, M.S., Etude des facteurs contrôlant la sorption de Cr(VI) sur une hydrotalcite de synthèse, *Rev. Sci de l'eau. J. Water Sci.* 20 (2007) 241-250.

- Bastiani, R., Zonno, I.V., Santos, I.A.V., Henriques, C.A., Monteiro, J. L. F., Influence of thermal treatments on the basic and catalytic properties of MgAl-mixed oxides derived from hydrotalcites, Brazilian. *J. Chem. Eng.* 21 (2004) 193 – 202.
- Bhadra, B. N., Sunghwan, I.A., HwaJhung, k.S., Adsorptive removal of ibuprofen and diclofenac from water using metal-organic framework-derived porous carbon. *J. Chem. Eng.* 314 (2017) 50-58.
- Belhouchat, N., Zaghouane-Boudiaf, H., Viseras. C., Removal of anionic and cationic dyes from aqueous solution with activated organo-bentonite/sodium alginate encapsulated beads. 135 (2017) 9-15.
- Benhouria, A., Azharul Islam, Md., Zaghouane-Boudiaf, H., Boutahala, M., Hameed, B.H., Calcium alginate–bentonite–activated carbon composite beads as highly effective adsorbent for methylene blue. *J. Chem. Eng.* 270 (2015) 621–630.
- Benito, P., Labajos, F.M., Rives, V., Uniform fast growth of hydrotalcite like compounds, *Cryst. Growth Des.* 6 (2006) 1961–1966.
- Berber, M.R., Minagawa, K., Katoh, M., Mori, T., Tanaka, M., Nanocomposites of 2- arylpropionic acid drugs based on Mg-Al layered double hydroxide for dissolution enhancement. *Eur. J. Pharm. Sci.* 35 (2008) 354–360.
- Benselka-Hadj Abdelkader, N., Bentouami, A., Derriche, Z., Bettahar, N., Ménorval, L.C., Synthesis and characterization of Mg-Fe layer double hydroxides and its application on adsorption of orange G from aqueous solution. *J. Chem. Eng.* 169 (2011) 231–238.
- Bibi, I., Icenhower, J., Niazi, N.K., Naz, T., Shahid, Bashir, M., Clay minerals: structure, chemistry and significance in contaminated environments and geological CO₂ sequestration. *Environ. Mater. Waste. Book chapter* (2016) 543-567.
- Birgul, Z.K., Ahmet, A., Layered double hydroxides – multifunctional nanomaterials. *Chem. Pap.* 66 (2012) 1–10.
- Borisover, M., Davis, J.A., Adsorption of inorganic and organic solutes by clay minerals. *Develop. Clay. Sci.* 6 (2015) 33-70
- Bouhent. M.M., Derriche. Z., Denoyel. R., Prevot. V., Forano. C., Thermodynamical and structural insights of orange II adsorption by MgAlNO₃ layered double hydroxides. *J. Solid State Chem.* 184 (2011) 1016–1024.

Boukhalfa, N., Boutahala, M., and Djebri, N., Synthesis and characterization of ZnAl-layered double hydroxide and organo-K10 montmorillonite for the removal of diclofenac from aqueous solution. *Ads Sci & Tech* 35 (2017) 20–36.

Boukhalfa, N., Djebri, N., Boutahala, M., Remediation of polluted water by diclofenac drug by adsorption technology. *Algerian. J. Environ. Sci. Techno.* 3 (2017) 45-50.

Brigatti, M.F., Gala E., Thengc, B.K.G., Chapter 2 Structures and Mineralogy of Clay Minerals, *Develop. Clay. Sci.* (2006) 19-86.

Cao, F., Wanga, Y., Ping, Q., Liao, Z., Zn–Al–NO₃-layered double hydroxides with intercalated diclofenac for ocular delivery. *Int. J. Pharm.*, 404 (2011) 250–256.

Carretero, M.I., Gomes, C.S.F., F. Tateo., Clays and human health. *Develop. Clay. Sci.* 1 (2006) 717-741.

Carretero, MI, Pozo M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry. Part I. Excipients and medical applications. *Appl. Clay. Sci* 46 (2009) 73–80.

Carretero, M.I., Pozo. M., Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *App. Clay. Sci.* 47 (2010) 171–181.

Cavani, F., Trifiro`, F., Vaccari, A., Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications, *Catal. Today* 11(2) (1991) 173–301.

Chaar, D., Pavlovic, I., Bruna, F., Ulibarri, M.A., Draoui, K., Barriga, C., Removal of nitrophenol pesticides from aqueous solutions by layered double hydroxides and their calcined products. *Appl. Clay. Sci.* 50 (2010) 292–298.

Chen, Y., Zhou, A., Liu, B., Liang, J., Tramadol hydrochloride/montmorillonite composite: preparation and controlled drug release. *Appl. Clay Sci.* 49 (2010) 108–112.

Christidis, G.E., Huff, W.D., Geological aspects and genesis of bentonites. *Elements* 5(2009) 93-98.

Cygan, R.T., Romanov, V.N., Myshakin, E.M., Molecular simulation of carbon dioxide capture by montmorillonite using an accurate and flexible force field. *J. Phys. Chem. C.* 116 (2012) 13079-13091.

Del Arco, M., Rives, V., Trujillano, R., Surface and textural properties of hydrotalcite-like materials and their decomposition products. *Stud. Surf. Sci. Catal.* 87 (1994) 507–515.

DeLeon, V.H., Nguyen, T. D., Nar, M., D'Souza, N. A., Golden, T.D., Polymer nanocomposites for improved drug delivery efficiency. *Mater. Chem. Physics*. 132 (2012) 409-415.

De Paiva, L. B., Morales A. R., Valenzuela, F. R., *Organoclays: Properties, Preparation and Applications*. *Appl. Clay Sci.* (2008) 42, 8–24.

DeLeon, D.H., Nguyen, T.D., Nar, M., D'Souza., N.A., Golden, T.D., Polymer nanocomposites for improved drug delivery efficiency. *Mater. Chem. Phys.* 132 (2012) 409-415.

Djebri, N., Boutahala, M., Chelali, N.E., Boukhalifa, N., and Zerroual L., Adsorption of bisphenol A and 2,4,5-trichlorophenol onto organo-acid-activated bentonite from aqueous solutions in single and binary systems. *Desalin. Water Treat.* 66 (2017) 383–393.

Djebri, N., Synthèse et caractérisation des matériaux naturels : Application à l'élimination des micropolluants, thèse de doctorat. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, Bordj Bou Arreridj (2017).

Dos Santos, V.C.G., Grassi, M.T., Abate, G., Sorption of Hg(II) by modified K10 montmorillonite: influence of pH, ionic strength and the treatment with different cations. *Geoderma*. 237 (2015) 129-136.

Dziadkowiec, J., Mansa, R., Quintela, A., Rocha, F., Detellier, C., Preparation, characterization and application in controlled release of Ibuprofen-loaded Guar Gum/Montmorillonite Bionanocomposites. *App. Clay. Sci.* 135 (2017) 52-63.

Farmer, V. C., *Infrared Spectra of Minerals*. Mineralogical Society Monograph 4, London, 1974.

Ferreira, O.P., Alves, O.L., Gouveia, D.X., Filho, A.G.S., De Paiva, J.A.C., Filho, J.M., Thermal decomposition and structural reconstruction effect on Mg–Fe based hydrotalcite compounds. *J. Solid. State. Chem.* 177 (2004) 3058–3069.

Forano, C, Costantino, U., Taviot-Gueho, C., *Handbook of clay science*, In: Bergaya, F. Lagaly, G. (Eds.), *Develop. Clay. Sci* (2013) Elsevier, Amsterdam, 745–782.

Freitas, M.N., Marchetti, J.M., Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *Int. J. Pharm.* 295 (2005) 201–211.

Freundlich, F. H., Über die adsorption in lösungen (adsorption in solution). *Z. Phys. Chem.* 57 (1909) 384–470.

Fu, M., Zhang, Z., Wu, L., Zhuang, G., Zhang, S., Yuan, G., Liao, L., Investigation on the co-modification process of montmorillonite by anionic and cationic surfactants. *App. Clay. Sci.* 132–133 (2016) 694-701.

Gaines, R.V., Skinner, H.C.W., Foord, E.E., Mason, B., Rosenzweig, A., Dana's New Mineralogy, 8th Edn. Wiley, New York, 1997.

Geetanjali, M., Barsha, D., Sony, P., Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials. *App. Clay. Sci.*, 153 (2018) 172–186.

Ghadiri, M., Chrzanowskiab, W., Rohanizadeh, R., Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC. Adv.* 5 (2015) 29467–29481.

Ghotbi, M.Y., Bin Hussein, M.Z., Gallate–Zn–Al-layered double hydroxide as an intercalated compound with new controlled release formulation of anticarcinogenic agent. *J. Phys. Chem. Solids* 71 (2010) 1565–1570.

Giles, C. H., MacEwan, T. H., Nakhwa, S.N., Smith, D., Studies in adsorption. Part XI. A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface areas of solids. *J. Chem. Soc* (0) 1960.

Gomri, F., Boutahala, M., Zaghouane-Boudiaf, H., Koril, S. A., Gil, A., Removal of Acid Blue 80 from Aqueous Solutions by Adsorption on Chemical Modified Bentonites. *Desalin. Water.* 57(2016) 26240-26249.

Gomri, F., Etude interface solide-liquide: Application à adsorption des micropollutants, Thèse de doctorat, Université de Setif-1, 2017.

Goswamee, R.L., Sengupta, P., Bhattacharya, K.G., Dutta, D.K., Adsorption of Cr (VI) in layered double hydroxides. *Appl. Clay Sci.* 13 (1998) 21–34.

Grassi, M., Grassi, G., Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems. *Curr. Drug. Deliv.* 2 (2005) 97–116.

Ha, J.U., Xanthos, M., Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers, *Int. J. Pharmaceut.* 414 (2011) 321–331.

Hasan, Z., Jeon, J., Jhung, S.H., Adsorptive removal of naproxen and clofibrac acid from water using metal-organic frameworks. *J. Hazard. Mate.* 209– 210 (2012) 151– 157.

Hasan, Z, Khan, N.A., Jhung, S.H., Adsorptive removal of diclofenac sodium from water with Zr-based metal-organic frameworks. *J. Chem. Eng.* 284 (2016) 1406–1413.

He, H. P., Ding, Z., Zhu, J.X., Yuan, P., Xi, Y. F., Yang, D., Frost, R. L., Thermal characterization of surfactant-modified montmorillonites. *Clay Clay Miner.* 53 (2005) 287-293.

Hernandez-Moreno, M.J., Ulibarri, M.A., Rendon, J.L., Serna, C.J., IR characteristics of hydrotalcite-like compounds. *Phys. Chem. Miner.* 12 (1985) 34–38.

Higuchi, T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 874–875.

Hussein-Al-Ali, S.H., Al-Qubaisi, M., Hussein, M.Z., Ismail, M., Zainal, Z., Hakim, M.N., In vitro inhibition of histamine release behavior of cetirizine intercalated into Zn/Al- and Mg/Al-layered double hydroxides. *Int. J. Mol. Sci.* 13 (2012) 5899–5916.

Ho, Y.S., McKay, G., Pseudo-second-order model for sorption processes, *Process Biochem.* 34 (1999) 451–465.

Hua, S., Yang, H., Li, Q., Zhang, J., Wang, A., pH-sensitive sodium alginate/calcined hydrotalcite hybrid beads for controlled release of diclofenac sodium, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 38 (2012) 728–34.

Iliescu, R. I., Andronescu, E., Ghitulica, C. D., Voicu, G., Ficai, A., Hotetiu, M., Montmorillonite–alginate nanocomposite as a drug delivery system–incorporation and in vitro release of irinotecan. *Inter. J. Pharm.* 463 (2014) 184–192.

Ismadji, S., Soetaredjo, F.E., Ayucitra, A., Natural clay minerals as environmental cleaning agents. In: *Clay. Mater. Environ. Remediation.* VIII (2015) 5-37.

Jain, S., Datta, M., Montmorillonite-alginate microspheres as a delivery vehicle for oral extended release of Venlafaxine hydrochloride. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 33 (2016) 149-156.

Janicijevic, J., Modified local diatomite as potential functional drug carrier-A model study for diclofenac sodium, *Int. J. Pharm.*, 496 (2015) 466–474.

Jin, Y., Hea-Eun, C., Soo-Jin, C., Acute oral toxicity and kinetic behaviors of inorganic layered nanoparticles. *J. Nanomater.* 8 (2013) 628381(1-8).

Jung, C., Linkel, K. Boateng, J.R., Flora, V., Oh, J., Braswell, M.C., Son, A., Yoon, Y., Competitive adsorption of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs on activated biochars: Experimental and molecular modeling study. *Chem. Eng. J* 264 (2015) 1–9.

Kang, H., Shu, Y., Li, Z., Guan, B., Peng, S., Huang, Y., Liu, R., An effect of alginate on the stability of LDH nanosheets in aqueous solution and preparation of alginate/LDH nanocomposites. *Carbohydr Polym.* 16 (2014) 100-158.

- Krajišnik, D., Dakovic, A., Malenovic, A., Djekic, L., Kragovic, M., Dobric, V., Milic, J., An investigation of diclofenac sodium release from cetylpyridinium chloride-modified natural zeolite as a pharmaceutical excipient. *Microporous. Mesoporous. Mater.* 167 (2013) 94–101
- Kaur, M., Datta, M., Diclofenac sodium adsorption onto montmorillonite: adsorption equilibrium studies and drug release kinetics. *Adsorpt. Sci. Technol.* 32 (2014) 365–387.
- Kevadiya, B.D., Patel, H.A., Joshi, G.V., Abdi, S.H.R., Bajaj, H.C., Montmorillonite-Alginate composites as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of diclofenac sodium. *Indian J. Pharm. Sci.* 72 (2011) 732–737.
- Kevadiya, B.D., Patel, T.A., Jhala, D.D., Thumbar, R.P., Brambhatt, H., Pandya, M.P., Rajkumar, S., Jena, P.K., Joshi, G.V., Gadhia, P.K., Tripathi, C.B., Bajaj, H.C., Layered inorganic nanocomposites: a promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81 (2012) 91–101.
- Khan, A.I., Lei, L., Norquist, J.N., O'Hare, D.M., Intercalation and controlled release of pharmaceutically active compounds from a layered double hydroxide. *Chem. Commun.* (2001) 2342-2343.
- Khalaf, .H, Bouras, O., Perrichon, V., Synthesis and characterization of Al-pillard and cationic surfactant modified Algerian bentonite. *Micropor. Mater.* 8 (1997) 141-150.
- Khan, A. I., Ragavan, A., Fong, B., Markland, C., O'Brien, M., Dunbar, T. G., Williams, G. R., & O'Hare, Recent developments in the use of layered double hydroxides as host materials for the storage and triggered release of functional anions. *Indust. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 10196–10205.
- Khenifi, A., Derriche, Z., Mousty, C., Prévot, V., Forano, C., Adsorption of glyphosate and glufosinate by Ni₂Al₂(OH)₆ layered double hydroxide. *Appl. Clay Sci.* 47 (2010) 362–371.
- Kim, M.H., Choi, G., Elzatahry, A., Vinu, A., Choy, Y.B., Choy, J.H., Review of clay-drug hybrid materials for biomedical applications: administration routes. *Clays. Clay. Min.* 64 (2016) 115–130.
- Kogure, T., Inoue, A., Stacking defects and long-period polytypes in kaolin minerals from a hydrothermal deposit. *Eur. J. Mineral.* 17 (2005) 465-473.
- Kooli, F., Khimayk, Y.Z., Alshateet, S.F., Effect of the acid activation levels of montmorillonite clay on the cetyltrimethylammonium cations adsorption, *Langmuir.* 21 (2005) 8717-8723.
- Kuthati, Y., Kankala, R.K., Lee, C.H., Layered double hydroxide nanoparticles for biomedical applications: current status and recent prospects. *Appl. Clay Sci.* 112-113 (2015) 100–116.

Lagaly, G., Smectitic clays as ionic macromolecules. In: Wilson, A.D, Processer, H.J.Z. Eds., Develop. Ionic. Polym, 2, Elsevier, London (1986) 77-140.

Lagergren, S.Y., Zur theorie der sogenanntensorption gelöster stoffe (On the theory of so-called adsorption of solutes), K. Sven. Vetenskapsakad. Handl. 24 (1898) 1–39.

Langmuir, I., The constitution and fundamental properties of solids and liquids. Part I. Solids, J. Am. Chem. Soc. 38 (1918) 2221–2295.

Lee, W. F., Fu, Y. T., Effect of montmorillonite on the swelling behavior and drug-release behavior of nanocomposite hydrogels. J. Appl. Polym. Sci. 89(2003) 3652– 3660.

Lee, J.Y., Lee, H.K., Characterization of organobentonite used for polymer nanocomposites. Mater. Chem. Phys. 85 (2004) 410–415.

Le pluard, L., Duchet, J., Sautereau, H., Surface modification of montmorillonite for tailored interfaces in nanocomposites. J. Adhes., 78 (2002) 645–662.

Li, F., Duan, X., Applications of Layered Double Hydroxides. Struct. Bond. 119 (2006) 193–223.

Liu, S., Wu, X., Lin, Y., Li, M., Weng, D., Active oxygen-assisted NO-NO₂ recycling and decomposition of surface oxygenated species on diesel soot with Pt/Ce_{0.6}Zr_{0.4}O₂ catalyst. Chin. J. Catal. 35 (2014) 407–415.

Liu, C., Wu, P., Zhu, Y., Tran, L., Simultaneous adsorption of Cd⁺² and BPA on amphoteric surfactant activated montmorillonite. Chemosphere 144 (2016) 1026-1032.

Luo, P., Zhao, Y., Zhang, B., Liu, J., Yong, Junfang Liu., Study on the adsorption of Neutral Red from aqueous solution onto halloysite nanotubes. Water Res. 44 (2010) 1489-1497.

Liang, L., He, J., Wei, M., Evans, D.G., Zhou, Z., Treatment of high fluoride concentration water by MgAl–CO₃ layered double hydroxides: kinetic and equilibrium studies. Water Res. 41 (2007) 1534–1542.

Lva, L., Hea, J., Wei, M., Evansa, X., Uptake of chloride ion from aqueous solution by calcined layered double hydroxides: Equilibrium and kinetic studies. Water. Res. 40(2006) 735-743.

Ma, L., Chen, Q., Zhu, J., Xi, He, Y.H., Zhu, R., Tao, Q., Ayoko, G.A., Adsorption of phenol and Cu(II) onto cationic and zwitterionic surfactant modified montmorillonite in single and binary systems. J. Chem. Eng. 283 (2016) 880–888.

Madikizel, L. M., Chimuka, L., Synthesis, adsorption and selectivity studies of a polymer imprinted with naproxen, ibuprofen and diclofenac. *J. Environ. Chem. Eng.* 4 (2016) 4029–4037.

Miyata, S., Kumura, T., Synthesis of new hydrotalcite-like compounds and their physicochemical properties. *Chem. Lett.* 3 (1973) 843-848.

Mohapatra, L., Parida, K.M., A review on the recent progress, challenges and perspective of layered double hydroxides as promising photocatalysts. *J. Mater. Chem. A* 4 (2016) 10744–10766.

Narisimhan, B., Mallapragada, S.K., Peppas, N.A., Release kinetics, data interpretation, in: *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. John Wiley & Sons, New York, 921–935.

Bhadra, N. B., Ahmed, I., Kim, S., Jhung, S. H., Adsorptive removal of ibuprofen and diclofenac from water using metal-organic framework-derived porous carbon. *Chem. Eng. J.* 314 (2017) 50-58.

Niazi, N.K., Singh, B., Minasny, B., 2015. Mid-infrared spectroscopy and partial least-squares regression to estimate soil arsenic at a highly variable arsenic-contaminated site. *Inter. J. Environ. Sci. Technol.* 12 (2015) 1965-1974.

Oliveira, T. D., Guégan, R., Thiebault, T., Milbeau, C. L., Muller, F., Teixeira, V., Giovanel, M., Boussafira, M., Adsorption of diclofenac onto organoclays: Effects of surfactant and environmental (pH and temperature) conditions. *J. Hazard. Mat* 323 (2017) 558–566.

Ozcan, A., Erdem, B., Ozcan, A., Adsorption of acid blue 193 from aqueous solutions onto BTMA-bentonite. *Colloid. Surf. A* 266 (2005) 73–81.

Ozcan, A., et al, Modification of bentonite with a cationic surfactant: An adsorption study of textile dye Reactive Blue 19. *J. Hazard. Mater.* 140 (2007) 173–179.

Pan, J., Yao, H., Li, X., Wang, B., Huo, P., Xu, W., Ou, H., Yan, Y., Synthesis of chitosan/ γ -Fe₂O₃/fly-ash-cenospheres composites for the fast removal of bisphenol A and 2,4,6-trichlorophenol from aqueous solutions. *J. Hazard. Mater.* 190 (2011) 276-284.

Papageorgiou, S.K., Kouvelos, E.P., Favvas, E.P., Sapalidis, A.A., Romanos, G.E., Kitsaros, F.K., Metal-carboxylate interaction in metal-alginate complexes studies with FTIR spectroscopy. *Carbohydr. Res.* 345 (2010) 469-473.

Park, Y., Ayoko, A.G., Frost, R.L., Application of organoclays for the adsorption of recalcitrant organic molecules from aqueous media. *J. Colloid. Interface. Sci.* 354 (2011) 292-305.

Patel, H.A., Somani, R.S., Bajaj H.C., Jasra, Bull, R.V., Nanoclays for polymer nanocomposites, paints, inks, greases and cosmetics formulations, drug delivery vehicle and waste water treatment. *Mater. Sci.* 29 (2006) 133–145.

Peroli, L., Posati, T., Belezza, F., Constantino, U., Cipiciani, A., Intercalation and release of antiinflammatory drug diclofenac into nanosized ZnAl hydrotalcite-like compound. *App. Clay. Sci.* 53 (2011) 374-378.

Pongjanyakul, T., Rongthong, T., Enhanced entrapment efficiency and modulated drug release of alginate beads loaded with drug-clay intercalated complexes as microreservoirs, *Carbohydr. Polym.* 81 (2010) 409–419.

Pshinko, G.N., Layered double hydroxides as effective adsorbents for U(VI) and toxic heavy metals removal from aqueous media. *J. Chem.* 2013 (2013) 9pages.

Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A. R., Patil S.V., Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch. Acad. J. Pharm.* 3 (2014) 388-396.

Ray, S., Joy, M., Sa, B., Ghosh, S., Chakraborty, J., pH dependent chemical stability and release of methotrexate from a novel nanoceramic carrier. *RSC Adv.* 5 (2015a) 82–94.

Ray, S., Mishra, A., Mandal, T.K., Sa, B., Chakraborty, J., Optimization of the process parameters for the fabrication of a polymer coated layered double hydroxide methotrexate nanohybrid for the possible treatment of osteosarcoma. *RSC Adv.* 5 (2015b) 74–92.

Rahardjo, A. K., Susanto, M. J. J., Kurniawan, A., Indraswati, N., Ismadji, S., Modified Ponorogo bentonite for the removal of ampicillin from wastewater. *J. Hazard. Mater.* 190 (2011) 1001–1008.

Reichle, W. T Synthesis of anionic clay minerals (mixed metal hydroxides, hydrotalcite). *Solid. State. Ion.* 22 (1986) 135–141.

Rives, V., Del Arco, M., Martín, C., Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A review. *Control Release.* 169 (2013) 28–39.

Rives, V., Del Arco, M., Martín, C., Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: a review. *Appl. Clay Sci.* 88–89(2014) 239–269.

Sanchez, C.M., Sanchez, M.J., Vicente, M.T., Dominguez-Gil, A., IR and x-ray diffraction study of chlorpheniramine maleate-montmorillonite interaction. *J. Pharm. Sci.* 69 (1980) 1142–1144.

- Saifullah, B., Hussein, M.Z., Hussein-Al-Ali, S.H., Arulselvan, P., Fakurazi, S., Antituberculosis nanodelivery system with controlled-release properties based on para-amino salicylate-zinc aluminum-layered double-hydroxide nanocomposites. *Drug Des. Dev. Ther.* 7 (2013) 1365–1375.
- Shakoor, M., Niazi, N.K., Bibi, I., Rahman, M., Naidu, R., Dong, Z., Shahid, M., Arshad, M., Unraveling health risk and speciation of arsenic from groundwater in rural areas of Punjab, Pakistan. *Inter. J. Environ. Res. Public Health.* 12 (2015) 12371.
- Saifullah, B., Hussein, M.Z., Inorganic nanolayers: structure, preparation, and biomedical applications. *Int. J. Nanomedicine* 10 (2015) 5609–5633.
- Soares, J.P., Santos, J.E., Chierice, G.O., Cavaleiro, E.T.G., Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt, *Ecl. Quím. Sao Paulo* 29 (2) (2004) 53-56.
- Sotelo, J.L., Ovejero, G., Rodríguez, A., Álvarez, S., Galán, J., García, J., Competitive adsorption studies of caffeine and diclofenac aqueous solutions by activated carbon. *J. Chem. Eng.* 240 (2014) 443–453.
- Stepova, K.V., Macquarrie, D.J., Krip, I.M., Modified bentonites as adsorbents of hydrogen sulfide gases. *App. Clay. Sci.* 42 (2009) 625-628.
- Sugano, K., Kansy, M., Artursson, P., Avdeef, A., Bendels, S., Di, L., Ecker, G.F., Faller, B., Fischer, H., Gerebtzoff, G., Lennernaes, H., Senner, F., Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9 (2010) 597–614.
- Sun, B., Ranganathan, B., Feng, S. S., Multifunctional poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite (PLGA/MMT) nanoparticles decorated by Trastuzumab for targeted chemotherapy of breast cancer. *Biomaterials.* 29 (2008) 475–486.
- Sun, Z., Park, Y., Zheng, S., Ayoko, G.A., Frost, R.L., Thermal stability and hot-stage Raman spectroscopic study of Ca-montmorillonite modified with different surfactants: A comparative study. *Thermochim. Acta* 569 (2013) 151-160.
- Sun, K., Shi, Y., Chen, H., Wang, X., Li, Z., Extending surfactant-modified 2:1 clay minerals for the uptake and removal of diclofenac from water. *J. Hazard. Mater.* 5(323) (2017) 567-574.
- Suriyanon, N., Punyapalakul, P., Ngamcharussrivichai, C., Mechanistic study of diclofenac and carbamazepine adsorption on functionalized silica-based porous materials. *J. Chem. Eng.* 214 (2013) 208–218.

Suwandi, A.C., Indraswati, N., Ismadji, S., Adsorption of N-methylated diaminotriphenylmethane dye (malachite green) on natural rarasaponin modified kaolin. *Desalin. Water. Treat.* 41 (2012) 342-355.

Tahir N., Mémoire de magistère, «Synthèse et caractérisation de solides mésoporeux et leurs applications dans les réactions d'alkylation des composés aromatiques par des halogénures aromatiques», Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, (2008).

Tan, L.A.W., Ahmed, A.L., B.H. Hameed, Adsorption isotherms, kinetics, thermodynamics and desorption studies of 2,4,6-trichlorophenol on oil palm empty fruit bunch-based activated carbon. *J. Hazard. Mater.* 164 (2009) 473-482.

Thiebault, R. Guegan, M. Boussafire, Adsorption mechanisms of emerging micro-pollutants with a clay mineral: case of tramadol and doxepin pharmaceutical products. *J. Colloid Interface Sci.* 453 (2015) 1–8.

Tiar, C., Boutahala, M., Benhouria, A., Zaghouane-Boudiaf, H., Synthesis and physicochemical characterization of ZnMgNiAl-CO₃-layered double hydroxide and evaluation of its sodium dodecylbenzenesulfonate removal efficiency. *Desalin. Water Treat* (2015) 1-12.

Titulaer, M.K., Jansen, J.B.H., Geus, J.W., The quantity of reduced nickel in synthetic takovite: effects of preparation conditions and calcinations temperature. *Clays. Clay. Miner.* 42 (1994) 249–258.

Turk, T., Alp, İ., Deveci, H., Adsorption of As(V) from water using Mg–Fe-based hydrotalcite (FeHT). *J. Hazard. Mater.* 17 (2009) 665–670.

Tjong, S.C., Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites. *Mater. Sci. Eng.* 53 (2006) 73–197.

Torrellas, S.Á., Rodriguez, A.R., Escudero, G.O, Martín, J.M.G., Rodriguez, J.G., Comparative evaluation of adsorption kinetics of diclofenac and isoproturon by activated carbon. *J. Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 50 (2015) 1241-1248.

Torrellas, Á.S., Rodríguez, A., Ovejero, G., García, J., Comparative adsorption performance of ibuprofen and tetracycline from aqueous solution by carbonaceous materials. *J. Chem. Eng.* 283 (2016) 936–947.

Toops, T.J., Crocker, M., New sulfur adsorbents derived from layered double hydroxides: II. DRIFTS study of COS and H₂S adsorption. *Appl. Catal. B* 82 (2008) 199–207.

Ulibarri, M.A., Pavlovic, Barriga, C., Hermosin, M.C., Cornejo, J., Adsorption of anionic species on hydrotalcite-like compounds: effect of interlayer anion and crystallinity. *Appl. Clay. Sci.* 18 (2001) 17-27.

Viseras, C., Meeten, G. H., Lopez-Galindo, A., Pharmaceutical grade phyllosilicate dispersions: the influence of shear history on floc structure. *Int. J. Pharm.* 182 (1999) 7–20.

Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., Lopez-Galindo A., Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Appl. Clay Sci.* 36 (2007) 37–50.

Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., Bedmar, M.C., Biopolymer-clay nanocomposites for controlled drug delivery, *Mater. Sci. Tech-Lond.* 24 (2008) 1020–1026.

Wang, Z., Wang, E., Gao, L., Xu, L Synthesis and properties of Mg₂Al layered double hydroxides containing 5-fluorouracil. *J. Solid State Chem.* 178 (2005) 736–741.

Wang, X., Du, Y., Luo, J., Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. *Nanotechnol.* 19 (2008) 1–7.

Wang, Q., Xie, X., Zhang, X., Zhang, J., Wang, A., Preparation and swelling properties of pH-sensitive composite hydrogel beads based on chitosan-g-poly (acrylic acid)/vermiculite and sodium alginate for diclofenac controlled release. *Int. J. Biol. Macromol.* 46 (2010) 356-362.

Weber, W.J., Morris, J.C., Kinetics of adsorption on carbon from solution, *J. Sanitary Eng. Div. American Society of Civil Engineers.* 89 (1963) 31–60.

Wei, H., Deng, S., Huang, Q., Nie, Y., Wang, B., Huang, J., Yu, G., Regenerable granular carbon nanotubes/alumina hybrid adsorbents for diclofenac sodium and carbamazepine removal from aqueous solution. *Water Res.* 47 (2013) 4139–4147.

Williams, L.B., Haydel, S.E., Evaluation of the medicinal use of clay minerals as antibacterial agents. *Int. Geol. Rev.* 52 (2010) 745-770.

Yah, W.O., Takahara, A., Lvov, Y.M., Selective modification of halloysite lumen with octadecylphosphonic acid: new inorganic tubular micelle. *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 1853–1859.

Yang, L., Fassihi, R., Zero-order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 85(1996) 170–173.

Yang, L., Choi, S.K., Shin, H.J., Han, H.K., 3-aminopropyl functionalized magnesium phyllosilicate as an organoclay based drug carrier for improving the bioavailability of flurbiprofen. *Int. J. Nanomedicine*. 8 (2013) 4147–4155.

Yang, R., Gao, Y., Wang, J., Wang, Q., Layered double hydroxide (LDH) derived catalysts for simultaneous catalytic removal of soot and NO_x. *Dalton Trans.* 43 (2014) 10317–10327.

You, Y.W., Vance, G.F., Zhao, H.T., Selenium adsorption on Mg-Al and Zn-Al layered double hydroxides. *Appl. Clay Sci.* 20 (2001) 13–25.

Yu, W.H., Ren, Q.Q., Tong, D.S., Zhou, C.H., Wang, H., Clean production of CTAB-montmorillonite: formation mechanism and swelling behavior in xylene. *Appl. Clay Sci.* 97-98 (2014) 222-234.

Zawrah, M.F., Khattab, R.M., Saad, E.M., ado, R.A.G., Effect of surfactant types and their concentration on the structural characteristics of nanoclay, *Spectroc. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 122 (2014) 616-623.

Zaghouane-Boudiaf, H., Boutahala, Arab, L., Removal of methyl orange from aqueous solution by uncalcined and calcined MgNiAl layered double hydroxide (LDHs), *J. Chem. Eng.* 187 (2016) 232-237.

Zaghouane-Boudiaf, H., Boutahala, M., Tiar, C., Arab, L., Garin, F., Treatment of 2,4,5-trichlorophenol by MgAl-SDBS organo-layered double hydroxides: kinetic and equilibrium studies. *J. Chem. Eng.* 173 (2011) 36–41.

Zaghouane-Boudiaf, H., Boutahala, M., Sahnoun, S., Tiar, C., Gomri, F., Adsorption characteristics, isotherm, kinetics, and diffusion of modified natural bentonite for removing the 2,4,5-trichlorophenol. *App. Clay. Sci* 90 (2014) 81–87.

Zhang, H, Qi, R., Evans, D.G., Due, X., Synthesis and characterization of a novel-scale magnetic solid base catalyst involving a layered double hydroxide supported on a ferrite core. *J. Solid. State. Chem.* 177 (2004) 772–780.

Zhang, J. P., Wang, Q., Xie. X.L., Li, X., Wang, A.Q., Preparation and swelling properties of pH-sensitive sodium alginate/layered double hydroxides hybrid beads for controlled release of diclofenac sodium. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 92 (2010), 205-14.

Zhu, M.X., Li, Y.P., Xie, M., Xin, H.Z., Sorption of an anionic dye by uncalcined and calcined layered double hydroxides: a case study. *J. Hazard. Mater.* 120 (2005) 163-171.

Zhu, J. X., Shen, W., Ma, Y. H., Ma, L. Y., Zhou, Q., Yuan, P., Liu, D., He, H. P., The influence of alkyl chain length on surfactant distribution within organo-montmorillonites and their thermal stability. *J. Therm. Anal. Calorim.* 109 (2012) 301-309.

Résumé

L'objectif de cette étude a été focalisé sur la synthèse et la préparation des matériaux argileux de type cationique et anionique. Ces matériaux ont été utilisés comme adsorbants des agents pharmaceutiques comme molécules modèles susceptibles d'être présentes dans l'environnement. En outre, ces matériaux ayant la meilleure capacité d'adsorption, ont été intercalés par les médicaments (Diclofenac/Ibuprofène) et encapsulés par l'alginate. Les hybrides et les composites ont été testés dans la libération des médicaments. Les différents matériaux ont été caractérisés par différentes techniques (IRTF, DRX, MEB, BET et ATG/DTA). Les études d'adsorption des produits pharmaceutiques par les matériaux, ont été réalisées en contrôlant le pH, la masse, la concentration et la température. Les cinétiques et les isothermes ont été décrites respectivement, par les modèles de pseudo-second-ordre et de Langmuir. Les profils de dissolution des médicaments intercalés dans les hybrides et les composites, ont été réalisés in vitro dans deux milieux de pH différents.

Mots clés : Diclofenac, Ibuprofène, matériaux argileux, adsorption, alginate, hybrides, composites, libération contrôlée.

Abstract

The objective of this study was focused on the synthesis and preparation of cationic and anionic clay materials. These materials have been used as adsorbents of pharmaceutical agents as model molecules likely to be present in the environment. In addition, these materials having the best adsorption capacity, were intercalated by drugs (Diclofenac/Ibuprofen) and encapsulated by alginate. Hybrids and composites have been tested in drug release. The different materials have been characterized by different techniques (FTIR, XRD, SEM, BET and ATG/DTA). Adsorption studies of pharmaceuticals by materials, were performed by controlling pH, mass, concentration and temperature. The kinetics and isotherms were described respectively by the pseudo-second-order and Langmuir models. The dissolution profiles of the drugs intercalated in the hybrids and the composites, were made in vitro in two different pH medium.

Keywords: Diclofenac, Ibuprofen, clay minerals, adsorption, alginate, hybrids, composites, controlled release.

المخلص

الهدف من هذه الدراسة يركز على تركيب وإعداد المواد الطينية الموجبة والسالبة. استخدمت هذه المواد كمتنرات للأفراد الصيدلانية كجزيئات نموذجية من المحتمل أن تكون موجودة في البيئة. بالإضافة إلى ذلك، هذه المواد التي لديها أفضل قدرة على الامتزاز، قد حملت بالأدوية (ديكلوفيناك/ إيبوبروفان) وغلفت بواسطة الالجينات. اختبرت المواد الهجينة والمواد المركبة في توزيع الأدوية. تمت دراسة المواد المختلفة بتقنيات مختلفة (الأشعة تحت الحمراء، الأشعة السينية، المجهر الإلكتروني، وساحة السطح والتحليل الحراري). أجريت دراسات امتزاز المواد الصيدلانية بواسطة المواد الطينية عبر التحكم في درجة الحموضة، الكتلة، التركيز ودرجة الحرارة. تم وصف الحركية والإيزوثرم بواسطة نموذج الحركة من الدرجة الثانية ونموذج لانغموير، على التوالي. وقد تم توزيع الأدوية المحملة في المواد الهجينة والمركبات، في المختبر وفي وسطين بدرجة حموضة مختلفة.

الكلمات المفتاح ديكلوفيناك، إيبوبروفان، المواد الطينية، الادمصاص، الجينات، المواد الهجينة المواد المركبة، التوزيع

المنظ