

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



APPORT DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE
DANS L'IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION
DES PRINCIPES ACTIFS

THESE

Présentée pour l'obtention du Diplôme de
DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : juillet 2022

Présenté par :

- **BRAHMI ABDELAZIZ**
- **BENHALIMA MOHAMMED**

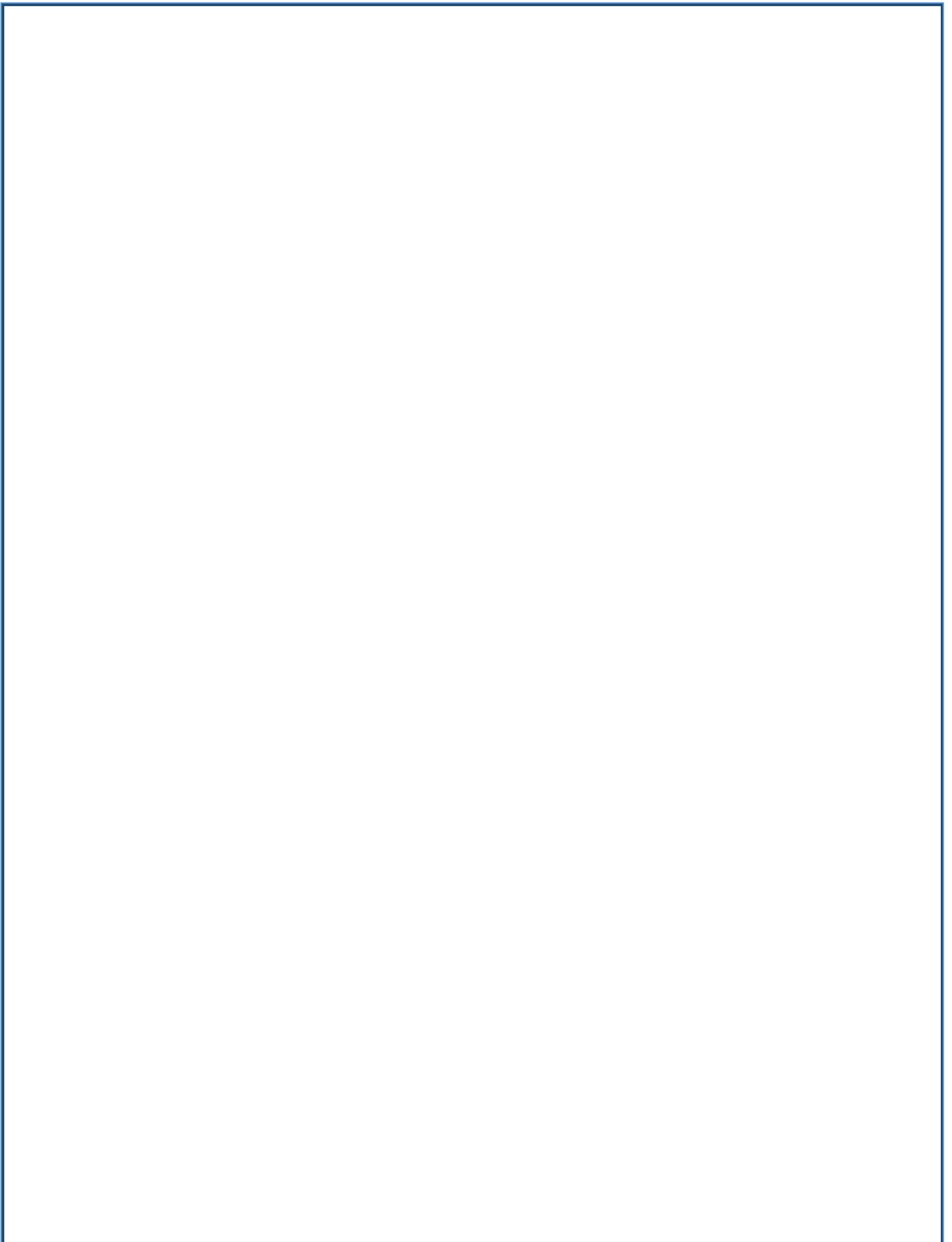
Encadré par :

- **Dr L. LACEB** Maitre-Assistante en Chimie Thérapeutique

Le Jury d'évaluation :

- | | | |
|------------------------------|--|--------------|
| ▪ Dr. N. KHADER | Maitre-Assistante en biophysique | Présidente |
| ▪ Dr. L. AZZOUZ | Maitre-Assistante en Chimie Analytique | Examinatrice |
| ▪ Dr A. BOUCHEKCHOUKH | Maitre-Assistante en Chimie Minérale | Examinatrice |

Année universitaire 2021-2022



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**APPORT DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE
DANS L'IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION
DES PRINCIPES ACTIFS**

THESE
Présentée pour l'obtention du Diplôme de
DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : juillet 2022

Présenté par :

- **BRAHMI ABDELAZIZ**
- **BENHALIMA MOHAMMED**

Encadré par :

- **Dr L. LACEB** Maitre-Assistante en Chimie Thérapeutique

Le Jury d'évaluation :

- | | | |
|-----------------------|--|--------------|
| ▪ Dr. N. KHADER | Maitre-Assistante en biophysique | Présidente |
| ▪ Dr. L. AZZOUZ | Maitre-Assistante en Chimie Analytique | Examinatrice |
| ▪ Dr A. BOUCHEKCHOUKH | Maitre-Assistante en Chimie Minérale | Examinatrice |

Année universitaire 2021-2022

REMERCIEMENT

Nous remercions ALLAH le tout puissant d'avoir nous donner le courage, la volonté et la patience de m'avoir attribué la faveur d'accomplir ce modeste travail ainsi que de réussir mes études.



Nous voudrions adresser toutes nos gratitude à notre promotrice de mémoire, Dr. L. LACEB maitre-assistante à l'université Saad dahlab de blida. On vous remercie pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse, pour le temps que vous nous avez consacré malgré votre lourde charge de travail, pour vos conseils, votre rigueur et votre confiance.

Profonds respects et éternelle reconnaissance ;

Nous adressons notre gratitude à tous les membres de jury qui m'honorent en acceptant d'examiner notre travail.

Nos profonds remerciements vont également à toute personne ayant aidé ou contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sans oublier d'exprimer notre profonde gratitude aux professeurs et enseignants de notre faculté.

DEDICACE

Je tiens à dédier ce modeste travail :

À la mémoire de ma grande mère qui nous a quittés.

À mes chers parents, merci pour tous votre soutien et vos prières, que dieu vous protège et vous garde et vous donne la santé, le bonheur et la longue vie.

À mes frères et à ma sœur.

À mon oncle Abdellah

*A toute ma famille, c'est grâce à vos encouragements que je suis arrivé ici
Tous mes amis qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans les moments difficiles.*

À mon binôme ABDELAZIZ, je vous souhaite tous le bonheur et le succès

MOHAMMED

DEDICACE

À mes chers parents pour leurs soutiens au long de mes études

À ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent la vivacité

À tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès

À MOHAMMED mon binôme, j'ai eu de la chance de travailler avec vous et je vous souhaite tous le bonheur et le succès

À tous ceux que j'aime.

ABDELAZIZ

Table des matières

REMERCIEMENT	I
DEDICACE	II
DEDICACE	III
Table des matières:	IX
Liste des figures :	IV
Listes des tableaux :	IV
INTRODUCTION GENERALE :	1
CHPITRE I: GENERALITES SUR LE MEDICAMENT ET LES PRINCIPES ACTIFS	
1. Définition du médicament :	4
2. Vie d'un médicament:	4
3. Composition d'un médicament :	5
4. Substance(s) active(s) :	6
A) Les propriétés d'un principe actif :	6
B) Les formes de principe actif :	7
5. Origines des substances actives :	8
A) Origines biologiques :	8
01) Origine végétale :	8
02) Origine animale :	9
03) Origine microbiologique :	10
(a) Micro-organismes proprement dits :	10
(b) Produits élaborés par les micro-organismes :	10
B) Origine minérale :	10
C) Origine synthétique :	11
D) Origine biotechnologique :	11
6. Les formes galéniques :	12
7. Voie d'administration :	13
8. Excipient :	13
CHPITRE II: DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS :	
1. Définition d'identification :	15
2. Les critères de choix de la méthode d'identification :	15
3. Les différentes méthodes d'identification :	16

A)	L'examen des caractères organoleptique :	18
01)	L'aspect :	18
02)	La couleur :	18
03)	L'odeur :	18
B)	Identification par les constantes physiques :	18
01)	La vérification des solubilités :	18
02)	La densité relative :	19
03)	L'indice de réfraction :	20
04)	Le Pouvoir rotatoire :	21
05)	Point de fusion, point de solidification et point d'ébullition :	21
(a)	Le point d'ébullition :	21
(b)	Le point de solidification :	22
(c)	Le point de fusion :	22
C)	Identification par Réactions chimiques :	23
D)	Identification par les méthodes spectrales :	23
01)	Spectrométrie d'absorption infrarouge (IR) :	24
02)	Spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible :	25
E)	Identification par les méthodes chromatographiques :	25
01)	Chromatographie sur couche mince (CCM) :	27
02)	. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ET Chromatographie liquide (CPL) :	28
(a)	Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :	28
CHPITRE III: LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE		
1.	Historique :	33
2.	Connaissances de base de la spectroscopie :	34
A)	Le spectre électromagnétique:	34
B)	Energie de la molécule :	35
C)	Population des niveaux d'énergie:	36
D)	Interaction des ondes électromagnétiques avec la matière :	36
01)	Absorption:	37
02)	Emission :	37
03)	Diffusion:	38
E)	Loi de Beer- Lambert :	39
F)	Les types de spectres:	41

01)	Spectres de raies :	41
02)	Spectres de bandes :	42
G)	Méthodes spectroscopiques :	42
3.	Définition de Spectroscopie infrarouge :	43
4.	Spectrométrie du moyen et du proche infrarouge :	45
5.	VIBRATIONS MOLECULAIRES :	45
A)	Molécule diatomique :	47
01)	Effet de la constante K :	48
02)	Effet de la masse réduite :	48
03)	Energie de vibration :	49
04)	Energie de rotation :	49
B)	Molécule polyatomique :	49
01)	Les modes de vibration :	50
(a)	Une vibration de valence (d'allongement ou d'élongation) (Stretching) :	50
(b)	Une vibration de déformation (bending) :	51
02)	Règle de selection :	52
03)	Couplage des vibrations :	53
6.	Allure du spectre IR:	54
7.	INSTRUMENTATION:	55
A)	Appareillage :	55
01)	Spectromètre IR dispersif (spectromètre à double faisceaux) :	55
02)	Spectromètre non dispersive (transformée de Fourier) :	56
03)	Microspectroscopie FT-IR :	57
04)	Les éléments constituant un spectromètre IR dispersif et un spectromètre transformé de Fourier :	58
05)	Avantages spectromètres à transformée de Fourier :	62
B)	Matériaux optiques :	63
C)	Technique de réflexion:	64
01)	Technique de la réflexion totale atténuée :	64
02)	Réflexion diffuse :	65
8.	Application de la spectrométrie infrarouge :	66
A)	Analyse chimique :	66
B)	Analyse physique :	66

C) LIMITATIONS :	67
D) Le proche IR :	68
CHPITRE IV: IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE	
1. Echantillonnage :	71
A) Cas des liquides :	71
B) Cas des solides :	72
C) Cas des gaz :	76
2. Interprétation d'un spectre infrarouge :	77
3. Application de la spectroscopie l'infrarouge dans Analyse fonctionnelle :	81
4. Identification du principe actif :	81
A) Au moyen d'une substance de référence	82
B) Au moyen d'un spectre de référence :	83
Exemple d'identification au moyen d'un spectre de référence :	85
5. . Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation d'identification de principe actif sur le produit fini :	87
A) Matériels et réactifs utilisés :	88
B) Préparation des formulations polymère/principe actif par évaporation de solvant :	88
C) Résultats et discussion :	88
01) Spectre IR-TF du principe actif (Ibuprofène pur) :	88
02) Étude et caractérisation des différents mélanges IB/ (CD/PLA) :	89
6. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant :	90
A) Préparation des échantillons pour l'analyse par FTIR :	91
01) Cas des blisters en PVC rigide :	91
02) Cas des poches pour perfusion en PVC souple :	92
B) Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR :	92
C) Suivi des phénomènes d'interaction contenu-contenant par FTIR :	94
7. La SPIR dans l'industrie pharmaceutique :	97
A) Généralité sur La chimiométrie :	97
B) Les méthodes prédictives:	98
01) La régression linéaire:	98
02) La régression PLS:	99
C) La SPIR comme un outil PAT pour l'industrie pharmaceutique :	100

01) Les analyses qualitatives: _____	101
(a) Identification de matières premières: _____	101
(b) Le polymorphisme: _____	101
(c) Détection des contrefaçons : _____	101
02) Les analyses quantitatives: _____	102
(a) Etudes des paramètres physiques: _____	102
(b) Détermination de l'uniformité de teneur : _____	102
03) Le contrôle en ligne par la SPIR : _____	102
(a) Le mélange: _____	102
(b) Le séchage: _____	102
04) Exemple de lutte contre la contrefaçon des médicaments : _____	103
1. Echantillons _____	103
2. Analyse des données spectrales : _____	103
05) Exemple de détermination de l'uniformité de teneur de comprimé par SPIR : _____	106
CONCLUSION _____	110
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES: _____	112
Résumé : _____	117
ABSTRACT : _____	118
الملخص: _____	119

Liste des figures :

FIGURE 1 VIE D'UN MEDICAMENT	5
FIGURE 2 LES COMPOSANTES D'UN MEDICAMENT (58)	5
FIGURE 3 : EXTRAIT DE LA PH. EUR. 10 ^E EDITION – TOME II	17
FIGURE 4: EXTRAIT DE LA PH. EUR. 10 ^E EDITION – TOME II	17
FIGURE 5 PRINCIPE DE L'INDICE DE REFRACTION	20
FIGURE 6 EXPERIENCE D'ISAAC NEWTON.	33
FIGURE 7 SPECTRE ELECTROMAGNETIQUE	34
FIGURE 8: DIAGRAMME ENERGETIQUE.	35
FIGURE 9 SCHEMA ILLUSTRE LE PROCESSUS D'ABSORPTION.	37
FIGURE 10 SCHEMA ILLUSTRE LE PROCESSUS D'EMISSION.	37
FIGURE 11 SCHEMA ILLUSTRE LE PROCESSUS DE DIFFUSION.	38
FIGURE 12 SCHEMA ILLUSTRANT LA LOI DE BEER- LAMBERT	39
FIGURE 13 VARIATION DE L'INTENSITE I EN FONCTION DE L'EPAISSEUR DE LA CUVE.	40
FIGURE 14: SPECTRE DE RAIE.	41
FIGURE 15 SPECTRE DE BANDE	42
FIGURE 16 DOMAINES DE L'IR DANS LE SPECTRE ELECTROMAGNETIQUE	44
FIGURE 17 TABLE CLASSEE PAR FONCTION CHIMIQUE	46
FIGURE 18 MODELE SIMPLE DE L'OSCILLATEUR HARMONIQUE DANS LE CAS D'UNE MOLECULE DIATOMIQUE HETERONUCLEAIRE.	47
FIGURE 19 INFLUENCE DE LA FORCE DE LIAISON ET DE LA MASSE ATOMIQUE SUR LA FREQUENCE (21)	48
FIGURE 20 ELONGATION SYMETRIQUE	52
FIGURE 21 ELONGATION ASYMETRIQUE	52
FIGURE 22 DEFORMATION	52
FIGURE 23 ALLURE D'UN SPECTRE INFRAROUGE	54
FIGURE 24 SCHEMA DE PRINCIPE D'UN SPECTROMETRE IR DISPERSIF A DOUBLE FAISCEAUX	56
FIGURE 25 SPECTROPHOTOMETRE IRTF	57
FIGURE 26 UN MICROSCOPE IR COUPLE AU SPECTROMETRE (25)	58
FIGURE 27 COMPOSANTS D'UN MONOCHROMATEUR.	59
FIGURE 28 SCHEMA DE L'INTERFEROMETRE DE MICHELSON.	60
FIGURE 29 SCHEMA D'UN SPECTROMETRE DE TRANSFORMEE DE FOURIER	61
FIGURE 30 SCHEMA DE LA REFLEXION TOTALE ATTENUÉE (30)	64
FIGURE 31 SCHEMA DE LA REFLEXION DIFFUSE (30)	65
FIGURE 32 PREPARATIONS DES ECHANTILLONS LIQUIDES (22)	72
FIGURE 33 MORTIER EN AGATE	73
FIGURE 34 LE SPECTRE D'UN ECHANTILLON DE NUJOL (34)	74
FIGURE 35 LE SPECTRE D'UN ECHANTILLON D'HEXACHLORO-1,3-BUTADIENE (34)	74
FIGURE 36 PRESSE HYDRAULIQUE	75
FIGURE 37 CELLULE D'ECHANTILLONNAGE DE GAZ (30)	76
FIGURE 38 DIFFERENTES REGIONS DU SPECTRE INFRAROUGE	77
FIGURE 39 : TABLE CLASSEE PAR FONCTION CHIMIQUE (35)	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 40 LE SPECTRE D'UN ECHANTILLON DE POLYSTYRENE (34)	83
FIGURE 41 LE SPECTRE DE REFERENCE (STANDARD SCR) ET LE SPECTRE DU SULPIRIDE ANALYSE	86
D'APRES LA FIGURE 42, LA BANDE D'ABSORPTION OBSERVEE A 1646 cm ⁻¹ , REPRESENTE LE GROUPEMENT FONCTIONNEL CARBONYLE (C=O),	87
FIGURE 43 STRUCTURE CHIMIQUE DE L'IBUPROFENE	87
FIGURE 44 SPECTRE IRTF DE L'IBUPROFENE PUR	89
FIGURE 45 SPECTRES IRTF DES DIFFERENTS ECHANTILLONS	90
FIGURE 47 ECHANTILLONS UTILISES POUR L'ANALYSE PAR FTIR	91
FIGURE 48 SPECTRE FTIR DE L'ALVEOLE DU BLISTER EN PVC	92

FIGURE 49 SPECTRE FTIR DU FILM DE LA POCHE EN PVC PLASTIFIEE -----	93
FIGURE 50 SPECTRES FTIR DES ALVEOLES SOUS DIFFERENTES CONDITIONS DE CONSERVATION (ZOOM SUR LES BANDES DES ADDITIFS) -----	94
FIGURE 51 SPECTRES FTIR DES FILMS DE POCHE SOUS DIFFERENTES CONDITIONS DE CONSERVATION (ZOOM SUR LES BANDES DES ADDITIFS)	95
FIGURE 52 : EVOLUTION DES SURFACES DES BANDES DES ADDITIFS DANS LE CAS DE LA FORME SECHE (ALVEOLE) -----	95
FIGURE 53 EVOLUTION DES BANDES DES ADDITIFS DANS LE CAS DE SOLUTION POUR PERFUSION (POCHE). -----	96
FIGURE 54 SPECTRES EN PROCHE INFRAROUGE DU PARACETAMOL (BLEU), D'UN PLACEBO (VERT) ET D'UN ECHANTILLON DE REFERENCE DE SIROP DE PARACETAMOL (ROUGE). -----	104
FIGURE 55 GRAPHIQUE DES SCORES ACP DE L'ANALYSE DES SPECTRES EN PROCHE INFRAROUGE D'ECHANTILLONS ORIGINAUX ET CONTREFAITS -----	104
FIGURE 56 SPECTRE PIR EN REFLEXION DU PRINCIPE ACTIF DU PRODUIT A -----	108
FIGURE 57 SPECTRE PIR EN REFLEXION DU PRINCIPE ACTIF DU PRODUIT B -----	108

Listes des tableaux :

TABLEAU 1 PROPRIETES ESSENTIELLES DU PRINCIPE ACTIF	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 3 FORMES GALENIQUES LES PLUS COURANTES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 4: EXTRAIT DE LA PH. EUR 10E EDITION -TOME I	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 5: METHODES INSTRUMENTALES SPECTROMETRIQUES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 6: CLASSIFICATION DES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES SUR COLONNE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 7 LES PROCESSUS D'EXCITATION CORRESPONDENT A CHAQUE DOMAINE DE FREQUENCES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 8 PROPRIETE DE QUELQUE MATERIAUX UTILISE EN INFRAROUGE COMME FENETRE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 9 BANDE D'ABSORPTION(μm) DANS L'IR PROCHE (13)	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 10 DOMAINE DES NOMBRES D'ONDE (Σ) CARACTERISTIQUES DE QUELQUES GROUPEMENTS ORGANIQUES (EXPRIME EN cm^{-1} (13))	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 11 FREQUENCES ET INTENSITES OBSERVEES POUR DIVERS MODES DE VIBRATION (36)	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 12 TABLE CLASSEE PAR FONCTION CHIMIQUE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 13 QUELQUES PROPRIETES DU PRINCIPE ACTIF SULPIRIDE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 14 LES GROUPEMENT CARACTERISTIQUES DU SULPIRIDE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 15 COMPOSITION DES FORMULATIONS PREPAREES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 16 LES BANDES D'ABSORPTION INFRAROUGE CARACTERISTIQUES DE L'IBUPROFENE PUR	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
LEUR COMPARAISON A UN SPECTRE DE REFERENCE DU PVC A PERMIS DE RETROUVER LES BANDES SPECIFIQUES A CE DERNIER ET QUI SONT RESUMÉES 17.	92
TABLEAU 18 BANDES DE VIBRATION OBSERVEES DANS LE CAS DES ALVEOLES ET DES POCHEES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 19 COMPOSITION DU PRODUIT A	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 20 COMPOSITION DU PRODUIT B	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CL : Chromatographie liquide.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

CD : Cyclodextrine.

CDs : Cyclodextrines.

FT : transformée de Fourier.

IB : Ibuprofène.

IR : Infra-rouge.

IRTF : Infrarouge à Transformée de Fourier.

KBr : Bromure de potassium ;

KCl : Chlorure de potassium ;

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Principe actif

PAT : Process Analytical Technology

Ph. EUR : Pharmacopée européenne

PH : Potentiel hydrogène

PIR : Infra-rouge proche

PLA : Poly (acide lactique)

PLLA : Poly (L-acide lactique)

SCR : Substance chimique de référence

UV : Ultraviolet

Vis : Visible

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE :

Depuis les années 80, la spectrophotométrie dans l'infrarouge a fait son apparition dans l'industrie pharmaceutique. C'est une technique multitâche qui permet aussi bien le développement de méthodes quantitatives et qualitatives. Elle présente les avantages indéniables notamment lorsqu'elle est utilisée en tant que méthode d'identification, en effet :

- C'est une technique non destructive
- Elle est simple d'utilisation, rapide, et d'un faible coût d'utilisation en routine.

Ces avantages en font une technique de choix pour les industries pharmaceutique, leur permettent de répondre aux exigences liées aux BPF, tout en satisfaisant les contraintes industrielles

Selon une estimation de l'Administration Américaine des Denrées Alimentaires et des Médicaments (FDA), si la part des médicaments contrefaits ou falsifiés représente plus de 10% du marché mondial des médicaments, elle s'élève jusqu'à 80% dans les pays en voie de développement.

Ce phénomène touche aussi bien les pays industrialisés que les pays émergents et s'accompagne de risques importants dans le domaine de la santé publique. Face à cette problématique, le développement de méthodes de détection rapide et spécifique des contrefaçons pharmaceutiques est indispensable. Dans ce contexte, la spectroscopie proche infrarouge se présente de plus en plus comme une méthode de choix pour résoudre rapidement les problèmes d'analyse, de contrôle de la qualité des produits intervenant dans le processus de fabrication, finis ou contrefaits.

Cet engouement résulte des avantages liés à l'utilisation de cette technique spectroscopique à savoir : l'acquisition rapide, non destructive, polyvalente, peu coûteuse de spectres sans préparation de l'échantillon.

Les objectifs :

Le but principal de ce mémoire est de montrer la potentialité et l'usage de la spectroscopie infrarouge dans l'identification des médicaments.

Ainsi, les objectifs suivants ont été encadrés :

- Explorer systématiquement les différentes méthodes d'identification des médicaments.
- Apprendre les principes fondamentaux de fonctionnement de la technique spectroscopie infrarouge et les notions théoriques concernées.
- Apprendre à Identifier un médicament par spectroscopie infrarouge.
- Etudier les bases de l'élucidation des structures moléculaires ou PAs à partir des spectres infrarouges.
- Valoriser cette technique et la nature des informations qu'elle apporte par rapport aux autres méthodes d'identification des médicaments.

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR LE MEDICAMENT
ET LES PRINCIPES ACTIFS

1. Définition du médicament :

La pharmacopée Européenne 10ème édition - Prescriptions générales un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales ». (1)

Le médicament est aussi défini par **la pharmacopée Européenne 10ème édition - Prescriptions générales** comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme et/ou l'animal, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ». (1)

En Algérie, selon l'article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 : « le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions physiologiques ». (2)

2. Vie d'un médicament:

Schématiquement, dans la vie d'un médicament, il y a deux temps : celui de la conception et celui de la fabrication. Dans le cas le plus général, c'est-à-dire celui d'une spécialité, la période de la conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces derniers ayant permis de préciser les indications thérapeutiques, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité ministérielle compétente. L'AMM obtenue, le fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle.

Dans le premier temps, le galéniste, en collaboration étroite avec l'analyste, met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, le meilleur possible dans l'état des connaissances scientifiques du moment.

Dans le second temps, son objectif est de reproduire en quantités industrielles des médicaments conformes à la qualité du lot prototype qui a servi aux essais cliniques.

GENERALITES SUR LE MEDICAMENT ET LES PRINCIPES ACTIFS

Il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). On a donc la chronologie suivante : (3)

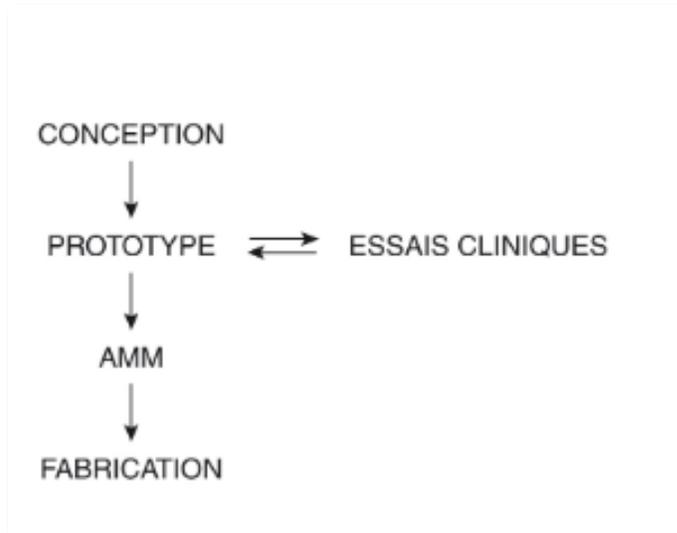


Figure 1 Vie d'un médicament (3)

3. Composition d'un médicament :

Un médicament est constitué de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté. (4)

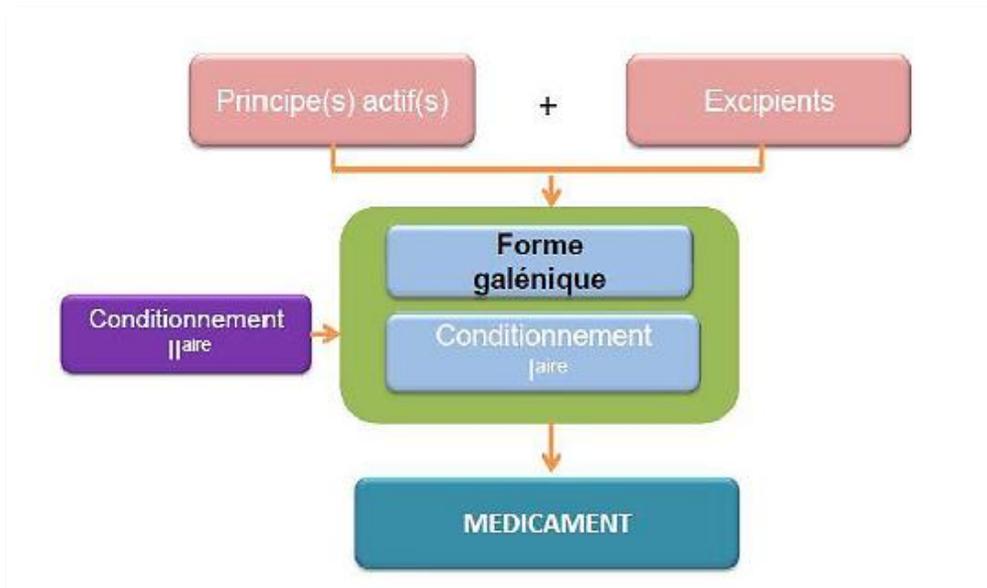


Figure 2 les composantes d'un médicament (58)

4. Substance(s) active(s) :

Selon la pharmacopée Européenne 10ème édition - Prescriptions générales : « une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps ». (1)

A) Les propriétés d'un principe actif :

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler les observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme. (3)

Tableau 1 *propriétés essentielles du principe actif* (3)

Propriétés physicochimiques	Devenir dans l'organisme
Caractères organoleptiques Solubilité Température de fusion, ébullition	Biodisponibilité Répartition Biotransformation Élimination
Stabilité	Activité thérapeutique
Chaleur Lumière Oxygène Humidité etc.	Lieu Mécanisme Effets secondaires

- **Propriétés physiques :**

Aspect, friabilité, couleur, limpidité, désintégration, viscosité, dureté, sédimentation, la solubilité.

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse. (3)

- **Propriétés chimiques :**

Modification du pH, Teneur en principe actif, Taux des conservateurs, Taux de produits de dégradations. (3)

- **Devenir dans l'organisme :**

Les éléments concernant le sort du principe actif dans l'organisme sont fournis par le pharmacologue et complétés par le clinicien. Les études pharmacocinétiques préalables nous renseignent sur sa répartition et ses biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination. Pour ce qui est de l'activité thérapeutique, nous devons nous efforcer d'en savoir le plus possible sur le lieu et sur le mécanisme de son action. Un élément essentiel est la marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose pour laquelle apparaissent les effets secondaires ou toxiques.

Enfin et surtout pour le galéniste, il faut chercher à savoir comment le principe actif peut pénétrer dans l'organisme : ce sont les études préalables de biodisponibilité qui vont le dire. L'idéal avant toute étude de formulation serait de connaître le profil optimal de biodisponibilité à réaliser. Une imprégnation prolongée à un taux déterminé dans l'organisme est souvent souhaitable, mais les pics de concentration sanguine ne sont pas systématiquement à éviter. Cela dépend du mode d'action de la substance active, de la possibilité de fixation par les tissus et du seuil de toxicité. (3)

B) Les formes de principe actif :

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates...

Formes cristallines : Un solide cristallin est constitué par la répétition périodique dans les 3 dimensions de l'espace d'un motif atomique ou moléculaire, contenu dans une unité de répétition périodique appelé maille ; de la même façon qu'un papier peint est constitué de la répétition d'un même motif. La périodicité de la structure d'un cristal est donc représentée par un ensemble de points régulièrement disposés. Cet ensemble est appelé réseau cristallin et les points le constituant sont appelés nœuds du réseau.

Formes non cristallines

Sous la forme de dérivés tels que :

Sels : un sel est un composé ionique de cations et d'anions formant un produit neutre et sans charge électrique nette. Ces ions peuvent être aussi bien minéraux (chlorure Cl⁻) qu'organiques (acétate CH₃-COO⁻) et monoatomiques (fluorure F⁻) aussi bien que polyatomiques (sulfate SO₄²⁻).

Hydrates : les hydrates sont des composés formés par l'union d'eau et d'une autre substance, union résultant généralement en un corps neutre, comme certains sels cristallisés. Si l'eau est de l'eau lourde, où l'hydrogène est en fait du deutérium, on utilise le terme « deutérate » plutôt qu'« hydrate ». Ces substances dites hydratées peuvent contenir des molécules d'eau chimiquement liées au reste de la structure cristalline, ou bien ses éléments constitutifs (H, O et/ou OH) liés à la structure mais séparément.

Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité. (3)

5. Origines des substances actives :

Les médicaments sont préparés à partir de matière première d'origine diverses.

A) Origines biologiques :

Ce sont des substances extraites des êtres vivants, par exemple des animaux, végétaux, micro-organismes.

01) Origine végétale :

L'emploi des plantes remonte aux origines de l'humanité et a été associé à des pratiques rituelles ou magiques dont on trouve encore trace dans les sociétés primitives et même parfois dans nos régions.

L'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la phytothérapie. Bien que cette science soit assimilée à tort à une thérapeutique ancienne, traditionnelle et sans danger.

C'est une technique d'avenir. Déjà, à l'heure actuelle 60% des médicaments sont entièrement d'origine végétale, et 20% le sont en partie.

La partie d'un végétal récoltée à des fins d'utilisation thérapeutique est appelée drogue végétale : son moment de récolte doit être précisé, ainsi que son état frais ou sec.

De plus en plus, les molécules chimiques isolées à partir d'une drogue et purifiées au maximum sont utilisées. Elles deviennent des principes actifs à part entières.

On distingue deux principaux modes d'utilisation des végétaux en thérapie :

- **Plantes entières ou parties de plantes** : Ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation, font intervenir les opérations d'infusion, de décoction... à partir du totem de la plante ou seulement des feuilles, fleurs, racines....
- **Préparations à base de plantes** :

Il s'agit de produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir, sous un volume généralement réduit, leurs constituants actifs. Leur usage est justifié quand :

- Les plantes ont une activité faible et doivent être administrées en grande quantité pour avoir un effet thérapeutique appréciable.
- Les constituants actifs sont peu solubles dans l'eau et l'utilisation de tisanes est inefficace.
- La thérapeutique fait appel à des plantes très vénéneuses très actives mais difficiles à employer en nature, en raison d'accidents possibles.

Ces préparations sont de plusieurs types :

Poudre de plantes en gélule, préparation extractive, produits d'expression. (5)

- **Substances chimiques définies isolées des plantes** :

Les préparations précédentes réunissent souvent, comme on l'a vu, la majeure partie des constituants actifs d'une plante sous un faible volume et sont donc d'un emploi plus commode. Cependant, elles contiennent encore des composants inactifs. C'est pourquoi, on a été amené à leur substituer, en thérapeutique, les constituants actifs eux-mêmes, mieux définis et d'activité plus constante et plus élevée. Ce sont les progrès de la chimie qui ont permis de les utiliser depuis le 19 iem siècle. (5)

- **Les alcaloïdes** sont des substances organiques azotées à propriétés basiques. Par exemples la quinine est extraite de l'écorce du quinquina.
- **Les hétérosides** sont des substances formées d'une partie sucrée et d'une partie non sucrée appelée génine ou aglycone. Par exemple, la digitaline est extraite de la feuille de digitale. (6)

02) Origine animale :

L'utilisation d'organes, glandes, tissus humains ou animaux en thérapeutique s'appelle

L'opothérapie. Au début, l'opothérapie utilisa des produits frais : foie frais dans le traitement de l'anémie, suc gastrique dans les troubles digestifs.

L'emploi en était délicat et donnait des résultats inconstants. Les progrès de l'industrie frigorifique permirent ensuite de congeler les organes dès leur récolte et de les dessécher à basse température, d'où l'administration de poudres sèches d'organes ou d'extraits préparés à partir d'organes conservés, beaucoup plus stables et maniables. (5)

Par précaution, la plupart de ces substances sont actuellement obtenues par génie génétique ou par synthèse chimique pour prévenir le risque de contamination ATNC (agents transmissibles non conventionnels) comme les prions.

Par exemple : l'hormone de croissance, auparavant d'origine humaine, est obtenue par génie génétique depuis les cas de transmission de maladie Creutzfeld-Jacob. (6)

03) Origine microbiologique :

Les principes actifs sont extraits de micro-organismes (les champignons inférieurs, les protozoaires, les bactéries, les virus et organismes apparentés). Leur emploi est assez récent car il y a relativement peu de temps que l'on sait les sélectionner et en assure la reproduction pour les utiliser à des fins thérapeutiques. (5)

(a) Micro-organismes proprement dits :

- **Champignons :** Exemple : la levure de bière (stimulant de la nutrition).
- **Bactéries et virus :** Exemple : les ferments ou bacilles lactiques (contre les troubles digestifs).
- **Vaccin :** On doit ajouter les vaccins qui sont obtenus à partir de bactéries ou de virus, soit tués, soit atténués et qui confèrent une immunité contre les infections correspondantes. (5)

(b) Produits élaborés par les micro-organismes :

Quand certains micro-organismes sont cultivés, en particulier dans un milieu liquide, ils y sécrètent diverses substances susceptibles d'applications thérapeutiques. Une catégorie majeure est représentée par les antibiotiques ; par exemple : la pénicilline, la streptomycine.

D'autres produits sont élaborés par des micro-organismes comme la vitamine B12 (antianémique) et divers enzymes. (5)

B) Origine minérale :

L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne, avant même l'existence de la chimie moderne. Actuellement, on utilise deux catégories de produits minéraux :

- **les produits naturels purifiés :** employés tels quels après une purification par exemple le soufre, l'eau, l'argile, le talc....
- **les produits élaborés, obtenus par des réactions de chimiques simples :** Par exemple, sel de bismuth, le bicarbonate de sodium... (6)

C) Origine synthétique :

C'est la principale source de production des médicaments modernes.

- **Hémisynthèse :**

Dans ce cas, les substances naturelles existantes sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires. Par exemples : les antispasmodiques de synthèse (modification apportée à la molécule d'atropine)

- **Biosynthèse :**

Le principe actif d'origine biologique est reproduit par synthèse, soit pour des raisons d'économie car il est parfois moins cher de fabriquer que de l'extraire, soit par sécurité,

- **Synthèse totale :**

Ces principes actifs, créés de manière entièrement synthétique, n'existent pas à l'état naturel. Par exemple : les sulfamides. (6)

D) Origine biotechnologique :

C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique

Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique. Les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme d'ADN recombiné et injecté.

Par exemple : l'interféron, l'insuline humaine, les hormones de croissance, le glucagène. (6)

Toutes ces matières premières doivent subir des transformations, doivent être mélangées à des excipients, adjuvants...

Doivent être conditionnées pour donner les médicaments utilisables pour le malade.

C'est à ce moment-là que les opérations pharmaceutiques interviennent pour mettre ces substances en forme galénique.

6. Les formes galéniques :

La préparation des formes galénique est donc extrêmement importante pour l'utilisation rationnelle des principes actifs en les adaptant à la voie d'administration adéquate,

Il faut cependant noter que l'opération de mise en forme galénique a aussi d'autres objectifs importants :

- Favoriser la conservation des principes actifs en les protégeant contre les facteurs d'altération.
- Masquer et corriger les impression et effet secondaires : odeur ou saveur désagréable, réactions douloureuses
- Modifier la durée de l'activité thérapeutique du principe actif. (3)

Tableau 2 *formes galéniques les plus courantes* (3)

Voies	Formes principales
Orale	Formes solides : comprimés, gélules Formes liquides : préparations buvables
Parentérale	Solutions, émulsions, suspensions Formes vectorisées
Rectale	Formes semi-solides : suppositoires Formes pâteuses : pommades, crèmes Formes liquides : lavements
Vaginale	Formes semi-solides : ovules Formes solides : comprimés gynécologiques Formes liquides : solutions
Ophthalmique	Formes liquides : collyres Formes pâteuses : pommades
Oto-rhino-laryngologique (ORL)	Formes liquides : solutions aérosolisées
Pulmonaire	Formes liquides : solutions, suspensions aérosolisées
Percutanée	Formes pâteuses : crèmes, pommades, gels Formes adhésives

7. Voie d'administration :

Le choix de la voie d'administration dépend :

- De la biodisponibilité du principe actif.
- De la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour.
- Du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, personne âgée) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

La voie orale est la voie d'administration la plus normale. C'est celle qui est adoptée pour la plupart des principes actifs : les trois quarts des prescriptions concernent la voie orale. (3)

8. Excipient :

La pharmacopée européenne définit un excipient comme :« Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients ». (3)

CHAPITRE II :

**DIFFERENTES METHODES
D'IDENTIFICATION
DES PRINCIPES ACTIFS**

1. Définition d'identification :

Dans une monographie, l'objectif de la section IDENTIFICATION est de confirmer l'identité de la substance. La tâche d'identifier une substance ne doit pas être confondue avec l'évaluation de sa pureté ou la détermination de sa concentration même si, ces trois aspects sont complémentaires. L'identification doit être suffisamment spécifique pour permettre de distinguer les uns des autres les excipients ou substances actives possédant des structures voisines.

Elle ne doit pas être trop sensible, pour ne pas donner de fausses réactions dues à la présence d'impuretés tolérées, ni exiger un travail expérimental plus important que nécessaire pour différencier la substance en question d'autres substances pharmaceutiques disponibles dans le commerce. A cet égard, il convient de tenir compte également du temps requis pour réaliser un essai. (7)

2. Les critères de choix de la méthode d'identification :

L'identification de toute molécule médicamenteuse font appel à des procédés analytique très divers dont le choix n'est pas toujours aisé. il y a donc lieu avant de mettre au point ou d'adapter une technique analytique plus ou moins et onéreuse (en temps et en matériel) de bien positionner le problème à résoudre : s'agit-il d'un contrôle pharmaceutique ? (8)

En effet la méthode analytique à utiliser sera fonction :

- **De la composition du milieu :**

- Dans une matière première, le principe actif est les constituant essentiel.
- Dans une forme pharmaceutique, le ou les principe(s) actifs(s) coexiste(nt) avec des excipients et des conservateurs. (8)

- **Des caractéristiques des méthodes analytiques :**

Certaines méthodes sont plus ou moins sensibles ou spécifiques. Ainsi les méthodes ti trimétriques ou spectrométriques seront utilisables sur des milieux limpides en l'absence d'interférence important ; à l'inverse, les méthodes chromatographiques seront utilisées lorsqu'il y a lieu de séparer le principe actif de substances endogènes ou d'autre molécules à propriété voisine. (8)

- **Des caractéristiques de la molécule :**

- Les caractères organoleptiques de la molécule permettront dans certains cas simples une identification ;
- Les caractères physico-chimiques tels que le point de fusion, le pouvoir rotatoire, les longueurs d'onde d'absorption UV ou IR peuvent aider à l'identification.

Tous ces critères doivent faciliter la sélection de la technique la plus adaptée aux besoins. (8)

3. Les différentes méthodes d'identification :

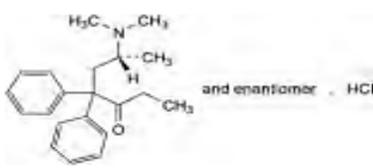
L'objectif de l'identification est de confirmer l'identité de la substance, elle est réalisée par plusieurs méthodes, on distingue :

- Méthodes instrumentales :
 - Analyse spectrophotométrique, par exemple enregistrement de spectres infrarouges (IR) ou de spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN).
 - Examen chromatographique par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou chromatographie liquide (CL).
- Autres méthodes :
 - Détermination de constantes physiques telles que le point de fusion, le point de solidification, le point d'ébullition, le pouvoir rotatoire spécifique, l'angle de rotation optique, le spectre UV, l'absorbance spécifique, la densité, l'indice de réfraction et la viscosité.
 - Réactions chimiques telles que réactions colorées ou précipitation (y compris la formation de dérivés ou de produits de dégradation, qui peuvent ensuite être soumis à un examen physique) et détermination de constantes chimiques (indice de saponification, d'esters, d'hydroxyle et d'iode).
 - Examen chromatographique par chromatographie sur couche mince. (7)

Les tests d'identification peuvent être groupés dans une seule série (**Figure 4: Extrait de la Ph. EUR. 10e édition – Tome II**) ou en deux séries (**Figure 3 :**) on parle ainsi de premières et secondes identifications.

METHADONE HYDROCHLORIDE

Methadoni hydrochloridum



CN(C)C[C@H](C)C(=O)C1(c2ccccc12)c3ccccc3 and enantiomer . HCl

$C_{21}H_{29}ClNO$ M_r 345
[1095-90-5]

DEFINITION
(6*RS*)-6-(Diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one hydrochloride.
Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

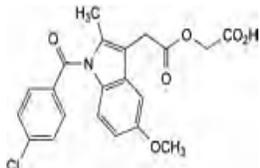
CHARACTERS
Appearance: white or almost white, crystalline powder.
Solubility: soluble in water, freely soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION
First identification: A, C, D.
Second identification: A, B, D.
A. Optical rotation (see Tests).
B. Melting point (2.2.14): 233 °C to 236 °C.
C. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).
Comparison: Ph. Eur. reference spectrum of methadone hydrochloride.
D. Dilute 1 mL of solution S (see Tests) to 5 mL with water and add 1 mL of dilute ammonia R1. Mix, allow to stand for 5 min and filter. The filtrate gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

Figure 3 : Extrait de la Ph. EUR. 10e édition – Tome II (1)

ACEMETACIN

Acemetacinum



COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC(=O)O

$C_{21}H_{18}ClNO_6$ M_r 415.8
[53164-05-9]

DEFINITION
[[[1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetyl]oxy]acetic acid.
Content: 99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS
Appearance: yellow or greenish-yellow, crystalline powder.
Solubility: practically insoluble in water, soluble in acetone, slightly soluble in anhydrous ethanol.
It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION
Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).
Comparison: acemetacin CRS.
If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in acetone R, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

Figure 4 : Extrait de la Ph. EUR. 10e édition – Tome II (1)

La seconde identification n'est pas applicable aux fins de contrôle qualité dans les pharmacies produisant des médicaments soumis à autorisation (impliquant l'application de BPF).

La seconde identification peut être utilisée en remplacement à la première identification si l'on peut établir la traçabilité de la substance ou du médicament à un lot certifié conforme à l'ensemble des exigences de la monographie, et si cette traçabilité est documentée dans un certificat d'analyse. (9) Un essai décrit dans une *Seconde identification* doit avoir pour objectif de permettre une confirmation simple de l'identité plutôt qu'une identification nécessitant une instrumentation plus complexe.

Il est recommandé de recourir chaque fois que possible au point de fusion en mélange, à l'indice de réfraction et à la CCM miniature, en les complétant si nécessaire par des réactions chimiques en solution.

La *Seconde identification* doit apporter au moins 2 résultats confirmant l'identité de la substance. Ces résultats peuvent être obtenus soit par 2 essais indépendants (exemple : combinaison de l'indice de réfraction et de la densité), soit par un essai unique apportant plusieurs informations sur l'identité de la substance (exemple : chromatographie sur couche mince avec pulvérisation d'un réactif de détection). (7)

A) L'examen des caractères organoleptique :

Généralement, les qualités organoleptiques sont définies comme étant l'ensemble des propriétés mesurées par les différents sens de l'individu. Jaugées dans le cadre d'une analyse sensorielle, ces propriétés peuvent permettre de dégager un profil sensoriel. (8)

01) L'aspect :

Permet d'examiner la limpidité et la fluidité des liquides, l'homogénéité des poudres et des produit pâteux ; la forme et la dimension des cristaux pour les solides sachant qu'elles dépendent souvent du procédé de purification du produit. (8)

02) La couleur :

On examinera la couleur de la matière première. En effet, certains produits altérés peuvent être de couleur différent de celle des produits purs. (8)

03) L'odeur :

Elle est souvent caractéristique pour les préparations d'origine naturelle. Une odeur anormale permet de déceler une souillure ou une altération dans une huile (par exemple rancissement). (8)

Il n'est pas fait référence à l'odeur en règle générale, et en particulier pour les substances qui présentent un risque à l'inhalation, dans les autres cas, la mention de l'odeur doit être justifiée. (7)

B) Identification par les constantes physiques :

01) La vérification des solubilités :

La pharmacopée définit les substances en très solubles, peu solubles, très peu solubles, pratiquement insoluble, en fonction de la quantité de solvant nécessaire pour dissoudre une partie de substance. (8)

Les solvants cités se limitent normalement à l'eau, un alcool et un solvant lipophile (par exemple eau, éthanol, heptane). La solubilité dans le chloroforme et dans l'éther n'est pas mentionnée, et l'emploi d'hexane est à éviter.

Il peut arriver que la solubilité de différents échantillons d'une substance varie sensiblement même si leur composition se situe dans les limites prescrites par la monographie.

Dans ce cas, la solubilité dans les différents solvants concernés est indiquée de façon à couvrir plusieurs classes de solubilité (exemple : « *assez soluble à soluble dans...* »). La solubilité ou miscibilité dans d'autres solvants auxquels la substance est souvent associée en pratique (huiles grasses, etc.) peut également être mentionnée. Dans certains cas, il peut être utile de préciser la solubilité dans les bases ou les acides et, en cas d'insolubilité très marquée dans les solvants mentionnés ci-dessus, un solvant particulier peut être mentionné (diméthylformamide ou diméthylsulfoxyde par exemple). Il n'est pas nécessaire de spécifier la solubilité dans tous les solvants utilisés pour réaliser les essais de la monographie. (7)

DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIF

Les indications de solubilité figurant dans le tableau 01 suivant sont exprimées pour une température de 15 °C à 25 °C.

Tableau 3: extrait de la PH. EUR 10e Edition -Tome I (1)

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance			
Très soluble	Inférieur à	1		
Facilement soluble	de	1	à	10
Soluble	de	10	à	30
Assez soluble	de	30	à	100
Peu soluble	de	100	à	1 000
Très peu soluble	de	1 000	à	10 000
Pratiquement insoluble	Plus de			10 000

02) La densité relative :

La densité relative d'un corps homogène est le rapport entre la masse d'un certain volume de ce corps et la masse d'un volume égale d'une substance de référence. Cette substance de référence est l'eau pour les solides et les liquides. Pour les gaz, la densité est déterminée par rapport à l'air. Mesurée grâce à un pycnomètre à solide ou à liquide.

La densité est un nombre sans dimension.

Les pharmacopées française et européenne définissent les densités relatives d_{20}^{20} et d_{20}^4 :

- La densité d_{20}^{20} est le rapport des masse volumiques de la substance à 20 °C et de l'eau à 20 °C.

$$d_{20}^{20} = \frac{\rho_{20\text{ }^{\circ}\text{C}}}{\rho_{\text{eau}20\text{ }^{\circ}\text{C}}}$$

- La densité d_{20}^4 est le rapport des masse volumiques de la substance à 20 °C et de l'eau à 4 °C.

$$d_{20}^4 = \frac{\rho_{20\text{ }^{\circ}\text{C}}}{\rho_{\text{eau}4\text{ }^{\circ}\text{C}}}$$

La température pour laquelle la masse volumique de l'eau est la plus élevée est 4°C. cette valeur reste souvent prise en référence.

La densité relative est une méthode physique inscrit aux pharmacopées française et européenne.

Selon les monographies, la densité relative apparait ; dans la rubrique « IDENTIFICATION ».

La mesure de la densité est indispensable pour identifier sans ambiguïté un produit. Sa détermination est obligatoire. (8)

03) L'indice de réfraction :

La réfractométrie est une méthode analytique physique basée sur la mesure de l'indice de réfraction n_λ d'un rayon lumineux correspondant à la raie D du sodium n_D ($\lambda = 589.3 \text{ nm}$), à $20^\circ\text{C} \pm 0.5$. Le symbole est n_D^{20}

L'indice de réfraction n_λ d'un milieu, rapporté à l'air est égal au rapport du sinus de l'angle d'incidence d'un rayon lumineux dans l'air (I) au sinus de l'angle de réfraction du rayon réfracté dans le milieu considéré (R).

$$n_\lambda = \frac{\sin I}{\sin R}$$

Cette méthode est utilisable pour :

- L'identification d'un liquide pur. Exemple : l'huile d'olive possède un indice $n_D = 1.47$.
- La vérification de la pureté d'un liquide. Exemple : analyse des huiles, des huiles essentielles.
- L'analyse cristallographique microscopique : la mesure de l'indice de réfraction des cristaux sous la lumière polarisée est très utilisée en pharmacie pour définir les caractéristiques cristallines d'un principe actif. (8)

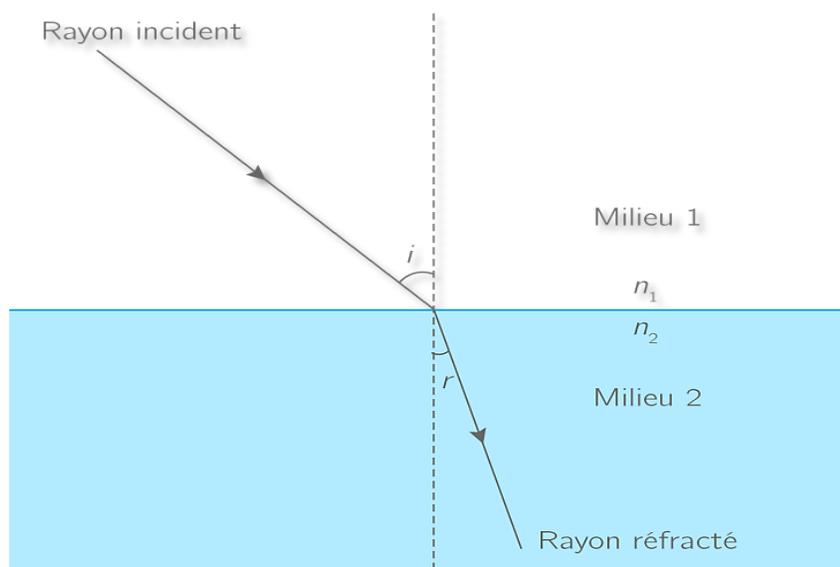


Figure 5 Principe de l'indice de réfraction

04) Le Pouvoir rotatoire :

C'est la propriété que représentent certaines substances de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.

Il est considéré comme positive (+) pour les substances dextrogyre (celles qui font tourner le plan de polarisation dans le sens des aiguilles d'une montre direction faisant face au faisceau lumineux venant en sens inverse) et négatif (-) pour les substances lévogyres (rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). (1)

L'angle de rotation optique d'un liquide est l'angle de rotation α exprimé en degré ($^{\circ}$) du plan de polarisation à la longueur d'onde de la raie D du sodium ($\lambda=589.3$ nm) mesuré à 20°C sous une épaisseur de couche de 1 décimètre.

Le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]^{20}_D$ d'une substance est défini par l'angle de rotation α exprimé en degrés du plan de polarisation à la longueur d'onde de la raie D du sodium mesuré à 20°C dans une solution de la substance à examiner, rapporté à une épaisseur de couche de 1 décimètre et à une concentration de 1 gramme de substance par millilitre.

Le pouvoir rotatoire spécifique d'une substance en solution est toujours défini par rapport à un solvant déterminé et à une concentration donnée.

L'appareil utilisé est un polarimètre. la pharmacopée définit l'angle de rotation optique, le pouvoir rotatoire spécifique d'un liquide, d'une substance ou d'une solution.

Le pouvoir rotatoire est particulièrement intéressant pour l'identification des acides aminés, des sucres, des composés à carbone asymétrique comme la méthyl-dopa, la spironolactone. (8)

05) Point de fusion, point de solidification et point d'ébullition :

L'utilisation de ces constantes physiques pour l'identification n'est appropriée que si leur valeur est bien définie et si leur détermination ne s'accompagne pas d'une décomposition risquant de les rendre excessivement tributaires du mode opératoire. L'existence possible d'un polymorphisme doit également être prise en compte ; les différences éventuelles de point de fusion doivent être indiquées même lorsqu'elles sont signalées sous CARACTÈRES. Dans les cas exceptionnels où il est nécessaire de distinguer une forme cristalline spécifique, la détermination du point de fusion peut aider à exclure la ou les forme(s) indésirable(s). (7)

(a) Le point d'ébullition :

Est la température corrigée à laquelle la pression de vapeur d'un liquide est égale à 101,3 KPa. (10)
Sa détermination met en œuvre l'appareil décrit à la pharmacopée pour déterminer un intervalle de distillation. (8)

(b) Le point de solidification :

Est la température atteinte au cours de la solidification d'un liquide en surfusion. (10)

(c) Le point de fusion :

La mesure du point de fusion est une méthode analytique physique basée sur la détermination de la température, exprimé degré Celsius. A laquelle la phase solide et la phase liquide sont en équilibre.

Le point de fusion est une caractéristique physique d'un solide. La température de fusion de la plupart des composés organiques se situe entre 50 et 300 °C. (8)

La détermination d'un point de fusion présente un double intérêt :

- D'abord identifier un produit inconnu ;
- Mais aussi de vérifier le degré de pureté d'une substance connue. (11)

Trois méthodes sont à distinguer :

1. **Méthode au tube capillaire** : pour les substances présentant une stabilité thermique.
2. **Méthode au tube capillaire ouvert** : pour les substances difficiles pulvérisables (cires, graisses...).
3. **Méthode de la fusion instantanée** : pour les substances thermolabiles.

Cet essai est appliqué :

- Indication de polymorphisme.
- Différenciation de 2 substances chimiquement proches Exemple : point de fusion phénobarbital = 176°C et point de fusion méthyl phénobarbital = 178°C.
- Distinction entre mélange racémique et énantiomères purs Exemple : maléate de chlorphéniramine : point de fusion racémique = 130 °C et point de fusion énantiomère (d ou l) = 110 °C (10)

La détermination du point de fusion, seule ou combinée à une réaction chimique, ne suffit pas à confirmer l'identité d'une substance. Néanmoins, il suffit souvent de le compléter par une autre identification, telle que la CCM. (7)

C) Identification par Réactions chimiques :

Plusieurs réactions d'identification de nature chimique couramment utilisées sont décrites dans les méthodes générales de la Ph. EUR., et il convient de les utiliser chaque fois que possible.

Il est nécessaire de préciser la quantité de substance, ou de solution, à utiliser pour la réaction d'identification en question. Il en va de même pour les réactions dont la description figure intégralement dans la monographie. Les réactions d'identification faisant appel à des réactifs toxiques sont peu à peu éliminées de la Ph. EUR. ; à cet égard, il convient de porter une attention particulière au choix des réactions chimiques à intégrer dans les monographies.

Les identifications faisant appel à la reconnaissance d'une odeur ou saveur sont à éviter.

Chaque réaction chimique doit être choisie dans l'objectif de démontrer la présence d'une partie différente de la molécule à identifier.

Pour différencier, au sein d'un même groupe (famille), des substances se distinguant par le niveau de condensation ou la longueur de leur chaîne hydrocarbonée (exemple : acides gras), il est nécessaire de renvoyer à un ou plusieurs essais de pureté appropriés portant sur la détermination de certains indices (indice d'iode, indice de saponification, etc.). (7)

Ces Réactions visent à identifier des ions et des groupes fonctionnels (Ammonium (sels d') et sels de bases volatiles, Bromures, Calcium, Carbonates et bicarbonates, Chlorures, Iodures, Nitrates, Phosphates, Potassium, Sodium et Sulfates). (10)

D) Identification par les méthodes spectrales :

Les méthodes spectrométriques englobent les nombreuses méthodes analytiques basées sur la spectroscopie atomique et moléculaire. La spectroscopie est un terme général qui se rapporte aux interactions entre différents types de rayonnement et la matière. (12)

De nombreuses méthodes analytiques sont fondées sur les interactions entre la matière et une radiation électromagnétique. Le phénomène, exploité en analyse d'atomes ou de molécules, est l'absorption de la radiation ou la restitution sous forme de lumière de l'énergie absorbée. Les mesures sont réalisées aussi bien sur un liquide que sur un solide (comme dans les spectrométries d'absorption ou d'émission moléculaire) que sur une vapeur atomique produite, par exemple, dans une flamme ou un four comme dans les spectrométries d'absorption ou d'émission atomique.

Il est également possible d'étudier les diverses spectrométries de résonance magnétique qui sont la base de déterminations qualitatives et quantitatives importantes.

Le tableau ci-après regroupe ces différentes méthodes en tenant compte du domaine chimique considéré des différentes énergies mises en jeu qui conditionnent le domaine spectral, ainsi que le phénomène utilisé dans la méthode (émission, absorption).

Tableau 4 méthodes instrumentales spectrométriques (8)

Espèce chimique	Domaine énergétique	Domaine spectral	Méthode basée sur le phénomène d'absorption	Méthode basée sur le phénomène d'émission
MOLECULAIRE	Électronique	UV/visible	Spectrométrie UV/visible	<ul style="list-style-type: none">• Fluorescence• Phosphorescence<ul style="list-style-type: none">• Bio et chimiluminescence
	Vibration - rotation	Infrarouge	Spectrométrie infrarouge	
	Variation du spin (électron ou noyau)	Micro-ondes	Résonance magnétique nucléaire. Résonance paramagnétique électronique.	
ATOMIQUE	Électronique	UV/visible	Spectrométrie d'absorption atomique (flamme, four)	<ul style="list-style-type: none">• Photométrie de flamme• Spectrométrie d'émission atomique (flamme, four, plasma)

Enfin, ces méthodes sont complétées par la spectrométrie de masse qui constitue un puissant outil analytique pour la détermination des structures, le poids moléculaire voir le dosage des composés. (8)

01) Spectrométrie d'absorption infrarouge (IR) :

Ce domaine s'étend de 12800 à 10 cm⁻¹ environ, ou de 780 à 1 000 000 nm ou encore de 0,78 à 1000µm. Il est assez commode de diviser ce domaine spectral en trois régions à savoir l'infrarouge proche (de 4000 à 12800 cm⁻¹ ou de 0,78 à 2,5 µm), l'infrarouge moyen (de 200 à 4000 cm⁻¹ ou 2,5 à 50 µm) et l'infrarouge lointain (de 10 à 200 cm⁻¹ ou 50 à 1000 µm).

Le domaine infrarouge est le plus intéressant pour l'étude et l'identification de molécules organiques est celui compris entre 2 et 20 µm. (13)

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées par rapport à une substance de référence (Figure 4: Extrait de la Ph. EUR. 10e édition – Tome II) ou d'un spectre de référence (Figure 3 :). (7) (10)

En aucun cas l'infrarouge ne peut servir de critère de pureté.

Par contre, c'est une méthode d'identification rapide et fiable. (8)

02) Spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible :

La spectrométrie moléculaire d'absorption dans les domaines ultraviolet et visible constitue une technique de choix pour l'analyse qualitative et surtout quantitative d'un grand nombre d'espèces inorganiques et organiques. Les méthodes basées sur l'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible figurent en effet parmi les techniques d'analyse quantitative les plus communes dans les laboratoires chimiques et cliniques du monde entier. (13)

Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées proche UV (185-400 nm), visible (400-700 nm) et très proche infrarouge (700-1 100 nm). La plupart des spectromètres vont de 185 à 900 nm. (14)

L'identification d'une substance peut se faire par comparaison au spectre de la SCR ; par un maximum/minimum d'absorption (ou plusieurs) ; par calcul de l'absorbance spécifique ($A_{1\% 1cm}$)

La concentration de la solution à examiner est telle que l'absorbance, déterminée sous une épaisseur de 1 cm. (10)

A la différence de la spectrophotométrie IR, cette méthode est habituellement non spécifique (en tant qu'identification), à moins que la courbe d'absorption ne présente plusieurs maximums et minimums, des régions d'absorption inhabituellement fortes ou faibles, etc. (7)

En résumé, si l'on fait appel à la spectroscopie UV-VIS pour l'analyse structurale qualitative, on est amené à comparer les spectres enregistrés avec des spectres de référence figurant dans des banques de données. (13)

E) Identification par les méthodes chromatographiques :

La chromatographie est un procédé physico-chimique de séparation, au même titre que la distillation, la cristallisation ou l'extraction fractionnée, des constituants d'un mélange homogène liquide ou gazeux. (14)

Les méthodes d'analyse chromatographique sont des méthodes qui permettent de séparer des substances ou de l'isoler d'un milieu plus ou moins complexe. Couplée à des systèmes de détection, la chromatographie est très utilisée en analyse qualitative ou quantitative.

La première description d'un système chromatographique fut publiée par TSWETT en 1906. Cet auteur utilise cette méthode pour séparer des pigments colorés de plantes. Les différents pigments ont été séparés en fonction de leur affinité relative pour le carbonate de calcium ou le solvant organique.

La chromatographie est donc basée sur une suite d'échange entre la phase stationnaire et la phase mobile circulante. Plus les substances auront une affinité importante pour la phase stationnaire, plus elles seront retenues. (8)

Dans toute séparation par chromatographie, l'échantillon est transporté par une phase mobile, un gaz, un liquide ou un fluide supercritique. On force l'écoulement de cette phase mobile à travers une phase stationnaire non miscible immobilisée dans une colonne ou sur une surface solide. (12)

DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIF

L'identification d'un composé par chromatographie correspond à une méthode comparative. Pour identifier un composé, dont on ne sait s'il s'agit de A ou de B, par la méthode chromatographique, on compare son temps de migration à ceux des deux composés de référence A et B, ceci, sans changer d'appareillage et en se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales.

Dans une telle expérience de chromatographie analytique, on n'a pas effectué des séparations (il s'agit de produits purs) mais simplement repéré des temps de migration.

Cependant il apparaît trois points faibles à cette méthode : le procédé est assez long de mise en œuvre, l'identification n'est pas absolue, et le contact physique entre l'échantillon et la phase stationnaire peut modifier ses propriétés à demeure, en particulier les temps de rétention. (14)

On peut classer les méthodes chromatographiques :

Une classification plus fondamentale est basée sur la nature des phases mobiles et stationnaires en présence sur les types d'équilibre impliqués dans le transfert des solutés entre les phases.

Tableau 5 classification des méthodes chromatographiques sur colonne (12)

Classification générale	Méthode spécifique	Phase stationnaire	Type d'équilibre.
Chromatographie en phase liquide (CPL) (phase mobile liquide)	Liquide-liquide (CLL) ou partage	Liquide immobilisé sur un solide	Partage entre liquides non miscibles
	Liquide-phase greffée	Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre liquide et surface greffée
	Liquide-solide (CLS) ou adsorption	Solide	Adsorption
	Echange d'ions	Résine échangeuse d'ions	Echange d'ions
	Liquide-gel (CLG) ou perméation	Liquide dans les interstices d'un solide polymérique	Partage/tamassage
Chromatographie en phase gazeuse (CPG) (phase mobile : gaz)	Gaz-liquide (CGL)	Liquide immobilisé sur un solide	Partage entre gaz et liquide
	Gaz-phase greffé	Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre gaz et surface greffée
	Gaz-solide (CGS)	Solide	Adsorption
Chromatographie en fluide supercritique (CFS) (phase mobile : fluide supercritique)		Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre fluide supercritique et surface greffée

Remarquons que seule la chromatographie liquide peut être effectuée à la fois sur colonne et sur surface plane, les chromatographies gazeuses et en phase supercritique n'étant possibles que sur colonne en raison de la nécessité de confiner la phase mobile. (12)

D'un point de vue pratique, les différentes méthodes peuvent être classées selon les modalités de migration de la phase mobile :

- Chromatographie par développement : les substances séparées restent sur la phase stationnaire ou elles sont révélées. C'est le principe de la chromatographie de la couche mince (CCM).
- Chromatographie d'élution : les substances sont identifiées en continue à leur sortie de la phase stationnaire. C'est la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou liquide haute performance (HPLC) ou d'une façon générale toute chromatographie sur colonne. (8)

Un chromatogramme ne fournit, en fait, qu'une seule information relative à chaque espèce de l'échantillon : son temps de rétention ou sa position dans la phase stationnaire après un certain temps d'élution. Il n'en demeure pas moins vrai que la quantité d'informations que l'on peut obtenir par chromatographie est faible par comparaison aux données fournies par un seul spectre IR, RMN ou de masse. De plus, les données de longueurs d'onde ou de fréquences sont nettement plus précises que leur contrepartie chromatographique (t_R).

En réalité, la chromatographie est couramment utilisée pour mettre en évidence la présence ou l'absence de substances dans des mélanges qui contiennent un nombre limité d'espèces de nature connue. Ainsi, dans un hydrolysate de protéines, on peut détecter au moins 30 acides aminés avec une faible probabilité d'erreur à partir d'un seul chromatogramme. Mais même dans ce cas, la nature de l'espèce détectée doit être confirmée par des études spectrales ou chimique du composé isolé. Remarquez cependant qu'une identification positive par spectroscopie est en général impossible dans un mélange aussi complexe que celui qui vient d'être évoqué sans une séparation préliminaire par chromatographie. Par conséquent, la chromatographie est souvent la première étape indispensable de toute analyse basée sur la spectroscopie. (12)

01) Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode spécifique et très sensible largement utilisée pour l'identification des molécules. Il s'agit de comparer le déplacement d'un échantillon à analyser en solution dans un solvant volatil et d'un produit de référence chromatographié en même temps. Dans les monographies de la pharmacopée sont indiquées des valeurs de référence approximatives, mentionnées à titre indicatif car la migration doit toujours être effectuée en parallèle avec un témoin. (8)

Si un système CCM est utilisé dans la monographie pour un essai de pureté, il est recommandé de l'employer également pour l'identification, s'il est approprié. Pour l'identification, la concentration de la solution à examiner et de la solution témoin correspondante est généralement réduite de façon à ce que la quantité déposée sur la plaque soit de l'ordre de 5-20 µg. (7)

02) . Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ET Chromatographie liquide (CPL) :

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la chromatographie liquide (CL) sont rarement utilisées pour les identifications et, lorsqu'elles le sont, renvoient à un essai ou un dosage effectué par la même méthode dans la monographie. Ces techniques ne sont utilisées qu'en l'absence d'autre méthode appropriée, et jamais comme unique essai d'identification.

Des exigences techniques relatives à la CPG et à la CL figurent également en Substances apparentées. (7)

(a) Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique très répandue, dont les premières applications sont maintenant vieilles de plus de 60 ans. Son développement qui n'a cessé depuis, est dû à son extrême sensibilité, à sa polyvalence, à la rapidité de mise au point des analyses nouvelles et aux possibilités d'automatisation, qui augmentent encore plus son intérêt. (14)

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une méthode de séparation sur colonne de substances volatiles (ou rendues volatiles) véhiculées par un gaz inerte appelé gaz vecteur. La nature de la colonne conditionne le type de chromatographie qui peut être :

- Une chromatographie de partage entre la phase stationnaire de la colonne et le gaz vecteur ;
- Une chromatographie d'adsorption sur la phase stationnaire.

Le choix du type de colonne sera fonctionné des propriétés physico-chimiques des composés à séparer. La séparation des composés est réalisée en fonction de leur différence de tension de vapeur.

La phase mobile ne joue que le rôle de transporteur et n'intervient que par sa vitesse dans l'expression de l'efficacité. Le bilan de l'équilibre du composé entre la phase stationnaire et la phase mobile s'exprime à une température donnée par le coefficient de partition K égal au rapport :

$$\frac{\text{poids de } \frac{\text{composé}}{g} \text{ de phase stationnaire}}{\text{poids de } \frac{\text{composé}}{ml} \text{ de phase mobile}}$$

Cette technique s'effectuant à haute température, la colonne est contenue dans un four thermostaté et reliée à un détecteur et à un enregistreur qui permettent d'identifier ou de quantifier les substances éluées.

Mesurées dans des conditions opératoires déterminées (nature et température de la colonne, débit de gaz vecteur), les grandeurs de rétention (volume-temps ou plus simplement distance de rétention) sont caractéristiques d'une substance ; elles peuvent donc être utilisées dans un but d'identification.

DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIF

L'identification de composés d'un mélange par la seule CPG est souvent difficile. En effet :

- Les substances ont pu se dégrader aux températures utilisées ;
- Le pic identifié peut correspondre à l'élution simultanée de plusieurs substances non séparées dans les conditions opératoires

C'est pourquoi, à l'heure actuelle, pour les identifications complexes, le chromatographe est relié à un spectromètre de masse ou à un analyseur infrarouge.

La CPG garde son intérêt pour vérifier la pureté de certaines matières premières : le « profil » chromatographique d'un lot devra être identique à un « profil » témoin ; l'apparition de pic supplémentaire témoignera d'une contamination ou d'une mauvaise conservation (8)

La séparation sur la colonne se faisant sur des composés qui doivent être à l'état gazeux, l'analyse des liquides ou solides impose de pouvoir les transformer à l'état de vapeur par chauffage. C'est sans doute la principale contrainte à laquelle il faut penser avant de choisir cette technique, puisqu'elle limite son emploi à l'étude des composés moléculaires thermostables et suffisamment volatils. La très grande sensibilité des détecteurs permet de déceler des quantités de l'ordre du picogramme pour certains composés. Les applications sont très nombreuses dans tous les domaines et les développements de la chromatographie gazeuse à grande vitesse ou multidimensionnelle rendent cette technique toujours plus attractive. (14)

La phase mobile est un gaz inerte, ce type de chromatographie peut être subdivisé selon le phénomène mis en œuvre :

- **Chromatographie Gaz/liquide (CGL) :** La chromatographie en phase gazeuse est très utilisée pour tester la pureté des composés organiques. La présence d'impuretés est mise en évidence par l'apparition de pics supplémentaires. En théorie, on peut se baser sur les valeurs des temps de rétention pour identifier les constituants des mélanges. (12)
- **Chromatographie Gaz/solide (CGS) :**

La chromatographie gaz-solide est basé sur l'adsorption de substances gazeuses sur des surfaces solides. (12)

. Ce type de CPG est très performant pour les analyses de mélanges de gaz ou de composés à bas point d'ébullition. Le paramètre concerné est le coefficient d'adsorption. (14)

(b)Chromatographie liquide (CPL) :

Ici la phase mobile est un liquide. C'est ce type de chromatographie auquel appartient la forme la plus anciennement connue en tant que méthode préparative de séparation. (14)

DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIF

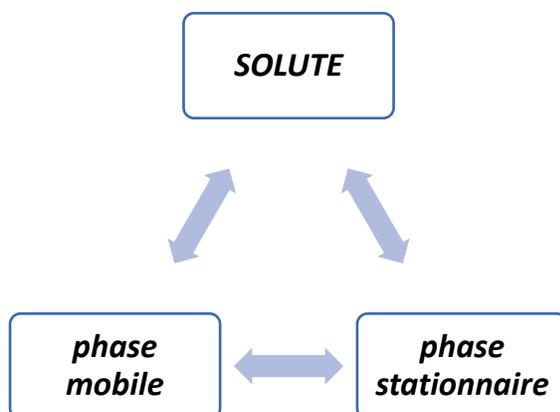
En CPL, la séparation est fondée sur des différences de partage dynamique des composés contenus dans un échantillon (soluté) entre une phase stationnaire (Ps) et une phase mobile (Pm).

Pour un couple [Ps ; Pm] donné, la distribution d'un soluté s'exprime par une constante d'équilibre K appelé coefficient de distribution :

$$k = \frac{c_s}{c_m}$$

Ou C_s et C_m désignent respectivement les concentrations de soluté à l'équilibre dans les phases stationnaire et mobile.

Cet équilibre résulte d'interactions mutuelles entre les trois « acteurs » de la séparation classiquement représentées par le triangle suivant :



Ainsi, contrairement à la chromatographie en phase gazeuse, la phase mobile liquide n'est pas « inerte » vis-à-vis du soluté qu'elle solvate. (8)

- **Chromatographie liquide/solide (ou d'adsorption) :**

La chromatographie d'adsorption ou chromatographie solide-liquide (CS-L) met en œuvre une phase stationnaire adsorbant polaire (essentiellement silice ou alumine) et une phase mobile peu polaire voire apolaire. Elle s'applique plus particulièrement à la séparation des solutés à groupements fonctionnels différents en nombre et en nature ou d'isomères de position. (8)

- **Chromatographie ionique :** La phase stationnaire solide comporte en surface des sites ioniques et la phase mobile est une solution-tampon aqueuse. La séparation met en jeu des échanges entre les ions de l'échantillon avec ceux de la phase stationnaire. La séparation repose sur les coefficients de distribution ionique. (14)
- **Chromatographie d'exclusion :** La phase stationnaire est un matériau comportant des pores dont les dimensions sont choisies en rapport avec la taille des espèces à séparer. On réalise ainsi une sorte de perméation sélective à l'échelle moléculaire. Selon la nature, aqueuse ou organique de la phase mobile, cette technique est désignée par filtration sur gel ou perméation de gel. Le coefficient de distribution prend le nom de coefficient de diffusion. (14)

DIFFERENTES METHODES D'IDENTIFICATION DES PRINCIPES ACTIF

- **Chromatographie liquide/liquide ou de partage (CLL)** : La phase stationnaire est un liquide immobilisé sur un matériau inerte et poreux qui n'a qu'un rôle de support. L'imprégnation, le procédé le plus ancien pour immobiliser un liquide, est une voie maintenant abandonnée, par suite d'un risque important de lessivage de la colonne. (14)
- **Chromatographie liquide/phase greffée** :

Pour immobiliser la phase stationnaire (il s'agit généralement d'un polymère de type liquide), on fixe de manière définitive les espèces qui la composent par des liaisons covalentes : c'est la technique du greffage. La séparation repose sur le coefficient de partage K du soluté entre les deux phases, un phénomène comparable à l'extraction d'une phase aqueuse avec un solvant dans une ampoule à décanter. (14)

CHAPITRE III:
LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

1. Historique :

Le point de départ de la spectroscopie est fondé sur les travaux d'Isaac Newton dont il publie les résultats dans son *Traité d'optique*, paru en 1704.

Dans ce travail, il explique notamment que les rayons lumineux correspondant à des couleurs distinctes possèdent un indice de réfraction différent et que la lumière blanche du soleil (on dirait aujourd'hui polychromatique) est composée des rayons qui se réfractent différemment (on parlerait dans le langage actuel de lumière monochromatique) correspondant à des couleurs différentes lors de leur passage à travers un prisme. (13)

Ces couleurs sont en fait une succession de radiations visibles de longueurs d'onde continuellement variables. Newton montra ensuite que les couleurs du spectre ne peuvent pas se décomposer en de nouvelles couleurs : si on envoie de la lumière verte sur un prisme, on retrouve la même lumière en sortie. Cette lumière est dite monochromatique.

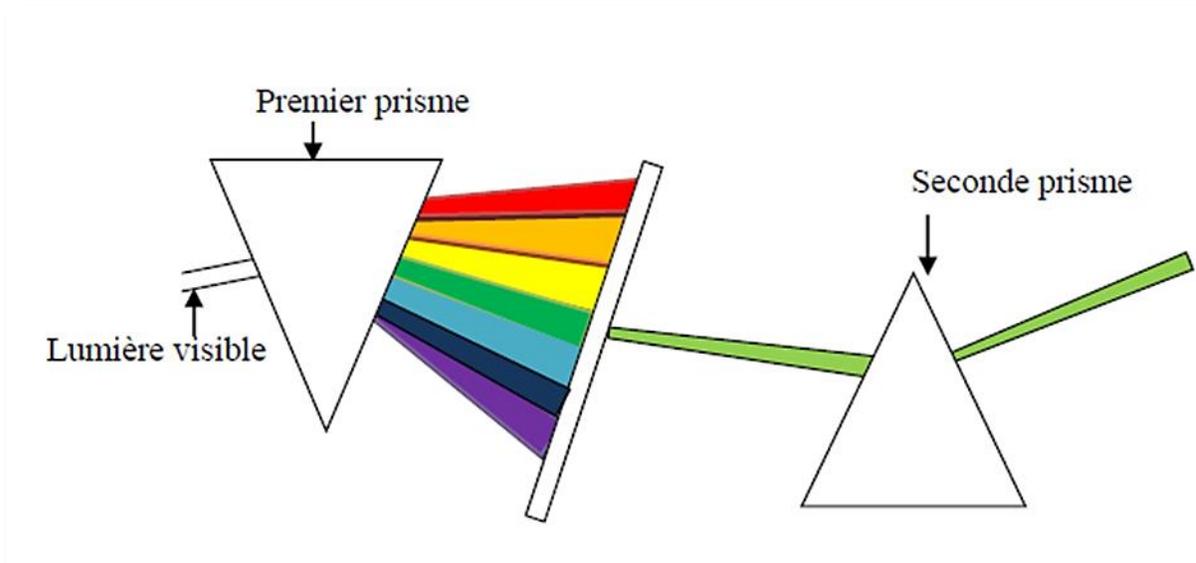


Figure 6 Expérience d'Isaac Newton. (15)

Frederick Herschel découvrit le rayonnement infrarouge en 1800. En mesurant les températures dans différentes zones de spectre solaire, il constata que le domaine infrarouge se situait à des longueurs d'onde plus élevée que celle du domaine du visible.

Ces radiations furent nommée infrarouge par Becquerel vers 1870. (15)

2. Connaissances de base de la spectroscopie :

A) Le spectre électromagnétique:

Le champ électromagnétique, c'est-à-dire l'association d'un champ électrique et d'un champ magnétique, définit une onde lorsqu'il se propage. Le mouvement du champ électrique ou magnétique peut être représenté comme un mouvement ondulatoire de forme sinusoïdal.

Le rayonnement électromagnétique est une forme d'énergie constituée d'ondes caractérisés par :
 Une vitesse de propagation $c = 3.108 \text{ m/s}$, elle est constante pour toutes les ondes électromagnétiques dans le vide.

Une fréquence ν exprimée en **hertz (Hz)** ou un nombre d'onde $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).

Une longueur d'onde λ (nm).

Ces trois grandeurs sont liées par la relation :

$$\lambda = c\nu = 1\bar{\nu} \quad (1.1)$$

Le rayonnement électromagnétique divisé en plusieurs régions depuis les ondes hertziennes basses d'énergie jusqu'au domaine des rayons γ et des rayons hauts d'énergie. (16)

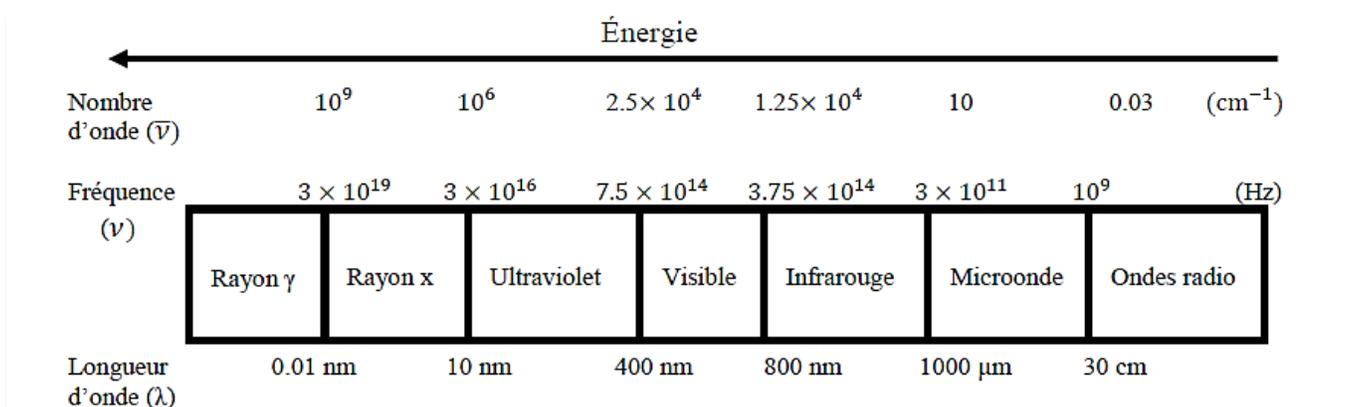


Figure 7 Spectre électromagnétique (15)

B) Energie de la molecule :

La molécule possède un mouvement interne des électrons, un mouvement de rotation et un mouvement de vibration des atomes. Tous ces mouvements sont quantifiés. On remarque que les mouvements de translation ne sont pas quantifiés on ne les prend pas en compte.

L'énergie d'une molécule en première approximation (approximation de Born-Oppenheimer) est écrite sous la forme suivante :

$$E = E_{el} + E_{vib} + E_{rot} \quad (I.2)$$

E_{el} : Energie électronique (Mouvement des électrons).

E_{vib} : Energie vibrationnelle (Oscillation de noyaux).

E_{rot} : Energie rotationnelle (Rotation d'ensemble de la molécule).

Ces trois énergies ont des ordres de grandeurs très différentes :

- $E_{el} \gg E_{vib} \gg E_{rot} \quad (I.3) \quad (13)$

Les niveaux d'énergie électronique, vibrationnelle et rotationnelle sont représentés par un diagramme énergétique et par des nombres quantiques n , v et J .

- n : Nombre quantique électronique.
- v : Nombre quantique vibrationnelle.
- J : Nombre quantique rotationnelle

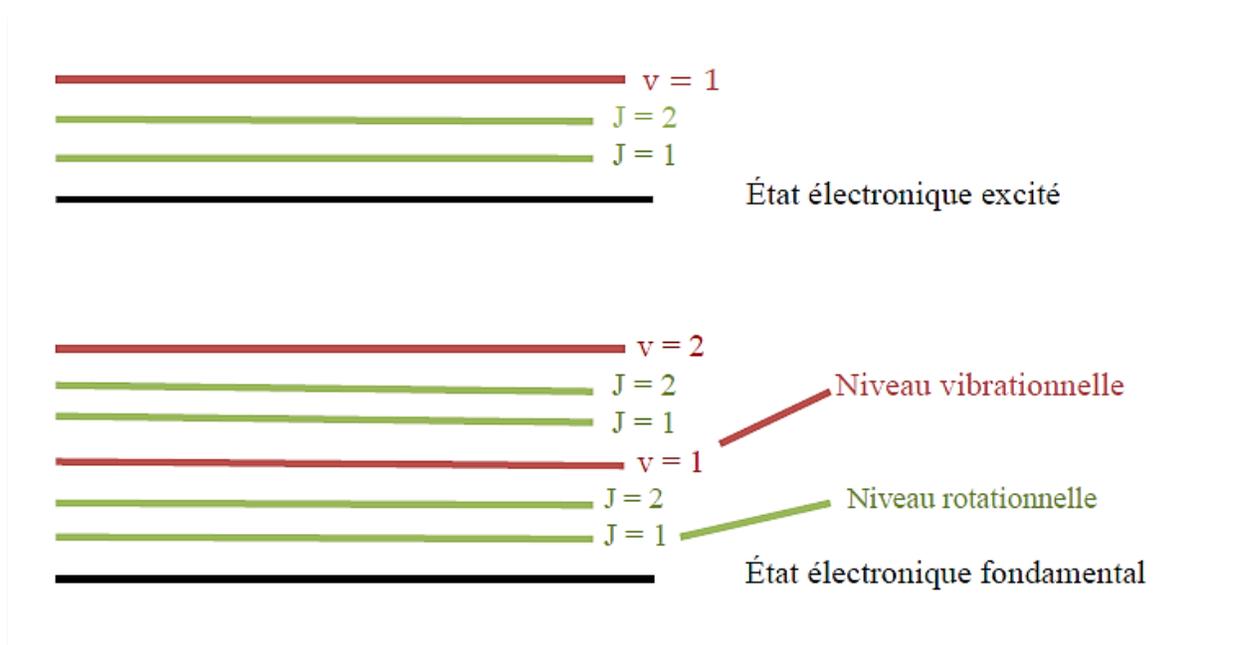


Figure 8: Diagramme énergétique. (13)

C) Population des niveaux d'énergie:

Le nombre des particules sur un niveau énergétique i donné s'appelle la population notée N_i . La population sur chaque niveau par rapport à la population du niveau fondamental N_0 obéit à la loi de distribution de Maxwell - Boltzmann :

$$\frac{N_i}{N_0} = \left(\frac{g_i}{g_0} \right) e^{-\frac{(E_i - E_0)}{K_B T}}$$

(1.4)

N_i : Nombre de particules (atome, ion ou molécule) sur l'état excité i .

N_0 : Nombre de particules sur l'état fondamental 0.

g_i, g_0 : Facteur de dégénérescence des états i et 0 respectivement.

$g_i=1 \Rightarrow$ Pour la vibration.

$g_i = (2J+1) \Rightarrow$ Pour la rotation.

Avec J le nombre quantique de rotation.

E_i, E_0 : Energie des états i et 0 respectivement.

K : Constante de Boltzmann ($=1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$).

T : Température en Kelvin(K).

En utilisant cette relation, on montre que dans la plupart des cas, à la température ordinaire :

- Plusieurs niveaux de rotation sont largement peuplés.
- Les niveaux excités de vibration sont peu peuplés.
- Toutes les molécules sont dans l'état fondamental électronique.
-

D) Interaction des ondes électromagnétiques avec la matière :

Selon Planck, les échanges d'énergie entre matière et rayonnement se réalisent par quanta d'énergie :

$$\Delta E = h \nu \quad (1.5)$$

ΔE : Différence d'énergie exprimée en joule (J).

h : Constante de Planck ($= 6,624 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$).

Trois processus sont à la base de tous les phénomènes spectroscopiques (Absorption, émission et diffusion). (17)

01) Absorption:

Si un système matériel est soumis à l'action d'un faisceau de lumière d'énergie donnée, un photon peut être absorbé. Le système passe du niveau d'énergie E_i au niveau d'énergie E_f .

Avec :

$$h\nu = E_f - E_i \quad E_f > E_i$$

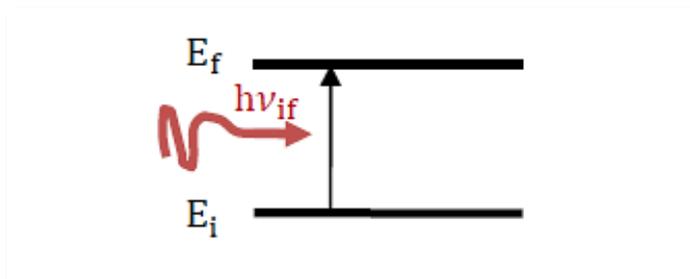


Figure 9 Schéma illustré le processus d'absorption. (18)

Les états E_i et E_f sont caractéristiques d'un niveau rotationnel, vibrationnel et électronique

- Pour obtenir une transition purement rotationnelle, seul le nombre quantique de rotation varie. L'énergie d'excitation se situe dans les microondes ou le lointain infrarouge.
- Le nombre quantique de vibration v varie, nous avons une transition vibrationnelle. Sa fréquence se situe dans l'infrarouge.
- Le nombre quantique électronique n peut aussi varier, nous avons alors une transition électronique. Sa fréquence se situe dans le visible ou l'ultraviolet. (17)

02) Emission :

Un système d'énergie E_f peut émettre spontanément un photon pour descendre sur un niveau inférieur E_i tel que : (17)

$$\Delta E = h\nu = E_f - E_i$$

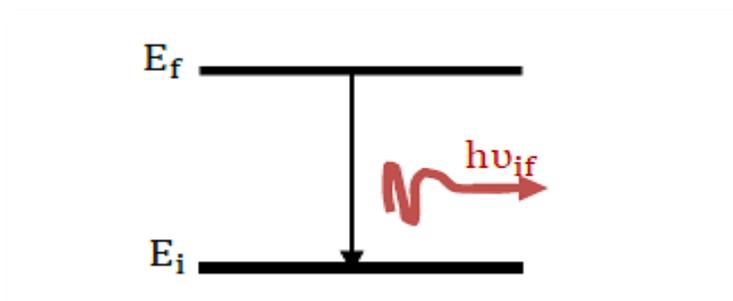


Figure 10 Schéma illustré le processus d'émission (17)

03) Diffusion:

Le choc entre la matière et une radiation de fréquence ν_0 peut renvoyer le photon dans une autre direction, avec ou sans modification de son énergie. On dit qu'il y a diffusion.

- Lorsque l'énergie des ondes diffusées reste inchangée par rapport à l'énergie des ondes excitatrices, le choc est dit élastique. Ceci correspond à la **diffusion Rayleigh** ou diffusion élastique, qui conserve la fréquence de l'onde incidente.

$$\nu_0 = \nu_d$$

ν_d : Fréquence de l'onde diffusée.

- Lorsque l'énergie des ondes diffusées change par rapport à l'énergie des ondes excitatrices, le choc est dit inélastique. Ce phénomène porte le nom de **diffusion Raman** ou diffusion inélastique. (17)

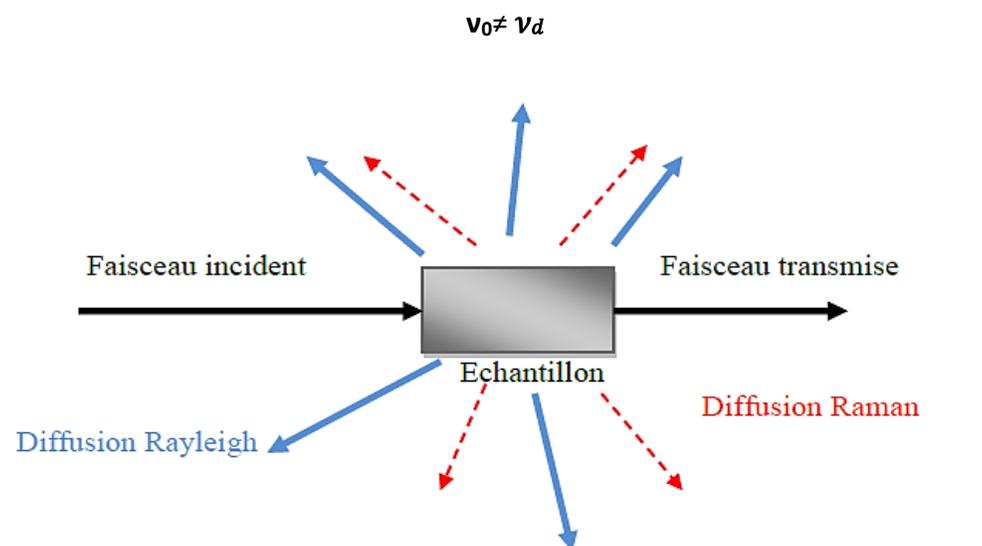


Figure 11 Schéma illustré le processus de diffusion. (17)

E) Loi de Beer- Lambert :

L'analyse quantitative par spectrométrie d'absorption dans le domaine de l'infrarouge comme dans ceux de l'ultraviolet et du visible repose sur la loi de Beer-Lambert.

Soit un faisceau parallèle de lumière monochromatique d'intensité I_0 traversant une solution absorbante de concentration c dans une cuve d'épaisseur l . Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise I . (13)

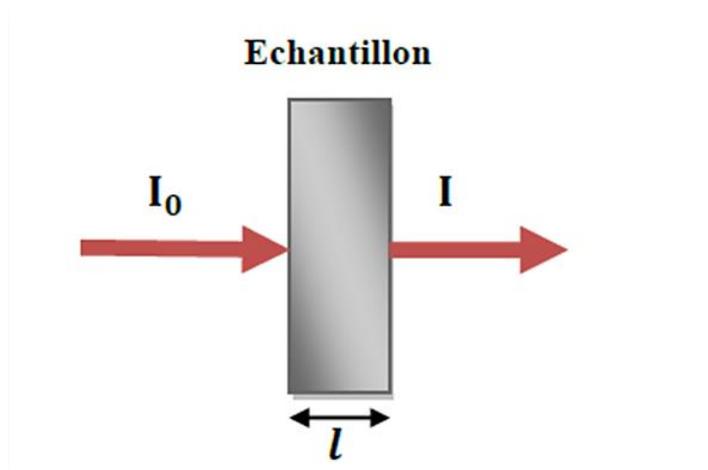


Figure 12 Schéma illustrant la loi de Beer- Lambert (13)

L'intensité de la lumière transmise I décroît de façon exponentielle en fonction de l'épaisseur l selon la formule suivante :

$$I = I_0 e^{-\epsilon lc}$$

I_0 : Intensité de la radiation incidente.

I : Intensité de la radiation transmise.

c : Concentration molaire (mol.l^{-1}).

l : Épaisseur de la cuve (cm).

ϵ : Coefficient d'extinction ($\text{mol.l}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

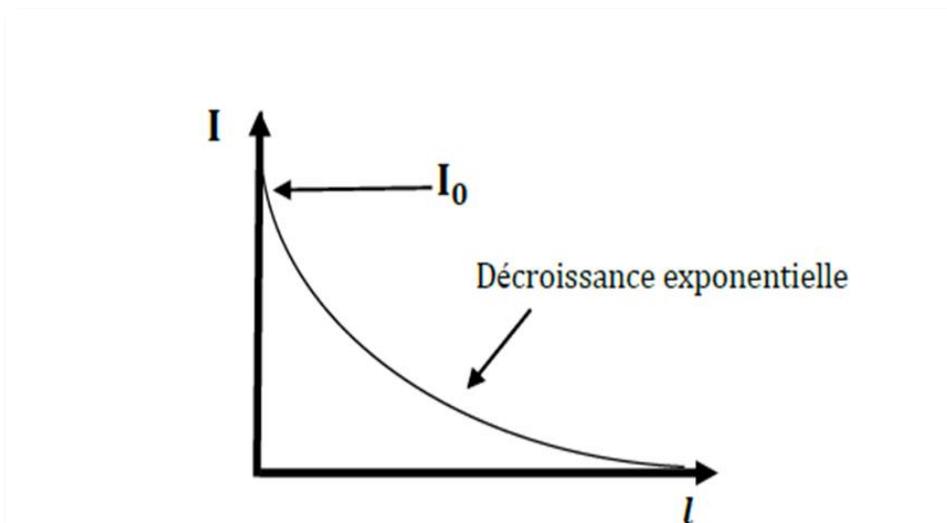


Figure 13 Variation de l'intensité I en fonction de l'épaisseur de la cuve(13)

La loi de Beer-Lambert est exprimée sous la forme suivante :

$$\log \frac{I_0}{I} = \epsilon lc$$

Le coefficient d'extinction ϵ est une constante caractéristique de l'échantillon étudiée à une longueur d'onde donnée λ et l'épaisseur de la cuve l donnée.

On définit :

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

$$T = \frac{I}{I_0}$$

A : Absorbance (Sans unité).

T : Transmission (Sans unité).

On obtient alors la relation :

$$A = -\log T = \epsilon lc$$

- T = 100 : il n'y a pas d'absorption
- T = 0 il y a absorption importante du rayonnement.

Une transmittance égale à 100 correspond à une radiation qui n'est pas absorbée. A l'inverse, une bande se traduisant par T= 0 correspond à une radiation absorbée par la Molécule.

LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

La proportionnalité entre l'absorbance et la concentration permet d'utiliser la spectroscopie d'absorption IR comme méthode de dosage et d'analyse quantitative, du moins dans la limite de linéarité de la loi de Beer-Lambert (pour des absorbances comprises entre 0,3 et 2).

Validité de la loi de Beer-Lambert

- Lumière monochromatique
- Faibles concentrations
- La solution ne doit être ni fluorescente, ni hétérogène (bulles, précipité...)
- La solution n'est pas le siège d'une réaction photochimique. (13)

F) Les types de spectres:

L'interaction de la matière avec un rayonnement électromagnétique provoque des transitions qui se manifestent par des spectres de raies ou de bandes.

01) Spectres de raies :

Dans un atome, une variation de l'énergie électronique donne naissance à une seule raie spectrale. La position de chaque raie correspond à une radiation monochromatique.

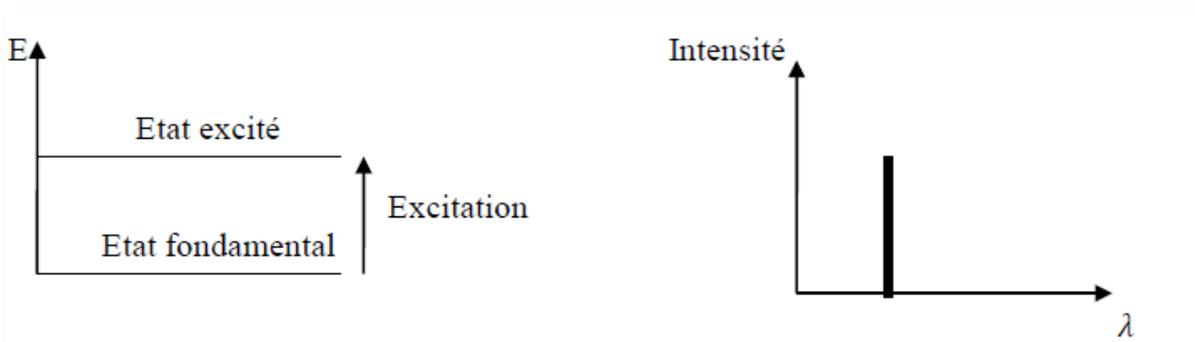


Figure 14: Spectre de raie. (13)

02) Spectres de bandes :

On observe généralement, dans les spectres moléculaires, des groupements de raies caractéristiques appelés bandes et, pour cette raison, on parle souvent de spectre de bandes. Les bandes moléculaires sont généralement clairement délimitées d'un côté, la limite définissant une tête de bande alors que les intensités diminuent progressivement dans la direction opposée. (13). Ainsi, une transition entre deux niveaux électroniques peut conduire à une modification des énergies à la fois de vibration et de rotation, donc à un ensemble de transitions d'énergies très voisines ce qui conduit à un spectre de bandes.

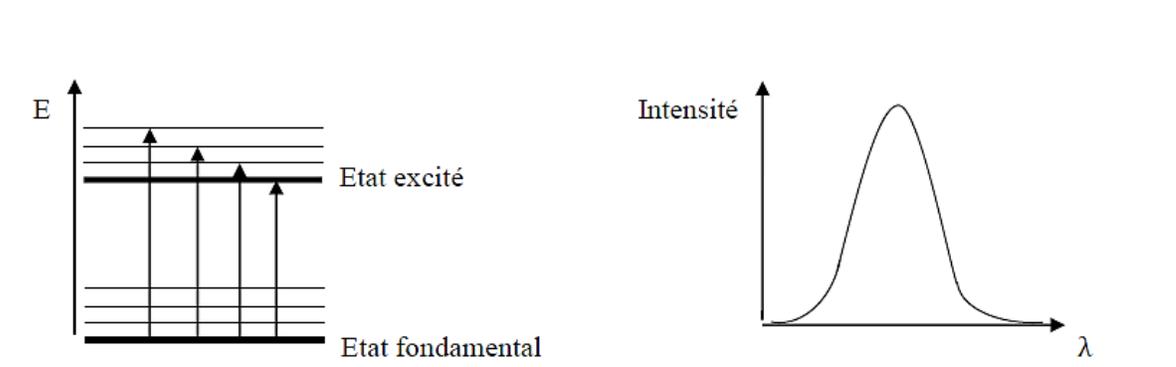


Figure 15 Spectre de bande(13)

G) Méthodes spectroscopiques :

A chacun des domaines particuliers du rayonnement électromagnétique correspond un type de spectroscopie qui repose sur une interaction particulière de la matière avec ce rayonnement.

Tableau 6 Les processus d'excitation correspondent à chaque Domaine de fréquences(13)

Domaines de fréquence	Processus d'excitation
UV et visible	Electrons de l'orbital atomique périphérique
Infrarouge (IR)	Vibration des liaisons Ou rotation
Rayons γ et x	Electrons des orbitales atomiques de cœur
Micro-ondes	Rotations
Ondes radio	Spins nucléaires

La spectroscopie vibrationnelle est le terme utilisé pour décrire deux techniques d'analyse spectroscopie infrarouge et Raman. Les deux spectroscopies sont des outils non destructifs, fournissent des informations sur la composition moléculaire et la structure. Ces techniques mesurent les niveaux d'énergie vibrationnelle qui sont associés à des liaisons chimiques dans l'échantillon.

En spectroscopie infrarouge, l'échantillon est irradié avec une lumière polychromatique et un photon de la lumière est absorbé lorsque la fréquence (énergie) de la lumière absorbée correspond à l'énergie requise pour une liaison particulière à vibrer dans l'échantillon. Pour un mouvement de vibration actif en infrarouge, il faut accompagner d'une variation de moment dipolaire de la molécule.

L'intensité des raies dépend de trois facteurs :

- La probabilité de transition.
- La population des niveaux de départ.
- La quantité de matière (concentration).

L'étude de probabilité de transition conduit à établir des règles de sélection. Si deux transitions sont caractérisées par des probabilités de transition égales, la plus intense sera celle émise par le niveau dont la population est plus élevée, généralement, le rapport des populations de deux niveaux est obtenu à partir de la loi de Boltzmann. (13) (17)

3. Définition de Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie moléculaire, permet d'identifier la nature de liaisons chimiques présentes dans les molécules organiques et de déterminer les groupes fonctionnels. Elle est considérée comme un moyen de diagnostic non destructif (l'échantillon peut être récupéré).

La spectroscopie infrarouge repose sur l'absorption du rayonnement électromagnétique par l'échantillon, il est possible de déterminer la partie du rayonnement que l'échantillon absorbe en mesurant ce qui a été transmis. (18)

En spectroscopie IR, le nombre d'ondes est plus couramment utilisé que la longueur d'onde, et peut être calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda} \cdot 10^4$$

Où $\tilde{\nu}$ est le nombre d'onde en centimètres réciproques (cm^{-1}) et λ est la longueur d'onde en micromètres. (1)

LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 à 1000 μm (10 à 12500 cm^{-1}). Il est situé entre la région du spectre visible et micro-onde, peut être divisé en trois catégories selon les longueurs d'onde :

- Le proche infrarouge entre 0,8 et 2,5 μm (4000 - 12500 cm^{-1}).
- Le moyen infrarouge entre 2,5 et 25 μm (400 - 4000 cm^{-1}).
- Le lointain infrarouge entre 25 et 1000 μm (10 - 400 cm^{-1}).

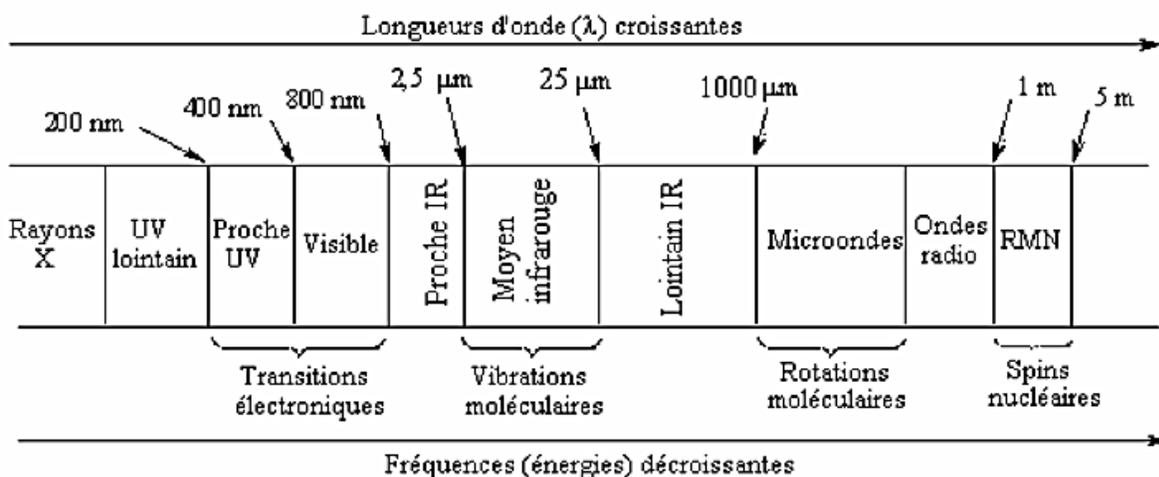


Figure 16 Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique(1)

Suivant ces régions, des phénomènes différents sont observés en spectroscopie IR :

- En proche infrarouge le plus énergétique peut provoquer les vibrations complexes (harmoniques, combinaisons) ;
- Le moyen infrarouge peut être utilisé pour étudier les vibrations et les rotations des molécules, cette région-là plus riche en informations sur les structures des composés examinés ;
- L'infrarouge lointain, faible énergie, peut être utilisé pour étudier les rotations des molécules. (18)

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge fournissent « l'empreinte » d'une molécule comportant des liaisons covalentes, ce qui conduit, à l'identification de celle-ci. Dans cette même région, le spectre obtenu peut aussi permettre de détecter la présence, dans la molécule, d'un groupe fonctionnel déterminé.

Le domaine infrarouge le plus intéressant pour l'étude et l'identification de molécules organiques est celui compris entre 2 μm et 20 μm (domaine du moyen et du proche infrarouge). (13)

Remarque : Si la spectroscopie visible met en jeu des transitions entre les niveaux d'énergie électronique, la spectroscopie infrarouge concerne l'absorption de radiations qui provoquent des transitions entre les niveaux d'énergie de vibration et de rotation de la molécule. (13)

4. Spectrométrie du moyen et du proche infrarouge :

L'infrarouge analytique met à profit la plage des radiations électromagnétiques comprise entre 1 et 50 μm pour identifier ou doser des composés par des procédés basés sur l'absorption ou la réflexion de la lumière par l'échantillon. Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (0,8 et 2,5 μm) et en moyen infrarouge (2,5 et 25 μm).

Le domaine du moyen infrarouge est plus riche en informations sur les structures des composés examinés. De ce fait, il est très utilisé comme procédé non destructif pour identifier les composés moléculaires organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte.

Pour effectuer ces analyses, on dispose d'une panoplie d'appareils allant des spectromètres à transformée de Fourier aux divers analyseurs portables de type dispersif ou non, spécialisés dans le dosage de composés prédéfinis (analyse des gaz et des vapeurs) ou qui permettent de faire des mesures en continu avec des sondes à immersion sur les unités de production.

La spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier, qui complète la méthode dispersive initiale, offre de nombreuses possibilités de traitement des spectres et permet des applications dans l'analyse de micro-échantillons structurés (microanalyse infrarouge). (14)

5. VIBRATIONS MOLECULAIRES :

Une molécule absorbe de la radiation si une des liaisons vibre à la même fréquence que celle du rayonnement incident. Pour qu'elle absorbe dans l'infrarouge, il importe qu'intervienne en outre une modification de son moment dipolaire lors de la vibration.

Dans le cas d'une molécule diatomique hétéronucléaire qui comporte deux atomes caractérisés par des électronégativités différentes. Lors de la vibration de la molécule, la liaison est étirée puis comprimée à la manière d'un ressort. Il en résulte une modification du moment dipolaire électrique. On dit que la molécule est active dans cette région. Par contre une molécule diatomique homonucléaire ne présente pas de variation de son moment dipolaire lors des mouvements de vibration. En conséquence, elle est inactive dans l'infrarouge. (13)

C'est le cas des molécules telles O_2 , N_2 , Cl_2 , aux liaisons non polaires, il n'y ait pas couplage avec l'onde électromagnétique et qu'aucune absorption d'énergie ne se produise. Ces liaisons sont dites « transparentes » dans le moyen infrarouge. (14)

On sait que, dans une molécule, l'énergie associée aux mouvements rotationnels est beaucoup plus faible que celle associée aux mouvements vibrationnels.

L'absorption par une molécule :

- En phase gazeuse, d'une radiation infrarouge caractérisée par une longueur d'onde supérieure à environ 100 μm (Le lointain infrarouge) va provoquer l'excitation vers un état rotationnel plus élevée.
Si la radiation est caractérisée par une longueur d'onde comprise entre 1 et 100 μm (proche-moyen-loin infrarouge), la molécule sera excitée vers un état vibrationnel d'énergie plus élevée.
Le spectre infrarouge d'une molécule en phase gazeuse comportera essentiellement une série de raies discrètes correspondant aux raies individuelles de vibration-rotation.
- En phase condensée (liquide ou solide), la rotation de la molécule n'est plus possible.
Le spectre d'absorption dans l'infrarouge présent alors des larges bandes associées à la vibration. (13)

En effet, quand on soumet une molécule à une radiation infrarouge, la structure moléculaire se met à vibrer : ceci a pour effet de modifier les distances interatomiques (vibrations de valence ou d'élongation) et les angles de valence (vibrations de déformations).

En spectrophotométrie infrarouge, on effectue donc un balayage de fréquence (comprises entre 4000 cm^{-1} et 625 cm^{-1}). L'usage veut que l'on caractérise un rayonnement infrarouge par le nombre d'onde en cm^{-1} (et non par sa longueur d'onde ou par sa fréquence).

Trois grandes régions peuvent être distinguées de 4000-2000 cm^{-1} (élongation), de 2000-1500 cm^{-1} (cisaillement) et de 1500-600 cm^{-1} (zone d'empreintes). (19)

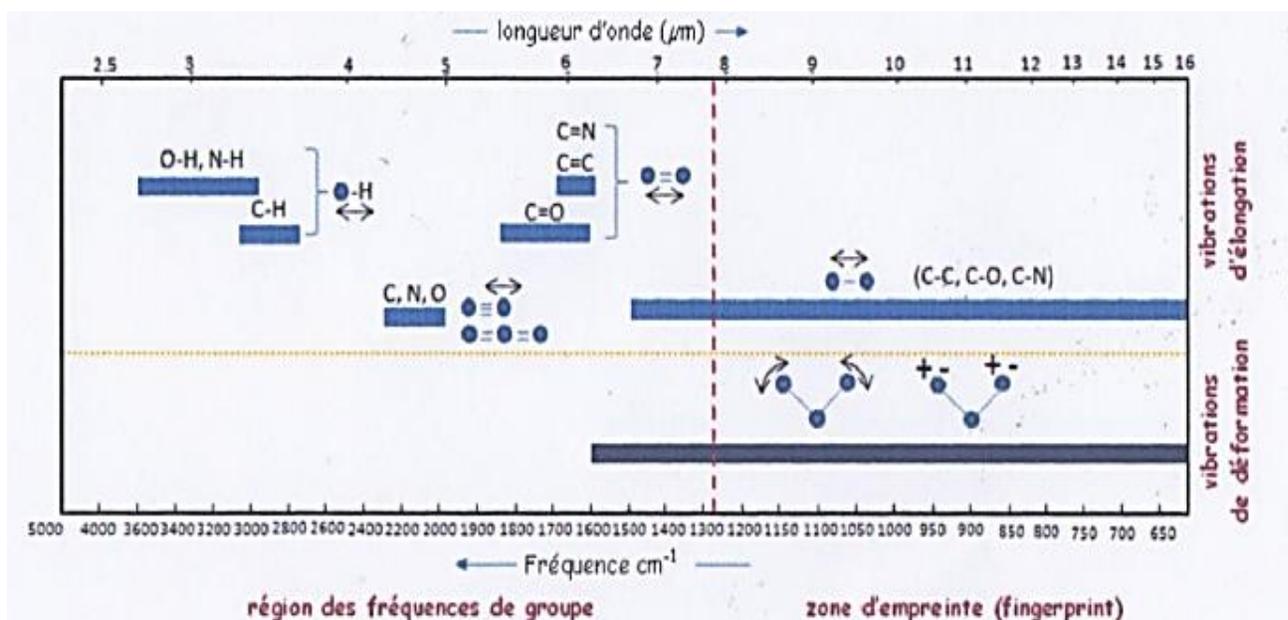


Figure 17 table classée par fonction chimique (19)

A) Molécule diatomique :

Les molécules diatomiques (H-Cl, C=O, ...), ne vibrent que d'une seule façon, ils se déplacent, comme s'ils étaient attachés par un ressort, en se rapprochant et s'éloignant l'un de l'autre : c'est la vibration de valence.

On peut donc représenter une molécule diatomique comme étant constituée de deux masses (m_A et m_B) reliées par un ressort de constante de force k et de longueur r , qui se tend et se détend à une certaine fréquence ν . Le modèle mathématique employé est alors celui du vibreur harmonique. (20)

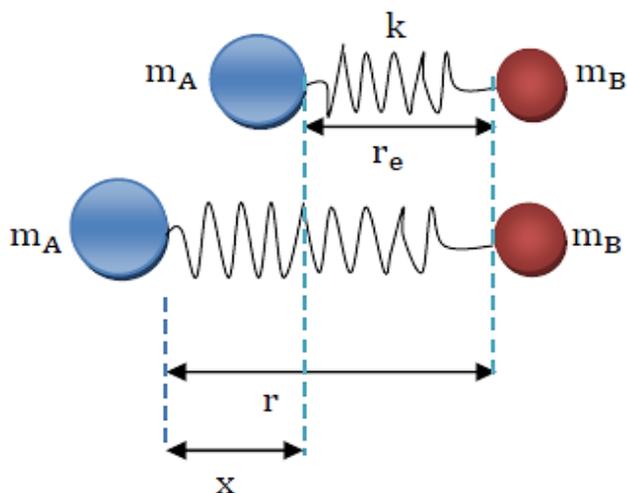


Figure 18 Modèle simple de l'oscillateur harmonique dans le cas d'une molécule diatomique hétéronucléaire. (20)

La loi de Hooke : Dans l'approximation de l'oscillateur harmonique, la fréquence fondamentale de vibration ν est donnée par la relation : (20)

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad \text{avec} \quad \mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

ν : fréquence de la vibration

μ : masse réduite

k : constante de force de la liaison

m_1 et m_2 : masses des atomes A et B respectivement.

On peut convertir la fréquence ν en nombre d'onde $\bar{\nu}$:

LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

$$\nu = c/\lambda = \bar{\nu} c$$

$$\bar{\nu} [cm^{-1}] = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \longrightarrow k = 4\pi^2 c^2 \mu \bar{\nu}^2$$

$\bar{\nu}$: Le nombre d'onde (cm⁻¹).

c : La vitesse de la lumière(m/s)

Le nombre d'onde dépend de :

- La constante de force de la liaison K .
- La masse réduite μ du système A-B.

01) Effet de la constante K :

La valeur de k (donc ν) renseigne sur la force d'une liaison : plus k est grand, plus la liaison est forte et plus le nombre d'onde d'absorption ν est élevé. (La fréquence de vibration est proportionnelle à la constante K). (20)

02) Effet de la masse réduite :

Plus les atomes attachés à la liaison sont gros, plus la fréquence de vibration est basse.

Par exemple une liaison simple C-H devrait avoir une fréquence plus élevée qu'une liaison CC. (La fréquence de vibration est inversement proportionnelle à la masse réduite). (20)

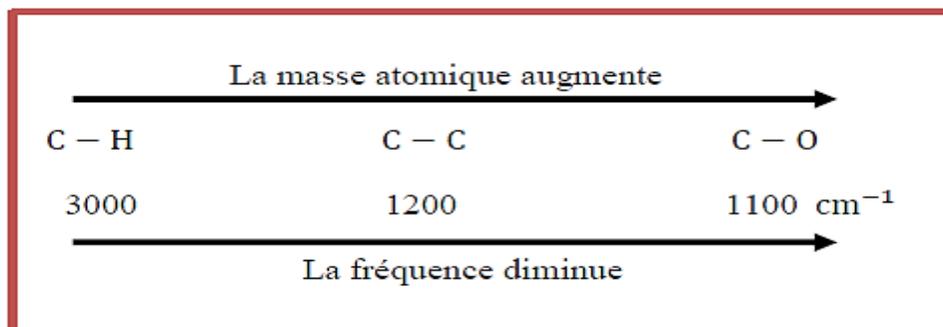
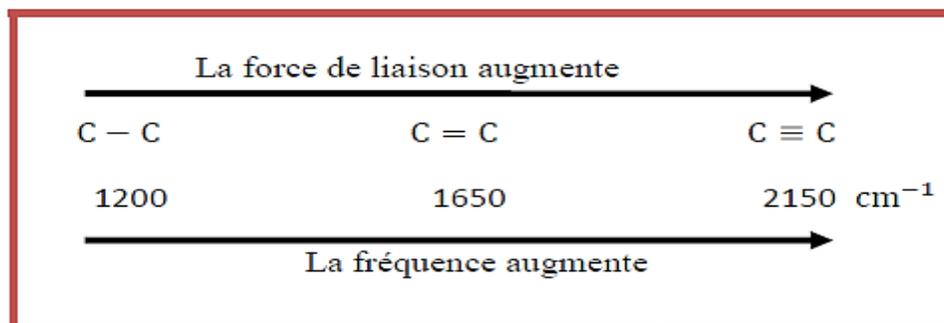


Figure 19 Influence de la force de liaison et de la masse atomique sur la fréquence (21)

03) Energie de vibration :

Vibration = modification de la géométrie de la molécule → Modification des distances interatomiques ou des angles de liaison. (20)

Pour une molécule diatomique AB, l'énergie de vibration est donnée par la relation suivante :

$$E_v = h\nu (v + \frac{1}{2})$$

$$E_v = \left(\frac{h}{2\pi} \right) \sqrt{\frac{k}{\mu}} (v + 1/2)$$

v : le nombre quantique de vibration $v=0, 1, 2, 3, \dots$

04) Energie de rotation :

Pour une molécule diatomique AB, l'énergie de rotation est donnée par la relation suivante :

$$E_R = (h^2/8 \pi^2 I) J(J+1)$$

I : moment d'inertie ($I = \mu \cdot R^2$)

R : la distance interatomique dans la molécule diatomique.

J : le nombre quantique de rotation $J=0, 1, 2, 3, \dots$ (22)

B) Molécule polyatomique :

Si l'on considère une molécule comportant plus de deux atomes, la situation est quelque peu plus compliquée et il n'est pas toujours évident de déterminer si la molécule est caractérisée ou non par un moment dipolaire permanent. Ainsi, la molécule d'eau (H_2O) qui présente une structure non linéaire possède un moment dipolaire permanent. Ce n'est pas le cas par contre de la molécule de CO_2 qui est linéaire. Il importe d'insister sur le fait que c'est la modification du moment dipolaire, lors de la vibration, qui est important pour déterminer si la molécule est active ou non dans l'infrarouge.

On peut considérer une molécule polyatomique comme une structure formée des atomes reliés par des ressorts vérifiant la loi de Hooke. Ce modèle simplifié permet de comprendre, si un atome est déplacé de sa position, ce déplacement va induire dans toute la molécule un mouvement vibrationnel compliqué résultant de l'élongation des liaisons et de la déformation des angles entre celles-ci. Ces mouvements sont décomposés en modes normaux de vibration.

Considérons une molécule composée de N atomes. 3N coordonnées sont nécessaires pour définir la position de N atomes. Le mouvement global d'une molécule non linéaire est repéré par 6 coordonnées (3 pour la translation du centre de gravité, et 3 pour les rotations du système autour de celui-ci), et le mouvement global d'une molécule linéaire est repéré par 5 coordonnées (3 pour la translation du centre de gravité, et 2 pour les rotations parce que la rotation autour de l'axe de la molécule n'a pas de signification physique). (13)

Donc, en règle générale, le nombre de modes de vibration est :

- 3N- 6 pour une molécule polyatomique non linéaire.
- 3N- 5 pour une molécule polyatomique linéaire.

Exemple : (13)

- La molécule H₂O est une molécule non linéaire, elle présente 3 modes de vibrations.
 $3(3) - 6=3$
- La molécule CO₂ est une molécule linéaire, elle présente 4 modes de vibrations.
 $3(3) - 5=4$

01) Les modes de vibration :

L'absorption du rayonnement IR par une molécule polyatomique correspond à deux types Principaux de vibration :

- Vibration de valence ou d'élongation.
- Vibration de déformation.

(a) Une vibration de valence (d'allongement ou d'élongation) (Stretching) :

Est un mouvement des atomes le long de l'axe de la liaison. Ce mouvement implique une variation de la distance interatomique. (22)



Symétrique



Asymétrique

- Symétrique (vs) : vibration avec conservation de la symétrie moléculaire.
- Asymétrique (vas) : vibration avec perte d'un ou plusieurs éléments de symétrie de la molécule exige plus d'énergie.

(b) Une vibration de déformation (bending) :

Est un mouvement des atomes en dehors de l'axe de la liaison. Lors de ce mouvement, la distance interatomique reste constante. Elles peuvent se réaliser dans le plan ou perpendiculairement au plan. (22)

Elles sont moins intenses et plus nombreuses. On distingue :

➤ **Vibration dans le plan :**

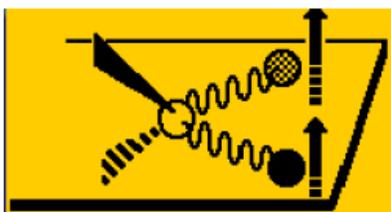


Symétrique : cisaillement.

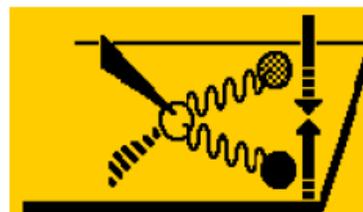


Asymétrique : balancement.

➤ **Vibration hors du plan :**



Symétrique : va et vient.



Asymétrique : torsion.

Il faut noter qu'un mode de vibration est actif en infrarouge si le moment dipolaire de la molécule varie durant la vibration.

02) Règle de sélection :

Pour qu'une transition vibrationnelle soit possible, il faut que la loi de Bohr $\Delta E = h\nu$ soit vérifiée. Cette condition est nécessaire mais pas suffisante. Il faut aussi que la vibration fasse varier le moment dipolaire de la molécule. (13)

Exemple :

- La molécule CO₂ est une molécule linéaire peut subir à une élongation symétrique, une élongation asymétrique ou déformation.
- Dans le cas d'élongation symétrique, il n'y a pas de modification du moment dipolaire permanent donc la molécule est inactive dans l'infrarouge.
- Dans les autres cas, il y a une variation de moment dipolaire permanent et la molécule est active en infrarouge.

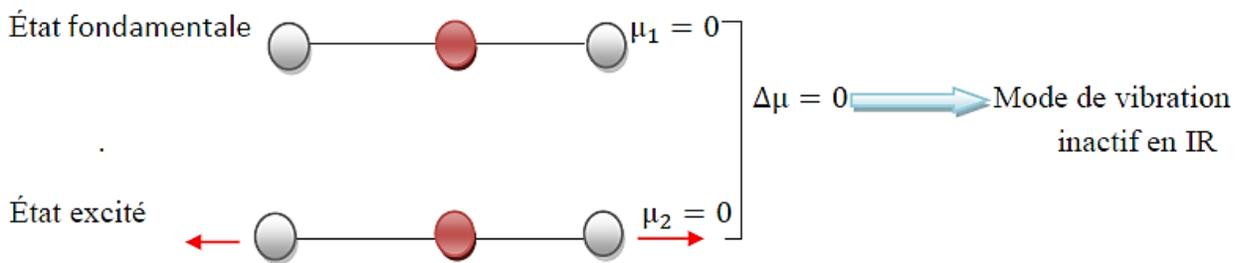


Figure 20 Elongation symétrique(13)

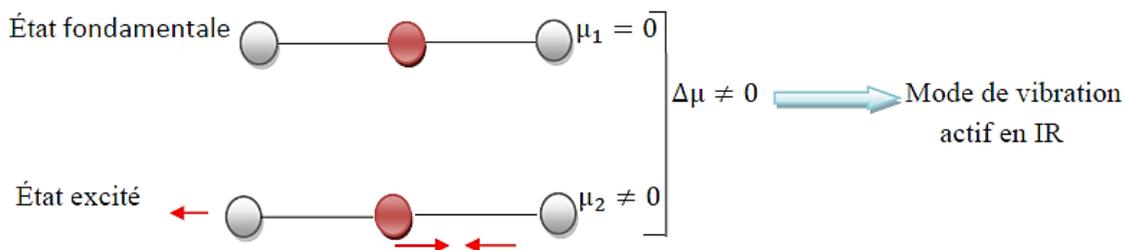


Figure 21 Elongation asymétrique(13)

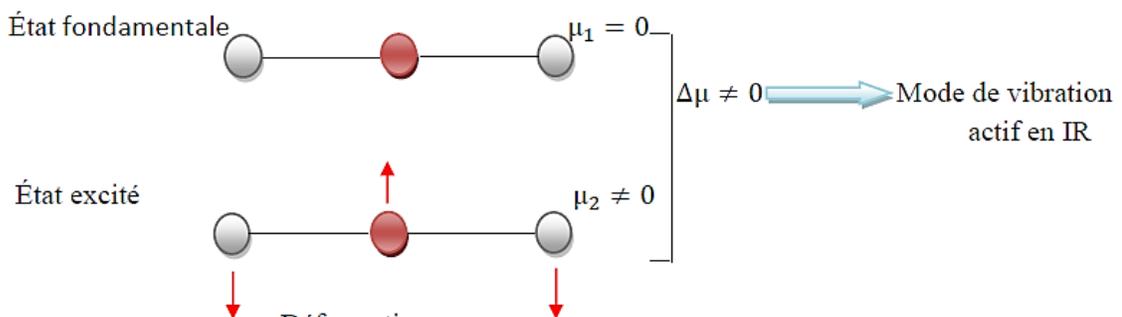
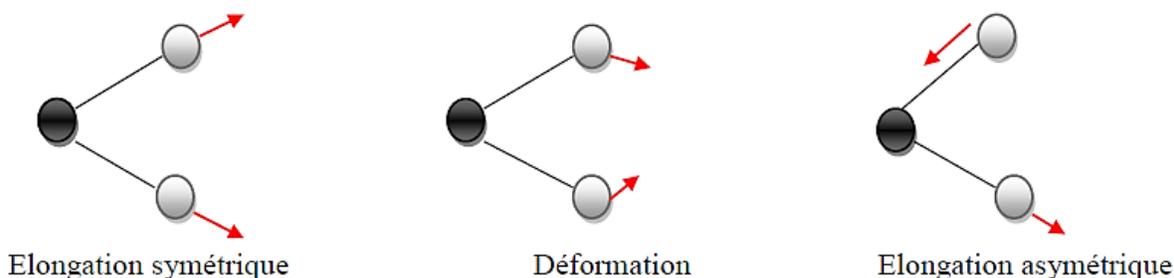


Figure 22 Déformation(13)

- La molécule H₂O est une molécule non linéaire possède un moment dipolaire permanent non nul, donc tous les modes de vibration sont actifs en l'IR.



Pour un oscillateur harmonique, la règle de sélection entre niveaux vibrationnels de nombres quantiques v est : $\Delta v = \pm 1$, le signe + correspond à une absorption, le signe - à une émission.

03) Couplage des vibrations :

Le couplage des vibrations peut avoir une influence sur l'énergie de la vibration et donc sur la longueur d'onde de son pic d'absorption. Ce couplage est tributaire de différents facteurs et les considérations suivantes sont applicables :

- L'interaction est maximale quand les énergies des groupements couplés sont approximativement égales.
- L'interaction est très faible lorsque les groupements sont séparés par deux liaisons ou davantage.
- L'interaction entre les vibrations de déformation angulaire requiert une liaison commune entre les deux atomes qui oscillent.
- Les vibrations d'élongation sont fortement couplées lorsqu'un atome participe aux deux modes.
- Le couplage entre l'élongation et la déformation angulaire se produit lorsque la liaison subissant l'élongation forme le coté d'un angle subissant la déformation angulaire.

Un exemple de couplage se manifeste dans CO₂. S'il n'y avait pas de couplage, le pic d'absorption apparaîtrait à 1700 cm⁻¹(6μm). En pratique, on observe les deux pics d'absorption du dioxyde de carbone à 2330 cm⁻¹(4,3μm) et à 667 cm⁻¹(15μm).

Le couplage des vibrations dans les spectres moléculaires est commun et est responsable du déplacement en fréquence des positions des pics d'absorption d'un groupement fonctionnel organique en fonction du composé retenu. (13)

6. Allure du spectre IR:

En pratique, un spectre infrarouge est souvent représenté comme la transmittance (%T) en fonction du nombre d'onde (cm^{-1}). Chaque bande est caractérisée par sa valeur d'au maximum d'absorption ; on précise également son intensité relative (F : forte, m : moyenne : faible...). (23)

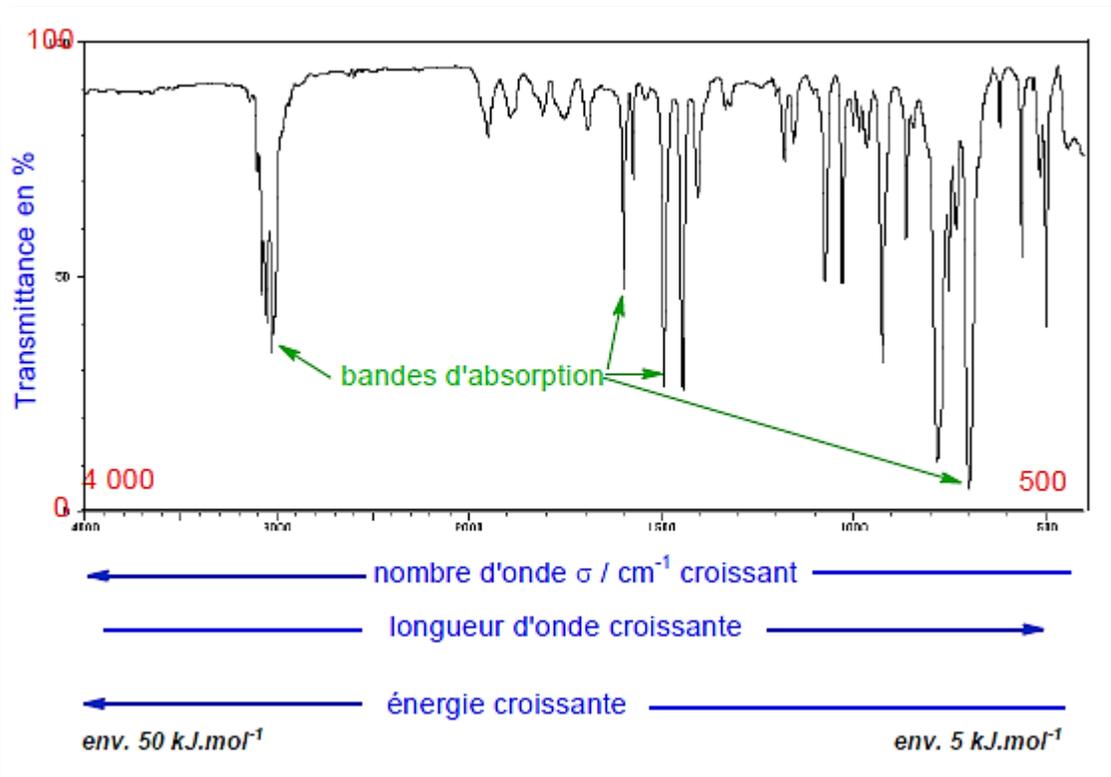


Figure 23 allure d'un spectre infrarouge(23)

Les informations tirées des spectres sont de deux types :

- **Informations qualitatives** : Les longueurs d'onde auxquelles l'échantillon absorbe la radiation, sont caractéristiques des groupes fonctionnels présents dans le matériau analysé. Des tables permettent d'attribuer les absorptions aux différents groupes chimiques présents.
- **Informations quantitatives** : L'intensité de l'absorption à la longueur d'onde caractéristique est reliée à la concentration du groupe chimique responsable de l'absorption (selon la loi de Beer-Lambert). En mesurant l'aire du signal caractéristique on peut, si on connaît l'épaisseur de la couche, comparer la proportion d'un groupement chimique donné dans plusieurs échantillons ou, si on a une composition constante, avoir une idée de l'épaisseur des films les uns par rapport aux autres. (24)

7. INSTRUMENTATION:

A) Appareillage :

Un spectre peut être défini comme étant la mesure de l'absorption lumineuse en fonction de la longueur d'onde, de la fréquence ou de l'énergie de la lumière incidente. Les spectres sont par principe continus mais ils ne peuvent être enregistrés et stockés que sous la forme d'une succession de mesures effectuées en un nombre limité de points. Les spectres sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre. Un spectromètre infrarouge est un moyen de caractérisation et d'identification rapide. La plupart des molécules existantes, peuvent être étudiées par cette technique. Il contient cinq parties essentielles :

- Une source lumineuse
- Un dispositif permettant de séparer les longueurs d'ondes lumineuses
- Un système de présentation de l'échantillon
- Un ou plusieurs capteurs photosensibles.

On distingue deux sortes de spectromètre IR :

- Spectromètre dispersif (spectromètre à double faisceaux).
- Spectromètre non dispersif (Spectromètre à transformée de Fourier).

Les différences entre les divers types de spectromètres portent sur la manière dont le spectre est extrait de l'expérience proprement dite. Mais certains éléments sont nécessaires quelle que soit la technique utilisée : la source de radiation et le détecteur de signal.

01) Spectromètre IR dispersif (spectromètre à double faisceaux) :

La première, et la plus ancienne, est dite à **balayage**. Il est mis en œuvre essentiellement pour le travail qualitatif.

Un spectromètre IR classique est composé des éléments suivants :

- Une source
- L'échantillon
- Un système dispersif
- Un détecteur

Spectromètre IR dispersif (spectromètre à double faisceaux) est le modèle le plus ancien, il permet de séparer les fréquences d'énergie émise par la source IR à l'aide d'un système dispersif prisme ou un réseau de diffraction. Le spectromètre se présente la plupart du temps sous la forme d'un double faisceau. Le premier faisceau traverse l'échantillon à analyser et le second faisceau traverse la référence. Les signaux de chaque faisceau sont alors combinés de manière à faire disparaître l'influence de la référence puis un système dispersif monochromateur (prisme ou réseau) sépare les différentes longueurs d'onde présentes dont l'intensité est ensuite mesurée par le détecteur. Le schéma suivant illustre le principe de ce spectromètre :

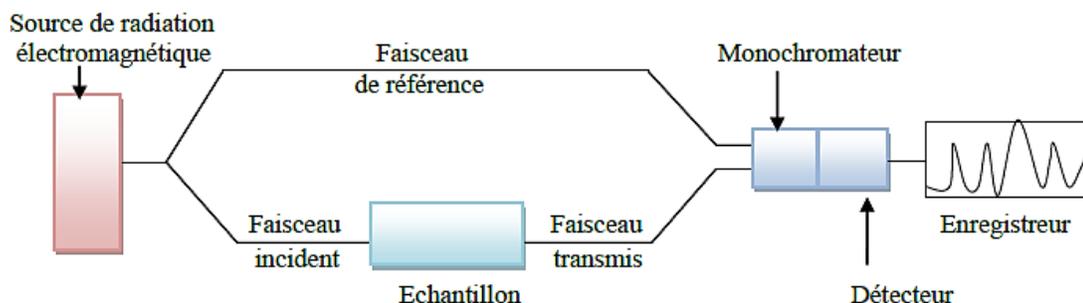


Figure 24 Schéma de principe d'un spectromètre IR dispersif à double faisceaux(13)

Cette technique nécessite un temps important puisque chaque longueur d'onde doit être traitée séparément. (13)

02) Spectromètre non dispersif (transformée de Fourier) :

La seconde est dite à **transformée de Fourier (Spectromètre non dispersif)**. C'est identique à un spectromètre dispersif, mais le système dispersif est remplacé par un interféromètre (interféromètre de Michelson). La Spectromètre à transformée de Fourier est la plus utilisée dans les recherches et l'industrie. Il est largement utilisé pour l'analyse qualitative et quantitative.

C'est une technique de mesure pour l'acquisition de spectres infrarouges. Au lieu d'enregistrer la quantité d'énergie absorbée lorsque la fréquence de lumière infrarouge varie (monochromateur), la lumière infrarouge passe au travers d'un interféromètre. Après avoir traversé l'échantillon, le signal mesuré est un interférogramme. Après que le signal a subi une transformée de Fourier, on obtient un spectre identique à celui obtenu par une spectroscopie infrarouge conventionnelle (dispersive). (13) (22)

Un spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) est composé des éléments suivants :

- Une source.
- Interféromètre de Michelson.
- L'échantillon
- Un détecteur



Figure 25 Spectrophotomètre IRTF(22)

03) Microspectroscopie FT-IR :

Couplage entre un spectromètre IR et un microscope Pour l'étude de micro-échantillons (taille $\approx 10 \mu\text{m}$)

Rôle du microscope : conduire le rayon IR de l'interféromètre à l'échantillon de manière colinéaire au chemin optique visible, sur une zone quasiment ponctuelle (qq micromètres).

La plupart des objectifs de microscopes IR ont des ouvertures donnant des résolutions spatiales de l'ordre de quelques microns à plusieurs dizaines de microns suivant l'ouverture utilisée.

La résolution spatiale peut être définie comme la capacité à mesurer le spectre d'un objet sans contamination par les informations provenant d'objets placés hors du champ délimité par l'ouverture.

micro spectrométrie IR largement utilisée dans de nombreux domaines.

- Echantillons biologiques à l'échelle moléculaire (lipides, protéines, polysaccharides et ADN...), cellulaire (bactéries, levures et cellules...) et tissulaire (peau, aorte, cerveau, sein, colon et divers organes...) :
- Identification et typage de levures
- Compréhension de l'effet de divers agents sur les bactéries (25)



Figure 26 Un microscope IR couplé au spectromètre (25)

04) Les éléments constituant un spectromètre IR dispersif et un spectromètre transformé de Fourier :

Globalement, pour les 2 types de spectromètres, les sources et les détecteurs peuvent être les mêmes.

1) Source de rayonnement IR polychromatique :

Les sources sont constituées par un solide inerte porté à une température élevée (par exemple 2000 K). La plupart des appareils de spectroscopie infrarouge sont équipés de sources thermiques.

a) Sources thermiques :

Dans les sources thermiques, la radiation lumineuse est le résultat de l'échauffement d'un filament métallique parcouru par un courant électrique. Les sources thermiques présentent de nombreux avantages. Elles émettent des radiations lumineuses couvrant une grande plage de longueurs d'onde. L'intensité de la source est forte, ce qui réduit les problèmes d'amplification du signal. (26)

- Dans la plupart des cas, on travaille dans la région de l'infrarouge moyen (4000 et 400 cm^{-1}). La source est constituée d'un Global (baguette de carbure de silicium chauffée électriquement vers 1300 et 1500 K), ou par un filament de Nernst (mélange d'oxyde de zirconium, d'yttrium et de thorium dans un tube fin chauffé entre 1200 à 2200 K). Un filament de nichrome ou de rhodium peut aussi servir de source dans l'IR.
- Dans le proche infrarouge, on utilise des lampes à halogènes avec un filament de tungstène ($0,78$ à $2,5\mu\text{m}$).
- Dans l'infrarouge lointain, on utilise des lampes en quartz à vapeur de mercure sous haute pression. (26) (19)

b) Diodes émettrices de lumière :

Les diodes émettrices de lumière (DEL) utilisent un semi-conducteur à base de gallium Ga à jonction de type p-n. Cette jonction est obtenue par le contact de deux échantillons d'un même semi-conducteur. Un potentiel adéquat amène les électrons et les trous à se recombiner, de sorte que l'énergie est libérée sous forme de lumière, dans une bande étroite de longueur d'onde. (26)

c) Le laser He-Ne (Hélium-Néon) est utilisé comme source lumineuse dans les appareils à transformée de Fourier, pour repérer avec précision la position du miroir mobile. Les lasers permettent d'obtenir une longueur d'onde de sortie variable, et peuvent couvrir de très larges plages spectrales. (27)

2) Le système de séparation des rayonnements (monochromateur) : L'échantillon est éclairé avec un rayonnement IR polychromatique.

a) Pour les spectromètres à balayage, on utilise comme système dispersif les prismes ou les réseaux de diffraction. (28)

Un monochromateur est un dispositif constitué par :

- Un réseau de diffraction
- Un miroir collimateur
- Deux fentes d'entrée et de sortie.

Le rôle d'un monochromateur est de disperser la lumière en fonction de la longueur d'onde. (23)

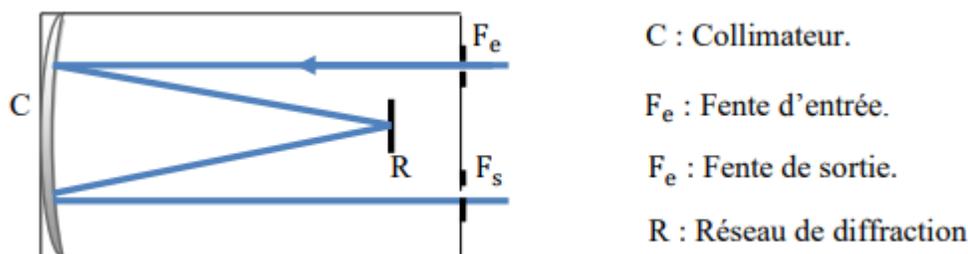


Figure 27 Composants d'un monochromateur.

Le rayonnement provenant de la source est divisé en 2 faisceaux (référence et échantillon), cette dernière traverse alors le compartiment échantillon et grâce à un miroir à secteur tournant est recombinaé au faisceau de référence. Ce faisceau recombinaé passe ensuite par la fente du monochromateur à réseau. Une bande étroite de longueur d'onde est transmise au détecteur par la fente de sortie. Le détecteur établit électroniquement le rapport d'énergie des deux faisceaux (% T). (28)

b) Pour les spectromètres à transformée de Fourier, on utilise un interféromètre (interféromètre de Michelson).

L'interféromètre possède trois principaux composants :

- Une séparatrice.
- Un miroir fixe et un miroir mobile. Il permet de mesurer les longueurs d'ondes par production d'interférences. (28)

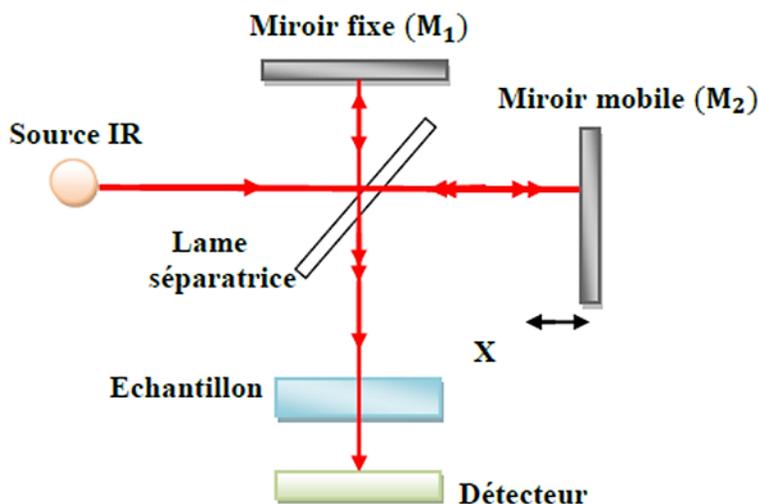


Figure 28 Schéma de l'interféromètre de Michelson.

Interféromètre de Michelson (monochromateur) : L'interféromètre comprend un diviseur de faisceaux (ou séparatrice), un miroir fixe et un miroir mobile. La lumière IR émise par la source est dirigée vers le diviseur de faisceaux qui divise le faisceau de lumière en deux parties égales de même énergie (le diviseur est un miroir semi-transparent). La première moitié du faisceau passe à travers le diviseur en direction du miroir mobile, l'autre moitié est réfléchie sur le diviseur en direction du miroir fixe situé à une distance fixe du diviseur.

Les deux faisceaux sont réfléchis à la surface des deux miroirs et se recombinaient sur le diviseur créant alors des interférences constructives ou destructives suivant la position du miroir mobile par rapport au miroir fixe. Le faisceau résultant passe ensuite à travers l'échantillon où il se produit une absorption sélective. L'énergie qui atteint le détecteur est la somme des énergies des deux faisceaux. Le signal transmis au cours du temps par le détecteur est traduit sous forme d'interférogramme.

Cet interférogramme est ensuite traité par une transformée de FOURIER. C'est un processus mathématique permettant de décomposer un signal complexe, fonction du temps mais **pas forcément périodique**, en une somme de signaux simples de fréquences connues donc **périodiques**.

La transformation de l'interférogramme en un spectre est effectuée par l'ordinateur, en appliquant un algorithme de transformation de Fourier rapide FFT (Fast Fourier Transform).

LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

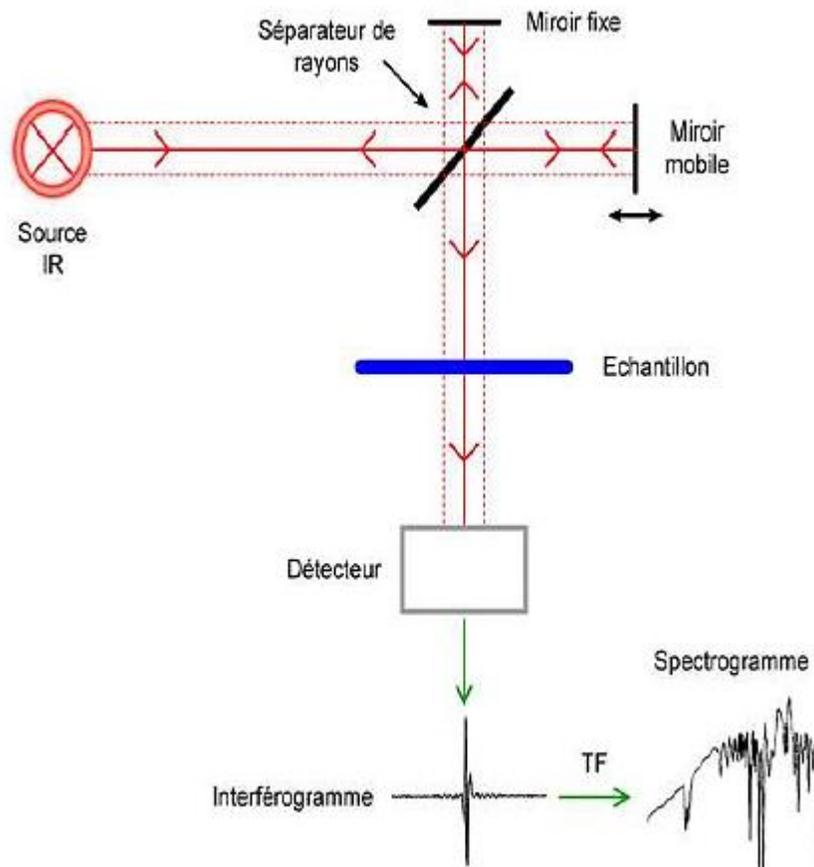


Figure 29 Schéma d'un spectromètre de transformée de Fourier

Contrairement aux appareils à balayage à double faisceau où le spectre de l'échantillon est obtenu directement par différence entre les deux trajets optiques (échantillon et milieu ambiant), en IRTF il est nécessaire de soustraire le spectre du milieu ambiant (background). (19)

3. Les transducteurs :

Transducteur(définition) : dispositif convertissant une grandeur physique en une autre. (29)
Dans L'IR, les transducteurs se répartissent dans les trois catégories suivantes :

• Les transducteurs thermiques :

Le détecteur de type thermique est largement utilisé dans le spectromètre IR. On mesure l'élévation de température d'un corps noir de petites dimensions. Il permet de convertir la radiation incidente en un signal électrique. Le détecteur est relié à un enregistreur qui permet de tracer un spectre d'absorption de l'échantillon analysé.

- **Les transducteurs pyroélectriques :**

La plupart des spectromètres par transformée de Fourier utilisent des transducteurs construits à partir d'un matériau pyroélectrique. Il s'agit d'une substance diélectrique (isolant) un cristal de sulfate de triglycine (TGS) dopé avec de la L-alanine qui se polarise lorsqu'on applique un champ électrique. Un changement de température, résultant d'une radiation IR, induit un courant électrique (13) (23)

- **Les transducteurs à photoconducteur :**

On fait souvent appel au sulfure de plomb dans l'IR proche (1 à 3 μm) et aux tellurures mixtes de cadmium et de mercure dans l'IR moyen et lointain. Ils interviennent surtout dans le cas des spectromètres par transformée de Fourier. (13)

La photodiode à l'arséniure d'indium (AsIn) est un détecteur photosensible, à semi-conducteur, sensible entre 1 500 et 4 000 nm.

Lorsqu'on illumine la photodiode, la radiation absorbée excite les électrons de manière à former des paires « électron-trou ». Celles-ci sont séparées par l'action d'un champ électrique, et le déplacement de ces charges produit un petit potentiel le long de la jonction. L'absorption de la radiation libère un nombre d'électrons proportionnel à l'intensité reçue. Le courant mesuré est donc proportionnel à l'intensité de la lumière incidente. (20)

4. Enregistreur : Enregistrement des spectres.

Remarque : La spectroscopie IR à balayage, relativement ancienne, nécessite un temps important. Les avantages de la FTIR sont un gain de temps important et une grande précision sur la fréquence. (23)

05) Avantages spectromètres à transformée de Fourier :

Depuis les années 1980, les spectromètres infrarouges à réseau et à double faisceau ont progressivement fait place aux spectromètres par transformée de Fourier (FTIR) présentant des avantages déterminants en ce qui concerne la vitesse d'enregistrement, le rapport de signal sur bruit et la résolution.

- Possède un laser He-Ne émettant à la longueur d'onde $\lambda = 632,8 \text{ nm}$, permet de définir le nombre de points à enregistrer dans l'interférogramme et de connaître l'écart entre deux points (avantage de Connes).
- Rapidité : Mesure simultanée de toutes les fréquences en quelques secondes (avantage de Fellgett).
- Une plus grande quantité d'énergie atteint l'échantillon parce que les spectromètres à transformée de Fourier ne comprennent pas des fentes (avantage de Jacquinot).
- Haute résolution spectrale. (13) (28)

B) Matériaux optiques :

Les matériaux retenus dans ces dispositifs doivent évidemment être transparents à la radiation infrarouge, ce qui élimine le verre et le quartz pour les longueurs d'onde supérieures à 3.5 μm . (13)
 Les matériaux optiques traditionnels utilisés dans le visible ou le proche infrarouge deviennent opaques dans le moyen infrarouge. Pour les parois des cellules ou les fenêtres des détecteurs, on doit donc utiliser d'autres matériaux cristallisés ou amorphes, chacun ayant sa plage spectrale d'utilisation. On en dénombre une bonne douzaine.

Les plus courants sont le chlorure de sodium (NaCl : 2,5 à 15 μm) et le bromure de potassium (KBr : 2,1 à 26 μm) déjà signalés. Comme ils sont fragiles et solubles dans l'eau, on leur préfère quelquefois l'iodure de césium (CsI, transparent jusqu'à 200 cm^{-1}), le chlorure d'argent (AgCl), le KRS-5 (bromoiodure de thallium) et même le diamant, substances dures et insolubles, malheureusement plus chères.

Signalons enfin les AMTIR (*Amorphous Material Transmitting Infrared Radiation*), verres composés de germanium, d'arsenic et de sélénium (ex. Ge₃₃As₁₂Se₅₅). (14)

Dans le proche infrarouge (NIR) : instrumentation est assez similaire à celle à laquelle on fait appel dans les domaines UV-VIS. Des optiques en quartz et en silice fondue ainsi que des lampes aux halogènes et à filament de tungstène sont mises en œuvre dans ce domaine spectral. (13)

Les fenêtres laissant passer le faisceau sont composées de deux faces transparentes aux IR. (30)

Tableau 7 propriété de quelque matériaux utilisés en infrarouge comme fenêtre(30)

Matériel	Formule	Domaine spectral (cm^{-1})	Indice de réfraction à 2 000 cm^{-1}	Remarque
Silice fondue	SiO ₂	33 000 à 3 000	1,46	
Fluorure de magnésium	CaF ₂	77 000 à 1 200	1,40	
Sulfure de zinc	ZnS	50 000 à 770	2,25	
Chlorure de sodium	NaCl	40 000 à 650	1,52	Hygroscopique
Germanium	Ge	5 000 à 550	4,01	Très fragile
Séléniure de zinc	ZnSe	20 000 à 500	2,43	
Chlorure d'argent	AgCl	10 000 à 400	2,00	Photosensible
Chlorure de potassium	KCl	33 000 à 400	1,47	Hygroscopique
Bromure de potassium	KBr	43 000 à 400	1,54	Hygroscopique
Bromure d'argent	AgBr	22 000 à 300	2,30	Photosensible
KRS-5	TlBr-TlI	17 000 à 250	2,38	Poison
Iodure de césium	CsI	42 000 à 200	1,74	Mou, très hygroscopique
Silicium	Si	8 300 à 300 (discontinu)	3,42	Réflexions importantes

On peut faire usage de différents solvants dans l'infrarouge proche (benzène, dichlorométhane ou chlorure de méthylène CH₂Cl₂, heptane C₇H₁₆,...)

Remarque : mais seuls d'entre eux, à savoir le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane (CCl₄) et le disulfure de carbone (CS₂), sont transparents dans la totalité de l'IR. (13)

C) Technique de réflexion:

01) Technique de la réflexion totale atténuée :

Lorsque le faisceau lumineux arrive à l'interface entre deux milieux d'indice de réfraction différents, il peut subir du côté du milieu le plus réfringent une réflexion totale. Des portes échantillons spéciaux permettant le plus souvent de réaliser des réflexions multiples s'adapte au compartiment porte-échantillon des spectrophotomètres. (31)

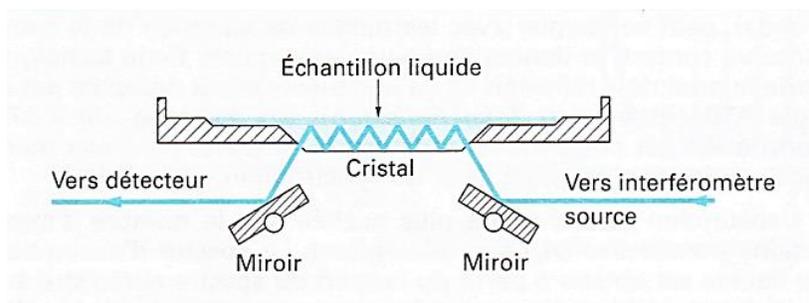


Figure 30 schéma de la réflexion totale atténuée (30)

L'intérêt de cette méthode est grand. On peut déterminer ainsi le spectre de produits opaques : caoutchoucs, matière plastique, polymère divers.... Puisque le rayonnement ne traverse pas la substance. Dans le cas de liquides ou de gels transparents, il est possible d'utiliser un système de réflexions multiples pour permettre une augmentation du chemin parcouru à l'intérieur de l'échantillon. (31)

Il faut en général pulvériser finement la substance solide. La poudre obtenue sera alors soit tassée directement contre l'élément réflecteur du dispositif, soit fixée à l'aide d'un ruban adhésif pour permettre un meilleur contact. Dans ce cas, la substance pulvérulente est étalée sur la face adhésive du ruban pour former une couche presque translucide, après quoi on presse la face du ruban portant la poudre contre l'élément réflecteur. Le ruban utilisé doit contenir de préférence un adhésif au caoutchouc naturel. (32)

02) Réflexion diffuse :

Cette technique est ainsi nommée parce que la surface de l'échantillon reflète la lumière dans de nombreuses directions différents. Pulvériser la substance solide avec une matrice non absorbante (par exemple du bromure ou du chlorure de potassium. Placer le mélange directement dans le porte échantillon de l'appareil. Le spectre de la matrice, enregistré dans des conditions identiques, doit être soustrait numériquement. (32)

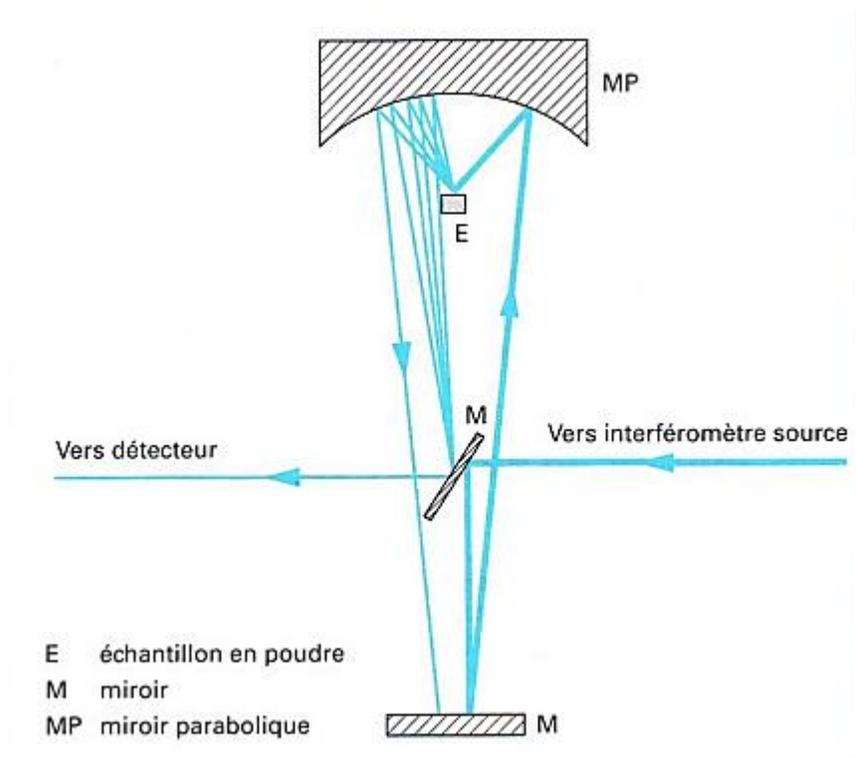


Figure 31 schéma de la réflexion diffuse (30)

8. Application de la spectrométrie infrarouge :

La spectroscopie IR est largement utilisée dans le domaine pharmaceutique pour l'analyse chimique et physique en laboratoire, a une grande variété d'applications pendant la fabrication processus décrit ci-dessous. La spectroscopie IR application d'application on « Process Analytical Technology » (PAT) dans le cadre une stratégie de contrôle avancée.

A) Analyse chimique :

- Identification des substances actives, des excipients, des formes intermédiaires de fabrication, produits chimiques et article de conditionnement. (1)

Elle permet une identification des matières premières beaucoup plus sûre que les réactions colorées. Elle permet de conserver les spectres en archive. Le but ici n'est pas découvrir la structure d'un produit inconnu mais de confirmer l'identité d'une matière première (33)

- Évaluation de la qualité des substances actives, excipients, des formes, intermédiaires de fabrication et article de conditionnement, y compris la comparaison spectrale des lots et évaluation des changements de fournisseurs ;
- Quantification des substances actives dans une matrice d'échantillonnage, détermination de la teneur en eau et en solvants ;
- Quantification des impuretés, p.ex. dans les gaz, inorganiques matériaux ;
- La surveillance de la réaction, p.ex. la synthèse chimique. (1)

Remarque :

En aucun cas l'infrarouge ne peut servir de critère de pureté.

Par contre, c'est une méthode d'identification rapide et fiable. (8)

B) Analyse physique :

- Détermination des propriétés à l'état solide telles que polymorphisme. (1)

C) LIMITATIONS :

Dans certains cas, décrits ci-dessous, le spectre IR seul ne suffit pas à confirmer l'identité de la substance et doit être complété par d'autres essais.

Sels d'acides ou de bases organiques. Pour certains ions ou groupes fonctionnels faisant partie de substances organiques (contre-ion), plusieurs identifications sont décrites dans les méthodes générales. Toutefois, il est généralement suffisant d'en utiliser une seule.

- Substances chimiquement apparentées. Certaines substances étroitement apparentées à la substance à examiner peuvent présenter des spectres trop proches de celui de la substance en question pour qu'une identification sans ambiguïté soit possible. Dans ce cas, la spectrophotométrie IR est accompagnée d'un autre essai simple, par exemple le point de fusion ou une chromatographie sur couche mince effectuée par comparaison à une substance de référence.
- Polymorphisme. Le chapitre général 2.2.24. *Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge* prévoit une recristallisation avant enregistrement du spectre. Lorsqu'une monographie mentionne l'existence d'un polymorphisme, une méthode de recristallisation y est décrite à moins que l'on ne souhaite restreindre le champ d'application de la monographie à la forme cristalline représentée par la substance chimique de référence. Dans ce dernier cas, la monographie indique que le spectre est enregistré « sans recristallisation ». Si, par exception, la monographie décrit une ou plusieurs formes cristallines spécifiques, et si le spectre IR n'est pas caractéristique, un essai complémentaire est introduit.
- Isomères optiques. Pour identifier un énantiomère particulier ou un racémate, un essai du pouvoir rotatoire spécifique ou de l'angle de rotation optique est introduit. (7)

Il existe cependant plusieurs limites à l'utilisation de la spectroscopie IR en analyse quantitative. Celles-ci résultent des écarts à la loi de BEER, de la complexité des spectres infrarouges qui augmente la probabilité de recouvrement des pics d'absorption, des difficultés expérimentales liées à la largeur de fente et au repérage précis de longueurs d'onde. Il en résulte que l'analyse quantitative dans l'IR est parfois moins efficace que l'analyse quantitative dans l'UV-VIS. (13)

D) Le proche IR :

La spectroscopie PIR a une grande variété d'applications pour analyse chimique, physique et de processus :

➤ **Analyse chimique :**

- Identification des substances actives, des excipients, des formes intermédiaires de fabrication, matériaux chimiques et les articles de conditionnements. (1)

Quelques bandes d'absorption bien connues apparaissant dans le proche IR dans le tableau 7 (Bande d'absorption(μm) dans l'IR proche). Des bandes de S-H, P-H, $\text{C}\equiv\text{N}$ et $\text{C}=\text{O}$ Apparaissent également dans cette région spectrale.

L'observation de ces bandes permet la détermination de la présence d'hydrocarbures, d'amines, de polymères, de protéines, d'eau... (13)

Tableau 8 Bande d'absorption(μm) dans l'IR proche (13)

Liaison	Bande d'absorption(μm)
C-H	1.6-1.8
	2.1-2.45
O-H	1.39-1.45
	2.7-2.9
N-H	1.45-1.55
	2.8-3.0
H ₂ O (vapeur)	1.40,1.89,2.7,2.75

- La qualification des substances actives, des excipients, des formes intermédiaires de fabrication et les articles de conditionnements ; y compris la comparaison spectrale entre lots et fournisseurs évaluation du changement ;
- Quantification des substances actives dans une matrice d'échantillonnage, détermination de valeurs chimiques telles que la valeur hydroxyle, détermination de la teneur absolue en eau, détermination de degré d'hydroxylation et contrôle de la teneur en solvants. (1)

Les spectres d'absorption dans l'IR proche sont surtout utilisés pour l'analyse quantitative de composés contenant des groupements fonctionnels de type de ceux énoncé plus haut (C-H, $\text{C}\equiv\text{N}$ et $\text{C}=\text{O}$).

- On peut citer le dosage d'eau dans des échantillons de glycérol, d'hydrazine ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$) ...
- Le dosage des phénols, des alcools, ... (vibration de O-H à $1.4\mu\text{m}$), celui des esters, des cétones, ... (groupement carbonyle entre 2.8 et $3.0\mu\text{m}$). Ces études permettent la caractérisation quantitative de produits chimiques, d'aliments, des produits agricoles, etc.
- C'est une région idéale pour l'identification et le dosage des amine primaires et secondaires dans des mélanges contenant aussi des amines tertiaires. Les amines primaires sont étudiées à partir de l'observation de la bande d'élongation de N-H apparaissant à $2.0\mu\text{m}$, les amines secondaires et tertiaires n'absorbant pas dans cette région.

LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE

- La spectrométrie de réflexion dans le proche IR est un outil largement utilisé l'analyse quantitative de composés se présentant sous forme de solide finement divisés. Elle permet de déterminer le taux d'humidité d'un échantillon, d'analyser par exemples des composés comme l'amidon, l'huile, les protéines, les lipides... dans différents produits agricoles tels que le blé les oléagineux. Cette procédure remplace largement la méthode de Kjeldahl.
- En pharmacie, des comprimés emballés sous plastic peuvent être analysée de manière non destructive par la spectrométrie à des fins de contrôle qualité.il est en effet possible de procéder à des contrôles sans déballer l'échantillon et d'obtenir ainsi l'information requise sans détruire le médicament. (13)

➤ **Analyse des processus :**

- Le suivi des opérations unitaires telles que la synthèse :
Cristallisation, mélange, séchage et granulation, aux fins du contrôle des procédés ;
- Contrôle et détection « Endpoint »
Les mesures dans la région NIR sont influencées par de nombreux les facteurs chimiques et physiques ; la reproductibilité et la pertinence des résultats dépendent du contrôle de ces facteurs et mesures ne sont généralement valables que pour un modèle d'étalonnage défini. (1)

CHAPITRE IV:

**IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION
DES PRINCIPES ACTIFS
PAR INFRAROUGE**

Le domaine infrarouge du spectre électromagnétique utilisé en analyse pharmaceutique est l'infrarouge moyen, qui s'étend de 4000 à 600 cm^{-1} (2.5-16.7 μm).

Les mesures spectrophotométriques dans l'infrarouge sont principalement utilisées pour l'identification. Chaque substance est caractérisée par un spectre infrarouge unique (à l'exception des énantiomères, dont les spectres sont identiques en solution). Toutefois, le polymorphisme et d'autres facteurs comme la taille et l'orientation des cristaux, le procédé de broyage utilisé et la formation éventuelle d'hydrates, peuvent entraîner de petites modifications du spectre d'un composé à l'état solide.

La présence de petites quantités d'impuretés dans la substance examinée n'affecte généralement qu'assez peu le spectre infrarouge.

L'identification d'une substance consiste à comparer son spectre avec celui d'une substance de référence préparée simultanément ou avec un spectre étalon de référence. (32)

1. Echantillonnage :

La spectrophotométrie infrarouge s'applique aux solides, aux liquides, aux solutions, éventuellement à des gaz et enfin à des polymères.

On travaille en milieu ambiant. On évitera de préparer les échantillons à examiner dans une zone où l'humidité est élevée. Il est souhaitable de conserver les halogénures, les plaques de chlorure de sodium et tous les accessoires nécessaires sur gel de silice dans un dessiccateur à température ambiante. Il est également souhaitable de préparer les échantillons dans une pièce où il est possible de régler la température et l'humidité. Une autre solution consiste à effectuer toutes les manipulations sous une lampe à infrarouges. (32)

A) Cas des liquides :

Les liquides peuvent être examinés directement ou en solution dans un solvant convenable. (32)

1. Méthode 01 :

Les échantillons liquides peuvent être placés entre deux plaques d'un sel très pur le chlorure de sodium, ou le bromure de potassium.

On écrase modérément une goutte de l'échantillon pour en faire un film. Les plaques sont transparentes à la lumière infrarouge et n'introduisent donc pas de bandes supplémentaires dans le spectre.

Les solvants utilisés pour les solutions doivent très peu absorber dans l'infrarouge. On utilise en général : CCl_4 , CH_2Cl_2 , CHCl_3 . (22)

2. Méthode 02 :

Préparer une solution dans un solvant approprié et utiliser une concentration et une épaisseur de cuve donnant un spectre satisfaisant dans un intervalle de longueur d'onde suffisamment large. En général, on obtient des spectres de bonnes qualités avec des concentrations de 1 à 10% P/V pour une épaisseur de cuve de 0.1 à 0.5 mm. Pour compenser l'absorption du solvant, placer dans le faisceau de référence une cuve identique contenant du solvant pour obtenir le spectre celui-ci pour pouvoir distinguer l'absorption du solvant de celle de l'échantillon. Il est également possible d'enregistrer les spectres d'absorption du solvant et de la solution par rapport à l'air et d'obtenir le spectre de la substance par différence. Lorsqu'on utilise un FTIR, le spectre du solvant enregistré dans des conditions identiques peut être soustrait numériquement. (32)

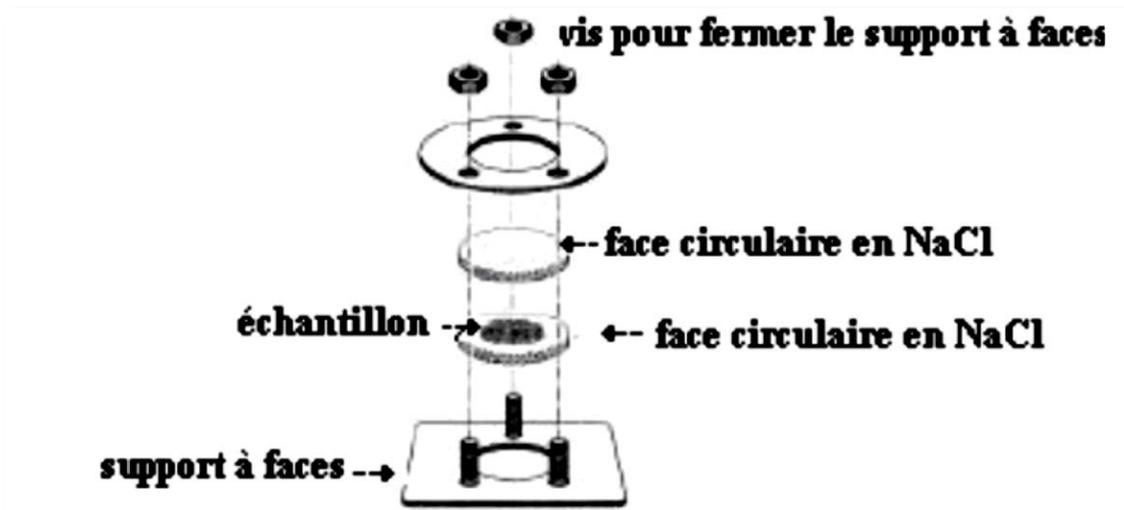


Figure 32 Préparations des échantillons liquides (22)

B) Cas des solides :

1. Méthode 01 :

Si le solide peut être mis en solution, on est ramené au cas général de l'examen d'un liquide, sachant bien qu'il n'existe malheureusement pas de solvant transparent sur toute l'étendue du moyen infrarouge. Ce procédé permet de faire des mesures quantitatives dans les parties du spectre pour lesquelles le solvant n'absorbe pas. (14)

2. Méthode 02 :(Dispersion dans une huile de paraffine)

Si le solide peut être réduit en poudre fine (idéalement en particules de moins de 1 μm), On en disperse quelques milligrammes dans un milieu qui joue le rôle de matrice, tel une huile de paraffine (NUJOL). la pâte formée est comprimée entre deux plaques de KBr. Quant au KBr, on le broie avec le solide dans un mortier en agate. La substance(1mg) est dispersée dans du KBr (200 à 300 mg). Ce mélange est ensuite comprimé sous forme d'un petit disque translucide à l'aide d'une presse hydraulique ou manuelle (pression de 5 à 8 t/cm²). (14) (8)

Cela permet à la fois de diminuer la forte dispersion optique causée par l'interface particule/air et de maintenir le solide sur le trajet optique de l'appareil. On limite d'autant plus les pertes de lumière par diffusion, que le solide a été réduit en poudre plus fine.



Figure 33 mortier en agate

Remarque :

Le NUJOL ne présente que trois bandes principales d'absorption en dehors desquelles le spectre de l'échantillon est exploitable. On peut compléter ce premier spectre par un second réalisé dans l'hexachlorobutadiène, en revanche transparent dans les domaines où la paraffine absorbe. (14)

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE

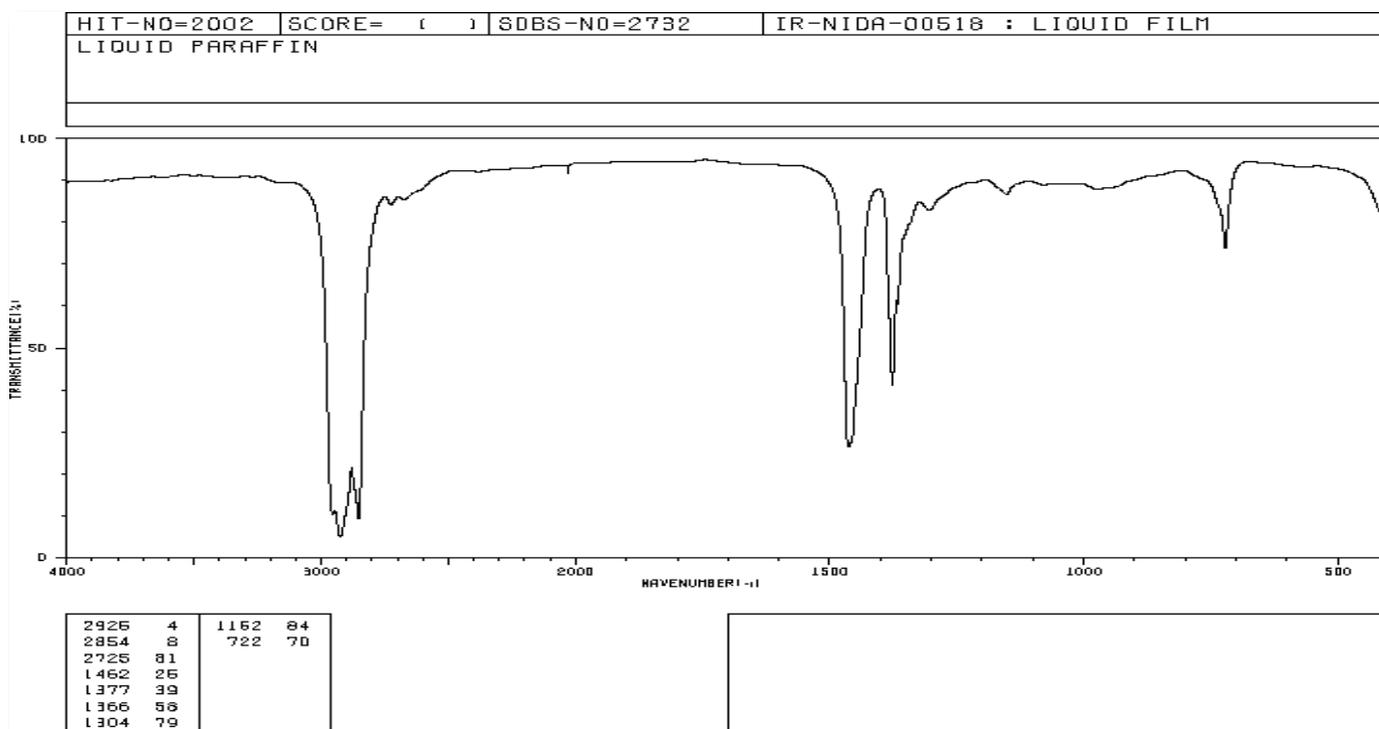


Figure 34 le spectre d'un échantillon de Nujol (34)

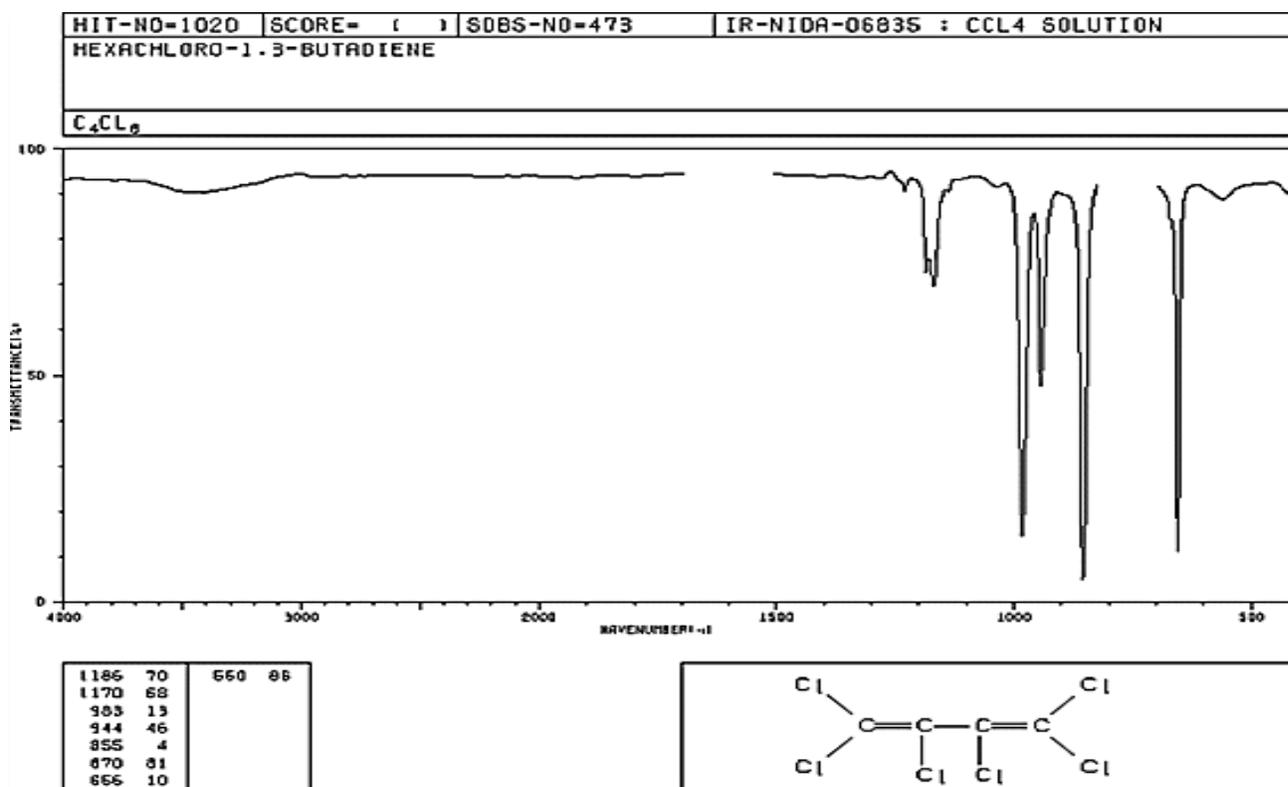


Figure 35 le spectre d'un échantillon d'hexachloro-1,3-butadiene (34)

3. Méthode 03 :(Les pastilles)

Triturer la substance solide avec un halogénure de potassium sec finement pulvérisé (en général du bromure de potassium). Lorsque on examine chlorhydrate, il convient d'employer du chlorure de potassium pour éviter le risque d'échange d'halogénures.

La proportion de substance par rapport à l'halogénure doit être de 1 pour 200 environ par exemple 1.5 mg dans 300 mg d'halogénure, lorsqu'on utilise un instrument à prisme, ou d'environ 1 mg dans 300 mg d'halogénure lorsqu'on utilise un instrument à réseau ou a transformée de Fourier.

Broyer soigneusement le mélange à l'aide d'un pilon et d'un mortier en agate pendant une minute. Dans des cas exceptionnels, il peut être indiquer d'utiliser un broyeur à bille, mais en général le risque de modification polymorphique est supérieur à l'avantage escompté du point de vue de la résolution.). Ce mélange est ensuite comprimé sous forme d'un petit disque translucide à l'aide d'une presse hydraulique ou manuelle (pression de 5 à 8 t/cm²).

Un certain nombre de facteurs peuvent donner lieu à des disque défectueux, par exemple un broyage insuffisant ou excessif, ou bien la présence d'impuretés ou d'humidités dans l'halogénures. (32)



Figure 36 presse hydraulique

C) Cas des gaz :

Les composés gazeux sont étudiés dans des cellules à gaz de grands volumes. On utilise des cellules spéciales, jamais en verre car le verre est opaque aux radiations infrarouges. (22)

Les gaz peuvent être examinés dans une cuve transparente au rayonnement infrarouge dont le trajet optique est d'environ 100 mm. Après avoir fait le vide dans la cuve, la remplir à la pression désirée en reliant le récipient contenant la substance à examiner à la cuve par une conduite convenable munie d'un robinet ou d'une soupape à aiguille. Au besoin, amener la cuve à la pression atmosphérique en y introduisant un gaz transparent au rayonnement infrarouge (par exemple de l'azote R ou de l'argon R). Pour éviter les erreurs dues à l'absorption de l'eau, du dioxyde de carbone ou d'autres gaz atmosphériques, placer dans le faisceau de référence une cuve identique ou remplie d'un gaz transparent au rayonnement infrarouge. (32)

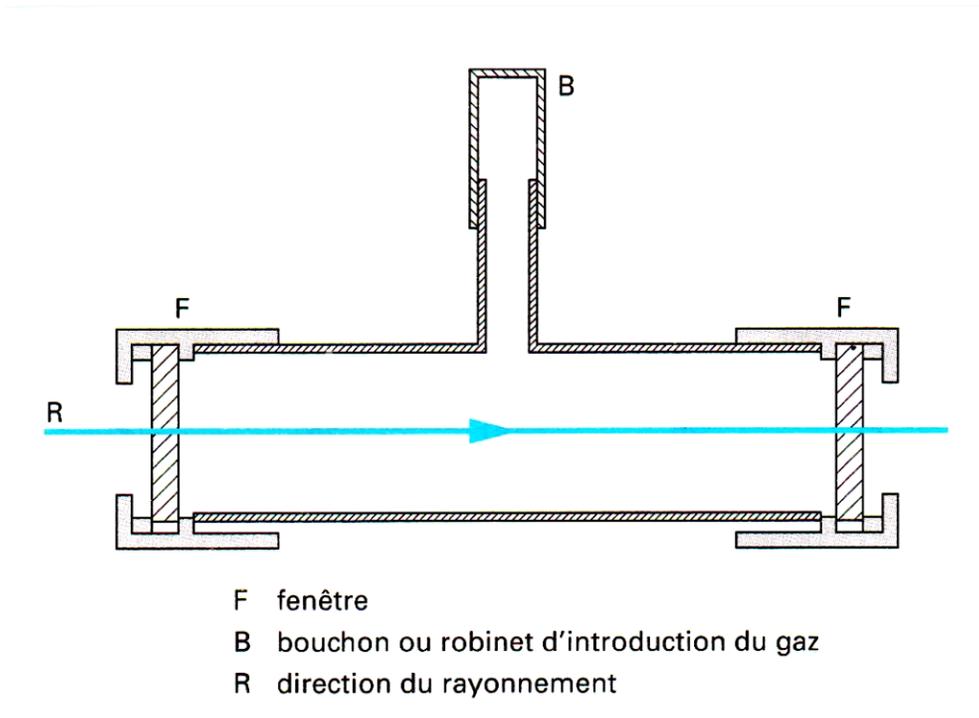


Figure 37 cellule d'échantillonnage de gaz (30)

2. Interprétation d'un spectre infrarouge :

L'identification de composé organique à partir d'un spectre infrarouge consiste d'abord à déterminer la nature des groupements fonctionnels susceptible d'être présents. Pour ce faire, on considère le domaine de nombres d'onde des groupements fonctionnels qui s'étend essentiellement entre 1200 et 3600 cm^{-1} . Il convient ensuite d'examiner le domaine des empreintes digitales compris approximativement entre 600 et 1200 cm^{-1} , un domaine sensible à la structure et à la composition des molécules. L'examen des pics d'absorptions dans cette région fournit des informations précieuses sur la nature du composé étudié.

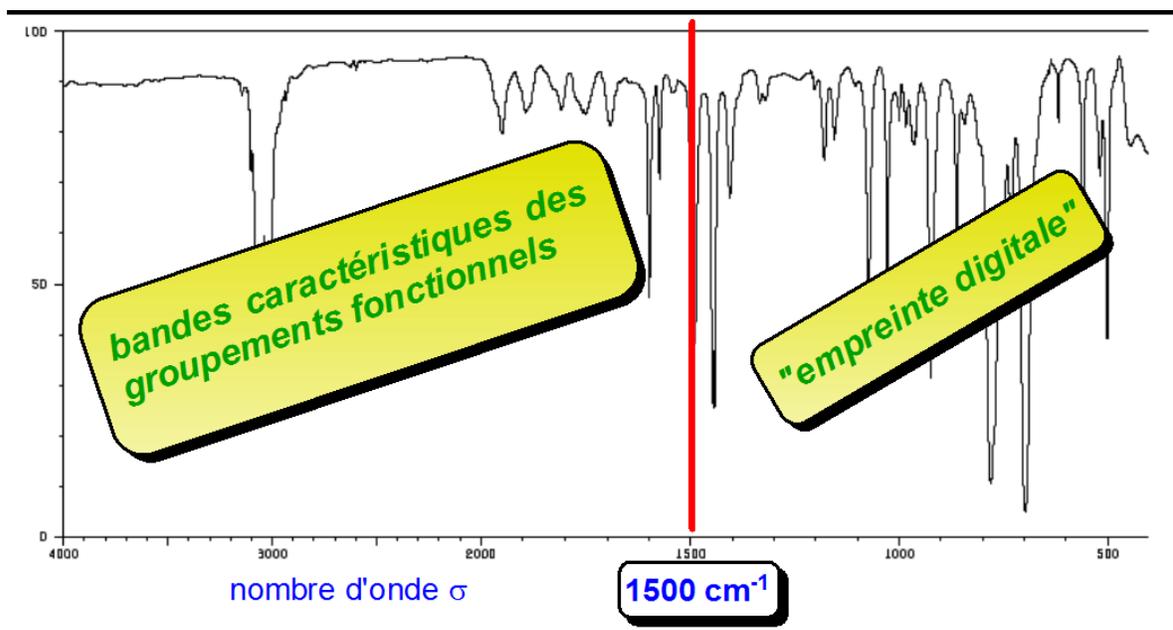


Figure 38 Différentes régions du spectre infrarouge

Les fréquences des groupements fonctionnels dépendent des interactions entre les modes de vibration des atomes dans les molécules pour autant qu'elles soient présentes. On peut attribuer à chaque groupement fonctionnels le domaine de fréquence (ou de nombre d'ondes) dans lequel la probabilité de présence du pic d'absorption est élevée. Quelques exemples de tels nombres d'onde sont regroupés dans ce tableau. A partir de tableaux de ce type, il est possible de se faire une idée sur la nature des groupements fonctionnels probablement présents dans la molécule. (13)

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE

Tableau 9 domaine des nombres d'onde (σ) caractéristiques de quelques groupements organiques (exprimé en cm^{-1}) (13)

Liaison	Composé	Nombre d'onde	Vibration
C-H	Noyaux aromatiques	3010-3100	Elongation
		690-900	Déformation angulaire
O-H	Alcools monomères, phénols.	3590-3650	Elongation
	Alcools à liaison d'H, phénols.	3200-3600	Elongation
	Acides carboxyliques monomères.	3500-3650	Elongation
	Acides carboxyliques à liaisons d'H	2500-2700	Elongation
N-H	Amines, amides	3300-3500	Elongation
C=C	Noyaux aromatiques	1500-1600	Elongation
C-N	Amines, amides	1180-1360	Elongation
C≡N	Nitriles	2210-2280	Elongation
C-O	Alcools, éthers, esters	1050-1300	Elongation
	Acides carboxyliques		
C=O	Aldéhyde, cétone, esters	1690-1760	Elongation
	Acides carboxyliques		

On peut distinguer quatre régions principales de **bandes d'absorption**, surtout dans la Partie droite :

1. Environ **4 000** – environ **2 500** cm^{-1} : régions d'étirement des liaisons C-H, N-H et O-H
2. Environ **2 500** – **2 000** cm^{-1} : régions d'étirement des liaisons triples C≡C ou C≡N
3. Environ **2 000** – **1 500** cm^{-1} : régions d'étirement des liaisons doubles C=C ou C=O
4. En deçà de **1 500** cm^{-1} : régions des liaisons simples C-O, C-F, C-Cl...

- En général, les 3 premières régions servent à détecter la présence de **groupements fonctionnels** présents dans la molécule. (35)
- La Région des empreintes digitales est très sensible aux différences de structure des molécules qui affectent souvent considérablement la distribution des pics d'intensité. (13)

Donc, La Région des empreintes digitales n'est en général pas interprétée en détail : elle est complexe, et elle est caractéristique du composé. (35)

En conséquence, les bandes d'absorption vont dépendre fortement aux interactions entre les liaisons voisines et de la structure globale de la molécule. L'interprétation détaillée de cette région spectrale s'avère donc particulièrement utile pour l'identification des composés moléculaire même si la complexité des spectres ne conduit pas toujours à leur identification avec certitude. Pour l'identification de composés complexes, la spectroscopie infrarouge est d'ailleurs souvent utilisée en parallèle avec d'autres techniques comme la spectrométrie de masse ou la résonance magnétique nucléaire. (13)

Tableau 10 table classée par fonction chimique (35)

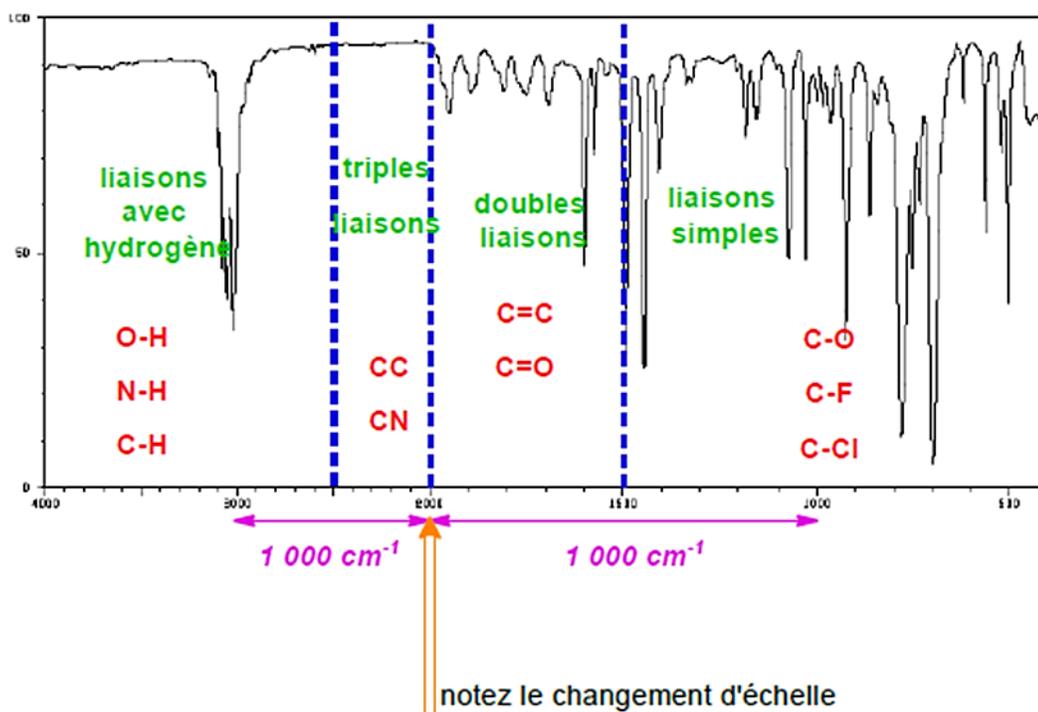


Tableau 11 Fréquences et intensités observées pour divers modes de vibration (36)

Vibrations	Domaine spectral (cm ⁻¹)	Intensité IR observée
ν (O-H)	3650–3000	v
ν (N-H)	3500–3300	m
ν (\equiv C-H)	3300	F
ν (=C-H)	3100–3000	m
ν (-C-H)	3000–2800	F
ν (C \equiv N)	2255–2220	F
ν (C \equiv C)	2250–2100	f
ν (C=O)	1820–1680	TF
ν (C=N)	1680–1610	m
ν (C=C)	1675–1600	m
δ (N-H)	1650–1500	F
ν (C=C) aromatique	1620–1450	v
ν (N=N) azo	1450–1400	f
δ (CH ₂), δ_a (CH ₃)	1480–1400	m
δ_s (CH ₃)	1380	F-m
ν (C-C)	1300–800	m-f
ν (C-Cl)	750–600	F
ν (C-Br)	650–500	F
ν (C-I)	600–450	F

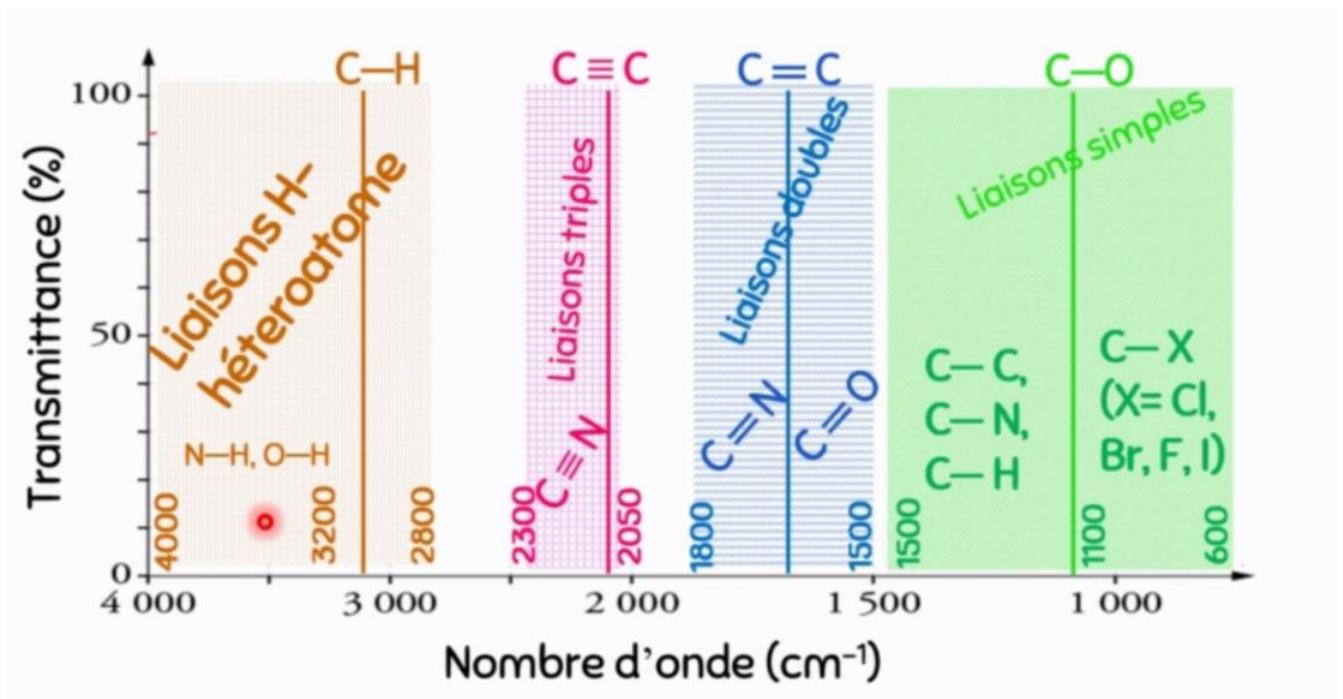
TF : très forte, F : forte, v : variable, m : moyenne, f : faible

3. Application de la spectroscopie l'infrarouge dans Analyse fonctionnelle :

Méthodes d'analyse spectrale : On procède en principe de la manière suivante :

- Examiner le spectre en commence par les plus grands nombres d'onde.
- Identifier les bandes les plus caractéristiques à l'aide des tables.
- Déterminer l'absence de bandes dans les régions caractéristiques.
- Ne pas chercher a élucidé toutes les bandes notamment dans la région de l'empreinte digitale (< 1500 cm⁻¹).

Tableau 12table classée par fonction chimique



4. Identification du principe actif :

La spectrophotométrie IR est généralement considérée comme une méthode autosuffisante pour la vérification de l'identité des substances organiques non ionisées autres que les sels d'acides ou de bases organiques.

Elle nécessite dans tous les cas d'utiliser une substance ou un spectre de référence. L'emploi de substances de référence est aujourd'hui préféré à celui de spectres de référence. Ceux-ci sont utilisés lorsque la fourniture de substances de référence pose des difficultés pratiques.

Les sels organiques de substances organiques, et certains sels inorganiques de substances organiques (phosphates et sulfates par exemple) sont faciles à différencier les uns des autres. Dans le cas des sulfates, toutefois, il est nécessaire d'étendre à 4000-400 cm⁻¹ la gamme habituelle d'enregistrement (4000-600 cm⁻¹). (7)

A) Au moyen d'une substance de référence

Préparer la substance à examiner et la substance de référence selon la même technique, puis enregistrer le spectre de chacune d'elles entre 4000 et 600 cm^{-1} (2.5 à 16.7 μm) environ au moyen d'un spectrophotomètre infrarouge. La concentration de la substance doit être telle que le maximum d'absorption le plus élevé qui lui soit attribuable corresponde à une transmission d'environ 10 %

Si les courbes obtenues par les méthodes 01 cas liquide et méthode d'huile de paraffine en cas solide révèlent que la position et l'intensité relatives des maximums d'absorption du spectre de la substance examinée ne sont pas identiques à celles des maximums de la substance de référence, cela peut être due à des différences de forme cristalline. Pour éviter ce genre de difficulté, utiliser l'une des méthodes suivantes :

- Examiner la substance de référence et l'échantillon en solution à des concentrations semblables.
- Déposer deux à trois gouttes de solution concentrée dans un solvant organique volatil sur un disque d'halogénure de potassium pur et évaporer à sec dans une étuve à 105 °C. Traiter de la même façon la substance de référence et la substance à examiner.
- Recristalliser la substance de référence et la substance à examiner à partir d'un solvant approprié.

Si l'on est gêné dans les régions intéressantes du spectre par l'absorption de l'huile de paraffine utilisée selon la méthode 02 (cas solide), on pourra préparer une autre dispersion de la substance, par exemple dans un hydrocarbure fluoré convenable ou dans l'hexachlorobutadiène et enregistrer le spectre de cette dispersion dans les régions où l'huile de paraffine absorbe fortement. (32)

B) Au moyen d'un spectre de référence :

Préparer la substance à examiner en suivant exactement les indications fournies par la note qui accompagne le spectre international de référence et enregistre le spectre entre 4000 et 600 cm^{-1} environ (2.5-16.7 μm) au moyen d'un appareil soumis à des contrôle fréquents de conformité aux normes établies de fonctionnement. Pour tenir compte d'une éventuelle différence dans l'étalonnage en longueur d'onde entre l'appareil sur lequel le spectre international de référence a été enregistré et celui qui doit être utilisé pour la substance à examiner, comparer le spectre d'un échantillon de polystyrène au spectre international de référence en superposant les maximums d'absorption situés vers 2851 cm^{-1} (3.5 μm), 1601 cm^{-1} (6.25 μm) et 1028 cm^{-1} (9.73 μm), en utilisant de préférence une encre de couleur différente. Superposer de même les maximums de référence sur ceux du spectre de la substance. (32)

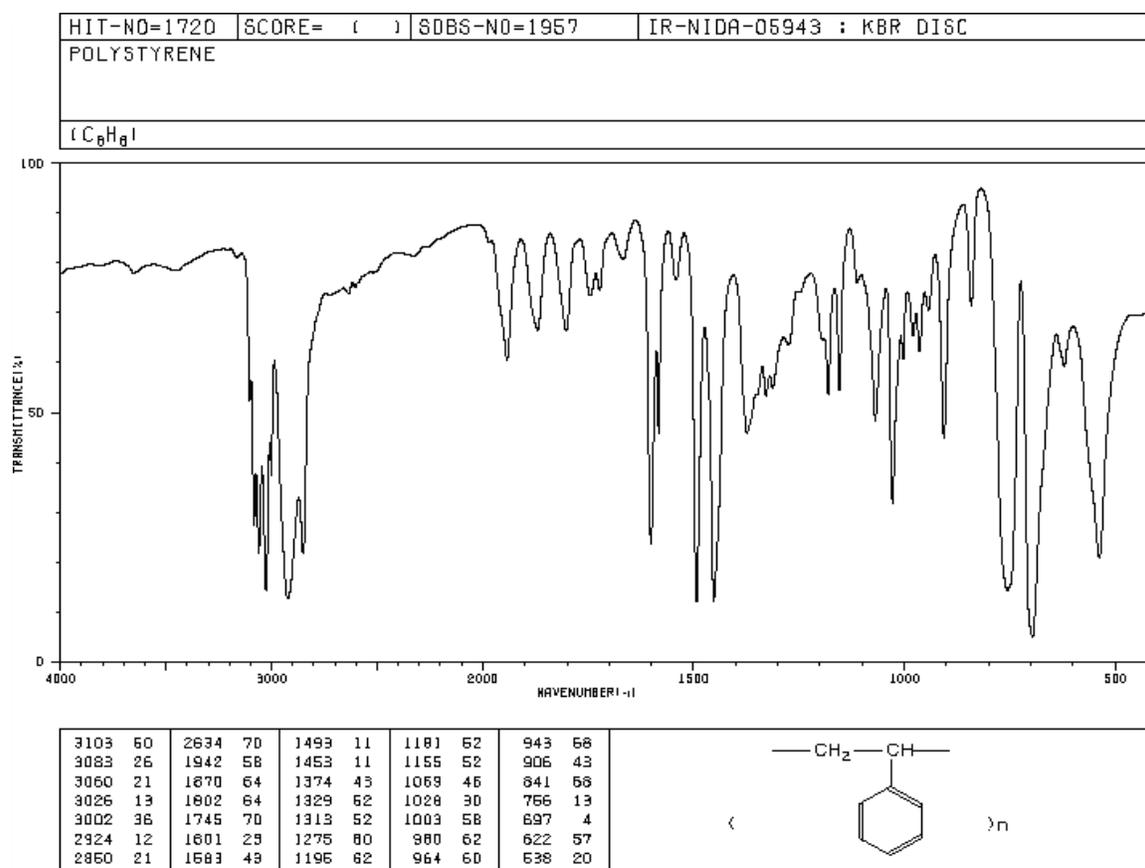


Figure 39 le spectre d'un échantillon de polystyrène (34)

En comparant les deux spectres, on veillera à tenir compte du fait que l'appareil sur lequel a été enregistré le spectre international de référence et celui qui a été utilisé pour la substance à examiner peuvent ne pas avoir le même pouvoir de résolution. Les variations les plus importantes dues à des différences de pouvoir de résolution se produisent en général dans la région située entre 4000 et 2000 cm^{-1} (2.5-5 μm).

Toutefois, Si les courbes obtenues par les méthodes 01 cas liquide et méthode d'huile de paraffine en cas solide révèlent que la position et l'intensité relatives des maximums d'absorption du spectre de la substance examinée ne sont pas identiques à celles des maximums de spectre de référence, cela peut être due à des différences de forme cristalline. (32)

- **COMPARAISONS DE SPECTRES :**

L'identification des composés peut être facilitée à condition de disposer de *spectrothèques* générales ou spécialisées (polymères, solvants, adhésifs, molécules organiques classées par fonctions) que proposent plusieurs sociétés ou éditeurs (Aldrich, Sigma, Sadtler, Hummel...). Pour que les comparaisons soient fiables, les spectres archivés doivent avoir été obtenus à partir de composés dans le même état physique que le composé à identifier (en phase gazeuse par exemple, lorsqu'il s'agit de la méthode CPG/IRTF). Généralement les spectres en bibliothèque sont normalisés en attribuant à la bande la plus intense une absorbance égale à l'unité. Le spectre à comparer est d'abord mis en conformité (absorbance et longueurs d'onde) avec le modèle des spectres en bibliothèque. La recherche consiste en une comparaison mathématique du spectre du composé inconnu avec tous ceux qui forment la spectrothèque considérée, pour établir à l'issue de la session de recherche un classement des spectres les plus voisins assortis d'un indice de fiabilité pour chacun d'eux.

L'algorithme de la différence absolue est le plus simple : pour chacun des j spectres de la spectrothèque, on fait la somme S_j , pour les n points d'abscisses définis, des différences absolues entre l'absorbance de l'inconnu et celle du spectre j de la spectrothèque. On classe ensuite les j sommes S_j par ordre croissant. Le résultat est présenté assorti d'un indice de corrélation.

$$S_j = \sum_{l=1}^n \left| y_l^{\text{réf}(j)} - y_l^{\text{inc.}} \right|$$

On peut choisir d'autres formules : remplacer les différences ci-dessus par leurs carrés ou par les différences de ces carrés ou encore faire la différence sur les incréments entre les deux points consécutifs. Chaque algorithme minimise ou met en valeur certains facteurs (différences d'intensité, bruit de fond, différence de pente...). (14)

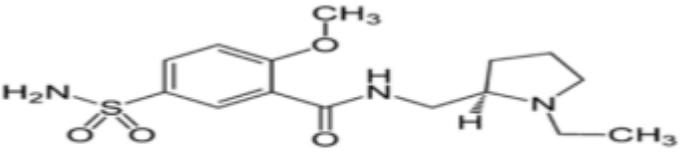
Exemple d'identification au moyen d'un spectre de référence d'après le mémoire de master Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop « SULPUREN® 0,5% » Université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi. Sara LOUAAR, Houda HADJADJ. 2021 :

Fiche technique du produit :

SULPUREN 0,5% est un médicament générique de la liste 1 des classes thérapeutiques des médicaments, il est destiné pour le traitement des psychoses et la dépression, donc c'est un médicament antipsychotique, neuroleptique (antidépresseur). (37)

- Forme pharmaceutique : Solution buvable.
- Aspect : Solution sirupeuse, limpide, d'odeur citronnée.
- Dénomination commune internationale (DCI) : Sulpiride.
- Dose unitaire : 5mg /ml.
- Dosage centésimal : Soluté dosé à 0,5% du principe actif.
- **Le principe actif** : Sulpiride (DCI) 0,5 % (g/100ml). (37)

Tableau 13 Quelques propriétés du principe actif sulpiride (37)

Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Formule chimique	$C_{15}H_{23}N_3O_4S$
Masse moléculaire	341.427 g/mol
Structure chimique	

Matériel et matières utilisé :

- Appareille infra rouge (de type Perkin Elmer)
- Presse à pastille.
- Poudre de bromure de potassium KBr (37)

Mode opératoire :

- Mélanger une quantité du PA (Sulpiride) avec une petite quantité de bromure de potassium dans un mortier spécifique.

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE

- Broyer finement le mélange.
- Placer le mélange dans le dispositif presse à pastille.
- Appliquer une pression à l'aide de presse hydraulique pour former la pastille.
- Nettoyer bien l'appareil IR avec l'acétone pour éviter tout type de contamination.
- Placer la pastille dans le porte échantillon entre la source et le monochromateur.
- Lire par spectrophotomètre d'absorption dans IR le résultat. (37)

L'interprétation des résultats d'identification du PA par spectrophotométrie d'absorption dans IR

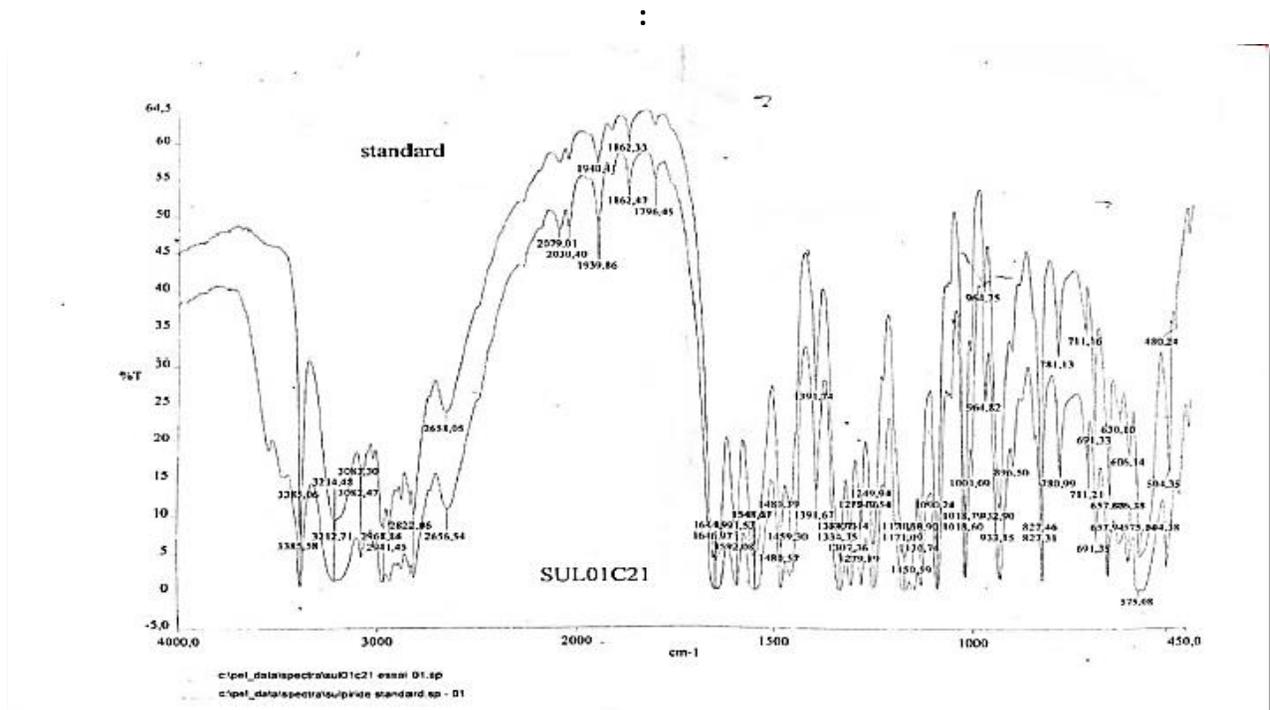


Figure 40 Le spectre de référence (standard SCR) et le spectre du Sulpiride analysé (37)

Le tableau ci-dessous représente quelques valeurs du spectre qui caractérise spécifiquement le sulpiride :

Tableau 14 Les groupement caractéristiques du Sulpiride (37)

Nombre d'onde (cm-1)	Les groupements fonctionnels correspondants
[3212-3385 cm-1]	Amine secondaire (NH ₂)
Près de 1939 cm-1	Groupement (S=O)
1646 cm-1	Cétone (C=O)
[1548-1592 cm-1]	Amine primaire (NH)
[1090- 1171 cm-1]	(C-O)

827 cm ⁻¹	Cycle benzène
----------------------	---------------

Le spectre IR relatif au principe actif Sulpiride, présent des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR),

D'après la **Figure 411**, la bande d'absorption observée à **1646 cm⁻¹**, représente le groupement fonctionnel carbonyle (C=O), les bandes observées dans l'intervalle **[3212-3385 cm⁻¹]**, indiquent la présence du groupement fonctionnel amine primaire (NH₂). La bande près de **1939 cm⁻¹**, correspond à la présence du groupement Sulfamide (S=O), les bandes observées dans l'intervalle **[1548-1592 cm⁻¹]**, représentent le groupement amine secondaire (NH). La bande près de **827 cm⁻¹** indique la présence du cycle benzène, les bandes situées dans l'intervalle **[1090- 1171 cm⁻¹]** indiquent la présence du groupement (C-O). (37)

5. . Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation d'identification de principe actif sur le produit fini d'après mémoire Master en Chimie Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant- TOUNSI Amel, YAKOUBI Lamia Université A. MIRA - Bejaïa - Faculté des Sciences Exactes:

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdiens appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques, plus exactement à la sous-famille des acides aryl-propioniques. C'est un composé simple appelé acide 2-(4-isobutylphenyl) propionique. (38)

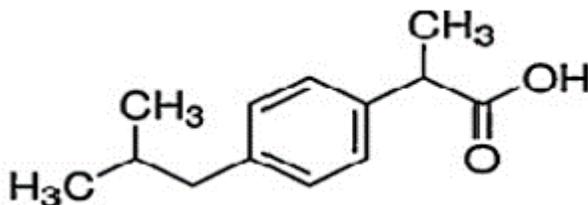


Figure 42 Structure chimique de l'ibuprofène (38)

La libération du principe actif est une étape principale et déterminante pour la biodisponibilité orale du principe actif, spécialement pour ceux de faible solubilité et de haute perméabilité gastro-intestinale. Par l'amélioration du profil de libération de ces principes actifs, il est possible d'augmenter leur biodisponibilité et de réduire les effets secondaires. De nombreuses formulations à base de polymères ont été proposées. Cependant, les formulations préparées par la technique de dispersion solide ont été les plus utilisées. La structure des particules polymères chargées en principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et du caractère lipo- ou hydrosoluble (solubles dans les graisses) du principe actif. Dans notre travail, les formulations ont été préparées à l'aide de mélange par évaporation de solvant. (38)

A) Matériels et réactifs utilisés :

- Poly acide lactique (PLA) d'une masse viscosimétrique de 7300 g/mol synthétisé au niveau de laboratoire des matériaux organiques (LMO) de l'Université de Bejaïa ;
- Ibuprofène offert gracieusement par le groupe SAIDAL que nous remercions ;
- β -Cyclodextrine fournie généreusement par le laboratoire de pharmacie galénique de l'université de Rouen ; (38)

B) Préparation des formulations polymère/principe actif par évaporation de solvant :

Pour toutes les préparations, une quantité de 0.2 g d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec le rapport 75/25 des deux polymères CD/PLA. Le tableau suivant résume le contenu des formulations préparées. (38)

Tableau 15 Composition des formulations préparées (38)

Formulations	F8-1	F4-1	F2-1	F1-1	F1-4
Ibuprofène (g)	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
CD (g)	0,1200	0,600	0,300	0,150	0.0375
PLA (g)	0,400	0,200	0,100	0,050	0,0125

C) Résultats et discussion :

01) Spectre IR-TF du principe actif (Ibuprofène pur) :

La figure montre le spectre Infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF) de l'ibuprofène pur. La comparaison avec les spectres de l'ibuprofène trouvés dans la littérature, nous a permis d'indexer notre spectre. Le tableau suivant résume les pics caractéristiques de l'ibuprofène pur ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes. (38)

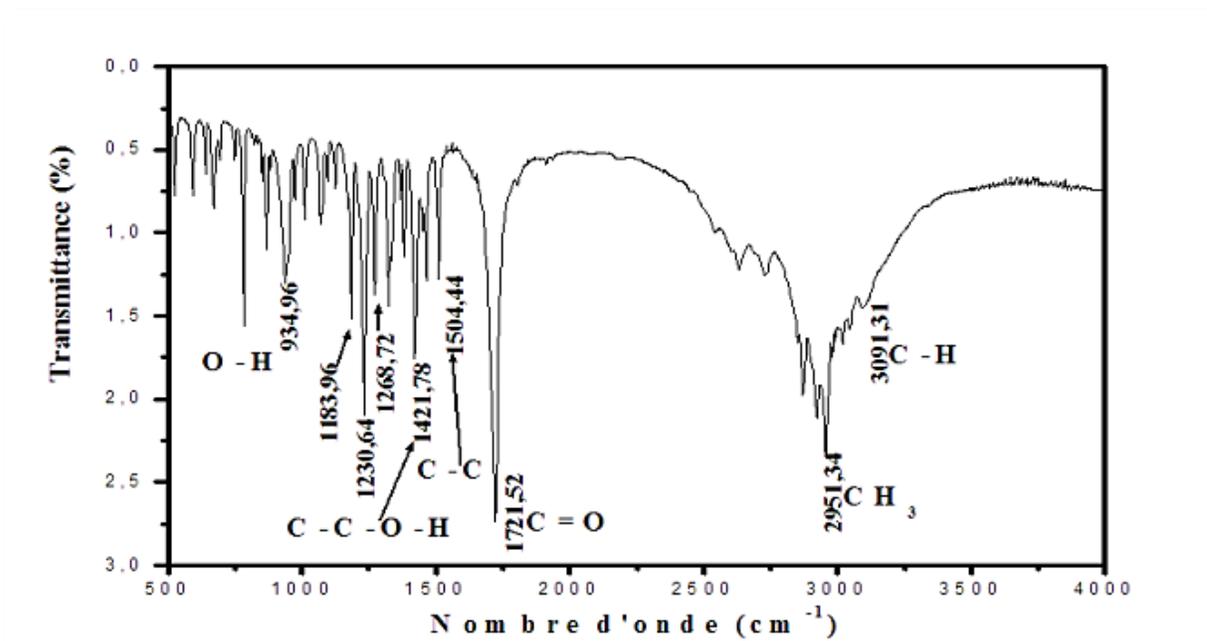


Figure 43 Spectre IRTF de l'ibuprofène pur (38)

Tableau 16 Les bandes d'absorption infrarouge caractéristiques de l'ibuprofène pur (38)

Nombre d'onde ν (cm ⁻¹)	Liaison et type de vibration
3091,99	Vibration d'élongation de C-H aromatique
2951,34	Vibration d'élongation antisymétrique de CH ₃
1721,52	Vibration d'élongation de C=O (COOH)
1504,44	Vibration d'élongation de C-C cyclique
1421,78	Vibration élongation/déformation antisymétrique de C-C-O-H
1268,72 1230,64 1183,63	Vibration d'élongation de C-O (COOH) et vibration de déformation de O-H
934,96	Vibration de déformation hors du plan de O-H (dimère acide)

02) Étude et caractérisation des différents mélanges IB/ (CD/PLA) :

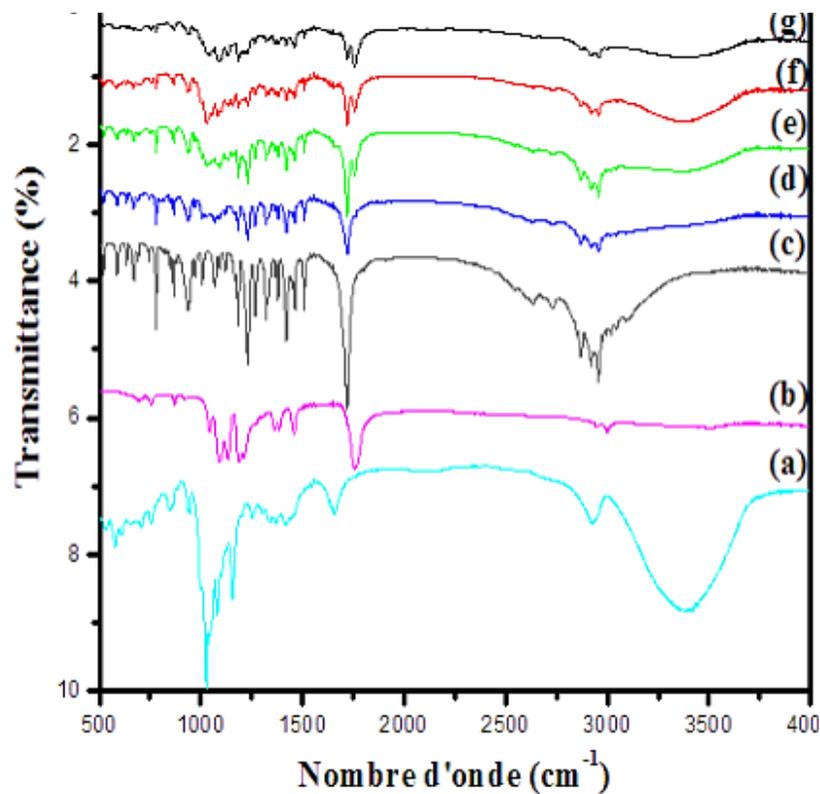


Figure 44 Spectres IRTF des différents échantillons (38)

- (a) β -CD ; (b) PLA ;(c) IB ;(d) F1-4 ;(e) F1-1 ; (f) F2-1, (g) F4-1

D'après Figure 45 qui montre les spectres IRTF des échantillons IB pur, PLA pur, β -CD pure et les différentes formulations, nous avons remarqué que tous les pics caractéristiques de l'ibuprofène sont présents dans tous les spectres des différentes formulations, avec diminution de leurs intensités et leurs largeurs, et cela pour toutes les formulations. (38)

6. Application de la méthode d'analyse FTIR pour l'évaluation des phénomènes d'interaction contenu-contenant d'après mémoire de fin d'étude Contrôle qualité des matériaux à base de PVC entrant dans la fabrication des dispositifs médicaux à l'IMC; Raouti, S. and Yedjer., A. ; Université SAAD DAHLEB, Blida 1, 2017:

La spectrométrie IR reste la meilleure méthode d'identification des matières premières pharmaceutiques et même des articles de conditionnement plastiques, mais sera t'elle aussi performante pour l'évaluation de la stabilité de ces matières plastiques lorsqu'elles sont mises en contact avec le produit pharmaceutique ? (40)

En effet, étudier la stabilité d'un conditionnement plastique impliquerait la vérification de son inertie vis-à-vis de son contenu pour confirmer que les phénomènes d'interaction contenu-contenant sont quasi nuls (40)

L'objectif de cette étude est d'exploiter la spectrométrie FTIR pour vérifier la stabilité :

- Du PVC non plastifié utilisé dans le blister pour le conditionnement d'une forme sèche en l'occurrence des comprimés ; Il s'agit d'un film rigide, transparent de couleur légèrement bleue.
- Du PVC plastifié utilisé dans les poches pour le conditionnement d'une solution de sérum en Na Cl. C'est un film souple, transparent et incolore. (40)

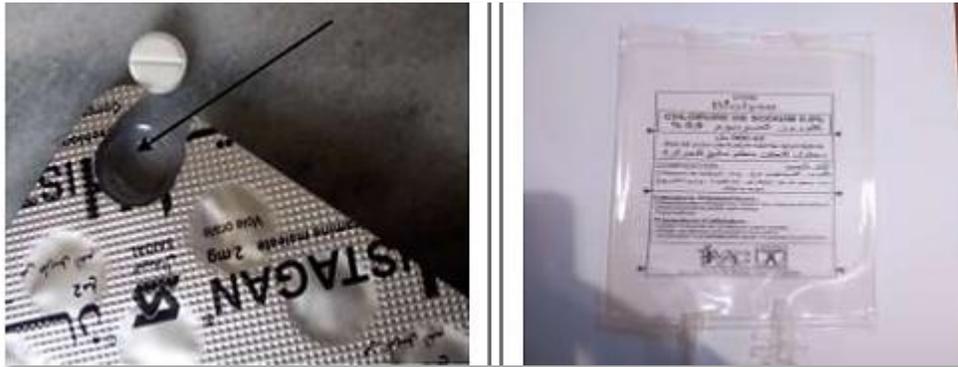


Figure 46 Echantillons utilisés pour l'analyse par FTIR (40)

La méthode FTIR proposée dans cette étude a été appliquée pour l'analyse de films plastiques utilisés dans le conditionnement pharmaceutique, l'objectif étant la caractérisation du matériau et éventuellement le suivi de sa stabilité pendant la période de conservation de la forme pharmaceutique incluant ainsi les phénomènes d'interaction contenu-contenant.

Nous avons sélectionné deux formes pharmaceutiques différentes, une solide et un autre liquide pour mieux apprécier les échanges avec le matériau plastique. (40)

A) Préparation des échantillons pour l'analyse par FTIR :

01) Cas des blisters en PVC rigide :

Après avoir retiré les comprimés du blister, nous l'avons découpé pour récupérer juste les alvéoles (partie qui est en contact direct avec le produit) que nous avons nettoyées avec du papier filtre. Celles-ci ont été placées sur le support de l'appareil FTIR en prenant la précaution de fixer le faisceau bien au centre d'alvéole. (40)

02) Cas des poches pour perfusion en PVC souple :

Les poches ont été vidées de leur contenu puis découpées en petits carrés. Ces derniers ont été lavés à l'eau distillée, séchés avec du papier filtre puis placés sur le support de l'appareil FTIR pour une analyse. (40)

B) Analyse des échantillons des articles de conditionnement utilisés par FTIR :

L'analyse directe des alvéoles découpées des blisters et des films récupérés à partir des poches par FTIR a permis d'avoir les spectres représentés par les figures 48 et 49.

Leur comparaison à un spectre de référence du PVC a permis de retrouver les bandes spécifiques à ce dernier et qui sont résumées (40)

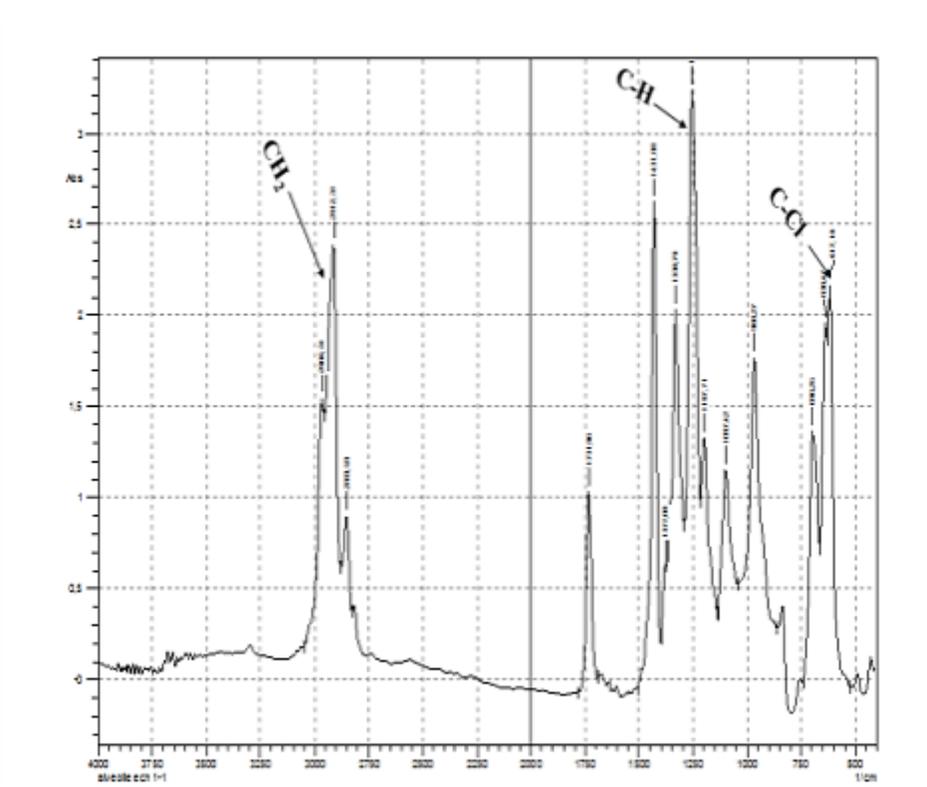


Figure 47 Spectre FTIR de l'alvéole du blister en PVC (40)

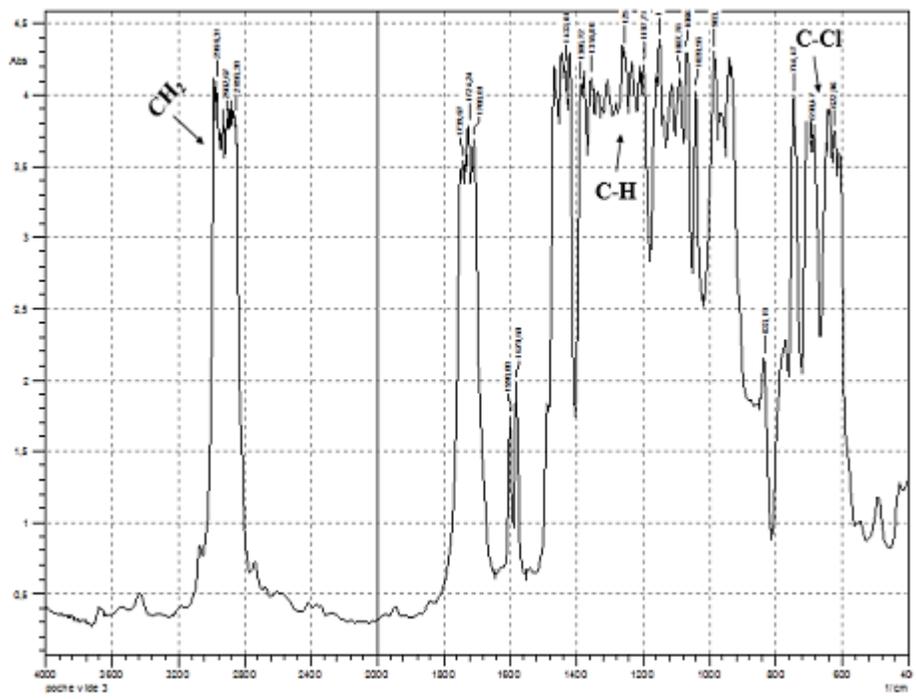


Figure 48 Spectre FTIR du film de la poche en PVC plastifiée (40)

Tableau 17 Bandes de vibration observées dans le cas des alvéoles et des poches (40)

Nombre d'onde (selon Ph. Eur) (cm ⁻¹)	Nombre d'onde observées dans les échantillons (cm ⁻¹)		Groupement fonctionnel correspondant
	Alvéole	Poches	
2975	2966.31	2966.31	C-H
2910, 2865, 1430, 13330	2912.31, 2850.59, 1431.08, 1330.79	2902.61, 2856.38, 1433.01, 1350.56	CH ₂
1255	1255.57	1255.57	CH
690, 615	617.18, 696.25	622.96, 690.47	C-Cl

A partir des résultats obtenus, nous remarquons que :

- Les bandes spécifiques au PVC sont bien présentes dans les deux matériaux confirmant ainsi leur identité ;
- En plus des bandes spécifiques au PVC, les spectres ont présenté d'autres bandes de vibration ce qui confirme que les matériaux ne sont pas purs et contiennent des additifs ; (40)

C) Suivi des phénomènes d'interaction contenu-contenant par FTIR :

Après identification des matériaux de conditionnement par FTIR, nous avons utilisé cette technique pour le suivi de la stabilité de ces derniers quand ils sont mis en contact avec la forme pharmaceutique pendant la durée de conservation. (40)

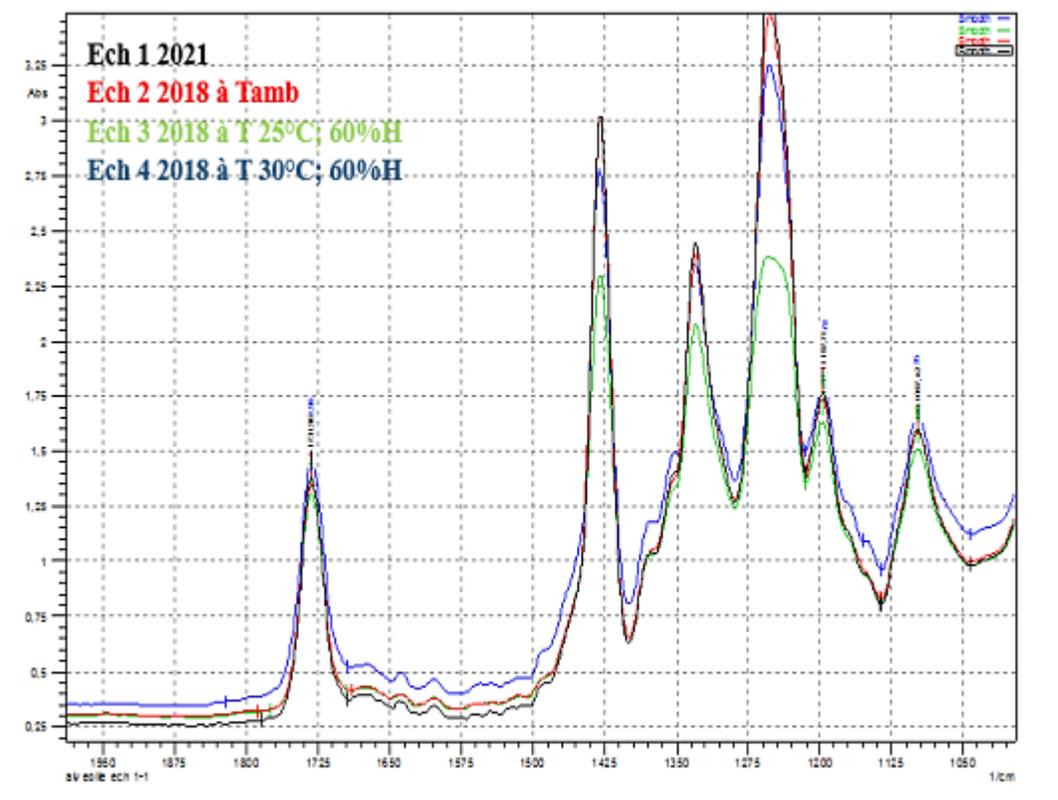


Figure 49 Spectres FTIR des alvéoles sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs)
(40)

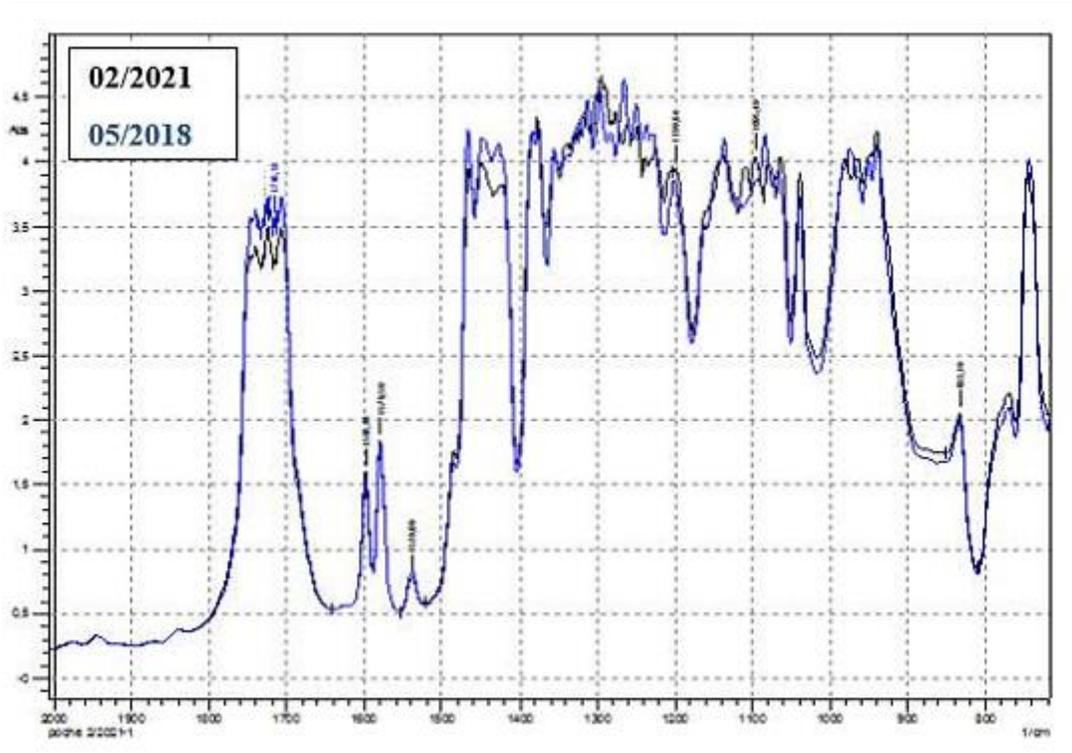


Figure 50 Spectres FTIR des films de poche sous différentes conditions de conservation (zoom sur les bandes des additifs) (40)

Nous avons fait une représentation graphique avec des histogrammes pour mettre en évidence les évolutions des surfaces des bandes des additifs en fonction des conditions de conservation pour chaque matériau. (40)

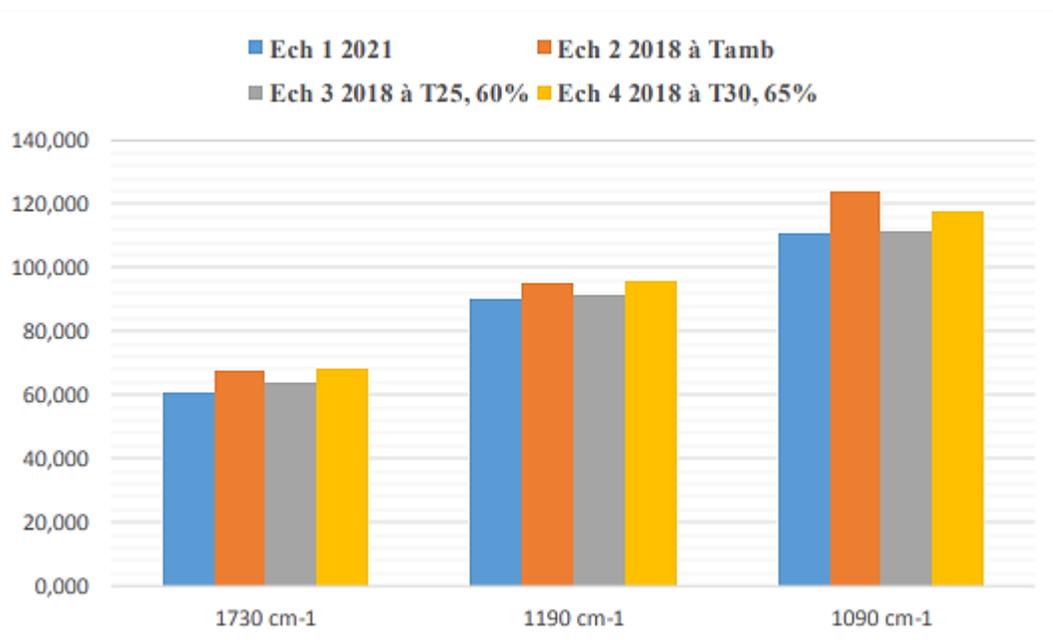


Figure 51 : Evolution des surfaces des bandes des additifs dans le cas de la forme sèche (alvéole) (40)

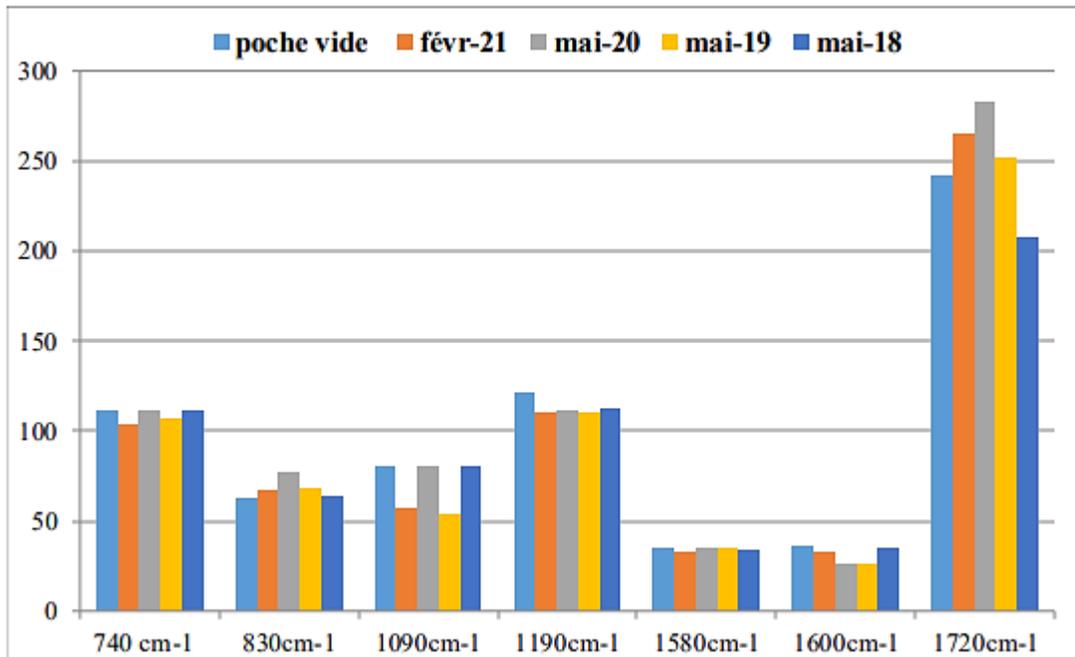


Figure 52 Evolution des bandes des additifs dans le cas de solution pour perfusion (poche). (40)

Les interprétations qui ressortent des différents résultats obtenus peuvent être présentées comme suit :

- La superposition des spectres obtenus aux différentes conditions de conservation dans les cas des blisters et des poches ne montrent pas une grande variation dans l'intensité des bandes attribuées aux additifs respectifs à chaque matériau ;
- Cette variation insignifiante renseigne sur la stabilité des matériaux en PVC pour un usage comme blister pour le conditionnement d'une forme sèche (comprimé) ou comme poche pour le conditionnement d'une forme liquide (solution pour perfusion)
- Cette stabilité reflète des phénomènes d'interaction contenu-contenant avec les formes médicamenteuses négligeables voir nuls. (40)

7. La SPIR dans l'industrie pharmaceutique :

La spectroscopie proche infrarouge ne s'appréhendé pas comme son homologue dans l'infrarouge moyen. Ainsi lors de l'identification de matière première, il n'est plus question d'une observation visuelle d'un spectre. La spectroscopie dans le proche infrarouge fait appel à un traitement informatique des données et à une interprétation logicielle des spectres. De même, l'identification d'une matière ne se fait plus par comparaison du spectre à analyser par rapport à un spectre de référence, mais par rapport à un panel de spectres représentatifs des variabilités de la matière et préalablement enregistrés dans l'appareil. (41)

A) Généralité sur La chimiométrie :

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) associée à la chimiométrie permet l'identification de produits et la quantification de certains de leurs paramètres de manière rapide et non destructive. C'est pourquoi cette association est depuis pratiquement deux décennies largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique.

L'application de la SPIR en routine est limitée dans la plupart cas à des analyses qualitatives, comme de l'identification de matières première, ou de produits finis. (42) (43) (44)

La chimiométrie est la méthode d'extraction de l'information pour l'interprétation des données spectrales. (45)

Lors du développement d'une méthode par SPIR, des bibliothèques spectrales de produits vont être créés pour cela, il est nécessaire de se procurer un grand nombre de lots d'une matière première afin d'avoir une représentation la plus fidèle possible des variations que l'on peut rencontrer dans sa fabrication. Les différents spectres qui seront ainsi obtenus vont servir à la constitution d'un spectre moyen qui intègrera toutes ces variables et, lors l'identification, le spectre de la matière à analyser va être comparer à ce spectre moyen. La comparaison est réalisée par le logiciel dédié selon la méthode chimiométrique développé pour la bibliothèque. (41)

La chimiométrie est une discipline mathématique. Elle peut être définie comme l'ensemble des méthodes statistiques, graphiques ou symboliques permettant d'améliorer la compréhension d'informations obtenues dans le domaine de la chimie. Elle inclut le traitement du signal et les méthodes statistiques adaptées aux données spectrales. Le développement des méthodes analytiques, notamment celles basées sur la spectroscopie proche infrarouge, est étroitement lié aux progrès chimiométriques. Les spectres en proche infrarouge de substrats naturels ou de matières premières sont riches en informations intéressantes d'un point de vue analytique. Cependant, l'extraction de ces informations n'est pas immédiate et demande un traitement mathématique assez complexe. En effet, les spectres sont les résultats d'une interaction de la lumière avec la matière non complètement décrite sur le plan théorique. Afin de tenir compte des lacunes théoriques et des variations non contrôlées, il est nécessaire d'accumuler des spectres de nombreux échantillons et de traiter la collection spectrale ainsi obtenue par des méthodes chimiométriques.

Des méthodes prédictives globales incluant l'ensemble des variables disponibles dans le modèle prédictif peuvent être développées. Les deux principales sont la Régression en Composantes Principales (RCP) et la méthode des « Partial Least Squares » (PLS ou moindres carrés partiels). Cette dernière est actuellement la méthode la plus couramment mise en œuvre dans les applications analytiques.

Les méthodes chimiométriques peuvent avoir trois objectifs principaux :

- La description des données.
- La prédiction expérimentale.
- La planification expérimentale. (46)

B) Les méthodes prédictives:

L'objectif principal d'une méthode prédictive est d'estimer au mieux à partir de données, les valeurs d'une ou plusieurs variables pour de nouveaux échantillons. Dans les applications analytiques le cas le plus fréquemment rencontré correspond à la prédiction d'une variable quantitative, comme la concentration d'un composant présent dans le produit étudié. Avant d'appliquer une méthode chimiométrique, il est nécessaire de créer une collection homogène de spectres. Il est important de numériser les spectres afin de changer un signal continu en une suite de nombres (valeur de la mesure spectrale à une longueur d'onde donnée par exemple).

L'acquisition de plusieurs dizaines de spectres est nécessaire à l'établissement d'un modèle. Ils sont regroupés dans un tableau et traités par la méthode chimiométrique la plus adaptée.

01) La régression linéaire:

L'analyse par spectroscopie nécessite un étalonnage permettant d'établir la liaison entre une variable à prédire Y et les spectres des individus considérés, représentés par les mesures spectrales aux différentes longueurs d'onde. La régression linéaire est une technique qui permet d'établir des équations de prédiction (ou modèles) permettant de relier la variable Y (teneur en Principe Actif (PA) par exemple) et des variables x_1, x_2, \dots, x_p (absorbance à une longueur d'onde donnée). Les méthodes de régression sont basées sur le principe des moindres carrés et s'appuient sur les statistiques.

- **La régression linéaire simple** : Pour le modèle par régression linéaire simple, l'ensemble des variables indépendantes est réduit à une seule variable. L'absorbance à une seule longueur d'onde est retenue comme variable X. Une représentation graphique de Y en fonction de X est réalisée. Si les points apparaissent alignés, la régression linéaire par la méthode des moindres carrés permet de rechercher la fonction affine qui passe au plus près des points. L'objectif est de définir la relation affine suivante : $y = a x_i + b$. Pour cela on doit estimer les valeurs de a et b et évaluer la validité de cette relation. Ensuite, le coefficient de corrélation r permet d'évaluer la force de la linéarité entre X et « y », et par conséquent, la validité du modèle. La validité du modèle peut aussi être évaluée à l'aide du coefficient de détermination R^2

- **La régression linéaire multiple** : En pratique l'utilisateur dispose des valeurs spectrales pour différentes longueurs d'ondes et souhaite prédire une variable Y en tenant compte de toute l'information disponible. L'objectif est de prédire une variable Y à partir des variables x_1, x_2, \dots, x_p qui sont des variables spectrales prises à différentes longueurs d'ondes. Le modèle est donné par l'équation :

$$y_i = a_0 + a_1x_{i1} + a_2x_{i2} + \dots + a_px_{ip} + e_i$$

La généralisation de la régression linéaire simple pour p variables explicatives. e_i correspondant à l'erreur du modèle exprime ou résume l'information manquante dans l'explication linéaire des valeurs de y_i à partir des x_{i1}, \dots, x_{ip} . La qualité d'ajustement au modèle de la régression linéaire multiple peut être mesurée à l'aide du coefficient de détermination R^2 (46)

02) La régression PLS:

En alternative à la méthode de régression linéaire multiple, la méthode de régression PLS est la méthode la plus connue et la plus utilisée dans le domaine de la spectroscopie infrarouge. Cette méthode est basée sur la répétition de trois étapes :

- La première étape correspond à l'analyse des facteurs. L'algorithme PLS génère un jeu de composantes principales ou facteurs, basé sur les données spectrales. Une combinaison linéaire de ces facteurs est utilisée pour reconstruire les spectres d'étalonnage. La quantité de chaque facteur nécessaire est appelé score. Après reconstruction, la comparaison entre le spectre reconstruit et le spectre réel n'est jamais parfaite. Il subsiste donc un spectre résiduel.
- La seconde étape est l'analyse des moindres carrés. Les valeurs des scores sont mises en rapport avec les valeurs des références conduisant par régression au vecteur de régression :
Référence A = 100% = (2 x facteur 1) + (3 x facteur 2) + résiduel
Référence B = 50% = (1 x facteur 1) + (2 x facteur 2) + résiduel
- La troisième étape correspond à la prédiction de l'échantillon. La quantification de la propriété est obtenue par multiplication du spectre observé par le vecteur de régression.

Dans l'algorithme PLS les trois étapes sont réalisées un très grand nombre de fois. Pour chaque niveau de facteur un échantillon du jeu d'étalonnage est mis de côté et les étapes 1 et 2 sont réalisées. L'échantillon mis de côté est alors quantifié selon le modèle calculé avec les autres échantillons. Cela est répété pour chaque échantillon d'étalonnage. (46) (20)

C) La SPIR comme un outil PAT pour l'industrie pharmaceutique :

Le « *Process Analytical Technology* » ou PAT est un ensemble de recommandations de l'agence américaine pour l'alimentation et les médicaments.

La mise en place de ce concept a pour objectif de faciliter la compréhension et la meilleure maîtrise des formulations et/ou des procédés de fabrication afin d'assurer la qualité finale du produit. (45)

Le contrôle qualité des produits pharmaceutiques intermédiaires ou finis est basé essentiellement sur des tests réalisés en laboratoire de contrôle, à partir d'échantillons prélevés au cours de la production. Cette approche du contrôle est consommatrice de temps, de réactifs et de moyens humains. De plus, elle ne permet pas de suivre en continu les paramètres critiques du procédé de fabrication. (47)

Développement de l'approche PAT au sein de l'industrie pharmaceutique présente un réel intérêt en permettant trois types de mesures :

- **At-line** : tests réalisés à proximité du procédé de fabrication.
- **On-line** : mesures réalisées au niveau d'une boucle d'échantillonnage.
- **In-line** : mesures réalisées directement au cœur du procédé pouvant ou non être intrusives par rapport au procédé.

L'échantillonnage et les analyses en laboratoires sont ainsi réduits. (48)



L'intégration des PAT au sein de l'industrie pharmaceutique visent à :

- Réduire les cycles de production grâce aux contrôles on-line, in-line ou at-line.
- Améliorer l'efficacité des procédés.
- Prendre des actions correctives en temps réel, pour limiter au maximum la production de lots défectueux ou hors spécifications.
- Libérer les lots de façon paramétrique. La libération est réalisée en temps réel immédiatement à la fin du processus de fabrication.
- Conduire des investigations en cas de non-conformité.

La méthodologie PAT n'a pour l'instant aucun caractère obligatoire mais pourrait constituer la référence réglementaire en termes de normalisation de l'industrie pharmaceutique dans les années à venir. (46)

La spectroscopie proche infrarouge est une technique qui s'est révélée particulièrement adaptée pour la mise en place du PAT dans l'industrie pharmaceutique. La SPIR permet de réaliser des analyses qualitatives et quantitatives sur les produits pharmaceutiques afin de garantir la qualité tout au long de la fabrication des médicaments. (49)

01) Les analyses qualitatives:

L'analyse qualitative par la SPIR peut se décliner selon deux axes principaux :

L'identification et la qualification de matière première et l'analyse du polymorphisme. C'est un outil intéressant pour lutter contre la contrefaçon.

(a) Identification de matières premières:

La spectroscopie infrarouge est une méthode particulièrement adaptée pour identifier rapidement les matières premières. En effet, à l'arrivée de la matière première il suffit de réaliser le spectre infrarouge de la matière et de le comparer au spectre de la substance de référence. (50)

Cette acquisition de spectre peut même se faire directement à travers le contenant (sachet plastique, flacons, ...). La SPIR permet donc un gain de temps comparativement aux techniques classiques de contrôle comme la CLHP. Elle limite aussi les problèmes d'inter-contamination et les longues procédures de nettoyage. (45) (51)

(b) Le polymorphisme:

Le polymorphisme est un paramètre important à évaluer au cours du développement d'un produit. La SPIR permet de caractériser les formes polymorphes d'une substance de manière simple et rapide en comparaison avec les méthodes plus classiques telles que la diffraction aux rayons X ou la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). (52)

(c) Détection des contrefaçons :

La SPIR peut aider de façon intéressante à lutter contre la contrefaçon des médicaments. La contrefaçon engendre une réelle perte financière aux industries pharmaceutiques mais elle pose surtout un véritable problème de sécurité sanitaire pour les patients. Le spectre proche infrarouge d'un produit est le reflet de ses propriétés physiques et chimiques qui découlent de l'ensemble du procédé de fabrication et qui lui sont spécifiques. Le spectre est donc la signature d'une chaîne de production donnée. L'analyse de celui-ci permet de confirmer l'utilisation des bonnes matières premières et de la fabrication du produit dans une des usines du groupe pharmaceutique. Un médicament contrefait peut donc être repéré simplement par cette technique. (45)

02) Les analyses quantitatives:

Les applications quantitatives de la SPIR dans l'industrie pharmaceutique sont de plus en plus nombreuses et variées.

(a) Etudes des paramètres physiques:

La SPIR est utilisée dans le milieu de l'industrie pharmaceutique pour obtenir un très grand nombre de caractéristiques physiques sur les poudres ou les comprimés. De nombreux paramètres pharmaceutiques peuvent donc être analysés quantitativement par spectroscopie proche infrarouge. Cela permet le plus souvent d'évaluer les propriétés physiques des comprimés en mesurant leur dureté et leur porosité, deux paramètres clés pour maîtriser la cinétique de dissolution du comprimé. (45)

(b) Détermination de l'uniformité de teneur :

La SPIR permet également la quantification des principes actifs et des excipients présents dans différentes formes pharmaceutiques : poudres, granulés, comprimés, liquides, gels et flacons lyophilisés. (52)

03) Le contrôle en ligne par la SPIR :

La spectroscopie en proche infrarouge est de plus en plus utilisée sur les lignes de production des formes sèches pour contrôler toutes les étapes du procédé de fabrication.

(a) Le mélange:

L'étape de mélange des principes actifs avec les excipients est une étape critique dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides unitaires. En général un ou plusieurs prélèvements en fin de mélange sont analysés pour vérifier l'homogénéité du mélange. L'analyse donne une teneur qui peut être affectée d'une incertitude liée à l'échantillonnage (localisation, méthode, ...). La SPIR est un outil indiqué pour le contrôle en ligne en temps réel de cette étape critique. La stabilisation du spectre mesuré indique que le mélange est homogène et signe la fin du mélange. (53)

La SPIR permet de s'affranchir des problèmes liés à l'échantillonnage et détermine le moment idéal pour arrêter le procédé. Le suivi en temps réel des différents paramètres chimiques et physiques permet de détecter les problèmes de démixage ou d'hétérogénéité des produits. (45)

(b) Le séchage:

La SPIR permet de suivre l'évolution de l'humidité relative au cours du séchage pour arrêter le séchage au bon moment réduisant ainsi fortement les risques de sur-séchage ou de sous-séchage. (54)

04) Exemple de lutte contre la contrefaçon des médicaments :

L'utilisation de la spectroscopie proche infrarouge dans la détection de médicaments contrefaits sera illustrée au travers de l'analyse d'une formulation pharmaceutique (sirop faiblement dosé) contenant du paracétamol.

Chaque spectre était la moyenne de 32 scans avec une résolution spectrale de 8 cm^{-1} sur une gamme allant de 12500 à 4000 cm^{-1} . (55)

1. Echantillons

La formulation pharmaceutique analysée était un sirop constitué principalement de paracétamol (substance active) à une concentration de 2% (m/v), de glycérol, d'eau, d'éthanol, de sirop simple et d'agents conservateurs.

Des échantillons sous-dosés (80% de la teneur nominale en paracétamol), sur-dosés (120% de la teneur nominale en paracétamol), placebos et dans lesquels le glycérol a été remplacé par du diéthylèneglycol ont été également produits afin de tester la méthode d'identification développée. (55)

2. Analyse des données spectrales :

L'analyse des données spectrales a été réalisée à l'aide de la PLS Toolbox 7.0.3.

Les spectres ont été analysés par analyse en composantes principales (ACP). Cette méthode exploratoire ne nécessite pas de connaissance à priori et permet de réduire le nombre de variables (nombres d'onde) en créant des combinaisons linéaires de celles-ci. Ces combinaisons, appelées « composantes principales » (CP), sont définies de sorte à représenter le maximum de variabilité des données originales et d'être orthogonales entre-elles. (55)

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE

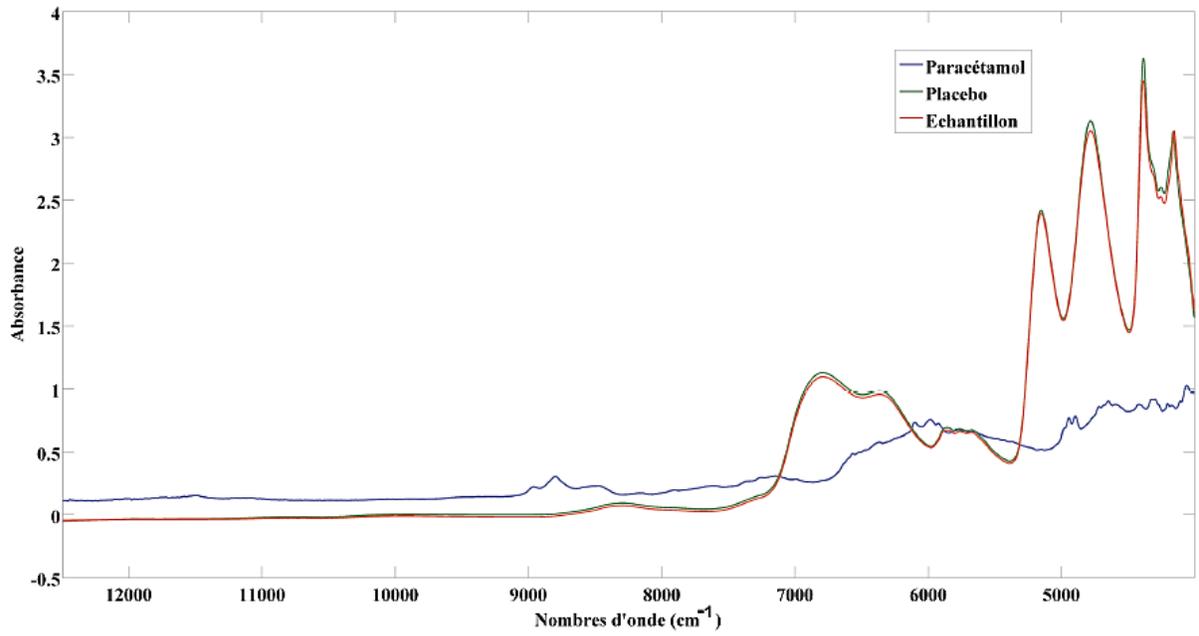


Figure 53 Spectres en proche infrarouge du paracétamol (bleu), d'un placebo (vert) et d'un échantillon de référence de sirop de paracétamol (rouge).(55)

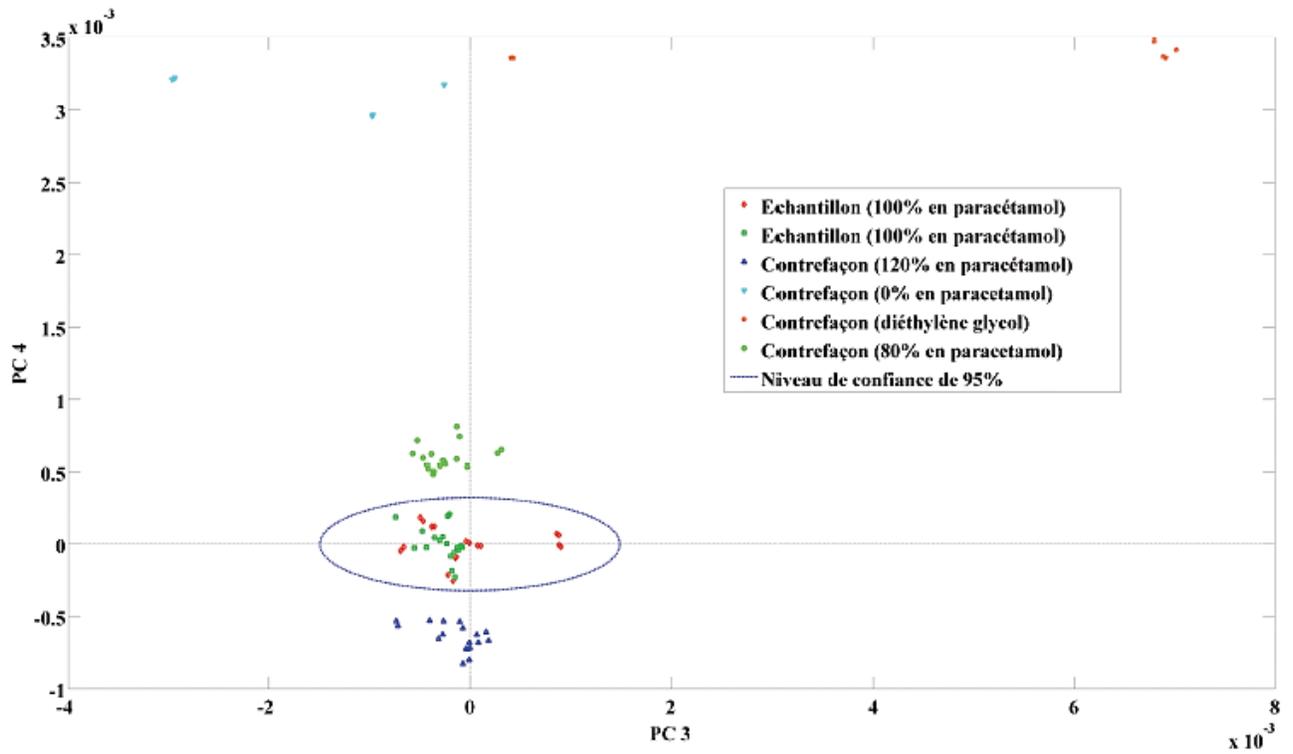


Figure 54 Graphique des scores ACP de l'analyse des spectres en proche infrarouge d'échantillons originaux et contrefaits(55)

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES PRINCIPES ACTIFS PAR INFRAROUGE

Les losanges rouges représentent les échantillons de référence utilisés pour construire le modèle. Les carrés verts représentent les échantillons de référence indépendants utilisés pour tester le modèle. Les triangles bleus représentent les échantillons sous-dosés (80% de la teneur nominale en paracétamol). Les ronds verts représentent les échantillons sur-dosés (120% de la teneur nominale en paracétamol). Les triangles inversés cyan représentent les échantillons ne contenant pas de paracétamol. Les étoiles orange représentent les échantillons renfermant 100% de la teneur nominale en principe actif mais dans lesquels le glycérol a été remplacé par du diéthylène glycol.

La construction du modèle ACP a été réalisée à partir d'une collection d'échantillons de référence provenant de lots différents afin de prendre en compte la variabilité liée aux matières premières (lot, fournisseur) et au procédé de fabrication. La dispersion de ces échantillons permet de définir une ellipse, représentant la valeur T2 de Hotelling pour un niveau de confiance donné, en dehors de laquelle tout échantillon est considéré comme atypique.

Afin de tester le modèle ACP et de démontrer son pouvoir discriminant, plusieurs cas de figure ont été investigués : (i) échantillons de référence indépendants, (ii) des échantillons avec une concentration inadéquate en principe actif (80 ou 120% de la teneur nominale en paracétamol), (iii) des échantillons sans principe actif et (iiii) des échantillons dans lesquels le glycérol (excipient) a été remplacé par du diéthylène glycol qui est toxique.

Les échantillons de référence indépendants se situent bien à l'intérieure de l'ellipse pour un niveau de confiance fixé à 95% tandis que tous les autres échantillons contrefaits tombent en dehors de cette zone même si une faible différence au niveau de la teneur nominale en principe actif existe.

(55)

05) Exemple de détermination de l'uniformité de teneur de comprimé par SPIR :

- **Produit A** : Le premier produit a pour principe actif une benzodiazépine (A). Le comprimé est constitué de sept composants différents (**Tableau**). Ils sont dans les proportions suivantes pour la préparation de comprimés destinés à être mis sur le marché :

Tableau 18 Composition du produit A

	Principe actif	Excipient		Colorants		Phase externe	
Produit A	Benzodiazépine	Cellulose microcristalline	Lactose cristallin monohydrate	Indigo Carmin Alu Lake	Oxyde de Fer jaune	Stéarate de magnésium	Talc
	3%	50%	45,43%	0,10%	0,18%	0,40%	0,90%

L'élaboration des modèles pour la détermination de teneur en principe actif dans les comprimés par spectroscopie proche infrarouge nécessite la préparation d'une gamme étalon de comprimés comprise, selon les normes des pharmacopées, au minimum entre 70 et 120 % de la teneur nominale en PA. Idéalement cette gamme doit compter au moins cinq niveaux de concentration différents. (57)

Première gamme du produit A a été fabriquée, constituée d'échantillons de concentration 0, 20, 40, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 et 130 % de teneur en PA par rapport à la valeur nominale. Pour la préparation de cette gamme les quantités d'excipients ont été ajustées de manière à conserver des proportions similaires et des masses de comprimés identiques. Une seconde gamme de comprimés avec de plus fortes teneurs a également été produite. Les teneurs en principe actif s'établissent dans cette gamme en pourcentage de masse totale du produit entre 0 et 11 %, par pas de 1 %. Cette nouvelle gamme se justifie par le fait que le principe actif de cette formulation n'est pas stable aux UV. Avec le temps sur la durée de ces travaux, il a été observé par imagerie PIR que les comprimés de la gamme initiale ne comportaient plus de principe actif à leur surface. Il a alors été décidé de produire une nouvelle gamme de comprimés. Les conditions matérielles disponibles alors ont imposé que cette gamme soit différente de la précédente, elle est par conséquent plus large et atteint des teneurs plus élevées que la première. (57)

- **Produit B :**

Le second produit étudié a également pour principe actif une benzodiazépine (B) et est constitué de cinq composants différents

Tableau 19 Composition du produit B(57)

	Principe actif	Excipient			Phase externe
Produit B	Benzodiazépine	Cellulose microcristalline	Lactose Déshydraté	Amidon Sta-RX 1500	Stéarate de magnésium
	0.59%	14,8%	72,15%	11,88%	0,89%

Pour ce produit une gamme unique d'échantillons a été préparée. Les teneurs s'étendent de 70 % à 130 % de la teneur nominale des comprimés, par pas de 10 %. Les masses d'excipients entrant dans la préparation du granulat ont été ajustées de manière à conserver leurs proportions et la masse finale des comprimés.

Les deux produits nommés A et B et présentés auparavant sont utilisés.

- *Le produit A* contient pour excipient majoritaire la cellulose microcristalline et le lactose, qui forment un total de 95,4 % en masse des comprimés. D'autres excipients représentent environ 1,5 % en masse et le principe actif compte pour environ 3 %, soit une masse nominale de 6 mg par comprimé ou 30 mg.g⁻¹. Des échantillons artificiels ont été produits pour les teneurs de 20, 40, 60, 70, 80, 90, 110, 120 et 130 % de la teneur nominale. 15 comprimés de chacune de ces concentrations ont été utilisés lors de l'étude, ils ont été produits selon les critères et le procédé validé pour la production régulière.
- *Le produit B* contient du principe actif à hauteur de 2 mg par comprimé soit une teneur nominale en masse de 1,18 %. 20 échantillons de teneurs 70, 80, 90, 110, 120 et 130 % de la teneur nominale ont été utilisés pour les développements de l'application. (57)

Les principales bandes d'absorbance des deux principes actifs sont connues grâce à l'acquisition des spectres PIR des actifs purs. La Figure 56 présente le spectre PIR du composé pur étudié dans le produit A. On observe ainsi un massif centré à 1 650 nm et une bande plus fine centrée à 2 140 nm. Le principe actif du produit B présente un unique massif intéressant centré à 1 670 nm (Figure 57)

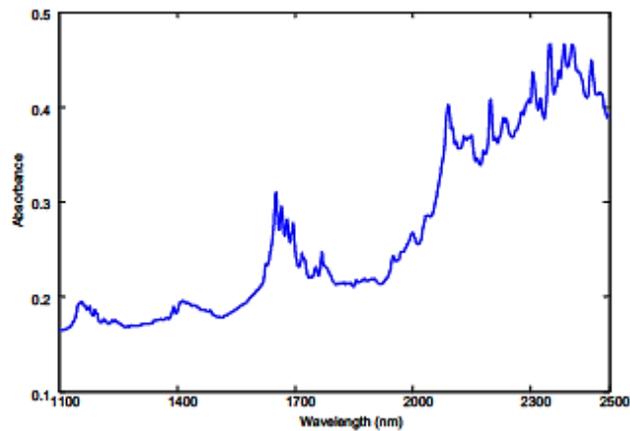


Figure 55 Spectre PIR en réflexion du principe actif du produit A(57)

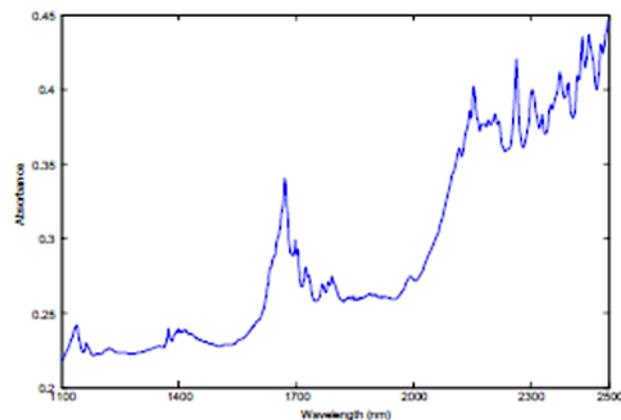


Figure 56 Spectre PIR en réflexion du principe actif du produit B(57)

L'objectif de cette partie est de montrer qu'il est possible d'utiliser la SPIR en réflexion diffuse, plus facile à mettre en œuvre. Il s'agit aussi de montrer que la détermination de teneur en principe actif dans des comprimés non enrobés faiblement dosés est à portée de modélisation. (57)

Les mesures de référence pour chacun des deux produits sont des méthodes validées. Elles sont bien entendues destructives. C'est pourquoi, elles sont effectuées après la mesure PIR des comprimés.

Produit A : la teneur en PA pour ce médicament est mesurée par spectrométrie UV.

Produit B : la teneur en principe actif est déterminée par HPLC avec une détection UV à 242 nm. (57)

CONCLUSION

CONCLUSION

CONCLUSION :

La spectroscopie infrarouge est devenue au fil des années une technique courante dans l'industrie pharmaceutique. Durant notre travail nous avons acquis des connaissances sur la technique de caractérisation par spectroscopie infrarouge.

L'IR permet l'étude des composés en solution ou à l'état solide et même en état gazeux. Elle sert aussi bien en analyse quantitative qu'en analyse structurale (analyse qualitative), mais c'est surtout dans ce dernier domaine qu'elle fait preuve de toute sa puissance.

L'analyse qualitative ou bien l'identification de la matière première au début de production et même dans l'identification de principe actif sur le produit fini (médicaments) peut être réalisée selon deux méthodes :

- Identification des médicaments au moyen d'une substance de référence
- Identification des médicaments par comparaison des spectres IR en utilisant une spectre référence où on peut utiliser le coefficient de corrélation.

Le spectre de IR résulte de l'absorption par l'échantillon de certaines des fréquences envoyées par une source électromagnétique. L'interprétation des signaux (position, aspect, intensité), conduit à un ensemble de renseignements sur l'échantillon, d'autant plus facilement interprétables s'il s'agit d'un composé pur. C'est la meilleure méthode pour obtenir des renseignements structuraux sur les composés moléculaires, elle revêt donc une importance pratique toute particulière en chimie organique.

Donc, nous avons étudié les spectres infrarouges comme méthode qualitative ou elle identifie le principe actif et comme méthode quantitative dans la détermination de la teneur de principe actif dans l'exemple présenté qui démontre le potentiel et l'intérêt de la spectrophotométrie proche infrarouge dans la détection rapide de médicaments contrefaits.

En effet, l'analyse des données spectrales à l'aide d'outils chimiométriques a permis de discriminer avec succès les échantillons de référence des échantillons contrefaits tant au niveau de la teneur en principe actif que de la composition de la formulation pharmaceutique. Le développement de systèmes portables devrait renforcer sa position au niveau des méthodes de première ligne dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments.

La spectroscopie infrarouge répond néanmoins à un réel besoin technique et économique de l'industrie pharmaceutique en plus de s'intégrer dans le cadre du « PAT ». Ces avantages en font une technique de choix permettant de répondre aux exigences liées aux BPF, tout en satisfaisant les contraintes industrielles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. **Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé.** *La pharmacopée Européenne 10ème édition.* Council of Europe Strasbourg : s.n., Juillet 2019.
2. **LOI N° 18-11 DU 18 CHAOUAL 1439 CORRESPONDANT AU 2 JUILLET 2018 RELATIVE A LA SANTE . ALGERIENNE, REPUBLIC.** 18 CHAOUAL 1439 CORRESPONDANT AU 2 JUILLET 2018 , pp. 18-11.
3. **HIR A, CHAMEIL J C, BROSSARD D,.** *Pharmacie galénique, Bonnes pratique de fabrication des médicaments.* s.l. : Elsevier Masson SAS 9ème édition, 2009.
4. **HOPFER DEGLIN J, HAZARD A, VALLERAND.** *Guide des médicaments.* s.l. : MALOINE 3iem-édition, 2008.
5. **J.-M. Aiache, E. Beyssac, J.-M. Cardot.** *Initiation à la connaissance du médicament.* s.l. : 5 iem Edition-Elsevier Masson SAS.
6. **Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie -Ange DALMASSO.** *Pharmacie Galénique B.P.2 iem Edition-CAHIER DU PREPARATEUR EN PHARMACIE -collection porphyre.*
7. **Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de santé.** *Guide technique pour L'ÉLABORATION DES MONOGRAPHIES.*
8. **PRADEAU, Dominique.** *L'analyse pratique du médicament.* s.l. : éditions médicales internationales, pp. 66-90.
9. **"MÉTHODES PHARMACOPÉES"Support de la conférence Chimie Analytique 5 e ANNÉE – PHARMACIE –. OUNAS, Dr.** 2015/2016.
10. **CONTROLE QUALITE « MATIERE PREMIERE/PRODUIT FINI » Cours d'industrie pharmaceutique cinquième année pharmacie . AZZOUZ, Dr.L.** 2020/2021.
11. **Groupement régional des établissements pharmaceutiques et industriels du Centre. John Libbey Eurotext.** 2000.
12. **SKOOG, HOLLER, NIEMAN.** *PRINCIPES D'ANALYSE INSTRUMENTALE- traduction et révision de la 5iem édition américaine.* s.l. : de Boeck.
13. **Biémont, Emile.** *Spectroscopie moléculaire, structures moléculaires et analyse spectrale.* s.l. : de Boeck.
14. **Francis Rouessac, Annick Rouessac.** *ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes DUONDO 6e Edition.*
15. **Nathalie Zanier Szydlowski, John lynch.** *Analyse physico-chimique des catalyseurs Industriel : manuel pratique de caractérisation, spectrophotométrie d'absorption dans L'infrarouge.* s.l. : Edition TECHNIP, 2001 .

16. **Hollas, J. Michael.** *Modern spectroscopie.* s.l. : John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
17. *.Cours de Spectroscopie- Master de sciences analytiques, Université Mohammed V-Agdal .F. Guedira .*
18. *Analyse par spectroscopies Raman et infrarouge de matériaux naturels Organiques issus d'objets du patrimoine : méthodologies et applications. Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie. Paris. Daher, Céline.* 2012.
19. *spectroscopie infrarouge-chimie analytique 3iem année pharmacie. maghchiche, Dr.*
20. **D.Bertrand, E. Dufour.** *La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques.* ; . Paris : Lavoisier 2e éd., 2006.
21. *TP de Génie Analytique de 2ème année d'IUT de Chimie de Grenoble. Jacob., Véronique.* 2010.
22. *Méthodes d'Analyses Spectroscopiques- Université des frères Mentouri Constantine 1- Département de biologie appliquée. Dr.Azzouz.*
23. *Cours de Spectroscopie Infrarouge, Master sciences analytique, Université Mohammed V. A. El hajji, S. Zaydoun.*
24. **Mehadjebi, S.** *La synthèse des nano poudres du Cu O avec la méthode précipitation Sol. Gel en utilisant le précurseur CuSO4 et l'étude de leurs propriétés structurales et optiques. Mémoire de magister. Université Mentouri; Constantine.* 2015.
25. **F. Rouessac, A. Rouessac.** *Analyse Chimique Méthodes et Techniques Instrumentales Modernes- Cours et Exercices Résolus .* s.l. : 4ème Ed ; Dunod, Paris, 1998.
26. *La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques. Europe midio duplication S.A, . Dufour, Dominique Bertrand et Eric.* Avril 2000.
27. *La spectroscopie proche infrarouge et ses applications dans les industries de l'alimentation animale. Bertrand, Dominique.* 2002, INRA Prod. Anim. .
28. *IR and Raman Spectroscopie, Fundamental Processing. . Wartewig, Siegfried.* 2003, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
29. **Wiktionnaire français.**
30. *SPECTROSCOPIE IR en transmission et réflexion - Licence des Industries Pharmaceutiques, Cosmétologiques, et de Santé . ÉCOLE TECHNIQUE SUPÉRIEURE DU LABORATOIRE. PARIS : s.n., 2021/2022.*
31. **M.Hamon, F.Pellerin, M.GUERNET , G.Mahuzier.** *chimie analytique Tom 03 méthode spectrale et analyse organique-2iem édition.*
32. *Recommandations générales pour la préparation et l'utilisation des spectres infrarouges dans l'analyse des produits pharmaceutiques. . Organization mondiale de la Santé.* 1992, Division of Drug Management and Policies.

33. *Identification spectrométrique des composés organiques*. **R.M, SILVERSTEIN and G.L, BASSLER**. 1968, Masson et Gauthier Villar éd. .
34. **National Institute of Advanced Industrial Science and Technology**, date of access. SDBSWeb. [Online] juin 25, 2022. <https://sdfs.db.aist.go.jp>.
35. *spectroscopies : Cours de chimie de première période de PCSI-lycée JEAN DAUTET*. **Lecorgne, Dominique**.
36. *Comprendre la spectroscopie infrarouge : principes et mise en œuvre-Université Bordeaux 1 Institut des sciences moléculaires Groupe de spectroscopie moléculaire*. **Laurent SERVANT, Gwenaëlle LE BOURDON, Thierry BUFFETEAU**.
37. *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop « SULPUREN® 0,5% » Du groupe pharmaceutique SAIDAL - Constantine1- diplôme de Master en chimie Option : Chimie Pharmaceutique Université de Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi*. **Sara LOUAAR, Houda HADJADI**. 2021.
38. **TOUNSI Amel, YAKOUBI Lamia**. *Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant- Master en Chimie Université A. MIRA - Bejaïa - Faculté des Sciences Exactes*.
39. **Mimouni Amel, Tinguali Khadîdja**. *L'application de la spectrométrie infra rouge à transformée de Fourier dans l'évaluation des interactions contenu-contenant : Matières plastiques – produits pharmaceutiques- MEMOIRE DE MASTER En Génie Des Procédés- UNIVE*. 2020.
40. **Raouti, S. and Yedjer., A**. *Contrôle qualité des matériaux à base de PVC entrant dans la fabrication des dispositifs médicaux a l'IMC ; mémoire de fin d'étude ; Université SAAD DAHLEB, Blida 1, 2017*.
41. **Prouteau, Mathieu**. *mise en place d'une méthode d'identification des matières première par SPIR-thèse docteur en pharmacie -université Limoges*.
42. , *Analisis 27 (1999) 854-856*. **M. Ulmschneider, A. Wunenburger, E. Penigault**. 1999.
43. *Analisis 28 (2000) 336-346*. **M. Ulmschneider, E. Penigault,**. 2000.
44. *Pharmazeutische Industrie 62 (2000) 301-304*. **M. Ulmschneider, G. Barth, B. Reder, A. Vogel, D. Schilling**. 2000.
45. *Introduction à l'apport des techniques proche infrarouge pour le contrôle des procédés de l'industrie pharmaceutique et démarche PAT. Spectra Analyse. 2009 ;269 :27-35*. **Fontanges C, Chauchard F**.
46. *Utilisation de la spectroscopie proche infrarouge comme un outil PAT pour la quantification de substances en solution. Sciences pharmaceutiques-ffdumas-00764264f*. **Fatela., Laura**. 2012.

- 47.** *Process Analytical Technology, Suivi en temps réel d'une opération d'enrobage et de curing et nouvelles avancées dans la caractérisation du film polymère [thèse]. Chatenay-Malabry : faculté de pharmacie. C., Gendre. 2012.*
- 48.** *Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. Int. J. Pharm. 2011 ;417 :32-47. De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M, Saerens L, Remon J.P, Vervaet C. 2011.*
- 49.** *pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. Int. J. Pharm. 2009 ;370 :8-16. Maurer L, Leuenberger H. Terahertz. 2009.*
- 50.** *Le proche infrarouge gagne du terrain en pharmacie. Info pharma magazine. 2003 ;6 :66-68 . E, Laloum. 2003.*
- 51.** *The use of NIR spectrometry in the pharmaceutical QC laboratory. Eur. J. Pharm. Sci. 1994 ;2 :79-81. C, Van der Vlies. 1994.*
- 52.** *A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. J. Pharm. Biomed. Anal. 2007; 44:683–700. Roggo Y, Chalus P, Maurer L, Lema-Martinez C, Edmond A, Jent N. 2007.*
- 53.** *A process analytical technology approach to near-infrared process control of pharmaceutical powder blending-. Pharm. Sci. 2006 ;95(2) :422–434. El-Hagrasy A.S, Drennen J.K. 2006.*
- 54.** *Granule characterization during fluid bed drying by development of a near infrared method to determine water content and median granule size. Pharm. Res. 2007 ;24 :1854–1861. Nieuwmeyer F.J.S, Damen M, Gerich A, Rusmini F, Van der Voort K, Vromans H. 2007.*
- 55.** *La spectroscopie proche infrarouge une technique non destructive dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments. J. MBINZE KINDENGE^{1, 2}, N. KALENDA TSHILOMBO ^{1,3}, P.-F. CHAVEZ¹, C. DE BLEYE¹, P.-Y. SACRE¹, J. MAVAR TAYEY MBAY², Ph. HUBERT¹, R. MARINI¹, E. ZIEMONS¹.*
- 56.** *Développement d'outils chimiométriques pour la détermination de teneurs en principes actifs par spectroscopie proche infrarouge dans les comprimés pharmaceutiques à faible dosage-thèse doctorat chimie analytique UNIVERSITE DE HAUTE ALSACE ECOLE DOC. WALTER Serge, ULMSCHNEIDER Michel.*
- 57.** *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, CPMP/QWP/3309/01 EMEA/CVMP/961/01 (2003).*
- 58.** *Développement d'un médicament- Cours Pharmacie industrielle, Université de Blida 1, 5è année pharmacie. Benaziz, Pr. O. 2019-2020.*
- 59.** *Techniques Spectroscopiques d'Analyse- Licence Sciences de la Matière Chimie-Um5 – FSR. HAJJI, EL.*

Résumé

Résumé :

La spectroscopie infrarouge est une méthode spectroscopique polyvalente irremplaçable en plein développement dans des divers secteurs. De plus en plus utilisée dans le secteur pharmaceutique pour le contrôle qualité des produits.

Dans cette étude, nous avons utilisé la spectrométrie comme méthode qualitative ou elle identifie le principe actif et comme méthode quantitative dans la détermination de teneur de principe actif dans les formes galéniques. L'étude de cette technique spectroscopique a permis de conclure que l'identification des médicaments par IR à transformée de Fourier se fait principalement par la comparaison de spectre de la substance à examiner (médicament) avec le spectre d'une SCR où on peut utiliser le coefficient de corrélation qui est considéré comme outil mathématique de comparaison ou au moyen d'une substance de référence.

En effet, la spectroscopie proche infrarouge permet l'analyse rapide, non destructive, polyvalente des échantillons et ne nécessite pas d'étape de préparation de ces derniers.

Ces avantages en font une technique de choix pour les industries pharmaceutique, leur permettent de répondre aux exigences liées aux BPF, tout en satisfaisant les contraintes industrielles.

Mots clés : Médicaments ; infrarouge ; infrarouge proche, Spectroscopie ; SCR, identification, Chimiométrie, Contrefaçon, principe actif

ABSTRACT :

Infrared spectroscopy is an irreplaceable and versatile spectroscopic method in development in various sectors. Increasingly used in the pharmaceutical sector for product quality control.

In this study, we used spectrometry as a qualitative method where it identifies the active pharmaceutical ingredient (API) and as a quantitative method in determining the active pharmaceutical ingredient (API) content in the galenical forms. The study of this spectroscopic technique has led to the conclusion that the identification of drugs by Fourier transform IR is done mainly by comparison of the spectrum of the substance to be examined (drug) with the spectrum of a SCR where the correlation coefficient can be used which is considered as a mathematical comparison tool or by means of a reference substance.

In fact, near infrared spectroscopy allows the fast, non-destructive, versatile analysis of samples and does not require a preparation step of the latter.

These advantages make it a technique of choice for the pharmaceutical industries, allowing them to meet GMP requirements, while satisfying industrial constraints.

Keywords: Drugs; infrared; near infrared, Spectroscopy; SCR, identification, Chemometric, Counterfeit, the active pharmaceutical ingredient (API).

الملخص:

التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء هو طريقة طيفية لا يمكن الاستغناء عنها، ومتعددة الاستخدامات في التطوير، في مختلف القطاعات. يستخدم بشكل متزايد في قطاع المستحضرات الصيدلانية لمراقبة جودة المنتج.

في هذه الدراسة، استخدمنا قياس الطيف كطريقة نوعية حيث يحدد المكون الصيدلاني النشط وكطريقة كمية في تحديد محتوى المكون الصيدلاني النشط (API) في الأشكال الدوائية. أدت دراسة هذه التقنية الطيفية إلى استنتاج أن التعرف على الأدوية بواسطة FT-IR يتم بشكل أساسي عن طريق مقارنة طيف المادة الفعالة التي سيتم فحصها (الدواء) مع طيف مرجعي حيث يمكن استخدام معامل الارتباط الذي يعتبر أداة مقارنة رياضية أو عن طريق مادة مرجعية.

في الواقع، يسمح التحليل الطيفي القريب من الأشعة تحت الحمراء بإجراء تحليل سريع وغير مدمر ومتعدد الاستخدامات للعينات ولا يتطلب خطوة تحضير.

هذه المزايا تجعلها تقنية مفضلة للصناعات الصيدلانية، مما يسمح لها بتلبية متطلبات الممارسة الصناعية الجيدة، مع تلبية القيود الصناعية.

الكلمات الرئيسية: الدواء؛ الأشعة تحت الحمراء؛ التحليل الطيفي؛ تحديد الهوية، القياس الكيميائي، المكون الصيدلاني النشط (API).