

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
Université de Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études
Master



Spécialité : Chimie physique

Présenté par :

Cherfa Belqays

Atilia Chaima

**Contributions théorique et
expérimentale à
L'étude physicochimique de
HISTAGAN 0.01%.**

Sous la Direction de :

Dr. Leila Largate

Juin 2023



Dédicace

Je dédie ce travail

A ma chère mère,

A mon cher père,

Zui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes frères,

ZAKARIA, AYOUB, et CHAOUAIB

Pour ses soutiens moral, et leurs encouragements tout au long mon parcours scolaire

A ma famille,

Zui me donnent de l'amour et de la vivacité

A ma binôme, CHAIMA

Pour son entente et sa sympathie

A toutes mes chères amies,

Pour leurs aides et support dans les moments difficiles

Cherfa Belgays





Dédicace

Je dédie ce modeste travail

Aux êtres qui me sont le plus chers dans ma vie.

*À la bougie, source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, mon très cher père, je dédie ce modeste travail. Je te souhaite, **PAPA**, une longue et belle vie.*

*À la fleur qui rehausse, aromatise et égaie mes jours, et qui veillait des nuits durant, pendant toute mon enfance jusqu'à m'endormir, je dédie ce modeste travail. **MAMAN**, je te souhaite une vie longue et pleine de bonheur.*

*À mes chères sœurs: **HADJER, AMNA ; et YASSMINE.***

*À mes très chers oncles: **RIDHA, ABD ELHAMID ; IBRAHIM***

*À ma deuxième mère **GHANIA.***

*À mon deuxième père **DJAMEL.***

A ma petite chère maryouma

*À toute ma famille. **Atailia et Toubal***

*À vous, mes très chères sœurs **RANDA**, et **OUMAYMA** votre présence m'a été un grand support.*

Puisse Allah le Tout Puissant préserver nos amitiés.

*À ma chère **NORCINE** qui m'a aidé aussi de ce travail*

*. Mes chères amies : **YASSMINE AYDA NESRINE SANDRA NARIMENE AYA.***

*Mes chères collègues **LOUBNA ; IKRAM ; BELKAYS ; KHAWLA ; MOUFIDA.***

Un énorme merci à tous les collègues d'études

Remerciements

Nos premiers remerciements à DIEU qui nous a accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadrante Mme. **LARGETE Leila**, pour ses conseils, sa confiance, sa patience, car elle a toujours été à notre écoute et très disponible tout au long de la période de réalisation de ce mémoire.

Je désire aussi remercier les professeurs de SAIDAL, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires, ainsi que tout le personnel du département de chimie industrielle.

Nous remercions également tous les travailleurs de l'unité Saidal (constantine-2) et particulièrement : monsieur **Khalede DRH** de l'entreprise Saidal et Mme **Nasri Soria**

Aussi, je remercie M. **MAADADI badre**, notre tuteur de stage qui nous a formé et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience et de pédagogie. Enfin, je remercie l'ensemble des employés et des chimistes et techniciens de laboratoire des matières et d'analyse spécial et tout travailleur de laboratoire SAIDAL pour les conseils et l'information qu'ils ont pu me prodiguer au cours de ce stage

Un grand remerciement à Mme **Chebli lamia** Responsable du laboratoire contrôle qualité, pour avoir nous acceptés au sein du laboratoire et pour la confiance que vous nous accordez, à L'équipe de laboratoire et de production en tête **Ramzi, Badro, Nacer, Ibrahim, Nadji, islem**.

Nous tenons grand merci à tous les personnels de l'entreprise

Nous exprimons aussi nos remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à exprimer notre grand respect à eux,

Mes vifs et sincères remerciements vont également à M Nigri **SORJA** Maitre de Conférences classe C à l'Université de Guelma Pr. Nigri **SORJA**, d'avoir accepté d'examiner mon travail

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Mr **Kolli Elhadj** Maitre de Conférences classe A à l'Université de Guelma, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ce travail.

Pour finir, Un grand merci et spécial au Mme **Leila Largate** Nous lui souhaitons plus d'éclat et de succès.

Résumé :

Le présent travail a pour objectif de décrire le contrôle qualité physico-chimique Histagan(sirop) produit et commercialisé par l'unité SAIDAL Constantine, afin d'établir sa conformité aux normes internationales qui régissent la production et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. Pour ce faire, les principes actifs ont été analysés par plusieurs méthodes analytiques et spectroscopiques : IR, HPLC.

Toutes les substances testées ont donné des résultats conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 9^{ème} et 10^{ème} édition.

En conclusion, le médicament générique Histagan produit et analysé au niveau du laboratoire de SAIDAL Constantine est de bonne qualité physico-chimique répond aux exigences internationales dans le domaine.

Nous avons effectué une étude théorique des propriétés géométriques, propriétés Vibrationnelles de dexchlorphéniramine maléate par la méthode DFT/ B3LYP /6-31G (d) avec la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP avec la base 6-31G (d). Les calculs d'optimisation de géométrie de ces molécules ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09.

L'énergies HOMO–LUMO, le gap énergétique, moment dipolaire, indices de réactivité globaux et les charges de Mulliken ont été calculés par la méthode de la DFT utilisant les fonctionnelles B3LYP avec la base 6- 31G(d).

Nous avons calculé certaines propriétés physicochimiques telles que $\log P$, réfractivité, énergie d'Hydratation.

Mots clé :

Contrôle qualité, HISTAGAN 0.01%, sirop, principe actif, pharmacopée 9^{ème} et 10^{ème}

DFT,HOMO-LUMO ,gap énergétique, moment dipolaire, indices de réactivité globaux.

المخلص :

يهدف العمل الحالي إلى وصف مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية هيستاغان (شراب) التي تنتجها وتسوقها وحدة صيدال في قسنطينة ، من أجل إثبات امتثالها للمعايير الدولية التي تحكم إنتاج وتسويق المنتجات الصيدلانية للاستخدام البشري. للقيام بذلك ، تم تحليل المكونات النشطة بعدة طرق تحليلية وطيفية: الأشعة تحت الحمراء ، HPLC. أعطت جميع المواد المختبرة نتائج وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي الإصدارين التاسع والعاشر. في الختام ، فإن العقار العام Histagan المنتج والمحلل على مستوى معمل صيدال قسنطينة ذو جودة فيزيائية-كيميائية جيدة يلبي المتطلبات الدولية في هذا المجال.

أجرينا دراسة نظرية للخصائص الهندسية والخصائص الاهتزازية لماليات ديكسكلورفينيرامين بالطريقة DFT / B3LYP (d 6-31G /) مع وظيفة الارتباط التبادلي B3LYP مع القاعدة d31-6 (G). تم إجراء حسابات التحسين الهندسي لهذه الجزيئات باستخدام برنامج Gaussian 09.

تم حساب طاقات HOMO – LUMO وفجوة الطاقة والعزم ثنائي القطب ومؤشرات التفاعل العالمية وشحنات Mulliken بواسطة طريقة DFT باستخدام وظائف B3LYP على أساس d31-6 (G).

قمنا بحساب بعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية مثل السجل P ، والانكسارية ، وطاقة الترطيب.

الكلمات المفتاحية :

مراقبة الجودة، HISTAGAN 0.01٪ ، شراب ، المادة الفعالة ، دستور الأدوية التاسع والعاشر

، فجوة الطاقة ، العزم ثنائي القطب ، مؤشرات التفاعل العالمية HOMO-LUMO ، DFT

Summary :

The present work aims to describe the physico-chemical quality control Histagan (syrup) produced and marketed by the SAIDAL Constantine unit, in order to establish its compliance with international standards governing the production and marketing of pharmaceutical products for human use. . To do this, the active ingredients were analyzed by several analytical and spectroscopic methods: IR, HPLC.

All the substances tested gave results in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia 9th and 10th edition.

In conclusion, the generic drug Histagan produced and analyzed at the level of the laboratory of SAIDAL Constantine is of good physico-chemical quality meets international requirements in the field.

We carried out a theoretical study of the geometric properties, Vibrational properties of dexchlorpheniramine maleate by the method DFT/ B3LYP /6-31G (d) with the functional of exchange-correlation B3LYP with the base 6-31G (d). Geometry optimization calculations of these molecules were performed using Gaussian 09 software.

HOMO–LUMO energies, energy gap, dipole moment, global reactivity indices and Mulliken charges were calculated by the DFT method using B3LYP functionals with the basis 6-31G(d).

We calculated some physicochemical properties such as log P, refractivity, hydration energy.

Keywords:

Quality control, HISTAGAN 0.01%, syrup, active ingredient, 9th and 10th pharmacopoeia
DFT, HOMO-LUMO, energy gap, dipole moment, global reactivity indices.

Sommaire

Titre	Page
Introduction générale	1
Partie 01 : rappel bibliographique	7
Chapitre I : généralité sur les médicaments	8
I.A. Présentation du groupe SAIDAL	9
I.A.1. Présentation du groupe SAIDAL	9
I.A.1.1. Introduction	9
I.A.1.2. Historique	9
I.A.1.3. Organisation	10
I.A.1.4. La direction générale du groupe	11
I.A.1.5. Les sites de production	11
I.A.1.6. Conclusion	13
I.A.2. MEDICAMENT	14
I.A.2.1. Définition	14
I.A.3. Mise en forme d'un médicament	14
I.A.4. Composition d'un médicament	15
I.A.4.1. Principe actif	15
I.A.4.2. Excipients	15
I.A.5. Types de médicaments	16
I.A.5.1. Médicament princeps	16
I.A.5.2. Médicament Générique	16
I.A.5.2.1. Types de génériques	17
I.A.5.2.2. Les inconvénients des médicaments génériques	17
I.A.5.2.3. La différence entre le princeps et le générique	17
I.A.6. Les origines du médicament	18
I.A.6.1. Origines naturelles	18
I.A.6.1.1. Origines végétales	18
I.A.6.1.2. Origine animale	19
I.A.6.1.3. Origine microbiologique	19
I.A.6.1.4. Origine minérale	20
I.A.6.2. Origine synthétique	20
I.A.6.2.1. Héli –synthèse	21
I.A.6.2.2. La synthèse	21
I.A.6.2.3. Origine biotechnologique	21
I.A.7. Formes pharmaceutiques des médicaments	22
I.A.7.1. Les formes solides	23
I.A.7.1.1. Les comprimés	24
I.A.7.1.2. Les capsules	24
I.A.7.1.3. Les poudres	24

I.A.7.1.4. Les sachets	24
I.A.7.2. Les formes pâteuses	24
I.A.7.2.1. Pommade	24
I.A.7.2.2. Crèmes	25
I.A.7.3. Les formes liquides	25
I.A.7.3.1. Définition	25
I.A.8. Les différentes formes galéniques liquides	26
I.A.8.1. Les solutions pour usage oral	26
I.A.8.2. Les émulsions buvables	27
I.A.8.3. Les gouttes buvables	27
I.A.8.4. Les suspensions buvables	27
I.A.8.5. Les Sirops	27
I.A.9. Procédé de fabrication d'un sirop	28
I.A.9.1. Introduction	28
I.A.10. Les étapes de fabrication d'un sirop	29
I.A.10.1. Réception d'AC et MP	29
I.A.10.2. Ordonnancement	30
I.A.10.3. La production	31
I.A.10.3.1. La pesée	31
I.A.10.3.2. Formulation (préparation du mélange)	31
I.A.10.3.3. Filtration	31
I.A.10.3.4. Le remplissage	32
I.A.10.3.5. Conditionnement d'un médicament	32
I.A.10.3.5.1. Articles de conditionnement	32
I.A.11. Classification des médicaments	33
I.A.12. Dénomination des médicaments	33
I.A.12.1. Nom chimique	34
I.A.12.2. Dénomination Commune Internationale (DCI)	34
I.A.12.3. Nom commercial	34
I.A.13. Le devenir d'un médicament dans l'organisme	34
I.B. Présentation du sirop HISTAGAN 0.01%	35
I.B.1. Anti histaminique	35
I.B.1.1. Effet Histamine	35
I.B.1.2. Effet antihistaminique	35
I.B.1.3. Comment agissent les antihistaminiques ?	36
I.B.1.4. Identification du HISTAGAN 0,01%	37
I.B.2. Dénomination du HISTAGAN 0.01 %	37
I.B. 2.a. Dénomination de la spécialité / commercial « DC »	37
I.B. 2.b Dénomination Commune Internationale « DCI »	38
I.B.3. Identification de l'HISTAGAN 0.01%	38
I.B.4. Compositions du l'HISTAGAN 0,01 %	39

I.B.4.1. Principe actif de l'HISTAGAN 0.01%	40
I.B.4.1.a. Définition	40
I.B.4.2. Les excipients de l'HISTAGAN	40
I.B.4.2.a. Saccharose	40
I.B.4.2.b. Ethanol	41
I.B.4.2.c. Acide citrique monohydrate	41
I.B.4.2.d. Méthyl parabène (Nipagine)	42
I.B.4.2.e. Essence de cerise (Aromes)	42
I.B.5. Propriétés du HISTAGAN 0.01%	43
Chapitre II : contrôle de qualité	44
II.1. Introduction	45
II.2. La qualité	45
II.2.1. Définition	45
II.3. La qualité pharmaceutique	45
II.3.1. Définition	45
II.4. Le contrôle de qualité des médicaments (CQ)	46
II.4.1. Définition	46
II.4.2. Le but de contrôle qualité	47
II.4.3. Les types de contrôle qualité	47
II.4.3.1. Contrôle physico-chimique	47
II.4.3.2. Contrôle microbiologique	48
II.4.3.3. Contrôle des caractères généraux	48
II.4.3.4. Essais galéniques	48
II.4.3.5. Analyse qualitative et quantitative	49
II.5. Stratégie de contrôle	49
II.6. Assurance de contrôle	49
II.6.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	50
II.6.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL	50
II.7. Les références de la qualité d'un médicament	51
II.7.1. La pharmacopée européenne	51
II.7.2. L'autorisation de la mise sur marché AMM	52
II.8. Cadre réglementaire en termes de qualité	52
II.8.1. Les normes ISO	52
II.8.2. Les normes ICH	53
II.10. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP	54
II.11. Les Méthodes d'analyses spectrales du contrôle physico chimique	55
II.11.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695)	55
II.11.1.1. Principe	55
II.11.2. Spectrophotomètre Infrarouge IR	56
II.11.2.1. Définition	56
II.11.2.2. Principe	56

Chapitre III : concepts théoriques	58
III.1. Introduction	59
III.2. Approches ab-initio	60
III.2.1. Equation de Schrödinger	60
III.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer (adiabatique)	62
III.2.3. Approximation Hartree (des électrons libres)	63
III.2.4. Approximation Hartree-Fock	65
III.2.5. Fonction de Base	66
III.2.6. Formulation de la Corrélacion Electronique	67
III.2.6.1 Corrélacion courte-portée/dynamique	68
III.2.6.2. Corrélacion longue-portée/non dynamique	69
III.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité	69
III.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn	72
III.3.2. Equations de Kohn-Sham	73
III.3.3. Solutions d'équation de Kohn-Sham	74
III.3.4. Fonctionnelle d'échange et corrélation	76
III.3.4.1. Approximation de la densité locale (LDA)	76
III.3.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA)	78
III.3.4.3. Fonctionnelles hybrides	78
III.3.4.4. La classification des bases	80
III.4. Succès et limites de la DFT	80
Chapitre IV : Matériels et Méthodes	84
IV.1. Matériels et Méthodes	84
IV.2. Processus d'élaboration d'HISTAGAN	85
IV.3. Les étapes de production de l'HISTAGAN	85
IV.3.1. Ordonnancement	86
IV.3.2. Pesée	86
IV.3.3. Laboratoire en « processus »	86
IV.3.3.1. Processus de conditionnement du HISTAGAN 0.01%	87
IV.3.3.1.1. Présentation de l'atelier de conditionnement	87
IV.3.3.2. Processus de nettoyage	91
IV.3.3.3. Processus de traitement de l'eau Purifiée à SAIDAL-2 Constantine	91
IV.3.3.3.1. Le prétraitement	91
IV.3.3.3.2. Le traitement	91
IV.3.3.3.4. Stockage et Distribution	92
IV.4. Contrôle de qualité	92
IV.4.1. Analyse des articles de conditionnement	93
IV.4.1.a. Analyse physique	93
IV.4.1.a.1. Test des bouchons	93
IV.4.1.a.2. Analyse des flacons en verre	93
IV.4.1.b. Analyse chimique de flacon en verre de 125ml	93

IV.4.1.c. Volume de remplissage (%)	94
IV.4.2. Contrôle de qualité physico-chimique	95
IV.4.2.1. Analyse de l'eau purifiée	95
IV.4.2.2. Contrôle de Parahydroxybenzoate de méthyle	96
IV.4.2.3. Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine »	97
IV.4.2.4. Contrôle en cours de production (control in process)	101
IV.4.2.5. Contrôle physique et chimique de produit fini HISTAGAN 0.01 %	101
IV.4.2.5.1. Analyses primaires	101
IV.4.3. dosage du principe actif Dexchlorphéniramine et du conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC	103
IV.4.3.1. Préparation des solutions	103
Chapitre V : résultats et discussion	105
V.A. Voie expérimentale	106
V.A.1. Introduction	106
V.A.2. Contrôle qualité physico-chimique	106
V.A.3. Matières premières	106
V.A.3.1. Arome de cerise	106
V.A.3.2. Eau purifiée	107
V.A.3.3. Principe actif Dexchlorphéniraminemaléate	108
V.A.3.4. Conservateur Nipagine	109
V.A.3.5. Sorbitol	111
V.A.3.6. Saccharose	112
V.A.3.7. Produit intermédiaire	113
V.A.3.8. Contrôle de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop	114
V.A.4. Identification de PA et conservateur (Nipagine) par HPLC	116
V.A.5. Identification de la matière première par IR	120
V.B. Investigations théoriques sur les propriétés structurales, physico-chimiques et la spectroscopie infrarouge (IR) du maléate de dexchlorphéniramine principe actif (PA)	122
V.B.1. Le maléate de dexchlorphéniramine (PA)	122
V.B.2. Etude thermodynamique :(contrôle thermodynamique)	123
V.B.3. Etude des orbitales frontières de la dexchlorphéniramine (a) et de la maléate (b)	124
V.B.4. Conformation moléculaire calculée à partir de la DFT	126
V.B.5. Propriétés électroniques	126
V.B.6. Orbitales moléculaires frontières (FMO)	127
V.B.7. Indices de réactivité globaux	130
V.B.8. Étude des effets donneur-accepteur (analyse NBO)	132
V.B.9. Analyse de potentiel électrostatique	135
V.B.10. Etude de la distribution de charge	139
V.B.11. Les paramètres physico-chimiques issus de la DFT	140

V.B.11.1. Le coefficient de partage	140
V.B.11.2. Le moment dipolaire	140
V.B.11.3. La solubilité	140
V.B.11.3.1. La solubilité dans les solvants organiques	141
V.B.11.3.2. La solubilité dans l'eau	141
V.B.12. Spectroscopie infrarouge	142
V.B.13. Analyse spectroscopique	143
Conclusion générale	145

Liste des figures

N°	Figures	Page
Figure 01	Logo du groupe SAIDAL	9
Figure 02	Répartition géographique des unités SAIDAL	12
Figure 03	Mise en forme d'un médicament	14
Figure 04	Extraction de la morphine	19
Figure 05	Structure de la morphine	19
Figure 06	Structure de la pénicilline	20
Figure 07	Production de l'insuline par génie génétique	22
Figure 08	Forme d'un sirop	28
Figure 09	Etiquette en instance d'analyse	30
Figure 10	Etiquette conforme	30
Figure 11	Etiquette non conforme.	30
Figure 12	Les antihistaminiques traitent la rhinite allergique et d'autres allergies	36
Figure 13	La forme d'emballage de sirop HISTAGAN 0.01%.	37
Figure 14	Boîte et flacon du sirop HISTAGAN 0.01%.	39
Figure 15	Structure chimique de saccharose.	41
Figure 16	Structure chimique de l'acide citrique monohydrate	42
Figure 17	Structure chimique de Méthyl parabène.	42
Figure 18	Diagramme des 5M	46
Figure 19	Laboratoire physico-chimiques SAIDAL2 Constantine	48
Figure 20	Assurance de qualité.	50
Figure 21	Appareil HPLC de type waters 2695 alliance.	56
Figure 22	Spectrophotomètre Infrarouge IR.	57
Figure 23	Organigramme d'un calcul auto cohérent dans une méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique.	76
Figure 24	Localisation du SAIDAL -2 - Constantine.	84
Figure 25	La cuve de lapeséede sucre	86
Figure 26	Flacons de remplissage vides.	87
Figure 27	Ligne de remplissage.	88
Figure 28	Ligne de sertissage.	88
Figure 29	L'étiquetage du flacon.	89
Figure 30	Fait la mise en étui avec la notice.	89
Figure 31	Caractères (DDF, DDP, N° de lot en noir).	89
Figure 32	Vigneteuse.	90
Figure 33	Vignette.	90
Figure 34	La mise en étui.	90

Figure 35	Stockage de produit fini -SAIDAL-	90
Figure 36	Fusiomètre.	97
Figure 37	Polarimètre.	99
Figure 38	Spectrophotométrie d'absorption d'infra rouge.	100
Figure 39	L'aspect du sirop organoleptique du sirop HISTAGAN 0.01%	102
Figure 40	Chromatogrammes de la solution standard du PA et conservateur.	116
Figure 41	Chromatogramme de l'HISTAGAN.	117
Figure 42	Spectres IR du maléate de dexchlorphéniramine SCR (Standard) et de sa matière première MP(Essai).	121
Figure 43	Structures des deux isomères optimisés de chlorphéniramine maléate.	123
Figure 44	Diagramme orbitalaire entre la dexchlorphéniramine(a) et la maléate (b).	125
Figure 45	Numérotation des atomes des composés C1 et C2.	126
Figure 46	Représentation des orbitales moléculaires frontières des composés C1;C2;C1/H ₂ O et C2/H ₂ O.	129
Figure 47	Représentation graphique de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de C1 et C2.	137
Figure 48	Spectres infrarouges de S.	144
Figure 49	Spectres infrarouges de R.	144

Liste des tableaux :

N°	Tableaux	Page
Tableau 01	Classification des médicaments	33
Tableau 02	Compositions qualitatives de la spécialité de référence du HISTAGAN0.01%	39
Tableau 03	Identification de principe actif dexchlorphéniramine de l'HISTAGAN 0.01%	40
Tableau 04	Propriétés du HISTAGAN (Notice de HISTGAN 0,01 %)	43
Tableau 05	Résultats du contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise	106
Tableau 06	Résultats d'analyse physico-chimique de l'eau purifiée	107
Tableau 07	Résultats d'analyse physico-chimique du principe actif Dexchlorphéniraminemaléate	108
Tableau 08	Résultats d'analyse physico-chimique du conservateur parahydroxybenzoate de méthyle.	109
Tableau 09	Résultats d'analyse physico-chimique de sorbitol	111
Tableau 10	Résultats d'analyse physico-chimique de saccharose	112
Tableau 11	Résultats d'analyse produit intermédiaire	113
Tableau 12	Résultats d'analyse de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop	114
Tableau 13	Détermination de Tr et surface moyenne des solutions standards	116
Tableau 14	Détermination de TR moyen et surface moyenne de l'essai HISTAGAN	117
Tableau 15	Valeurs des variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔG_r , des variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r .	124
Tableau 16	Energies (eV) de la LUMO et de la HOMO de dexchlorphéniramine(a) et du maléate(b).	125
Tableau 17	Energies des HOMO-LUMO de composés étudiés en (eV)	128
Tableau 18	Électronégativité (χ), potentiel chimique(μ), la dureté (η) et l'indice d'électrophile(ω), et mollesse globale (S) de composés étudiés calculés avec B3LYP /631G (d,p)	132
Tableau 19	Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de composés étudiés optimisée au niveau de calcul DFT/B3LYP/6-31G (d,p).	134
Tableau 20	Charges de Mulliken et de NBO de C1 optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G (d,p).	138
Tableau 21	Energie d'hydratation, coefficient de partage (logP), énergie des liaisons hydrogène(HB) en Kcal/mol Moments dipolaires en Debye polarizabilité, réfractivité, volume A^3 des Dexchlorphéniraminemaléate à 25°C.	141

Liste des schémas

Schéma01	Historique du groupe SAIDAL	10
Schéma02	Le procédé de fabrication d'un médicament	28
Schéma03	Les différentes formes pharmaceutiques du médicament	92

Liste d'abréviation

AC	Article de conditionnement
AFNOR	Association française de normalisation
AMM	Autorisation de mise sur le marché
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr.
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CIP	Contrôle in process
CQ	Contrôle de qualité
CSP	Code de la santé publique
DC	Dénomination commerciale
DCI	Dénomination commerciale internationale
DDF	Date de fabrication
DDP	Date de péremption
DFT	Densityfunctionaltheory
ENPP	Entreprise nationale de production pharmaceutique
EXP	Excipient
FMO	Orbitales moléculaires frontières
GDS	Gestion des stocks
HOMA	Harmonic Oscillator Model of Aromaticity
HOMO	HighestOccupiedMolecular Orbital
HPLC	High performance liquid chromatography
ICH	Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme.
ICT	Intra Charge Transfert.
IR	Infra-rouge
ISO	Organisation internationale de standardisation
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
LNCPP	laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
LUMO	LowestUnoccupiedMolecular Orbital.
MEP	MolecularElectrostaticPotentials
MP	Matière première
MPA	Mulliken Population Analyse
NBO	Orbitale naturelle de liaison
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Principe actif
PCA	Pharmacie centrale algérienne
PH	Potentiel hydrogène
PH.EURE	Pharmacopée Européenne
PI	Produit intermédiaire

SCR	Substance chimique de référence
UV	Ultra-violet



Introduction générale



Introduction générale :

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament sous forme d'un sirop qui est l'HISTAGAN 0,01% (médicament antihistaminique) non obligatoirement stérile, et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit au cours de fabrication et d'estimer si ces procédures répondent aux normes de la 9^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne 2019 ainsi que l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les produits pharmaceutiques indépendamment de leur forme galénique, leur processus de fabrication, leur formulation et leur voie d'administration doivent respecter les exigences de base pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité et la stabilité de produit.

L'industrie pharmaceutique, doit élaborer leurs productions dans des circonstances garantissant leur sécurité et leur qualité, et de les répandre mondialement où ils peuvent contribuer à la santé des êtres humains. L'assurance de la qualité apposée à la conception des médicaments et assurée particulièrement la bonne coordination des activités de production et de contrôle est indispensable, pour que le consommateur reçoive des médicaments approuvables aux normes. De ce fait, le rôle des laboratoires de contrôle de la qualité est de valider, par des essais adéquats, que les médicaments concordent aux normes de qualité demandées, le rôle des bons procédés de fabrication est d'acheminer des produits pharmaceutiques. La fiabilité de la qualité des médicaments et de leur concordance aux revendications légitimes est un point essentiel pour leur productivité pharmaceutique. Ces conditions complémentaires (Qualité, Efficacité et Assurance) peuvent durement être séparées et éclairent la qualité, au sens large du terme. Des contrôles sont destinés à des matières variées telles que : les matières premières entrant dans l'ensemble du produit, le produit en cours de fabrication, produit fini, etc. Ces examens doivent être vérifiés ou appropriés aux normes qui sont évoquées dans les pharmacopées.

En Algérie, c'est principalement la société SAIDAL qui occupe la place la plus importante dans le marché des médicaments en Afrique du nord en raison de ses potentiels humains et moyens matériels importants [1].

Le travail proposé dans le cadre du mémoire de fin d'étude (master) est une description des activités effectuées lors d'un stage pratique durant la période pratique mars – mai de l'année

en cours dans l'unité de fabrication Salbutamol-SAIDAL à Constantine. Il s'agit de décrire le processus de fabrication du médicament et de porter les analyses du contrôle qualité des matières premières et médicament final en se référant aux normes internationales.

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément important du système de santé. Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et de l'espérance de vie (anonyme1.2020) [2]. Elle regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments que ce soit pour la médecine humaine ou vétérinaire (N.Boukli,2011)[3].

L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques a donné la définition suivante de la qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé : « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit »(Juran, 1983)[4].

Or, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé.

Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées (USP, 2009 ;Barbereau, 2006)[5]. Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler (FSSAPS, 2007)[6].

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné, L'industrie pharmaceutique a pour principale objectif la mise en œuvre des méthodes plus performantes de fabrication, de stockage et de contrôle de nouvelles formes pharmaceutiques qui représentent l'ensemble des médicaments génériques qui

doivent être essentiellement similaires aux médicaments originaux avec un prix d'achat plus abordable vu la faiblesse du pouvoir d'achat. (Le chat ,2006)[7].

Pour répondre à tous ces objectifs le complexe pharmaceutique SAIDAL 2 Constantine dispose de ateliers de fabrication et des laboratoires de contrôle qualité.

Les méthodes séparatives occupent une place privilégiée dans l'analyse des médicaments. Ainsi dans l'analyse qualitative, la chromatographie sur couche mince est systématiquement utilisée dans le contrôle de la matière première.

Dans le domaine de l'analyse des produits pharmaceutiques (matières premières et produits finis) la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est un outil indispensable. Seulement, dans les années quatre-vingts, la CPG a perdu de son importance dans ce domaine avec l'introduction de la chromatographie en phase liquide (HPLC). Plus de quatre-vingt dix pour cent de l'analyse des principes actifs dans le produit fini sont menés par HPLC.

La CPG reste néanmoins un outil utilisé dans l'analyse des rares principes actifs volatils, la pharmacopée en expose quelques-uns, citons : acide valérique, dexchlorphéniramine et certains barbituriques. Couplée à la spectrométrie de masse, la CPG est un outil analytique puissant par sa sélectivité et sensibilité.

Le maléate de dexchlorphéniramine a été sélectionné comme molécule modèle. Il est important de signaler que ce choix a été fait en raison de l'importance analytique que pose cette substance médicamenteuse.

Le maléate de chlorphéniramine fait partie du groupe des antihistaminiques. La dexchlorphéniramine maléate est l'isomère dextrogyre (la forme d) du maléate de chlorphéniramine. La chlorphéniramine maléate est un mélange racémique dont seule la forme est active. C'est pourquoi la dose de chlorphéniramine maléate utilisée sera doublée par rapport à celle de la dexchlorphéniramine maléate pour la même activité [8].

Le développement important des moyens informatiques (microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie,..) au cours de ces dernières années a permis à la chimie et la physique de s'enrichir d'outils permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire . La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [9, 10].

Nous présentons dans ce mémoire une étude comparative portant sur la géométrie moléculaire d'un composé hétérocyclique de formule chimique $C_{20}H_{23}ClN_2O$.

L'analyse structurale réalisée dans notre travail donne dans le détail les résultats théoriques de l'optimisation moléculaire obtenue à partir de la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Pour compléter cette analyse structurale nous avons également fait appel à la spectroscopie IR pour identifier les différents modes de vibrations présents dans la molécule.

Après une introduction, le contenu du mémoire présenté est scindé en deux parties:

↳ Le premier chapitre de la première partie est réservé à une présentation générale sur SAIDAL, généralités sur les médicaments ainsi que les suppositoires et leurs processus de fabrication.

Le deuxième chapitre est consacré au contrôle qualité effectué pendant les différentes étapes de conception du médicament étudié.

Et enfin le troisième chapitre donne des généralités sur les différentes méthodes utilisées en chimie quantique moderne y compris celle relative à la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), et une description des bases d'orbitales atomiques

↳ La deuxième partie concerne la partie pratique, elle est constituée de deux chapitres : Le premier chapitre, on s'est focalisé sur le matériel et les méthodes utilisés lors de ce travail, alors que le deuxième est réservé aux résultats obtenus et discussion, où les résultats des analyses obtenus ont été comparés aux normes de la Pharmacopée

Européenne 9^{ème} édition (2017) ET des Investigations théoriques sur les propriétés structurales et physico-chimiques DU MALÉATE DE EXCHLORPHÉNIRAMINE principe actif (PA), nous avons commencé par clarifier quelques notions théoriques sur la spectroscopie IR puis les différentes modes de vibrations des composés étudiés obtenues par la méthode de DFT.

Enfin nous terminons par une conclusion.



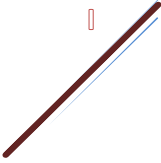
Partie01 : Rappels Bibliographiques





Chapitre I : Généralité sur les Médicaments





I.A. Présentation du groupe SAIDAL :

I.A.1. Présentation du groupe SAIDAL :

I.A.1.1. Introduction :

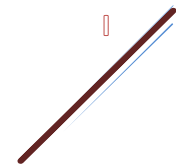
Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000.00 dinars algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché.



Figure 1. Logo du groupe SAIDAL.

I.A.1.2. Historique :

En 1969, la pharmacie centrale algérienne (PCA) a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'Etat sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé en 1971 l'unité de production d'El Harrach et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de BIOTIC et PHARMAL. À la suite de la restructuration de la PCA, sa branche de production fut érigée en entreprise nationale de production pharmaceutique (ENPP) par décret 82/161 promulgué en avril 1982. Son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques), qui en avait assuré la réalisation, lui fut intégré officiellement en 1988 (les actions relatives à ce transfert ayant débuté du 1986) L'ENPP avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs et pour objectif



d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché algérien. En 1985, l'ENPP a changé de dénomination pour devenir « SAIDAL », et en 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société par actions

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en oeuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (PHRMAL, BIOTIC et ANTIBIOTICAL) issues de cette restructuration.

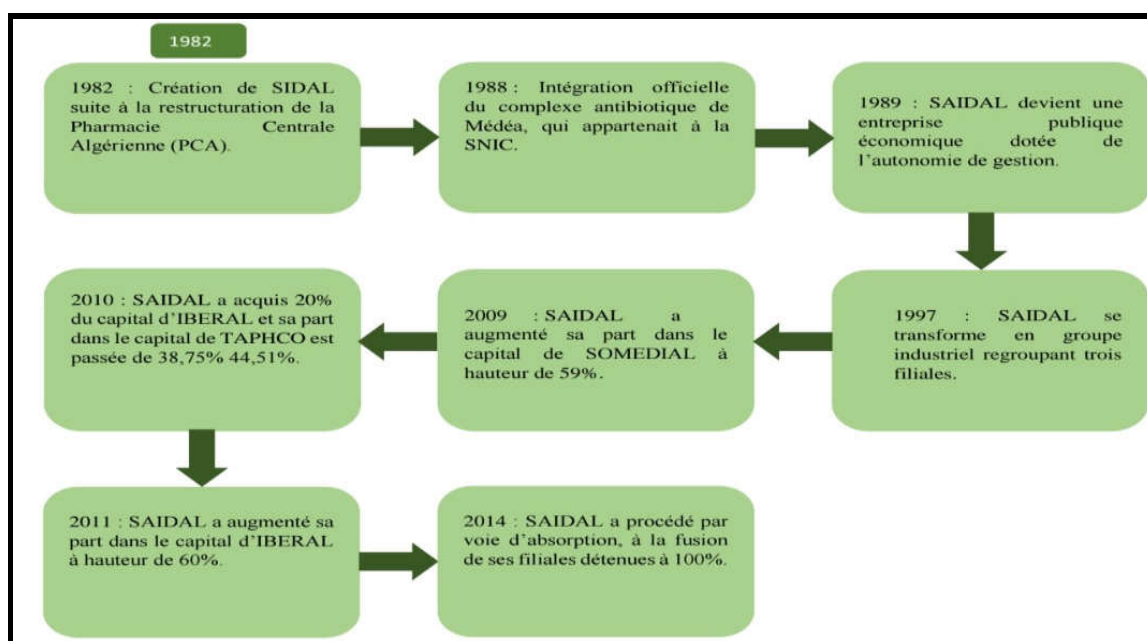
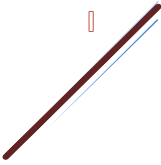


Schéma1.Historique du groupe SAIDAL.

I.A.1.3. Organisation :

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC.



I.A.1.4. La direction générale du groupe :

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- Direction de la Gestion des Programmes.
- Direction de l'Audit Interne.
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation.
- Direction du Marketing et des Ventes.
- Centre de Recherche et Développement.
- Centre de la Bioéquivalence.
- Direction des Achats.
- Direction de l'Assurance Qualité.
- Direction des Affaires Pharmaceutiques.
- Direction des Systèmes d'Information.
- Direction des Finances et de la Comptabilité.
- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux.
- Direction de la Communication.
- Direction des Opérations.
- Direction du Développement Industriel.
- Direction des Ressources Humaines.
- Direction Juridique.

I.A.1.5. Les sites de production :

SAIDAL compte 09 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités
Ventes :

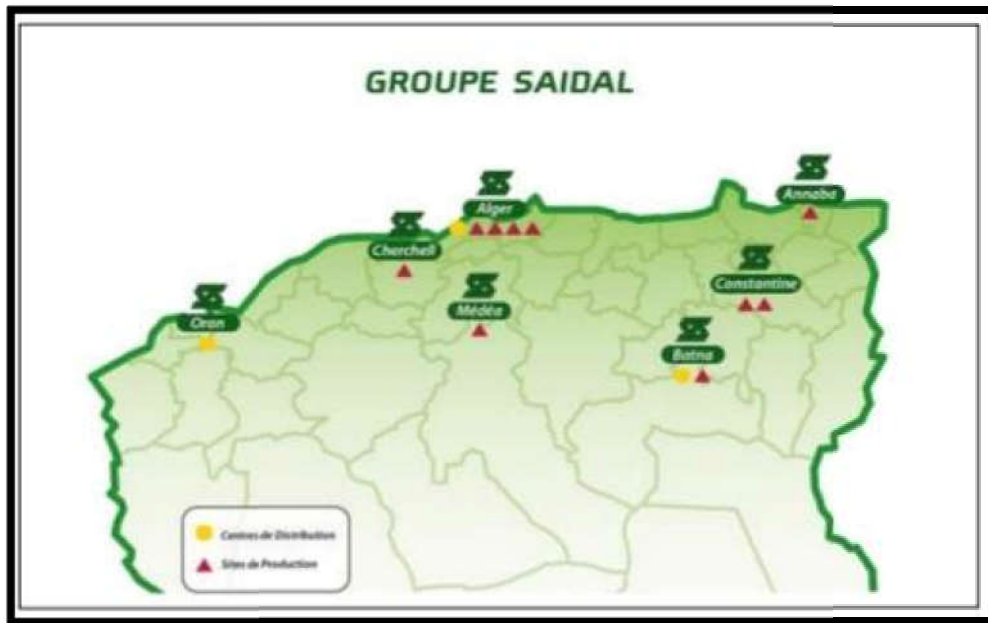


Figure 2.Répartition géographique des unités SAIDAL.

❖ **Site de production de Médéa :**

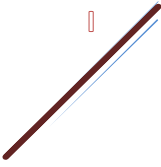
Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Il dispose de deux unités de semi- synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques.

❖ **Site de production de Dar El Beida :**

Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (sirops, solutions, comprimés et pommades).

❖ **Site de production de Gué de Constantine :**

Composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.



❖ **Site de production d'El Harrach :**

Dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et pommades.

❖ **Site de production de Cherrhell :**

Composé de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachet, gélules) et concentré d'hémodialyse.

❖ **Site de production de Constantine :**

Situé à Constantine, à l'Est du pays, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops.

❖ **Site de production d'Annaba :**

Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.

❖ **Site de production de Batna :**

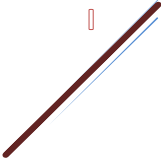
Spécialisé dans la production des suppositoires.

❖ **Site de production de Constantine- unité d'Insuline :**

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire.

I.A.1.6. Conclusion :

Le groupe SAIDAL est la plus grande entreprise pharmaceutique en Algérie et l'une des plus grandes en Afrique ; un des plus grand cite de ce groupe est le cite Constantine 2 pour la production des formes liquides buvables.



I.A.2.Medicament:

I.A.2.1.Définition:

D'après l'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament « comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, (...) pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Les produits notamment considérés comme des médicaments sont les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments » [11].

I.A.3.Mise en forme d'un médicament :

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient [12].

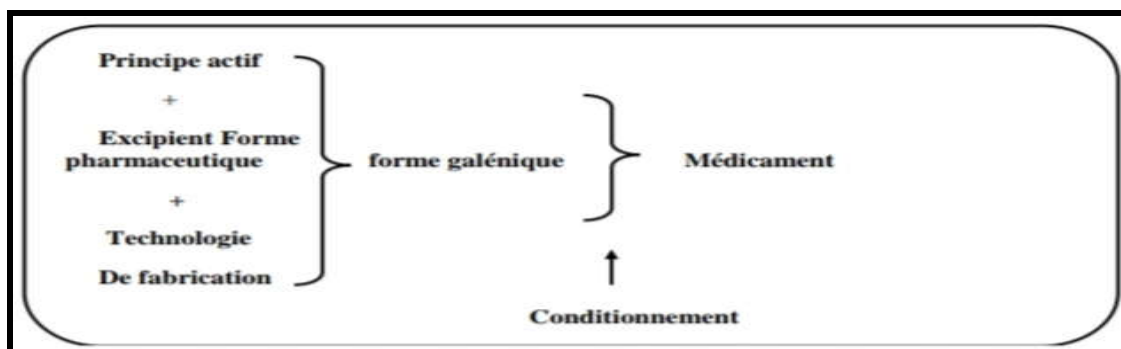
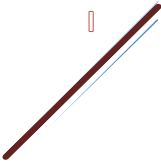


Figure 3.Mise en forme d'un médicament.



I.A.4. Composition d'un médicament :

Un médicament est une composition d'une molécule biologiquement active dite «**principe actif** » avec d'autres substances appelées « **excipients** » qui permettent l'obtention de sa forme finale, diffusion dans l'organisme et sa conservation.

I.A.4.1.Principe actif :

Est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [13].

On distingue différentes origines pour le principe actif : végétale, animale, microbiologique et biotechnologique et synthétique. Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité [14].

I.A.4.2.Excipients :

Selon The National Formulary Admission Policy de 1994, les excipients sont définis comme étant « Tout composé autre que la substance active ajouté intentionnellement à la formulation »[15]. Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif [16].

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- **Intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).

- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- **Edulcorants ou Correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.
- **Réceptif** : Le réceptif est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative[17].

I.A.5.Types de médicaments :

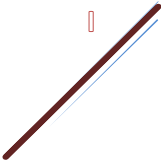
Il existe deux types de médicaments : princeps et génériques

I.A.5.1. Médicament princeps :

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ».

I.A.5.2. Médicament Générique :

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique [11].



I.A.5.2.1. Types de génériques :

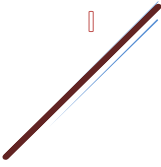
- ✓ **Copie-copie :** Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.
- ✓ **Médicaments essentiellement similaires :** Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.
- ✓ **Médicaments assimilables :** Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [18].

I.A.5.2.2. Les inconvénients des médicaments génériques :

Le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé [19].

I.A.5.2.3. La différence entre le princeps et le générique :

La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire. En effet, les princeps coûtent plus cher car, pour les mettre au point, des recherches, des études et des essais cliniques extrêmement onéreux ont dû être mis en place. Inversement, les médicaments génériques sont bien meilleur marché car après 10 à 15 ans d'exploitation du princeps par un laboratoire, le brevet devient public. Les autres laboratoires peuvent donc à leur tour le produire sous forme de médicament générique et ainsi faire jouer la concurrence afin de baisser les prix. Cela fait des économies aux patients et aux organismes de santé publique [20].



I.A.6. Les origines du médicament :

Depuis longtemps, l'homme a su trouver les moyens de se soigner dans la nature, souvent chez les végétaux. Il est alors nécessaire de trouver une substance existante dans la nature, dans le règne animal ou végétal, qui possède des propriétés thérapeutiques. La plupart des médicaments actuellement sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi-synthèse à partir de substances naturelles.

I.A.6.1. Origines naturelles :

I.A.6.1.1. Origines végétales :

La plupart des espèces végétales qui poussent dans le monde entier possèdent des vertus thérapeutiques, car elles contiennent des principes actifs. On les utilise notamment en phytothérapie La phytothérapie :

Désigne le traitement des maladies par les plantes sous formes galéniques ou des dérivés de plantes en excluant les principes pures et isolés (molécules pures) [21].

Le principe actif peut être :

- Existe dans des plantes entières ou parties de plantes.
- Préparations à bases de plantes, par exemple des poudres de plantes.
- Des préparations extractives comme les hydrolats, les alcoolats...
- Mais il existe également des principes actifs qui sont des substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification, par exemple, la morphine.

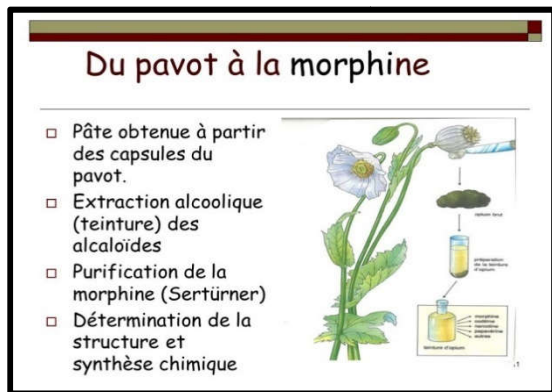


Figure 4. Extraction de la morphine.

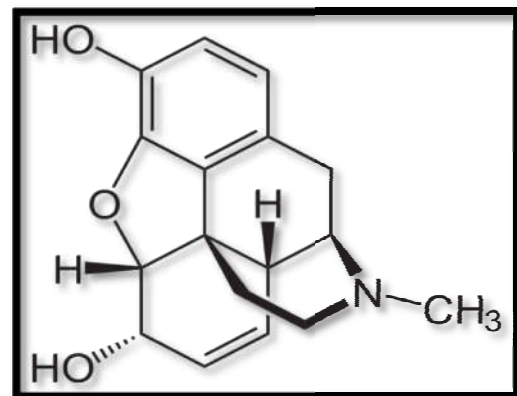


Figure 5. Structure de la morphine.

I.A.6.1.2. Origine animale :

L'administration médicamenteuse de substances provenant de l'organisme animal « Organothérapie ou Opothérapie » est aussi ancienne que le traitement des maladies [22]. L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales. Elle se développa assez largement au XXe siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XXe siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux. Mais la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.

I.A.6.1.3. Origine microbiologique :

Certains micro-organismes exploités de manière convenable sécrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses [23].

La microbiologie est un domaine des sciences appliquées qui a pour objet les microorganismes et les activités qui les caractérisent. Voici quelques exemples de micro-organismes et leur utilité :

- ✓ Pénicilline (découverte par Fleming) : antibiotique.

- ✓ Streptomycine : traitement de la tuberculose.
- ✓ Chloramphénicol : traitement des infections urinaires.
- ✓ Ciclosporine : immunodépresseur isolé en 1970 et utilisé depuis 1983 lors de greffes pour éviter un rejet chez le receveur.

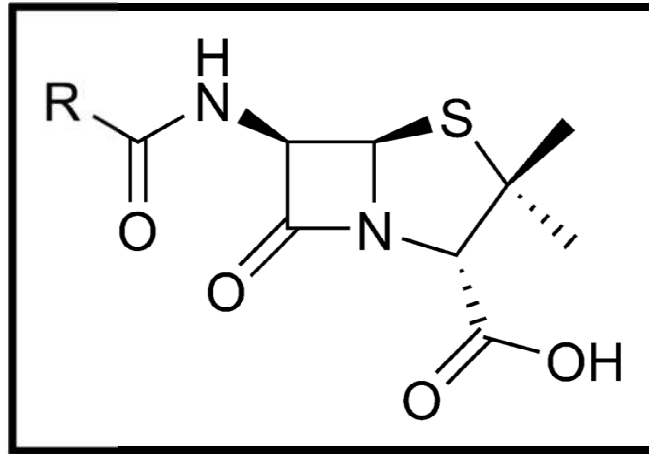


Figure 6. Structure de la pénicilline.

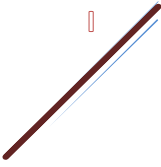
I.A.6.1.4. Origine minérale :

Certains principes actifs sont d'origine minérale, leur emploi est très ancien et actuellement limité.

- Le bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique.
- Le silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal.

I.A.6.2. Origine synthétique :

Les principes actifs d'origine synthétique sont très nombreux et obtenus par héli synthèse ou synthèse. En chimie, une héli synthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée. Ils constituent près de 95 % de la pharmacopée avec environ 40% de dérivés préparés par synthèse totale.



I.A.6.2.1. Hémi –synthèse :

En chimie une hémi-synthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée que l'on modifié pour améliorer ses performances thérapeutiques par :

- Augmentation de l'absorption par l'organisme.
- Diminution des effets secondaires néfastes.
- Modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire.
- Modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène. [24]

I.A.6.2.2. La synthèse :

L'obtention par synthèse totale d'un principe actif naturel est envisagée dans un des cas suivants :

- Source naturelle peu abondante ;
- Rendement d'extraction très faible ;
- La structure pas trop complexe.
- **Exemple**

Antibiotique antibactérien isolé d'un jus de fermentation de micro-organisme et fabriqué par synthèse totale.

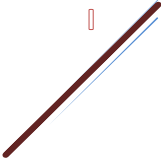
I.A.6.2.3. Origine biotechnologique :

La biotechnologie est la technique de manipulation des formes vivantes (organismes) visant l'obtention de produits utiles à l'humanité [25].

La biotechnologie est l'utilisation industrielle d'organismes vivants ou de techniques biologiques développées par la recherche fondamentale.

Les produits biotechnologiques comprennent :

- Les antibiotiques.
- L'insuline.



- L'interféron.
- L'ADN recombinant
- Les anticorps monoclonaux.

Les techniques biotechnologiques comprennent :

- Le génie génétique.
- Les cultures cellulaires.
- Les cultures de tissus.
- Le bio-traitement.
- L'ingénierie des protéines.
- Les biocatalyses. [26]
- Le bicarbonate de sodium : Utilisé comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique [27].

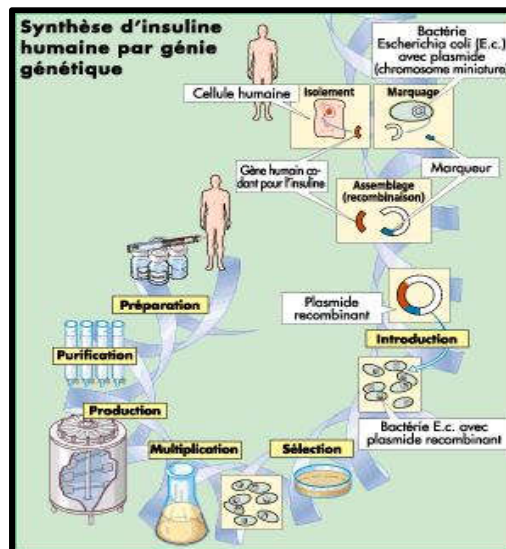
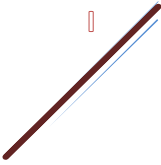


Figure 7. Production de l'insuline par génie génétique.

I.A.7. Formes pharmaceutiques des médicaments :

On appelle forme pharmaceutique ou forme galénique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant les excipients adaptés. Les formes pharmaceutiques peuvent être classées selon deux critères : Le



premier serait la voie d'administration, et le second, l'aspect physique : formes solides, liquides, pâteuses ou gazeuses. À chaque forme physique destinée à une voie donnée. Nous avons sélectionné le classement selon les formes galéniques.

I.A.7.1. Les formes solides :

I.A.7.1.1. Les comprimés :

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenu en agglomérant par compression un volume constant de particules »[28].

Formes pharmaceutiques la plus répandue, uniquement industrielle.

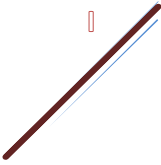
- Comprimés non enrobés
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles ou dispersibles.
- Comprimés enrobés
- Comprimés gastro-résistants
- Comprimés à libération modifiée
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

I.A.7.1.2. Les capsules :

« Sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale.» [29]

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- Les capsules à enveloppe dure ou gélules.
- Les capsules à enveloppe molle.
- Les capsules gastro-résistantes.
- Les capsules à libération modifiée.
- Les cachets.



I.A.7.1.3. Les poudres :

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et si nécessaire de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

[29]

I.A.7.1.4. Les sachets :

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

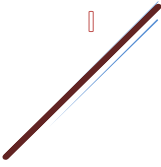
I.A.7.2. Les formes pâteuses :

I.A.7.2.1. Pommade :

Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

On distingue :

- ⊗ **Les pommades hydrophobes :** Les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
- ⊗ **Les pommades absorbant l'eau :** Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés desémulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides, des alcools gras.
- ⊗ **Les pommades hydrophiles :** Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des



mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau [28].

I.A.7.2.2. Crèmes :

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :

- ⊗ **Les crèmes hydrophobes** : Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitane, des mono glycérides.
- ⊗ **Les crèmes hydrophiles** : Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans l'eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile [28].

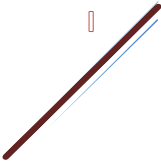
I.A.7.3. Les formes liquides :

I.A.7.3.1. Définition :

« Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels. » [29]

Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des anti oxydants et d'autres substances auxiliaires telles que :

- Des agents de dispersion.
- De suspension.
- Des substances épaississantes.
- Emulsionnantes.
- Des tampons.
- Des mouillants.
- Des solubilisant.



- Des stabilisants.
- Des aromatisants.
- Des édulcorants.

Des matières colorantes autorisées. Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multi - doses ou uni - doses. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple 5 ml ou ses multiples), soit en petits volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multi-dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite [28].

- La Pharmacopée européenne classe dans les préparations liquides pour usage oral :
 - Les solutions, émulsions et suspensions buvables.
 - Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables.
 - Les gouttes buvables.
 - Les poudres pour gouttes buvables.
 - Les sirops.
 - Les poudres et granulés pour sirops.

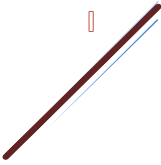
I.A.8. Les différentes formes galéniques liquides :

I.A.8.1. Les solutions pour usage oral :

Ce sont des préparations liquides homogènes, obtenus par dissolution d'une ou plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié.

On distingue :

- ❖ **Les formes multi - doses :** Présentées en flacon : dans ce cas être réalisé à l'aide :
 - D'une cuillère à café, à dessert ou à soupe.
 - D'un compte - goutte : pour les solutions administrées en petites quantités.
 - Seringue graduée en nombre de gouttes ou en ml : pour les médicaments très actifs.
- ❖ **Les formes unitaires :** présentées en ampoules buvalles[28].



I.A.8.2. Les émulsions buvables :

Ce sont des préparations constituées par deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre. Ces préparations sont aromatisées et édulcorées ce qui rend leur administration plus agréable que celle des huiles prises en nature ex : émulsion buvable d'huile de foie de morue.

I.A.8.3. Les gouttes buvables :

Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions administrées en petits volumes au moyen d'un dispositif approprié. [29]

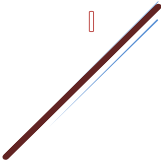
I.A.8.4. Les suspensions buvables :

Elles sont utilisées pour la voie orale soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable. Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement. La suspension doit alors être suffisamment stable pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif.

I.A.8.5. Les Sirops :

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne. Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45 % qu'une solution de saccharose est appelée sirop. De même, il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres et que les sirops pouvaient même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et aussi des substances auxiliaires telles que colorants, aromatisants et agents antimicrobiens. Le nom et la



concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette. [28].



Figure 8.Forme d'un sirop.

I.A.9. Procédé de fabrication d'un sirop :

I.A.9.1. Introduction :

La fabrication du sirop à usage médical est le plus souvent réalisée sur des lignes de production pharmaceutique automatisée. Les sirops sont préparés à base d'eau et d'une petite quantité de principe actif à choisi en fonction de l'infection ou de la maladie à traiter. Des excipients sont ensuite ajoutés, parfois complétés par des arômes et des colorants. La fabrication de sirop comprend également l'étape de conditionnement, qui permette de conduire le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable par le patient [30].

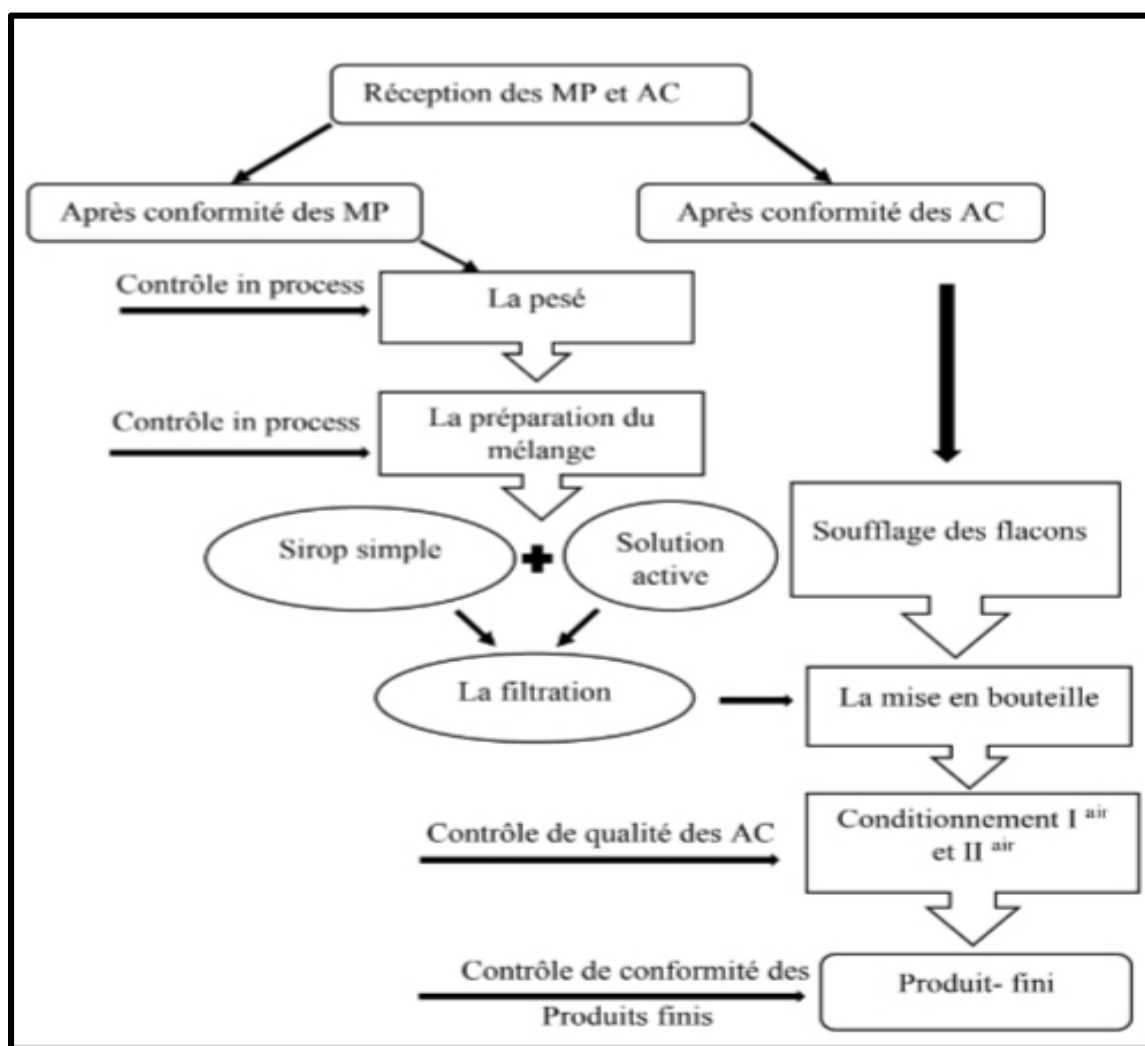
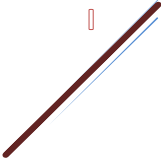


Schéma2.Le procédé de fabrication d'un médicament.

I.A.10. Les étapes de fabrication d'un sirop :

I.A.10.1. Réception d'AC et MP :

Suite à l'achèvement de l'opération de réception des AC (flacons, étuis, étiquette flacons, notice, caisse cartons, étiquette caisse cartons, bouchons, godet,..)et MP expédiées par des différents fournisseurs relativement à la demande de l'entreprise (SAIDAL) basée sur un programme annuel établi et transmis par la Direction général, ces derniers (AC et MP) seront pré-stockés dans un zoning respectif et spécifique (instance d'analyse), afin de leur faire subir un contrôle de conformité à savoir contrôles physico-chimiques et microbiologiques, selon des procédures et des exigences adéquates mises en place. Pour



se faire des étapes de contrôle devront être respectées et suivies, des échantillons (AC et MP) vont être prélevés et soumis à des analyses afin de décider leurs conformités [31] :

- ❖ Etiquette jaune (quarantaine : instance d'analyse)



Figure 9. Etiquette en instance d'analyse.

- ❖ Etiquette verte (conforme)



Figure10. Etiquette conforme.

- ❖ Etiquette rouge (non conforme)

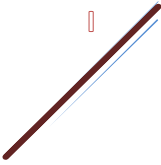


Figure 11. Etiquette non conforme.

I.A.10.2. Ordonnancement :

C'est une structure fondamentale de la production, responsable de la préparation et la mise en place d'une feuille de route, pour le démarrage des opérations (production) par apport au programme émanant de la Direction Générale qui se résument par les taches suivantes:

- Réception du programme annuel.
- Fragmenter et planifier le programme annuel.
- Dispatching du plan de production à toutes les interfaces.
- Exprimer les besoins en MP et AC par rapport à l'objectif et au programme tracé à cet effet.



- Réception des besoins (MP et AC) exprimés auprès de la G.D.S.

I.A.10.3. La production :

I.A.10.3.1. La pesée :

C'est une opération qui mesure les quantités et les doses des matières premières nécessaires, ces derniers sont pesés dans un local spécifique répondant aux normes de pesage (humidité, température, étalonnage et qualification, tenue vestimentaire réglementaire.....), se déroulant en plusieurs étapes :

- Réception de la MP par le chef d'équipe de production.
- Entreposer la MP à peser dans des sacs en doubles pour éviter toute contamination avec le milieu extérieure éventuellement la contamination croisée.
- Peser la MP par un personnel qualifié (BPF)
- Etiqueter les sacs.
- Intervention du CIP pour control et confirmation.

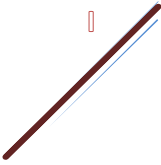
I.A.10.3.2. Formulation (préparation du mélange) :

Le mélange est une opération qui consiste à préparer une solution aqueuse sirop composée d'eau, Principe actif et Excipient dans deux cuves différentes se déroulant en plusieurs étapes à savoir :

- Mélanger l'eau et le sucre dans la première cuve (sirop simple).
- Préparation de la solution active (exp + PA) dans la deuxième cuve moins volumineuse - Mélanger les deux solutions dans la première cuve.
- Contrôle du C.I.P de la conformité du produit.

I.A.10.3.3. Filtration :

Consiste à séparer, au moyen d'un filtre, les Particules solides ou liquides du mélange, ce dernier est transféré de la cuve de préparation vers la cuve de stockage à l'aide d'une pompe à lobes, en le filtrant sur une chambre filtrante de porosité déterminé.



I.A.10.3.4. Le remplissage :

Consiste à remplir la solution (sirop) de la cuve tampon vers les flacons par un robinet qui s'ouvre et se ferme d'une manière automatique selon la dose demandée. Pour cela il ne faut pas négliger une étape très importante appelée, soufflage des flacons (par une souffleuse spéciale) en utilisant l'air traité (Comprimé et filtré), dont le but est d'éliminer tous résidus de verre, de poussière et tous produits indésirables, capable de contaminer notre médicament au cours ou après l^{ère} remplissage.

N.B : Le mélange est transféré à l'aide d'une pompe à lobes de la cuve de stockage à la cuve tampon (petite cuve qui permet de remplir les flacons avec un volume précis).

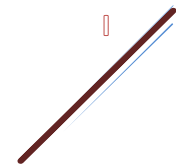
I.A.10.3.5. Conditionnement d'un médicament:

Le conditionnement est un ensemble d'opérations, permettant à conduire le produit d'un état semi fini (vrac) à un état comme produit fini administrable par le patient.

- Soufflage des flacons.
- Remplissage.
- Bouchage.
- Sertissage.
- Etiquetage.
- Mise en étui (flacon et notice).
- Vignettage.
- Mise en carton.
- Emballage.
- Control de conformité (control de qualité).
- Stockage

I.A.10.3.5.1. Articles de conditionnement :

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. On distingue :



- Les étuis : Il correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.
- Les notices : Document d'information destiné à l'utilisateur et qui accompagne le médicament.
- Les dispositifs d'administration : Dispositifs permettant de préparer le produit en lui-même (exp : poudre à diluer) ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multidose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (exp : seringue préremplie).

I.A.11. Classification des médicaments :

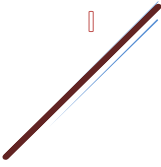
Tableau 1. Classification des médicaments [32].

Listes	Ancienne dénomination	Ordonnance Médicale Obligatoire
Liste 1	Tableau A	
Liste 2	Tableau B	
Liste 3	Tableau C	

Le **tableau A** comprend les produits toxiques, telle que la digitaline ; l'ordonnance n'est pas renouvelable.

Au **tableau B** figurent les stupéfiants, tels que l'opium, la morphine et ses sels ; l'ordonnance, qui doit être établie sur un carnet à souches délivré par l'ordre des médecins, est soumise à des limitations de durée (**Groupe I** : limité à 7 jours « règle des 7 jours ») et débute le jour de la prescription. Si le malade réagit mal, nouvelle prescription (nouveau dosage) précisant l'annulation ou complétant la première. **Groupe II** : limité à 60 jours) et n'est pas renouvelable.

Le **tableau C** regroupe les substances dangereuses, tels que les barbituriques et les sulfamides ; l'ordonnance est éventuellement renouvelable [33].



I.A.12. Dénomination des médicaments :

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial.

I.A.12.1. Nom chimique :

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

I.A.12.2. Dénomination Commune Internationale (DCI) :

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

I.A.12.3. Nom commercial :

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

I.A.13. Le devenir d'un médicament dans l'organisme :

On peut distinguer 4 étapes principales :

- **L'Absorption d'un médicament** : est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.
- **La Diffusion ou la distribution** : Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractères physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution.
- **Le Métabolisme** : le terme métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plant pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette

transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au hépatique.

- **L'Élimination** : Il existe 2 types d'élimination de médicament :
 - **Élimination hépatique** : le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le système biliaire (excrétion dans la bile)
 - **Élimination rénale** : La plupart des molécules sont éliminées dans les urines[34].

I.B. Présentation du sirop HISTAGAN 0.01% :

I.B.1. Anti histaminique :

I.B.1.1. Effet Histamine :

L'histamine est une molécule impliquée entre autres dans l'allergie à manifestation immédiate. Elle est responsable des principaux symptômes de l'allergie. Effets sur le corps, intolérance à l'histamine, aliments qui en contiennent, lien avec le stress, le sommeil[35].

I.B.1.2. Effet antihistaminique :

L'acte d'antihistaminiques a pour éviter l'action de l'histamine, une amine bioactive, à un du récepteur d'histamine, pour bloquer démanger, gonfler, inflammation, obstruction nasale, toux, nausée et vertige (**Figure 12**).

L'histamine affecte le muscle lisse et les vaisseaux sanguins, entraînant le spasme de muscle lisse et la vasodilatation. La gestion des cas d'antihistaminiques la plupart de ces effets, leur effectuant les médicaments les plus utilisés généralement au monde [36].

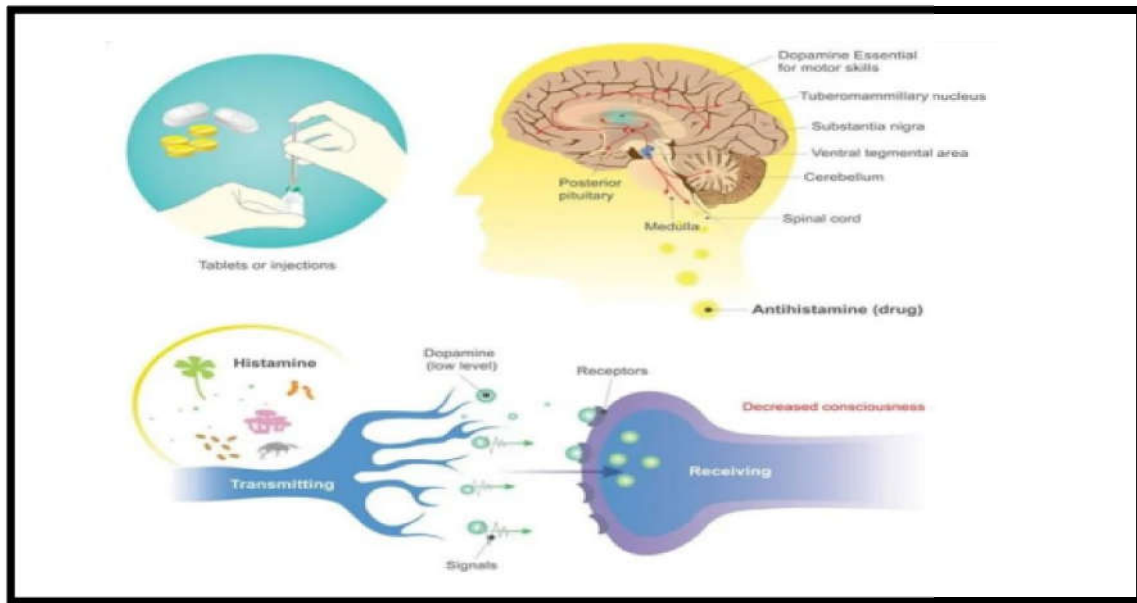


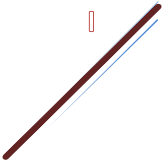
Figure 12. Les antihistaminiques traitent la rhinite allergique et d'autres allergies.

I.B.1.3. Comment agissent les antihistaminiques ? :

Les antihistaminiques sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine. Ils n'affectent donc pas sa production, mais bloquent deux catégories de récepteurs spécifiques :

1. Les récepteurs H1, responsables des manifestations allergiques. Les antihistaminiques H1 bloquants procurent une amélioration symptomatique dans différents types de réactions allergiques : rhume des foins, rhinite allergique... ;
2. Les récepteurs H2 sont impliqués dans les troubles liés à l'ulcère de l'estomac et du duodénum, ainsi qu'en cas de reflux gastro-œsophagien. Dans la prise en charge des réactions allergiques, **Figure 12.**

Les antihistaminiques traitent la rhinite allergique et d'autres allergies. les antihistaminiques H2 ne présentent qu'un intérêt limité. En revanche, ils peuvent être indiqués dans le traitement de certaines pathologies autoptiques, telles que l'urticaire chronique [37].



I.B.1.4. Identification du HISTAGAN 0,01% :

L'HISTAGAN 0.01% est un médicament présenté sous une forme galénique liquide qui se compose d'un principe actif et des excipients.

Le principe actif est une molécule avec une action thérapeutique, a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les excipients sont des molécules qui facilitent la formulation du principe actif.

Ce médicament appartient à la famille chimique des Alkyl amines d'une structure propylamine. [38].

Durant notre stage à SAIDAL 2 Constantine on a choisi l'HISTAGAN 0.01% sous forme du sirop pour la fabrication et son contrôle physico chimique et microbiologique.



Figure 13.La forme d'emballage de sirop HISTAGAN 0.01%.

I.B.2. Dénomination du HISTAGAN 0.01 % :

I.B. 2.a. Dénomination de la spécialité/ commercial « DC » :

La dénomination commerciale est attribuée par le laboratoire pharmaceutique qui demande l'autorisation de mise sur le marché du médicament et l'identifie comme la propriété exclusive de ce laboratoire.

I.B. 2.b Dénomination Commune Internationale « DCI » :

La DCI de HISTAGAN est Dexchlorphéniramine maléate correspond au nom de la substance active qui le compose : c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut-être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents [39].

I.B.3. Identification de l'HISTAGAN 0.01% :

- ✓ **Nom commercial :** HISATAGAN SAIDAL
- ✓ **Dosage :** 10 ml/5ml
- ✓ **Laboratoire :** S Vidal groupe
- ✓ **Classe thérapeutique :** posologie
- ✓ **Classe pharmacologique :** antihistaminique
- ✓ **Forma et présentation :** sirop FL/125ml
- ✓ **Commercialisation :** oui
- ✓ **Remboursable :** oui
- ✓ **Forme pharmaceutique :** solution buvable
- ✓ **Aspect :** liquide limpide ; incolore ; odeur de cerise ; gout doux
- ✓ **DCI :** Maléate de dexchlorphéniramine
- ✓ **Génériques :** Histone ; Feniramine ; Dexchlorpheniramine
- ✓ **Nom IUPAC :** (Z)-Butènedioate de (3S)-3-(4-chlorophényl)- 3-(pyridin-2-yl)-N,N-diméthylpropan-1-amine
- ✓ **Indication :** ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatiques des manifestations allergiques.
- ✓ **Posologie :** le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux ; Les prises doivent être espacées de 4 heures au minimum.

Posologie usuelle :

- Adulte 4 cuillères à café (soit 20 ml de sirop) par prise de 3 à 4 fois par jour.

- Enfant de 30 mois à 10 ans (soit 5ml de sirop) : 1 cuillère à café ; 2 à 3 fois par jour.
- Enfant de 10 à 15 ans (soit 10 ml de sirop) : 2 cuillères à café ; 3 à 4 fois par jour.
- Compte tenu de l'effet possible de somnolence de ce médicament ; privilégier les prises du soir
- **Prix : 145 DA**

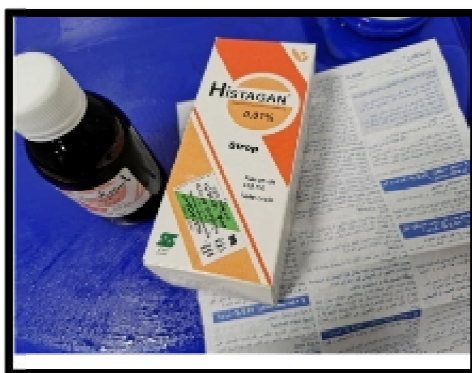


Figure 14.Boite et flacon du sirop HISTAGAN 0.01%.

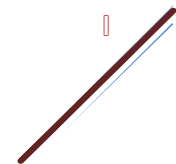
I.B.4. Compositions du l'HISTAGAN 0,01 % :

Dans cette partie nous attachons à fournir les données bibliographiques sur le principe actif et les excipients utilisés ; et ce du point de vue physico-chimique et technologique

HISTAGAN SAIDAL 0.01% est composé d'un principe actif et plusieurs excipients plus l'eau purifiée.

Tableau 2.Compositions qualitatives de la spécialité de référence du HISTAGAN0.01% :

Composant	Forme	Rôle
Dexchlorophéniramine	Poudre blanche	Principe actif
Saccharose	Poudre blanche	conservateur
Arome de cerise	Liquide	Aromatisant
L'eau purifiée	Liquide	conservateur
Nipagine	Poudre blanche	Régulateur de densité
Acide citrique	Liquide	Régulateur de PH
Sorbitol	Poudre blanche	conservateur
Ethanol	Liquide	Solubilisent



I.B.4.1. Principe actif de l'HISTAGAN 0.01% :

I.B.4.1.a. Définition :

Le principe actif de HISTAGAN 0.01% est dexchlorolophéniraminemaléate. C'est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'origine[40].

Douée de propriétés pharmacologiques ; effet thérapeutique[41].

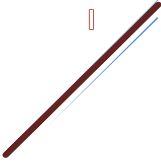
Tableau 3. Identification de principe actif dexchlorphéniramine de l'HISTAGAN 0.01% :

Formule brute	C₁₆H₁₉ClN₂
Masse molaire	274.788
Nom IUPAC	(Z)-Butènedioate de (3S)-3-(4-chlorophényl)-3-(pyridin-2-yl)-N,N-diméthylpropan-1-amine
Nom DCI	Dexchlorphéniramine maléate
Rôle	Principe actif
Structure chimique	
Nom du produit	POLARAMINE®
Point de fusion (°C)	110 à 115
Pka	4 et 9,2
Pouvoir rotatoire	22 -23

I.B.4.2. Les excipients de l'HISTAGAN :

L'HISTAGAN est composé de plusieurs excipients :

I.B.4.2.a. Saccharose :



Le saccharose est un glucide composé d'une molécule de glucose associée à une autre molécule de fructose, cette molécule est très utilisée comme excipient pour les médicaments et notamment de forme sirop [42].

- Formule moléculaire brute : $C_{12}H_{22}O_{11}$.
- Aspect : poudre cristalline blanche ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.
- Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

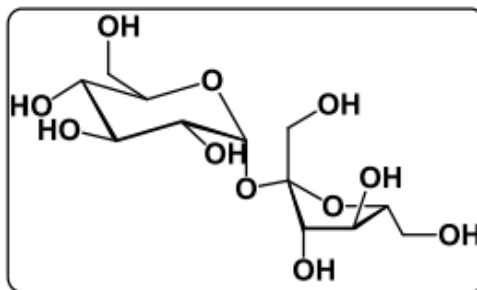


Figure 15. Structure chimique de saccharose.

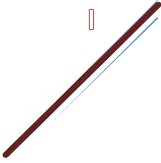
I.B.4.2.b. Ethanol :

Alcool éthylique, ou L'éthanol 96% (Adjuvant), est un alcool de formule semi-développée CH_3CH_2OH . C'est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau en toutes proportions. C'est un psychotrope, et l'une des plus anciennes drogues récréatives, sous la forme de boisson alcoolisée. L'éthanol est utilisé par l'industrie agroalimentaire (pour la production de spiritueux notamment), la parfumerie et la pharmacie galénique (comme solvant) ainsi qu'en biocarburant (bioéthanol) [43].

Nom IUPAC : Ethanol. Formule brute : C_2H_6O .

I.B.4.2.c. Acide citrique monohydrate :

L'acide citrique (ou citrate) est une molécule biologique dont le nom provient du citron, dans lequel il est très abondant (95% de l'acidité du fruit). Il est très utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme additif alimentaire [44].



- Nom IUPAC : Acide hydroxy-2 propanetricarboxylique-1,2,3 monohydrates.
- Formule moléculaire brute : $C_6H_{10}O_8$.

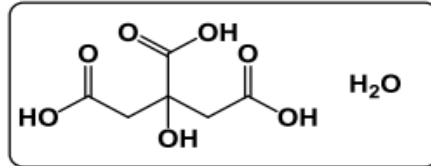


Figure 16. Structure chimique de l'acide citrique monohydrate.

I.B.4.2.d. Méthyl parabène (Nipagine) :

Le méthyl parabène est utilisé comme agent de conservation dans l'industrie pharmaceutique depuis plus de 50 ans. La formule chimique du méthyl parabène sodique est $C_8H_7NaO_3$. Il peut également se retrouver naturellement dans les fruits comme les myrtilles où il exerce une activité antimicrobienne. Le méthyl parabène sodique est la forme de sel de sodium diméthyle parabène. (Figure 17) [45].

Nom IUPAC : 4-hydroxybenzoate de méthyle. Formule moléculaire brute : $C_8H_8O_3$.

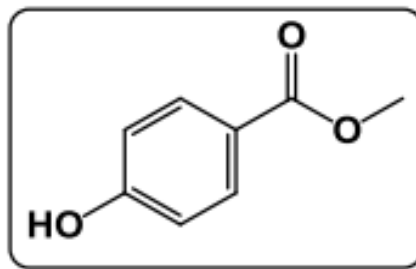
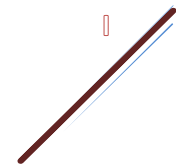


Figure 17. Structure chimique de Méthyl parabène.

I.B.4.2.e. Essence de cerise (Aromes) :

Sont des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur. C'est un arôme artificiel de cerise, à des



caractères organoleptiques : liquide limpide ou presque limpide viscosité moyenne et de goût doux[46].

I.B.5. Propriétés du HISTAGAN 0 .01% :

Tableau 4. Propriétés du HISTAGAN (Notice de HISTGAN 0,01 %).

Propriétés du HISTAGN 0 .01 %	Descriptions
Classe pharmaco-thérapeutique	Allergologie : Antihistaminique H1.
Indication	Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite, conjonctivite, urticaire.
Indication	Le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux.
Mode d'administration	Voie orale
Contre-indication	Hypersensibilité ; rétention urinaire ; glaucome.
Précaution d'emploi	Une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique ; une constipation chronique ; une éventuelle hypertrophie prostatique
Durée du traitement	La durée du traitement doit être courte.
Sur dosage	Convulsions ; troubles de la conscience ; coma.
Conditions particulières de conservation	A conserver à une température inférieure à 25°C
Effets indésirables	Effets neurovégétatifs ; Réactions de sensibilisation ; Effets hématologiques



Chapitre II : Contrôle de Qualité



II.1. Introduction :

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante[47].

II.2. La qualité :

II.2.1. Définition :

Selon l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), la qualité est « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

Et selon l'Association Française de Normalisation (AFNOR), la qualité est « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client »[48].

II.3. La qualité pharmaceutique :

II.3.1. Définition :

La qualité pharmaceutique est équivalente à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

- **Milieu :** Les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.
- **Main d'œuvre :** Le personnel doit être qualifié, motivé et formé.
- **Méthodes :** Elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.

- **Matériel** : Les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listés afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants et la qualification va prouver et démontrer que l'équipement a été bien installé, fonctionne correctement et conduit aux résultats attendus.
- **Matières** : Elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes[49].

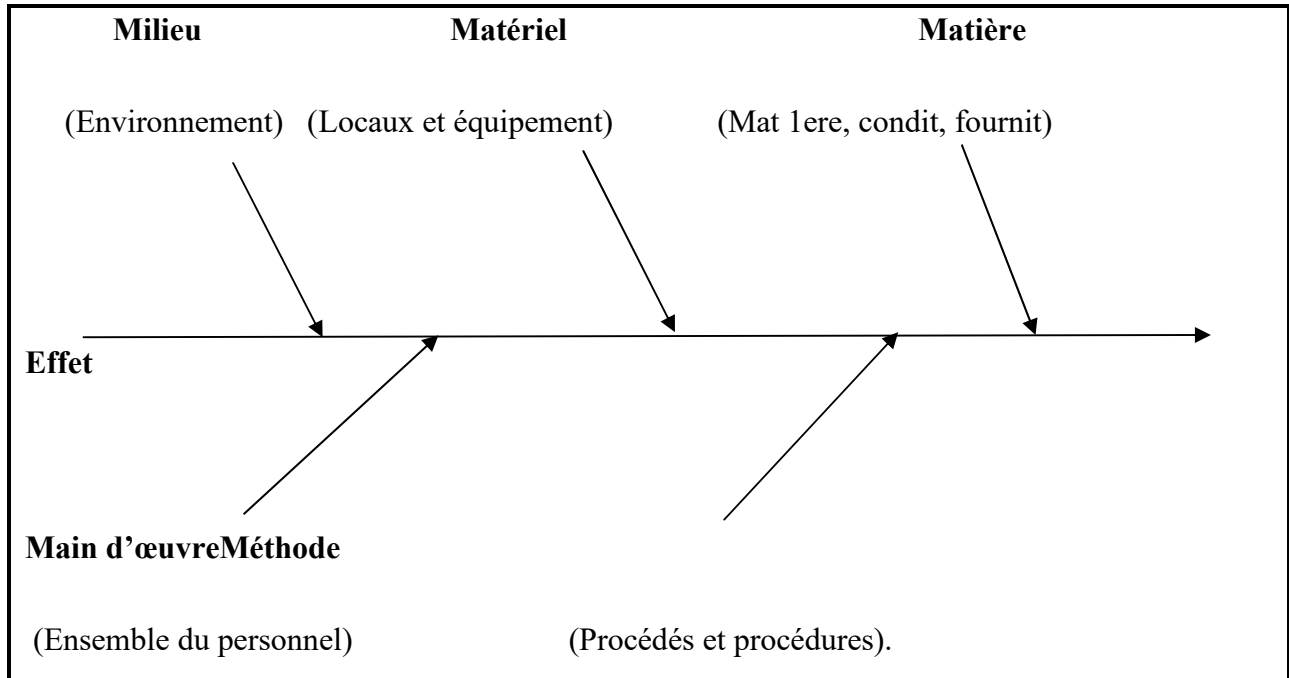


Figure 18. Diagramme des 5M.

II.4. Le contrôle de qualité des médicaments (CQ) :

II.4.1. Définition :

Le contrôle de qualité des médicaments est l'ensemble de mesures qui permet de savoir si les Médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- Aux exigences du marché ;
- A la demande du client ;
- Aux législations en vigueur ;
- Au cahier des charges de l'entreprise[50].

II.4.2. Le but de contrôle qualité :

Le contrôle des produits pharmaceutiques, consiste à vérifier le fonctionnement des Appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique et vérifier s'il répond aux spécifications exigées dans le dossier pharmaceutique, ces spécifications concernent notamment la couleur, la forme, la composition et d'autres paramètres. Le laboratoire de contrôle qualité concerne, l'échantillonnage, l'établissement de spécifications Et l'analyse ainsi que l'organisation des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont été bien effectués, et que les matières Premières, les articles de conditionnement, les produits finis ne sont pas libérés pour l'utilisation Pour la vente ou l'approvisionnement, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante [51].

II.4.3. Les types de contrôle qualité :

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matière premières jusqu'à la libération de produits finis Ce contrôle qualité concerne le contrôle physicochimique et le contrôle microbiologique [52].

II.4.3.1. Contrôle physico-chimique :

La conformité du médicament Aix normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/Visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge etc.



Figure 19.Laboratoire physico-chimiques SAIDAL2 Constantine.

II.4.3.2. Contrôle microbiologique :

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée. Formes pharmaceutiques liquides solides (ovules, sachets) ou reconstituées [53].

II.4.3.3. Contrôle des caractères généraux :

- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement.
- Caractères organoleptiques : Odeur, aspect, Couleur, taille.

II.4.3.4. Essais galéniques :

- Tests de désagrégation, de friabilité, de dureté et pH.

- Uniformité du volume.
- Résistance à la rupture.
- Uniformité de masse.
- Test de dissolution.

II.4.3.5. Analyse qualitative et quantitative :

- Dosage du ou des principes actifs.
- Identité et dosage des impuretés et substances apparentés, produits de dégradation [54].

II.5. Stratégie de contrôle :

C'est un panel de contrôles préétablis, basé sur les connaissances acquises sur le produit et le procédé, qui garantit la performance du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure les paramètres et attributs liées :

- A la substance active, aux matières premières et aux composants du produit.
- Aux installations et conditions de fonctionnement des équipements.
- Aux contrôles en cours de fabrication.
- Aux spécifications du produit fini.
- Ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle [55].

II.6. Assurance de contrôle :

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise. Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments. Elle regroupe [56] :



Figure 20. Assurance de qualité.

II.6.1. Bonnes Pratiques de Fabrication :

Elle se présente sous la forme d'un guide comprenant neuf chapitres indiquant les différents moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité des produits mis sur le marché Il concerne les spécifications et le contrôle, l'échantillonnage, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont tangiblement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée acceptable Des guides de bonnes pratiques de fabrication des médicaments donnent les lignes directrices à suivre pour la maîtrise des cinq éléments essentiels, les 5M qui interviennent dans l'assurance de la qualité du produit-médicament[57].

II.6.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL :

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) se définissent comme un ensemble de règles et de recommandations relatives aux essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain et s'imposant aux différentes activités des

laboratoires de développement des médicaments. Les BPL basés sur des principes visant à assurer une qualité optimale au sein du laboratoire et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus et réalisés [58].

II.7. Les références de la qualité d'un médicament :

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM [59].

II.7.1. La pharmacopée européenne :

La pharmacopée européenne (Ph. Eure) est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition.

Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

On peut définir la pharmacopée comme un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit notamment :

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- Les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.

- L'ensemble des critères, permettant d'assurer une qualité optimale des matières premières pharmaceutiques ou des formes pharmaceutiques, est regroupé et publié sous forme de monographies spécifiques ou générales.
- Ces textes font autorité pour toute substance ou forme galénique figurant dans la pharmacopée qui constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.
- Selon l'état qui publie la pharmacopée il existe plusieurs éditions : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise (ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, etc[60].

II.7.2. L'autorisation de la mise sur marché AMM :

Ce document officiel émis par l'autorité compétente de réglementation pharmaceutique est destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après évaluation de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document, ils doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci. [61]

II.8. Cadre réglementaire en termes de qualité :

II.8.1. Les normes ISO :

L'ISO (International Organisation for Standardisation), en français, Organisation Internationale de Normalisation » est une organisation non gouvernementale dont l'objectif.

Principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000 2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

La norme ISO 9000 Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire » définit les principes essentiels qui constituent la base du management de la qualité ainsi le vocabulaire utilisé dans toutes les normes de la famille ISO 9000.

La norme ISO 9001 Système de management de la qualité - Exigences » : spécifie les exigences relatives à un système de management de la qualité auxquelles un organisme doit satisfaire afin d'améliorer la satisfaction des clients tout en fournissant des produits conformes à la réglementation en vigueur.

C'est un référentiel destiné à être utilisé pour une certification, aboutissant à un document certifiant que le système de management de la qualité d'un organisme est conforme à la norme.

La norme ISO 9004 - Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances » cette norme porte sur l'amélioration continue des performances, elle donne des conseils plus étendus notamment sur l'efficacité et l'efficience d'un organisme, la satisfaction des clients et des autres parties intéressées mais ne constitue pas un cadre réglementaire pour la certification ou à des fins contractuelles[62].

II.8.2. Les normes ICH :

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) est une structure internationale créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les représentants pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis dans le but de définir les aspects techniques et scientifiques à appliquer pour l'enregistrement des médicaments. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés. A ce jour, elle a publié plus de 45 directives qui ont été élaborées par des groupes de spécialistes délégués par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie pharmaceutique des pays membres de la Conférence.

La ligne directrice ICH Q10, plus précisément, propose un système de management permettant d'orienter et de contrôler une société pharmaceutique en matière de qualité.

Introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la direction, la maîtrise des modifications, la maîtrise de la connaissance, et la gestion de la qualité.

L'ICH Q10 décrit les quatre éléments du système qualité :

- Performance des processus et système de suivi de la qualité du produit :
- Actions correctives et actions préventives (CAPA)
- Système de gestion des changements :
- Revue de direction de la performance des processus et de la qualité des produits [6] l'ICH Q9 qualité Risk Management décrit un modèle de gestion des risques liés à la qualité.

Quant à l'ICH Q8 « Pharmaceutical développement », c'est une ligne directrice qui propose une description de la partie 3.2.P.2 (Développement Pharmaceutique) du Common Technical Document (CTD) en identifiant toutes les informations nécessaires afin de démontrer la connaissance des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit [63].

II.10. Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP :

Le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé selon le décret exécutif n° 93- 140 du 14 juin 1993 portant création, organisation et fonctionnement du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

Les objectifs principaux qui lui sont assignés sont ceux de contrôle et d'expertise des produits pharmaceutiques et l'assurance qualité. C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des Main d'œuvre

Matériel Milieu Effet Méthode Matière laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit[64].

II.11. Les Méthodes d'analyses spectrales du contrôle physico chimique :

II.11.1. Chromatographie Liquide Haute performance HPLC (Water 2695) :

II.11.1.1. Principe :

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Le mélange est ensuite introduit dans la phase mobile liquide (culant). Les molécules vont interagir plus ou moins avec la phase stationnaire, suivant leur nature, dans une tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression, pour parcourir le système chromatographique.

Le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se dilue dans la phase mobile, cette dernière l'entraîne à travers la colonne. Les constituants du mélange injectés sont soumis à un phénomène de rétention, les constituants se déplacent plus vite que la phase mobile étant donné qu'ils n'ont pas la même vitesse de déplacement. Ils sont par conséquent culés de la colonne les uns après les autres et donc séparés. À la sortie de la colonne un détecteur est placé et couplé à un enregistreur pour permettre l'obtention d'un tracé appelé chromatogramme.

Dans des conditions chromatographiques précises, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), est considéré comme caractéristique qualitative d'une substance L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté. [65]



Figure 21.Appareil HPLC de type waters 2695 alliance.

II.11.2. Spectrophotomètre Infrarouge IR :

II.11.2.1. Définition :

La spectroscopie d'absorption infrarouge, étudie les vibrations et les rotations des molécules, lorsqu'elles sont irradiées par une onde électromagnétique de fréquence comprise dans le domaine d'IR. La spectroscopie IR est une technique d'analyse qualitative d'une molécule, en déterminant la nature des fonctions chimiques présentes dans la molécule.

II.11.2.2. Principe :

Le rayonnement émis par le spectrophotomètre va exciter les liaisons chimiques comprises dans la solution à étudier. Les déformations et élongations subies par ces liaisons vont ensuite être retransmises au spectrophotomètre. Après la lecture des vibrations, l'appareil va pouvoir présenter les différentes fonctions chimiques présentes dans l'échantillon [66].



Figure 22.Spectrophotomètre Infrarouge IR.



Chapitre III : Concepts théoriques



III.1. Introduction :

Avec le début du vingtième siècle, les lois de la mécanique classique mise en œuvre par Isaac Newton ne permettent plus de décrire le comportement de petites particules [67], telles que les électrons et les noyaux. La mécanique quantique est apparue, elle permet de calculer et de comprendre les propriétés physiques, chimiques de systèmes atomiques et moléculaires.

Il existe trois grandes familles de modèles théoriques :

1. **Les méthodes quantiques** : qui décrivent le système étudié par résolution de l'équation de Schrödinger (approchée, pour les systèmes supérieurs à un noyau et un électron). Parmi ces méthodes, il faut distinguer celles de type *ab initio* (décrites par une fonction d'onde) et celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (basée sur la densité électronique et incluant la corrélation dynamique) qui seront employées ici.
 - Les méthodes *ab initio* : elles visent à la résolution de l'équation électronique de

Schrödinger pour déterminer la fonction d'onde approchée du système étudié.

- La théorie de la fonctionnelle de la densité (**DFT**) : elle recherche la densité électronique la plus proche possible en partant du principe que la densité électronique d'un système d'électrons détermine toutes les propriétés de ce système.
2. **Les méthodes semi-empiriques** : elles sont une simplification des méthodes *ab initio* et sont paramétrées de façon à reproduire des résultats expérimentaux. Les méthodes semi empiriques sont surtout utilisées pour des systèmes moléculaires de très grande dimension ou pour une première optimisation de structures moléculaires.
 3. **Les méthodes de mécanique moléculaire** : qui décrivent les atomes comme des particules classiques (sans expliciter les électrons), elles utilisent des champs de force paramétrisés sur des valeurs expérimentales pour décrire les interactions. Elles permettent de modéliser de grands systèmes tels que les protéines mais il n'est pas applicable que dans les conditions pour lesquelles la paramétrisation a été effectuée. Ces méthodes ne peuvent rendre compte des phénomènes impliquant des ruptures de liaisons.

III.2. Approches ab-initio :

La description quantique non relativiste d'un système moléculaire ou cristallin est basée sur l'équation de Schrödinger. Une introduction à ce formalisme débute nécessairement par la présentation de l'équation de Schrödinger exacte qui sera simplifiée ultérieurement par diverses approximations de manière à ce qu'elle puisse être résolue. Le traitement de ce « problème à plusieurs corps » en mécanique quantique consiste à rechercher les solutions de l'équation de Schrödinger. Malheureusement, les électrons et les noyaux qui composent les matériaux constituent un système à plusieurs corps fortement interagissant et ceci rend la résolution de l'équation de Schrödinger extrêmement difficile.

III.2.1. Equation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger est le point de départ de toutes les études quantitatives du système quantique des cristaux, décrites le système de particules (ions + électrons) a interagi avec l'équation de Schrödinger suivante [68] :

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{III.1})$$

Où

- H est l'opérateur hamiltonien du système.
- Ψ est la fonction d'onde du système.
- E est l'énergie totale du système.

L'hamiltonien totale (H_t) de système en mécanique quantique de N électrons et M noyaux en interaction est la somme des opérateurs de l'énergie cinétique totale (T_t) et l'énergie potentielle totale (V_t)

$$H_t = T_t + V_t \quad (\text{III.2})$$

$$H_t = T_e + T_n + V_{e-e} + V_{e-n} + V_{n-n} \quad (\text{III.3})$$

Les termes sont exprimés en (SI) Où :

- $T_e = -\sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2$: L'énergie cinétique des N électrons.
- $T_n = -\sum_I^N \frac{\hbar^2}{2M} \nabla_I^2$: L'énergie cinétique des M noyaux.
- $V_{n-n} = +\frac{1}{2} \sum_{I < J} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|}$: L'énergie potentielle d'interaction entre les noyaux.
- $V_{e-n} = -\sum_{i,I} \frac{Z_I e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|}$: L'énergie potentielle d'attraction noyaux-électrons.
- $V_{e-e} = +\frac{1}{2} \sum_{i < j} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}$: L'énergie potentielle de répulsion entre les électrons.
- i, j : Les coefficients Spécifique aux électrons.
- I, J : Les coefficients Spécifique aux noyaux.
- $Z_I e^2$: La Charge du noyau.
- $|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|$: La distance entre les noyaux.
- $|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|$: La distance entre noyaux-électrons.
- $|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$: La distance entre les électrons.
- m, M : Les masses des électrons et des noyaux.
- ∇_i^2 : Laplacien $\nabla_i^2 = \frac{\partial}{\partial x^2} + \frac{\partial}{\partial y^2} + \frac{\partial}{\partial z^2}$

Où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$, obtenue en Résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps :

$$\mathbf{H}\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = E\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (\text{III.4})$$

Qui n'est autre que l'équation aux valeurs de l'hamiltonien \mathbf{H} . Les fonctions Ψ_i solutions de l'équation (I.4) sont appelées états stationnaires du système associé aux énergies E_i . L'état Ψ_0 associé à l'énergie la plus basse E_0 est appelé état fondamental du système. A l'équation (I.4) de Schrödinger, pour un système de N noyaux et n électrons indépendante du temps, où E est l'énergie et \mathbf{H} l'hamiltonien du système, correspond l'hamiltonien non relativiste du système de charges ponctuelles :

$$\mathbf{H}\Psi = \left[-\sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_I^A \frac{\hbar^2}{2M} \nabla_I^2 - \sum_{i,I} \frac{Z_I e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_I|} + \frac{1}{2} \sum_{i < j} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \frac{1}{2} \sum_{I < J} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} \right] \Psi = E \Psi$$

L'équation de Schrödinger (III.1) contient $3(Z+1)N$ variables ; N étant le nombre d'atomes du cristal. Puisque on trouve dans 1cm^3 d'un solide cristallin près de 5.10^{22} atomes, en posant $Z=14$, le nombre des variables sera égal à 2.10^{24} . Il est évident qu'on ne va pas obtenir une solution générale à cette équation. Cela tient non seulement à des difficultés de calcul d'ordre technique, mais également à une impossibilité à réaliser, car la mécanique quantique moderne ne dispose d'aucune méthode pour résoudre des problèmes concernant un grand nombre de particules. Pour trouver une solution de l'équation de Schrödinger d'un système de particules se trouvant en interaction, il est indispensable de réduire ce système à un système de particules indépendantes. Dans ce cas l'équation de Schrödinger peut être décomposée en un système d'équations, chaque équation ne décrivant que le mouvement d'une seule particule.

Pour cela il faut faire des approximations.

III.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer (adiabatique) :

Suivant Born et Oppenheimer on commence par négliger le mouvement des noyaux par rapport à celui des électrons, ceci est dû au rapport $M_n/m_e \approx 1800$

Cette observation offre la possibilité de découpler les mouvements nucléaires et électroniques.

Dans ce cas, la fonction d'onde totale du système $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ peut être écrite comme le produit d'une fonction d'onde décrivant les noyaux $\Phi_{\mathbf{R}}(\mathbf{R})$ et d'une autre fonction d'onde décrivant les électrons $\Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})$

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})\Phi_{\mathbf{R}}(\mathbf{R}) \quad (\text{III.6})$$

Cela signifie que les électrons seront traités de façon adiabatique. Le traitement adiabatique consiste à négliger les termes couples ($i \neq j$) qui proviennent de l'opérateur cinétique des noyaux agissant sur la fonction d'onde électronique $\Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})$ aussi l'énergie potentielle noyauxnoyaux devient alors un constant $V_{n-n}=\text{cts}$ qu'on peut choisir comme une nouvelle référence des énergies potentielles par conséquent le nouvel hamiltonien résultant de l'approximation de Born-Oppenheimer devient [69] :

$$\mathbf{H} = H_e + V_{n-n} \quad (\text{III.7})$$

Avec

$$H_e = T_e + V_{ee} + V_{ne} \quad (\text{III.8})$$

H_e : L'hamiltonien des électrons

Donc l'équation de Schrödinger des électrons est :

$$H_e \Psi_R(\mathbf{r}) = [T_e + V_{ee} + V_{ne}] \Psi_R(\mathbf{r}) \quad (\text{III.9})$$

Ce dernier problème ne peut pas être résolu par des méthodes mathématiques connues, nous utilisons donc une autre approximation appelée approximation Hartree.

III.2.3. Approximation Hartree (des électrons libres) :

L'approximation Hartree [70] consiste à supposer que chaque électron du système polyélectronique peut être décrit par sa propre fonction d'onde.

Chaque électron est soumis à un potentiel global (moyen) qui résulte des autres électrons.

La fonction d'onde totale du système d'un N électrons $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_N)$ est décomposé en un produit de fonctions d'ondes élémentaires décrivant l'état d'un électron particulier :

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \dots, \mathbf{r}_N) = \Psi_1(\mathbf{r}_1) \cdot \Psi_2(\mathbf{r}_2) \dots \Psi_N(\mathbf{r}_N) \quad (\text{III.10})$$

Qui veut dire que les électrons sont considérés indépendants, par conséquent, chacun d'eux se meut dans le potentiel moyen créé par les autres électrons (N-1) L'équation de Schrödinger relative à un électron appelée équation de H

$$H_i \Psi_i = E_i \Psi_i \quad (\text{III.11})$$

Où

$$H_i = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + V_{ext}(\mathbf{r}) + V_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.12})$$

Et tel que :

$V_{ext}(\mathbf{r})$: représente à la fois le potentiel dû aux interactions noyaux-noyaux et celles des autres électrons-noyaux ($V_{nn}+V_{ne}$)

$V_i(\mathbf{r})$: est le potentiel de Hartree pour le $i^{\text{ème}}$ électron (qui remplace l'interaction électrostatique électrons-électrons V_{ee}) avec tous les électrons

Le potentiel de Hartree $V_i(\mathbf{r})$ est calculé en supposant qu'il existe une densité des électrons ρ_i associée à chaque électron. cette densité est la probabilité de présence de l'électron

$$V_i(\mathbf{r}) = \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0} \iiint \frac{\rho_i(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d^3\mathbf{r}' \quad (\text{III.13})$$

La densité d'électrons $\rho_i(\mathbf{r}')$ dans (I.13) est donnée par :

$$\rho_i(\mathbf{r}') = \sum_{j \neq i}^N |\Psi_j(\mathbf{r}')|^2 \quad (\text{III.14})$$

Somme étendue aux N_e états occupés. Substituant (I.12, I.13, I.14) dans (I.11)

Obtient l'équation de Hartree mono électronique

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + V_{ext}(\mathbf{r})\right) \Psi_i(\mathbf{r}) + \frac{e^2}{8\pi\epsilon_0} \sum_{j \neq i}^N \iiint \frac{|\Psi_j(\mathbf{r}')|^2}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d^3\mathbf{r}' \Psi_i(\mathbf{r}) = E_i \Psi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.15})$$

Remarque :

Le potentiel de Hartree $V_i(\mathbf{r})$ donnée par la relation (III.13) qui en détermine les fonctions d'onde mono électroniques $\Psi_i(\mathbf{r})$ est exprimé en terme de ces même fonction d'onde selon l'équation de (III.14). C'est la raison pour laquelle cette approximation est appelée approximation de champ auto cohérent pour trouver une solution auto cohérente avec la formulation de Hartree, et si le nombre d'états mono électronique occupés N_e mis en j 'en est très grand, la densité mono électronique $\rho_i(\mathbf{r})$ est supposée égale à la densité électronique totale $\rho(\mathbf{r})$

$$\rho_i(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r}) = \sum_{j \neq i}^N |\Psi_j(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{III.16})$$

III.2.4. Approximation Hartree-Fock :

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree, consiste à écrire la fonction d'onde pour un système poly électronique sous forme de produit de spin-orbitales mono électroniques supposées normalisées. Ce concept a été ensuite généralisé par Hartree et Fock [71] en écrivant la fonction d'onde sous forme d'un déterminant de Slater construit sur la base des fonctions d'onde de chaque électron pour satisfaire le principe de Pauli [72]. Il est possible, dans ce cas, d'évaluer la meilleure fonction d'onde, pour un tel système en minimisant, l'énergie à l'aide du principe variationnelle.

$$\Psi(r_1, r_2 \dots r_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \Psi_1(\mathbf{r}_1) & \Psi_2(\mathbf{r}_2) & \dots & \Psi_N(\mathbf{r}_N) \\ \Psi_1(\mathbf{r}_N) & \Psi_2(\mathbf{r}_N) & \dots & \Psi_N(\mathbf{r}_N) \end{vmatrix} \quad (\text{III.17})$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$ est la constante de normalisation.

Parmi les difficultés rencontrées dans le calcul de la structure des anneaux énergétiques, se trouve la détermination du potentiel au sein du cristal.

Remarque :

- Les méthodes Hartree-Fock (HF) ne comprennent pas de traitement de la corrélation.
- La méthode **HF** peut être restreinte, **RHF** pour (« Restricted Hartree-Fock ») et concernera les systèmes à couches fermées (sans les électrons célibataires), et contraignant les spin orbitales appariés de spin différents à avoir la même partie spatiale. Une deuxième approche, dite non restreinte, **UHF** (pour « Unrestricted

Hartree-Fock») [73, 74] s'appliquera aux systèmes dits à couches ouvertes. Elle consiste à traiter indépendamment les orbitales α (spin up) et β (spin down). Les orbitales n'étant plus totalement occupées, le nombre des intégrales à calculer est doublé et demande plus de temps de calcul.

III.2.5. Fonction de Base :

Après avoir présenté sur le choix de la méthode pour le calcul de la fonction d'onde, il convient à présent de parler du choix de la base, qui va elle aussi conditionner la qualité du résultat des calculs. Les calculs de chimie quantique sont réalisés majoritairement dans l'approximation **LCAO** (Linear Combinaison of Atomic Orbitals). Les orbitales moléculaires

(**OM**) sont alors traitées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (**OA**) :

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^n C_{\mu i} \Phi_{\mu} \quad (\text{III.18})$$

Où n est le nombre d'**OA**, la μ^{eme} **OA** et Ψ_i la i^{eme} **OM**. Les coefficients $C_{\mu i}$ sont relatifs au poids de chaque **OA** dans chaque **OM**. Historiquement, les premières **OA** avoir été utilisées étaient de type Slater (Slater Type Orbitals (**STO**) en anglais). Celles-ci prennent alors la forme suivante :

$$(\zeta, n, l, m, r, \Phi) = N r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l(\theta, \Phi) \quad (\text{III.19})$$

où r , θ et Φ représentent les coordonnées sphériques, N est le coefficient de normalisation, ζ est appelé "exposant" et Y_{lm} est le moment angulaire de l'orbitale (**s, p, d, ...**). n , l et m représentent les trois nombres quantiques (respectivement nombre principal, moment angulaire et moment magnétique). Ce type de base reste très peu usité au vu de la difficulté que celles-ci engendrent lors du calcul des intégrales bi-électroniques, difficultés dues à la présence du terme en $e^{-\zeta r}$. Afin de résoudre ce problème, Boys [75] démontra que des orbitales de type Slater pouvaient être approximées par une combinaison linéaire d'orbitales de type gaussienne (Gaussian Type Orbitals (**GTO**)) de forme :

$$g(\alpha, l, m, n, x, y, z) = N r^{-\alpha} x^l y^m z^n \quad (\text{III.20})$$

En effet, bien que comportant toujours un terme exponentiel, le fait que celui-ci soit en r^2 simplifie grandement le calcul des intégrales bi-électroniques, du fait que sa dérivée soit nulle pour $r=0$. Ces gaussiennes sont alors qualifiées de primitives. Dans le cadre du calcul moléculaire, ces primitives sont alors contractées, c'est à dire que sont réalisées des combinaisons de gaussiennes. Le choix le plus simple réside alors en ne considérer qu'une seule

contraction pour chaque **OA**. Une telle base est alors qualifiée de minimale ou **simple- ζ** . Cependant, ces bases possèdent beaucoup de défauts, notamment leur incapacité à décrire correctement la polarisation du nuage électronique lors de la formation de liaison. On peut alors utiliser des bases de qualité double voir **triple- ζ** où chaque **OA** est à présent représentée respectivement par **2** ou **3** contractions de gaussiennes. Cela permet alors une meilleure flexibilité radiale de la base ce qui permet à la fonction d'onde de mieux s'adapter au système étudié. Ces bases peuvent être aussi augmentées par des orbitales de polarisation et des orbitales diffuses (permettant un meilleur traitement du système), celles-ci n'étant généralement pas peuplées à l'état fondamental.

Parmi l'ensemble des bases existantes, on peut citer deux grandes familles :

- les bases dites "split valence" où l'on utilise plus de contractions pour décrire les **OA** de valences, celles-ci étant les plus importantes car elles participent à la liaison chimique et sont susceptibles d'être réactives.
- les bases "corrélation consistante" introduites par Dunning en 1989. Celles-ci ont alors l'avantage d'avoir été paramétrées sur la base de calcul faisant intervenir la corrélation électronique. Elles sont donc particulièrement bien adaptées aux méthodes corrélées (**post-HF**).

Cependant, l'utilisation de telles bases restent en général assez lourdes d'utilisation, particulièrement dans le cas où les molécules étudiées possèdent des atomes lourds (possédant de nombreux électrons de cœur).

III.2.6. Formulation de la Corrélation Electronique :

L'approximation Hartree-Fock consiste à remplacer le terme d'interaction interélectronique de l'équation de Schrödinger par une interaction de champ moyen. Dans ce cadre, un électron est soumis au champ de répulsion moyen créé par les autres électrons. L'utilisation de la méthode Hartree-Fock avec une base de fonctions suffisamment importante permet de récupérer **99%** de l'énergie. Néanmoins, les **1%** restants sont souvent cruciaux pour décrire les phénomènes chimiques, comme par exemple la formation de liaisons. La différence

d'énergie entre l'énergie exacte non-relativiste et l'énergie Hartree-Fock est l'énergie de corrélation électronique [76].

$$E_{corr} = E_0 - E_{HF} \quad (\text{III. 21})$$

Généralement, la corrélation peut être séparée en deux types : la corrélation courte-portée et la corrélation longue-portée, même si la frontière entre les deux reste vague.

III.2.6.1 Corrélation courte-portée/dynamique :

La fonction d'onde électronique d'un système physique doit satisfaire l'équation de Schrödinger :

$$H(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \quad (\text{III.22})$$

Si on considère un atome d'hélium, le Hamiltonien s'écrit :

$$H = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \frac{1}{2}\nabla_2^2 - \frac{2}{r_1} - \frac{2}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \quad (\text{III.23})$$

On constate que lorsque r_{12} tend vers zéro, il y a un paradoxe. En effet, la partie de gauche de l'équation (III.22) semble devenir infinie (à cause de la singularité créée par le terme en $1/r_{12}$), alors que la partie de droite reste raisonnable. L'énergie $H\Psi/\Psi$ ne peut pas avoir de singularité car elle est constante. Il doit donc y avoir à gauche de l'équation (III.22) un terme supplémentaire qui annule la singularité de la composante en $1/r_{12}$ au voisinage de $r_{12} = 0$. La transformation de l'équation (III.23) dans le référentiel du centre de masse, et le développement de la fonction d'onde en série de Taylor permet d'établir la condition suivante.

C'est la condition du cusp électronique [77,78,79,80] (ou trou de Coulomb), qui montre que quel que soit la direction dans laquelle on se déplace aux alentours de $r_{12} = 0$, la fonction d'onde croît linéairement. Une étude du comportement de la fonction d'onde Hartree-Fock pour l'atome d'hélium au voisinage de $r_{12} = 0$ montre que la condition énoncée équation n'est pas respectée.

De la même manière qu'il existe un trou de Coulomb pour les électrons présentant des spins opposés, il existe un trou de Fermi pour les électrons de spins parallèles. Par contre, la méthode Hartree-Fock permet de prendre en compte une grande partie de la corrélation apportée par cette

condition de répulsion par le biais du principe de Pauli, qui stipule que deux électrons possédant les mêmes nombres quantiques ne peuvent se trouver dans la même spin-orbitale. La corrélation électronique est ainsi plus importante pour les électrons de spins opposés. La corrélation courte-portée est récupérée par les méthodes de type Interaction de Configuration (**IC**), et est aussi appelée corrélation dynamique. Dans les systèmes où la corrélation dynamique est importante, Hartree-Fock va généralement surestimer les longueurs de liaisons.

III.2.6.2. Corrélation longue-portée/non dynamique :

La corrélation longue-portée est importante pour les molécules où l'état fondamental est décrit par plusieurs déterminants de Slater possédant de larges coefficients. Pour la plupart des systèmes dans leurs états fondamentaux près de la géométrie d'équilibre, la corrélation dynamique prime. Par contre, pour des molécules dans des états excités, ou proches de la dissociation, la corrélation non dynamique est prédominante. Toutes les méthodes qui s'appuient sur un état obtenu après un calcul Hartree-Fock ne sont ainsi pas valables pour traiter la corrélation longue-portée (**CC**, **MP2** ...). Une des manières d'obtenir une bonne description de cette corrélation consiste à utiliser des approches multi-déterminantales comme la méthode **CASSCF** (Complete Active Space Self-Consistent-Field), ou **MCSCF** (Multi-Configurational Self-Consistent Field)[81,82,83].

Il est à noter, que ces dernières ne sont pas adaptées aux grands systèmes moléculaires comme les complexes à transition de spin. Une solution tenant compte de la corrélation pour de tels composés et qui permet de résoudre le système en fonction de sa densité mono électronique, est apportée par la théorie de la fonctionnelle de densité **DFT**.

III.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité :

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité DFT « DensityFunctionalTheory », est une méthode de la chimie quantique où ces bases ont été posées en 1927 par Thomas [84] et Fermi [85] qui calculent l'énergie d'un atome en exprimant son énergie cinétique en fonction de la densité. Cette théorie venant compléter les méthodes HF et Post HF et elle présente plusieurs avantages qui facilitent son utilisation dans différents domaines, sur tout en chimie et science des matériaux.

- Elle inclut dans son formalisme une grande part de la corrélation électronique.
- Elle peut être appliquée à des systèmes aussi différents que les matériaux covalents et ioniques.
- L'aspect mono-électronique permet de donner une interprétation « chimique » de la fonction d'onde

Aussi, cette méthode utilise la fonctionnelle de densité électronique ρ du système comme variable fondamentale définissant l'énergie[86], tandis que dans le cas des méthodes HF, il s'agissait d'exprimer l'énergie du système en fonction de la fonction d'onde Ψ .

En 1920, Thomas et Fermi ont montré que l'énergie d'un gaz homogène d'électrons est fonction de sa densité électronique. L'idée de Hohenberg et Kohn en 1964 fut de généraliser cette approche à tout système électronique[87]. Ces derniers montrent que l'énergie totale E d'un système interagissant de spin non polarisé dans un potentiel externe est une fonctionnelle unique de la densité d'électron (\mathbf{r})

$$E = E(\rho) \quad (\text{III.26})$$

$$E_v[\rho] = \langle \Psi | \mathbf{H} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \mathbf{T} + \mathbf{V}_{e-e} + \mathbf{V}_{\text{ext}} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \mathbf{T} + \mathbf{V}_{e-e} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \mathbf{V}_{\text{ext}} | \Psi \rangle \quad (\text{III.27})$$

$$E_v[\rho] = F_{\text{HF}}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r}) \mathbf{V}_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{III.26})$$

Et comme la valeur minimale de la fonction de l'énergie totale est l'énergie de l'état fondamentale du système. Ils ont montré que la densité qui donne cette valeur minimale est la densité exacte de l'état fondamental d'une particule, et que les autres propriétés de l'état fondamental sont aussi fonctionnelles de cette densité.

$$[\rho_0] = \text{Min}[\rho] \quad (\text{III.27})$$

Reste à déterminer $F[\rho]$. Formellement :

$$[\rho(\mathbf{r})] = \mathbf{T}[\rho(\mathbf{r})] + \mathbf{V}_{e-e}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.28})$$

Où $T[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie cinétique du système électronique et $V_{e-e}[\rho(\mathbf{r})]$ est le terme d'interaction électrons-électron. Comme les expressions de T et de V_{e-e} n'étaient pas connues, Kohn et Sham[88] ont proposés les séparations suivantes :

$$T[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + T_c[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] - V_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.29})$$

$T_s[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie cinétique d'un gaz d'électron sans interaction

$T_c[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie de corrélation qui est négligée dans l'approximation de Hartree-Fock

$$V_{e-e}[\rho(\mathbf{r})] = V_H[\rho(\mathbf{r})] + (V_{e-e}[\rho(\mathbf{r})] - V_H[\rho(\mathbf{r})]) = V_H[\rho(\mathbf{r})] + V_X[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.30})$$

$V_H[\rho(\mathbf{r})]$ est la composante de Hartree de l'énergie

$V_X[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie de l'échange qui est négligée par Hartree Donc:

$$E_{HF}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_c[\rho(\mathbf{r})] + H_c[\rho(\mathbf{r})] + V_X[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.31})$$

$E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = E_H[\rho(\mathbf{r})] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ Tel que :

$$E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = V_X[\rho(\mathbf{r})] + V_c[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.32})$$

Où on définit le terme d'échange et de corrélation

$$E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] = \{V_{e-e}[\rho(\mathbf{r})] - E_H[\rho(\mathbf{r})]\} + \{T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})]\} \quad (\text{III.33})$$

C'est un terme contenant les contributions d'échange et de corrélation à l'énergie, ainsi que la contribution provenant des interactions électroniques non prise en compte dans T_{set} et E_H . On en déduit les équations de Kohn et Sham qui permettent de résoudre le problème :

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_1^2 + V_{eff}(\mathbf{r})\right)\varphi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\varphi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.34})$$

Tel que :

$$V_{eff} = V_H[\rho(\mathbf{r})] + V_{XC}[\rho(\mathbf{r})] + E_{ext}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{III.35})$$

Où la densité électronique est donnée par la somme des orbitales occupées :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\text{occup}} \Phi_{i(\mathbf{r})=\varepsilon_i}^* \Phi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.36})$$

Où :

- Les Φ_i sont les états d'une seule particule

$$\bullet V_H[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \frac{e^2 \rho(\mathbf{r}')}{4\pi\epsilon_0 |\mathbf{r}-\mathbf{r}'|} d\mathbf{r}'$$

$$\bullet V_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = \frac{\delta \text{Exc}(\rho)}{\delta \rho(\mathbf{r})} \text{ (est le potentiel d'échange et de corrélation)}$$

L'équation (III.35) peut être vue comme une équation de Schrödinger d'une seule particule où le potentiel externe a été remplacé par le potentiel effectif défini en (III.35). Les fonctions d'ondes alors obtenues n'ont pas de signification physique. Le problème de départ revient donc à la résolution de N équations de ce type.

Jusqu'ici la DFT est une méthode exacte, mais pour que la DFT et les équations de Kohn et

Sham deviennent utilisables dans la pratique, on a besoin de proposer une formulation de $\text{Exc}[\rho(\mathbf{r})]$ et pour cela, on est obligé de passer par une approximation.

III.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn :

Théorème 1 « Toute quantité observable d'un système quantique stationnaire est déterminée par la seule densité électronique de l'état fondamental ».

Théorème 2 « La densité électronique exacte de l'état fondamental d'un système dans un potentiel externe donné peut être obtenue par la minimisation de la fonctionnelle d'énergie ». Hohenberg-Kohn [89], a pris l'énergie totale du système des électrons en interaction dans un potentiel externe (potentiels de noyaux) est la seule fonction de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$. Autrement dit,

$$E = E(\rho) \quad (\text{III.37})$$

Où ils ont démontré que la densité qui donne le minimum est exactement la densité de l'état fondamentale des particules, chaque les propriétés d'état fondamentale sont fonction de la densité électronique, comme suit :

$$E(\rho_0) = \text{Min } E(\rho) \quad (\text{III.38})$$

Cela exprime la fonction d'énergie :

$$E(\rho) = \langle \Psi | H | \Psi \rangle \quad (\text{III.39})$$

Où

$$E_{H,K}(\rho) = \langle \Psi | T + U | \Psi \rangle \quad (\text{III.40})$$

Où

- **U**: Le potentiel
- **T**: L'énergie cinétique des électrons

III.3.2. Equations de Kohn-Sham :

Théorème « La densité électronique de l'état fondamental d'un système de particules en interaction peut être calculée comme la densité électronique de l'état fondamental d'un système auxiliaire sans interaction ».

En 1965, Kohn-Sham [90] a écrit la densité d'électrons comme la somme de la densité des particules avec l'utilisation de principe de covariance pour obtenir l'énergie de l'état fondamental, de sorte que la densité de probabilité de la charge est donnée par :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum \Psi_i^*(\mathbf{r}) \Psi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.41})$$

Où l'énergie total des électrons $E_e(\rho)$ et l'énergie de Hartree-Fock $E_{HF}(\rho)$ donnée par :

$$E_e(\rho) = T + V \quad (\text{III.42})$$

$$E_{HF}(\rho) = T_0 + (V_H + V_X) \quad (\text{III.43})$$

Où :

- T : l'énergie cinétique des particules en interaction
- V : le potentiel d'interaction électron-électron
- V_H : le potentiel de Hartree
- T_0 : L'énergie cinétique des électrons libres
- V_X : le potentiel d'échange des électrons qui connu par : $V_X = V - V_H$
- V_C : le potentiel de corrélation des électrons qui connu par : $V_C = T - T_0$ Donc la fonction F_{HF} est :

$$F_{HF} = T + V + T_0 - T_0 \quad (\text{III.44})$$

$$= T_0 + V_H + (V_X + V_C)$$

$V_{XC} = V_X + V_C$ est le potentiel d'échange-corrélation

Alors, l'énergie totale est :

$$E(\rho) = T_0(\rho) + V_H + V_{XC} + V_{ext}(\rho) \quad (\text{III.45})$$

L'équation de Kohn-Sham est :

$$(T + V_{ei}(\mathbf{r}) + V_{XC}(\mathbf{r}) + V_H + V_H(\mathbf{r}))\phi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \phi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.46})$$

III.3.3. Solutions d'équation de Kohn-Sham :

Les différentes méthodes de calcul de la structure des bandes d'énergie sont initialement focalisées sur la **DFT** et sont organisées en fonction de leur utilisation de la densité, de la latence et des orbitales de Kohn-Sham[91].

La méthode d'onde à augmentation linéaire **FP-LAPW** s'appuie sur les orbitales de Kohn-Sham, et donc la fonction d'onde de base est :

$$\Psi_i(\mathbf{r}) = \sum C_{i\alpha} \varphi_\alpha(\mathbf{r}) \quad (\text{III.47})$$

Où $C_{i\alpha}$ sont les coefficients de propagation pour la fonction d'onde. Pour calculer les coefficients $C_{i\alpha}$,

pour que l'énergie du système soit prise au minimum les solutions d'équation de Kohn-Sham est :

$$(\mathbf{H} + \varepsilon_i \mathbf{O}) \mathbf{C}_i = 0 \quad (\text{III.48})$$

- \mathbf{H} : l'hamiltonien de Kohn-Sham
- \mathbf{O} : matrice de couverture

L'équation de Kohn-Sham KS est résolue d'une manière itérative selon un schéma proposé ci-dessous.

- 1. Commencer par une densité d'essai pour la première itération. Typiquement on utilise une superposition des densités atomiques.
- 2. Faire un maillage 3D pour le calcul point par point de la densité et du potentiel d'échange-corrélation.
- 3. Calculer la matrice KS.
- 4. Résoudre les équations pour les coefficients d'expansion pour obtenir les orbitales KS.
- 5. Calculer la nouvelle densité.
- 6. Si la densité ou l'énergie a beaucoup changé (critères de convergence), retourner à l'étape 1.
- 7. Si les critères de convergence sont respectés, aller à l'étape suivante.
- 8. Calculer les propriétés ; fin du calcul.

On peut présenter ce cycle par le schéma suivant :

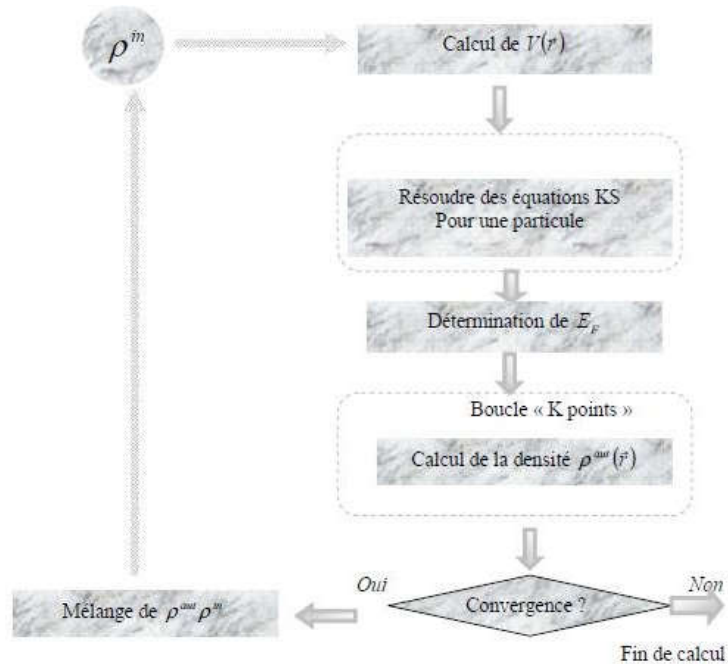


Figure 23. Organigramme d'un calcul auto-cohérent dans une méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique.

III.3.4. Fonctionnelle d'échange et corrélation :

Pour pouvoir faire le calcul il nous faut maintenant une approximation pour le terme d'échange et corrélation, qui est le dernier terme pour lequel nous ne connaissons pas d'expression en fonction de la densité ou des orbitales. La recherche d'approximation précise pour l'échange et corrélation est toujours d'actualité et nous ne présentons ici que les fonctionnelles standards, qui ont déjà été largement utilisées.

III.3.4.1. Approximation de la densité locale (LDA) :

Pour approximer la fonctionnelle de la densité $[\rho(\mathbf{r})]$ Kohn et Sham proposaient dès 1965 l'approximation de la densité locale (LDA) [92], qui traite un système inhomogène comme étant localement homogène, avec une énergie d'échange et de corrélation connue exactement :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}^3 \quad (\text{III.49})$$

Où $\mathcal{E}[\rho(\mathbf{r})]$ est l'énergie d'échange et de corrélation par particule d'un gaz électronique uniforme de densité ρ que l'on connaît, sa forme est :

$$V_{xc}^{LDA}(\mathbf{r}) = \frac{\partial E_{xc}^{LDA}}{\partial \rho(\mathbf{r})}[\rho(\mathbf{r})] = \mathcal{E}_{xc}[\rho(\mathbf{r})] + \rho(\mathbf{r}) \frac{\partial \mathcal{E}_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (\text{III.50})$$

Dans le cas des matériaux magnétiques, le spin électronique fournit un degré de liberté supplémentaire et la LDA doit alors être étendue à l'approximation de la densité de spin locale (LSDA: local spin Density Approximation) où l'énergie d'échange et de corrélation E_{xc} devient une fonctionnelle des deux densités de spin haut et bas :

$$E_{xc}^{LSDA}(\rho \uparrow, \rho \downarrow) = \int \rho(\mathbf{r}) \mathcal{E}_{xc}(\rho \uparrow(\mathbf{r}), \rho \downarrow(\mathbf{r})) d\mathbf{r}^3 \quad (\text{III.51})$$

Sachant que, l'énergie d'échange - corrélation est divisée en deux parties.

$$\mathcal{E}(\rho) = \mathcal{E}_x(\rho) + \mathcal{E}_c(\rho) \quad (\text{III.52})$$

l'énergie d'échange est : $\mathcal{E}_x = \frac{-0.4582}{r_s}$ et ça avec l'utilisation des unités atomiques et

$$\rho = \left(\frac{4\pi r_s^3}{3}\right)^{-1}$$

l'énergie de corrélation est : $\mathcal{E}_c = \frac{-0.44}{r_s + 7.8}$

Pour calculer la densité des électrons, toutes les orbitales occupées sont collectées

C'est-à-dire :

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum \Psi_i^*(\mathbf{r}) \Psi_i(\mathbf{r}) \quad (\text{III.53})$$

III.3.4.2. Approximation du gradient généralisé (GGA) :

Malgré la simplicité de la LDA, elle a donné des résultats fiables dans plusieurs cas, mais il y avait des cas où elle était en contradiction avec l'expérience. Pour cette raison le gradient de la densité d'électron a été introduit conduisant à l'approximation du gradient généralisé GGA où l'énergie E_{xc} est en fonction de la densité d'électron et de son gradient :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})] d\mathbf{r}^3 \quad (\text{III.54})$$

(\mathbf{r}) : exprimer le gradient de la densité électronique.

La GGA est donnée par différentes paramétrisations, parmi elles celles de Perdew et ses collaborateurs [93,94].

III.3.4.3. Fonctionnelles hybrides :

Ce dernier type de fonctionnelle est basé sur le formalisme de connexion adiabatique [95]. L'utilisation de ce formalisme permet alors l'utilisation de l'échange HF dans le formalisme Kohn-Sham. La première fonctionnelle de ce type a été développée par Becke et contient 50 % d'échange HF. Ce fonctionnel est appelée half-half. Celle-ci semble cependant posséder l'inconvénient d'une trop forte proportion HF.

Parmi ces fonctionnels hybrides, la plus communément utilisée de nos jours pour traiter de systèmes organiques est la fonctionnelle B3LYP [96]. Celle-ci ne contient alors que

20% d'échange HF et est constituée de 3 paramètres combinant les fonctionnelles d'échange de Becke et d'échange HF avec les fonctionnelles de corrélations locales (VWN) et corrigé du gradient de Lee, Yang et Parr (LYP).

La fonctionnelle B3LYP est :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LDA} + \alpha_0 (E_x^{hf} - E_x^{LDA}) + \alpha_x (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + E_c^{LDA} + \alpha_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad \text{III.55}$$

Des travaux plus récents ont vu l'apparition de nouvelles fonctionnelles sans paramètres. On peut par exemple citer celle développée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE)[97] ainsi que sa forme hybride développée par Adamo et Barone[98].

peut être déterminée la fonctionnelle **PBE** comme une intégrale de la densité d'échange, et qui s'écrit :

$$E_x^{PBE} = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \epsilon_x^{PBE}(\rho(\mathbf{r}), \mathbf{s}(\mathbf{r})) \quad (\text{III.56})$$

Où $\mathbf{s} = |\nabla| / (2k_f \rho)$ est la réduction de gradient avec $k_f = (2\pi^2 \rho)^{1/3}$

$$\begin{aligned} \epsilon_x^{PBE}(\rho(\mathbf{r}), \mathbf{s}(\mathbf{r})) &= \epsilon_x^{LDA}(\rho(\mathbf{r})) * \mathbf{F}_x^{PBE}(\mathbf{s}(\mathbf{r})) \\ \mathbf{F}_x^{PBE}(\mathbf{s}(\mathbf{r})) &= -\frac{8}{9} \int_0^\infty y dy J^{PBE}(\mathbf{s}, y) \end{aligned} \quad (\text{III.57})$$

Où $J^{PBE}(\mathbf{s}, y)$ est la partie d'échange de la fonctionnelle **PBE**.

La fonctionnelle **HSE** est :

La HSE (Heyd-Scuseria-Ernzerhof) d'échange-corrélation fonctionnelle utilise une fonction d'erreur filtré potentiel coulombien pour calculer la section d'échange de l'énergie afin d'améliorer l'efficacité de calcul, en particulier pour des systèmes métalliques.

$$E_{xc}^{\omega PBEh} = \alpha E_x^{HF,SR}(\omega) + (1-\alpha) E_x^{PBE,SR}(\omega) + E_x^{PBE,LR}(\omega) + E_c^{PBE}(\omega) \quad (\text{III.58})$$

Où ω est le paramètre de mélange et est un paramètre ajustable contrôlant le court-rangeness de l'interaction. Valeurs standard et ont été montrés (généralement appelés **HSE06**) pour donner de bons résultats pour la plupart des systèmes. Dégénérés fonctionnels **HSE** échange corrélation avec la fonction hybride **PBE0** pour .est la courte portée Hartree-Fock change exact fonctionnel, et sont les composants de la gamme courte et longue de l'échange de PBE

fonctionnel, et est la corrélation PBE fonctionnelle. $\alpha \omega \alpha = 1/4 \omega = 0.2 \omega = 0$

$$E_x^{HF,SR}(\omega), E_x^{PBE,SR}(\omega), E_x^{PBE,LR}(\omega), E_c^{PBE}(\omega) \quad (\text{III.59})$$

III.3.4.4. La classification des bases :

La fonctionnelle est toujours accompagnée d'une base de fonctions servant à intégrer les orbitales moléculaires dans une équation. Il y a deux types de fonctions de base : les bases formées d'orbitales de type Slater $\exp(-zr)$ et celles formées de gaussiennes $\exp(ar^2)$. Les bases gaussiennes ont une représentation des orbitales atomiques assez pauvre mais simplifient considérablement les calculs des intégrales.

Pour corriger cette représentation incomplète, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de bases, appelées fonctions gaussiennes contractées. La plus simple est la base STO-3G, encore appelée base minimale [99], qui signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Le niveau développé par People comprend les bases split-valence telle que la base **6-311G** [100]. C'est une Split Valence-Triple Zeta (**SV-TZ**) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont exprimées par des contractions primitives de type 3,1 et 1 respectivement. Pour une plus grande flexibilité dans l'étude des déformations du nuage électronique dues à l'environnement, nous avons rajouté des fonctions de polarisation. Dans la désignation la plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné. Dans la base **6-311G(d,p)**, la notation signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique nécessite une bonne description de l'espace. La base **6-311++G(d,p)** est une split valence **SV-TZ 6-311G** avec des orbitales diffuses et des orbitales de polarisation sur tous les atomes.

III.4. Succès et limites de la DFT :

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible coût, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post-Hartree-Fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, ce que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisée pour étudier les propriétés de systèmes moléculaires complexes ou même biologiques. Les

nombreux travaux effectués ces dernières années montrent que les calculs DFT donnent de bons résultats pour les états fondamentaux de systèmes très divers (semi-conducteurs, métalliques, ioniques, organométalliques, organique, hybrides, métaux de transition...) pour de nombreuses propriétés (structures moléculaires, fréquences de vibration, potentiels d'ionisation...) et en particulier la fonctionnelle hybride B3LYP. Toutefois, ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Ainsi, il semblerait, jusqu'à preuve du contraire, que les forces de dispersion ou de Van der Waals ne sont pas encore traitées correctement en DFT sauf dans les fonctionnelles développées spécialement. Par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes. De plus, il n'existe aucun véritable critère pour choisir une fonctionnelle plutôt qu'une autre. Il est en outre difficile de trouver des critères permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate.



Partie02 : Protocoles Expérimentaux





Chapitre IV: Matériels et Méthodes



IV.1. Matériels et Méthodes :

Notre travail a été réalisé au niveau du site de production gué de Constantine du groupe SAIDAL durant la période mars-mai de l'année 2022. Notre présente étude porte principalement sur le contrôle de qualité ou de conformité du HISTAGAN 0.01% qui est un sirop classé comme antiasthmatique, où ce dernier a subi des analyses physico-chimiques au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de l'entreprise SAIDAL-2-Constantine.



Figure 24. Localisation du SAIDAL -2 - Constantine.

Cette étude a aussi pour but de maîtriser les techniques de contrôle qualité et de vérifier la conformité et l'innocuité du produit pharmaceutique HISTAGAN 0.01 % SAIDAL®.

A/ Équipement et matériel utilisé

- Cuve de préparation 6000 kg.
- Conge de pré mélange 10 litres
- Conge de pré mélange 20 litres
- Fut de 50 litres.
- Agitateur mobile.
- cuve de stockage 6000 kg.

B/ Les matières premières utilisé

- Dexchloropheniramine maléate.
- Saccharose.
- Acide citrique.
- Arome de cerise.
- Méthyle parabène.
- L'eau purifiée.
- Sorbitol poudre.

IV.2. Processus d'élaboration d'HISTAGAN :

Les étapes qui mènent de la matière première au produit fini sont effectuées dans un ordre strict, défini par un document unique, nommé « ticket de fabrication ». Ce dernier donne non seulement la recette de fabrication mais il est également la source d'information sur qui a effectué quelle opération à quel moment, permettant ainsi une traçabilité approfondie. Produire le médicament consiste à coordonner en amont et en aval plusieurs opérations distinctes qui encadrent au centre, l'étape de la formulation.

IV.3. Les étapes de production de l'HISTAGAN :

Vérification de la conformité des matières premières :

Il faut vérifier :

- Le diagramme de T° du réfrigérateur de transport.
- L'étiquette d'identification du produit.
- Bonde livraison/étiquette fournisseur.
- L'intégrité et la fermeture des emballages.
- La date de fabrication/ la date de péremption.
- Le certificat d'analyse fournisseur.
- Les caractères organoleptiques.

IV.3.1. Ordonnancement :

Après la vérification de la conformité des matières premières, les quantités de ces dernières sont calculées selon la pharmacopée.

IV.3.2. Pesée :

Elle se fait selon les indications de la pharmacopée avec les matériaux suivants :

- Deux balances : 6000kg et 200g équipée avec une hotte.
- Des imprimantes donnent des étiquettes portant le poids de la matière pesée.

La pesée est réalisée par un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières.



Figure 25.La cuve de la pesée de sucre

IV.3.3. Laboratoire en « processus » :

Une fois les résultats sont conformes, le sirop est passé au conditionnement

Stockage :

Cette cuve permet de transporter le produit fini « Sirop » vers la salle de

conditionnement. Trois cuves de stockage pour chaque lot de 2500 litres (Ph. EUR).

IV.3.3.1. Processus de conditionnement du HISTAGAN 0.01% :

IV.3.3.1.1. Présentation de l'atelier de conditionnement :

Cet atelier comprend deux locaux distincts qui sont le conditionnement primaire et le conditionnement secondaire.

a- Le conditionnement primaire :

Le conditionnement primaire de « HISTAGAN 0.01% est réalisé par les étapes suivantes :

- Les flacons vides en verre sont mis en position :



Figure 26. Flacons de remplissage vides.

- **Le remplissage :** une remplisseuse de douze becs qui font couler le sirop dans les flacons selon la quantité demandé
- **Le sertissage :** une sertisseuse de huit têtes qui font serrer les bouchons des flacons.

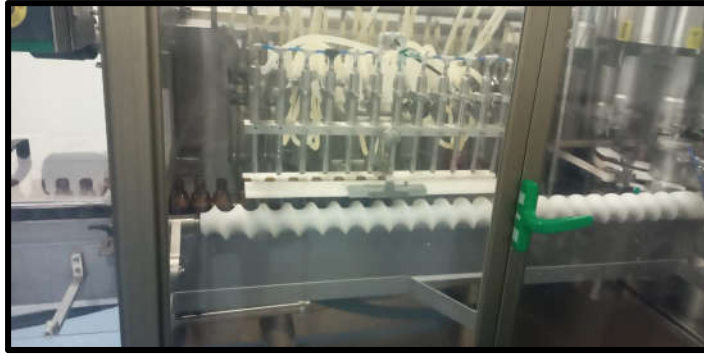


Figure 27. Ligne de remplissage.

Avant de passer au conditionnement secondaire ,9 flacons sont pris pour calculer leurs volumes.



Figure 28. Ligne de sertissage.

b- Conditionnement secondaire :

Le conditionnement secondaire est effectué en deux étapes principales :

La 1^{ère} étape :

L'étiquetage : une étiqueteuse fait coller l'étiquette sur flacon.



Figure 29. L'étiquetage du flacon.

La 2^{ème} étape :

Vérification du numéro de lot DDF et DDP.

Encartonneuse 01 :



Figure 30. Fait la mise en étui avec la notice.

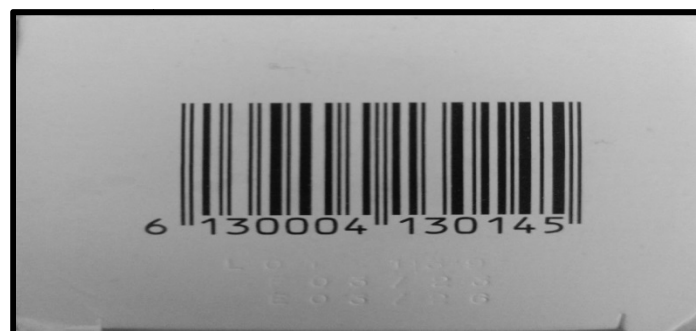


Figure 31. Caractères (DDF, DDP, N° de lot en noir).

Chapitre IV: Matériels et Méthodes



Figure 32. Vigneteuse.



Figure 33. Vignette.



Figure 34. La mise en étui.

► si les produits finis sont conformes selon les normes de la pharmacopée européenne ; il faut étiqueter les cartons on vert (étiquette d'acceptation) pour les stockés :



Figure 35. Stockage de produit fini -SAIDAL-

- Avant de faire passer le sirop aux cuves de stockage, le pH et la densité doivent être mesurés juste après l'agitation, on prend un volume de 180 ml. Une fois les résultats sont conformes, le sirop est passé au conditionnement.

IV.3.3.2. Processus de nettoyage :

La procédure de nettoyage est une étape importante dans la validation d'un Lot de production ; elle est effectuée dans le but d'éviter toute forme de contamination ; elle a lieu après deux lots de production (figure).

- Nettoyage de l'atelier de préparation de suspension.
- Nettoyage de l'atelier de conditionnement (A NABIL 2008).

En résumé la production doit être menée surveillée par des personnes compétentes. A chaque étape de la production ; les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres (Catherine et Al ; 2011).

IV.3.3.3. Processus de traitement de l'eau Purifiée à SAIDAL-2 Constantine :

IV.3.3.3.1. Le prétraitement :

Quel que soit le système de purification d'eau utilisé, le paramètre fondamental qui influe sur l'efficacité du traitement est la qualité de l'eau d'alimentation. En effet, l'eau d'alimentation présente des variations importantes de qualité au cours du temps, ce qui risque d'altérer le fonctionnement et l'efficacité du système utilisé. Il est par conséquent nécessaire de mettre en place un système de prétraitement, qui assure une qualité constante de l'eau d'alimentation pour l'installation choisie.

IV.3.3.3.2. Le traitement :

Après l'étape de prétraitement, l'eau prétraitée doit passer par l'ionisation, qui va réguler sa conductivité à l'aide d'une résine de cations et une résine d'anions. Puis, un traitement

microbiologique doit s'effectuer par une lampe UV avant de venir à la cuve de stockage de l'eau purifiée.

IV.3.3.3.4. Stockage et Distribution :

Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition des eaux pharmaceutiques aux points d'utilisation, tout en maintenant leur qualité. Le stockage et la distribution doivent être conçus pour prévenir la prolifération microbienne et la recontamination de l'eau après traitement. Ils doivent être pourvus de systèmes d'enregistrement en ligne et/ou hors ligne pour s'assurer que la spécification d'eau appropriée est maintenue.

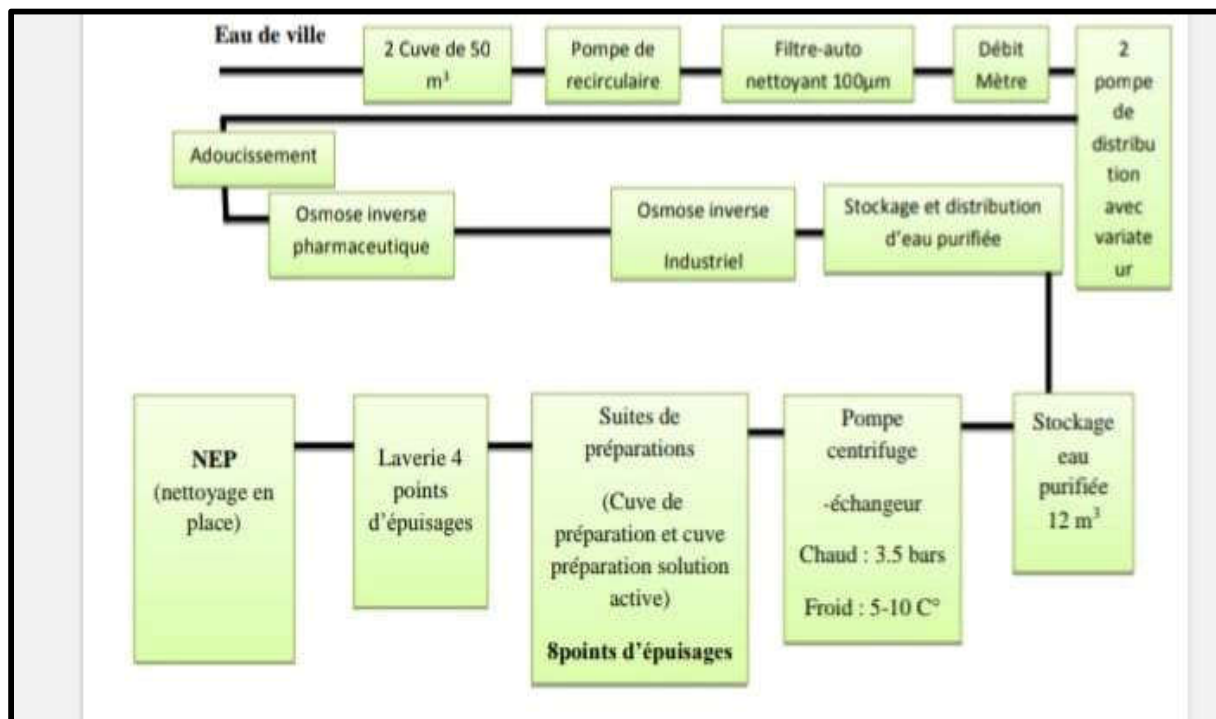


Schéma3. Les différentes formes pharmaceutiques du médicament.

IV.4. Contrôle de qualité :

Avant de commercialiser un médicament sous la forme de sirop, il faut s'assurer de sa qualité. Divers tests sont nécessaires afin d'effectuer le contrôle de la qualité d'un médicament (matière première, produit fini). Il faut s'assurer que le médicament respecte les normes de

fabrication en se basant sur les BPF qui sont un outil de référence indispensable au pharmacien lui permettant de conclure de la conformité ou non des produits.

Toutes les méthodes d'analyses utilisées au cours de notre travail sont décrites par la Pharmacopée européenne 2017 9^{ème} édition, et 10^{ème} édition.

IV.4.1. Analyse des articles de conditionnement :

IV.4.1.a. Analyse physique :

IV.4.1.a.1. Test des bouchons :

a) La couleur : Le bouchon en plastique est de couleur blanche.

b) Contrôle dimensionnel : à l'aide d'un pied à coulisse les dimensions de 10 fermetures ont été mesurées et, puis calculer la moyenne de :

- ❖ Diamètre extérieur des bouchons.
- ❖ Hauteur des bouchons (20.6 ± 0.2).
- ❖ Poids (g) : à l'aide d'une balance analytique, le poids de 10 fermetures a été mesuré puis faire la moyenne.

IV.4.1.a.2. Analyse des flacons en verre :

- a. Aspect :** Flacon rond en verre de type 3 ambrés.
- b. Propriété :** Flacon propre, ne contient pas de saleté ni de débris de verre.
- c. Contrôle dimensionnel :** Le contrôle dimensionnel des flacons en verre se fait à l'aide d'un pied à coulisse et un projecteur de profil. Les dimensions mesurées sont :

IV.4.1.b. Analyse chimique de flacon en verre de 125ml :

a) Résistance hydrolytique sur verre en grain (ml) :

Ne nécessite pas plus de 8.5 ml d'acide chlorhydrique 0.02 M :

- ❖ Les flacons à tester ont été rincés avec de l'eau et séchés dans l'étuve.
- ❖ Trois flacons de verres ont été brisés, puis broyés et tamisés.
- ❖ Des fragments qui ne dépassent pas 30 mm ont été pris, et les soumettre à une nouvelle opération de concassage. Ensuite une masse de 10 g de verre a été prise pour la faire passer sur l'aimant afin de récupérer les débris de fer qu'il peut contenir.
- ❖ Un volume de 30 ml d'acétone a été ajouté, et agité par mouvement circulaire, ensuite couvrir avec l'aluminium et le mettre dans l'étuve à 140°C pendant 20 min, afin d'enlever les impuretés.
- ❖ Après refroidissement, dans deux fioles coniques distinctes, une masse de 10 g de verre séché a été introduite, plus 50 ml d'eau dans une fiole et dans l'autre fiole un volume de 50 ml d'eau seulement (solution blanc) a été mis.
- ❖ Les fioles ont été couvertes, et les mettre dans l'autoclave à $121 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 30 min.
- ❖ Après autoclavage et refroidissement, quelques gouttes de rouge de méthyle ont été ajoutées dans chaque fiole, puis ajouter l'acide chlorhydrique 0.02 M ; titrer jusqu'au changement de couleur pour chacune des : solution témoin / solution échantillon.

Le volume de l'acide chlorhydrique est donné par la relation : $V_T - V_{ech} = V_{A.chlor}$

b) Transmittance de la lumière (%) dans l'intervalle (290 – 450nm) ≤ 10 :

- ❖ Le flacon de verre a été brisé, puis sélectionner des fragments représentant l'épaisseur moyenne de la paroi. Ensuite, l'échantillon lavé, séché et essuyé.
- ❖ L'échantillon de verre a été placé dans le spectrophotomètre. Par la suite, la transmittance de la section a été mesurée par rapport à l'air dans la région spectrale de 290nm à 450nm, en continue ou à des intervalles de 20nm.

IV.4.1.c. Volume de remplissage (%) :

Le volume de remplissage correspond à 90% de leur capacité à ras bord :

- ❖ Au hasard 3 flacons du lot d'échantillons ont été prélevés, et éliminer tout corps étranger (saleté ou résidu d'emballage).

- ❖ La pesée à 0.1 g a été prise pour les flacons vides.
- ❖ Sur une surface plane et horizontale, chacun des flacons est déposé et rempli avec de l'eau distillée jusqu'à bord supérieur en évitant les débordements et l'introduction des bulles d'air.
- ❖ Le niveau de liquide a été ajusté par rapport à un niveau supérieur du flacon.
- ❖ Les flacons remplis sont étiquetés pour obtenir la masse d'eau exprimée à 1 décimale.
- ❖ La valeur moyenne de la capacité à ras bord a été calculée, en ml et multipliée par 0.9 le résultat obtenu (exprimé avec 1 décimale) correspondant au volume remplissage à ras bord pour le lot de récipient considéré.

IV.4.2. Contrôle de qualité physico-chimique :

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle qualité du site de production « SAIDAL-2 », situé à la zone industrielle PALMA Constantine, dans l'objectif d'effectuer un contrôle de qualité physico-chimique, du principe actif, de quelques excipients, de l'eau purifiée et la confirmation de la conformité du produit fini aux normes recommandées dans la pharmacopée européenne.

IV.4.2.1. Analyse de l'eau purifiée:

- a. **Aspect** : liquide limpide et incolore.
- b. **Conductivité**

Mesurer la conductivité sans compensation de température.

- ❖ **Mode opératoire** :

1. Rincer l'électrode de verre à l'eau purifiée.
2. Plonger l'électrode dans l'eau purifiée à analyser.
3. Lire la valeur de conductivité.

- c. **Substances oxydables (réaction colorimétrique)** :

Ce test était la seule procédure qui permettait de prouver l'absence ou la présence très limitée de

résidus organiques dans l'eau à usage pharmaceutique.

❖ **Mode opératoire :**

Un mélange contenant 100 ml d'eau purifiée, 10 ml d'acide sulfurique dilué 0,01M (H₂SO₄) et 0.1 ml de permanganate de potassium (KmnO₄) 0,02 M, est chauffé à ébullition pendant 5 min. Si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

d. Nitrates (test semi-quantitatif) :

Les nitrates sont, d'un point de vue chimique, des sels de l'acide nitrique. Ces sels sont caractérisés par la présence de l'ion nitrate NO₃⁻ composé d'un atome d'azote et de trois atomes d'oxygène.

❖ **Mode opératoire :**

- Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduire 5ml d'eau purifiée en vrac.
- Ajouter 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium de concentration massique 100g/l, et 0,1 ml d'une solution de diphénylamine.
- Puis ajouter goutte à goutte en agitant 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.

IV.4.2.2. Contrôle de Parahydroxybenzoate de méthyle :

- a. Aspect :** poudre cristalline ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.
- b. Solubilité :** La solubilité de l'excipient est testée dans différents solvants (méthanol dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène), soit très peu soluble dans l'eau, ou facilement soluble dans l'éthanol 96% et dans le méthanol.
- c. Point de fusion :**

La détermination du point de fusion permet de vérifier l'absence de substances étrangères. Elle est basée sur la détermination de la température exprimée en degré Celsius à

laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre (Pradeau, 1992). Le point de fusion est déterminé à l'aide d'un fusiomètre (**Figure 36**).



Figure 36. Fusiomètre.

d. Préparation de solution S :

1g de méthyl dans de l'éthanol 96% R et complète à 10ml avec le même solvant

e. L'acidité :

2ml de la solution d'essai préparé précédemment est ajouté à 3ml d'éthanol, 5ml de l'eau exempte de (CO₂), plus 0,1ml solution de vert de bromocrésol R, indication bleue ne nécessite pas plus de 0.1 ml NaOH 0,1 M.

IV.4.2.3. Contrôle du principe actif « Dexchlorphéniramine » :

Le contrôle de principe actif effectué par des différents essais et les comparé avec des normes de la pharmacopée 2019 afin d'évaluer la pureté.

• **Caractère organoleptique :**

a.Aspect : L'aspect du Dexchlorphéniraminea été vérifié à l'œil nu pour vérifier que la poudre est cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

b.Solubilité : la solubilité du principe actif a été testée dans différents solvants (méthanol dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène).

c.pouvoir rotatoire spécifique :

Le pouvoir rotatoire spécifique est une propriété de certaines molécules en solution de provoquer une rotation du plan de polarisation de la lumière traversant la solution. C'est une propriété de composés chimiques possédant une structure asymétrique, Le test se fait à l'aide d'un polarimètre.

❖ **Mode opératoire :**

Pour réaliser ce test, on effectue un essai à blanc avec de l'eau distillé et introduit 2,0530 g de la poudre du Dexchlorphéniramine dans 20 ml d'eau distillée, après agitation, La mesure du pouvoir rotatoire se fait à l'aide de polarimètre (figure ...) Le rapport de concentration est calculé par la formule suivante :

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times V \times 100}{Pe (100 - Perte)}$$

$$[\alpha] = \frac{2.3 \times 20 \times 100}{2.0530(100 - 0.12)}$$

$$[\alpha] = 22.43^\circ \text{ml/g}$$

$[\alpha]$: Rapport de concentration.

α : Angle de rotation.

V : volume de solvant.



Figure 37.Polarimètre.

d. identification par la spectroscopie infrarouge IR :

✓ Principe

C'est une technique d'analyse qualitative permettant de révéler les groupes fonctionnels présents dans les molécules par rayonnement infrarouge. Le rayonnement infrarouge dispense suffisamment d'énergie pour stimuler les vibrations moléculaires à des niveaux d'énergies supérieures, une résonance électromagnétique. La diminution de l'intensité du rayonnement qui traverse un échantillon en fonction de la longueur d'onde, c'est-à-dire, l'énergie est absorbé par la molécule, et elle est révélée par un spectre de bandes étroites caractéristique de la substance analysée (Wojtkowiak and Chabanel, 1977).

✓ Mode opératoire

Une quantité suffisante du principe actif est placée dans le compartiment d'échantillon sur lequel une pression est exercée afin d'enregistrer les spectres infrarouges (**Figure 38**).

✓ Norme

Le spectre est comparé avec celui d'une Substance Chimique de Référence (SCR) fournie par la pharmacopée européenne.



Figure 38. Spectrophotométrie d'absorption d'infra rouge.

e. Les Essais :

Les essais exigés par la pharmacopée européenne 2019, visent essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutique.

➤ **Aspect de solution :**

1,0 g de Principe actif est dissous dans l'éthanol à 96 %. La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

a. Détermination de pH

La mesure du pH permet de connaître le degré d'acidité d'une solution. La concentration de la solution du PA utilisée pour la détermination du pH à l'aide d'un pH mètre.

✓ **Mode opératoire :**

0,202 g de la poudre de dexchlorphéniramine maléate sont dilués dans 20 ml d'eau distillée. La lecture se fait par un pH.

b. Cendres sulfuriques :

Les cendres sulfuriques sont des indicateurs d'impuretés minérales. Ils sont obtenus par simple calcination au four à moufle jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Ce four

généralement est utilisé pour la stérilisation, le séchage ou le chauffage et peut aller de +5°C à 250°C (Anonyme 7, 2005).

✓ **Mode opératoire :**

Déterminez sur 1 g de substance le taux de cendre sulfurique qui ne doit pas être supérieur à 0.1 %.

IV.4.2.4. Contrôle en cours de production (control in process) :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication décrivent les contrôles en cours comme des :

« Contrôles effectués au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications».

Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- L'apparence générale du conditionnement.
- La présence de tous les éléments de conditionnement.
- Contrôler le volume.
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects.
- L'exactitude des sur impressions.
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne.

IV.4.2.5. Contrôle physique et chimique de produit fini HISTAGAN 0.01 % :

IV.4.2.5.1. Analyses primaires :

- a. **Examen visuel :** Le produit fini est testé à l'œil nu pour détecter la couleur (liquide limpide sirupeux et légèrement jaunâtre (**Figure 38**)).



Figure 39.L'aspect du sirop organoleptique du sirop HISTAGAN 0.01%.

b. pH :

Les mesures du pH (plus précisément les ajustements) des différentes solutions sont effectuées à l'aide d'un pH-mètre du laboratoire. Le pH du sirop est mesuré tel quel. Les normes doivent être entre [2,8 à 3.2].

c. Densité :

C'est la masse volumique de la substance sur la masse volumique du corps de référence (par l'eau) à 20°C. Opérer par pycnomètre ou par densité électrique, les normes entrent : [1,22-1,26].

d. Le volume moyenne :

La détermination du volume moyen était faite sur 10 flacons prélevés par hasard du même lot. Mesurer chaque flacon à l'aide d'une éprouvette de 100 ml et calculer la moyenne des 10 flacons. Le volume entre [119-131ml] dans une éprouvette de 100 ml.

IV.4.3.dosage du principe actif Dexchlorphéniramine et du conservateur Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC :

IV.4.3.1.Préparation des solutions :

- a) **Solution mère de dexchlorphéniramine:** Une prise d'essai exactement pesée de 20 mg du dexchlorphéniramine (matière première titrée) est introduite dans une fiole de 100 ml ; dissoute avec 50 ml de phase mobile, bien agiter, puis compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.
- b) **Solution mère Nipagine:** Une prise d'essai exactement pesée de 60 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) (matière première titrée) est introduite dans une fiole de 25 ml ; dissoute avec 15 ml de méthanol ; bien agiter, puis compléter au volume avec le même solvant ; et bien agiter.
- c) **Solution standard :** Un volume 5 ml de chaque solution mère a été introduit dans une fiole de 50 ml, puis complété au volume avec le solvant de dilution.

Formule de calcul de la teneur du principe actif dexchlorphéniramine maléate :

$$\text{Teneur en dexchlorphéniramine maléate} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution}} \times \frac{\text{Dilution } e}{V_{sirop}} \times \text{Pureté} \times \frac{100}{0.01}$$

Avec :

S_e : Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner.

S_{st} : Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard, en g.

Dilution st : Dilution de la solution standard, en ml.

Dilution e : Dilution de la solution à examiner, en ml.

V_{sirop} : Volume prélevé du produit fini en ml.

Pureté : Pureté du dexchlorphéniraminemaléate (matière première titrée), exprimé en%.

Formule de calcul de la teneur du conservateur parahydroxybenzoate de méthyle :

$$\text{Teneur en Nipagine} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution}} \times \frac{\text{Dilution } e}{V_{sirop}} \times \text{Pureté} \times \frac{100}{0.01}$$

Avec :

S_e : Surface du nipagine dans la solution à examiner.

S_{st} : Surface du nipagine dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai du nipagine dans la solution standard, en g.

Dilution st : Dilution de la solution standard, en ml.

Dilution e : Dilution de la solution à examiner, enml.

V sirop : Volume prélevé du produit fini en ml.

Pureté : Pureté du nipagine (matière première titrée), exprimée en%.



Chapitre V : Résultats et Discussion



V.A. Voie expérimentale :

V.A.1. Introduction :

Le présent travail porte sur le contrôle physico-chimique de HISTAGAN 0.01% afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la Pharmacopée européenne 9^{ème} édition.

V.A.2. Contrôle qualité physico-chimique :

Le contrôle physicochimique est une des étapes protocolaires importante chez SAIDAL. Cette partie de vérification sur le produit en ligne de production rassure d'un point de vue assurance -qualité. Les tests et essais s'appliquent répondent aux exigences des normes de la pharmacopée européenne.

V.A.3. Matières premières :

V.A.3.1. Arôme de cerise :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Résultats du contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise	Conforme
Densité relative à 20°	0.8960 – 0.9360	0.9164	Conforme
Indice de réfraction	1.3460 – 1.3760	1.3594	Conforme

Les résultats de l'analyse de l'arôme de cerise s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne.

La mesure de la densité par un densitomètre et l'indice de réfraction par un réfractomètre assure la qualité, l'identité et la pureté de la substance.

V.A.3.2.Eau purifiée :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de l'arôme de cerise sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 6. Résultats d'analyse physico-chimique de l'eau purifiée.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Caractère organoleptique	Limpide et incolore	Limpide et incolore	Conforme
Conductivité(μS.Cm-1)	≤3.6 à10°C	0.9 à 17.7°	Conforme
	≤4.3 à20°C	0.4 à 17.7°	
		0.6 à 17.9°	
		1.0 à 18.1°	
		1.0 à 18.0°	
≤5.1 à25°C			
Substances oxydables	Solution légèrement rosée.	Solution légèrement rosée.	Conforme
Nitrates (ppm)	≤0.2	≤0.2	Conforme

Les résultats obtenus dans l'analyse d'eau purifiée correspondent aux exigences de la pharmacopée européenne 10^{ème} édition.

- La mesure de la conductivité à l'aide de conductimètre à une température d'environ 20°C est conforme aux exigences.
- La recherche des substances oxydables dans l'eau purifiée sert à estimer la quantité de la matière organique présente dans la solution trouvée légèrement rosée donc conforme aux exigences.

- La mesure de nitrate d'ans l'eau trouvée ≤ 0.2 conforme. Ce qui détermine l'absence des polluants dans l'eau purifiée.

V.A.3.3.Principe actif Dexchlorphéniramine maléate :

Les résultats obtenus à partir du contrôle physico-chimique du principe actif Maléate de Dexchlorphéniramine sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 7. Résultats d'analyse physico-chimique du principe actif du dexchlorphéniraminemaléate.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+22 à +23	22.1	Conforme
Spectrophotométrie dans l'IR	Identique au spectre de référence du PA.	Identique au spectre de référence du PA.	Conforme
Aspect de la Substance	La solution S est limpide n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin	La solution S est limpide n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin	Conforme
pH	4.5 à 5.5	4.7	Conforme
Perte à la Dessiccation	≤ 0.5	0.006	Conforme

Perte à la Dessiccation	≤0.1	0.0	Conforme
Dosage par Potentiomètre	98 à 100.5	99.45	Conforme

D'après les résultats du Tableau 7 :

- Les résultats de l'analyse du principe actif dexchlorphéniraminemaléate s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 2017.
- L'analyse de la solubilité nous permet la déduction de la pureté de PA testé.
- La valeur du pH de principe actif mesuré, pH= 4.7, indique la disponibilité des ions H⁺ en solution, et donc la possibilité de fournir des ions H⁺ à une base.
- L'intérêt de mesurer la perte à la dessiccation, trouvée conforme (0.006%), est de connaître les conditions de l'élimination de la totalité d'eau libre existante dans la matière sans toucher à sa composition et d'un côté microbiologique sert à limiter la prolifération microbienne.
- La mesure du pouvoir rotatoire donne +22.1, ce qui confirme l'état de pureté de notre échantillon sur le plan chimique, et la pureté isométrique (isomère actif) qui est la base de l'activité pharmaco-chimique de la molécule.
- Le test de dosage du PA permet de s'assurer de la quantité et la qualité du PA, exigées par les pharmacopées européennes, pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

V.A.3.4. Conservateur Nipagine :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de la nipagine sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Résultats d'analyse physico-chimique du conservateur parahydroxybenzoate de méthyle.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline	Poudre cristalline	Conforme

	blanche ou sensiblement blanche	blanche ou sensiblement blanche	
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène	Conforme
Point de fusion	125 à 128°C	126.6°C	Conforme
Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR	Le spectre obtenu est identique à celui de la référence.	Le spectre obtenu est identique à celui de la référence.	Conforme
Aspect de la solution S	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin	Conforme
Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1ml d'hydroxyde de sodium 0.1M.	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1ml d'hydroxyde de sodium 0.1M.	Conforme
Substance apparentées par HPLC (%):			
- Impureté A	≤0.5	0.00	Conforme
- Impuretés non Spécifique	≤0.5	0.00	Conforme
- Totale	≤0.1	0.00	
Dosage (%) : par HPLC	98.0 à 102.0	101.5	Conforme

D'après la pharmacopée européenne 2017, les résultats obtenus dans l'analyse de conservateurs respectent les règles de la conformité.

- L'analyse de la solubilité nous permet la diduction de la pureté de PA testé.
- La mesure de point de fusion donne 126.6°C, ce qui indique la température de passage du conservateur de l'état solide à l'état liquide. Le résultat est conforme à la norme.
- Le spectre d'absorption de la lumière par l'échantillon correspond à celui de la référence. Donc, le résultat est conforme.
- La recherche des impuretés est trouvée conforme et répond aux exigences de la pharmacopée européenne.
- L'objectif de dosage du conservateur est de s'assurer de sa qualité et quantité, et qu'il répond aux exigences de la pharmacopée européenne.

V.A.3.5.Sorbitol :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de sorbitol sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 9. Résultats d'analyse physico-chimique de sorbitol.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol 96%.	Très soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol 96%.	Conforme
Aspect de la solution	La solution est limpide et incolore.	La solution est limpide et incolore.	Conforme
Conductivité à 20°C (µS.Cm ⁻¹).	≤20	1.9	Conforme
Teneur en eau (%)	≤1.5	0.28	Conforme
Dosage(%) : (teneur de D-glucitol) (%)	98 à 101	98.66	Conforme

D'après la pharmacopée européenne 2017, les résultats obtenus dans l'analyse de conservateur respect les règles de la conformité.

- La mesure de conductivité à 20°C doit être ≤ 20 , le résultat est donné $1.9 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$; donc il répond parfaitement aux exigences.
- Le dosage de la teneur en eau de sorbitol par la méthode de Karl Fischer permettant d'évaluer la qualité du sorbitol.
- Le dosage de la teneur en D-glucitol donne le résultat 98.66% situé dans l'intervalle exigé [98 – 101]% par titrage permettant d'identifier la quantité et la qualité de sorbitol.

V.A.3.6. Saccharose :

Les résultats obtenus du contrôle physico-chimique de saccharose sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 10. Résultats d'analyse physico-chimique de saccharose.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Poudre cristalline Blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Poudre cristalline Blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, insoluble dans l'éthanol anhydre.	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96%, insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR.	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR.	Conforme
Aspect de la solution	La solution S est limpide.	La solution S est limpide.	Conforme

Conductivité à 20°C ($\mu\text{S.Cm}^{-1}$).	≤ 35	18.45	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+66.3 à +67	+66.58	Conforme
Indice de couleur	≤ 45	25.87	Conforme
Sucres réducteurs	La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 0.1	0.00	Conforme

Les résultats d'analyse de saccharose s'accordent aux normes de la pharmacopée européenne 2017.

- La spectrophotométrie de saccharose répond aux normes exigées par la méthode interne de SAIDAL. Le spectre d'absorption de la lumière dans la région IR est identique au spectre de référence du saccharose SCR.

V.A.3.7. Produit intermédiaire :

Les résultats obtenus d'analyse physico-chimique de produit intermédiaire (avant filtration) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 11. Résultats d'analyse produit intermédiaire.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect	Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre.	Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre	Conforme
Identification du PA par HPLC	Le temps de rétention du Dexchlorphéniramine dans la solution à examiner correspond	Le temps de rétention du Dexchlorphéniramine dans la solution à examiner correspond	Conforme

	au temps de rétention du dexchlorphéniramine dans la solution standard.	au temps de rétention du dexchlorphéniramine dans la solution standard.	
pH	2.8 à 3.2	2.98	Conforme
densité	1.22 à 1.26	1.24	Conforme
Dosage :			
– PA par HPLC(%)	90 à 110	103.92	Conforme
– Conservateur par HPLC (g/100ml)	0.108 à 0.132	0.116	

- Selon les spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9ème édition, les résultats d'analyses physicochimiques obtenus en cours de production sont conformes aux normes ; par conséquent, le procédé de filtration peut être relancé.
- Afin d'obtenir des résultats plus précis, la densité est mesurée par méthode de pycnomètre:

$$D = \frac{P_{\text{sirop}} - P_{\text{vide}}}{P_{\text{eau}} - P_{\text{vide}}} = \frac{29.840 - 17.553}{29.840 - 17.553} = \frac{12.287}{9.917} = 1.23$$

V.A.3.8. Contrôle de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop :

Les résultats obtenus d'analyse physico-chimique de produit fini sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 12. Résultats d'analyse de produit fini HISTAGAN 0.01% sirop.

Tests	Norme	Résultats	Conformité
Aspect organoleptique	Liquide limpide, sirupeux légèrement jaunâtre.	Liquide limpide, sirupeux légèrement jaunâtre.	Conforme

Identification du PA par HPLC	Le temps de rétention du Dexchlorphéniramine dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniramine dans la solution standard.	Le temps de rétention du Dexchlorphéniramine dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du dexchlorphéniramine dans la solution standard.	Conforme
pH	2.8 à 3.2	2.95	Conforme
Densité	1.22 à 1.26	1.23	Conforme
Volume moyen (ml)	125 ± 6	125.4	Conforme
Dosage			
– PA (%)	90 à 110	103.77	Conforme
– Conservateur (g/100ml)	0.108 à 0.132	0.114	Conforme

- ❖ L'évaluation sensorielle de l'HISTAGAN 0.01% représente un aspect organoleptique satisfaisant, répondant aux spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9^{ème} édition.
- ❖ Le pH mesuré de la solution d'HISTAGAN 0.01% est égal à 2.95. On conclut que le pH mesuré répond aux normes.
- ❖ La densité mesurée de la solution HISTAGAN 0.01% donne 1.23 ; donc, le résultat est concluant et répond aux normes de la Pharmacopée européenne.

Le volume moyen était calculé selon la loi suivante :

$$V_m = \sum \frac{V}{n}$$

$$V_m = \frac{125 + 125 + 125.5 + 126 + 125.5 + 125 + 125 + 126 + 125.5 + 126}{10}$$

$V_m = 125.4 \text{ ml}$

Ce résultat trouvé signifie que le volume moyen calculé répond aux spécifications.

V.A.4. Identification de PA et conservateur (Nipagine) par HPLC :

Le dosage du principe actif et conservateur de produit fini HISTAGAN 0.01% par HPLC est représenté par le chromatogramme sur la figure ci-après.

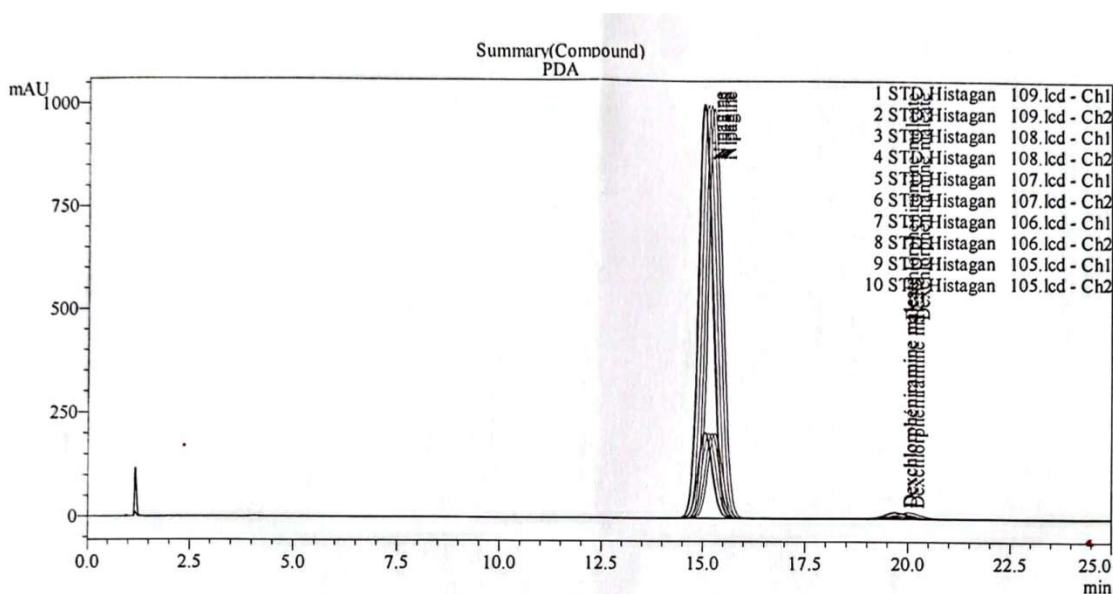


Figure 40. Chromatogrammes de la solution standard du PA et conservateur.

Le dosage et le pourcentage du PA et conservateur dans le sirop est déterminé par la surface du pic chromatographique, qui montre un même temps de rétention d'environ 21.31 min pour le PA, et d'environ 14.19 min pour le conservateur, pour la solution standard et la solution sirop. Le résultat confirme clairement le pourcentage qui se trouve dans le sirop, qui est de 0.01%.

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) de la solution standard du dosage de PA et conservateur par HPLC sont rassemblés dans le Tableau 13:

Tableau 13. Détermination de Tr et surface moyenne des solutions standards.

Répétabilité	Volume d'injection	Hauteur	Temps de rétention	Surface	Teneur
STD : PA, injc 1	30	12207	21.307	525570	100.270
STD : PA, injc 2	30	12189	21.254	520108	100.270
STD : PA, injc 3	30	12105	21.302	521423	100.270
STD : PA, injc 4	30	12065	21.360	520474	100.270
STD : PA, injc 5	30	12235	21.365	523432	100.270
La moyenne	/	12160	21.318	522202	100.270
STD : nipagine, injc 1	30	1000582	14.225	25463211	0.122
STD : nipagine, injc 2	30	1011391	14.144	24554005	0.122
STD : nipagine, injc 3	30	1002214	14.141	24580973	0.122
STD : nipagine, injc 4	30	995278	14.237	24598882	0.122
STD : nipagine, injc 5	30	1008483	14.221	24602043	0.122
La moyenne	/	1003589	14.194	24579823	0.122

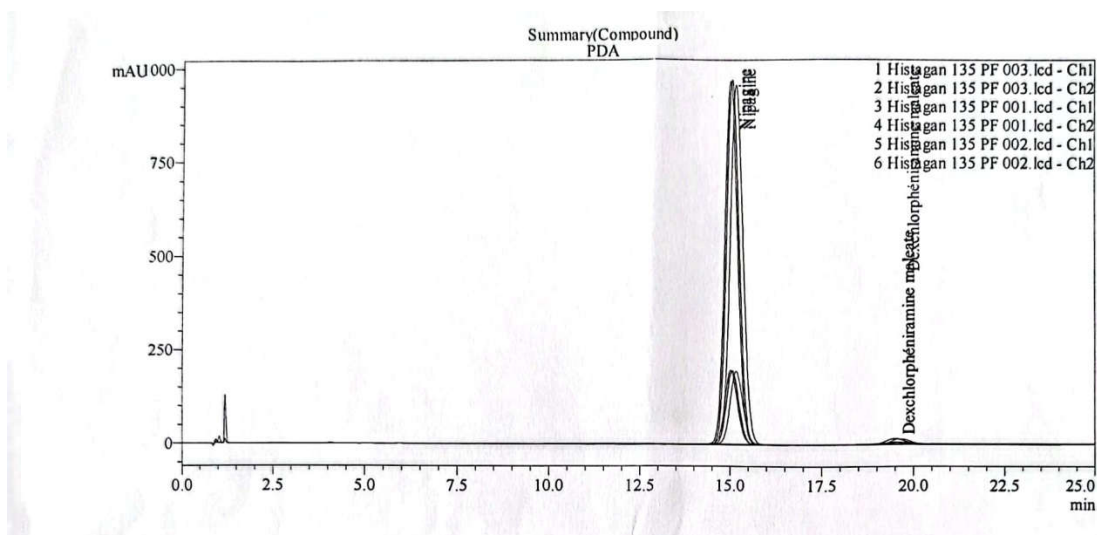


Figure 41. Chromatogramme de l'HISTAGAN.

Les résultats obtenus (surface des pics et temps de rétention) lors du dosage de la solution HISTAGAN par HPLC sont rassemblés dans le Tableau 14 :

Tableau 14. Détermination de TR moyen et surface moyenne de l'essai HISTAGAN.

Répétabilité	Volume d'injection	Hauteur	Temps de rétention	Surface	Teneur
STD : PA, injc 3	30	12576	21.206	543644	103.718
STD : PA, injc 3	30	12595	21.264	536005	102.261
STD : PA, injc 3	30	12534	21.246	540321	103.084
La moyenne	/	12568	21.246	539990	103.021
STD : nipagine, injc 1	30	962037	14.104	23374885	0.116
STD : nipagine, injc 2	30	57313	14.237	23363417	0.116
STD : nipagine, injc 3	30	950145	14.181	23358822	0.116
La moyenne	/	956498	14.174	23365708	0.116

D'après les résultats trouvés, on procède à l'application numérique pour le :

❖ Dosage du PA:

$$Teneur_{dexchlorpheniramine\ maléate} (\%) = \frac{S_E}{S_{ST}} \times \frac{P_E}{P_{ST}} \times d_{sirop} \times T \times 100 \times \frac{1}{50}$$

$$Teneur_{dexchlorpheniramine\ maléate} (\%) = \frac{539990}{522202} \times \frac{0.2}{0.5} \times 1.24 \times 99.56 \times \frac{1}{50} \times 100 = 102.12\%$$

Avec :

S e : Surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner.

S st : surface du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.

P st : Prise d'essai du dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.

d sirop : densité du produit fini.

T(Pureté) : Pureté du dexchlorphéniramine maléate (matière première titrée), exprimé en 99.56%.

• **Norme :** Dosage de dexchlorphéniraminemaléate par HPLC (%) : [90 à 110]

Le résultat obtenu par l'équation montre que la quantité de principe actif mesurée dans le flacon est conforme aux normes de la monographie interne de la société SAIDAL.

❖ Dosage du conservateur:

$$\begin{aligned} \text{Teneur Nipagine (g / 100ml)} &= \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst \times d}{Pe} \times T \times \frac{4}{50} \\ Tr_{\text{nipagine}} \text{ (g / 100ml)} &= \frac{24579823}{23365708} \times \frac{0.03}{2.5} \times 1.24 \times 99.37 \times \frac{4}{50} \\ Tr &= 0.114 \text{ g/100ml} \end{aligned}$$

Avec :

$$d_{\text{sirop}} = 1,24$$

$$P_{\text{std}} = 0,03 \text{ g}$$

$$Pe = 2.5 \text{ g}$$

$$TP_{\text{pureté}} \text{ (Nipagine)} = 99,37 \%$$

Se : Surface du nipagine dans la solution à examiner.

Sst : surface du nipagine dans la solution standard.

• **Norme :** Dosage du parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) par HPLC (%) : [0,108 à 0,132].

Le résultat obtenu par l'équation montre que la quantité de conservateur mesurée dans le flacon est conforme aux normes de la monographie interne de la société SAIDAL.

✓ Le chromatogramme (**Tableau 14**) représente les pics et les temps de rétentions de l'essai pour les PA et conservateur (Nipagine) qui sont identifiés comme suivant :

- Nipagine : [Tr (min) : 14.174]

- Dexchlorphéniramine maléate : [Tr (min) : 21.246]

V.A.5. Identification de la matière première par IR :

La matière première «Dexchlorophéniramine maléate») a été identifiée par la méthode spectroscopique infra-rouge (IR), où le résultat s'illustre dans la figure42. La figure ci-dessus représente le spectre IR d'une molécule « dexchlorophéniramine maléate » qui se définit comme la variation du $T\% = f(\text{cm}^{-1})$.

La spectroscopie IR nous a permis d'une façon simple et rapide l'identification des principaux groupements fonctionnels de cette MP en représentant ces bandes caractéristiques, et on se référant au standard (spectre du haut). Selon leur pourcentage de superposition qui est plus de 90%, cela signifie que la MP « Dexchlorophéniramine maléate » réceptionnée pour l'analyse est bel et bien de celle prescrite sur l'étiquette.

Les deux bandes aux environs 2360.87 cm^{-1} et 2340.31 cm^{-1} se distinguent dans tout le spectre, elles seraient dues aux vibrations $\nu(N-H)$ provenant des sels d'amines tertiaires. Cette analyse infrarouge indique que l'échantillon présente un squelette d'une alkylamine avec un caractère basique marqué

Une bande intense située autour de 1388.75 cm^{-1} correspond aux vibrations de la liaison $C-N$ de l'amine

Un certain nombre de bandes situées entre 1620.21 cm^{-1} et 1427.32 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations d'élongation $C=C$; $C=N$ du cycle pyridinique.

- La bande d'absorption forte de pic très large à 3649.32 cm^{-1} représente le groupement fonctionnel Alcool (O-H).

Pour une comparaison avec d'autres matières premières ; le PA du sirop HISTAGAN conforme aux normes monographie interne de SAIDAL, la méthode interne a indiqué que son produit a eu un spectre IR, avec des bandes caractéristiques, conforme au standard. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans le présent travail, où la même démarche a été suivie concernant le dexchlorophéniramine maléate, l'objet de notre analyse.

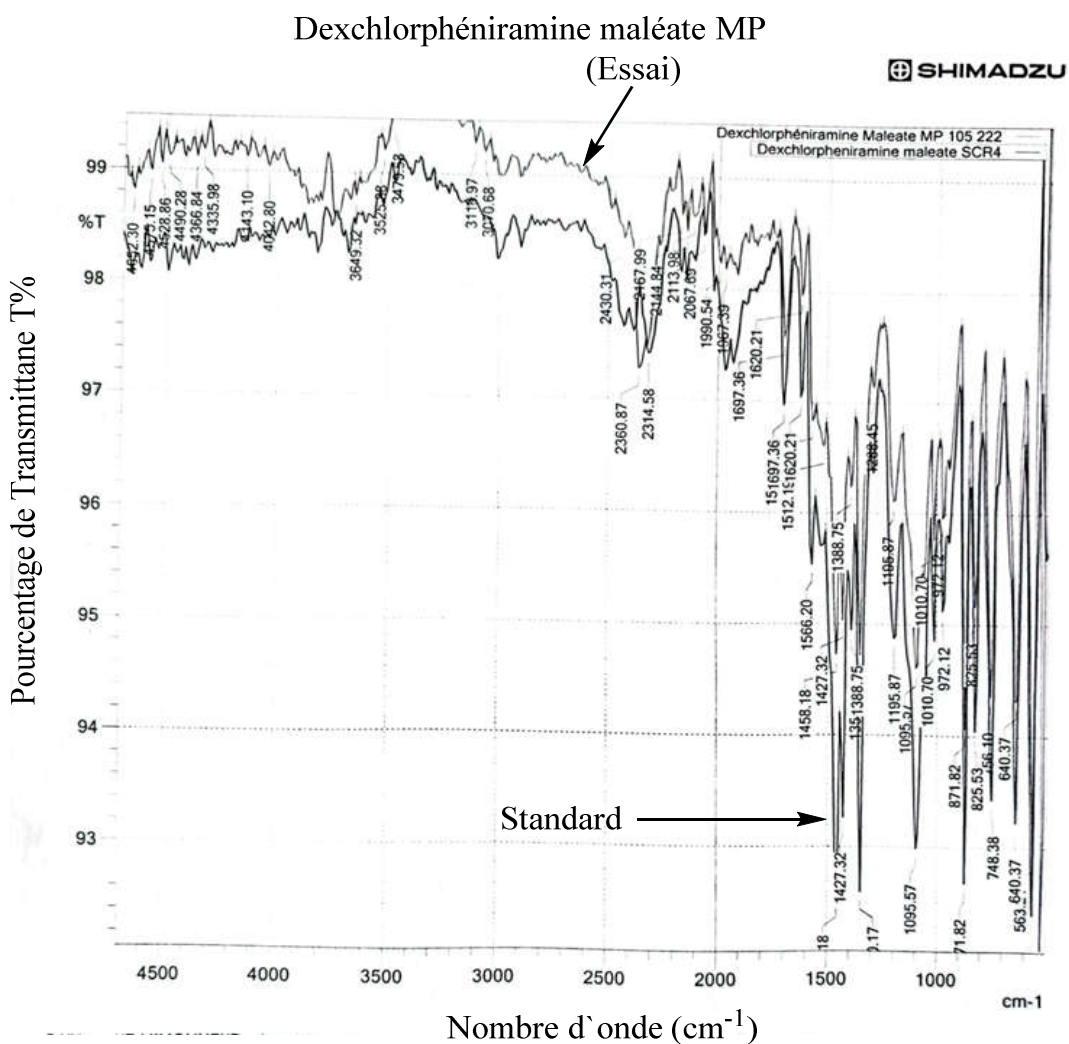


Figure 1

Figure 42. Spectres IR du maléate de dexchlorphéniramine SCR (Standard) et de sa matière première MP (Essai).

V.B. Investigations théoriques sur les propriétés structurales, physico-chimiques et la spectroscopie infrarouge (IR) du maléate de dexchlorphéniramine principe actif (PA) :

V.B.1. Le maléate de dexchlorphéniramine (PA) :

Les méthodes séparatives occupent une place privilégiée dans l'analyse des médicaments. Ainsi dans l'analyse qualitative, la chromatographie sur couche mince est systématiquement utilisée dans le contrôle de la matière première.

Dans le domaine de l'analyse des produits pharmaceutiques (matières premières et produits finis) la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est un outil indispensable. Seulement, dans les années quatre-vingts, la CPG a perdu de son importance dans ce domaine avec l'introduction de la chromatographie en phase liquide (HPLC). Plus de quatre-vingt-dix pour cent de l'analyse des principes actifs dans le produit fini sont menés par HPLC.

La CPG reste néanmoins un outil utilisé dans l'analyse des rares principes actifs volatils, la pharmacopée en expose quelques-uns, citons : acide valproïque, dexchlorphéniramine et certains barbituriques. Couplée à la spectrométrie de masse, la CPG est un outil analytique puissant par sa sélectivité et sensibilité.

Le maléate de dexchlorphéniramine a été sélectionné comme molécule modèle. Il est important de signaler que ce choix a été fait en raison de l'importance analytique que pose cette substance médicamenteuse.

Le maléate de chlorphéniramine fait partie du groupe des antihistaminiques. La dexchlorphéniramine maléate est l'isomère dextrogyre (la forme d) du maléate de chlorphéniramine. La chlorphéniramine maléate est un mélange racémique dont seule la forme *d*: ((Z)-Butènedioate de (3S)-3-(4-chlorophényl)- 3-(pyridin-2-yl)-N,N-diméthylpropan-1-amine) est active. C'est pourquoi la dose de chlorphéniramine maléate utilisée sera doublée par rapport à celle de la dexchlorphéniramine maléate pour la même activité.

Cette partie de notre travail est consacré à l'étude structurale de deux composés organiques hétérocycliques de formules chimiques $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$:

C1:((Z)-Butènedioate de (3S)-3-(4-chlorophényl)- 3-(pyridin-2-yl)-N,N-diméthylpropan-1-amine)**et C2:**((Z)-Butènedioate de (3R)-3-(4-chlorophényl)- 3-(pyridin-2-yl)-N,N-diméth

ylprop
an-1-
amine)
respec
tiveme
nt.

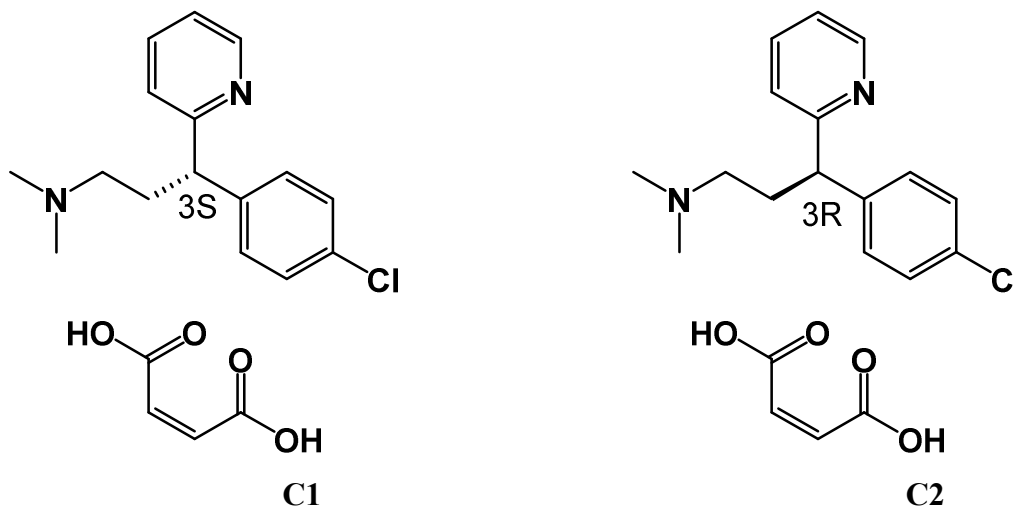


Figure 43. Structures des deux isomères optimisés de chlorphéniramine maléate.

V.B.2. Etude thermodynamique :(contrôle thermodynamique) :

Nous avons étudié de point de vue thermodynamique la possibilité et la régiosélectivité de la formation des composés hétérocycliques **(a) et (b)**.

Nous avons calculé les valeurs thermodynamiques tels que les variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r , et les variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔG_r dans les conditions standard de température et de pression (Tableau 16). Nos résultats montrent que la formation des produits **a et b** sont possibles thermodynamiquement. De plus, nous avons obtenu des valeurs négatives des variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r correspondant à la formation de ces composés, et montrant que ces réactions sont exothermiques. Ces résultats confirment bien les résultats trouvés par d'autres études qui ont été réalisées sur les réactions. Comme illustré dans le tableau I, nous avons trouvé des valeurs négatives ΔG_r correspondant à la formation des composés **a et b**. Ce qui confirme bien que ces réactions sont possibles et favorisées thermodynamiquement. Nous

avons également remarqué que les valeurs de la variation d'enthalpie réactionnelle ΔH_r de réaction étudiée est négative, confirmant que celle-ci sont exothermique.

Tableau 15. Valeurs des variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔG_r et des variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r .

Reaction	ΔG_r	ΔH_r
Unite(u.a.)	-1646.230709	-1646.152530

V.B.3. Etude des orbitales frontières de la dexchlorphéniramine (a) et de la maléate (b) :

En appliquant la même la méthode de calcul, la même fonctionnelle B3LYP avec base 6-31G(d), les énergies de la LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) et de la HOMO (highest occupied molecular orbital) du substrat et du réactif ont été déterminées (Tableau 17).

La théorie des orbitales frontières permet d'étudier et de conclure quant à la réactivité des molécules étudiées. En effet, lors de l'interaction entre deux molécules, les orbitales frontières à considérer sont la HOMO de l'une et la LUMO de l'autre choisies de telle sorte que l'écart énergétique (ΔE) qui les sépare soit le plus faible possible [102]. D'après le diagramme orbitalaire (**Figure 46**), l'interaction principale se fait entre la HOMO de la dexchlorphéniramine (a) et la LUMO de la maléate (b).

Afin d'évaluer le caractère électrophile de ces molécules, nous avons déterminé l'électrophile globale ω de la dexchlorphéniramine (a), et du réactif maléate (b)). Pour cela, nous avons calculé le potentiel chimique μ et la dureté chimique η [103-104]. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous. Les valeurs de l'électrophile attestent que la dexchlorphéniramine joue le rôle de nucléophile et le composé maléate représente l'électrophile de la réaction.

Tableau 16.Energies (eV) de la LUMO et de la HOMO de la dexchlorphéniramine (a) et de la maléate (b)

Molecule	E_{HOMO}	E_{LUMO}	$\mu = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2}$	$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	$\omega = \mu^2 / (2\eta)$
a	-0.30616	-0.37950	-0.03667	-0.30616	-0.15308
b	-0.19368	-0.20505	-0.00568	-0.01137	-0.00142

Nous avons utilisé les mêmes paramètres de calcul que précédemment. S'agissant d'une réaction de réarrangement intermoléculaire, seulement les grandeurs ΔG_r et ΔH_r ont été déterminés.

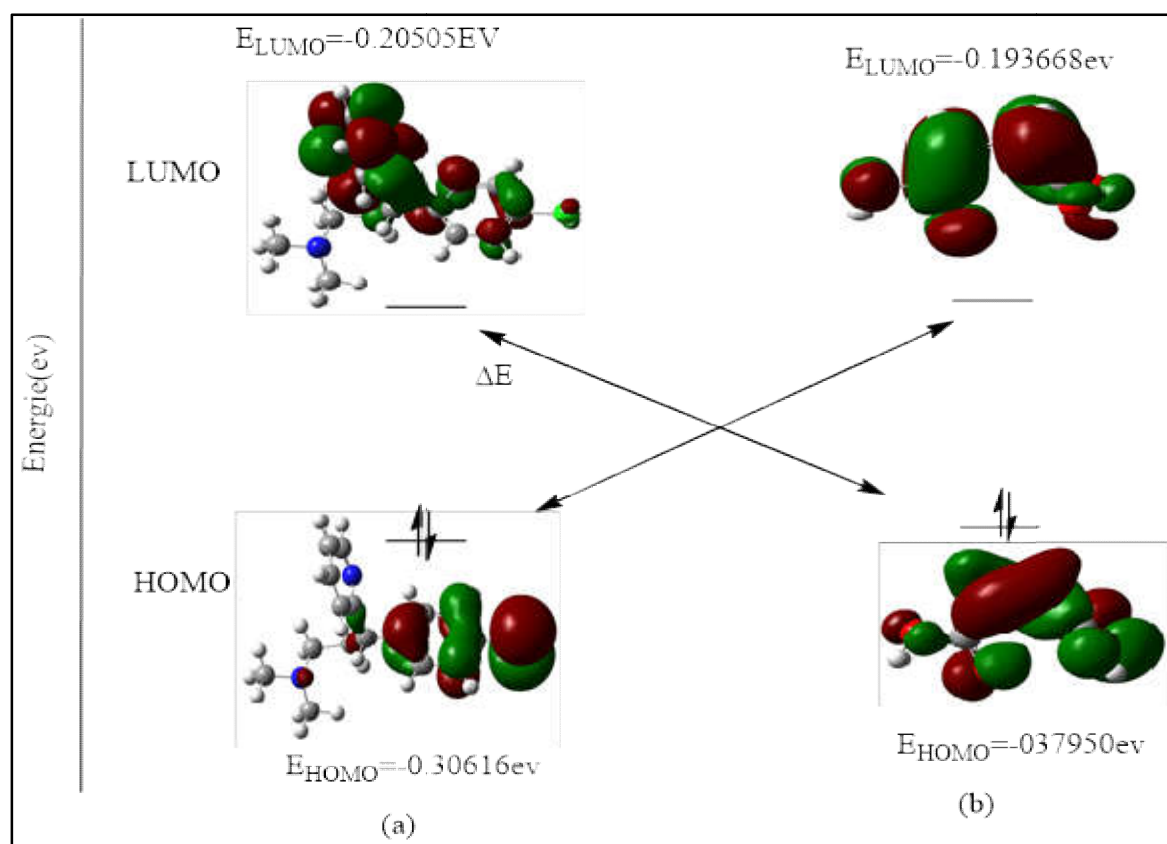


Figure 44. Diagramme orbitalaire entre la dexchlorphéniramine(a) et la maléate (b).

V.B.4. Conformation moléculaire calculée à partir de la DFT :

La géométrie la plus stable pour le principe actif maléate de dexchlorphéniramine [(RS)-(2-chlorophenyl)-(4-fluorophenyl)(pyrimidin-5-yl) méthanol], $C_{17}H_{12}ClFN_2O$, correspond aux énergies minimales de formation : -1646.581216 et -1646.574422 u.a. obtenues à partir des

calculs de la DFT avec les fonctionnelles B3LYP /631G(d). Les meilleurs résultats de l'étude conformationnelle ont été obtenus par la méthode DFT .

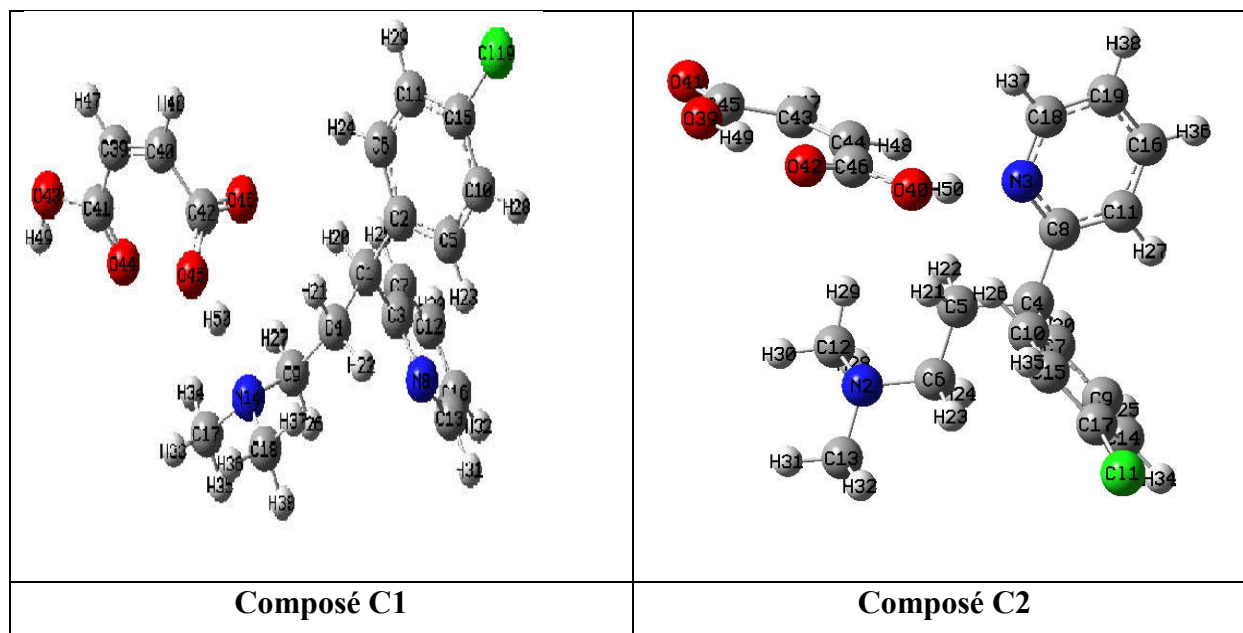


Figure 45. Numérotation des atomes des composés C1 et C2.

V.B.5. Propriétés électroniques :

Les propriétés intéressantes de cette molécule proviennent essentiellement de la présence des liaisons doubles conjuguées ainsi que de la délocalisation des électrons π le long de la chaîne.

Aussi, un effort considérable a été consacré à la compréhension des propriétés fondamentales de cette molécule. Théoriquement, il est difficile d'étudier les propriétés électroniques de ce système où le désordre structural joue un rôle majeur dans la détermination de leurs propriétés physiques.

V.B.6. Orbitales moléculaires frontières (FMO) :

Les orbitales moléculaires frontières jouent un rôle principal dans la détermination de la réactivité chimique, la stabilité moléculaire, ainsi que les propriétés électriques.

Les orbitales moléculaires les plus importantes sont l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO, Highest Occupied Molecular Orbital) qui peut intervenir dans une réaction en tant que donneur d'électrons, et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO, Lowest Unoccupied Molecular Orbital), qui, puisqu'elle est vide, peut recevoir des électrons.

Conventionnellement, La HOMO représente la capacité de donner un électron tandis que la LUMO représente la capacité d'accepter un électron. L'écart entre ces deux orbitales donne le gap énergétique. Il faut noter que cette quantité d'énergie est décrite comme une excitation électronique des orbitales HOMO et LUMO et elle correspond à l'énergie d'absorption électronique. A partir de la structure optimisée des molécules en question, nous avons effectué une analyse des orbitales moléculaires. Les orbitales moléculaires frontières et l'écart énergétique, pour tous les deux conformers, sont calculés par les niveaux DFT/B3LYP/6-31G (d). Le tableau 18 montre que les énergies totales des deux conformers obtenues diminuent avec l'augmentation de la polarité du solvant. Les valeurs énergétiques calculées pour les formes C1 et C2, en phase gazeuse, sont $E_{\text{HOMO}} = -0.30514$ [-0.30520] eV, $E_{\text{LUMO}} = -0.20530$ [-0.22500] eV, $\Delta E = -0.09984$ [-0.0802] eV, Ces résultats montrent que les conformers n'ont besoin que d'un minimum d'énergie pour passer de HOMO à LUMO. Dans les deux phases, l'écart énergétique (ΔE) entre l'HOMO et le LUMO est faible pour C1 et C2. De plus, il augmente et diminue avec l'augmentation de la polarité du solvant pour les composés respectivement. Ainsi, C1 et C2 sont en outre réactifs en solution. Les HOMO et LUMO de les conformers ont des énergies négatives, indiquant la stabilité des composés synthétisés dans les phases gazeuse et les phases aqueuse. D'autre part, l'énergie totale indique que la forme C1 est plus stable que la forme C2, dans les deux phases. Ces petits écarts énergétiques obtenus pour les deux conformers font des composés étudiés des candidats potentiels. La faible valeur du gap énergétique (ΔE) obtenue permettra un écoulement facile des électrons. Par conséquent, ce gap facilite ainsi le transfert de charge intra-intermoléculaire qui se produit dans la molécule à travers le trajet π -conjugué. Cette absorption électronique correspond à la transition de l'état fondamental au premier état excité et

c'est une excitation électronique de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée vers l'orbitale moléculaire HOMO la plus basse inoccupée LUMO.

Tableau 17.Energies des HOMO-LUMO de composés étudiés en (eV).

	Gaz	H₂O
E_{total} (a.u.)		
C1	-1646.581216	-1646.614350
C2	-1646.574422	-1646.603946
E_{HOMO}(eV)		
C1	-0.30514	-0.30506
C2	-0.30520	-0.30515
E_{LUMO} (eV)		
C1	-0.20530	-0.20296
C2	-0.22500	-0.22727
ΔE (eV)		
C1	-0.09984	-0.1021
C2	-0.0802	-0.07788

La phase positive est représentée en rouge tandis que la phase négative est représentée en verte.
Ces orbitales moléculaires des deux conformers sont illustrées dans la Figure 48.

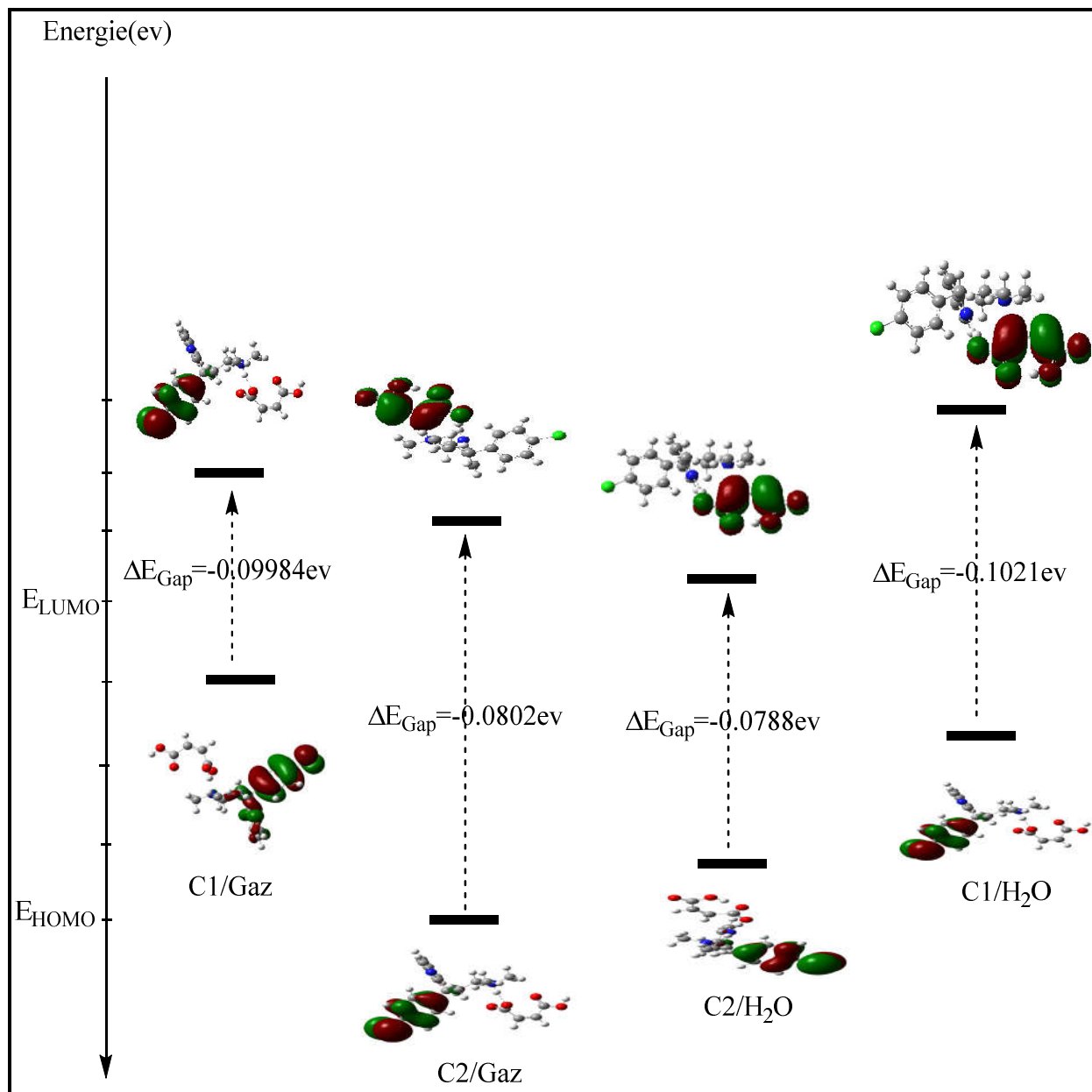


Figure 46.Représentation des orbitales moléculaires frontières des composé C1;C2;C1/H₂OetC2/H₂O

V.B.7. Indices de réactivité globaux :

Les énergies HOMO et LUMO sont utilisées pour déterminer descripteurs globaux de réactivité chimique (GCRD), tels que le potentiel d'ionisation (IP : L'énergie d'ionisation d'un atome ou d'un ion est l'énergie minimale à fournir pour 'soustraire' complètement un électron à cet atome (ou ion). C'est à dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre à un cation, pris à l'état gazeux.), l'affinité électronique (EA : C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion), l'indice d'électrophile (ω), le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ) et la dureté (η). Dans les approches de la théorie de l'orbitale moléculaire simple, l'énergie de HOMO (E_{HOMO}) est lié à (IP) et l'énergie de LUMO

(E_{LUMO}) est lié à (EA) par le théorème de Koopmann avec ($IP = -E_{HOMO}$ et $EA = -E_{LUMO}$) [105] :

$$\chi = \frac{IP+EA}{2} = -\frac{[E_{LUMO}+E_{HOMO}]}{2} \quad (\text{V.1})$$

L'électronégativité (χ) C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron.

C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion.

L'électronégativité, exprimée en (eV), est définie comme l'écart entre l'énergie d'ionisation

(IP) et l'affinité électronique (EA)

$$\mu = -\frac{IP+EA}{2} = -\chi \quad (\text{V.2})$$

Le potentiel chimique (μ) sert à déterminer le sens du transfert d'électrons lors d'une condensation entre deux molécules.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{V.3})$$

L'indice global d'électrophile (ω), il s'agit d'une grandeur positive. Plus la valeur de ω est élevée, plus le système est électrophile.

$$\eta = \frac{IP-EA}{2} \quad (IV.4)$$

La dureté (η) donne une idée sur la durée relative d'une molécule à conserver les électrons dans son environnement.

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (IV.5)$$

La mollesse globale (S) d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule.

Comme mentionné dans plusieurs travaux de recherche, la stabilité des molécules organiques peut être décrite en utilisant des paramètres de la dureté globale (η) et la mollesse chimique (S). Les indices de réactivité globaux sont regroupés dans le tableau 19. Les calculs théoriques effectués avec la méthode B3LYP/6-31G (d) montrent que la structure moléculaire des composés C1 et C2 est caractérisée par une électronégativité de 0.25522 [0.2651] eV, un potentiel électronique de -0.25522 [-0.2651] eV, une dureté globale de 0.09984 [0.0802] eV, une mollesse globale de 5.00801 [0.62344] eV et une électrophilie de 0.03262 [0.04381] eV dans la phase gazeuse. Les structures moléculaires de C1 et C2, elles sont caractérisées par une électronégativité de 0.25401 [0.26621] eV, un potentiel électronique de -0.25401 [-0.26621] eV, une dureté globale de 0.1021 [0.07788] eV, une mollesse globale de 0.2646 [0.3059] eV et une électrophilie de 4.89715 [6.42013] eV dans la phase aqueuse.

Tableau 18. Électronégativité (χ), potentiel chimique (μ), la dureté (η) et l'indice d'électrophilie (ω), et mollesse globale (S) de composés étudiés calculés avec B3LYP /6-31G (d)

Descripteurs	Gaz	H ₂ O
électronégativité χ (eV)		
C1	0.25522	0.25401
C2	0.2651	0.26621
Potential chimique μ (eV)		

C1	-0.25522	-0.25401
C2	-0.2651	-0.26621
dureté η (eV)		
C1	0.09984	0.1021
C2	0.0802	0.07788
indice global d'électrophile ω (eV)		
C1	0.03262	0.31597
C2	0.04381	0.45498
mollesse globale S (eV ⁻¹)		
C1	5.00801	4.89715
C2	0.62344	6.42013

V.B.8. Étude des effets donneur-accepteur (analyse NBO) :

Une analyse NBO a été réalisée afin de décrire la structure électronique et d'élucider le processus de délocalisation électronique des molécules étudiées. Ceci donne une indication sur la force du transfert de charge intramoléculaire et intermoléculaire (ICT) dans les deux formes. Dans la présente étude, les énergies de stabilisation ont été calculées à l'aide de la théorie de perturbation du second ordre en utilisant le Chemcraft implémenté dans le programme Gaussian 09 par la méthode DFT avec la base 6-31G (d). Les résultats ainsi obtenus sont listés dans le tableau 20 dans ce Tableau, nous avons choisi les interactions ICT les plus importantes qui ont des énergies de stabilisation supérieures à 20 kcal/mol. La valeur élevée de $E^{(2)}$ indique l'interaction la plus intense entre les groupes donneurs et accepteurs [106]. L'analyse NBO a été réalisée sur la molécule au niveau B3LYP/6-31G (d) pour élucider l'intra-intermoléculaire, la réhybridation et la délocalisation de la densité électronique au sein de la molécule. Les interactions entraînent une perte d'occupation du NBO localisé de la structure de Lewis idéalisée vers une orbitale non-Lewis vide. Pour chaque donneur (i) et accepteur (j), l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$, associée à la délocalisation i(donneur)→j(accepteur), est donnée par :

$$E^{(2)} = -q_i \frac{(F_{ij})^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (\text{V.6})$$

Où q_i est l'occupation orbitale du donneur, ϵ_i , ϵ_j sont des éléments diagonaux (énergies orbitales) et F_{ij} est l'élément de matrice NBO Fock hors diagonale. Certaines énergies d'orbitales de donneur d'électrons, d'orbitales d'accepteur et de stabilisation d'interaction $E^{(2)}$ sont tabulées. L'analyse NBO décrit également la liaison en termes d'orbitale hybride naturelle avec des orbitales d'énergie supérieure et inférieure. Le tableau 20 présente les interactions de perturbation les plus pertinentes au sein des orbitales naturelles du maléate de dexchlorphéniramine. Comme on peut le voir dans ce tableau, La délocalisation de la charge dans le conformer S peut être expliquée par, d'une part, les interactions donneuses accepteur entre les orbitales π (C-C) et les orbitales anti-liantes π^* (C-C) avec des valeurs d'énergie qui varient entre 28.85 Kcal/mol dans la phase gazeuse. D'autre part, les interactions entre les doublets libre des atomes d'oxygène et d'azote et les orbitales antiliantes (O-C) et (C-H). Ces interactions contribuent de façon significative à la stabilisation du système avec des valeurs d'énergie très importantes. Parmi ces interactions, l'interaction intramoléculaire n (O43) $\rightarrow \pi^*$ (C41-O44) entre le doublet libre de l'oxygène n (O43) et l'orbitale vacante anti-liante π^* (C41-O44) est la plus forte avec une énergie de stabilisation de l'ordre de 42.39 Kcal/mol. De même, L'interaction hyper conjugative intermoléculaires entre l'orbitale n (N14) et les orbitales anti-liantes π^* (O45-H50) participe à la stabilisation du système avec des énergies considérables qui sont égales à 39.4 Kcal / mol, respectivement.

Tableau 19. Analyse de la théorie de perturbation du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO de composés étudiés optimisée au niveau de calcul DFT/B3LYP/6-31G (d).

Conformer S		
Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	$E^{(2)}$ kcal/mol
π C7 - C12	π^* C3 - N 8	28.85
π^* C3 - N 8	π^* C7 - C12	276.59
π^* C 11 - C 15	π^* C 2 - C6	147.88
π^* C 11 - C 15	π^* C5 - C10	180.65

LP N 14	$\pi^*O 45 - H 50$	39.4
LP O 43	$\pi^*C 41 - O 44$	42.39
LP O 44	$\pi^* C41 - O 43$	33.36
LP O 45	$\pi^*C 42 - O 46$	56.3
LP O46	$\pi^*C 42 - O 45$	26.04
$\pi^*C 41 - O44$	$\pi^* C 39 - C 40$	34.3
Conformer R		
$\pi N 3 - C 8$	$\pi^*C 18 - C 19$	25.9
$\pi C 11 - C 16$	$\pi^* N 3 - C 8$	31.3
$\pi^* N 3 - C 8$	$\pi^*C 11 - C 16$	136.37
$\pi^* N 3 - C 8$	$\pi^* C 18 - C 19$	118.67
$\pi^* C 14 - C 17$	$\pi^*C 7 - C 9$	195.61
$\pi^* C14 - C17$	$\pi^* C 10 - C 15$	174.79
LP N 3	$\pi^* O 40 - H 50$	32.52
LP O 39	$\pi^*O 41 - C45$	53.09
LP O 40	$\pi^* O 42 - C46$	53.65
LP O 41	$\pi^* O 39 - C 45$	28.41
LP O 42	$\pi^* O 39 - H 49$	27.27
LP O 42	$\pi^* O40 - C 46$	26.32
$\pi^*O 42 - C 46$	$\pi^*C 43 - C 44$	41.39

$E^{(2)}$: Energie de stabilisation ; $E(j)-E(i)$: Différence d'énergie entre donneur (i) et accepteur

(j) des orbitales NBO ; $F(i,j)$: Elément de la matrice de Fock entre les orbitales NBO (i) et (j).

En outre, les interactions les plus remarquables se produisent principalement entre les orbitales anti-liantes $\pi^*(C3-N8)$ et $\pi^*(C11-C15)$ comme donneur et les orbitales anti-liantes $\pi^*(C7-C12)$, $\pi^*(C2-C6)$, et $\pi^*(C5-C10)$ comme accepteur avec de fortes énergies de stabilisation de l'ordre de 276.59, 147.88 et 180.65 Kcal/mol, respectivement. La délocalisation de la charge dans la

molécule C2 expliquée par les interactions donneuses accepteur entre les orbitales π (C-C) et les orbitales anti-liantes π^* (C-C) avec des valeurs d'énergie qui varient entre et 25.9 Kcal/mol dans la phase gazeuse. D'autre part, les interactions entre les doublets libre d'atome d'oxygène et les orbitales anti-liantes (O-C). Ces interactions contribuent de façon significative à la stabilisation du système avec des valeurs d'énergie très importantes. Parmi ces interactions, l'interaction intramoléculaire $n(O39) \rightarrow \pi^*(O42-C45)$ entre le doublet libre de l'oxygène $n(O39)$ et l'orbitale vacante antiliante $\pi^*(O42-C45)$ et $(LP2)(O40) \rightarrow \pi^*(O42-C46)$ entre le doublet libre de l'oxygène $n_2(O42)$ et l'orbitale vacante anti-liante $\pi^*(O40-C46)$ est la plus forte avec une énergie de stabilisation de l'ordre de 53.09, 53.65 et 26.32 Kcal/mol, deux interactions intermoléculaires entre l'orbitale $n(N3)$ et les orbitales anti-liantes $\pi^*(O40-H50)$ et $(LP2)(O42) \rightarrow \pi^*(O39-C49)$ participe à la stabilisation du système avec des énergies considérables qui sont égales à 32.52 et 27.27 Kcal / mol, Ces interactions confirment la conjugaison du système étudié et entraînent un transfert de charge intra-intermoléculaire (ICT) provoquant sa stabilisation.

V.B.9. Analyse de potentiel électrostatique :

Une façon courante pour visualiser la distribution de charge dans une molécule est de cartographier le potentiel électrostatique sous la forme d'un tracé de contour à deux dimensions ou de la distribution du potentiel électrostatique de surface (ESP) ou du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) à trois dimensions. Le MEP est très important et plus largement utilisés. Son importance réside dans le fait qu'il présente simultanément la taille moléculaire, la forme ainsi que les régions de potentiel électrostatique positif, négatif et neutre en termes de graduation de couleur. Cette propriété physique est très utile dans l'étude de la structure moléculaire. En général, les différentes valeurs du potentiel électrostatique sont représentées par des couleurs différentes dans un intervalle donné. Le rouge représente les régions les plus négatives (potentiel électrostatique négatif correspond à une attraction du proton par la densité des électrons dans la molécule), le vert et le jaune montrent les régions les moins électrostatiques et le bleu indique les régions les plus positives (potentiel électrostatique positif correspond à la répulsion du proton par les noyaux atomiques dans les régions où la densité électronique est faible) du potentiel électrostatique et le vert représente la région du potentiel zéro. Les valeurs du potentiel

électrostatique de la structure moléculaire de C1 et C2 ont été représentées par des couleurs situées entre deux limites extrêmes. La limite inférieure est -5.588×10^{-2} [-5.588×10^{-2}] eV et la limite supérieure est 6.689×10^{-2} [6.89×10^{-2}] eV. Le graphique représentant le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de cette structure est illustré dans la figure 49. On remarque que les régions moléculaires polarisées négativement sont schématisées en rouge et en jaune. Ces deux couleurs ont été localisées dans l'espace entourant les atomes d'oxygène. Ces régions sont caractérisées par les plus faibles valeurs de potentiel électrostatique où la densité électronique est majoritaire. Elles sont donc des sites électrophiles. Les régions moléculaires polarisées positivement sont schématisées en bleu. Ces régions sont localisées sur les atomes N aux cycles aromatiques. Elles sont caractérisées par les valeurs les plus élevées de potentiel électrostatique où la densité électronique est minoritaire. Elles sont donc des sites nucléophiles. Les zones proches de la neutralité sont apparues en vert au sein de la structure moléculaire étudiée.

En outre, le potentiel électrostatique est un concept très utile dans la compréhension des sites pour l'attaque électrophile et nucléophile ainsi que les interactions de liaison hydrogène.

Les graphiques (3D) MEP du C1 et C2 obtenus avec la géométrie optimisée par le niveau de calcul DFT sont illustrés sur la figure 49.

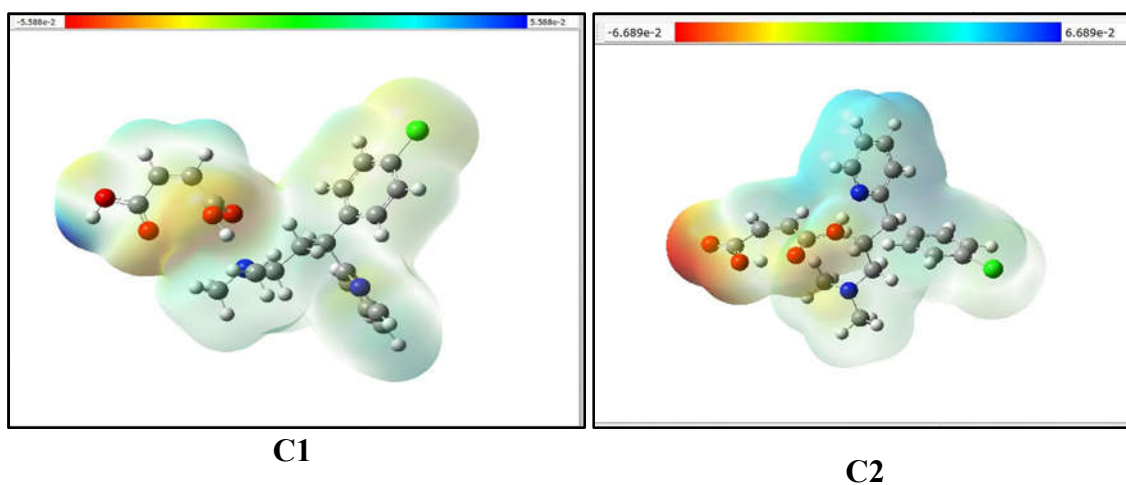


Figure 47. Représentation graphique de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de C1 et C2.

V.B.10. Etude de la distribution de charge :

Les charges atomiques contribuent à la caractérisation de comportement physicochimique des composés moléculaires organiques. Elles sont à l'origine de la création et même de la description de certaines propriétés des systèmes moléculaires (moment dipolaire, polarisabilité moléculaire, structure électronique...). Elles peuvent être utilisées dans la prédiction des sites réactionnels nucléophiles ou électrophiles favorisant les interactions intermoléculaires telles que les liaisons d'hydrogène dans les cycles hétérocycles. La distribution des charges sur les atomes suggèrent la formation des paires donneur et accepteur impliquant le transfert de charge dans la molécule. Le tableau 21 regroupe les résultats de la distribution des charges sur les différents sites des molécules étudiées, calculés suivant l'analyse de population de Mulliken (MPA) et l'analyse de l'orbitale naturelle de liaison (NBO) en utilisant la méthode DFT/ B3LYP/6-31G (d). Pour les formes S et R calculées par les deux analyses populationnelles (MPA et NBO) ont montré une même tendance. La seconde observation qu'on a remarquée est que, les valeurs absolues des charges atomiques déterminées par la NBO et celles obtenues par la MPA en phase gazeuse. En plus, tous les atomes d'hydrogène associés à structures moléculaires S [R] sont chargés positivement. Pour les deux analyses populationnelles, Les valeurs les plus élevées des charges atomiques positives pour les conformers S[R] est celle de l'atome N14 de cycle pyrimidique et N3 de l'amine tertiaire pour les conformers S[R] avec l'analyse NBO et la NBO a été plus prévisible que la MPA en ce qui concerne la tendance de la réactivité chimique. En fait, la NBO montre que l'atome O45[O40] du groupement carbonyle et les atomes d'azote N14[N3] sont plus favorables d'être accepteurs dans les interactions intermoléculaires. D'autre part, les charges positives les plus élevées sont portées par les hydrogènes des conformers S[R] on trouve H50 pour S et R car Cette charge atomique a été influencée principalement par l'électronégativité de l'atome d'oxygène O45[O40]. Ceci indique clairement la présence d'une liaison hydrogène moléculaire intramoléculaire (N ... O-H). Une même prédiction a été montrée par les deux analyses de population MPA et NBO. Ces atomes d'hydrogène ont formé donc une région nucléophile qui possède plus d'aptitude d'interagir par des interactions intermoléculaires.

Tableau 20. Charges de Mulliken et de NBO des conformers R et S optimisée aux niveaux de calcul B3LYP/6-31G (d).

Atomes	R		Atomes	S	
	Mulliken	NBO		Mulliken	NBO
Cl 1	0.487451	16.9954	C1	0.68225	6.2579
N2	0.306751	7.55179	C2	0.731506	6.01374
N3	0.078483	7.54758	C3	-0.734337	5.76229
C4	-0.00114	6.25672	C4	-0.368655	6.38122
C5	-0.4381	6.3803	C5	-0.560165	6.18835
C6	-1.15239	6.15977	C6	-0.019417	6.18321
C7	0.55407	6.03211	C7	0.105258	6.23109
C8	-0.24838	5.72678	N8	0.159692	7.49415
C9	-0.21585	6.18642	C 9	-0.940703	6.16755
C10	-0.47072	6.18888	C10	-0.619419	6.21727
C11	0.179255	6.22471	C11	-0.700872	6.22006
C12	-0.30891	6.35625	C 12	-0.482978	6.15497
C13	-0.28463	6.35126	C13	-0.055293	5.93589
C 14	-0.56424	6.21688	N14	-0.276228	7.58304
C 15	-0.6848	6.20828	C15	0.533063	6.03968
C 16	-0.58887	6.13774	C16	-0.145871	6.24883
C 17	0.291534	6.03668	C17	-0.319486	6.35484
C 18	0.145705	5.92385	C18	-0.356814	6.35488
C 19	-0.3134	6.23862	C119	0.448826	17.00778
H 20	0.229841	0.79014	H20	0.256101	0.78251
H 21	0.273839	0.79258	H 21	0.226974	0.78702
H 22	0.178223	0.8025	H22	0.215462	0.78814
H 23	0.177596	0.79899	H23	0.168613	0.77397
H 24	0.103826	0.84435	H24	0.168062	0.78833
H 25	0.157173	0.79653	H25	0.161499	0.78604

H 26	0.162092	0.77407	H26	0.144079	0.81887
H 27	0.159667	0.78262	H27	0.240384	0.78773
H 28	0.116328	0.84037	H28	0.198114	0.78118
H 29	0.116459	0.81307	H29	0.201457	0.78025
H 30	0.156831	0.80227	H30	0.197694	0.79058
H 31	0.140708	0.80547	H31	0.186572	0.81425
H 32	0.127117	0.80677	H32	0.177516	0.78742
H 33	0.122304	0.8403	H33	0.15587	0.79971
H 34	0.209219	0.77773	H34	0.179663	0.78868
H 35	0.226752	0.77444	H35	0.141735	0.82458
H 36	0.203269	0.78414	H36	0.153609	0.80136
H 37	0.196502	0.80343	H37	0.153212	0.79848
H 38	0.194167	0.77818	H38	0.159323	0.82193
O 39	-0.26317	8.67376	C39	-0.023265	6.30393
O 40	-0.25095	8.69479	C40	0.200841	6.15865
O 41	-0.25914	8.56947	C41	-0.018924	5.23539
O 42	-0.2664	8.61165	C 42	-0.859622	5.22293
C 43	0.342119	6.18969	O43	-0.159339	8.68336
C 44	0.023908	6.29493	O44	-0.284942	8.5949
C 45	-0.08571	5.25726	O45	-0.159514	8.70187
C 46	-0.48582	5.21821	O46	-0.099032	8.61757
H 47	0.256642	0.77928	H47	0.220744	0.7803
H 48	0.101418	0.78937	H48	0.219915	0.78191
H 49	0.372012	0.50178	H49	0.28717	0.51713
H 50	0.491352	0.49183	H 50	0.723695	0.5043

V.B.11. Les paramètres physico-chimiques issus de la DFT :

Les paramètres physico-chimiques sont calculés au moyen de logiciel hyperchem.

V.B.11.1. Le coefficient de partage :

Le coefficient de partage mesure le caractère lipophile d'une molécule, sa formule est donnée par l'équation $\log P = \log(C_{\text{octanol}}/C_{\text{H}_2\text{O}})$ où C_{octanol} et $C_{\text{H}_2\text{O}}$ sont les concentrations du soluté dans l'octanol et dans l'eau. Les valeurs inscrites dans le tableau 22 sont toutes positives et supérieures à l'unité, traduisant le caractère lipophile.

V.B.11.2. Le moment dipolaire :

Les valeurs des moments dipolaires répertoriées dans le tableau 22 sont comprises entre 3,24 et 0,76 D. Ces valeurs qualifient toutes les molécules étudiées de polaires. Néanmoins un classement par ordre décroissant de polarité peut être effectué :

$$C2 > C1$$

Par conséquent, il est susceptible à une solubilité relativement importante dans l'eau, favorisée par les ponts hydrogènes.

V.B.11.3. La solubilité :

V.B.11.3.1. La solubilité dans les solvants organiques :

La plupart de dexchlorphéniramine maléate est miscibles avec l'eau. Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96%, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

V.B.11.3.2. La solubilité dans l'eau :

L'hydro solubilité de Dexchlorphéniramine maléate dépend du nombre de les liaisons d'hydrogène. Les C1 semblent avoir une bonne miscibilité dans l'eau. L'étude de la solubilité des C1 et C2 est cruciale pour leur utilisation potentielle dans le domaine médical.

Tableau 22. Energie d'hydratation, coefficient de partage (logP), Moments dipolaires en réfractivité de dexchlorphéniramine maléate à 25°C.

Composés	Masse	logP	Réfractivité	$\Delta E_{\text{hydratation}}$	Moment dipolaire $\mu(D)$
----------	-------	------	--------------	---------------------------------	---------------------------

C1	390.8 7	3,24	113.00	77339.03	3.623908
C2	390.8 7	0.76	113.14	-24592.77	11.456312
Log P à 25°C (octanol/eau)					

Le logarithme du coefficient de partage est égal au rapport entre la concentration du dexchlorphéniramine maléate dans l'octanol sur sa concentration dans l'eau. Les valeurs des $\log P$ regroupés dans le tableau 22 montrent clairement que C1 est soluble et hydrophile.

Le C1 possède une valeur de $\log P$ largement positive (3,85) et manifeste une hydrophobicité bien marquée, C1 est le plus hydrophile que C2 à un caractère hydrophobe à partir de la valeur de l'énergie d'hydratation (-24592.77).

Les valeurs des réfractivités calculées à température ambiante des C1 et C2 étudiés sont égales 41.21 \AA^3 .

V.B.12. Spectroscopie infrarouge :

Les propriétés vibratoires ont été étudiées pour déterminer les modes de vibration liés à la structure moléculaire. L'analyse vibratoire théorique a également été réalisée sur la base de la géométrie optimisée. Les spectres vibrationnels calculés par les méthodes chimiques quantiques DFT/B3LYP avec la base 6-31G(d).

Les résultats de l'analyse vibrationnelle théorique, des deux conformers S et R sont regroupés dans le tableau 23. En l'écart entre les Valeurs des fréquences de vibration théoriques de S et R est très petit presque le même spectre.

Les spectres FT-IR sont effectués pour caractériser la liaison chimique et les groupements fonctionnels présents dans les produits obtenus figure 43 et figure 44.

Tableau 23: Quelques exemples de modes de vibrations avec les fréquences correspondantes, Nombres d'onde (cm^{-1}), intensités IR calculés aux niveaux B3LYP avec la base 6-31G(d) du maléate de dexchlorphéniramine.

	Fréq	IR	Fréq	IR	
1	328.13	0.9166	330.96	0.8961	ph-Cl
2	772.97	11.4906	757.77	13.5888	CH-Pyridine
3	1312.88	13.4191	1294.62	13.7916	CN (N tertiaire)
4	1539.87	11.0912	1538.13	15.1044	CH (-CH ₃)
5	1657.11	12.1274	1653.61	36.7794	C=C (-Pyridine)
6	1703.93	59.0968	1727.56	69.9952	C=C
7	1800.8	429.8865	1811.21	263.4614	C=O
8	1855.15	209.6155	1858.33	204.8083	C=O
9	2910.37	45.3697	2486.84	3042.6763	OH (liaison d'hydrogène)
10	3235.89	7.8806	3228.12	17.5776	CH (-CH ₂)
11	3250.5	7.9955	3244.16	1.9923	CH (-ph aromatique)
12	3257.63	634.7928	3781.86	64.5307	OH

V.B.13. Analyse spectroscopique :

L'analyse des spectres infrarouges du maléate de dexchlorphéniramine révèle la présence des bandes d'absorptions caractéristiques suivantes

- Une bande située à 3228.12 cm^{-1} attribuée aux vibrations d'élongation symétrique et asymétrique de CH_2 aliphatique (alkyles méthylène). Et une forte bande nette à 1538.13 cm^{-1} est due à la déformation symétrique dans le plan des liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ des groupements méthyle $(-\text{CH}_3)$.
- Une autre absorption dans l'intervalle 1653.61 cm^{-1} attribuée aux la vibration d'élongation de la liaison $\text{C}=\text{C}$ de systèmes aromatiques (cycle pyrimidique).
- Une bande d'absorption de la fonction CI (Cl-ph : chlorophényle) a été mesurée à 330.96 cm^{-1}
- Deux bandes d'absorption de la liaison $\text{C}=\text{O}$ absorbe à 1973 et 1951 cm^{-1} ,
- Pour les deux conformers S et R, deux bandes de OH sont observées à 2486.84 cm^{-1} (la formation de la liaisons H du type $\text{O-H} \leftarrow \text{N}$) et 3781.86 cm^{-1} du groupement carboxylique.
-

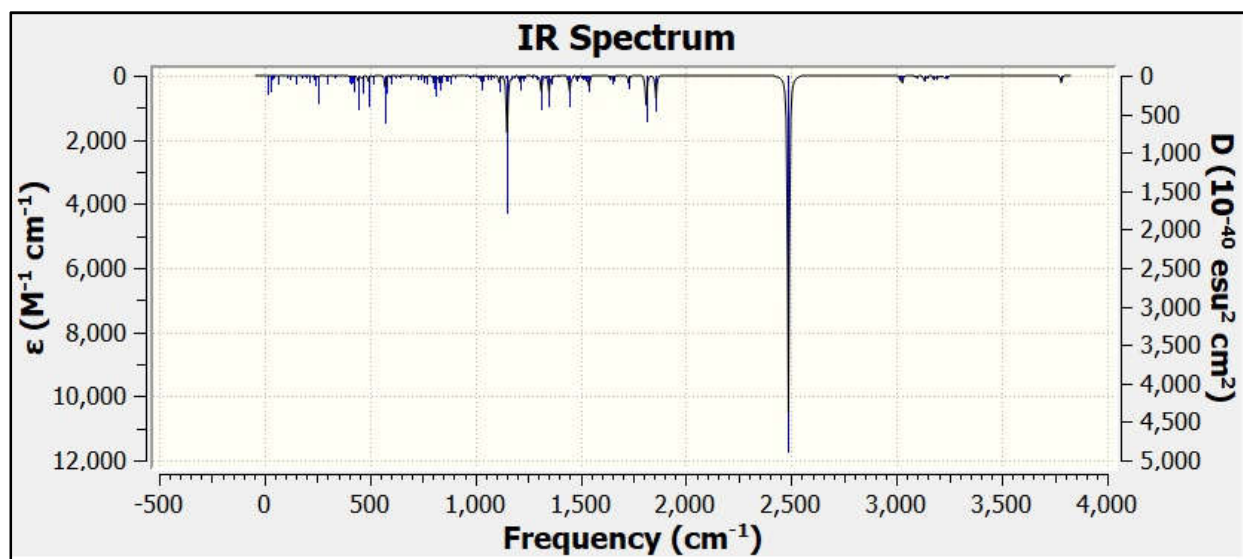


Figure 48. Spectres infrarouges de S.

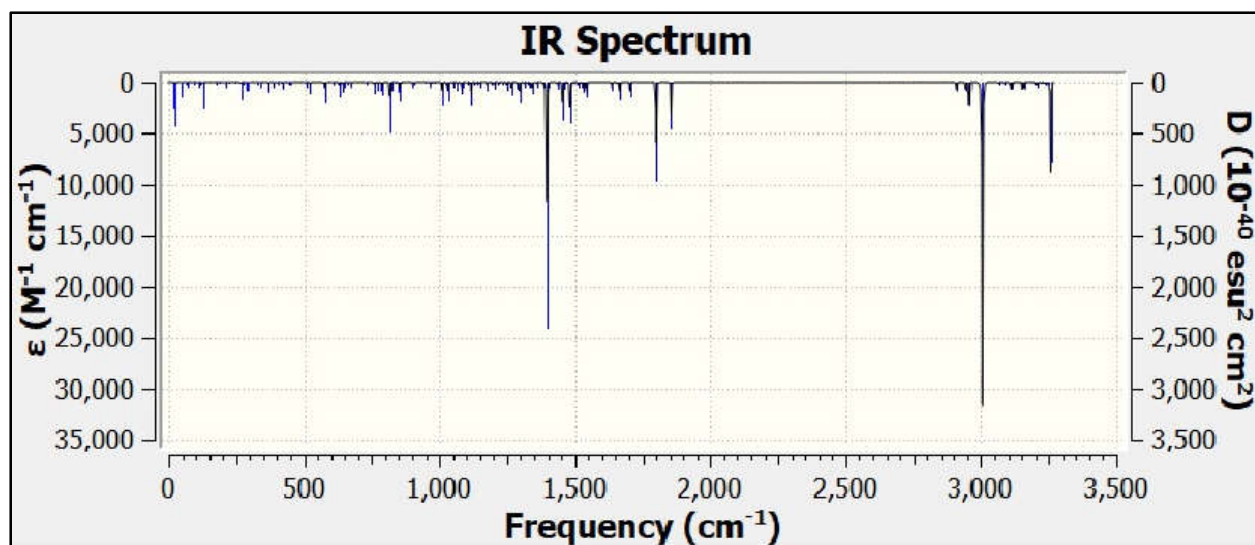


Figure 49. Spectres infrarouges de R.



Conclusion générale



Conclusion générale :

Ce travail, effectué au site de production de solutions buvables et détergentes « SAIDAL », site de Constantine 2, est porté sur la procédure de fabrication de l'HISTAGAN 0.01% et les paramètres suivis pour obtenir un produit pharmaceutique de santé valable à effet thérapeutique. Cette étude a pour objectif de suivre toutes les étapes de fabrication de l'HISTAGAN. Tous les résultats du contrôle physicochimique sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} et 10^{ème} édition,

Tous les résultats du contrôle effectué sur les matières premières, articles de conditionnement jusqu'au produit fini sont conformes. En plus, les tests de stabilité sur le produit fini donnent une validée de 36 mois pour l'HISTAGAN 0.01% ; défini comme étant prêt à la commercialisation et la consommation par les patients.

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, "comment fabriquer un médicament sirop et quel est le contrôle effectué pour l'assurance de sa qualité ?

Le stage pratique effectué au sein de l'unité de production pharmaceutique Industrielle du groupe SAIDAL (unité de fabrication des médicaments, Constantine), nous a permis de nous familiariser avec le monde du travail et de mettre nos connaissances dans le domaine chimique en pratique.

Le suivi de la fabrication a permis de mettre le point sur toutes les étapes de fabrication de HISTAGAN et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

La notion de contrôle qualité a pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Son objectif principal est d'étudier les normes qui garantissent les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas ces normes.

D'après les résultats des analyses de contrôle de qualité physico-chimiques effectuées sur les différents composants HISTAGAN entre principes actifs et excipients, le produit commercialisé par la firme nationale réponds effectivement aux normes et exigences internationales dans le domaine et ce au niveau de toutes les étapes de sa production depuis le stockage de la matière première, jusqu'au conditionnement du produit fini en passant par la formulation et le contrôle qualité de ce dernier. Fort de constater par la même toute la rigueur et le sérieux pratiqués dans l'industrie du médicament où la moindre petite erreur est fatale.

Nous nous sommes également familiarisées aux différentes analyses physico-chimiques effectuées sur l'eau purifiée (aspect, conductivité, substances oxydables et nitrate) utilisée dans la fabrication du sirop ainsi que sur la matière première de son PA dexchlorphéniramine maléate (identification par IR) et bien évidemment sur le produit fini HISTAGAN 0.01% (caractéristiques organoleptiques, pH, densité, identification et dosage des conservateurs par HPLC).

Nous avons effectué une étude théorique des propriétés géométriques, propriétés Vibrationnelles de dexchlorphéniramine maléate. Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP avec la base 6-31G (d). Les calculs d'optimisation de géométrie de ces molécules ont été effectués en utilisant le logiciel Gaussian 09.

L'énergies HOMO–LUMO, le gap énergétique, moment dipolaire, indices de réactivité globaux et les charges de Mulliken ont été calculés par la méthode de la DFT utilisant les fonctionnelles B3LYP avec la base 6- 31G(d).

Les valeurs négatives des variations ΔH_r et ΔG_r correspondant à la formation des composés a et b, ce qui confirme bien que ces réactions sont possibles et favorisé est hermodynamiquement

Les valeurs de l'électrophile attestent que la dexchlorphéniramine joue le rôle de nucléophile et le composé maléate représente l'électrophile de la réaction

Comme mentionné dans plusieurs travaux de recherche, la stabilité des molécules organiques peut être décrite en utilisant des paramètres de la dureté globale (η) et la mollesse chimique (S).

Nous pouvons dire que la DFT reste la méthode la plus appropriée pour ce type de paramètres. Par conséquent, ces résultats montrent que ces composés présentent une délocalisation électronique importante et ils peuvent avoir des applications diverses en relation avec le transfert d'électrons.

Nous avons calculé certaines propriétés physicochimiques telles que $\log P$, réfractivité, énergie d'Hydratation avec nos logiciels disponibles et d'autres propriétés : le point de fusion, viscosité et conductivité (...) nécessitent des logiciels commerciaux.



Références bibliographiques





- [1]. pharmacopée Européen 2014.
- [2].Anonyme 1 universigate.blogspot.com/2020/10/lindustrie-pharmaceutique-en-algerie-de.html (consulté le 15/06/2021).
- [3].N.Boukli-Hacene, « Le positionnement stratégique du médicament générique Etude de cas : Analyse du positionnement du générique auprès du consommateur algérien », université Abou.
- [4].Juran JM. Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense 1983 ; 517 p.
- [5].Barbereau S. La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion. Med Trop 2006 ; 66 : 529-32.
- [6]. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-4.
- [7]. LE CHAT : Un médecin grec à Rome, 1ère Edition, France : Les Belles Lettres, 2012, 416 p, collection « Histoire », n°117, ISBN : 978-2-251-38117-6.
- [8].Aïache. J M, Beyssac. E, Cardot. J M, Hoffart. V, Renoux. R «Initiation à la connaissance du médicament» 2008 Elsevier Masson p312.
- [9]. C.C.J. Roothaan. Rev. Mod. 1951 ;Phys ; 23 :69.
- [10].W. Heisenberg ,Z. (1927) ;Physik43, 172.
- [11]. Code de la santé publique - Article L5121 - 1. Code de la santé publique.
- [12]. MERSELLAB Sabrina et ANGOUD Hayet, le contrôle physico-chimique, microbiologique, et toxicologique d'un solution injectable Clofenal (75 mg/ 3ml),2014-2015.
- [13].Talber M., Willoquet G. 2017. Guide pharmaco clinique. 5ème édition. Le moniteur.
- [14]. A Le Hir., J-C Chaumeil., D Brossard. 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9 ème édition. Paris. Elsevier-Masson.
- [15]. USP Suncommitee on excipients, Pharm. Forum, 187, 1992, 4387.
- [16]. Fr.wikipedia.org.

[17].Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, p 25-44.

[18].Ouazouaz, M., 2013. Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain. Thèse en vue de l'obtention d'un diplôme de doctorat. Université BadjiMokhetar-Annaba Faculté des sciences, Département de Biochimie, Option : Biochimie Appliquée.

[19]. L'Équipe d'Économie Solidaire le 1 juin 2011.

[20]. HOLLERF J, « Principe d'analyse instrumentale ». <http://www.rh>. 04/04/2016.

[21].Pf ; SAID.A, 2017, cours sur « les substances naturelles d'origines végétale pharmacognosie », Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi.

[22]. Gabriel G, 2013, « L'opothérapie thyroïdienne : thyroïde, parathyroïde et hypophyse », 2ème édition.

[23].Talbert M., Willoquet G, et Gervais R., 2009, « Le guide pharmaco clinique », Wolters Kluwer France., p1043.

[24]. Mme DAMMAN DEBBIH.O,2018 « Sources de molécules thérapeutiques »,Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi.

[25].<http://www.miracosta.cc.ca.us/mcbc/pw/b2bglossary.htm>.

[26]. The Biotech Life Sciences Dictionary, <http://www.eurodoctor.it/biotech.html> 06/05/2019.

[27].<http://drogues-medicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-medicaments/>.

[28]. A. Le Hir, 2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, pp: 4-8.

[29].Pharmacopée Européen édition 5.5

[30].<https://www.fourni-labo.fr/fabrication-de-sirop>.

[31]. KARAI B, HAMOUDI N, « Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop "ENCOFLUIDE® Adulte 180 mg " du groupe pharmaceutique SAIDAL », Mémoire de Master, Université L'arbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi- Algérie, 2018/2019.

[32].<https://www.infirmiers.com/pdf/classement-medicaments.pdf>.

[33].www.larousse.fr/encyclopedie/divers/tableau_A_tableau_B_tableuC/95488.

[34]. Mme MAHDI.F, 2018, cours de « Pharmacocinétique », Université de Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi.

[35]. Chabane .H ;2020.

[36]. Thomas; 2020.

[37].Manuel.M, 2008

[38]. (Vidal, 2013).

[39]. HISTAGAN (Algérie) (guide des médicaments, Copyright SAIDAL 2021)

[40]. Anonyme 2, 2020

[41]. Anonyme3

[42].Talbert et al; 2017.

[43]. Carlin ;A ;Debrawer ;L ;Despraires ;M; Gros ;v; Joséphe;M ; Patrick; E;&Pierre,F.(2010).

[44].Echroth; D; Grayson; M;Kirk-Othmer; & Mark ;H;F.(1978).encyclopedia of chemical technology. New York: Wiley.

[45].Multon;J.L;& Reynal ;B.(2009).Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires .Paris :Lavoisier.

[46]. André ; M ; L. (2015).les additifs alimentaires. Jouvence Maxi-pratiques.

[47].D.Takoua. D.Fouzia ; contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la fluvastatine LDM 80 mg ; mémoire de master ; université frère Mentouri constantine 1 2017



- [48]. <https://www.apia.com.tn/définition-de-la-qualité.html>, 23/06/2021.
- [49].BATHELOTB, <https://www.definitions-marketing.com/definition/qualite>, 20/12/2019.
- [50]. BOUCENANE K, « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif Eupnex », Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1- Algérie, 2017/2018.
- [51]. ADJEDJ C M, « Contrôle de qualité d'une forme galénique liquide sirop « ALBUTAMOL » », Rapport de Stage de Licence, Université de Akli Mohand OulhadjBouira- Algérie, 2018/2019.
- [52]. BAALOU DJ O, « Suivi de production d'un produit pharmaceutique COPARALGAN® 400 MG / 20MG » Rapport de stage, Université Salah Boubnider, Ecole de polytechnique Constantine 3- Algérie, 2016/2017.
- [53]. RAGUED H, GUERCH A, « Contrôle de qualité physicochimique des formes intermédiaire des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication », Thèse de docteur en pharmacie, Université Saad Dahleb-Blida- Algérie, 2018/2019
- [54].Belbacha S, « L'eau, validation et qualification d'une unité forme liquide », Mémoire de Master, Université de Badji Mokhtar- Annaba- Algérie, 2019
- [55]. Scriban, Biotechnologie, 5ème édition, Tec&Doc, Paris, 1999. Word Heath Organisation, 2016.
- [56]. Fonteneau J.M et Klusiewicz P. 2008, Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France., p264
- [57]. Alexandre P. 2014, El kouri, la qualité et ses outils applicatif, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie.
- [58]. Le Hir.2009, Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication: Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, pp: 4-8.



[59].Koissijoel. 2008, Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline, Thèse doctorat, Université Mohamed V, Rabat.

[60]. F. Koissijoel, 2008, « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline », Thèse doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat

[61]. Pharmacopée Européen 2014.

[62]. Organisation Mondiale de la Santé, 2000, « Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits », Genève

[63].ISO 9000 ; systèmes de management de la qualité principes essentiels et vocabulaires ;2000.

[64].ICH Q10; pharmaceutical quality system; ICH Harmonised Tripartite Guideline ; Current Step 4 version ; dated august 2009

[65].<https://www.creapharma.ch/ipeca.htm> (11/06/2019)

[66]. Partie II matériels et méthodes VERSION 3(1); Du groupe pharmaceutique SAIDAL-Constantine 1

[67]. Hu C., Chong D. P., "Encyclopedia of computational chemistry", (Von Ragué Schleyer P. Ed.), John Wiley and sons, 664, 1998 .

[68]. Schrödinger, E.. Ann. Physik.(1926) ,84, 361.

[69].Born, D; Oppenheimer, J.R. Ann. Phys. Rev. (1927), 84, 457.

[70].D. R. Hartree, Proc. Cambridge Philos. Soc, (1928), 24, 89.

[71].V. Fock, Z. Phys. (1930), 61, 126.

[72].J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, Inter-Editions/Editions du CNRS: Paris, 1989.

[73]. G. Berthier, J. ChemPhys, (1954), 51, 363.

[74].J. A. Pople, R. K. Nesbet, J. Chem. Phys, (1954),22, 571.

- [75]. S. Boys, Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences (1934-1990), 1950, 200(1063), 542–554.
- [76]. P. O. Löwdin, Phys. Rev. (1955), 97, 1474.
- [77]. E. Fermi, Rend. Lincei, 1928, 7, 342–346.
- [78]. P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev., 1964, 136(3B), 864–871.
- [79]. W. Kohn, L. Sham, et al., Phys. Rev, 1965, 140(4A), A1133–A1138.
- [80]. P. Dirac In Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, Vol. 1930, 26.
- [81]. T. Kato, Perturbation theory for linear operators, Springer. (1980).
- [82]. M. R. Hoffmann, H. F. Schaefer, Adv. Quantum Chem. (1986), 18, 207–279.
- [83]. J. Hinze, C. C. J. Roothaan. Phys. Suppl. (1967), 40, 37–51.
- [84]. L. H. Thomas. Proc. Cambridge Philos. Soc (1928), 23, 542.
- [85]. E. Fermi. Z. Phys (1928), 48, 73.
- [86]. W. Kohn, Density functional theory: Fundamentals and applications, In F Bassani, F. Fumi, M. P. Tosi, editors, Highlights of Condensed Matter Theory (Proceedings of the International School of Physics "Enrico Fermi"). Elsevier Science Ltd, (1985).
- [87]. P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev. B (1964), 136, 864.
- [88]. W. Kohn and L.J. Sham, Phys. Rev. A (1965) 140, 1133.
- [89]. H. Masumoto, K. Watanabe, J. Phys. Soc. Jpn. 1972, 32, 281–281
- [90]. K.H.J. Buschow, P.G. van Engen, R. Jongebreur, J. Magn. Mater. (1983), 38, 1.
- [91]. P.J. Webster, K.R.A. Ziebeck, Alloys and compounds of d-elements with main group elements Part 2, in: H.R.J. Wijn (Ed.), Landolt-Börnstein, New Series, Group III, vol. 19/c, Springer, Berlin, 1988, pp. 75–184.

- [92] L. J. Sham, W. Kohn, *Phys. Rev.* (1966) 145, 561.
- [93] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. A. Perderson, D. J. Singh and C. Fiolhais, *phys Rev.* (1992), B.46, 6671.
- [94] J. P. Perdew, S. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev.* (1996) Let.77, 3865.
- [95] J. Harris and R. Jones, *J. Phys. F*, 1974, 4, 1170–1186.
- [96] A. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98(7), 5648–5652.
- [97] J. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, et al., *Phys. Rev. Lett.*, 1996, 77(18), 3865–3868.
- [98] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, 110(13), 6158–6170.
- [99] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Self Consistent Molecular Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian Type Basis for Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.*, (1971), 54, 724–728.
- [100] Francel, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; De Frees, D. J. Pople, J. A. Self Consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization Type Basis Set for Second Row Elements. *J. Chem. Phys.* (1982), 77, 3654–3665
- [101] R. G. Parr et W. Yang. Density-functional theory of the electronic-structure of molecules *Annu. Rev. Phys. Chem.*, (1995), 46, 701-728.
- Reference
- [102] a) K.M. Dipak, Book chapter, *Pericyclic Chemistry*, 2018, Pages 191-268. b) Bojidarka, B., Spitteller, M, *Journal of Molecular Structure*, 2018, 1170, 90.
- [103] S. Ayadi, M. Abderrabba, *Rev. Can. Chim. Can. J. Chem.*, 2007, 85(5), 331.
- [104] J. L. Rivial, *éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, C.N.R.S éditions, (1994).

[105]. Pearson, R.G. Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*. 2005, 117, 369-77.




[106]. Kuruvilla, T.K., Prasana, J.C., Muthu, S., George, J., Mathew, S.A. Quantum mechanical and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman) study, NBO analysis, HOMO-LUMO, first order hyperpolarizability and molecular docking study of methyl [(3R)-3-(2-methylphenoxy)-3phenylpropyl] amine by density functional method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018, 188, 382-93.







ANNEXES



ANNEXE 01:Appareillages de fabrication et conditionnement

<p>Cuve de stockage</p> <ul style="list-style-type: none"> > Cuve conçu pour le stockage du produit après filtration : > Volume nominal : 6000lts > Volume utile : 5000lts > Température nominal : 90 C° > Température exercé : 15/90 C° > Pression nominal : atmosphérique > Pression exercé : atmosphérique > Absence de double jaquette > Agitation : ▪ Deux disk de 1700 m de diamètre avec un arbre de 60 mm ▪ puissance moteur : 2.2 KW ▪ vitesse max : 31 tr/min ▪ vitesse min : 5.8 tr/min ▪ Viscosité : 400 cp max > Spray ball 3 sprays ball fixées en haut de la cuve 	<p>Cuve mobile a roues</p> <ul style="list-style-type: none"> > Cuve conçu pour la dissolution du principe actif : ▪ Volume : 600 lts ▪ Volume utile : 500lts ▪ Température nominal : 100C° ▪ Température exercé : 15/90C° ▪ Pression nominal : atmosphérique ▪ Pression exercé : atmosphérique ▪ Double enveloppe : chauffage avec deux résistances ▪ Température nominal de l'enveloppe : 148C° ▪ Température exercé de l'enveloppe : 7/143C° ▪ Agitation : ▪ 1 disque de 220 mm de diamètre avec un arbre de 40 mm ▪ mini mixing mélange : 91lts ▪ vitesse max : 990 tr/min ▪ vitesse min : 185tr/min ▪ Détecteur de niveau : a 81 lts ▪ Connexion Utilités : • Eau purifiée • Azote • Alcool (pour les suites ATEXE) 	<p>Cuve de préparation</p> <ul style="list-style-type: none"> > Cuve conçu pour la préparation de solution finale ▪ Volume : 6000lts ▪ Volume utile : 5000lts ▪ Température nominal : 148C° ▪ Température exercé : 15/90 C° ▪ Pression nominal : atmosphérique ▪ Pression exercé : atmosphérique ▪ Double enveloppe : chauffage avec deux résistances ▪ Température nominal de l'enveloppe : 148C° ▪ Température exercé de l'enveloppe : 7/143C° ▪ Agitation : ▪ Mélanges : 5 turbines à 180°, 800 mm de diamètre avec un arbre de 200 mm ▪ Viscosité : 400 cp max ▪ mini mixing mélange : 1333.8l ▪ vitesse max : 17.72 tr/min ▪ vitesse min : 3.81 tr/min ▪ Homogénéisateur : ▪ vitesse max : 400 cp max ▪ puissance moteur : 2 KW ▪ Vitesse max : 3400tr/min ▪ Viscosité : 400 cp max ▪ Spray ball : 3 sprays ball fixées en haut de la cuve ▪ Connexion Utilités : • Eau purifiée • Azote • Alcool (pour les suites ATEXE) • Eau conditionnée • Eau filtrée 
--	--	---

<p>Filtre a cartouche</p>  <p>Deux carters pour des filtres a cartouche de code 7</p>	<p>Pompe a vide</p>  <p>Une pompe pour le transfert de la solution de la cuve de préparation 600lts vers la cuve de préparation 6000lts avec un débit de 3m³/h.</p>	<p>Pompe a lobe 01</p>  <p>Une pompe a lobe pour le transfert du produit intermédiaire de la cuve de préparation vers les cuves de stockage avec un débit de 5m³/h</p>	<p>Remplisseuse</p>  <ul style="list-style-type: none"> > Remplissage des flacons avec le produit arriver des suites de fabrication a la cuve tampon ensuite vers les seringues de remplissage > Cadence : 400 flacons/heures
---	--	--	---

Souffleuse



- Soufflage des flacons avant remplissage avec de l'air comprimé.
- L'air comprimé passe par un filtre à 0.2 µm placé à l'intérieur de la machine
- Cadence : 400 flacons/heures

Etiqueteuse



- Mise en place des étiquettes sur les flacons remplis.
- L'impression se fait à chaud au niveau de la machine (N° de lot, DDF, DDP)
- Cadence : 400 flacons/heures

Vigneteuse



- Mise en place d'une vignette sur l'étui
- Cadence : 400 flacons/heures

Etuyeuse



- mise en étuis des flacons avec la notice
- L'impression des étuis se fait au niveau de la machine (DDF, DDP)
- Cadence : 400 flacons/heures

Trémie chargement de sucre



- Conçu pour le chargement de sucre du bin vers la cuve de préparation composé d'un :
 - Convoyeur pneumatique qui assurera l'aspiration du sucre à l'aide de l'air comprimé connecté à ce dernier

Pompe à lobe O2



Une pompe pour le transfert du produit vrac vers la cuve tampon pour le conditionnement avec un débit de 3m³/h

Encaisseuse



- Mise en place des étuis dans les cartons
- Cadence max de la machine :

Machine à laver bin



- Conçu pour le nettoyage des bins
- La machine est composée comme suit:
 - Corps machine : qui comprend la cabine de nettoyage isolée, tous les composants principaux pour les fonctions de nettoyage et la panneau électrique avec Touch Panel PC (HMI)
 - Groupe UTA (unité traitement air) : pour les fonctions de séchage
- La machine a deux portes :
 - porte coté sale
 - porte coté propre

Balance dynamique



- Balance avec précision de 0.1 g
- Vérification de la présence du produit

Système chargement de sucre



- Conçu pour le chargement du sucre dans les bins, ces composants sont:
 - Tamis vibrant : tamisage sucre au moyen d'un filet filtrant avec une ouverture de passage de 1.5mm
 - Colonne de soulèvement : assure le levage du convoyeur pneumatique
 - Convoyeur pneumatique : assurera la création du vide dans le système
 - Bin : stockage du sucre après aspiration

Cabine à flux laminaire



Type d'air : vertical, unidirectionnel
 Classe : ISO 05
 Filtre terminal : HEPA H14 dp 250 Pa
 Pré-Filtre de reprise : G4, F9 dp 300 Pa
 Filtre d'extraction : HEPA H14
 Débit d'air : 7800 m³/h

Machine à laver pièces formats



- Conçu pour le nettoyage des pièces formats et accessoires de production :
- La machine est composée comme suit:
 - Corps machine : qui comprend la cabine de nettoyage isolée, tous les composants principaux pour les fonctions de nettoyage et la panneau électrique avec Touch Panel PC (HMI)
 - Groupe UTA (unité traitement air) : pour les fonctions de séchage
- La machine a deux portes :
 - porte coté sale
 - porte coté propre

Annexe 03.Le mélange du sirop HISTAGAN 0.01%



Annexe 04. bulletin d'analyse du matière première (sorbitol poudre) :

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.	Conforme
Identification : B/ Point de fusion (°C)	98 à 104	/
C/ Chromatographie sur couche mince	la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	/
D/Pouvoir rotatoire spécifique (Substance anhydre)	+ 4,0 à + 7,0	/
Essais : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspect de la solution ▪ Conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) ▪ Sucres réducteurs (%) ▪ Substances apparentées (Par HPLC) (%): <ul style="list-style-type: none"> -Toute impureté -Total 	La solution est limpide et incolore ≤ 20 ≤ 0.2 ≤ 2 ≤ 3	Conforme 1.9 / / /

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

PARAMÈTRES	NORMES	Résultats
Caractères : Aspect Solubilité	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores. Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96° et dans le méthanol.	Conforme Conforme
Identification Première identification : A, B Seconde identification : A, C. A-Point de fusion (°C) B- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. C- Chromatographie sur couche mince	125 à 128 Le spectre obtenu est identique à celui du parahydroxybenzoate de méthyle SCR. Le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées. Résultats : la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	126.6 Conforme /

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Identification : Première identification : B, E B/Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge E/ Teneur en eau	Correspond au spectre de référence Acide citrique monohydraté SCR Voir Essai.	Conforme Conforme
Essais : Aspect de la solution : Substance facilement Carbonisables Acide oxalique (ppm) Sulfate (ppm) Teneur en eau (%)	La solution est limpide et incolore ou n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J ₇ , JB ₇ , ou JV ₇ La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 ml de solution primaire rouge et 9 ml de solution primaire jaune. ≤ 360 ≤ 150 7.5 à 9.0	Conforme Conforme / / 8.93

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »



IMPRIME

BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE

Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)

Version : 02

Page : 1 sur 2

Site de production : SAIDAL Constantine II

Désignation : Acide citrique monohydrate

Code : 12040008

N° lot : 2-MT2100052

Fournisseur/fabricant : ENSIGN

N° réception : MP008/22

Date de réception 24/01/2022

Date de fabrication : 08/2021

Date de péremption : 08/2024

N° contrôle : MP/0728-22

Date d'analyse : 08 / 03 / 2022

Date réanalyse : NA

Quantité totale reçue : 100 KG

Type de contenant : Sac de 25 KG

Nombre de contenant : 01

Nombre de prélèvement : 01

Référence bibliographique :

Département : Physico-chimie

Pharmacopée Européenne 2017,

9^{ème} édition

 IMPRIME BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE		Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02) Version : 02 Page : 1 sur 1	
Site de production : SAIDAL Constantine II Désignation : Arôme de cerise E_9318904 57% VOL Fournisseur/fabricant : V.MANFIS Date de fabrication : 28/02/2022 Date d'analyse : 18/09/2022 Type de contenant : fut de 20 Kg Référence bibliographique : Méthode interne		Code : JA3080005 N° réception : MP022/22 Date de péremption : 28/02/2023 Date réanalyse : 28/02/2023 Nombre de contenant : 05	
		N° lot : 0000788206 Date de réception : 13/09/2022 N° contrôle : MP/884/22 Quantité totale reçue : 100 kg Nombre de prélèvement : 01 Département : Physico-chimie	
Paramètres	Normes	Résultats	
Caractères : Aspect :	Liquide limpide incolore à légèrement jaune, à odeur caractéristique de cerise.	Conforme	
Essai : Densité relative à 20°C :	0.8960 - 0.9360.	0.9164	
Indice de réfraction à 20°C :	1.3460 - 1.3760	1.3594	
Observation :			
	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom et fonction			
Date et Signature			
La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »			

 SAIDAL صيدال SAIDAL	IMPRIME BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE	Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02) Version : 02 Page : 1 sur 2
	Site de production : SAIDAL Constantine II Désignation : Saccharose Fournisseur/fabricant : Cevital Béjaïa Date de fabrication : 23/08/2021 Date d'analyse : 26 / 08 / 2021 Type de contenant : Sac en plastique de 500 g Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 9 ^{ème} édition	Code : 12010289 N° réception : MP084/21 Date de péremption : 22 /08 /2023 Date réanalyse : NA Nombre de contenant : 01

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 %, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme
Identification : Première identification : A A-Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Spectre identique au spectre de référence du saccharose SCR	Conforme
Essais : Aspect de la solution : Conductivité à 20 °C ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) : Pouvoir rotatoire spécifique : Indice de couleur : Sucres réducteurs : Sulfites (ppm) : Perte à la dessiccation (%) :	La solution S est limpide. ≤ 35 $+ 66,3 \text{ à } + 67,0$ ≤ 45 La couleur bleue n'a pas disparu complètement.	Conforme 18.45 + 66.58 25.87 Conforme / 0.00

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »



IMPRIMÉ
BULLETIN D'ANALYSE PRODUITS
INTERMÉDIAIRES

Référence : IMP04 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)
Version : 02
Page : 1 sur 1

Site de production : SAIDAL Constantine II
Désignation : HISTAGAN 0.01% Sirop
(Avant filtration)
DCI : Dexchlorphéniramine maléate
Forme pharmaceutique : Sirop
Date de fabrication : 08/02/2023
Date de péremption : 02/2026

Date de réception : 08/02/2023
Date d'analyse : 08/02/2023
Date réanalyse : NA
Type de contenant : flacon brun
de 125 ml
Nombre de prélèvement : 01

N° lot : 130
N° contrôle : 01600/23


Référence bibliographique : Méthode
interne

Département : Physico- chimie

Paramètres	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre.	Conforme
IDENTIFICATION : Identification du Dexchlorphéniramine maléate par HPLC.	Le temps de rétention du Dexchlorphéniramine maléate dans la solution à examiner correspond au temps de rétention du Dexchlorphéniramine maléate dans la solution standard.	Conforme
Essai : pH : Densité : Volume moyen (ml) :	2,8 à 3,2 1.22 à 1.26 125±6	2.98 1.24 /
Dosage: Dexchlorphéniramine maléate par HPLC (%) :	90 à 110	103.92
Parahydroxybenzoate de méthyle par HPLC (g/100ml):	0.108 à 0.132	0.116

Observation :

	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom et fonction			
Date et Signature			

 SAIDAL	IMPRIME	Référence : IMP03 (PR.SP.CNEII.LCQ.02)	
	BULLETIN D'ANALYSE MATIÈRE PREMIÈRE	Version : 02	Page : 2 sur 2

Essais		
▪ Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB _e .	Conforme
▪ Acidité	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M.	Conforme
▪ Substances apparentées (%) :		
Par HPLC		
-impureté A	≤ 0,5	0.00
-impuretés non spécifiées	≤ 0,5	0.00
-total	≤ 1,0	0.00
▪ Cendres sulfurique (%)	≤ 0.1	/
Dosage (%) : par HPLC	98,0 à 102,0	101.5

Observation :

	Etabli par	Vérifié par	Approuvé par
Nom et fonction			
Date et Signature			

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « Copie conforme à l'originale »

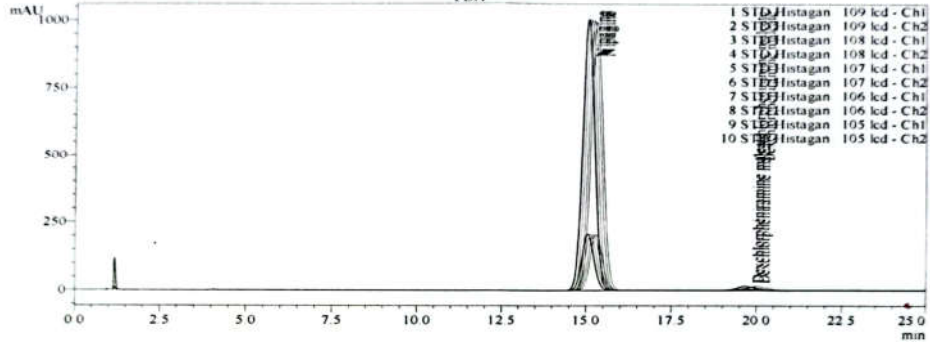
Lab Solution

Summary Report

Acquired by: System Administrator
 Sample Name: STD Histagan 001
 Method File: Histagan methode.km
 Batch File: Rapport Histagan for
 Report Format File: Rapport Histagan for
 Date Acquired: 02/03/2023 10:15:29
 Date Processed: 05/03/2023 13:38:08
 Tray#: 1
 Vial#: 2
 Injection Volume: 30

Sample Information

Summary(Compound) PDA



<< PDA >>

ID#1 Compound Name	Deschlorpheniramine maleate	Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 109 lcd			2	30	19.695	552085	14914	100.2700	5.536
STD Histagan 108 lcd			2	30	19.675	549491	14871	100.2700	5.656
STD Histagan 107 lcd			2	30	19.714	551363	14882	100.2700	5.654
STD Histagan 106 lcd			2	30	19.858	550991	14827	100.2700	5.606
STD Histagan 105 lcd			2	30	19.999	553932	14727	100.2700	5.624
Average					19.788	551572	14844	100.2700	5.615
%RSD					0.698	0.294	0.489	0.000	0.873

Tailing Factor(10%)	Channel
1.084	Ch1 Absorbance
1.088	Ch1 Absorbance
1.089	Ch1 Absorbance
1.086	Ch1 Absorbance
1.082	Ch1 Absorbance
1.086	
0.286	

ID#2 Compound Name	Nipagine	Title	Vial#	Injection Volume	Ret. Time	Area	Height	Teneur	Resolution(USP)
STD Histagan 109 lcd			2	30	15.136	24795677	1001162	0.1219	1.1
STD Histagan 108 lcd			2	30	15.030	24720366	1003527	0.1219	1.1
STD Histagan 107 lcd			2	30	15.056	24810141	1001923	0.1219	1.1
STD Histagan 106 lcd			2	30	15.218	24897235	1000434	0.1219	1.1
STD Histagan 105 lcd			2	30	15.285	25038114	992665	0.1219	1.1
Average					15.145	24852307	999942	0.1219	1.1
%RSD					0.709	0.488	0.423	0.000	0.000

Tailing Factor(10%)	Channel
1.085	Ch2 Absorbance
1.085	Ch2 Absorbance
1.089	Ch2 Absorbance
1.086	Ch2 Absorbance
1.093	Ch2 Absorbance
1.088	
0.337	

