

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

**CHAPITRE III. METHODE
PHYSIQUE D'ANALYSE DES
PREPARATS CHIMIQUES EN
PHARMACIE**

Dr. FIZIR MERIEM

2019-2020

CHAPITRE III. METHODE PHYSIQUE D'ANALYSE DES PREPARATS CHIMIQUES EN PHARMACIE

1. Généralité

Pour garantir la qualité des médicaments, la pharmacopée européenne contient la description de plus de 250 méthodes générales d'analyses :

Méthodes physiques :

Détermination de la forme extérieure, de l'odeur, de la couleur des substances médicamenteuses, la densité des liquides, la température de fusion, de solidification et d'ébullition, la teneur en eau, l'indice de réfraction, du pouvoir rotatoire optique des médicaments liquides.

Méthodes chimiques :

Méthodes titrimétriques, Détermination des groupements fonctionnels. Identification des groupements fonctionnels. Caractéristiques analytiques des graisses : indice d'acide, indice de saponification, indice d'iode, indice d'ester.

Méthodes physico-chimiques :

Méthodes spectrales, méthodes chromatographiques : chromatographie sur colonne, sur couche mince, sur papier, en phase gazeuse et liquide.

2. Les méthodes Physiques d'analyses

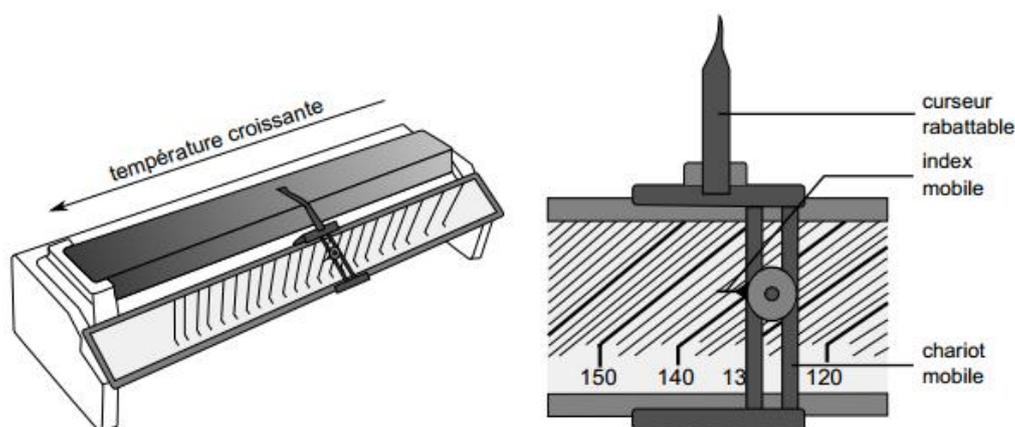
2.1 Température du fusion

Le point de fusion ou température de fusion d'un solide est une grandeur physico-chimique qui caractérise à une pression donnée la température de changement d'état solide-liquide d'un corps pur. La mesure d'une température de fusion est une méthode facile et rapide permettant de vérifier la pureté d'un composé chimique. L'appareillage le plus classique pour mesurer un point de fusion est le **banc Kofler**.

2.1.1. Principe de la technique

Dispositif expérimental

Le banc Kofler est constitué d'une plaque de métal inoxydable soumise à un gradient de température imposé par un système de chauffage électrique interne. La température est croissante de la droite vers la gauche et s'étend approximativement de 45 à 260 °C. Le solide dont on cherche à déterminer la température de fusion est déposé sur le banc puis poussé à l'aide de la spatule fournie par le constructeur. Un curseur rabattable permet de repérer la position à laquelle le solide fond. Il est relié à un chariot mobile horizontalement qui permet de lire la valeur de la température de fusion grâce à un index dont l'extrémité indique la température sur une échelle graduée. L'index est lui-même mobile verticalement ce qui permet d'étalonner le banc comme expliqué plus loin.



À gauche : vue d'ensemble d'un Banc Kofler. À droite : agrandissement légendé.

Critère de pureté

La mesure de la température de fusion permet de juger de la pureté d'une espèce chimique. Le banc Kofler ayant généralement une précision de 2 °C, on considère donc que le produit analysé est pur si sa température de fusion (T_f) est égale à la température de fusion tabulée (T_f tabulée) à plus ou moins deux degrés (en prenant en compte l'incertitude sur l'étalonnage et sur la mesure).

Si la température de fusion trouvée est différente de celle qui est tabulée dans la littérature, plusieurs explications sont possibles :

- $T_f < T_f$ tabulée : cela est généralement dû à la présence d'impuretés qui diminuent la température de fusion d'un corps pur. Il faut alors procéder à la purification du solide (par recristallisation)

– $T_f > T_f$ tabulée : cela est généralement dû à la présence résiduelle de solvant peu volatil (de l'eau par exemple) dans le solide. Le solvant s'évapore en consommant de l'énergie, ce qui retarde la fusion. Il faut alors laisser le solide sécher plus longtemps (dans une étuve par exemple).

Il existe aussi des cas plus particuliers :

– Le solide « disparaît » sans fusion : il y a sublimation.

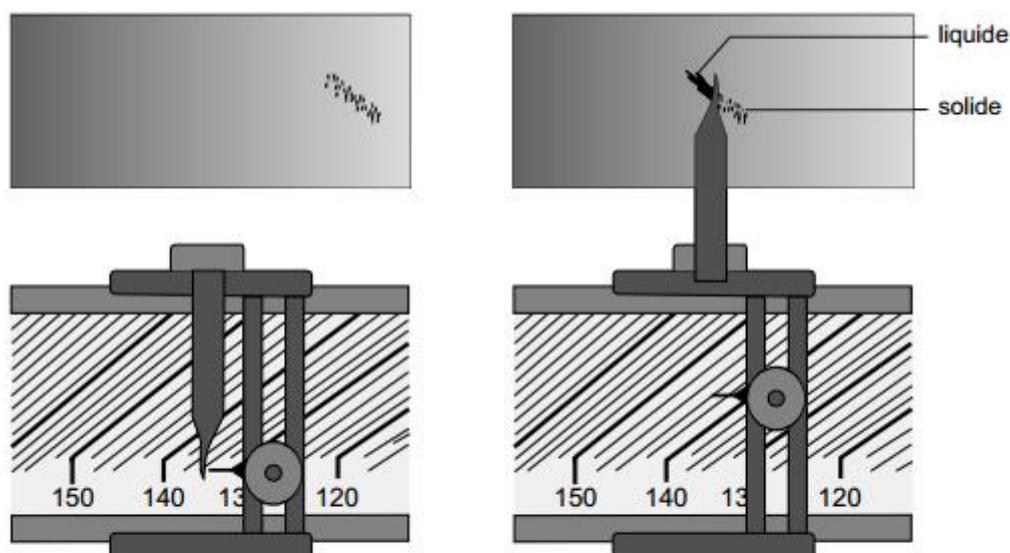
– Le solide brunit en dégageant parfois de la fumée : il y a décomposition thermique. On parle alors d'une température de fusion avec décomposition ou plus simplement température de décomposition.

Étalonnage du banc

Avant chaque mesure il est nécessaire d'étalonner le banc Kofler. Pour cela on utilise un solide étalon dont la température de fusion est tabulée.

Si la température de fusion du produit à caractériser est connue, le solide étalon est choisi tel que sa température de fusion soit proche de celle du produit que l'on veut étudier.

1. Déposer une quantité de solide étalon aussi faible que possible une dizaine de degrés en dessous de sa température de fusion.
2. Déplacer les grains de solide par petites touches successives à l'aide de la spatule fournie, suffisamment lentement pour que l'équilibre thermique entre le banc et le solide ait le temps de s'établir. Faire avancer les grains en essayant de garder une ligne diagonale au milieu du banc (voir figures suivantes). Une fois que la fusion commence, continuer à avancer de sorte à obtenir une moitié du composé à l'état liquide et l'autre toujours à l'état solide. Cela augmente la précision de la lecture.
3. Une fois que la moitié du solide a fondu, repérer la limite de fusion à l'aide du curseur rabattable.
4. Déplacer l'index verticalement de sorte à amener son extrémité sur la valeur de la température de fusion du solide étalon.
5. Nettoyer le banc en poussant le reste de solide étalon avec un morceau de coton sec, soit perpendiculairement au banc, soit en allant vers la zone froide.



À gauche : vue du solide sur le banc avant fusion. À droite : solide à moitié fondu. La température de fusion du solide étalon en question est de 144 °C.

Si la température de fusion du produit à caractériser est inconnue, on en détermine un ordre de grandeur en mesurant grossièrement la température de fusion du produit sans étalonnage préalable selon le protocole suivant :

1. Faire parcourir rapidement l'ensemble du banc au produit à caractériser en commençant par la zone la plus froide jusqu'à observer la fusion.
2. Déplacer le chariot mobile pour amener le curseur près de la zone de fusion.
3. Relever les températures minimale et maximale à cette position en déplaçant l'index de la position la plus basse à la plus haute.
4. Étalonner le banc Kofler en choisissant un solide étalon qui fond dans l'intervalle de température déterminé lors de l'étape précédente.

2.2. Densité relative (Masse Volumique) :

La masse volumique d'un produit pharmaceutique liquide, pâteux (mastic, adhésif, peinture, etc.) ou solide (poudre, par exemple) est mesurée par **un pycnomètre**.

2.2.1. Pycnomètre : Il est généralement composé de deux éléments en verre s'assemblant précisément par un joint en verre rodé :

- une fiole (classiquement d'une capacité de 50 cm³) ;
- un bouchon percé d'un tube très fin (capillaire).

On trouve aussi l'appellation « pycnomètre à bouchon capillaire ». Lorsque l'on ajuste le bouchon sur la fiole, le trop-plein de liquide s'échappe par l'extrémité supérieure du tube et, dans la mesure où ce tube est très fin, le volume de liquide est déterminé avec une grande précision.



Pycnomètre en verre vide.



Pycnomètre en verre plein.

Masse volumique d'un liquide

La capacité du pycnomètre étant connue avec précision (indiquée par le fabricant ou mesurée par étalonnage), il suffit de peser au moyen d'une balance de précision le pycnomètre avant et après remplissage pour déterminer par calcul la masse volumique d'un produit liquide.

Masse volumique d'un solide

Pour un produit solide, on utilise un liquide de masse volumique ρ_{liq} connue. On pèse le pycnomètre vide, après l'introduction du solide puis après l'introduction du liquide : ainsi, la masse du solide et celle du liquide sont connues. Connaissant la capacité du pycnomètre v_{pyc} et le volume du liquide v_{liq} (via la masse m_{liq} et la masse volumique ρ_{liq} , avec $\rho_{\text{liq}} = m_{\text{liq}} / v_{\text{liq}}$), on peut en déduire le volume v_{sol} , et donc la masse volumique ρ_{sol} du solide.

Autrement dit, $\rho_{\text{sol}} = (m_{\text{sol}} / v_{\text{pyc}} - (m_{\text{liq}} / \rho_{\text{liq}}))$

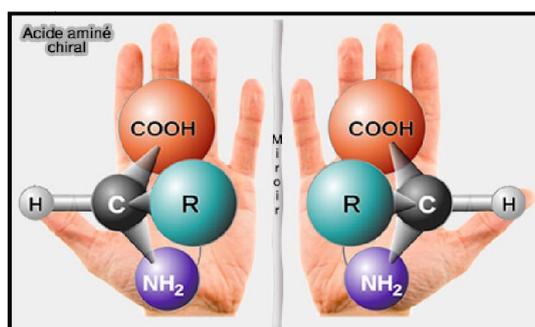
2.3 Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire d'un échantillon est mesuré à l'aide d'un **polarimètre**.

2.3.1. La polarimétrie

La polarimétrie est une technique expérimentale basée sur la mesure de la déviation du plan de polarisation d'une lumière polarisée traversant une solution composée d'une ou de plusieurs molécules chirales.

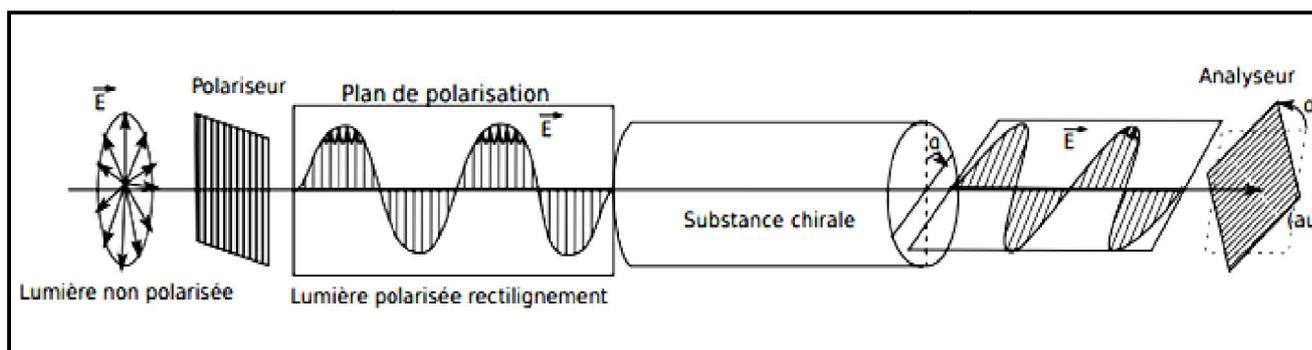
Rappel : une molécule **chirale** (**sucres, acide aminés**) est une molécule qui n'est pas superposable à son image par un miroir plan.



Molécule chirale : énantiomère.

Principe :

Un faisceau de lumière monochromatique traverse successivement un polariseur et un analyseur ; le premier polarise la lumière par un filtre optique, le second permet de repérer la direction du plan de polarisation de la lumière obtenue.



L'angle α dont tourne le faisceau de lumière polarisée est proportionnel :

- à la concentration du corps actif dissout C.
- à l'épaisseur de substance traversée l.



Polarimètre.

Devoir de maison : expliquer comment mesurer l'indice de réfraction des liquides !