

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie des Procédés
Projet de Fin d'Etudes
Diplôme : Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie Chimique

Etude de la production et de l'interaction entre les molécules du Co-PARALGAN

Présenté par :

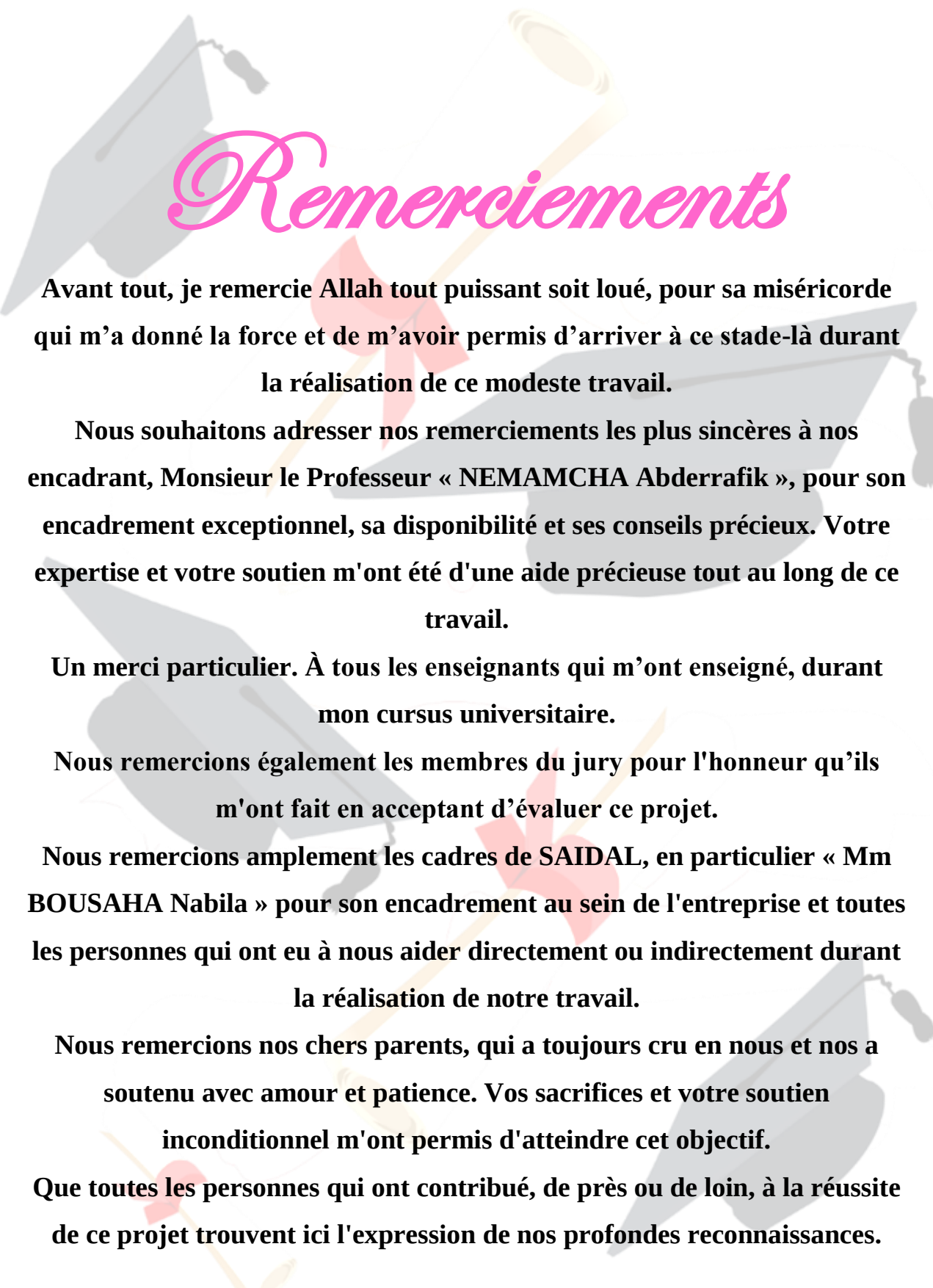
ATTAILIA Amira

BELBAH Selsabil

Sous la direction de :

Prof. NEMAMCHA Abderrafik

2024/2025



Remerciements

Avant tout, je remercie Allah tout puissant soit loué, pour sa miséricorde qui m'a donné la force et de m'avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à nos encadrant, Monsieur le Professeur « NEMAMCHA Abderrafik », pour son encadrement exceptionnel, sa disponibilité et ses conseils précieux. Votre expertise et votre soutien m'ont été d'une aide précieuse tout au long de ce travail.

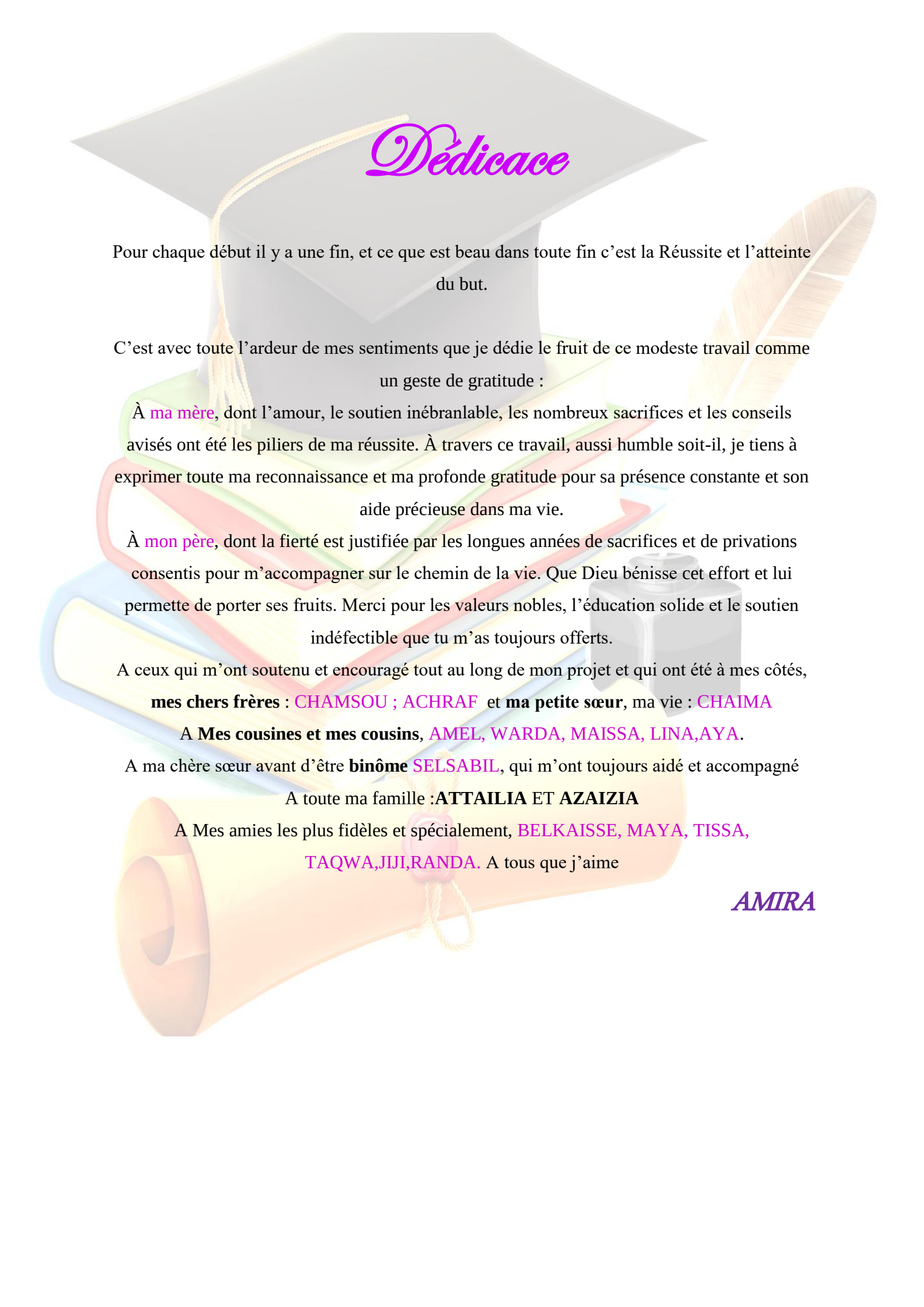
Un merci particulier. À tous les enseignants qui m'ont enseigné, durant mon cursus universitaire.

Nous remercions également les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce projet.

Nous remercions amplement les cadres de SAIDAL, en particulier « Mm BOUSAHA Nabila » pour son encadrement au sein de l'entreprise et toutes les personnes qui ont eu à nous aider directement ou indirectement durant la réalisation de notre travail.

Nous remercions nos chers parents, qui a toujours cru en nous et nos a soutenu avec amour et patience. Vos sacrifices et votre soutien inconditionnel m'ont permis d'atteindre cet objectif.

Que toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce projet trouvent ici l'expression de nos profondes reconnaissances.



Dédicace

Pour chaque début il y a une fin, et ce que est beau dans toute fin c'est la Réussite et l'atteinte du but.

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

À **ma mère**, dont l'amour, le soutien inébranlable, les nombreux sacrifices et les conseils avisés ont été les piliers de ma réussite. À travers ce travail, aussi humble soit-il, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour sa présence constante et son aide précieuse dans ma vie.

À **mon père**, dont la fierté est justifiée par les longues années de sacrifices et de privations consentis pour m'accompagner sur le chemin de la vie. Que Dieu bénisse cet effort et lui permette de porter ses fruits. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation solide et le soutien indéfectible que tu m'as toujours offerts.

A ceux qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mon projet et qui ont été à mes côtés, **mes chers frères : CHAMSOU ; ACHRAF** et **ma petite sœur**, ma vie : **CHAIMA**

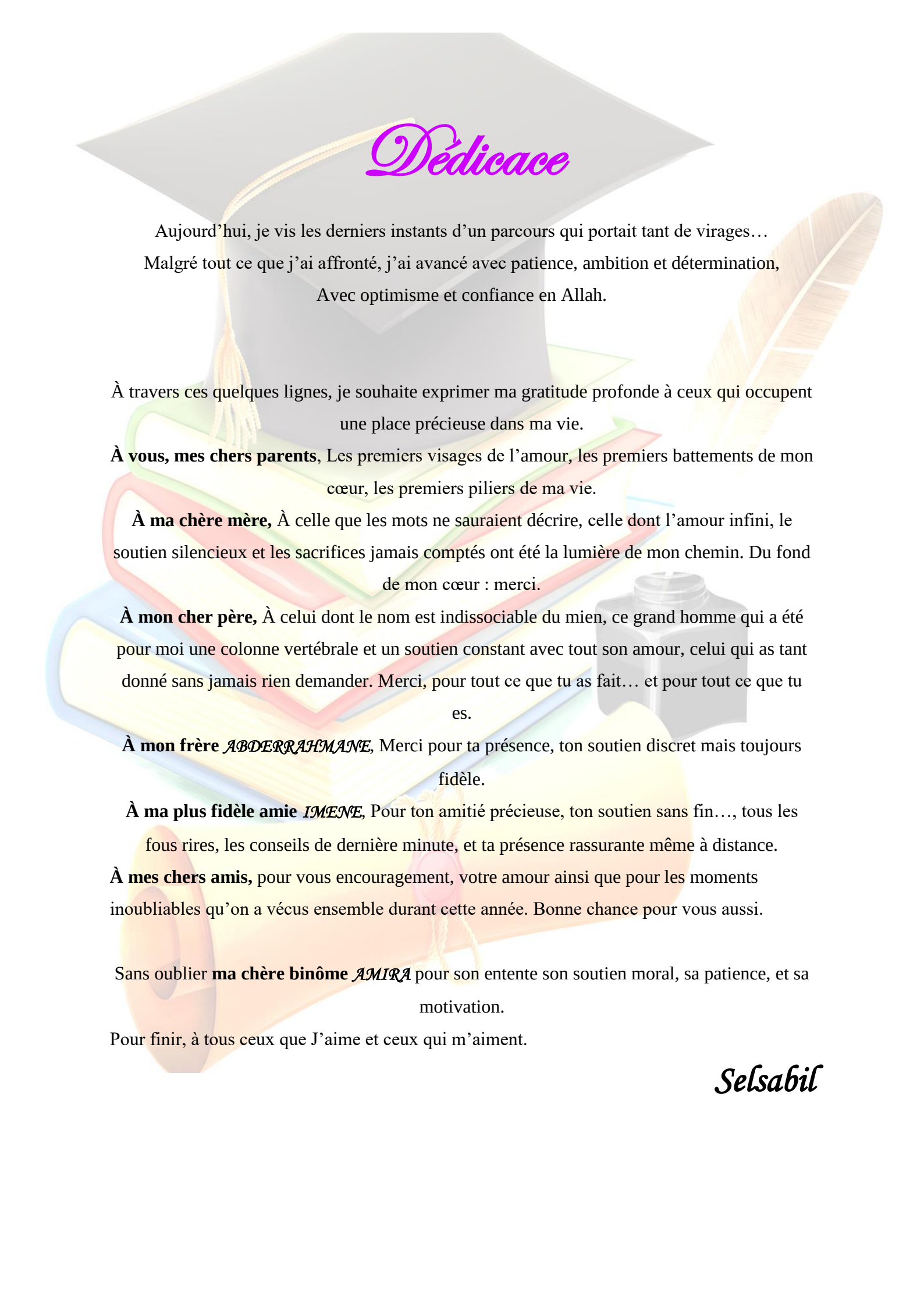
A Mes cousines et mes cousins, AMEL, WARDA, MAISSA, LINA, AYA.

A ma chère sœur avant d'être **binôme SELSABIL**, qui m'ont toujours aidé et accompagné

A toute ma famille : **ATTAILIA ET AZAIZIA**

A Mes amies les plus fidèles et spécialement, **BELKAISSE, MAYA, TISSA, TAQWA, JIJ, RANDA.** A tous que j'aime

AMIRA



Dédicace

Aujourd'hui, je vis les derniers instants d'un parcours qui portait tant de virages...
Malgré tout ce que j'ai affronté, j'ai avancé avec patience, ambition et détermination,
Avec optimisme et confiance en Allah.

À travers ces quelques lignes, je souhaite exprimer ma gratitude profonde à ceux qui occupent
une place précieuse dans ma vie.

À vous, mes chers parents, Les premiers visages de l'amour, les premiers battements de mon
cœur, les premiers piliers de ma vie.

À ma chère mère, À celle que les mots ne sauraient décrire, celle dont l'amour infini, le
soutien silencieux et les sacrifices jamais comptés ont été la lumière de mon chemin. Du fond
de mon cœur : merci.

À mon cher père, À celui dont le nom est indissociable du mien, ce grand homme qui a été
pour moi une colonne vertébrale et un soutien constant avec tout son amour, celui qui as tant
donné sans jamais rien demander. Merci, pour tout ce que tu as fait... et pour tout ce que tu
es.

À mon frère *ABDERRAHMANE*, Merci pour ta présence, ton soutien discret mais toujours
fidèle.

À ma plus fidèle amie *IMENE*, Pour ton amitié précieuse, ton soutien sans fin..., tous les
fous rires, les conseils de dernière minute, et ta présence rassurante même à distance.

À mes chers amis, pour vous encouragement, votre amour ainsi que pour les moments
inoubliables qu'on a vécus ensemble durant cette année. Bonne chance pour vous aussi.

Sans oublier **ma chère binôme *AMIRA*** pour son entente son soutien moral, sa patience, et sa
motivation.

Pour finir, à tous ceux que J'aime et ceux qui m'aiment.

Selsabil

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement l'interaction entre le paracétamol et la codéine, principes actifs du médicament générique Co-PARALGAN en phase gazeuse à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G. L'étude a porté sur les propriétés énergétiques, électroniques et structurales, ainsi que sur les interactions intermoléculaires entre les deux molécules, à travers une série d'analyses réalisées sur les structures optimisées des complexes. Ces analyses incluent les orbitales frontières HOMO/LUMO, le gap énergétique, les spectres UV-Vis et FT-IR, ainsi que la cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MEP).

Les résultats obtenus ont fourni des informations essentielles sur la nature des interactions entre le paracétamol et la codéine. L'analyse a permis d'identifier les sites réactifs, de caractériser la stabilité des complexes formés, et de mieux comprendre leur comportement électronique. Les deux orientations étudiées (A et B) ont révélé des interactions stabilisantes, avec une préférence pour l'orientation A sur le plan de la stabilité, tandis que l'orientation B présente une réactivité chimique plus marquée.

Mots-clés : Modélisation moléculaire, DFT, Paracétamol, Codéine, Co-PARALGAN, Interactions intermoléculaires, Spectroscopie.

Abstract

In this work, we theoretically studied the interaction between paracetamol and codeine, the active ingredients of the generic drug Co-PARALGAN in the gas phase, using Density Functional Theory (DFT) with the B3LYP functional and the 6-31G basis set. The study focused on the energetic, electronic, and structural properties, as well as the intermolecular interactions between the two molecules, through a series of analyses conducted on the optimized structures of the complexes. These analyses include the frontier orbitals HOMO/LUMO, the energy gap, UV-Vis and FT-IR spectra, as well as the mapping of the molecular electrostatic potential (MEP).

The results obtained provided essential information on the nature of the interactions between paracetamol and codeine. The analysis allowed us to identify the reactive sites, characterize the stability of the formed complexes, and better understand their electronic behavior. The two studied orientations (A and B) revealed stabilizing interactions, with a preference for orientation A in terms of stability, while orientation B showed a more marked chemical reactivity.

Keywords: Molecular modeling, DFT, Paracetamol, Codeine, Co-PARALGAN, Intermolecular interactions, Spectroscopy.

الملخص

في هذا العمل، درسنا بشكل نظري التفاعل بين الباراسيتامول والكوديين، المكونات النشطة للدواء الجني وقاعدة B3LYP-6 مع الوظيفة (DFT) في الطور الغازي، باستخدام نظرية الوظائف الكثافية Co-PARALGAN ركزت الدراسة على الخصائص الطاقية والإلكترونية والهيكلية، فضلاً عن التفاعلات بين الجزيئات بين الجزيئين، 31G. من خلال سلسلة من التحليلات التي أجريت على الهياكل المحسنة للمعقدات. تشمل هذه التحليلات المدارات الحدودية ، بالإضافة إلى رسم خريطة الجهد الكهربائي الجزيئي FT-IR و UV-Vis ، الفجوة الطاقية، أطياف HOMO/LUMO (MEP).

قدمت النتائج التي تم الحصول عليها معلومات أساسية حول طبيعة التفاعلات بين الباراسيتامول والكوديين. سمحت لنا التحليلات بتحديد المواقع التفاعلية، وتوصيف استقرار المعقدات المشكّلة، وفهم سلوكها الإلكتروني بشكل أفضل. كشفت B من حيث الاستقرار، بينما أظهر الاتجاه A عن تفاعلات مستقرة، مع تفضيل الاتجاه (B و A) الاتجاهات المدروسة تفاعلية كيميائية أكثر وضوحًا

الكلمات المفتاحية: Co-PARALGAN، باراسيتامول، كوديين، DFT النمذجة الجزيئية، التفاعلات بين الجزيئات الطيفية

SOMMAIRE

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des abréviations

Introduction général

Chapitre I : Etude bibliographique

Introduction	4
I.1. Généralités sur les médicaments	4
I.1.1. Définition.....	4
I.1.2. Composition d'un médicament	4
I.1.2.1. Principe Actif (PA)	4
I.1.2.2. Excipients	5
I.2. Origines des médicaments :	5
I.3. Différents types de médicaments	6
I.3.1. Médicaments Princeps	6
I.3.2. Médicaments Générique.....	6
I.4. Les différentes formes de médicaments	6
I.4.1. Forme solide.....	6
I.4.1.1. Les comprimés	6
I.4.1.2. Les Sachets	7
I.4.1.3. Les Dragées	7
I.4.2.1. Pommades	7
I.4.2.2. Crèmes.....	7
I.4.2.3. Gels	7
I.4.3. Forme liquide.....	7
I.4.3.1. Sirops	7
I.4.3.2. Suspensions	8
I.4.4. Forme Inhalée.....	8
I.5. Voies d'Administration	8
I.5.1. Voie Orale	8
I.5.2. Voie Injectable (ou Voie Parentérale)	9
I.5.3. Voie Transmuqueuse	9
I.5.4. Voie Cutanée.....	9
I.6. Dénomination du Médicament	10
I.6.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)	10
I.6.2. Nom Commercial	10
I.6.3. Dénomination Scientifique ou Chimique	10

I.7. Les méthodes d'analyse	10
I.7.1. Méthodes séparatives	11
I.7.1.1. Chromatographie:	11
I.7.1.2. Les différentes techniques chromatographiques :.....	11
I.7.1.2. La spectroscopie :	13
I.8. Contrôle de la qualité des médicaments	16
I.8.1. Introduction.....	16
I.8.2. Contrôle de qualité (CQ)	16
I.8.3. Principaux référentiels de la qualité d'un médicament	17
I.8.3.2. Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :	17
I.8.4. Les différents niveaux du control de qualité	18
I.8.4.1. Contrôle des matières premières :	18
I.8.4.2. Les contrôles effectués en cours de fabrication (produits semi-finis) :.....	19
I.8.4.3. Contrôle du Produit Fini	19
I.8.4.4. Contrôle Post-Commercialisation (Pharmacovigilance).....	23
Conclusion :	23
Chapitre II : Procédé de fabrication du Co-PARALGAN®	
Introduction	25
II.1. Présentation du générique Co-PARALGAN® 400mg / 20 mg	25
II.1.1. Co-PARALGAN	25
II.1.1.1. Définition :	25
II.1.2. Paracétamol.....	26
II.1.2.1. Définition :	26
II.1.3. Codéine	26
II.1.3.1. Définition :	26
II.4. Matériels utilisés en cours de fabrication.....	26
II.5. Matières premières utilisées au cours de la fabrication du Co-PARALGAN	27
II.6. Caractéristiques des excipients du Co-PARALGAN®	27
II.6.1. POVIDONE (PVP k 30)	27
II.6.1.1. Caractère	27
II.6.1.2. Rôle.....	27
II.6.2. Stéarate de magnésium	28
II.6.2.1. Caractère	28
II.6.2.2. Rôle.....	28
II.6.3. Croscarmellose sodique.....	28
II.6.3.1. Caractère	28
II.6.3.2. Rôle.....	28

II.6.4. La cellulose microcristalline	28
II.6.4.1. Caractère	28
II.6.4.2. Rôle.....	28
II.7. Etapes de fabrication	28
II.7.1. La Pesée	28
II.7.2. Mélange à sec	30
II.7.3. Mouillage et granulation.....	30
II.7.4. Le séchage.....	31
II.7.5. Le calibrage	31
II.7.6. Lubrification	32
II.7.7. La compression	32
II.7.8. Conditionnement	33
II.8. Le contrôle du produit Co-PARALGAN®	34
II.9. Résultats et Discussion.....	35
Introduction	35
II.9.1. Laboratoire in-process	35
II.9.1.1. Lot d'un médicament.....	35
II.9.1.2. Uniformité de masse	35
II.9.1.3. Taux d'humidité.....	37
II.9.1.4. Dureté et l'épaisseur	37
II.9.1.5. Test de friabilité	38
II.9.2. Laboratoire de qualité.....	39
II.9.2.1. Aspect.....	39
II.9.2.2. Poids moyen.....	39
II.9.2.3. Test de dissolution.....	41
II.9.2.4. Identification et dosage des principes actifs de Co-PARALGAN® par HPLC	43
Conclusion.....	46
Chapitre III: Résultats et Discussions	
Introduction	48
III.1. Méthodes de la modélisation moléculaire.....	48
III.1.1. Principes de la modélisation moléculaire.....	48
III.1.2. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	49
III.2. Présentation des logiciels de calcul utilisés.....	50
III.2.1. Gaussian 09.....	50
III.2.2. GaussView	50
III.3. Modélisation du complexe paracétamol-codéine	50
III.3.1. La structure des molécules	51

III.3.2. Optimisation de la structure géométrique des complexes	52
III.3.3. Paramètres structuraux et stabilité.....	53
III.3.3. Energies de stabilisation des complexes paracétamol–codéine.....	54
III.3.3.1. Energie d'interaction ($\Delta E_{\text{interaction}}$)	54
III.4. Résultats et discussions	55
III.4.1. Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF)	55
III.4.2. Carte de potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	59
III.4.3. Analyse spectroscopique.....	61
III.4.3.1. Spectrophotométrie à transformée de Fourier (FT-IR)	61
III.4.3.2. Spectroscopie UV-visible	67
Conclusion.....	73
Conclusion générale	76
Référence bibliographique.....	74

Liste des Figures

Figure 1 : Les différentes formes des médicaments	8
Figure 2 : Les voies d'administration des médicaments	9
Figure 3: Chromatographie CCM	12
Figure 4 : Appareil de Chromatographie Liquide à Haute Performance	12
Figure 5 : Schéma de principe du fonctionnement de la chromatographie en phase gazeuse	13
Figure 6: Spectre électromagnétique	14
Figure 7: Spectrophotomètre UV-Visible	15
Figure 8: Différents modes de vibration par la liaison (C-H)	16
Figure 9 : Duromètre	20
Figure 10: Appareil de la friabilité des Cp	21
Figure 11: Appareil de désagrégation	21
Figure 12: Appareil à palette tournante et panier tournant	22
Figure 13 : CO-PARALGAN® 400mg / 20 mg	25
Figure 14 : La pesée des matières premières	29
Figure 15 : La solution du mouillage	30
Figure 16: Préparation du mélange à sec dans la Collette.....	30
Figure 17 : Etuve à plateaux « BONAPACE »	31
Figure 18 : Le calibre Oscillant FREWITT	32
Figure 19 : Machine à compression rotative.....	33
Figure 20 : Le conditionnement primaire.....	33
Figure 21 : Le conditionnement secondaire	34
Figure 22 : Conditionnement tertiaire.....	34
Figure 23 : Lot d'un médicament	35
Figure 24 : Balance analytique	36
Figure 25: Dessiccateur halogène.....	37
Figure 26 : Duromètre ERWEKA.....	38
Figure 27 : Appareil Friabilimètre.....	39
Figure 28 : Balance analytique	40
Figure 29 : Appareil de dissolution a palette tournante (dissolutest).....	41
Figure 30 : Appareil HPLC (Waters Alliance 2695).....	43
Figure 31: Echantillons à analyser par HPLC.	44

Figure 32: Les structures chimique et géométriques du paracétamol (a), de la codéine (b) optimisées par la méthode (B3LYP /6-31G).	51
Figure 33: Les deux conformations du complexe paracétamol–codéine avant et après adsorption selon les deux orientations A et B.	52
Figure 34 : La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) de : a) paracétamol b) codéine.	57
Figure 35 : La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) de : c) complexe A d) complexe B.	59
Figure 36: Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP paracétamol (a), codéine (b) complexe A (c) et complexe B (d).....	60
Figure 37: Spectre infrarouge de la codéine au niveau théorique B3LYP/6-31G.	63
Figure 38: Spectre infrarouge du paracétamol au niveau théorique B3LYP/6-31G.	64
Figure 39: Spectres infrarouges du complexe A (a), complexe B (b), au niveau théorique B3LYP/6-31G.	66
Figure 40: Superposition des Spectres infrarouges du paracétamol, codéine, complexe A et complexe B (b), au niveau théorique B3LYP/6-31G.	67
Figure 41: Le spectre UV-Visible simulé de la codéine	69
Figure 42: Le spectre UV-Visible simulé du paracétamol	70
Figure 43: Le spectre UV-Visible simulé du complexe A.....	71
Figure 44: Le spectre UV-Visible simulé du complexe B.....	72
Figure 45 : Les spectres UV-Visible du paracétamol, la codéine et les complexes A et B	72

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les origines des médicaments [Fenni, 2020]	5
Tableau 2 : Lot du COPARALGAN® étudié	35
Tableau 3: Les résultats de mesure de poids pour les trois lots étudiés	36
Tableau 4 : Les résultats de Taux d'humidité (%).....	37
Tableau 5: Résultats de test de dureté et de l'épaisseur.....	38
Tableau 6 : Les résultats de test de friabilité.....	39
Tableau 7 : Les résultats moyens de la masse des produits	40
Tableau 8: Les résultats du test de dissolution des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 736.	42
Tableau 9 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de CO-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 736.	45
Tableau 10: Les longueurs de liaison (exprimées en angströms, Å) et les angles de liaison (en degrés) pour deux composés : le paracétamol et la codéine	53
Tableau 11: Termes énergétiques des complexes paracétamol–codéine dans les deux conformations selon les deux orientations A et B dans la phase gazeuse.....	54
Tableau 12: Résultats des calculs HOMO-LUMO et Δ (HOMO-LUMO) optimisés par la méthode B3LYP/6-31G des deux complexes de conformations A et B.	56
Tableau 13: Le calcul des paramètres UV-VIS : Longueur d'onde (λ_{max}), coefficient d'extinction molaire (ϵ_{max}), force d'oscillateur (f_{max}), type de transition et interprétation principale.	73

Liste des Abréviations Signification

DCI : Dénomination Commune Internationale (**DCI**)

PA : Principe Actif.

CCM : Chromatographie sur couche mince

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

UV/Vis : Ultraviolet Visible.

T : Transmittance

A : Absorbance

IR : Infra Rouge

RF : Radio Fréquence

CQ : Contrôle de Qualité

Cp : Comprimé

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

ISO : Organisation International de Normalisation.

MP : Matière Première.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Ph. Int. : Pharmacopée Internationale

PE : Pharmacopée Européenne

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé.

USP : Pharmacopée Américaine

JP : Pharmacopée Japonaise

BP : Pharmacopée Britannique

MM : La Mécanique Moléculaire

DM : La Dynamique Moléculaire

MQ : Les Méthodes Quantiques

QM/MM : Les Méthodes Hybrides

HF: Hartree-Fock

Post-HF : Post-Hartree-Fock

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap

MINDO/3: Modified Intermediate Neglect of Diatomic Overlap

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap

AM 1: Austrin Model 1

PM 3: Parametric Method 3

SAM 1: Semi-ab-initio Model 1

DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

LDA : L'approximation de la Densité Locale

GGA : Approximation du Gradient Généralisé

B3LYP : Becke, 3paramètres, Lee, Yang et Parr

Meta-GGA : Meta- Approximation du Gradient Généralisé



Introduction

Générale



Le médicament, en tant que substance ou composition dotée de propriétés curatives ou préventives, joue un rôle crucial dans le domaine de la santé **[Hamdouche, 2001]**. Il est essentiel de comprendre non seulement sa composition, mais aussi les interactions entre ses différents composants pour garantir son efficacité et sa sécurité. Le Co-PARALGAN®, association synergique de paracétamol et de codéine, illustre parfaitement cette dynamique. Le paracétamol, doté de propriétés antalgiques et antipyrétiques, est largement utilisé pour son efficacité et sa faible toxicité **[OMS, 2022]**. De son côté, la codéine, alcaloïde dérivé de la morphine, agit sur les récepteurs opioïdes pour renforcer l'effet antalgique, en particulier dans les douleurs modérées à intenses **[Zidi, 2018]**. Ces deux principes actifs interagissent pour produire un effet thérapeutique optimal, mais les mécanismes précis de cette interaction restent à élucider.

Dans le cadre de la chimie théorique moderne, la modélisation moléculaire constitue un outil essentiel pour la compréhension, la prédiction et la visualisation des propriétés des systèmes moléculaires. Elle regroupe un ensemble de techniques computationnelles permettant de représenter des structures chimiques en deux ou trois dimensions, d'étudier leurs interactions et de simuler leur comportement à l'échelle atomique **[Cramer, 2004 ; Leach, 2001]**.

Les méthodes de modélisation moléculaire se déclinent selon plusieurs niveaux théoriques, allant des approches classiques, comme la mécanique moléculaire ou la dynamique moléculaire, aux approches plus précises mais plus coûteuses en ressources, telles que les méthodes quantiques (ab initio, semi-empiriques ou DFT) **[Cramer, 2004 ; Leach, 2001]**. Le choix de la méthode dépend des objectifs de l'étude, de la taille du système et du niveau de précision requis.

Ce mémoire porte sur l'étude théorique de l'interaction entre les molécules constituant le Co-PARALGAN®, un médicament combinant le paracétamol et la codéine. L'objectif de cette étude est de réaliser une analyse théorique fondée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette dernière a été retenue comme méthode de choix pour notre étude en raison de son excellent compromis entre précision et efficacité computationnelle. Elle permet d'examiner en détail les interactions entre le paracétamol et la codéine, dans le but de mieux comprendre le mécanisme d'action des deux principes actifs ainsi que les interactions moléculaires susceptibles d'exister entre eux.

Notre étude s'articule autour de quatre chapitres principaux. Le premier chapitre présente une étude bibliographique approfondie sur les médicaments en général, en abordant leurs définitions, compositions, origines, types, formes, voies d'administration et dénominations. Nous nous focalisons également sur le Co-PARALGAN®, en détaillant ses composants, le paracétamol et la codéine, ainsi que les méthodes d'analyse et de contrôle utilisées pour garantir la qualité et la stabilité des médicaments.

Le deuxième chapitre est consacré à une description détaillée du procédé de fabrication de Co-PARALGAN® : Les différentes étapes du processus de fabrication sont décrites en mettant l'accent sur les méthodes employées pour garantir la qualité et la conformité aux normes de production.

Enfin, le troisième chapitre présente les résultats et discussions de notre étude théorique sur l'interaction entre le paracétamol et la codéine en phase gazeuse, en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G pour analyser les propriétés énergétiques, électroniques, structurales ainsi que les interactions intermoléculaires entre les deux molécules. Les analyses incluent l'étude des orbitales HOMO/LUMO, l'énergie gap, les spectres UV-Vis, FT-IR et la cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MEP). Notre travail se termine par une conclusion générale.



Chapitre I : Etude bibliographique



Introduction

Le médicament n'est pas un produit de consommation ordinaire. Ses effets escomptés répondent aux préoccupations humaines les plus profondes, influençant la qualité de vie, le bien-être, ainsi que des aspects aussi fondamentaux que la maladie, la guérison et même la mort. De ce fait, il est souvent perçu comme un bien quasi public, ce qui explique l'implication des autorités sanitaires dans sa régulation. Celles-ci intègrent le médicament dans leur politique de santé et mettent en place des organismes chargés de contrôler son offre et sa demande [Hamdouche, 2001].

Ce chapitre vise à présenter les généralités sur les médicaments. Il se structure en deux sections : la première abordera les notions et définitions générales relatives aux médicaments, tandis que la seconde sera consacrée aux méthodes d'analyse et au contrôle des médicaments.

I.1. Généralités sur les médicaments

Dans cette section, il sera question de présenter quelques notions sur le médicament

I.1.1. Définition

Un médicament est toute substance utilisée pour prévenir, soulager ou traiter une maladie, ainsi que pour atténuer ses symptômes [Galgnault, 1982].

Selon la législation algérienne relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 170 de la loi n°85-05 du 16 février 1985 définit le médicament comme : "Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée ou administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique" [Gouraud, 2012].

I.1.2. Composition d'un médicament

Les médicaments sont composés essentiellement de deux parties :

I.1.2.1. Principe Actif (PA)

Le principe actif est l'élément responsable de l'effet thérapeutique ou préventif recherché dans un médicament. Il s'agit d'une substance, qu'elle soit d'origine chimique ou naturelle, qui agit selon un mécanisme d'action spécifique au sein de l'organisme [Salmi, 2018].

I.1.2.2. Excipients

Les excipients désignent tous les composants d'un médicament, à l'exception du principe actif. Leur rôle principal est de servir de support aux principes actifs, en influençant diverses propriétés du produit, telles que sa stabilité, son profil biopharmaceutique, son apparence, son acceptabilité par le patient et sa facilité de fabrication. La formulation d'un médicament inclut généralement plusieurs excipients [Aiache, 2008].

I.2. Origines des médicaments :

Les origines des médicaments sont regroupées dans le tableau (1)

Tableau 1 : Les origines des médicaments [Fenni, 2020]

Origine	Définition	Exemple
Origine Végétale	L'utilisation des plantes en thérapeutique, connue sous le nom de phytothérapie , remonte à des temps très anciens. On peut utiliser soit la plante entière, soit les extraits qu'elle fournit.	Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium
Origine Animale	L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.	Hormones polypeptidiques extractives ; l'insuline
Origine Minérale	Il s'agit souvent de substances minérales naturelles utilisées comme principes actifs ou excipients dans la fabrication des médicaments.	Argiles ; Bicarbonate de sodium ; Sulfate de magnésium ; Calcium ; Fer
Origine Microbiologiques	Il s'agit essentiellement de : vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus.	Antibiotiques
Origine synthétique Hémi-synthétique	Principale source de production des médicaments modernes. Molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.	Acide acétyl ; Salicylique
Origine Biotechnologique Biogénétique	On utilisant les méthodes de « génie génétique » ; on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain	Hormones (hormone de croissance l'insuline)

I.3. Différents types de médicaments

I.3.1. Médicaments Princeps

Un médicament dit « **princeps** », ou spécialité de référence, est le médicament d'origine à partir duquel sont développés les médicaments génériques. Il est composé d'un ou plusieurs principes actifs, également appelés « **substances actives** », responsables de son effet thérapeutique, ainsi que d'excipients **[Agence National de SM et PS]**.

I.3.2. Médicaments Générique

Un médicament générique est une copie conforme d'un médicament de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il est essentiellement similaire à l'original, avec une composition qualitative et quantitative identique en principes actifs, ainsi qu'une forme pharmaceutique équivalente (sirop, comprimé, etc.). Lors de sa commercialisation, son prix doit être au moins **30 % inférieur** à celui de la spécialité de référence **[Boudjemi, 2017]**.

I.4. Les différentes formes de médicaments

I.4.1. Forme solide

Les médicaments sous forme solide sont les plus répandus et les plus appréciés. Cette catégorie englobe les **comprimés, gélules, capsules, dragées et suppositoires**, chacun possédant des caractéristiques spécifiques et des avantages distincts, les rendant adaptés à divers besoins thérapeutiques **[Site web1]**.

I.4.1.1. Les comprimés

Les comprimés sont des préparations solides contenant une dose précise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus par compression d'un volume constant de particules. Il s'agit de la forme pharmaceutique la plus courante, fabriquée exclusivement de manière industrielle **[Benmehidi, 2022]**.

Types de comprimés :

- Comprimés non enrobés
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles ou dispersibles
- Comprimés enrobés
- Comprimés gastro-résistants
- Comprimés à libération modifiée
- Comprimés destinés à une administration dans la cavité buccale

I.4.1.2. Les Sachets

Les sachets sont de petits contenants scellés par soudure ou collage, renfermant une dose unitaire de médicament. Ils contiennent généralement une poudre destinée à la préparation d'une solution ou d'une suspension orale. Cette forme pharmaceutique est particulièrement courante en pédiatrie [Mouamine, 2018].

I.4.1.3. Les Dragées

Les dragées sont des comprimés enrobés d'un revêtement protecteur. Le noyau du comprimé est recouvert, par exemple, de cire afin de protéger les molécules fragiles, masquer un goût ou une odeur désagréable, faciliter la prise et permettre l'ajout d'une marque ou d'une coloration distinctive [Heinz, 2003].

I.4.2. Forme semi-solide

Les formes **semi-solides** sont des préparations pharmaceutiques ayant une consistance intermédiaire entre les formes liquides et solides. Elles sont destinées à une application locale sur la peau ou les muqueuses.

I.4.2.1. Pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides constituées d'un excipient monophasé, soit hydrophile, soit lipophile, dans lequel des substances liquides ou solides sont dispersées [Wouessi, 2012].

I.4.2.2. Crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques contenant à la fois une phase lipophile et une phase aqueuse, leur conférant une consistance fluide [Ababsa, 2021].

I.4.2.3. Gels

Les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'un agent épaississant, leur donnant une texture visqueuse. [Ababsa, 2021]

I.4.3. Forme liquide

Ces formes pharmaceutiques sont particulièrement adaptées aux enfants, car elles sont plus faciles à avaler et permettent un ajustement précis des doses en fonction du poids. De plus, elles peuvent être aromatisées afin d'améliorer leur acceptabilité [Site web2].

I.4.3.1. Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses contenant une forte concentration en sucre, principalement du **saccharose**, et plus rarement du **glucose**. Ils permettent de masquer le goût désagréable de certains médicaments. Leur haute teneur en sucre favorise leur conservation,

tandis que leur saveur sucrée facilite leur administration, notamment chez les enfants [Site web3].

I.4.3.2. Suspensions

Les suspensions sont des préparations liquides contenant des particules fines de médicament (suspensioïde) réparties uniformément dans un véhicule, où leur solubilité est faible [Site web4].

I.4.4. Forme Inhalée

Les formes inhalées permettent l'administration de fines particules de médicament directement dans les bronches. Elles sont principalement utilisées pour le traitement de l'asthme et de la bronchite chronique [Site web2].



Figure 1 : Les différentes formes des médicaments [Site web5].

I.5. Voies d'Administration

I.5.1. Voie Orale

La voie orale est la plus couramment utilisée, représentant **70 à 80 %** des médicaments. Après administration, le médicament traverse la barrière intestinale, puis passe par le foie avant d'atteindre la circulation générale et d'exercer son action thérapeutique au niveau des organes cibles [Touitou, 2007].

I.5.2. Voie Injectable (ou Voie Parentérale)

Le terme parentéral désigne une administration impliquant l'introduction du médicament dans l'organisme par effraction à travers la peau. Cette procédure nécessite l'utilisation d'une aiguille à injection pour perforer la peau et d'une seringue graduée munie d'un piston afin d'injecter le produit à l'intérieur du corps [Bouchal, 2013].

I.5.3. Voie Transmuqueuse

Les formes dermiques, comme les **crèmes** et **onguents**, sont appliquées directement sur la peau. Quant aux dispositifs transdermiques, tels que les patchs, ils permettent une diffusion progressive du médicament à travers la peau, assurant ainsi une action prolongée [Site web6].

I.5.4. Voie Cutanée

Selon la liste des termes normalisés de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament, la voie cutanée désigne l'administration de médicaments directement sur la peau pour une action locale. Lorsqu'elle vise une action générale, on parle alors de voie transdermique [Bentafat, 2017].

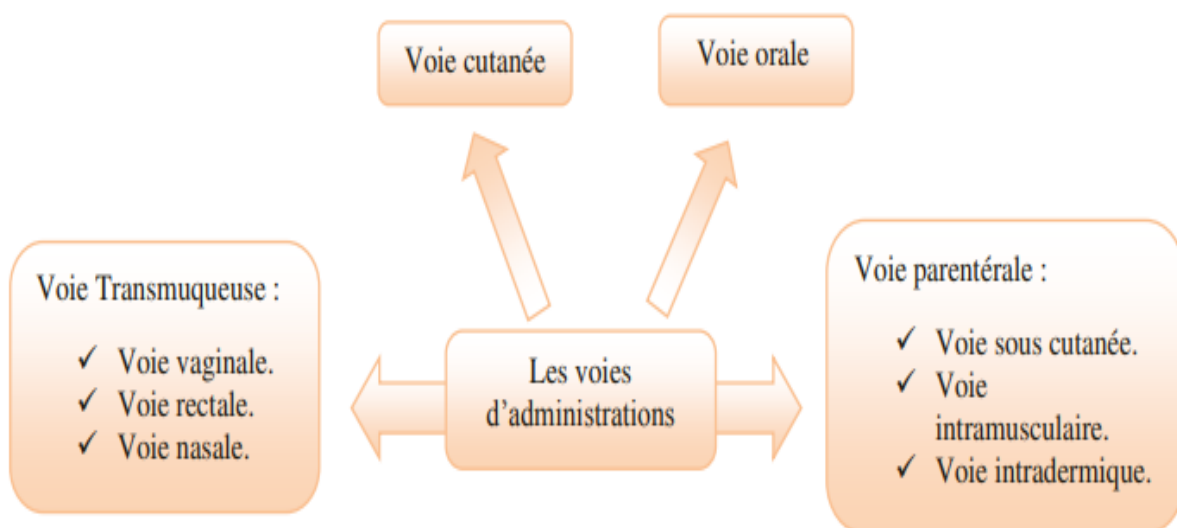


Figure 2 : Les voies d'administration des médicaments [Ait Ahmed, 2016].

I.6. Dénomination du Médicament

I.6.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)

La DCI d'un médicament correspond au nom scientifique de la substance active qui le compose. Une même substance active peut être présente dans de nombreux médicaments commercialisés sous des marques différentes.

Contrairement au nom de marque, la **DCI** fournit des informations essentielles permettant d'identifier les substances appartenant à un même groupe pharmacologique ou chimique. Par exemple :

- Le **suffixe -olol** désigne la famille des **bêtabloquants**.
- Le **suffixe -azépam** correspond aux **benzodiazépines**.

Ainsi, la DCI permet de mieux comprendre le **mode d'action** des médicaments et d'anticiper d'éventuelles **interactions médicamenteuses**. [Site web7]

I.6.2. Nom Commercial

Le nom commercial est celui sous lequel un laboratoire pharmaceutique commercialise un médicament. Il est protégé par un brevet, dont la durée varie selon les pays. Ce nom est toujours suivi du symbole ®, indiquant son statut de marque déposée. [Greine, 2016]

I.6.3. Dénomination Scientifique ou Chimique

La dénomination chimique correspond à la description exacte de la structure moléculaire du médicament. Toutefois, elle est rarement utilisée en pratique courante en raison de sa complexité.

La **DCI** est une version abrégée et simplifiée du nom chimique. Elle est attribuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**) afin de standardiser l'identification des substances actives à l'échelle internationale. [Aveline, 2000]

I.7. Les méthodes d'analyse

Diverses techniques d'analyses sont généralement utilisées lors du développement d'une nouvelle molécule biologiquement active, aussi bien dans les phases de recherche et de mise au point que pour le contrôle qualité. Voici un aperçu des différentes

méthodes utilisées dans l'analyse et le contrôle des médicaments, en mettant l'accent sur les techniques modernes et les normes réglementaires.

I.7.1. Méthodes séparatives

I.7.1.1. Chromatographie:

La chromatographie, méthode d'analyse physico-chimique de séparation, utilisée pour séparer, identifier et quantifier les constituants d'un mélange, basée sur la différence d'affinité de ces composants entre deux phases : une phase stationnaire généralement un solide ou un liquide fixé sur un support et une phase mobile qui peut être un liquide ou un gaz. Elle est largement utilisée en chimie, biochimie, et dans de nombreux autres domaines aussi bien dans les services de recherche et développement que dans le domaine du contrôle. [Boukreris, 2022]

I.7.1.2. Les différentes techniques chromatographiques :

Les techniques chromatographiques peuvent être réparties suivant plusieurs critères : en fonction de la nature des deux phases en présence, ou du procédé utilisé, ou du phénomène physico-chimique responsable du coefficient de distribution K.

I.7.1.2.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM), est une technique de séparation et d'analyse des composants d'un mélange. Elle est simple, rapide et peu coûteuse.

Principe :

La CCM utilise une plaque soit en verre soit en plastique rigide recouverte d'une couche mince d'un adsorbant solide, généralement de la silice ou de l'alumine (la phase stationnaire). Le mélange à analyser est appliqué sous forme de petits points ou de traits près du bas de la plaque. La plaque est placée dans un récipient contenant une phase mobile (un solvant ou un mélange de solvants) qui migre par capillarité à travers la couche adsorbant. Les différents constituants du mélange se déplacent le long de la plaque à des vitesses différentes, en fonction de leur solubilité dans la phase mobile et de leur interaction avec la phase stationnaire. On obtient alors dans le cas idéal autant de taches que de constituants sur le trajet de migration du solvant.

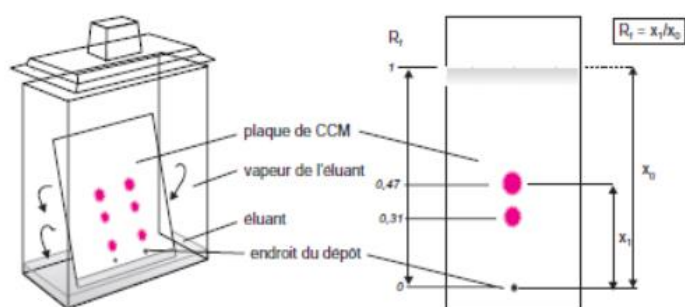


Figure 3: Chromatographie CCM [Ydiedd, 2020].

I.7.1.2.2. Chromatographie en phase liquide (HPLC) :

L'HPLC est une technique largement utilisée dans les laboratoires d'analyse chimique. Elle permet d'identifier, de séparer et de quantifier les composés chimiques présents dans un mélange. Grâce à sa haute précision, elle est adaptée à la détection de traces et peut être couplée à un spectromètre de masse. Selon la nature de la phase stationnaire, on distingue quatre types principaux d'HPLC. [Boukreris, 2022]

- Chromatographie d'adsorption.
- Chromatographie de partage.
- Chromatographie d'échange d'ions.

Chaque méthode est associée à un type de colonne, élément essentiel du système HPLC. Son fonctionnement repose sur des forces d'adsorption qui varient en fonction de la polarité des composés chimiques et des isothermes d'adsorption spécifiques. Le choix du solvant en HPLC dépend ainsi de la colonne utilisée, des composés à analyser et, avant tout, de leur polarité.

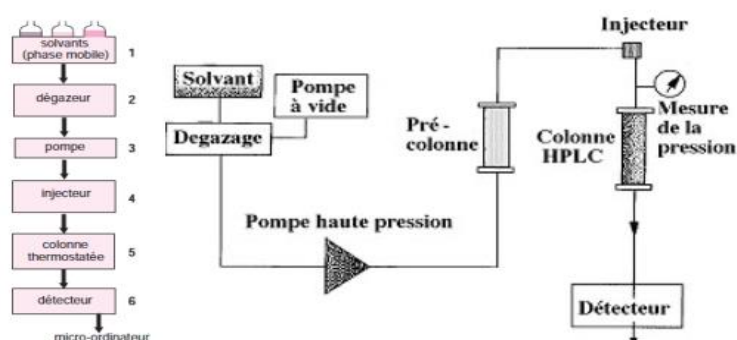


Figure 4 : Appareil de Chromatographie Liquide à Haute Performance [Boukreris, 2022]

I.7.1.2.3. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

Il existe 2 types de CPG :

- Chromatographie gaz-solide : chromatographie d'adsorption, peu utilisée en raison des trainées dans les pics d'élution provoquées par le non linéarité du processus d'adsorption CGS,
- Chromatographie gaz-liquide, basée sur le partage des constituants à séparer.

Principe

L'échantillon est vaporisé puis injecté en tête de colonne. L'élution est assurée par un flux de gaz inerte, qui sert de phase mobile et dont le rôle est uniquement de transporter l'échantillon à travers la colonne. Ce gaz, qui doit être chimiquement inerte, peut-être de l'hélium (He), de l'azote (N₂) ou de l'oxygène (O₂), son choix étant déterminé par le détecteur utilisé. L'analyse produit un spectre présentant des pics d'intégration, dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de produit injecté. Chaque pic est défini par son temps de rétention, indiqué en abscisse.

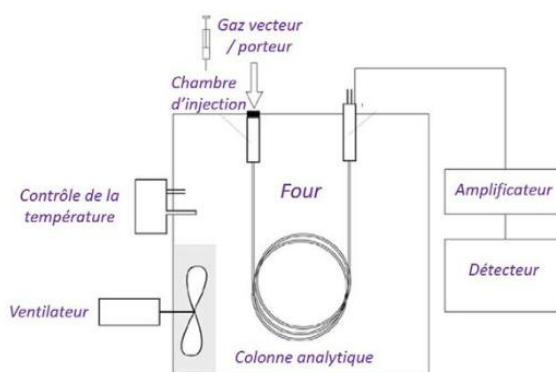


Figure 5 : Schéma de principe du fonctionnement de la chromatographie en phase gazeuse

[Site Web8]

I.7.1.2. La spectroscopie :

La spectroscopie, aussi appelée spectrométrie, est une méthode analytique utilisée pour étudier les interactions entre la lumière (rayonnement électromagnétique) et la matière. Elle permet d'étudier les spectres d'émission, d'absorption ou de diffusion de la lumière par une substance. Son principe repose sur le fait que chaque élément ou composé chimique réagit de manière spécifique à la lumière ou à d'autres formes de rayonnement, ce qui permet leur identification, l'analyse de leur structure et l'évaluation de leurs propriétés physiques et chimiques. [Boukreris, 2022 ; Benadouda, 2022]

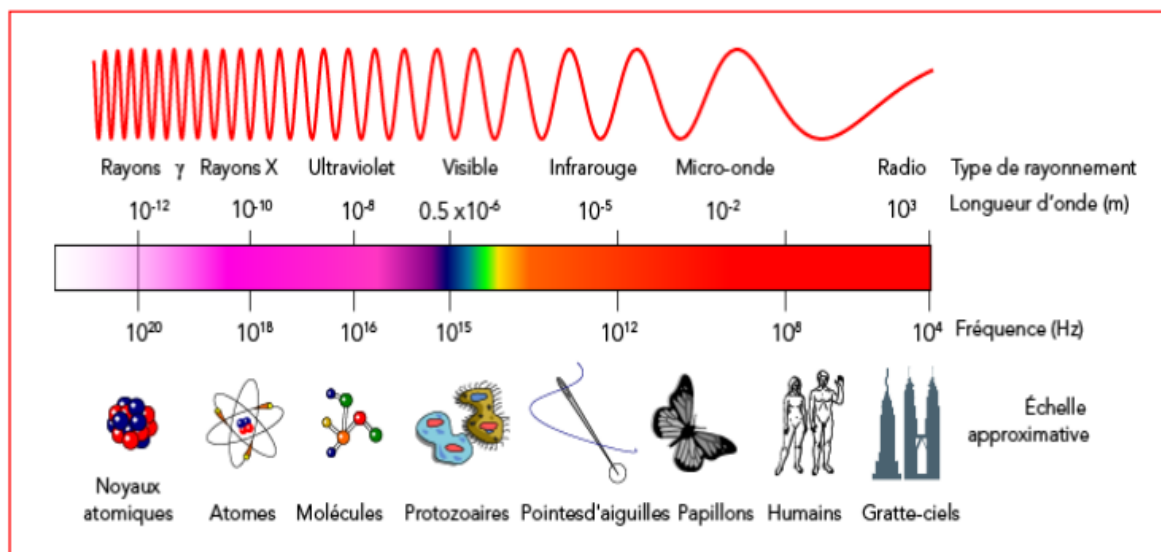


Figure 6: Spectre électromagnétique [Benadouda, 2022].

I.7.1.2.1. La spectroscopie dans l'UV/ Visible :

La spectroscopie UV-visible est une méthode analytique qui étudie l'interaction entre la lumière (ultraviolette, visible et proche infrarouge) et la matière, en mesurant l'absorption de photons provoquant des transitions électroniques dans les molécules.

Le rayonnement électromagnétique rencontré en spectroscopie UV-visible possède une énergie élevée. Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde :

- Lointain UV : 10-180 nm ($10\text{nm} \approx 1,24 \text{ eV}$).
- Proche UV : 180-400nm.
- Visible : 400-780 nm

Principe :

La spectroscopie UV-visible repose sur l'absorption de la lumière dans la gamme des ultraviolets (UV) et du visible par une substance. Son principe est basé sur l'excitation des électrons des molécules ou des ions lorsqu'ils absorbent une énergie correspondant à une longueur d'onde spécifique du rayonnement incident. Cette absorption dépend de la structure électronique de la substance et produit un spectre caractéristique, représentant l'intensité absorbée sous forme de la transmittance (T), ou de l'absorbance (A) en fonction de la longueur d'onde.

En mesurant ce spectre, il est possible d'identifier les composés présents, d'analyser leur concentration selon la loi de Beer-Lambert ($A = \epsilon \cdot c \cdot l$) et d'obtenir des informations sur leur structure moléculaire et la nature des groupes fonctionnels. Cette technique est

couramment utilisée en chimie analytique, en biochimie et dans l'industrie pour le contrôle de la qualité et la caractérisation des substances [Boukreris, 2022].

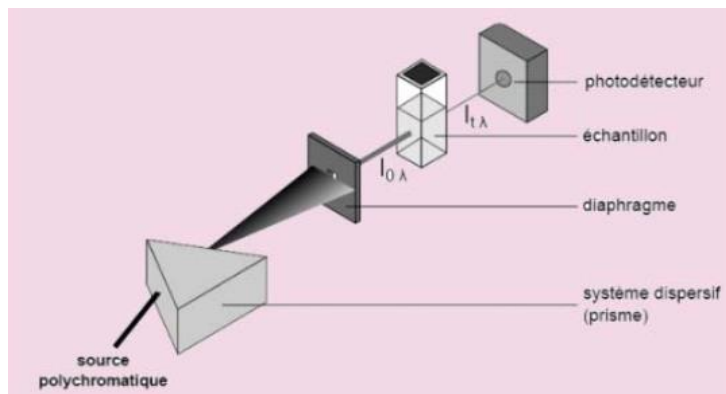


Figure 7: Spectrophotomètre UV-Visible [Boukreris, 2022].

I.7.1.2.2. La spectroscopie infrarouge (IR) :

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique analytique qui permet d'identifier et d'analyser les composés chimiques en étudiant leur interaction avec le rayonnement infrarouge (longueurs d'onde comprises entre 700 nm et 1 mm). Elle repose sur l'absorption de l'énergie du rayonnement infrarouge par les liaisons chimiques des molécules, ce qui provoque des vibrations caractéristiques [Boukreris, 2022].

L'infrarouge met à profit la plage des radiations électromagnétiques comprise entre 1 et 50 μm . Cette bande spectrale est divisée en :

- Proche-IR 1-2,5 μm 13300-4000 cm^{-1}
- IR moyen 2,5-25 μm 4000-400 cm^{-1}
- IR-lointain 25-50 μm 400-10 cm^{-1}

Principe :

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques, mais il induit des transitions entre les niveaux d'énergie vibrationnelle. Ces vibrations correspondent à deux principaux types:

- Vibration de valence ou d'élongation (symétrique et asymétrique),
- Vibration de déformation angulaire (dans le plan et hors du plan).

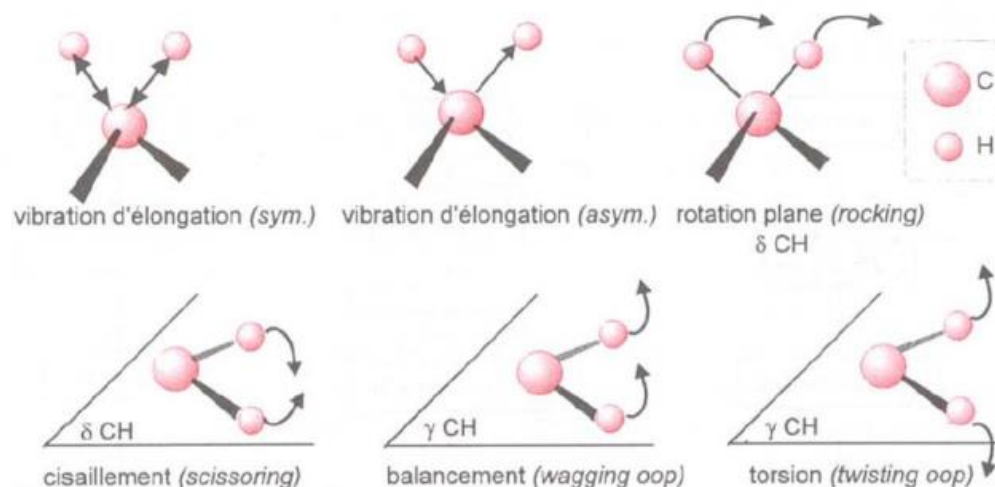


Figure 8: Différents modes de vibration par la liaison (C-H) [Boukreris, 2022].

Chaque type de liaison chimique absorbe une longueur d'onde spécifique, ce qui permet d'obtenir un spectre infrarouge caractéristique de la molécule analysée. Ce spectre est un graphe représentant l'absorbance ou la transmittance en fonction du nombre d'ondes (cm^{-1}), allant généralement de 4000 à 400 cm^{-1} .

I.8. Contrôle de la qualité des médicaments

I.8.1. Introduction

Le mot *contrôle* peut être utilisé dans le sens de *vérification*. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits pharmaceutiques, il s'agit souvent de la vérification de la conformité aux exigences des normes internationales ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d'un tri entre entités conformes et non conformes [BPF, 2011].

I.8.2. Contrôle de qualité (CQ)

Selon la norme ISO, la qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [Mameri, 2017]. Le contrôle de la qualité vise à vérifier que les médicaments respectent les normes pharmaceutiques établies par les pharmacopées. L'évolution du contrôle en pharmacie est la même que dans les autres branches industrielles. Il comprend : [Boukreris, 2022]

- **Le contrôle des matières premières (MP):** analyse des principes actifs et des excipients avant fabrication.
- **Le contrôle en cours de fabrication :** vérification après les opérations ou les étapes successives du processus de production.
- **Le contrôle du produit fini avant l'expédition :** tests physico-chimiques, microbiologiques et pharmacologiques.

I.8.3. Principaux référentiels de la qualité d'un médicament

I.8.3.1. Pharmacopées :

La pharmacopée est un outil de référence destiné aux professionnels de santé et une base réglementaire et légale qui définit **[Mameri, 2017]**:

- Les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire).
- Les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est publié sous forme de monographies (protocoles analytiques à respecter scrupuleusement). Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

Il existe différentes pharmacopées internationales et nationales **[Boukreris, 2022]**:

- **Pharmacopées internationales :**
 - ✓ La Pharmacopée internationale (Ph. Int.), publiée au niveau mondial par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
 - ✓ La pharmacopée européenne est assurée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM).
- **Pharmacopées nationales :**

Il existe différentes pharmacopées, sans avoir le même statut juridique selon les pays. Les plus importantes sont la pharmacopée américaine (USP), la pharmacopée japonaise (JP), la Pharmacopée Britannique (BP) ainsi que la pharmacopée Chinoise **[PE, 2011]**.

I.8.3.2. Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définis par l'OMS sont des normes internationales de qualité qui sont appliquées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que dans d'autres industries telles que l'alimentaire et les dispositifs médicaux. Les BPF sont des exigences réglementaires qui définissent les normes minimales que les fabricants doivent

respecter pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits [Hannachi, 2023 ; BPF, 2011].

Les principaux objectifs des BPF sont les suivants :

- Garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits finis ;
- Réduire les risques de contamination, d'erreur de fabrication et de malfaçon ;
- Assurer la traçabilité des produits tout au long du processus de fabrication, de la réception des matières premières jusqu'à la distribution des produits finis [Hannachi, 2023].

Le contrôle de la qualité est l'ensemble des mesures prises (l'échantillonnage, les tests et le contrôle analytique) pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées d'identification, de dosage et de pureté. [Boukreris, 2022]

I.8.4. Les différents niveaux du control de qualité

Le processus de contrôle de la qualité se déroule à plusieurs niveaux :

I.8.4.1. Contrôle des matières premières :

Le contrôle d'un médicament comporte en premier lieux le contrôle des matières premières (MP), ce type de contrôle est crucial, car la qualité du produit fini dépend de celle des matières premières utilisées. Il vise à garantir que les médicaments respectent les normes de sécurité, d'efficacité et de conformité réglementaire.

Avant la fabrication des médicaments, les matières premières (principe actif, excipients) sont soumises aux analyses suivantes [Belel, 2017, Boukreris, 2022]:

- **Identification et vérification des substances** : les méthodes d'identification les plus citées par les pharmacopées sont : la spectroscopie (Infrarouge et UV-visible) et la chromatographie (CCM et HPLC).
- **Analyses de pureté et de contrôle des impuretés** : détection et quantification des impuretés, contaminants (chimique ou microbiens) ou produits de dégradation.
- **Tests de conformité aux spécifications définis par la pharmacopée** : tests sur la granulométrie, densité, humidité, etc.
- **Stockage et conditions de conservation** : vérification du respect des conditions de stockage (température, humidité).

I.8.4.2. Les contrôles effectués en cours de fabrication (produits semi-finis) :

Les contrôles de qualité en cours de fabrication consistent à suivre et vérifier le cycle de fabrication industriel du médicament aboutissant à un produit fini qui répond aux exigences de la pharmacopée pour satisfaire le consommateur. Le suivi de la production garantit que chaque étape respecte les normes de qualité [Boukreris, 2022].

I.8.4.2.1. Surveillance des Procédés de Fabrication

- **Granulation** : Vérification de l'uniformité des particules.
- **Compression des comprimés** : Contrôle de la dureté, du poids, et de l'uniformité des comprimés.
- **Encapsulation** : Contrôle du remplissage correct des gélules.
- **Enrobage** : Vérification de l'épaisseur et de l'uniformité du revêtement.

I.8.4.2.2. Contrôles Physico-chimiques

- **pH (pour les solutions et suspensions)** : Vérification de l'acidité ou de l'alcalinité du médicament liquide. Le pH doit être compatible avec les exigences de la formulation et assurer une bonne absorption.
- **Uniformité de masse (pour les comprimés et gélules)** : Vérification du poids des comprimés et gélules et cela par [Boukreris, 2022]:
 - Mesure du poids individuel de 20 comprimés ou gélules et calcul de la variance par rapport au poids moyen.
 - Acceptable si au moins 18 unités sont conformes et si aucune ne dépasse le double de la tolérance.
- **Densité et homogénéité** : Test des poudres et solutions pour vérification de l'homogénéité par dosage du principe actif sur une prise d'essai.

I.8.4.2.3. Tests Microbiologiques

- Vérification de l'absence de contamination bactérienne et fongique.
- Contrôle de la présence d'endotoxines dans les produits injectables.

I.8.4.3. Contrôle du Produit Fini

Avant la mise sur le marché, les médicaments doivent répondre aux exigences de qualité fixées par la réglementation.

I.8.4.3.1. Tests Physico-chimiques :

- **Contrôle macroscopique et organoleptique:**

Le contrôle visuel est réalisé pour vérifier la forme, la taille, l'aspect et l'homogénéité de couleur en surface et en profondeur du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être unie, lisse et brillante. Pour les sirops et suspensions orales des tests olfactif et gustatif sont nécessaires [Boukreris, 2022].

- **Test de la dureté :**

Ce test vise à évaluer, dans des conditions définies, la résistance des comprimés à la rupture en mesurant la force requise pour leur rupture par écrasement. Il permet de s'assurer que les comprimés peuvent supporter les chocs subis au cours des différentes opérations de conditionnement, de transport et de stockage. [Hannachi, 2023]

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier. La mesure de la dureté est effectuée sur un duromètre (Figure I.12), l'appareil est constitué de deux mâchoires parallèles dont l'une se déplaçant vers l'autre.



Figure 9 : Duromètre [Boukreris, 2022].

- **Teste de friabilité:**

Le contrôle de friabilité, réalisé sur un ensemble de comprimés (Cp), permet d'évaluer la perte de masse résultant des frottements et des chutes subis dans des conditions spécifiques. L'appareil employé pour ce test est appelé friabilimètre.

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des Cp prélevés. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1% de la masse des Cp soumis à l'essai. [Belel, 2017]

La friabilité est calculée par l'équation suivante :

$$F = \frac{(\text{Masse d'échantillon avant essai} - \text{Masse d'échantillon après essai}) \times 100}{\text{Masse d'échantillon avant essai}}$$

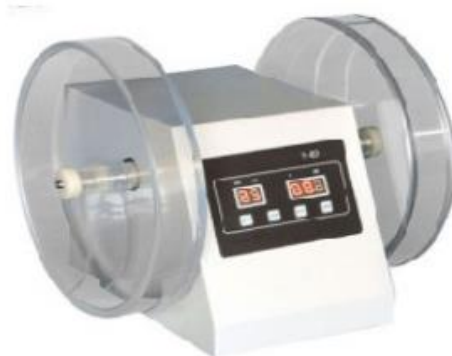


Figure 10: Appareil de la friabilité des Cp [Mameri, 2017]

- **Teste de désagrégation ou de délitement :**

Ce type de contrôle vise à évaluer la capacité des comprimés ou capsules à se désagréger en milieu liquide dans un délai spécifié, conformément à des conditions expérimentales précises. Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu sur la grille [PE, 2011 ; Belel, 2017]



Figure 11: Appareil de désagrégation [Boukreris, 2022]

- **Test de dissolution :**

Ce test est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé (appareil à palette tournante ou à panier tournant) et dans des conditions opératoires bien définies (conditions analytiques). Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré. [Cherif, 2020]

Les résultats de ce test sont exprimés en déterminant pour chaque Cp testé, la quantité du PA dissous dans un temps prescrit. Cette quantité est exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.



Figure 12: Appareil à palette tournante et panier tournant [Boukreris, 2022]

I.8.4.3.2. Tests de Stabilité :

Les études de stabilité permettent de s'assurer que le produit pharmaceutique conserve ses propriétés au fil du temps. Ce test périodique permet le suivi de la dégradation du produit stocké sous différentes conditions (température, humidité, lumière) sur plusieurs mois/années. Cette technique permet de détecter les variations de teneur, pH, dissolution et impuretés du produit qui peuvent affecter sa qualité, son efficacité et sa sécurité [Hannachi, 2023].

Le principe du suivi de la stabilité est de surveiller le produit pendant toute sa durée de validité et de déterminer s'il demeure toujours conforme aux spécifications définies dans les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage [Boukreris, 2022].

I.8.4.3.3. Tests Microbiologiques et Stérilité

Le contrôle qualité microbiologique des médicaments est une étape essentielle du processus de fabrication pour garantir leur sécurité, leur qualité et leur conformité aux normes microbiologiques définies par les réglementations pharmaceutiques. Cette analyse vise à :

- Détecter des contaminants microbiens : bactéries, moisissures, levures.
 - Vérifier l'absence de micro-organismes pathogènes nuisibles et à contrôler la charge microbienne globale, réduisant ainsi les risques potentiels pour les patients.
- [Hannachi, 2023, Boukreris, 2022].

I.8.4.4. Contrôle Post-Commercialisation (Pharmacovigilance)

Une fois le médicament sur le marché, un suivi est effectué pour garantir sa sécurité et son efficacité et cela par une surveillance des effets indésirables collectés des signalements des patients et des contrôles en laboratoire de prélèvement d'échantillons sur le marché.

Conclusion :

Ce chapitre a permis d'aborder les généralités sur les médicaments, en mettant en lumière leurs définitions, leurs compositions, leurs origines, leurs différentes formes, ainsi que leurs voies d'administration. Le médicament, bien plus qu'un simple produit de consommation, joue un rôle essentiel dans la santé humaine, influençant directement la qualité de vie, le bien-être et même la gestion des maladies. Le médicament d'étude est le Co-PARALGAN®400mg/20mg, un générique associant paracétamol et codéine, C'est un médicament antalgique, utilisé dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

Les analyses physico-chimiques jouent un rôle crucial dans le contrôle de la qualité des médicaments en garantissant leur identité, leur pureté, leur stabilité et leur efficacité. Elles font appel à des techniques sophistiquées comme la chromatographie, la spectroscopie et les tests de dissolution pour assurer que les produits pharmaceutiques répondent aux exigences des normes internationales.

Le contrôle de la qualité des médicaments est un processus rigoureux qui implique l'analyse des matières premières, du produit fini et du processus de fabrication. Diverses techniques analytiques physico-chimiques et microbiologiques sont utilisées et grâce à ces méthodes analytiques avancées et aux réglementations strictes, le contrôle de la qualité garantit la sécurité et l'efficacité des traitements médicamenteux.



Chapitre II : Procédé de fabrication du Co- PARALGAN®



Introduction

Le comprimé est l'une des formes pharmaceutiques les plus utilisées en raison de sa facilité d'administration, de sa stabilité et de la précision du dosage qu'il permet. Sa fabrication repose sur des procédés rigoureux qui visent à transformer des poudres ou des granulés en unités solides compactes, tout en garantissant leur efficacité thérapeutique, leur sécurité et leur qualité. Derrière une apparente simplicité, la production d'un comprimé exige une maîtrise fine des propriétés physico-chimiques des poudres, des équipements utilisés et des étapes de formulation, allant du mélange des ingrédients actifs et excipients à la compression, voire à l'enrobage final.

II.1. Présentation du générique Co-PARALGAN® 400mg / 20 mg

II.1.1. Co-PARALGAN

II.1.1.1. Définition :

Le Co-PARALGAN® 400mg / 20mg est un médicament antalgique et le générique de Co-DOLIPRANE® 400mg / 20mg, il est sous forme des comprimés non enrobés blancs, et commercialisée dans des boîtes de 20 comprimés, sous plaquettes thermoformées. [Zidi, 2018]



Figure 13 : Co-PARALGAN® 400mg / 20 mg [Zidi, 2018].

Le DCI (Dénomination commune internationale) est :

Paracétamol/Codéine,	DOSAGE : 400mg/20mg,	Forme: COMP. SEC.
Conditionnement: B/20,	Type: Générique,	Pays: ALGERIE

•**Indications** : Traitement symptomatiques des douleurs modérés a intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'analgésique périphériques seuls.

- **Posologie** : Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Respecter un intervalle de 4 à 6 heures entre 2 prises. En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre 2 prises doit être au minimum de 8 heures.

- **Adulte** : 1 ou 2 comprimés, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Chez la personne âgée, la posologie initiale est généralement réduite de moitié [Benzannache. 2024].

II.1.2. Paracétamol

II.1.2.1. Définition :

Le paracétamol, aussi appelé Acétaminophène, est un médicament commun, utilisé pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques mais dont le mécanisme d'action, n'est à ce jour, pas entièrement élucidé. [Hider-Mlynarz, 2018].

II.1.3. Codéine

II.1.3.1. Définition :

C'est un alcaloïde psychoactif extrait de l'opium où elle présente en faible concentration (environ 0.5%), il s'agit d'un dérivé de la morphine, utilisé en thérapeutique pour ces propriétés analgésiques et antitussives, mais souvent employé aussi par les personnes dépendantes de l'héroïne comme produit de substitution. [Khiati.M].

II.4. Matériels utilise en cour de fabrication

Le procédé de fabrication du médicament Co-PARALGAN® (400 / 20 mg) demande :

Selon la fabrication

- Balance -METLER - TOLEDO'ID1 MULTIRANGE de portée 150 KG
- Mélangeur –granulateur COLLETTE
- Calibreux oscillant FREWEET
- Comprimeuse rotative KILIAN RTS32
- Grille de 1 ,5 mm
- Sacs en polyéthylène
- Futs en inox
- Etuve type BONAPATCHI et OLSA

- Papier sulfurisé
- Station d'eau ALEX 35

Selon le contrôle au cours de la fabrication :

- Balance de porte 310gr
- Friabilimètre.
- Duro mètre.
- Appareil de délitement.
- Thermomètre
- HPLC. [Kanef, 2019]

II.5. Matières premières utilisées au cours de la fabrication du Co-PARALGAN

Différents matières premières sont utilisées pour la fabrication du Co-PARALGAN®.

Présentée sur le tableau suivant :

Principe actif

- Paracétamol
- Codéine

Les excipients

- Povidone k 30
- Cellulose microcristalline
- Croscarmellose sodique
- Stéarate de magnésium
- Eau purifiée

II.6. Caractéristiques des excipients du Co-PARALGAN®

II.6.1. POVIDONE (PVP k 30)

II.6.1.1. Caractère

La PVP est une poudre hygroscopique blanche au jaune pâle, soluble dans l'eau.

II.6.1.2. Rôle

Il est utilisé par voie humide. Joue le rôle d'un liant qui favorisent l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression.

[Documentation de l'unité de SAIDAL-ANNABA.]

II.6.2. Stéarate de magnésium

II.6.2.1. Caractère

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

II.6.2.2. Rôle

Le stéarate de magnésium joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, ils donnent aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux.

II.6.3. Croscarmellose sodique

II.6.3.1. Caractère

Elle se présente sous forme de poudre blanche, fibreuse et fluide.

II.6.3.2. Rôle

Les agents désintégrant facilitent la rupture du comprimé au sein du tractus gastro-intestinal après administration orale. Leur action, souvent renforcée par des mécanismes de réticulation, améliore la biodisponibilité du principe actif en favorisant sa dissolution. En l'absence de désintégrant, les comprimés peuvent ne pas se désagréger correctement, compromettant ainsi la libération et l'absorption du principe actif, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité thérapeutique.

II.6.4. La cellulose microcristalline

II.6.4.1. Caractère

Elle se présente sous forme de poudre blanche, fibreuse et fluide.

II.6.4.2. Rôle

Elle est couramment utilisée dans l'industrie alimentaire comme agent de texture, antiagglomérant, substitut de matière grasse, émulsifiant, diluant et agent de gonflement. Sa forme la plus répandue est notamment dans la composition des compléments vitaminiques et des comprimés. Elle est également employée dans les méthodes de dosage sur plaque pour le comptage des virus, en tant qu'alternative à la carboxyméthylcellulose.

II.7. Etapes de fabrication

II.7.1. La Pesée

Pour chaque lot de production, les quantités de matières premières – préalablement contrôlées – sont mesurées dans une salle de pesée. Cette zone est considérée comme à haut risque en raison de la succession rapide des produits et de leur manipulation à l'air libre.

L'opération de pesée est réalisée à l'aide d'une balance, par un opérateur qualifié [Le Hir, 2009].

Avant pesage

- Vérifier les étiquettes et les emballages ;
- Préparer le matériel : balance, étiquette, récipients, ainsi que les protections nécessaires (masques, gants, lunettes).

Durant pesage

- Exécuter les instructions appropriées, produit par produit ;
- Fermer et étiqueter les récipients au fur et à mesure.

Après pesage

- Regrouper les produits pesés ;
- Vérifier les quantités restantes et faire le bilan ;
- Ranger et nettoyer.



Figure 14 : La pesée des matières premières

❖ **Préparation de solution mouillage:** dans un fut en inox de 100 introduire l'eau purifiée et P.V.P K30 (POVIDON). Agiter jusqu'à la dissolution parfaite à l'aide d'un agitateur électrique et laisse gonfler pendant 40 min. Cette solution est mélangé ensuite avec les grains



Figure 15 : La solution du mouillage

II.7.2. Mélange à sec

Il consiste à mélanger dans un mélangeur granulateur, Le principe actif (le paracétamol et la codéine) et les autres excipients. Le but de ce mélange est d'arriver à avoir un système homogène c'est-à-dire obtenir la meilleure distribution possible entre les composants du mélange [Gouacem, 2022].



Figure 16: Préparation du mélange à sec dans la Collette.

II.7.3. Mouillage et granulation

Cette étape implique de mélanger la poudre obtenue lors de l'étape précédente avec une solution préparée. Elle est composée du PVP K30 et de l'eau purifiée [Registre de saidal].

Le mouillage a pour objectif de former un lien entre les particules de la poudre (paracétamol, codéine et cellulose microcristalline) en utilisant le PVP K30. Il aide aussi à réduire les forces de compression [Araar, 2019].

L'objectif de la granulation est de transformer la poudre à comprimer en granules ou grains solides pour faciliter son utilisation pour la production des comprimés [Belel, 2017].

II.7.4. Le séchage

En pharmacie, le séchage intervient principalement lors de la fabrication des formes solides telles que les comprimés ou les granulés, notamment après l'étape de granulation humide. Cette opération a pour objectif d'éliminer les solvants — le plus souvent l'eau ou l'éthanol — afin d'atteindre un taux d'humidité résiduelle compatible avec les étapes ultérieures du procédé, telles que la compression et le conditionnement [N'Dri-Stempfer, 2004].

- Etaler le granulé sur des plateaux recouverts de papier blanc sans les trop charger ;
- Laisser sécher dans l'étuve BONAPACE à une température 40°C, en remuant le granulé toutes les 6 à 8 heures.



Figure 17 : Etuve à plateaux « BONAPACE »

II.7.5. Le calibrage

Cette opération vise à réduire la taille des particules ou des agglomérats grossiers à l'aide de procédés mécaniques adaptés. Elle permet d'augmenter la surface spécifique, ce qui a pour effet d'accélérer la vitesse de dissolution du principe actif. Elle contribue également à améliorer les propriétés d'écoulement du mélange, facilitant ainsi un remplissage plus homogène des matrices lors de la compression.

Dans ce cas, le calibrage est réalisé en faisant passer le mélange sec à travers un tamis de 1,5 mm [Rjem, 2018].



Figure 18 : Le calibreur Oscillant *FREWITT*

II.7.6. Lubrification

Le granulé calibré est ensuite introduit dans la collette, où l'on ajoute du stéarate de magnésium ainsi que de la croscarmellose sodique. Ces excipients ont pour rôle d'améliorer le taux d'écoulement du mélange et d'éviter son adhésion aux parois de la collette.

À ce stade, un contrôle qualité en cours de fabrication est requis, notamment la vérification de l'humidité résiduelle sur un échantillon de 10 g de granulé. La teneur en humidité doit se situer entre 2 % et 4 %, conformément aux normes.

Par ailleurs, un second prélèvement est nécessaire pour réaliser une analyse physico-chimique avant l'étape de compression [Araar, 2019].

II.7.7. La compression

La compression est une opération qui vise à transformer une poudre (par compression directe) ou un granulé (issu d'une granulation sèche ou humide) en un comprimé solide. Elle repose sur la réduction du volume d'un lit de poudre sous l'action d'une force de compression, afin de former un ensemble cohésif. Ce processus débute par l'élimination de l'air présent entre les particules, suivie d'un rapprochement accru de ces dernières, ce qui augmente leurs surfaces de contact. Cela favorise la formation de liaisons interparticulaires responsables de l'agglomération des particules en un comprimé uniforme.



Figure 19 : Machine à compression rotative

II.7.8. Conditionnement

Le conditionnement désigne l'ensemble des éléments matériels utilisés pour assurer la protection du médicament tout au long de son cycle de vie. Dans le cas du Co-PARALGAN en comprimés, le conditionnement se déroule en deux étapes principales :

❖ **Le conditionnement primaire** : il s'agit de l'emballage en contact direct avec le produit, correspondant à l'unité de consommation. Ce type d'emballage a pour fonction de préserver l'intégrité du médicament en le protégeant contre les chocs, la lumière et les variations de température.

Pour le Co-PARALGAN, le conditionnement primaire est réalisé sous forme de blisters, composés de deux éléments :

- Un **film de thermoformage en PVC transparent** de 106 mm de laize, sur lequel sont imprimés le nom du médicament, son dosage, la date de péremption et le numéro de lot.
- Un **film d'operculage en aluminium** de 96 mm de laize, servant à refermer hermétiquement les blisters.



Figure 20 : Le conditionnement primaire

❖ **Le conditionnement secondaire** : consiste à introduire de 20 comprimés en étuis cartonnés avec la dénomination commerciale Co-PARALGAN mg comprimé contenant : un prospectus, de blisters de 10 comprimés et une vignette [Larbi, 2023].



Figure 21 : Le conditionnement secondaire

❖ **Le conditionnement tertiaire** : Emballé dans les cartons, Etiquetage [Araar, 2019].



Figure 22 : Conditionnement tertiaire

II.8. Le contrôle du produit Co-PARALGAN®

Chaque lot de production de Co-PARALGAN® subit des contrôles rigoureux pour garantir sa conformité aux normes pharmaceutiques :

- **Tests physico-chimiques** : dureté, friabilité, désagréation, uniformité de masse.
- **Dosage des principes actifs** : paracétamol et codéine, assurant leur teneur correcte.
- **Tests de dissolution** : pour vérifier la libération des principes actifs dans des conditions simulant le milieu gastro-intestinal.
- **Apprentissage des techniques analytiques** : HPLC, UV-visible.

- **Microbiologie** : Tests microbiologiques pour assurer l'absence de contamination microbienne.

Ces contrôles sont effectués conformément aux exigences de la pharmacopée européenne et aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) [Zidi, 2018].

II.9. Résultats et Discussion

Introduction

Après avoir fabriqué le médicament coparalган®, nous avons vérifié sa qualité en utilisant des tests et des méthodes d'analyse.

II.9.1. Laboratoire in-process

II.9.1.1. Lot d'un médicament

Dans le cas d'une production en continu, un lot peut correspondre à une portion déterminée de cette production. Un numéro de lot peut être attribué aussi bien aux matières premières, qu'aux articles de conditionnement, ainsi qu'aux lots de production des produits intermédiaires et des produits finis.



Tableau 2 : Lot du Co-PARALGAN® étudié

N° de lot	Date de fabrication
Lot 736	24/ 04/ 2025

Figure 23 : Lot d'un médicament

I.9.1.2. Uniformité de masse

•Mode opératoire

-Des contrôles sont effectués à intervalles régulières. L'uniformité de masse est effectuée sur 20 comprimés en utilisant une balance analytique (figure II.13).

-On pèse 20 comprimés, la masse pour chaque comprimé doit être entre: 560,5-620 mg.

•**Appareillage** : Balance analytique METTLER-TOLEDO® XP 105 Delta Range.



Figure 24 : Balance analytique

•Les résultats :

Tableau 3: Les résultats de mesure de poids pour les trois lots étudiés

CPs	La mesure	CPs	La mesure	Norme	Observation
1	588,5	11	581,6	[560-620] mg	Conforme
2	600,0	12	577,5		
3	587,7	13	587,0		
4	596,2	14	586,8		
5	586,2	15	573,7		
6	584,8	16	597,3		
7	589,6	17	582,3		
8	584,2	18	581,6		
9	591,3	19	576,3		
10	581,1	20	580,2		
Poids moyens	585,7mg			conforme	

•Interprétation

Dans notre cas, nous avons obtenu une moyenne de masse de comprimé égale à : 585,7mg.
Ce résultat est dans la norme

II.9.1.3. Taux d'humidité

• Mode opératoire

Pendant la phase de séchage des grains au moyen du séchoir à lit d'air fluidisé, un échantillon représentatif de 5 g est prélevé de manière régulière. Cet échantillon est ensuite délicatement placé dans un dessiccateur halogène ou infrarouge.

• Appareillage : Dessiccateur halogène



Figure 25: Dessiccateur halogène

• Les résultats :

Tableau 4 : Les résultats de Taux d'humidité (%)

Taux d'humidité(%)	Norme (2%-4%)	Observation
Lot 736	2,62	Conforme

• Interprétation

D'après les résultats de tableau le taux d'humidité est dans la norme (2-4).

II.9.1.4. Dureté et l'épaisseur

On réalise ce test de dureté en appliquant une pression sur le comprimé jusqu'à ce qu'il se brise. On réalise les mesures sur 10 comprimés prélevés de manière aléatoire.

• Mode opératoire

- Avec l'utilisation d'un Duromètre, on évalue le diamètre et la dureté de 10 CPs.
- Chaque nouvelle détermination est précédée de l'élimination de tout débris de Cp entre les mâchoires de l'appareil.

• Appareillage : Duromètre ERWEKA

On a effectué l'essai de la dureté en utilisant un duromètre de type ERWEKA TBH320-TD.



Figure 26 : Duromètre ERWEKA.

•Les résultats :

Tableau 5: Résultats de test de dureté et de l'épaisseur

CP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Norme
Moyenne de la dureté	10.8	10.9	11.2	10.7	10.7	10.6	11.1	10.8	10.9	11	5-12 KP
Moyenne d'épaisseur	4.73	4.76	4.72	4.71	4.77	4.76	4.68	4.7	4.71	4.69	4.4 et 4.6mm

•Interprétation

D'après les résultats précédents on trouve que la dureté et de l'épaisseur de lot 736 est dans la norme donc conforme.

II.9.1.5. Test de friabilité

L'objectif de cet essai est de mesurer, dans des conditions spécifiques, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène où la surface des comprimés est altérée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture suite à des chocs mécaniques ou à une prise.

• Mode opératoire

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g.
- Peser les comprimés prélevés
- Noter le poids P1.
- Mettre dans le friabilimètre à raison de 25 T/Min pendant 4 Min.
- Récupérer les comprimés, peser une 2eme fois le poids P2.
- Déterminer la friabilité par la formule $F\% = \frac{P1 - P2}{P1} \times 100$.
- Norme $\leq 1\%$

•Appareillage: friabilimètre ERWEKA.



Figure 27 : Appareil Friabilimètre

•Les résultats

Tableau 6 : Les résultats de test de friabilité

Nmr lot	P1	P2	Friabilités(%)	Résultats
lot736	6,4511	6,4511	0,42	Conforme

•Interprétation

Les résultats indiquent que le test de friabilité effectué sur lot 736 est conforme ($F \leq 1\%$), ce qui signifie que ces comprimés peuvent faire face à toutes les manipulations nécessaires (chocs mécaniques, frottements, attrition) jusqu'à leur utilisation.

II.9.2. Laboratoire de qualité

II.9.2.1. Aspect

Comprimé blanc, rond, plat sécable de 12mm de diamètre.

II.9.2.2.Poids moyen

Le poids moyen du comprimé lors de la production est calculé en prélevant au hasard 10 comprimés du même lot.

Il est nécessaire que la masse moyenne soit comprise entre [590,5-619,5] (mg).

•Mode opératoire

- prélever 10 comprimés.
- Noter le poids moyen.
- Poids de 10 comprimés/10.

•Appareillage : Balance analytique METTLER-TOLEDO®XP 105 Delta Range.



Figure 28 : Balance analytique

•Les résultats

Tableau 7 : Les résultats moyens de la masse des produits

Nombre de CP	P(mg)	Observation
1	581,1	conforme
2	582,3	
3	587,0	
4	576,2	
5	597,3	
6	573,7	
7	577,5	
8	581,6	
9	581,6	
10	586,8	
Le poids moyen	582,51	

•Interprétation

D'après les résultats présentés sur ce tableau, on peut conclure que le poids moyen (comprimés) pour lot 736 est dans les normes [560.5-619.5mg/comprimés] ; et donc le lot est conforme.

II.9.2.3. Test de dissolution

Le test de dissolution est un outil important pour l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du médicament in vivo. Pour cela le test de dissolution doit être bien mené et maîtrisé.

La dissolution est le phénomène physico-chimique observé lors de la dissolution d'un composé chimique dans un solvant.

Nous avons procédé selon la méthode de l'appareil à panier tournant, sur 6 comprimés. Dosage HPLC.



Figure 29 : Appareil de dissolution à palette tournante (dissolutest)

•**Solution tampon :**

Dans une fiole de 1000 ml, dissoudre 2,04 g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4) dans 95mL d'eau, ajouter 2ml de triméthylamine et ajuster le pH à 2,35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau.

•**Phase mobile :**

Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé.

•**Solution mère :**

Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30mg de codéine phosphate hémihydrate dans l'acide chlorhydrique HCL 0,01N Solution témoin : Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai Pe voisine à 30mg de paracétamol et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter.

•**Système chromatographique :**

Colonne : C18, 4,6mm x 25cm, 5 μ m

Détecteur UV : 214nm Débit : 1,5ml /min

Volume à injecter : 50 µl

Après 30 minutes injecter séparément la solution filtrée de chaque vase :

•**Critères d'acceptabilité** : l'essai est satisfaisant si la libération des 2 principes actifs (paracétamol et codéine phosphate) en 30 min est supérieur à 75%

$$\text{Teneur paracétamol} = \frac{\text{Aire Ep} \times \text{PeTp} \times 900}{\text{AireTps} \times 100 \times 400} \times \text{Titre p}$$

$$\text{Teneur paracétamol} = \frac{\text{Aire Eps} \times \text{PeTps} \times 900 \times 5}{\text{Aire Tps} \times 100 \times 20 \times 100} \times \text{Titre ps}$$

- Aire_{Ep} : Surface du pic du paracétamol dans la solution à examiner.
- Aire_{Tp} : Surface du pic du paracétamol dans la solution à témoin.
- Aire_{Eps} : Surface du pic Codéine dans la solution à examiner.
- Aire_{Tps} : Surface du pic Codéine dans la solution à témoin.
- Pe_{Tp} : Prise d'essai en paracétamol dans la solution témoin.
- Pe_{Tps} : Prise d'essai en Codéine dans la solution témoin.
- Titre p : Teneur en paracétamol dans la matière première.
- Titre_{ps} : Teneur en Codéine dans la matière première

•**Les résultats**

Tableau 8: Les résultats du test de dissolution des comprimés de Co-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 736.

CP	Surface de pic		Teneur (mg/Cp)		Norme	Observation
	Paracétamol	Codéine	Paracétamol	Codéine		
1	27567439	2616228	96,117	100,36	≥75%	Conforme
2	27248345	2698770	96,831	100,86		
3	28414708	2763154	99,071	101,62		
4	27966073	2572170	96,301	99,362		
5	27365466	2796175	97,217	101,71		
6	27987455	2562155	98,327	98,88		
7	28567439	2812115	99,711	102,31		

•Interprétation

L'analyse des résultats de dissolution effectuée sur six comprimés de **Co-PARALGAN® 400 mg/20 mg** montre qu'après 30 minutes, tous présentent un pourcentage de substance dissoute supérieur à 75 % (Q+5) de la teneur théorique, soit le seuil requis au premier niveau selon la **pharmacopée européenne (8^e édition)**. Ces données permettent de conclure que le lot 736 testé, est conforme au norme de dissolution exigée.

II.9.2.4. Identification et dosage des principes actifs de Co-PARALGAN® par HPLC

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostat), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur. La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur. Le temps de rétention du pic principal de la solution essai correspond à celui de la solution témoin.



Figure 30 : Appareil HPLC (Waters Alliance 2695).

•Solution tampon :

Dans une fiole de 1000ml, dissoudre 2.04g de potassium phosphate monobasique (KH_2PO_4) dans 950ml d'eau, ajouter 2ml de Triméthylamine et ajuster le PH à 2.35 avec l'acide phosphorique et compléter au volume avec l'eau puis filtrer.

•Phase mobile :

Préparer un mélange de 920ml de la solution tampon avec 80ml de méthanol dégazé. Solution mère : Dans une fiole de 1000ml dissoudre une prise d'essai P_e voisine à 30 mg de Codéine Phosphate Hémihydraté dans la phase mobile.

•**Solution témoin :**

Dans une fiole de 1000ml dissoudre 30mg de Paracétamol, et 5ml de la solution mère dans la phase mobile et agiter.

•**Solution essai :**

Broyer finement 20 comprimés, transférer une prise d'essai de 442.5mg du broyat équivalente à environ 300 mg de Paracétamol dans une fiole de 100ml, ajouter environ 75ml de la phase mobile, passer la solution dans un bain à ultra-sons pendant 10 min et compléter au volume avec la phase mobile puis filtrer. Effectuer une dilution de 5ml avec la phase mobile.

•**Système chromatographique :**

Colonne : C18, 4.6mm*25cm, 5µm

Détecteur UV : 214nm

Débit : 1.5ml/min

Volume à injecter : 30µl

Injecter séparément la solution témoin et la solution essai :



Figure 31: Echantillons à analyser par HPLC.

La teneur en Paracétamol en mg et calculée par la formule :

$$Tp = \frac{A_e \times P_{et} \times 10 \times MM}{A_t \times P_e}$$

- A_e : surface de la solution essai
- A_t : surface à la solution témoin

- P_{et} : prise d'essai solution témoin
- P_e : prise d'essai solution essai
- MM: masse moyenne

●**Critères d'acceptabilité** : $N1=380\text{mg} \leq D \leq N2=420\text{mg}$ (Paracétamol) La teneur en codéine phosphate hemihydrate en mg est calculée par la formule :

$$TC = \frac{A_e \times P_{et} \times 5 \times MM}{A_t \times P_e \times 10}$$

- A_e : surface de la solution essai
- A_t : surface à la solution témoin
- P_{et} : prise d'essai solution témoin
- P_e : prise d'essai solution essai
- MM: masse moyenne

●**Critères d'acceptabilité** : $N1= 19\text{mg} \leq D \leq N2= 21\text{mg}$ (codéine)

●Les résultats

Tableau 9 : Les résultats du test de dosage des principes actifs des comprimés de Co-PARALGAN® 400mg / 20mg de lot 736.

CP1 (lot 736)	Surface de pic	Teneur (mg/Cp)	Norme	Observation
Paracétamol	11046569	407,85	[380-420]	Conforme
Codéine	1019186	20,61	[19-21]	Conforme

●Interprétation

Les tests de dosage réalisés sur les comprimés de **Co-PARALGAN® 400 mg/20 mg** ont démontré une libération uniforme et satisfaisante de la codéine et du paracétamol. Les pourcentages moyens obtenus pour les deux principes actifs étaient très proches d'un lot à l'autre, ce qui traduit une bonne homogénéité.

Conformément aux exigences de la **pharmacopée européenne (8^e édition)**, les résultats confirment que les deux lots analysés répondent aux normes de qualité en vigueur.

Conclusion

Le **Co-PARALGAN® 400 mg / 20 mg**, fabriqué à partir de substances actives importées, passe par plusieurs étapes de fabrication rigoureuses au sein de l'unité SAIDAL.

Il est soumis à une série d'analyses physico-chimiques dont l'objectif est de vérifier la conformité du produit aux normes internationales en vigueur dans le domaine pharmaceutique.

Ces contrôles permettent d'attester de la qualité du médicament et de sa conformité aux exigences réglementaires.



Chapitre III : Résultats et Discussions.



Introduction

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement l'interaction entre le paracétamol et la codéine en phase gazeuse à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G. L'étude porte sur les propriétés énergétiques, électroniques, structurales ainsi que sur les interactions intermoléculaires entre les deux molécules, à travers une série d'analyses réalisées sur les structures optimisées des complexes, telles que l'analyse des orbitales HOMO/LUMO, énergie gap, les spectres UV-Vis, FT-IR et la cartographie du potentiel électrostatique moléculaire (MEP).

Deux orientations, notées A et B, ont été considérées pour modéliser l'interaction paracétamol-codéine. Chaque orientation a fait l'objet d'une optimisation géométrique, suivie de calculs.

III.1. Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de techniques computationnelles utilisées pour représenter, simuler et analyser les structures ainsi que les comportements des molécules. Elle permet non seulement de prédire des propriétés moléculaires et d'étudier des réactions chimiques, mais aussi de manipuler des modèles structuraux en deux ou trois dimensions.

Cette discipline repose sur l'utilisation de méthodes de calcul théoriques, telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire, ou encore la mécanique quantique (ab initio ou semi-empirique), pour déterminer la géométrie et la configuration électronique des molécules, et pour évaluer leurs propriétés physico-chimiques [Leach, 2001].

Associée à une visualisation graphique des stéréochimies moléculaires, la modélisation permet d'interpréter les phénomènes chimiques, de proposer de nouvelles expériences, et d'analyser les résultats de manière plus critique. Bien qu'elle s'appuie sur des approches purement théoriques, elle complète efficacement les méthodes expérimentales, avec lesquelles elle forme une synergie essentielle en chimie moderne [Cramer, 2004].

III.1.1.Principes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire repose sur des principes de mécanique classique et de mécanique quantique pour simuler les structures et les interactions entre molécules. Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent,

dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation la plus proche possible de la réalité correspondra à une structure de plus basse énergie [Paugam, 2001].

Les utilisateurs de la modélisation moléculaire se divisent en deux groupes:

- Ceux qui font des calculs relativement précis sur de petites molécules (≈ 100 atomes).
- Ceux qui cherchent par des méthodes plus approximatives à déterminer la structure des macromolécules [Paugam, 2001; Benhamza, 2024].

Les méthodes de calculs utilisées répondent plus ou moins bien à ces deux types de préoccupation :

III.1.2. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (Density functional theory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans le calcul quantique de la structure électronique de la matière (modélisation de systèmes moléculaires). La raison de ce succès tient au fait qu'elle offre un très bon compromis entre précision et temps de calcul. Contrairement à la méthode HF et les méthodes post-HF, les méthodes DFT reposent sur la densité électronique $\rho(r)$ plutôt que sur la fonction d'onde multiélectronique Ψ , l'énergie apparaît comme étant une fonctionnelle (une fonction de fonction) de la densité électronique [Kerdoussi, 2021].

La DFT repose sur les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [Hohenberg-Kohn, 1964]. Le premier théorème stipule qu'à une densité électronique donnée correspond une fonction d'onde unique. Le second théorème postule que l'énergie, fonctionnelle de la densité électronique, obéit au principe variationnel. Ainsi, selon les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn, on peut connaître totalement l'état d'un système électronique en déterminant sa densité électronique et on peut obtenir la densité électronique de l'état fondamental en minimisant l'énergie du système.

Alors que la fonction d'onde d'un système à plusieurs électrons dépend de $3 \times N$ variables (N représentant le nombre total de particules du système), la densité électronique, quant à elle, ne dépend que de trois variables, quelle que soit la taille du système. Cela en fait une grandeur bien plus simple à manipuler, tant sur le plan mathématique que conceptuel. Le principe de la fonctionnelle de la densité (DFT) repose sur l'idée de reformuler le problème

quantique à N corps en un problème à un seul corps (en négligeant le spin), en prenant la densité électronique comme paramètre central. Autrement dit, l'état fondamental de ce système est décrit par la fonction d'onde $\psi_0 = (r_1, r_2, \dots, r_n)$ qui correspond à une unique densité électronique $\rho_0(r)$. Cette fonction d'onde et l'énergie E_0 qui lui est associée, sont déterminées par la minimisation de l'énergie totale du système [Hohenberg-Kohn, 1964 ; Kohn-Sham 1965].

III.2. Présentation des logiciels de calcul utilisés

III.2.1. Gaussian 09

Gaussian est un logiciel puissant de chimie computationnelle, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970 (Gaussian 7.0) [Hehre, 1970]. Il a été depuis sans cesse mis à jour [Young, 2001]. Le nom vient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. **Gaussian 09** est un logiciel de chimie quantique fondé sur la mécanique quantique. Il permet de prédire diverses propriétés moléculaires, telles que les énergies, structures et fréquences de vibration, à l'aide de méthodes comme Hartree-Fock, post-Hartree-Fock et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Grâce à la diversité de ses fonctionnalités et à la flexibilité de ses méthodes de calcul, Gaussian constitue un outil de référence pour ceux qui souhaitent analyser et prédire les comportements chimiques à l'échelle atomique et électronique.

III.2.2. GaussView

GaussView 6 est la version la plus récente de l'interface graphique conçue pour accompagner le logiciel Gaussian. Elle facilite la création des fichiers d'entrée gaussiens, permet de lancer des calculs directement depuis l'interface sans recourir à la ligne de commande, et offre des outils pour interpréter les résultats, comme l'animation des modes de vibration ou la visualisation de divers résultats (orbitales moléculaires, cartes de densité électronique, spectres moléculaires, etc....).

III.3. Modélisation du complexe paracétamol-codéine

La modélisation d'un complexe paracétamol-codéine suit plusieurs étapes méthodologiques :

- Construction des molécules individuelles (paracétamol et codéine) à l'aide d'un logiciel de modélisation moléculaire ;

- Optimisation des géométries moléculaires à l'aide d'une méthode de calcul appropriée, afin d'obtenir les structures les plus stables énergétiquement ;
- Formation du complexe à partir des structures optimisées des deux molécules ;
- Recherche de la conformation la plus stable du complexe par optimisation géométrique du système ;
- Analyse des résultats obtenus, en particulier en termes de stabilité, d'interactions non covalentes et de propriétés électroniques.

III.3.1. La structure des molécules

La structure initiale du paracétamol (**Figure 34.a**) et celle de la codéine (**Figure 34.b**) ont été construites en utilisant l'interface graphique Gauss View 6. Le programme assigne des données standards à la structure dessinée (angle, longueurs, ...) et la transforme en une molécule à trois dimensions 3D. Les calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 09W,. Et la visualisation et le traitement des résultats sont réalisés par Gauss View.

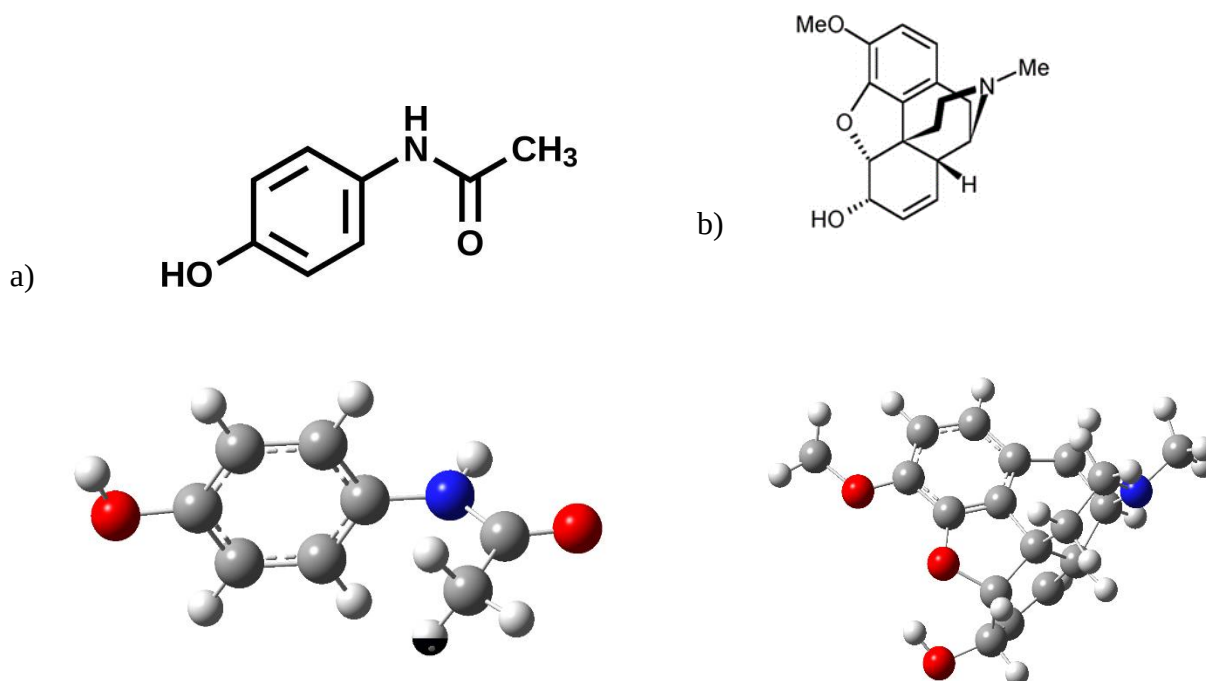


Figure 32: Les structures chimique et géométriques du paracétamol (a), de la codéine (b) optimisées par la méthode (B3LYP /6-31G).

III.3.2. Optimisation de la structure géométrique des complexes

Les structures des deux complexes de conformations A et B sont obtenus après optimisation par la méthode B3LYP/6-31G. Ces arrangements permettent d'établir un grand nombre d'interactions mutuelles entre les deux partenaires et augmente la stabilité des complexes paracétamol–codéine formés.

Pour construire le complexe paracétamol–codéine, les deux molécules sont placées selon une orientation physiquement raisonnable, en tenant compte des interactions possibles. Ainsi, deux conformations sont déterminées selon deux orientations A et B (**Figure 34**).

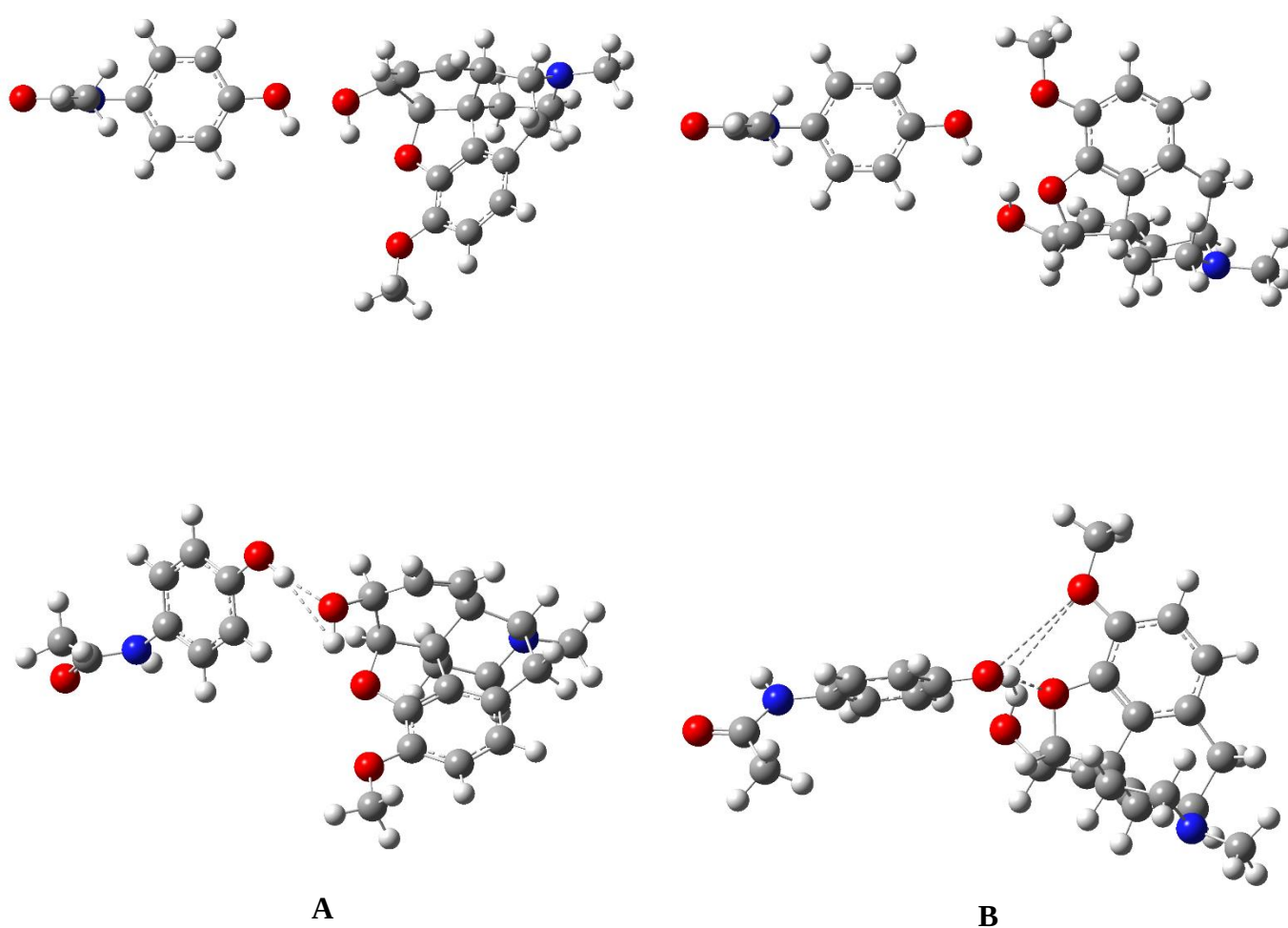


Figure 33: Les deux conformations du complexe paracétamol–codéine avant et après adsorption selon les deux orientations A et B.

III.3.3. Paramètres structuraux et stabilité

Les longueurs de liaison indiquent la distance entre deux atomes liés, tandis que les angles de liaison décrivent la géométrie des molécules. Ces données sont essentielles pour comprendre la structure tridimensionnelle et les propriétés des molécules, car elles sont déterminées par les interactions électroniques entre les atomes.

L'analyse des longueurs et des angles de liaison permet de déduire les états d'hybridation des atomes ainsi que les types de groupes fonctionnels présents, en accord avec les structures chimiques connues de ces deux composés pharmaceutiques.

Tableau 10: Les longueurs de liaison (exprimées en angströms, Å) et les angles de liaison (en degrés) pour deux composés : le paracétamol et la codéine

	Longueur de liaison	Valeur (Å)	Angle	Valeur en (°)
Paracétamol	C—C	1.398	C<C<C	120.232
	C—O	1.383	C<N<C	126.385
	C—N	1.388	C<O<H	110.278
	C=O	1.237		
Codéine	C=C	1.404	C<C<C	121.317
	C—C	1.407	C<N<C	114.469
	C—O	1.388	C<O<C	118.279
	C—N	1.473		

Le tableau (**Tableau 10**) présente les longueurs de liaison et les angles moléculaires pour les deux composés organiques : le paracétamol et la codéine. Pour le paracétamol, les longueurs de liaison mesurées sont : 1,398 Å pour la liaison C—C, 1,383 Å pour C—O, 1,388 Å pour C—N, et 1,237 Å pour une liaison C=O. Les angles associés à ces liaisons sont également fournis : 120,232° pour l'angle C<C<C, 126,385° pour C<N<C et 110,278° pour C<O<H, ce qui suggère des géométries variées autour de ces atomes.

Concernant la codéine, les longueurs de liaison observées sont légèrement plus longues que celles du paracétamol, avec 1,404 Å pour C=C, 1,407 Å pour C—C, 1,388 Å

pour C—O et 1,473 Å pour C—N. Les angles correspondants sont aussi différents : 121,317° (C<C<C), 114,469° (C<N<C) et 118,279° (C<O<C), traduisant des différences structurales entre les deux molécules.

Ces valeurs illustrent des différences subtiles mais significatives dans la géométrie moléculaire des deux composés, ce qui peut influencer leur réactivité chimique, leurs interactions et leurs propriétés pharmacologiques.

III.3.3. Energies de stabilisation des complexes paracétamol–codéine

Nous avons étudié l'interaction entre la codéine et le paracétamol en associant les deux molécules dans les sites actifs afin de déterminer s'il existe une interaction ou non. Après optimisation des complexes paracétamol–codéine dans les deux conformations selon les deux orientations A et B, les termes énergétiques sont calculés et récapitulés dans le **(Tableaux 10)** (dans la phase gazeuse).

III.3.3.1. Energie d'interaction ($\Delta E_{\text{interaction}}$)

Ainsi, l'énergie d'interaction est définie comme la différence d'énergie des complexes (orientations A et B) et l'énergie des géométries optimisées des composants individuels à partir du complexe. Elle est obtenue à partir de l'équation suivante:

$$E_{\text{interaction}} = E_{\text{complexe}} - (E_{\text{opt, paracétamol}} + E_{\text{opt, codéine}}) \quad (\text{Équation 1})$$

Où:

E_{complexe} : Énergie du complexe paracétamol–codéine.

$E_{\text{opt, paracétamol}}$: Énergie single point du paracétamol à partir du complexe optimisé.

$E_{\text{opt, codéine}}$: Énergie single point de la codéine à partir du complexe optimisé.

Tableau 11: Termes énergétiques des complexes paracétamol–codéine dans les deux conformations selon les deux orientations A et B dans la phase gazeuse.

Énergie	Paracétamol	Codéine	Complexe	
			Orientation A	Orientation B
E (eV)	-13932,22	-26612,73	-40653,80	-40653,80
$\Delta E_{\text{Interaction}}$			-109,07	-190,07

A partir du **Tableau 11**, les deux conformations (A et B) donnent exactement la même énergie d'interaction (**-190,07 eV**) ce qui suggère qu'elles ont probablement une très forte similarité géométrique ou électronique et que leur structure optimisée convergent vers le même minimum global.

Une valeur négative de l'énergie d'interaction indique une interaction favorable sur le plan thermodynamique. Cela suggère que la formation du complexe à partir de ces deux principes actifs est énergétiquement stabilisée.

III.4. Résultats et discussions

III.4.1. Energies des Orbitales Moléculaire Frontière (OMF)

Le comportement donneur ou accepteur d'électrons d'une molécule peut être analysé à partir des énergies de ses orbitales moléculaires frontières, en particulier le HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) et le LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*).

- L'orbitale HOMO est associée à la capacité de la molécule à céder des électrons, reflétant ainsi son caractère nucléophile (électro-donneur). Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.
- L'orbitale LUMO traduit l'aptitude de la molécule à accepter des électrons, ce qui correspond à un caractère électrophile (électro-accepteur). Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.

L'écart d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO, appelé gap énergétique, constitue également un indicateur important de la stabilité et la réactivité chimique d'une molécule. Ainsi, un large gap HOMO–LUMO indique typiquement une forte stabilité mais une faible réactivité, tandis qu'un gap étroit reflète une réactivité chimique plus élevée.

Les valeurs des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO ainsi que leur gap énergétique optimisés par la méthode B3LYP/6-31G des deux complexes de conformations A et B sont regroupés dans le (**Tableau 12**).

Tableau 12: Résultats des calculs HOMO-LUMO et Δ (HOMO-LUMO) optimisés par la méthode B3LYP/6-31G des deux complexes de conformations A et B.

Énergie (eV)	Paracétamol	Codéine	Complexe	
			Orientations A	Orientations B
HOMO (eV)	-6.129	-5.486	-5.574	-5.485
LUMO (eV)	-0.354	0.012	-0.370	-0.429
Δ (HOMO-LUMO)	-5.775	-5.498	-5.204	-5.056

D'après les résultats du **Tableau 12**, les constatations suivantes peuvent être tirées:

- La codéine a le HOMO le plus haut (**-5.486 eV**), elle agit probablement comme un donneur d'électrons.
- Le paracétamol a le LUMO le plus bas (**-0.354 eV**), il agit comme un accepteur d'électrons.
- La formation du complexe paracétamol–codéine réduit le gap énergétique, ce qui indique une augmentation de la réactivité globale du système.
- Le complexe en orientation A est plus stable et moins réactif que celui en orientation B, avec un gap HOMO–LUMO plus grand ($\Delta = -5.204$ eV).
- Le complexe en orientation B est le moins stable et le plus réactif parmi tous les systèmes étudiés. Son gap HOMO–LUMO plus petit ($\Delta = -5.056$ eV) indique une meilleure capacité à transférer des électrons et suggère des interactions intermoléculaires plus fortes dans cette conformation.

En conclusion, l'orientation A forme un complexe plus stable, tandis que l'orientation B est plus réactive et pourrait jouer un rôle plus important dans les processus de transfert de charge.

La **Figure 36** illustre la distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO et LUMO pour les molécules de paracétamol et de codéine. Pour l'orbitale HOMO, la densité électronique est localisée principalement autour du noyau de la molécule, mettant en évidence les régions de forte densité électronique susceptibles d'agir comme sites réactifs (nucléophiles). En ce qui concerne l'orbitale LUMO, la densité est concentrée dans les zones où la molécule est susceptible d'accepter des électrons, révélant ainsi les régions à caractère électrophile.

Le diagramme des niveaux d'énergie du paracétamol montre que les orbitales 39 et 40 sont occupées (indiquées par des flèches rouges pointant vers le haut et vers le bas), tandis que les orbitales 41 et 42 sont inoccupées. De même, pour la codéine, les orbitales 79 et 80 sont occupées, et les orbitales 81 et 82 sont vides. L'énergie du gap HOMO–LUMO a été ensuite calculée pour les deux molécules. Cet écart énergétique est un paramètre essentiel, car il renseigne sur les propriétés électroniques et la réactivité potentielle des molécules étudiées.

L'importance de cet écart énergétique réside dans le fait que le paracétamol et la codéine présentent tous deux un gap HOMO–LUMO relativement large, ce qui reflète une forte stabilité électronique et une faible réactivité chimique. Cette propriété est particulièrement favorable pour leur efficacité en tant que substances pharmaceutiques, car elle assure qu'ils demeurent chimiquement stables dans les conditions physiologiques, n'intervenant dans des réactions que de manière spécifique et contrôlée [LANA et al, 2020].

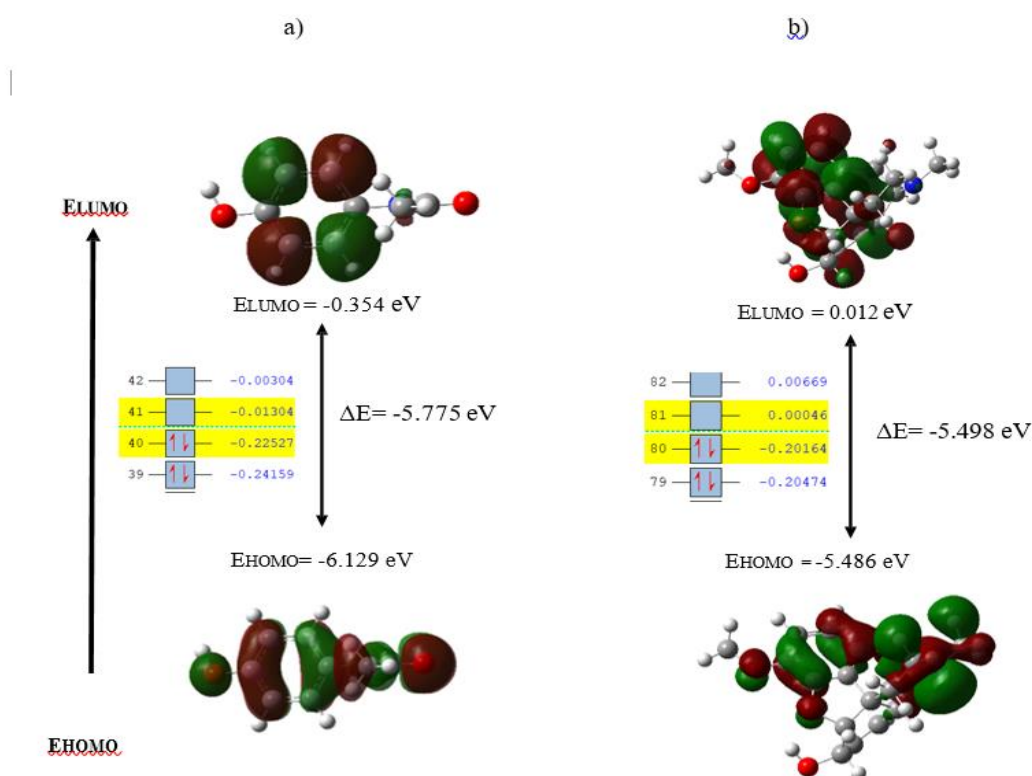


Figure 34 : La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique ($\Delta E = ELUMO - EHOMO$) de : a) paracétamol b) codéine.

La **figure 36** illustre la distribution de la densité électronique des orbitales frontières HOMO et LUMO, ainsi que le gap énergétique ($\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$) pour les deux complexes formés entre le paracétamol et la codéine selon les orientations A et B. Pour le complexe A, la densité HOMO est principalement localisée sur la partie du paracétamol, notamment autour des groupes fonctionnels riches en électrons tels que le groupe hydroxyle, indiquant une contribution importante de cette molécule dans le rôle de donneur d'électrons. En revanche, la densité LUMO se concentre dans les zones appauvries en électrons, proches des hétéroatomes électrophiles de la codéine, révélant les régions susceptibles de capter des électrons.

Dans le complexe B, une redistribution électronique est observée avec une densité HOMO légèrement décalée, traduisant une interaction intermoléculaire plus forte. Le gap énergétique du complexe A est légèrement supérieur (**-5.204 eV**) à celui du complexe B (**-5.056 eV**), ce qui suggère que le complexe A est plus stable tandis que le complexe B, avec un écart plus faible, présente une réactivité chimique plus élevée. Ces résultats confirment que la formation du complexe modifie la répartition électronique des orbitales frontières, influençant ainsi la stabilité et la réactivité globale du système, en parfaite cohérence avec l'analyse des molécules individuelles présentée dans la **figure 37** et aussi avec les données du **tableau 12**.

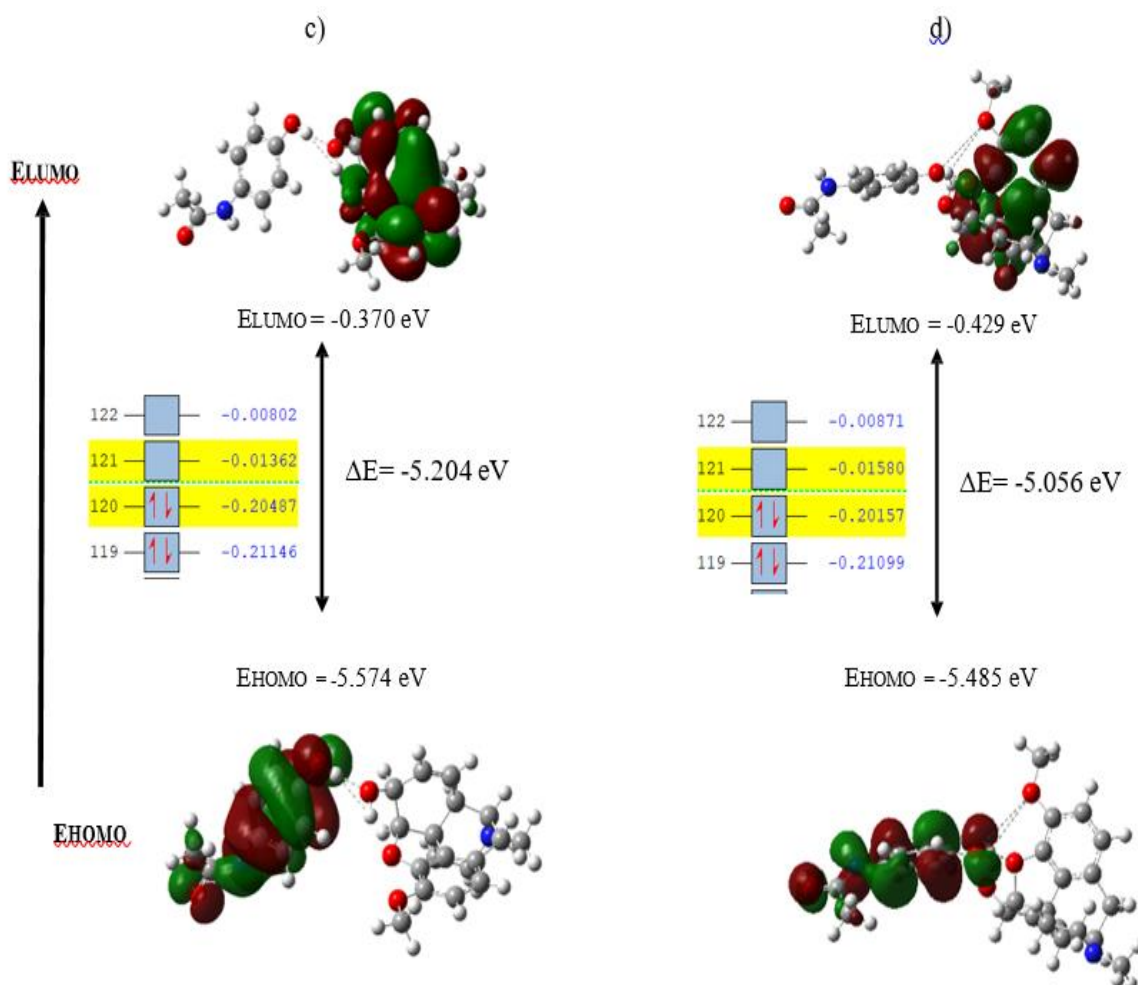


Figure 35 : La distribution de la densité électrostatique des orbitales HOMO, LUMO et le gap énergétique ($\Delta E = ELUMO - EHOMO$) de : c) complexe A d) complexe B.

III.4.2. Carte de potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

La surface du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est une méthode largement utilisée pour cartographier le potentiel électrostatique autour d'une molécule, en le projetant sur une surface de densité électronique iso-électronique [Politzer-Murray, 2002]. Cette cartographie fournit simultanément des informations sur la taille, la forme de la molécule et la distribution du potentiel électrostatique, ce qui en fait un outil puissant pour analyser les sites actifs ainsi que les interactions non covalentes. Le MEP est particulièrement utile pour établir des corrélations entre la structure moléculaire et les propriétés physicochimiques, notamment dans le domaine de la conception de médicaments et l'étude des biomolécules [Scrocco-Tomasi, 1973 ; Politzer et al., 2010].

La palette de couleurs typique du MEP est la suivante :

- Rouge : zones riches en électrons (potentiel électrostatique négatif, partiellement négatif) ;
- Bleu foncé : zones pauvres en électrons (potentiel positif, partiellement positif) ;
- Bleu clair : régions légèrement déficientes en électrons ;
- Jaune : régions légèrement riches en électrons ;
- Vert : zones neutres (potentiel proche de zéro) [**Politzer-Murray, 1991**].

L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est utilisée pour élucider la localisation effective de la densité électronique dans les deux molécules étudiées (paracétamol et codéine) ainsi que pour caractériser la nature des interactions et l'existence de transfert de charge entre les deux molécules formant le complexe obtenu. La MEP du complexe paracétamol-codéine a été calculé au niveau B3LYP/6-31G dans le vide pour les deux orientations A et B. Leurs cartes MEP sont représentées sur la (**Figure 38**)

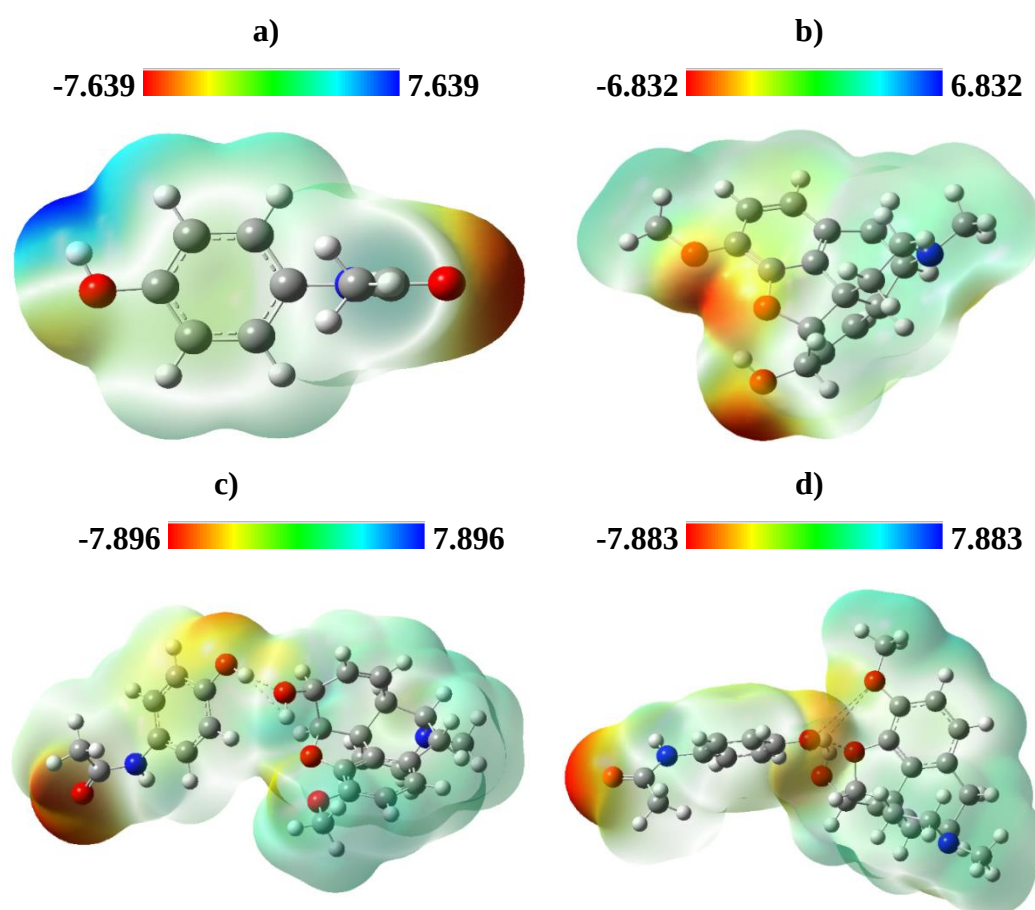


Figure 36: Représentation du potentiel électrostatique moléculaire MEP paracétamol (a), codéine (b) complexe A (c) et complexe B (d)

D'après les cartes de potentiel électrostatique (MEPs) générées et illustrées sur la **Figure 38**, les zones actives de la molécule de paracétamol révèlent les caractéristiques suivantes : l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle (**-OH**) apparaît en rouge, ce qui traduit une région électroniquement riche et donc de nature nucléophile, susceptible d'attirer des espèces électrophiles. De même, l'atome d'oxygène du groupe amide (**-NHCOCH₃**) présente une coloration rouge, indiquant également un caractère nucléophile. En revanche, l'atome d'azote du groupe amide est représenté en bleu, signe d'une région électrophile, c'est-à-dire appauvrie en densité électronique, capable d'attirer des nucléophiles comme les protons (**H⁺**) ou d'autres espèces déficientes en électrons. Enfin, le noyau benzénique apparaît majoritairement en vert, ce qui reflète une distribution électrostatique relativement neutre, correspondant à la délocalisation des électrons dans l'anneau aromatique.

Dans la molécule de codéine, les potentiels électrostatiques moléculaires révèlent que les atomes d'oxygène des groupes hydroxyle (**-OH**) et méthoxyle (**-OCH₃**) apparaissent en rouge, indiquant une forte densité électronique caractéristique de sites nucléophiles. Ces régions sont donc favorables à l'interaction avec des espèces électrophiles. En revanche, l'atome d'azote localisé dans le cycle est représenté en bleu, traduisant une faible densité électronique et un caractère électrophile, le rendant susceptible d'interagir avec des nucléophiles. Les atomes de carbone et d'hydrogène présentent majoritairement une coloration verte, correspondant à une répartition électrostatique neutre. Ces observations soulignent que les hétéroatomes, notamment l'oxygène et l'azote, constituent les principaux centres réactifs de la molécule et doivent être considérés comme des sites clés dans l'étude de sa réactivité chimique. [Perdew, 2018]

III.4.3. Analyse spectroscopique

III.4.3.1. Spectrophotométrie à transformée de Fourier (FT-IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) constitue l'un des outils les plus importants pour la caractérisation et l'identification des structures chimiques, notamment grâce à la détection des groupements fonctionnels. Elle permet également d'analyser la nature des interactions entre deux molécules, en observant l'apparition ou la disparition de bandes, ainsi que les variations d'intensité ou les déplacements des bandes caractéristiques associées à ces interactions.

L'analyse des spectres FT-IR simulés à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP/6-31G a été effectuée pour la codéine, le paracétamol, ainsi

que pour leurs complexes A et B d'interaction formés en phase gazeuse. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence les modifications spectroscopiques associées à la formation du complexe et d'identifier les interactions intermoléculaires qui en résultent, notamment les liaisons hydrogène.

III.4.3.1.1. Le spectre infrarouge de la codéine

Le spectre infrarouge de la codéine révèle plusieurs bandes caractéristiques confirmant la présence des principaux groupes fonctionnels de la molécule. Une large bande située autour de 3556 cm^{-1} indique la présence d'un groupe hydroxyle ($-\text{OH}$), typique des composés phénoliques ou alcooliques. Les bandes observées entre 3232 et 3191 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons C-H aromatiques, traduisant la présence d'un cycle benzénique dans la structure.

Une bande intense aux environs de 2900 cm^{-1} est attribuée aux vibrations de valence des liaisons C-H aliphatiques, indiquant la présence de groupes méthyle et méthylène. Entre 1691 et 1519 cm^{-1} , on observe des bandes associées aux vibrations de déformation du cycle aromatique (liaisons $\text{C}=\text{C}$), confirmant le caractère aromatique de la molécule.

Par ailleurs, une bande marquée entre 1314 et 1012 cm^{-1} est liée aux vibrations d'élongation des liaisons C-O , caractéristiques des groupes éther, comme le groupe méthoxy ($-\text{OCH}_3$) présent dans la structure de la codéine. Enfin, les pics situés entre 1000 et 600 cm^{-1} correspondent aux déformations hors du plan des liaisons C-H aromatiques ainsi qu'aux vibrations de déformation du squelette moléculaire.

Il convient également de noter l'absence de bandes intenses autour de 1700 cm^{-1} , ce qui indique l'absence de groupe carbonyle (C=O) significatif, en accord avec la structure moléculaire de la codéine, qui ne comporte pas de telle fonction.

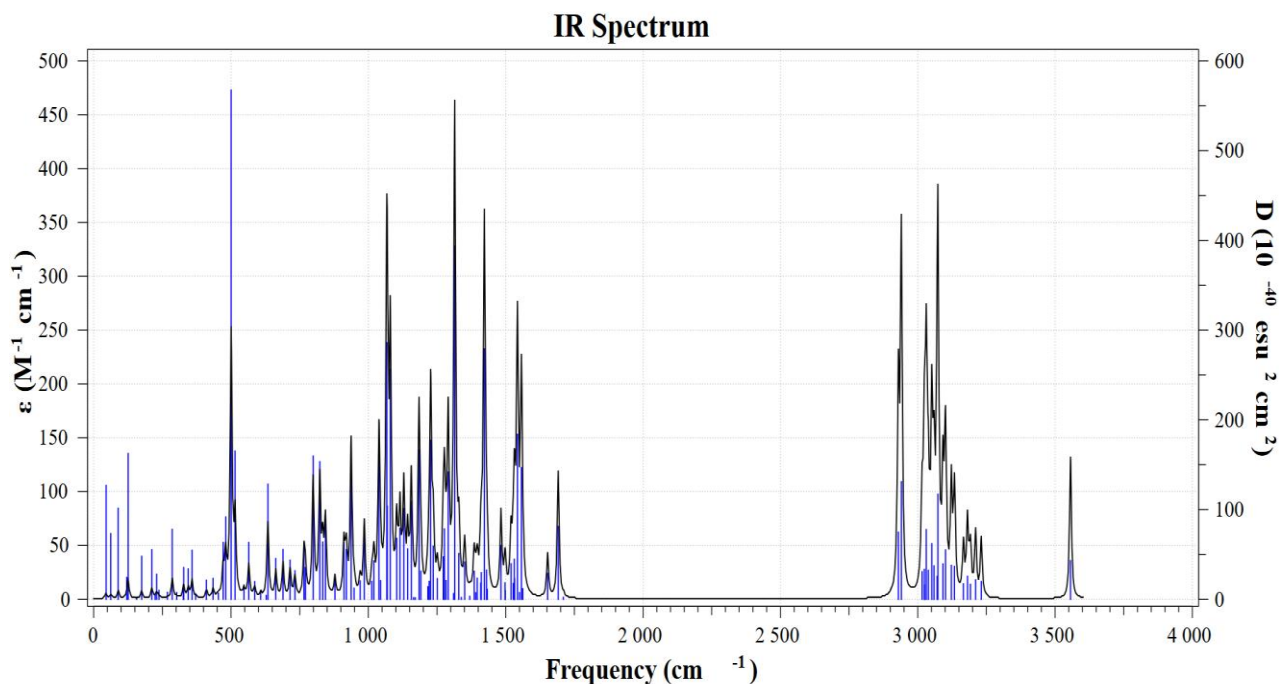


Figure 37: Spectre infrarouge de la codéine au niveau théorique B3LYP/6-31G.

III.4.3.1.2. Le spectre infrarouge du paracétamol

L'analyse des spectres infrarouges (FT-IR) du paracétamol, obtenus par des calculs DFT utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G met en évidence la présence des principales fonctions chimiques de sa structure moléculaire. Une bande large et intense, centrée autour de 3467 cm^{-1} , est caractéristique du groupe hydroxyle ($-\text{OH}$) des composés phénoliques. Sa largeur s'explique par l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires ou intermoléculaires. À proximité, une bande plus fine, située à 3522 cm^{-1} , est attribuée aux vibrations d'élongation N-H , témoignant de la présence d'un groupe amide.

Un pic intense et étroit, centré à 1762 cm^{-1} , correspond à la vibration d'étirement de la liaison C=O de la fonction amide. Ce pic est légèrement déplacé par rapport à celui des cétones en raison de la délocalisation électronique avec l'atome d'azote.

Entre 1578 et 1690 cm^{-1} , plusieurs bandes de moyenne à forte intensité sont observées ; elles sont associées aux vibrations d'élongation des doubles liaisons C=C du noyau aromatique, confirmant ainsi la présence d'un cycle benzénique. Une bande située dans la région $1276\text{--}1361\text{ cm}^{-1}$ est attribuée à la vibration d'élongation de la liaison C-N de l'amide,

tandis qu'une autre bande, aux environs de 1240 cm^{-1} , correspond à la vibration d'étirement de la liaison C–O, en accord avec la présence d'un groupe phénol.

Enfin, une bande d'absorption située autour de 830 cm^{-1} est typique des déformations hors du plan des liaisons C–H aromatiques. Elle indique une substitution en position para sur le noyau aromatique, ce qui est cohérent avec la structure du paracétamol.

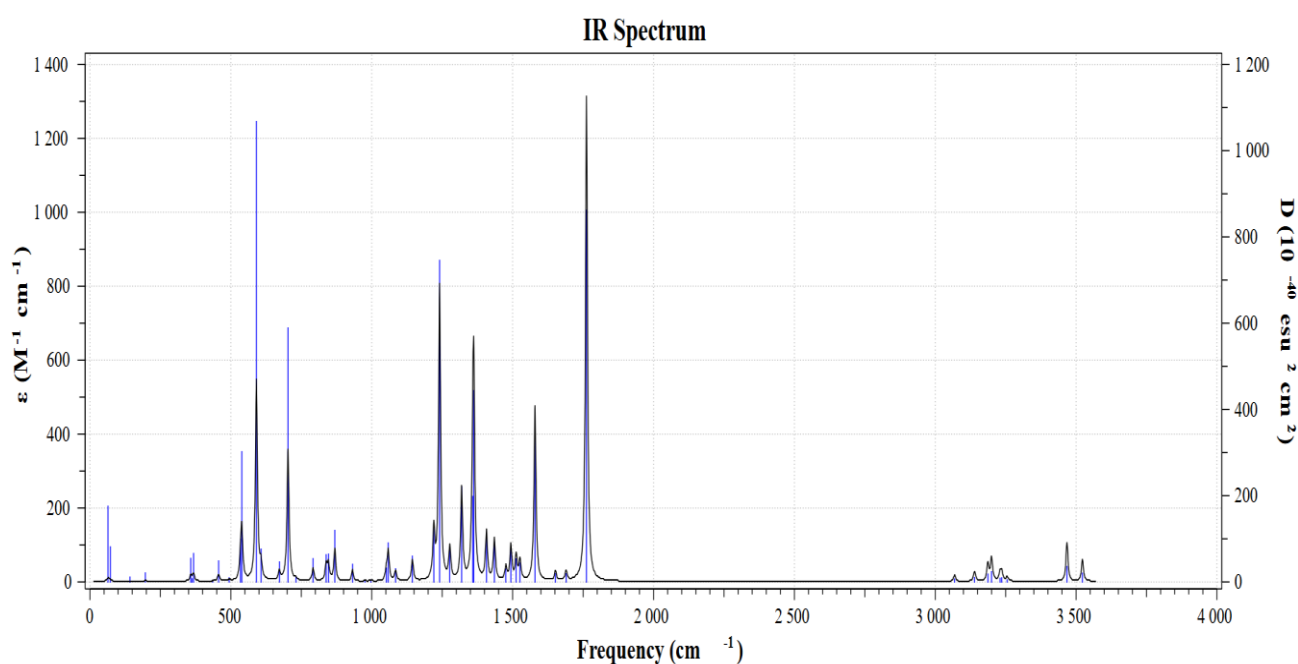


Figure 38: Spectre infrarouge du paracétamol au niveau théorique B3LYP/6-31G.

III.4.3.1. 3.Le spectre infrarouge Interaction paracétamol–codéine selon les deux orientations A et B

Bien que les spectres infrarouges (FT-IR) des complexes A et B présentent des similitudes en raison de la présence de groupes fonctionnels communs, les différences observées dans l'intensité et la position des bandes permettent d'identifier chaque composé de manière distincte, tout en révélant d'éventuelles interactions physico-chimiques. L'analyse de ces spectres met en évidence les modifications spectrales induites par l'interaction entre les deux molécules. Ces variations se traduisent notamment par :

- Des déplacements vers les basses fréquences (red shifts) de certaines bandes caractéristiques, en particulier celles associées aux groupes hydroxyle (O–H), amine (N–H) ou carbonyle (C=O), suggérant la formation de liaisons hydrogène ou d'autres interactions intermoléculaires entre les deux partenaires du complexe.
- Une augmentation de l'intensité IR de ces bandes vibratoires caractéristiques, indiquant un environnement chimique plus polarisé autour des sites impliqués dans les interactions.

Ainsi, le déplacement des bandes vibratoires caractéristiques et l'augmentation de leur intensité IR permettent de localiser les régions de contact entre les deux molécules. Dans ces complexes, les interactions les plus marquées semblent impliquer :

- Le groupement hydroxyle phénolique du paracétamol, agissant comme donneur de liaison hydrogène ;
- Des sites accepteurs situés au niveau des hétéroatomes de la codéine, notamment l'azote tertiaire ou les atomes d'oxygène.

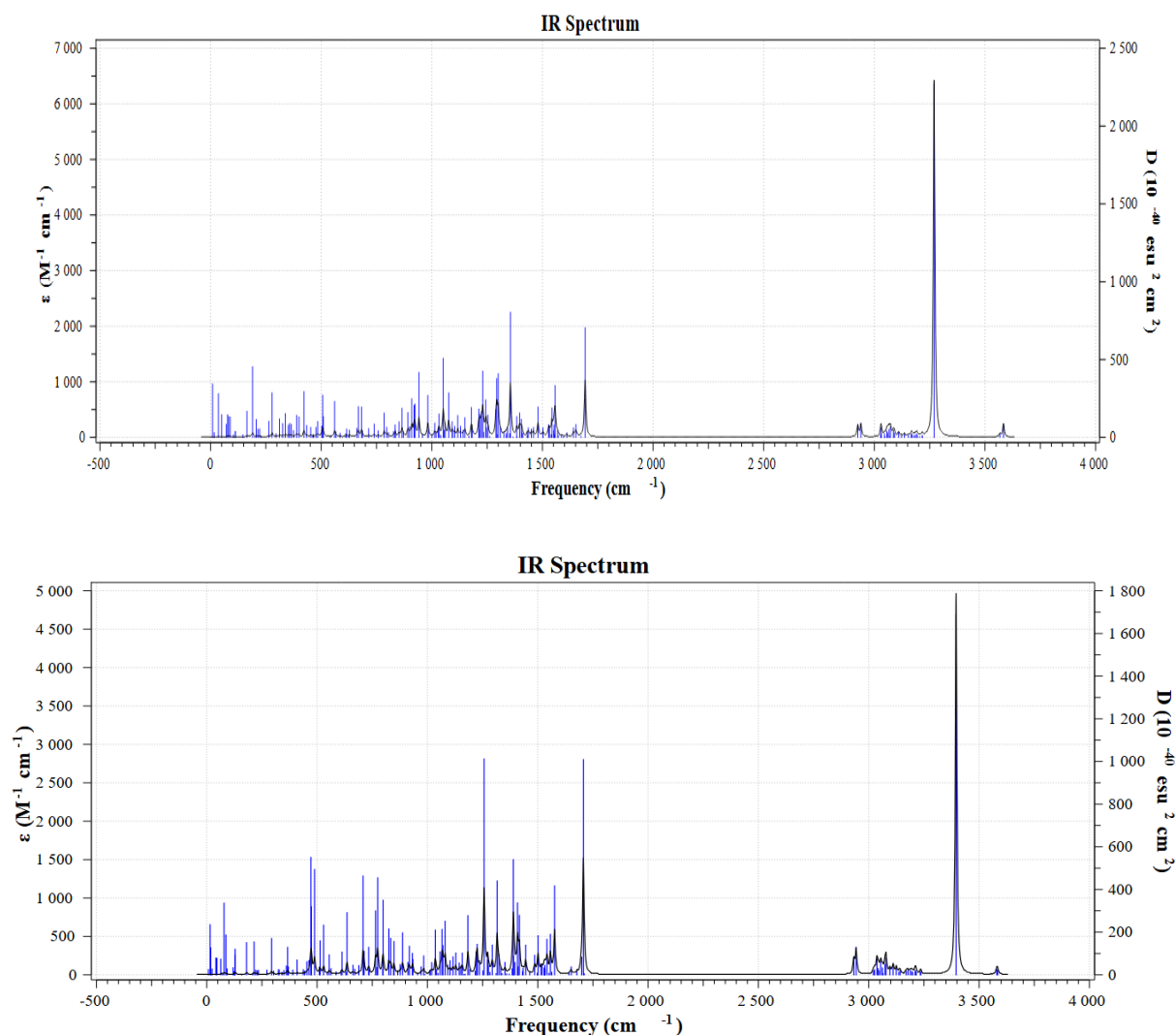


Figure 39: Spectres infrarouges du complexe A (a), complexe B (b), au niveau théorique B3LYP/6-31G.

L'analyse comparative des spectres FT-IR montre clairement que la formation du complexe paracétamol-codéine induit des modifications vibratoires caractéristiques liées à des interactions spécifiques, principalement sous forme de liaisons hydrogène et de réarrangements électroniques. Ces résultats spectroscopiques, combinés aux données structurales et électroniques (HOMO-LUMO, MEP), renforcent l'hypothèse d'une association non covalente stabilisée par des liaisons hydrogène.

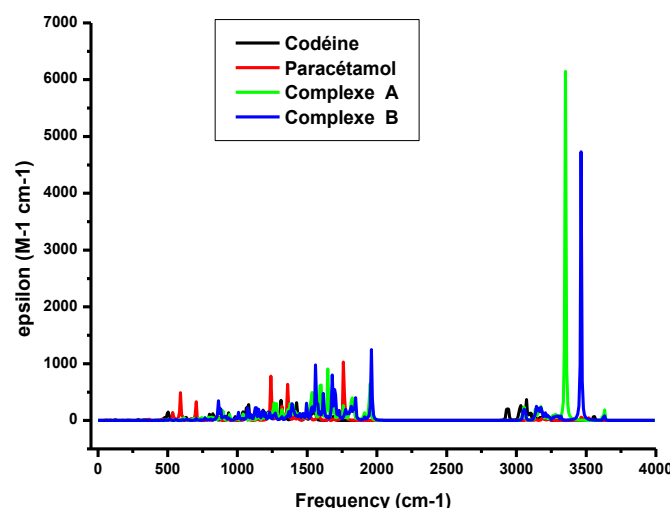


Figure 40: Superposition des Spectres infrarouges du paracétamol, codéine, complexe A et complexe B (b), au niveau théorique B3LYP/6-31G.

III.4.3.2. Spectroscopie UV-visible

Les logiciels de chimie quantique comme Gaussian, GaussView (en interface) permettent de prédire les spectres UV-Visible à partir de la structure moléculaire. Ces outils utilisent généralement la TD-DFT (Time-Dependent Density Functional Theory) pour simuler les transitions électroniques. Cela consiste à estimer les énergies nécessaires pour exciter un électron de l'état fondamental vers un état excité. Chaque transition est associée à une longueur d'onde (λ) et une force d'oscillateur (f).

Une fois ces données obtenues, un spectre simulé est généré en appliquant une fonction d'élargissement gaussienne sur chaque pic, ce qui donne un profil lissé semblable à ce qu'on observe expérimentalement. L'objectif est de reproduire le comportement réel de la molécule lorsqu'elle est exposée à un rayonnement UV ou visible.

Ce type de simulation est très utile pour :

- Comprendre le comportement optique d'une molécule, même avant sa synthèse.
- Identifier les groupements responsables de l'absorption (chromophores).
- Prévoir les changements spectraux lors de modifications structurales ou d'environnement (effets de solvant, pH...).
- Valider ou interpréter des résultats expérimentaux, en comparant le spectre simulé au spectre mesuré.

III.4.3.2.1. Spectroscopie UV-visible de la codéine

La codéine est un alcaloïde dérivé de la morphine, possédant un squelette polycyclique complexe, incluant un noyau aromatique, un groupement méthoxy ($-\text{OCH}_3$), un hydroxyle secondaire, et plusieurs cycles saturés.

La **figure 43** représente le spectre UV-Visible simulé de la molécule organique codéine, générée à partir d'un calcul quantique. L'axe des abscisses (horizontal) indique la longueur d'onde d'absorption en nanomètres (nm), s'étalant de 100 à 400 nm. Cela couvre la région ultraviolette lointaine à ultraviolet proche, qui est particulièrement sensible aux transitions électroniques dans les molécules organiques, surtout celles contenant des cycles aromatiques ou des systèmes conjugués.

L'axe vertical à gauche représente le coefficient d'extinction molaire (ϵ), exprimé en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Il mesure la capacité d'une substance à absorber la lumière à une certaine longueur d'onde. Le pic principal se situe autour de **250 nm**, ce qui indique que la molécule absorbe efficacement dans cette région. Ce pic est assez intense (valeur de ϵ proche de **850**), ce qui suggère une transition électronique autorisée, typiquement une **transition $\pi \rightarrow \pi^*$** . Cette dernière est fréquente dans les systèmes comportant des liaisons doubles conjuguées ou des cycles aromatiques, comme ceux qu'on retrouve dans la structure de la codéine.

Par ailleurs, les lignes verticales bleues sur le spectre représentent les transitions électroniques individuelles calculées par le logiciel. Chaque ligne correspond à une transition entre deux états électroniques (généralement du singulet fondamental à un état excité). L'étiquette "Singlet-A" indique la symétrie de l'état excité atteint. L'intensité de ces transitions est quantifiée par la force de l'oscillateur (oscillator strength, ff), représentée sur l'axe vertical droit. Plus cette valeur est élevée, plus la transition est intense. Dans ce cas, les valeurs sont faibles à modérées (autour de **0.01**), ce qui est typique pour les transitions organiques.

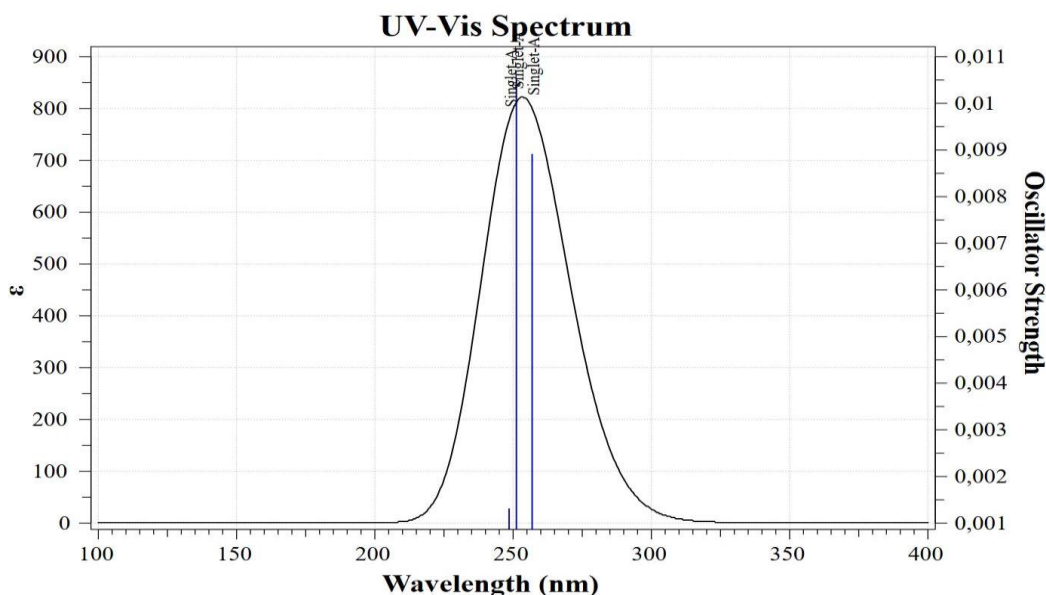


Figure 41: Le spectre UV-Visible simulé de la codéine

III.4.3.2.2. Spectroscopie UV-visible du paracétamol

Le paracétamol (acétyl-para-aminophénol) est une molécule de petite taille, comportant un noyau benzénique substitué en para par un groupement hydroxyle ($-\text{OH}$) et un groupe amide ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$). Le spectre UV-Visible présenté sur la **Figure 44** illustre le comportement électronique du paracétamol lorsqu'il est soumis à un rayonnement électromagnétique dans la région ultraviolette. A partir de ce spectre, on remarque un pic d'absorption intense centré autour de **240 nm**, indiquant une transition électronique majeure dans cette région. Ce pic correspond probablement à **une transition de type $\pi \rightarrow \pi^*$** , typique des systèmes aromatiques conjugués présents dans la structure du paracétamol, comme le noyau benzénique lié au groupe hydroxyle et au groupe amide.

En parallèle, les traits verticaux bleus montrent les transitions électroniques discrètes calculées par le logiciel, chacune étant associée à une énergie et une intensité donnée (représentée par la « force d'oscillateur » sur l'axe de droite). Les transitions indiquées sont désignées comme des transitions Singlet-A, ce qui signifie qu'elles se produisent entre états singulets (sans inversion de spin). La force d'oscillateur maximale avoisine **0,02**, ce qui indique une transition **permise** mais de faible intensité. Globalement, ce spectre confirme que le paracétamol présente une absorption marquée dans l'UV proche, ce qui est cohérent avec sa structure chimique riche en électrons π .

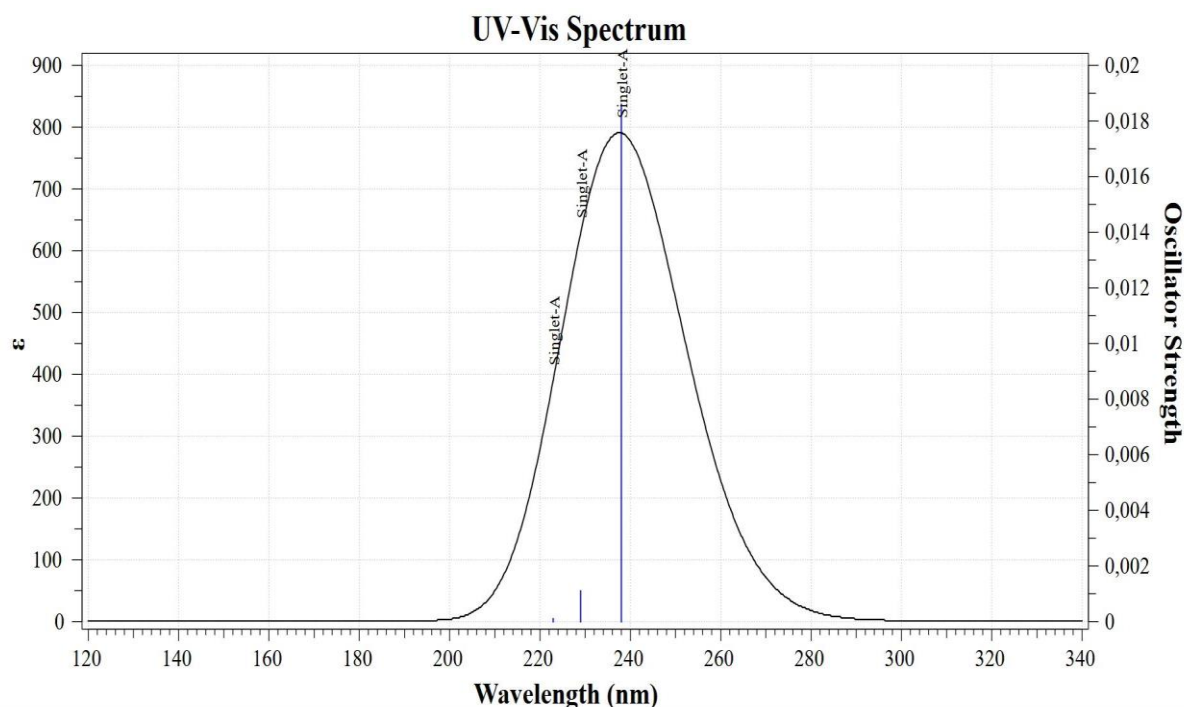


Figure 42: Le spectre UV-Visible simulé du paracétamol

III.4.3.2.3. Spectroscopie UV-visible de l'interaction1

Le spectre UV-Visible présenté sur la **Figure 45** met en évidence la réponse électronique du complexe formé par l'interaction entre le paracétamol et la codéine selon l'orientation A. On remarque un maximum d'absorption situé autour de **255 nm**, avec une intensité modérée atteignant un peu plus de **300 ε**. Cette bande d'absorption résulte probablement d'une **transition électronique** $\pi \rightarrow \pi^*$, qui caractérise les systèmes aromatiques conjugués. La présence de plusieurs pics bleus verticaux fins à proximité indique différentes transitions singlets calculées, chacune étant associée à un niveau énergétique spécifique.

La valeur relativement faible de la force d'oscillateur ($\approx 0,005$) indique que les transitions sont **faiblement permises**, ce qui est cohérent avec une interaction non covalente (liaisons hydrogène, empilement π - π) entre les deux molécules plutôt qu'une nouvelle liaison chimique formelle. Cela suggère que l'association entre le paracétamol et la codéine modifie légèrement la densité électronique des orbitales impliquées dans l'absorption UV, décalant légèrement le maximum (décalage bathochrome) par rapport aux spectres individuels des deux composés purs.

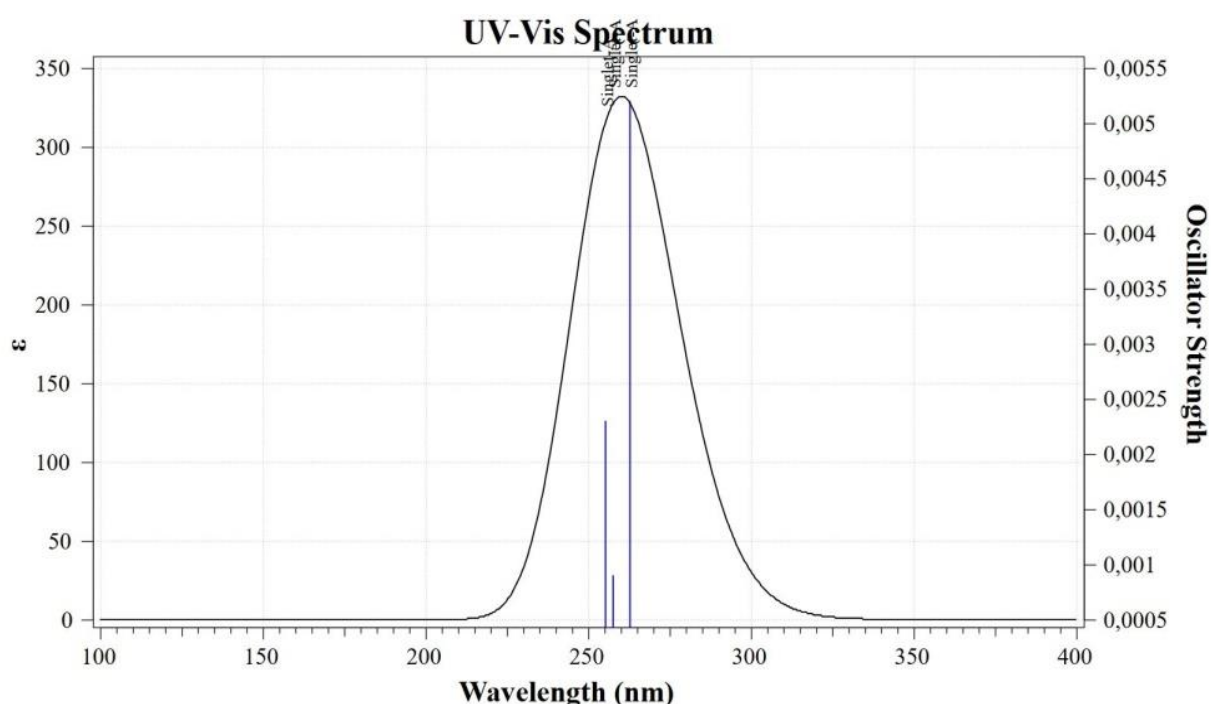


Figure 43: Le spectre UV-Visible simulé du complexe A

III.4.3.2.3. Spectroscopie UV-visible de l'interaction2

La **figure 46** illustre le spectre UV-Visible résultant de l'interaction entre le paracétamol et la codéine, plus précisément pour ce qui est identifié comme leur interaction selon l'orientation B. Ce spectre met en évidence une absorption caractéristique dans la région comprise entre 200 et 300 nm, avec un pic d'absorbance principal centré autour de **260 nm**. Ce pic est généralement attribué à une transition électronique de type $\pi \rightarrow \pi^*$ ou $n \rightarrow \pi^*$, typique des systèmes aromatiques présents dans les deux molécules. La présence de plusieurs transitions marquées par des lignes bleues (correspondant à des états singulets) indique que l'interaction entre le paracétamol et la codéine modifie légèrement les propriétés électroniques du complexe, possiblement par des interactions non covalentes comme les liaisons hydrogène ou les interactions $\pi-\pi$. Ce spectre suggère que le complexe B formé semble présenter un déplacement encore plus important, avec une absorbance encore plus faible.

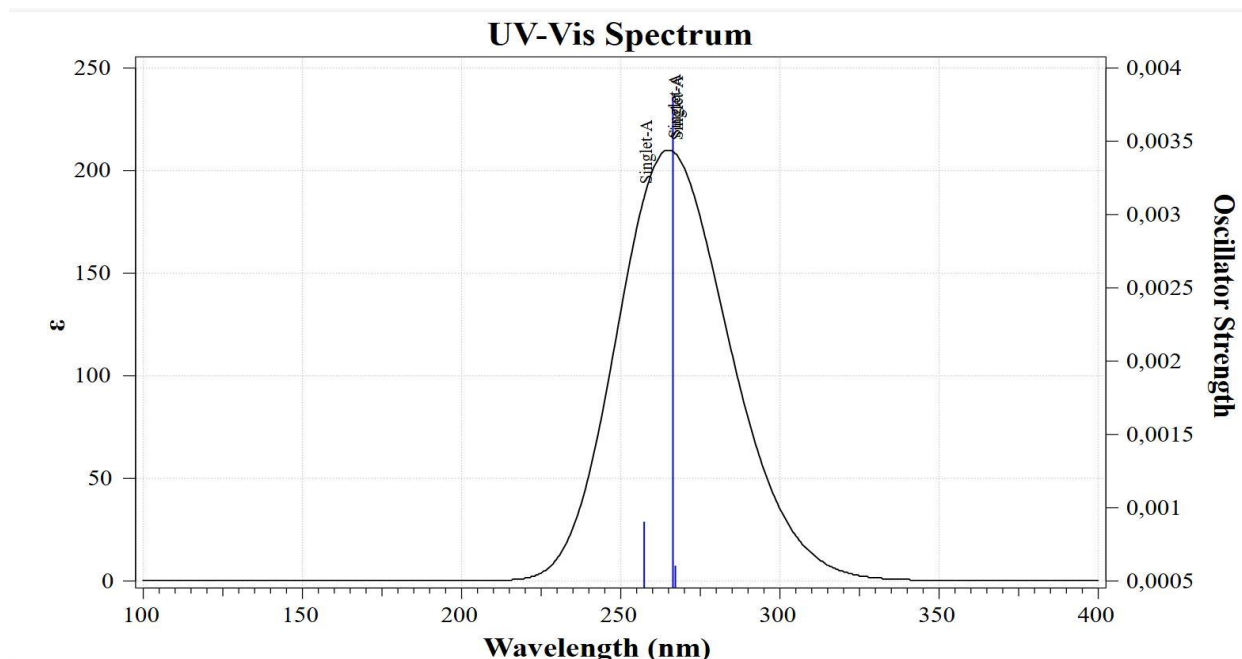


Figure 44: Le spectre UV-Visible simulé du complexe B

Selon la superposition des 4 spectres obtenus illustrés à la **figure 47**, on observe clairement que des interactions ont lieu entre les composés initiaux (codéine et paracétamol) dans les complexes A et B. La formation de ces complexes modifie l'environnement électronique des chromophores, entraînant une variation à la fois de l'intensité d'absorption et de la position du maximum. Cela confirme la formation d'une association moléculaire (liaison hydrogène, interaction π - π ou complexation).

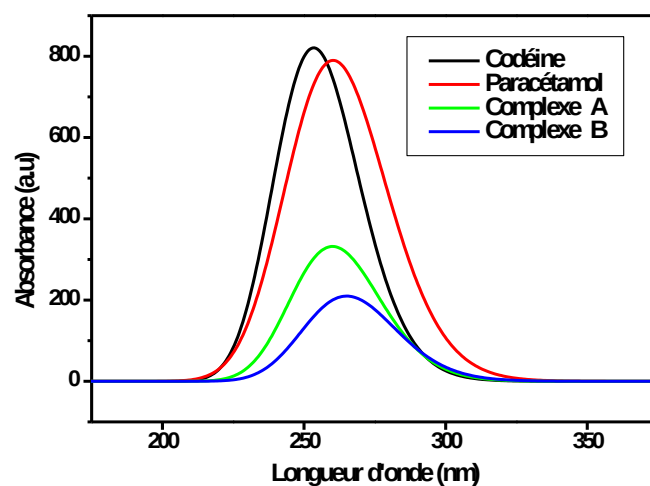


Figure 45 : Les spectres UV-Visible du paracétamol, la codéine et les complexes A et B

Le tableau suivant récapitule les paramètres UV-VIS calculés ainsi que les principales observations de tous les systèmes étudiés:

Tableau 13: Le calcul des paramètres UV-VIS : Longueur d'onde (λ_{max}), coefficient d'extinction molaire (ϵ_{max}), force d'oscillateur (f_{max}), type de transition et interprétation principale.

Système	λ_{max} (nm)	ϵ_{max}	f_{max}	Type de transition	Interprétation principale
Paracétamol	~240	~870	~0.020	$\pi \rightarrow \pi^*$	Chromophore efficace et rigide
Codéine	250–260	~850	~0.010	$\pi \rightarrow \pi^*$, partiellement $n \rightarrow \pi^*$	Conjugaison répartie, structure dense
Interaction 1	250–260	~330	~0.002–0.005	Transitions perturbées	Liaison hydrogène modérée, conjugaison réduite
Interaction 2	~260	~210	~0.003	Transition très affaiblie	Complexe rigide, extinction des transitions

Conclusion

Ce chapitre présente les résultats théoriques de l'étude de l'interaction entre le paracétamol et la codéine en phase gazeuse, en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G. Les analyses des structures optimisées, des orbitales HOMO-LUMO, du potentiel électrostatique (MEP) ainsi que des spectres UV-Vis et IR, ont révélé des informations cruciales sur les propriétés énergétiques, électroniques et structurales des complexes formés entre les deux molécules.

Les résultats ont montré que la formation des complexes paracétamol-codéine est thermodynamiquement favorisée, avec une énergie d'interaction négative indiquant une stabilisation significative. L'analyse des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) a permis de constater que la formation du complexe réduit le gap énergétique, augmentant ainsi la réactivité chimique. Les cartes de potentiel électrostatique (MEP) ont mis en évidence les sites nucléophiles et électrophiles, soulignant la nature des interactions entre les deux molécules. Les spectres UV-Vis et FT-IR simulés ont confirmé la formation des complexes et ont fourni des informations sur les transitions électroniques et les vibrations moléculaires caractéristiques.

Ces résultats confirment l'importance des interactions non covalentes, comme les liaisons hydrogène, dans la synergie thérapeutique observée entre le paracétamol et la codéine.



Conclusion

Générale



Le présent travail a permis d'aborder de manière approfondie l'interaction moléculaire entre deux principes actifs essentiels du médicament Co-PARALGAN®: le paracétamol et la codéine en phase gazeuse. Le recours à la modélisation moléculaire a offert un cadre méthodologique robuste pour analyser les interactions intermoléculaires au niveau atomique. En mobilisant des méthodes de mécanique quantique, notamment la DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G, les structures optimisées et les paramètres électroniques des complexes paracétamol–codéine ont été déterminés avec précision. Ce volet méthodologique a également démontré la puissance des outils de simulation dans la prédiction des propriétés chimiques, structurales et énergétiques de ce complexe. Les résultats d'analyses obtenus ont révélé des informations capitales sur la nature des interactions entre le paracétamol et la codéine:

Selon les propriétés physico-chimiques, les analyses ont montré que le Co-PARALGAN® présente une bonne stabilité chimique et une efficacité thérapeutique grâce à l'interaction synergique entre le paracétamol et la codéine.

Les calculs DFT ont permis de déterminer les structures optimales des complexes paracétamol–codéine dans les deux conformations, correspondant aux orientations A et B, ainsi que celles des molécules individuelles.

L'étude théorique par modélisation moléculaire, utilisant des méthodes DFT (B3LYP/6-31G), a révélé des interactions significatives entre le paracétamol et la codéine, notamment via des liaisons hydrogène et des transferts de charge électronique. Ces interactions expliquent la synergie thérapeutique observée.

Une valeur négative de l'énergie d'interaction (-190,07 eV) indique une interaction favorable sur le plan thermodynamique. Cela suggère que la formation du complexe à partir de ces deux principes actifs est énergétiquement stabilisée.

Le paracétamol et la codéine présentent tous deux un gap HOMO–LUMO relativement large, ce qui reflète une forte stabilité électronique et une faible réactivité chimique. Cette propriété est particulièrement favorable pour leur efficacité en tant que substances pharmaceutiques

L'analyse des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO a montré que la formation du complexe réduit le gap énergétique, augmentant ainsi la réactivité chimique globale du système, ce qui est favorable pour l'efficacité du traitement.

L'orientation A forme un complexe plus stable, tandis que l'orientation B est plus réactive et pourrait jouer un rôle plus important dans les processus de transfert de charge.

L'analyse des cartes de potentiel électrostatique (MEPs) révèle que les zones nucléophiles (riches en électrons) du paracétamol se situent au niveau des atomes d'oxygène des groupes hydroxyle et amide, tandis que l'atome d'azote amide est électrophile (pauvre en électrons).

Dans la codéine, les atomes d'oxygène des groupes hydroxyle et méthoxyle sont nucléophiles, alors que l'atome d'azote cyclique est électrophile.

Les complexes A et B montrent des liaisons hydrogène stabilisantes entre les sites nucléophiles et électrophiles des deux molécules, confirmant des interactions électrostatiques qui renforcent la stabilité du complexe.

Sur la base de l'analyse MEP, le complexe B est électro-statiquement plus stable que le complexe A. Cette stabilité est due à une meilleure cohésion du complexe (deux liaisons hydrogène bien formées) et aussi l'interaction implique plusieurs sites fonctionnels simultanément.

Les spectres FT-IR simulés ont mis en évidence des modifications spectrales caractéristiques liés à des liaisons hydrogène, suggérant des interactions intermoléculaires significatives entre le paracétamol et la codéine, contribuant à la stabilité du complexe. Ces résultats renforcent l'idée que les interactions non covalentes jouent un rôle crucial dans la compréhension de l'efficacité thérapeutique du médicament.

Les spectres UV-Vis simulé ont mis en évidence des transitions électroniques caractéristiques, révélant des modifications dans la configuration électronique lors de la formation des complexes suggérant la formation de liaisons hydrogène.

Les complexes A et B ont présenté des décalages bathochromes, signalant des interactions intermoléculaires qui modifient légèrement les propriétés électroniques.

Ainsi, cette étude souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire, alliant théorie et pratique, pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, contribuant ainsi aux avancées dans le domaine de la santé publique.

Perspectives

Ces travaux soulignent l'intérêt de la modélisation moléculaire en tant qu'outil complémentaire aux approches expérimentales dans le développement pharmaceutique. En particulier, la combinaison d'analyses théoriques et spectroscopiques permet une meilleure

compréhension des mécanismes d'action à l'échelle moléculaire, ouvrant ainsi la voie à une optimisation rationnelle des médicaments combinés.

L'intégration de méthodes computationnelles avancées et de techniques expérimentales innovantes offrira sans doute de nouvelles perspectives en formulation pharmaceutique, contribuant à la conception de traitements plus ciblés et plus efficaces.



Références bibliographiques



- Ababsa.Zine El Abidine**, Cours du Module : « Initiation à la connaissance du Médicament », Docteur, Janvier 2021, Université Larbi BEN M'HIDI Oum EL Bouaghi
- Agence National** de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; Nos mission – contrôler la qualité des produits
- Aiache, J.M.**, Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R., 2008. -Le pharmacien dispensateur du médicament, In Initiation à la connaissance du médicament. 5^{ème} Edition Elsevier Masson SAS, Pp: 12
- Ait Ahmed.N, Amiri.R, Boudour.M**, «Contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement stérile : cas de comprimé» « HISTAGAN 2 mg », Mémoire master en biotechnologie microbienne, Université M'hamed Bougara de Boumerdes, 2016
- Araar O, Nouri A.** La mise en évidence de la qualité d'un médicament générique de forme sèche : Etude analytique et comparative. Université Badji Mokhtar Annaba , 2019
- Aveline L.**, Cartier O., Cuer P., Daucé P., March C., Désévéday E., Dovillez P., Duchet N. et autres, 2000 : Gériatrie. ESTEM (éditions scientifiques, techniques et médicales), p359
- Becke, A. D.** (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. Physical Review A, 38(6), 3098.
- Becke, A. D.** (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. The Journal of Chemical Physics, 98(2), 1372.
- Belel F, Boularas I.** « Processus de fabrication et contrôle qualité du PLANADIX® Extra (500mg Paracétamol, 65mg caféine) », université frères Mentouri Constantine 1 – 2016-2017.
- Ben Hamza Hadil**, « Etude quanto-chimique de l'adsorption de l'anticancéreux Temozolomide sur un nanotube de carbone dopé », 2024
- Benadouda.S**, « Etude théorique des propriétés luminescents d'une série de complexes de platine à base des ligands bidentés »,2022.
- Benmehidi.H, Benatia.N**, «Etude de la production et contrôle physico-chimique d'un produit pharmaceutique de forme buvable - SAIDAL – Constantine.», Mémoire de master, département de génie des procédés, en génie chimique, université larbi ben m'hidi Oum el bouaghi, 2021/2022

- Bentafat.M, Hireche.A**, «Procédé de fabrication et contrôle qualité des médicaments»,
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, université Saad dahlab - Blida 1, juin 2017.
- Benzannache.S, Bouzenad.B**, «Optimisation et étude des propriétés physico chimique du médicament générique» COPARALGAN® (400mg/ 20 mg),mémoire de master génie chimique, Université 8 Mai 1945 Guelma,2024.
- Bouchal.R, Bedreddine.L**, « Contribution à la formulation d'un médicament Confidentiel cardiovasculaire à base de deux principes actifs », Mémoire de master Option Science et Technologie du médicament, Université Abderrahmane Mira de Bejaia,2012/2013.
- Boudjema.Z**, « Apport de la Résonance Magnétique Nucléaire dans l'identification des principes actifs ». Université saad dahlab –blida 1. 07-2021
- Boudjemi.Th, Yousfi.L** «La gestion du médicament en milieu hospitalier : entre besoins ressentis et disponibilités» Mémoire de Master en Sciences Economiques, option Economie de la Santé, université de Tizi-Ouzou 2016/2017.
- Boukreris S**. « polycopié de cours : Analyse et contrôle des médicaments » Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed boudiaf », 2021-2022.
- Bourafai-Aziez,A**. « Caractérisation, par spectroscopie RMN et modélisation moléculaire, de l'interaction entre la protéine MCL-1, impliquée dans l'apoptose, et de potentiels inhibiteurs ». Chimie analytique. Normandie Université, 2018.
- Charif**. « L'assurance qualité de production de médicaments de forme sèche et la maîtrise de l'environnement des procédés contre la contamination croisée », université frères Mentouri Constantine 1, 2019-2020.
- Cramer, C. J. (2004)**. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models (2nd ed.). Wiley. ISBN: 9780470091821.
- Cramer, C.J. (2004)**. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models (2nd ed.). Wiley Édition scientifiques et médicales Elsevier, Paris.
- fabrication des médicaments, 9ème édition, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux France.
- Fenni.S**«Caractérisation physico-chimique Du PARALGAN® 500 UI/CP», Mémoire de Licence professionnelle en : Génie de la formulation Institut de Technologie de Bouira 2019/2020
- Frenkel, D., & Smit, B. (2002)**. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications* (2nd ed.). Academic Press. ISBN: 9780122673511.

- Galgnault, G.A. (1982).** Principe de la recherche du médicament. Edition Masson. Page 75.
- Gouacem.A,Kias.DJ,** mémoire de master génie chimique , «Evaluation de la charge polluante d'un médicament(Parlgan1000mg) ,université m'hamed bougara, boumerdes,2022
- Gouraud, A. (2012).** Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. Page 8-42-43-48.
- Greine.Z, Remal.N,** «Suivi du procédé de fabrication de sirop MAXILASE de 125mL. », Mémoire de master en génie pharmaceutique, université de Bouira, 2016.
- Hamdouche A., Depret M.H. (2001).** *La nouvelle Économie industrielle de la pharmacie.*
- Hamdouche.A, Depret M.H. :** La nouvelle Économie industrielle de la pharmacie, Édition scientifiques et médicales Elsevier, Paris, 2001. p 29
- Hannachi C.,** « Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité du médicament forme liquide Salbutamol SAIDAL® », université frères Mentouri Constantine 1, 2022-2023.
- Hehre, W. J ,W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, and J. A. Pople,** Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, 1970).
- Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A. (1972).** Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *Journal of Chemical Physics*, 56(5), 2257–2261.
- Heinz L., Klaus M,** Atlas de poche de pharmacologie. 3ème édition. France. Flammarion SA, 2003.
- Hider-Mlynarz K,** Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. *Br. J Clin Pharmacol.* juin 2018;84(6):1324-34.
- K. aymen,** Etude des propriétés des thiadiazoles et de leurs complexes de transfert de charge par modélisation moléculaire, Master chimie physique et analytique, Université8 Mai 1945, Guelma, 2021
- Kanef.A, Boucherit.R,** « Process de fabrication de NEUROVIT® (250-250)mg et l'influence des conditions de stockage, Université Badji Mokhtar, Annaba
- Khiati.M,** Drogues et toxicomanie en Algérie (Livre). Pages 11-22. Edition Forem.
- Kohn, W., & Sham, L. J. (1965).** Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133.

- Lana O, Coutua J, Cotes S, Castro P, Castro F, and Liadys M.** Molecular Modeling Study on Morphine Derivatives Using Density Functional Methods and Molecular Descriptors Journal of the Korean Chemical Society 2010.
- Larbi.S,**« Suivi de processus de fabrication d'un médicament générique PARALGAN® et étude comparative de contrôle qualité avec son médicament brevet DOLIPRANE®»,En vue de l'obtention du diplôme De Licence professionnalisante en Génie de la Formulation,2023
- Le Hir A., Choumeil J.-C., Brossard D.,** 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de
- Leach, A. R. (2001).** *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd ed.). Prentice Hall. ISBN: 9780582382107.
- Leach, A.R. (2001).** *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd ed.). Prentice Hall
- Livre.**Bonnes Pratiques de Fabrication. 2011, chapitre I, pp: 15-19
- Mameri A., Sekhane H.** « Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physicochimique d'un produit pharmaceutique », université frères Mentouri Constantine 1, 2016 / 2017.
- Mouamine.M,** optimisation d'un des composants« l'excipient) d'un antipyrétique et antalgique : le paralgan», Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master, université badji Mokhtar Annaba Année 2018
- Mouloudj.R, aliane.R,** «Contrôle qualité des produits pharmaceutiques finis (Formes sèches) », Mémoire de master en chimie pharmaceutique, université mouloud Mammeri de tizi-ouzou,2022.
- Murray, J. S., & Politzer, P.** (1991). *The electrostatic potential: an overview*. WIREs Computational Molecular Science, **1**, 153–163.
- N'Dri-Stempfer B, Oulahna D. et Lafon D.** Impact of the Granulation Process on Color Texture of Compacts [Revue] // Particular System Characterization, (2004).
- Organisation** Mondiale de la Santé (OMS). (2022). *Liste modèle des médicaments essentiels*.
- P. Hohenberg and W. Kohn,** Inhomogeneous Electron Gas, Phys. Rev. 136, B864 (1964).
- PerdeW J P, Burke K.** Theoretical Investigation of the Electronic Structure and Optical Properties of Organic Molecules".

- Politzer, P., & Murray, J. S.** (2002). *The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules*. Theoretical Chemistry Accounts, **108**, 134–142.
<https://doi.org/10.1007/s00214-002-0363-9>
- Politzer, P., Murray, J. S., & Clark, T.** (2010). *Molecular electrostatic potentials and average local ionization energies as descriptors for noncovalent interactions*. Physical Chemistry Chemical Physics, **12**, 7748–7757. <https://doi.org/10.1039/B926806C>
- Registre** de l'unité de saidal Annaba, 2022.
- Renée Paugam** « Initiation à la modélisation moléculaire », Cours Master de Chimie – 1ère année ORSAY, université-paris, Octobre 2008.
- Rjem.N.** « le controle de qualite de la production du NEUROVIT 250-250 mg,mémoire master, Génie des procédés pharmaceutiques, Université Badji Mokhtar, Annaba ,Juin 2018
- Salmi. M** « Le recours à l'utilisation des médicaments génériques en milieu hospitalier en Algérie», Cas du CHU de Tizi-Ouzou , Mémoire de Master en Sciences Economiques, option Economie de la Santé, université de Tizi-Ouzou 2018.
- Scrocco, E., & Tomasi, J.** (1973). *Electronic Molecular Structure, Reactivity and Intermolecular Forces: An Euristic Interpretation by Means of Electrostatic Molecular Potentials*. Topics in Current Chemistry, **42**, 95–170.
- Senn, H. M., & Thiel, W.** (2009). *QM/MM methods for biomolecular systems*. Angewandte Chemie International Edition, 48(7), 1198–1229
- Tao,J,Perdew.J. P, Staroverov, V. N, Scuseria.G. E.** (2003). Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. Physical Review Letters, 91(14), 146401.
- Tome.**Pharmacopée Européenne 7ème édition (2011). Tome 1 publiée selon la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée Européenne (série des traités européens, n050).
- Touitou.Y,** 2007. -Introduction aux médicaments définition et but de la pharmacologie, In Pharmacologie. 11eme. Issy Les Moulineaux : Edition Elsevier Masson SAS.page21.
- W.J. Hehre, L.Radom,** P.V.R. Schleyer,J.A.Pople, "Ab Initio Molecular Orbital Theory", New York.(1986).

Wouessi,Dj Chapitre 7 : « Formes galéniques administrées par voie cutanée», Professeur Denis, Année universitaire 2011/2012, Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droit

Ydiedd.S 2020 univ guelma « polycopie technique d'analyse »

Young, D. Wiley-Interscience, Computational Chemistry, 2001. Appendix A. A.2.4 pg 336, Gaussian

Zidi R. Contrôle de qualité des comprimés de COPARALGAN® et de CODOLIPRANE® (400mg/ 20 mg). Université de Badji Mokhtar Annaba, 2018

Les Sites web

Site web1 «Les différentes formes de médicaments» <https://www.samirawellness.com/les-differentes-formes-des-medicaments-tout-ce-que-vous-devez-savoir/> (consulté le 05/03/2025)

Site web2 « Les différentes formes de médicaments », VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
(consulté le 24 février 2025)

Site web3 «Les différentes formes de médicaments» <https://123dok.net/article/formes-m%C3%A9dicaments-g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9-m%C3%A9dicaments.qvlnm3j1> (consulté le 05/03/2025)

Site web4 «formes de médicaments» <https://allphytoafrica.com/medicaments/formes-medicamenteuses/> (consulté le 05/03/2025)

Site web5 Les médicaments: Chapitre 1 : Les types de médicaments et leur emploi
<https://mondeuil.ca/mod/lesson/view.php?id=1077> (consulté le 24 février 2025)

Site web6 «Catégorie de médicaments : comprendre les différents types et leurs usage»
<https://www.celyatis.com/blog/definition/categorie-de-medicament-comprendre-les-differents-types-et-leurs-usages.html> (consulté le 24 février 2025)

Site web7<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci> (consulté 18/02/2025)

Site Web8 <https://www.google.com/search?q=chromatographie%20en%20phase%20gazeuse%20sch%C3%A9ma&udm=2&sa=X&ved=0CCEQtI8BahcKEwiAlsCF076MAxUAAAAAHQAAAAAQDA>