



**Université des Sciences et de la
Technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf**
Faculté de Chimie
Département de Génie Chimique



POLYCOPIÉ DE TRAVAUX PRATIQUES



ANALYSE ET CONTROLE DES MEDICAMENTS

Présenté par les enseignants :

- Mme **BOUKRERIS Sadia** (MCB)
- Mme **REFFAS Hasnia** (MCA)
- Mr **HADJ YUCEF Mohammed** (Professeur)

Année Universitaire: 2021-2022

Table des matières

AVANT-PROPOS	1
I.INFORMATIONS GENERALES :	2
A. La sécurité au laboratoire	2
B. Le laboratoire.....	4
C. Incertitudes dans les mesures	10
II-LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES :	11
II.1. Dessiccation	12
II.2. Pulvérisation des solides.....	12
II.3. Dissolution.....	12
II.4. Séparation (Filtration).....	13
II.5. Stérilisation.....	14
III.TECHNIQUES DE CARACTERISATION	14
III.1. La chromatographie sur couche mince (CCM).....	14
III.2. La spectroscopie infrarouge (IR).....	15
VI.CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS	17
TP N°1 : Dosage pH-métrique de l'acide acétylsalicylique dans comprimé d'aspirine..	18
TP N°2 : Dosage de l'ibuprofène pzs titrage volumétrique.....	20
TP N°3 : Identification du paracétamol dans un médicament par CCM	21
TP N°4: Dissolution du paracétamol	22
TP N°5 : Mise en évidence d'un excipient	24
TP N°6: Test de la résistance à la rupture des comprimés.....	25
TP N°7: Test d'uniformité de masse.....	26
TP N°8: Dossage d'un sérum physiologique dans une solution commerciale	28

AVANT-PROPOS

Les travaux pratiques présentés dans ce polycopié s'adressent aux étudiants en **Master Génie Pharmaceutique**. Ils concernent **l'analyse et le contrôle des produits médicamenteux**, opérations importantes pour l'évaluation de leurs performances, dès leur sortie de la chaîne de fabrication à l'échelle industrielle. Par ailleurs, l'analyse et le contrôle des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- aux exigences du marché,
- à la demande du client,
- aux législations en vigueur,
- au cahier des charges de l'entreprise.

Le contrôle qualité analyse aussi les conditions de retouche ou de rejet d'un produit. C'est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le service contrôle est **conforme** ou non à ses **spécifications** ou exigences préétablies par le référentiel et incluant une **décision** d'acceptation, de rejet ou de retouche.

Le présent polycopié décrit en **huit TP** quelques bases de *techniques d'analyse chimiques* pour le contrôle des produits pharmaceutiques. Elles permettront aux étudiants de se familiariser avec le travail à la paillasse et d'acquérir ces méthodes. L'interprétation des résultats expérimentaux fait appel principalement à des notions de chimie analytique puis de chimie organique.

Chaque énoncé de TP correspond à une séance **d'une heure et 30 min**. Il comporte un mode opératoire détaillé et des questions pratiques ou théoriques permettant d'interpréter les faits expérimentaux observés.

Un accent particulier a été mis sur les conditions de sécurité nécessaires au bon déroulement d'une séance de TP, conformément à la réglementation actuelle et sur l'ensemble de verreries utilisées dans ces différentes réalisations expérimentales.

I. INFORMATIONS GENERALES

A. LA SECURITE AU LABORATOIRE

Ces quelques paragraphes ont pour but de vous rappeler quelques consignes relatives à la sécurité. Leur apprentissage est obligatoire.

1. Agressions sur le corps

Il faut absolument empêcher les produits chimiques de pénétrer dans l'organisme, car ceux-ci sont toujours plus ou moins toxiques ou dangereux. Dans leur action immédiate, on peut en être seulement incommodé (picotements lors de l'inhalation de dioxyde de soufre par exemple), gravement atteint (inhalation de chlore provoquant un œdème pulmonaire, allergie...) ou mortellement empoisonné (arsenic ou cadmium par exemple).

À l'entrée de chaque laboratoire, une affiche indique : Le nom du laboratoire et ses coordonnées, les consignes de sécurité, les avertissements et les dangers des produits chimiques (**Figure 1**).

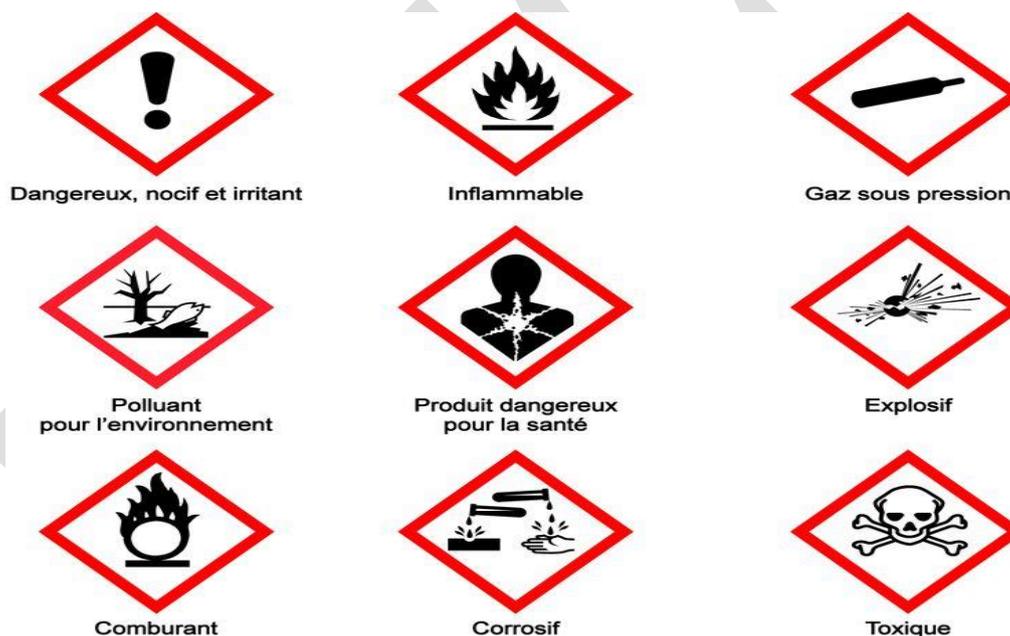


Figure 1 : Les risques des produits chimiques

Les produits chimiques possèdent quatre voies d'invasion de l'organisme: la peau, les muqueuses, les poumons et le système digestif.

2. Comportement

Il est donc interdit de boire, manger ou fumer dans les laboratoires de chimie: le risque d'ingestion de produits chimiques en est la raison principale. Il faudra aussi prendre l'habitude de se laver les mains en sortant. Les produits caustiques (brome, acides minéraux forts, bases fortes, oxydants puissants...), les composés pénétrant facilement à travers la peau (amines aromatiques, dérivés nitrés...) seront manipulés avec des gants et surtout des lunettes de sécurité.

Le port de lunettes de sécurité est obligatoire dès que vous devez manipuler ou voir manipuler des solutions acides ou basiques de concentration supérieure à 0,05 M.

Le port d'une blouse ininflammable est obligatoire en permanence. Elle protège évidemment les vêtements de ville des souillures diverses (colorants, perforations par les acides, etc...) mais surtout du feu et d'une imprégnation des vêtements près du corps par les produits corrosifs.

Enfin, s'il faut prendre soin de soi, il est aussi très important de penser à protéger les autres par une attitude responsable. Il faut éviter d'encombrer votre paillasse: le polycopié, un crayon, le cahier et une calculette sont le plus souvent suffisants. Tout mouvement non contrôlé ou déplacement désordonné est une cause d'accident dans un laboratoire. Le plus grand calme doit être conservé en toute circonstance.

3. En cas d'accident

PREVENIR IMMEDIATEMENT VOTRE ENTOURAGE IMMEDIAT.

Vous ne manipulerez pas de produits mortels, et les risques les plus importants pour vous sont les brûlures aux yeux, les brûlures au corps ou au visage, et éventuellement les chocs allergiques.

Gardez absolument votre calme et évitez les grands gestes et autres mouvements désordonnés. La parade la plus efficace consiste à **rincer abondamment à l'eau le plus vite possible**. Dans tous les cas, il faut prévenir de l'accident, et en cas de brûlures rincer abondamment à l'eau du robinet, surtout pas à l'eau purifiée. N'hésitez pas à **utiliser immédiatement les douches de sécurité**. Pour rincer uniquement l'œil, se rincer les mains puis faire couler de l'eau dans le creux de sa main en y plongeant l'œil ouvert, un peu de côté.

B. LE LABORATOIRE

1. les produits

Tout produit chimique est potentiellement toxique; on évitera donc de goûter, de sentir ou de toucher. Méfiez-vous des produits en poudre fine qui peuvent être inhalés. Les risques liés à une mauvaise utilisation de toutes les substances chimiques que vous serez amené à manipuler sont nombreux et variés. On doit toujours se montrer vigilant. Tous les flacons commerciaux comportent une étiquette symbolisant les risques principaux pour la manipulation de leur contenu (figure01).

2. L'eau

- L'eau du robinet est un mélange contenant des anions (chlorure, carbonate, hydrogénocarbonate, etc.), des cations (calcium, magnésium, sodium, etc.), des gaz dissous (dioxyde de carbone, dioxygène,..), des molécules (SiOH_4 , ...), des matières en suspension (sables, ...), et parfois des bactéries.
- L'eau déminéralisée ou "permutée". L'eau du robinet est filtrée et passée dans des colonnes échangeuses d'ions. A la sortie de la dernière colonne, cette eau est débarrassée des cations et des anions.
- L'eau distillée, obtenue par distillation, est débarrassée de tout ce qui n'est pas volatil et est produite stérile.
- L'eau osmosée, est de l'eau du robinet que l'on laisse suinter sous pression à travers une membrane qui ne laisse passer que très peu d'ions et pratiquement aucune molécule plus grosse que H_2O .
- On peut combiner plusieurs méthodes pour fabriquer de l'eau ultrapure, contenant moins d'une impureté par milliard de molécules d'eau (excepté H^+ et OH^-).

3. Le matériel

a) Les appareils de mesure

Outre les balances on trouvera des appareils spécifiques à la chimie. On manipulera des pH-mètres et des Voltmètres qui mesurent des tensions électriques en relation avec la concentration d'espèces dissoutes. Il y a aussi des conductimètres, qui mesurent la conductivité d'une solution comportant des ions dissous.

TP-Analyse et contrôle des médicaments

Ces appareils utilisent des électrodes qui sont fragiles (le moindre choc peut leur être fatal) et très coûteuses. Quand elles ne sont pas utilisées pour des mesures, elles doivent être immergées dans de l'eau purifiée; pour les nettoyer il suffit d'utiliser une pissette d'eau déminéralisée et de les essuyer (sans frotter) avec du papier Joseph. On utilisera aussi des colorimètres, ce sont des appareils destinés à mesurer l'absorption lumineuse par une solution colorée pour une longueur d'onde choisie, correspondant en général à la couleur complémentaire de la solution.



Balance



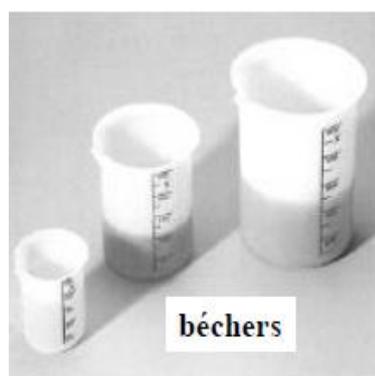
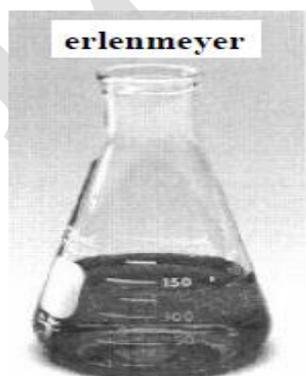
pH-mètre



Voltmètre

b) La verrerie, Les contenants

Il s'agit des béchers, cristallisoirs et Erlenmeyers. Ils sont tous en verre borosilicaté à faible coefficient de dilatation, ce qui leur permet de résister aux chocs thermiques; Les graduations qui se trouvent sur ces récipients ne sont inscrites qu'à titre indicatif. Ils ne sont pas prévus pour la mesure précise de volumes.



c) La verrerie, la mesure des volumes

- **L'éprouvette graduée:** elle sert à prélever un volume variable mais défini d'un liquide quelconque. C'est l'ustensile conduisant à la plus grande incertitude sur la valeur du volume mesuré.



Eprouvettes graduées

- **La fiole jaugée:** elle sert à la dilution d'un échantillon; le volume indiqué est celui contenu dans la fiole, pas celui que l'on peut en extraire, car il en restera toujours un peu à l'intérieur.



*** Utilisation:**

On introduit l'échantillon dans la fiole (un solide préalablement pesé, ou bien un volume donné d'un liquide) puis on ajoute de l'eau jusqu'à la moitié (environ) de la fiole.

On bouche et on agite de manière à obtenir une solution homogène. On ajoute ensuite de nouveau de l'eau jusqu'au trait de jauge gravé sur le col de la fiole (**Figure 2**).

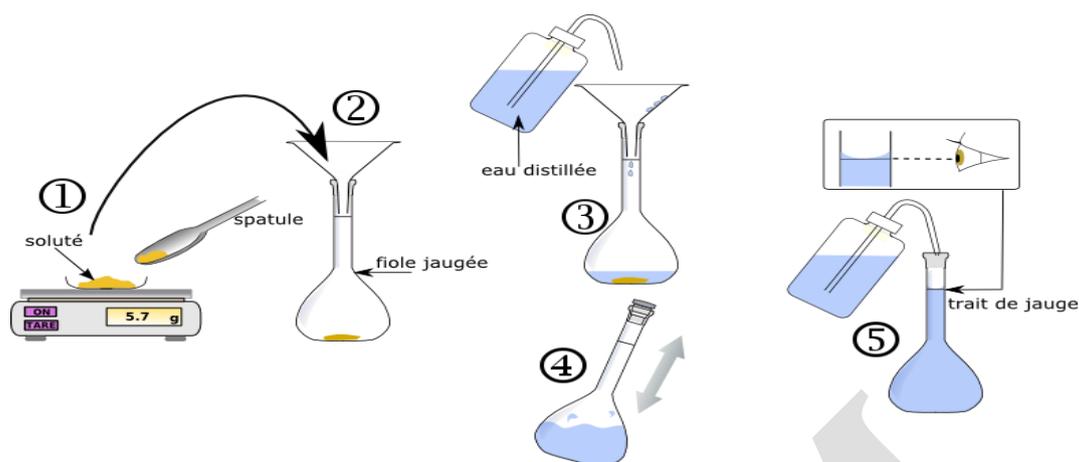
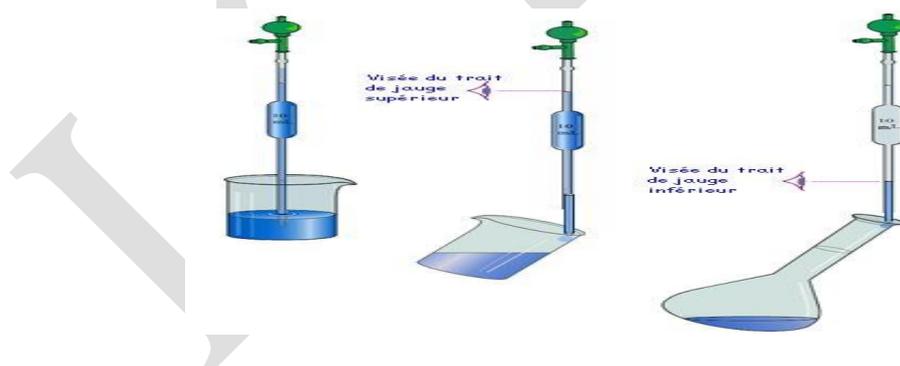


Figure 2 : Préparation d'une solution

- **La pipette:** elle sert à prélever un volume précis, généralement petit, d'un liquide. Il existe plusieurs types de pipettes: les pipettes jaugées dont le volume est fixé comme pour les fioles jaugées et les pipettes graduées dont le volume est variable.

* **Utilisation:**

La pipette doit toujours être équipée d'une Pro-pipette ou d'une poire. On remplit la pipette au-dessus du trait supérieur avec le liquide puis on vide jusqu'à ce que la base du ménisque soit tangente au trait supérieur. On vide ensuite le contenu de la pipette dans le récipient voulu en appuyant sa pointe contre sa paroi inclinée.

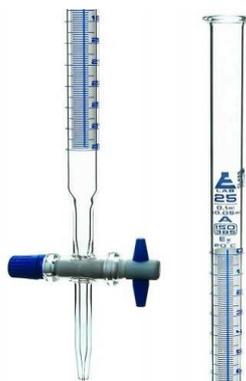


- **La burette:** elle sert pour les dosages. Elle est graduée et permet d'ajouter petit à petit des volumes précis.

* **Utilisation:** On rince la burette avec un petit volume de la solution de remplissage. On commence à remplir, en laissant le robinet ouvert et avec un récipient en dessous, de manière à chasser la bulle d'air qui se trouve souvent dans le robinet ou en dessous. On ferme et on

TP-Analyse et contrôle des médicaments

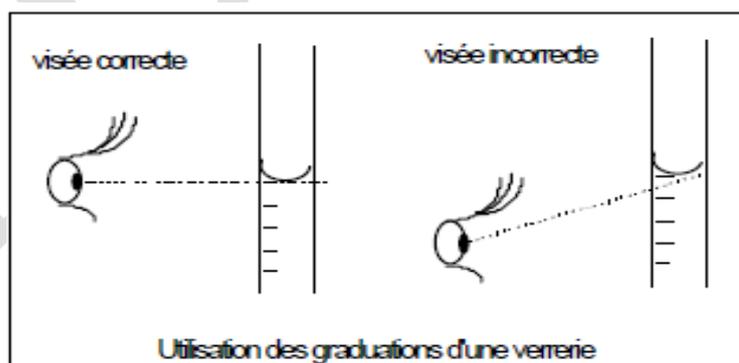
remplit au-dessus du trait supérieur. On ajuste ensuite le zéro en amenant la partie inférieure du ménisque tangentielllement au repère.



- Normes de tolérance (verrerie volumétrique) :

Capacité (ml)	Pipettes jaugées			Pipettes graduées			burettes		Fioles jaugées		
	5	10	20	2	5	10	25	50	50	100	250
Classe A	±0.01	±0.015	±0.02	±0.01	±0.02	±0.04	±0.05	±0.05	±0.06	±0.1	±0.2
Classe B	±0.015	±0.0225	±0.03	±0.015	±0.03	±0.06	±0.1	±0.1	±0.09	±0.15	±0.3

Dans tous les cas, on prendra soin de bien éviter les erreurs de parallaxe en se plaçant au niveau du ménisque de la solution aqueuse.



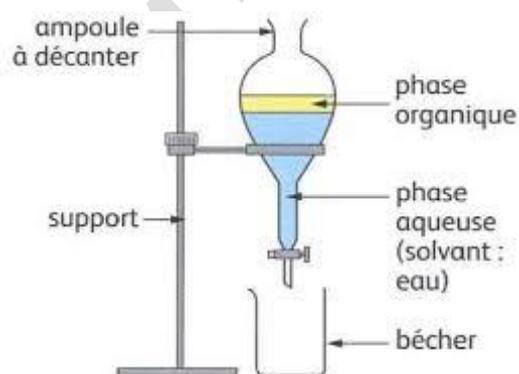
d) Autres contenants

On dispose également de pissettes servant à délivrer des volumes de liquide (en général d'eau purifiée) contrôlés par la main de l'expérimentateur, et d'ampoules à décanter.



Il faudra toujours faire attention au contenu d'une pissette, qui sera souvent de l'eau mais qui pourra aussi être de l'alcool, de l'acétone ou de l'éther. Lorsque le liquide est volatil (acétone et surtout éther), il peut créer une surpression en s'évaporant et le liquide s'échappe spontanément.

L'ampoule à décanter (ci-contre) permet de séparer deux liquides de densités différentes non miscibles.



C. INCERTITUDES DANS LES MESURES

Toute mesure physique (ou chimique) est inévitablement entachée d'erreur, due, entre autres, à l'imprécision de l'appareillage utilisé, et à l'imperfection des sens de l'opérateur. Lorsque la mesure est, en fait, le résultat de plusieurs mesures, plus ou moins indépendantes, les erreurs, en général, s'accumulent.

Il convient de bien comprendre que le "calcul d'erreur" accompagnant l'énoncé d'un résultat fait partie intégrante de ce résultat.

Avant d'aborder concrètement l'évaluation des erreurs, il est nécessaire de bien distinguer les deux notions complémentaires que sont l'erreur *absolue* et l'erreur *relative*. Appelons, pour simplifier, X la grandeur à évaluer, et ΔX l'incertitude absolue sur cette grandeur.

- L'*erreur absolue* δX est la différence entre la valeur exacte X_e , inconnue, et la valeur mesurée X ($\delta X = X_e - X$). On ne peut connaître que l'*incertitude absolue* ΔX qui est la limite supérieure de l'erreur absolue " X ".

L'incertitude absolue s'exprime dans les mêmes unités que X (ou à l'aide d'un sous-multiple).

- L'*erreur relative* $\delta X/X$ est le quotient de l'erreur absolue par la valeur mesurée. De la même manière, l'*incertitude relative* $\Delta X/X$ est un nombre sans dimension qui représente l'importance de l'incertitude par rapport à la grandeur évaluée. Elle donne une indication sur la précision des mesures. Elle s'exprime usuellement en pourcent.

1. Evaluation des erreurs

L'erreur liée au soin et à l'habileté de l'expérimentateur est difficilement quantifiable; par contre, l'incertitude résultant de l'imprécision des appareillages utilisés peut être estimée. Elle résulte d'un terme, voire de la somme de deux ou de trois termes indépendants :

a) Incertitude systématique

D'une façon très schématique, et en l'absence de toute autre indication, on considérera que l'incertitude systématique d'une mesure sur un appareil correspond à une demi-valeur de la graduation utilisée (pipette, burette, etc.).

Sur un cadran digital, on prendra 1/2 unité du dernier chiffre significatif stable.

Pour une solution étalonnée, on prendra $\Delta V/V = 0,1 \%$.

Pour le matériel jaugé (pipettes à un trait et fioles), utilisées correctement, on prendra $\Delta V/V = 0,2 \%$.

b) Incertitude méthodique

Pour obtenir un résultat exploitable, la méthode doit être suivie correctement. Si l'on se contente de relever des valeurs de liquide ajouté à intervalles de 1 ml, alors que la méthode demande des intervalles de 0,1 ml, on diminuera automatiquement la précision globale.

Cette incertitude sera estimée par la valeur d'un demi-intervalle entre deux mesures consécutives, aux abords du point équivalent.

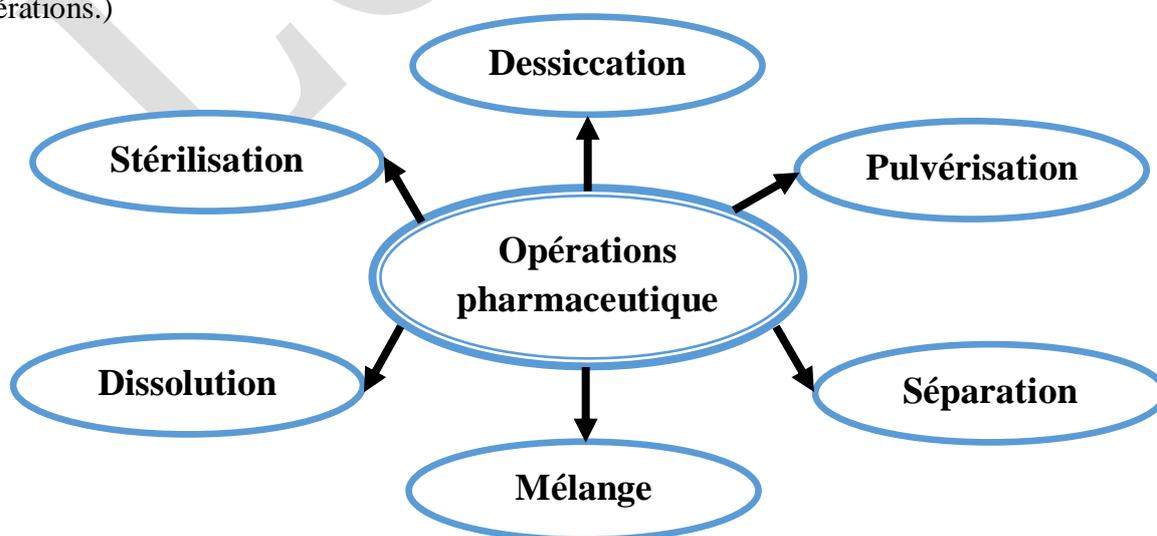
c) Incertitude graphique

Lorsqu'un point est déterminé graphiquement, il y a incertitude sur la détermination physique. En effet, un point est l'intersection de deux droites, et il peut y a une marge de manœuvre non négligeable dans le positionnement des droites, et donc de ce point (voir exemple ci-dessous). Cette incertitude est inhérente à ce type de détermination et est indépendante de toute autre incertitude, ou plutôt s'y ajoute, quel que soit le soin apporté à la manipulation elle-même.

On considérera comme valeur de cette incertitude une unité de la graduation utilisée dans le graphique.

II. LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES

C'est l'ensemble des transformations apportées au principe actif pour obtenir un médicament présentable au patient (voir ci-après le schéma résumant les différentes opérations.)



II.1. Dessiccation

C'est une opération pharmaceutique qui consiste à éliminer l'eau. Il existe de nombreux procédés de dessiccation : à l'air libre, à l'air chaud, par rayonnement et par utilisation de produits desséchants.

II.2. Pulvérisation des solides

Le broyage conduit par fragmentation mécanique à une réduction des dimensions individuelles de morceaux solides. Le terme de pulvérisation est utilisé lorsque la fragmentation conduit à une poudre, c'est-à-dire à des particules de dimensions réduites. Dans tous les cas, la fragmentation des solides, qui se traduit par l'apparition de surfaces libres nouvelles, nécessite un apport d'énergie.

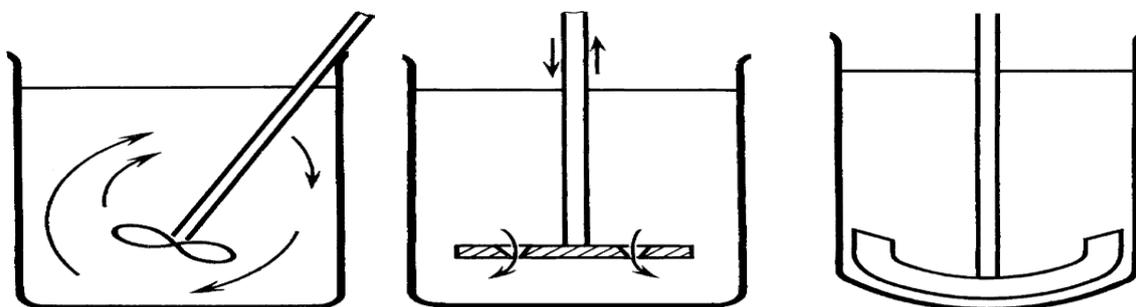
Après toute pulvérisation, on doit appliquer une étape importante qui est le tamisage. Cette opération consiste à séparer des particules de tailles différentes en fonction de l'ouverture de la maille du tamis.



II.3. Dissolution

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant....

La dissolution peut aussi être réalisée dans des récipients clos, énergiquement agités. Comme agitateurs plus précisément destinés à la dissolution, on peut citer :



Agitateur à hélice

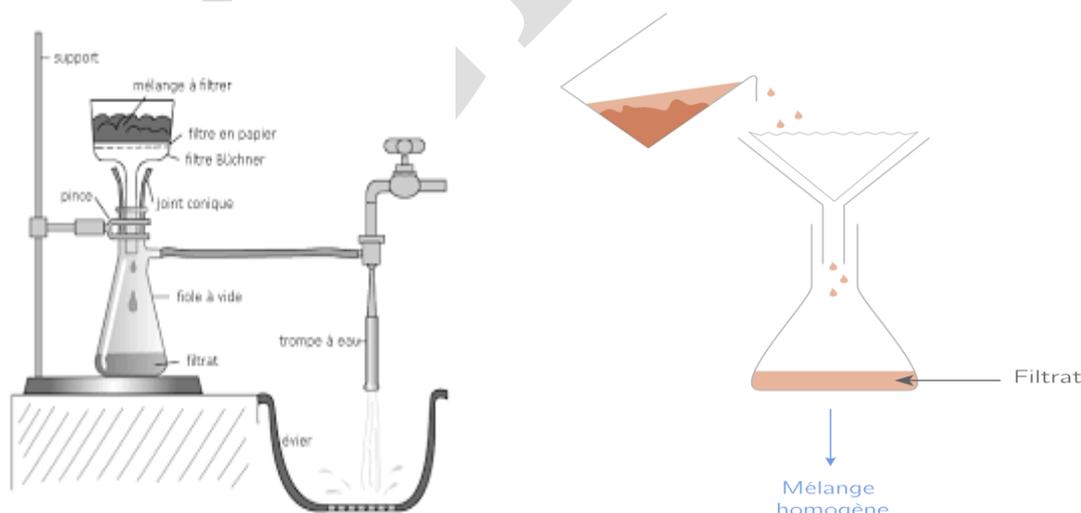
Agitateur électromagnétique

Agitateur à palette

II.4. Séparation (Filtration)

La filtration est une opération qui a énormément évolué dans les dernières décennies du fait des progrès techniques et des découvertes de très nombreux matériaux filtrants. Le but de cette opération est de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide et une phase solide à travers d'un milieu poreux. Cette technique est beaucoup plus rapide que la sédimentation: elle est donc plus utilisée.

On distingue: la filtration par gravité, la filtration par surpression et la filtration sous pression réduite:



Filtration sous vide

Filtration simple

II.5. Stérilisation

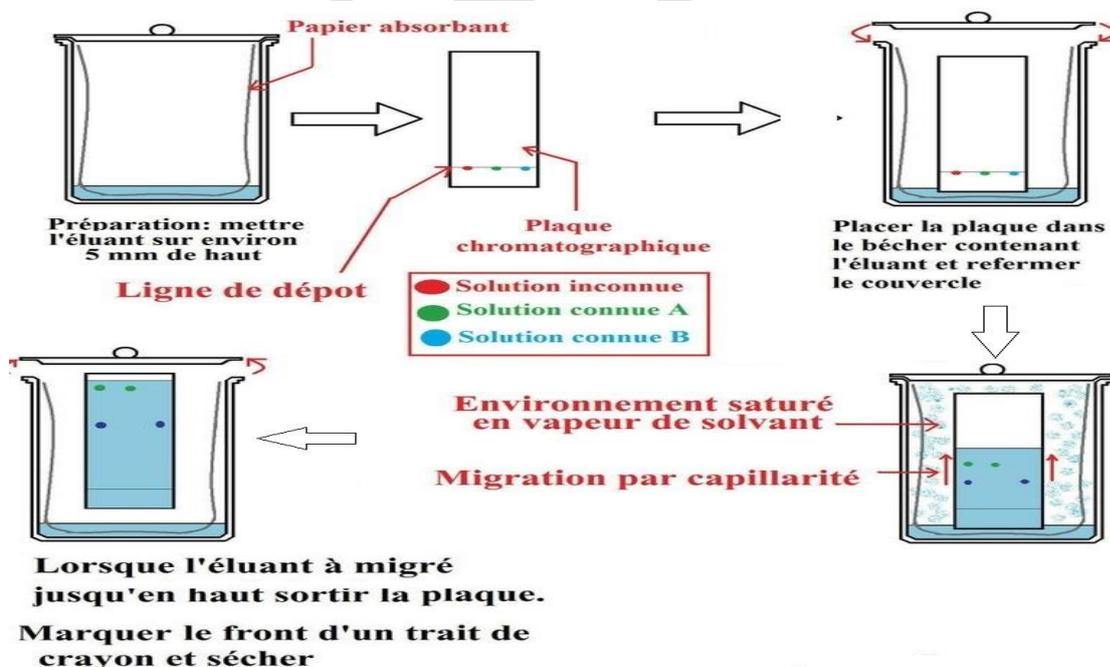
Ce sont les opérations pharmaceutiques qui consistent à mettre en œuvre un ensemble de méthodes et de moyens visant à détruire tous micro-organismes qui souillent un objet ou un produit de façon durable.

L'intérêt de la stérilisation est de limiter les risques de contaminations bactériennes ou virales.

III. TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS

III.1. La chromatographie sur couche mince (CCM)

C'est une technique permet de séparer les espèces chimiques présentes dans un mélange homogène, et donc de contrôler la pureté d'un échantillon. Elle permet également d'identifier ces espèces chimiques contenues dans l'échantillon. Les échantillons à tester, ainsi que les espèces pures **témoins**, sont disposés sur une **plaque de chromatographie (phase fixe : gel de silice)** plongée dans un **éluant (phase mobile : solvant)**. Ci-joint ci-dessous le déroulement des étapes durant la mise en œuvre d'une CCM.



III.2. La spectroscopie infrarouge (IR)

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

L'énergie mécanique d'une molécule isolée résulte de la réunion de trois termes quantifiés indépendants correspondant à son énergie de rotation E_{Rot} , de vibration E_{Vib} et électronique moléculaire E_{Elec} .

$$E_{total} = E_{vib} + E_{rot} + E_{elec}$$

- **Spectre IR et nombre d'onde d'absorption (Figures 3 et 4):**

On distingue 2 zones :

La zone 4000 -1400 cm^{-1} : les bandes de vibrations d'élongation des liaisons couramment rencontrées dans les molécules. C'est la partie à étudier en priorité.

La zone 1400 - 400 cm^{-1} : les bandes de vibrations de déformation angulaire. Cette partie du spectre est très difficile à analyser, elle est appelée « empreinte digitale ».

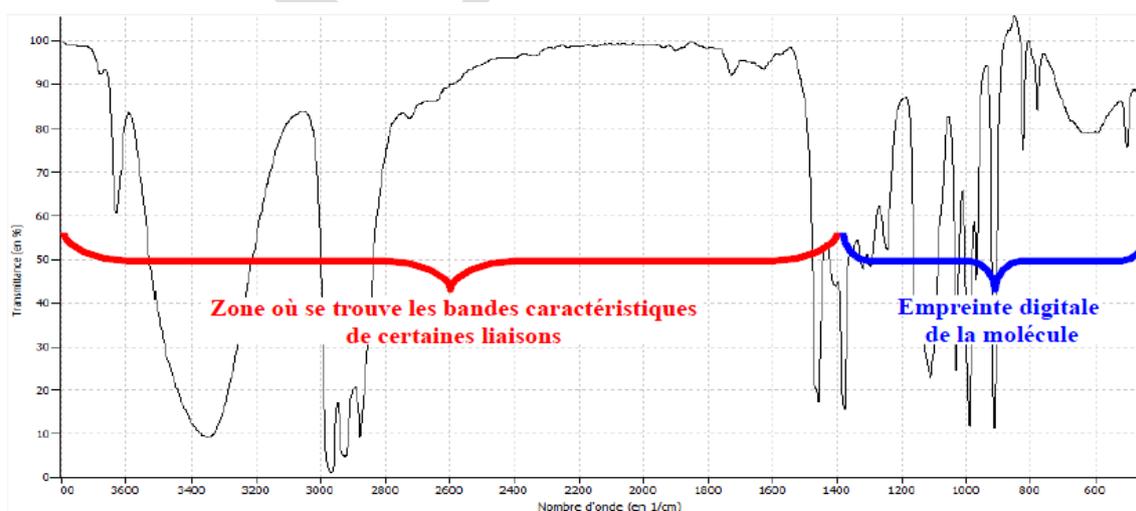


Figure 3 : Spectre IR

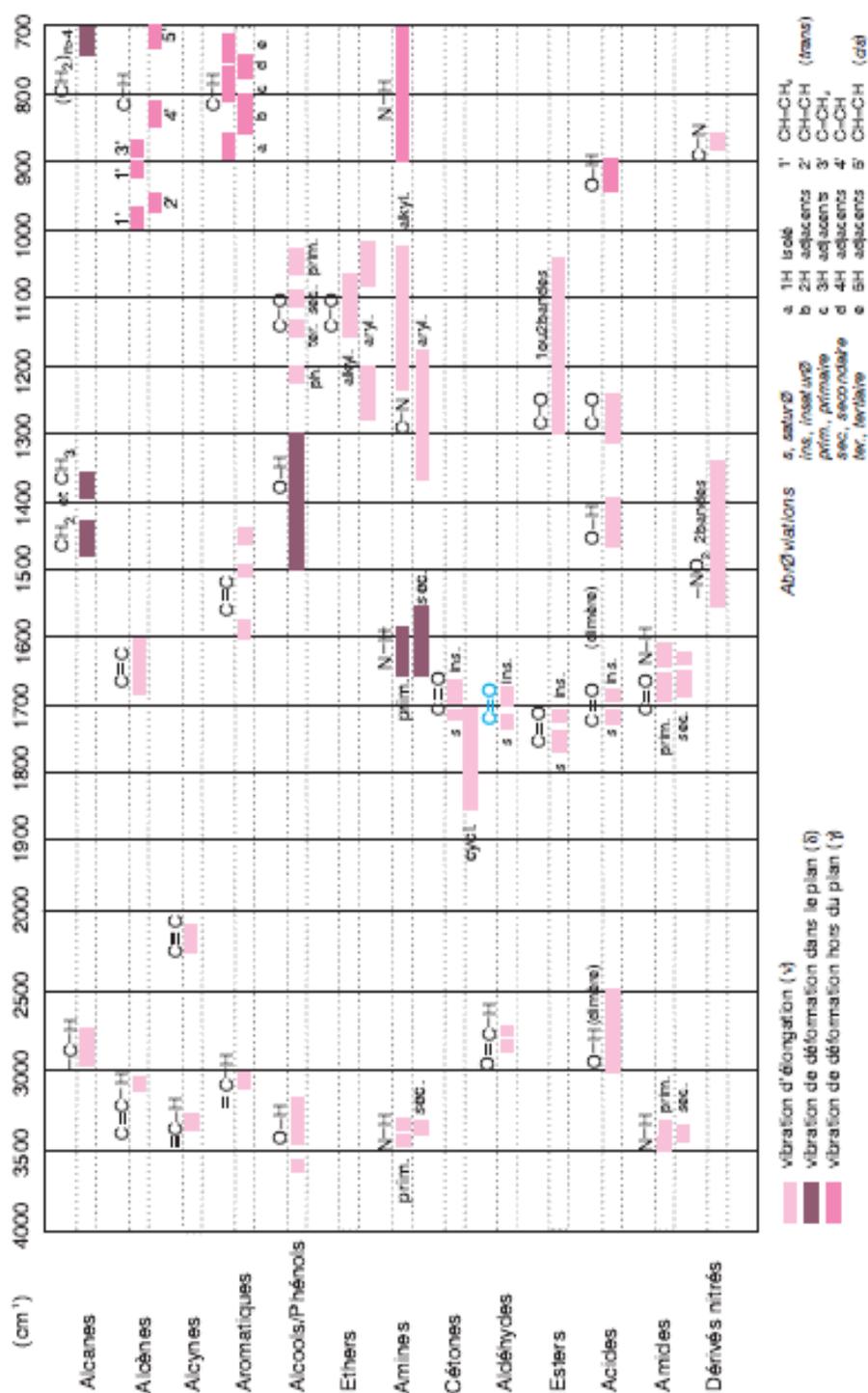
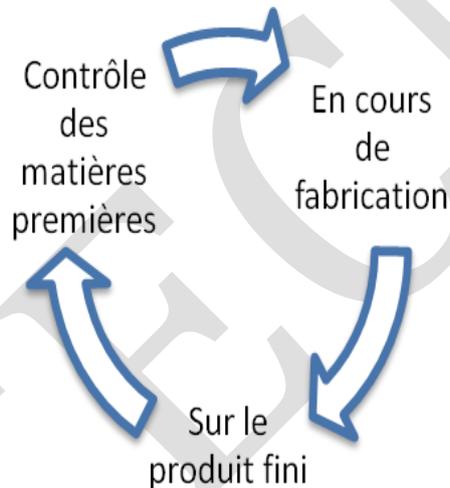


Figure 4 : Nombres d'onde d'absorption pour différentes familles de molécules organiques

IV. CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS

D'après la 8^{ème} édition de l'abrégé de pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies ». Le contrôle de qualité est donc un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament.

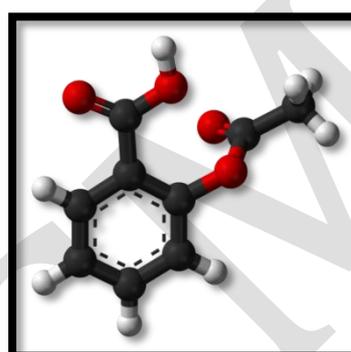
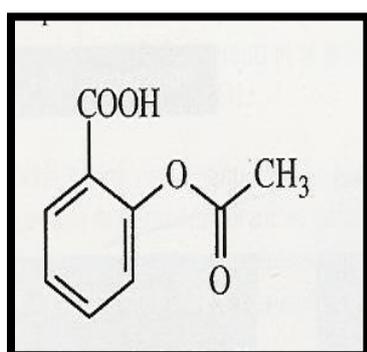
Le contrôle (dans le sens de vérification) s'exerce à tous les niveaux de la production.



**TP N°01 : DOSAGE pH-METRIQUE DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE
DANS UN COMPRIME D'ASPIRINE**

I- INTRODUCTION :

L'*acide acétylsalicylique* ($pK_a = 3,49$) est le principe actif de l'*aspirine*. Il se présente sous la forme d'un solide blanc dont le point de fusion est de 133°C . Il possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et anticoagulantes.



L'*acide acétylsalicylique* a été initialement synthétisé par *Gerhardt* (1853), et constitue un des premiers médicaments d'origine purement synthétique. Malgré quelques effets secondaires indésirables (ulcères, effets tératogènes,...), l'*aspirine* demeure un des produits analgésiques les plus utilisés.

Pour faciliter la mise en solution de l'*acide acétylsalicylique*, le titrage se fait dans un mélange eau/éthanol (1/1). De ce fait, l'échelle de *pH* est légèrement décalée et le *pH* du point de demi-équivalence se trouve vers **5** au lieu de **3.49**.

II- BUT :

Déterminer la masse d'*acide acétylsalicylique* dans un comprimé d'*aspirine* et comparer la à l'indication de l'étiquette.

III- MODE OPERATOIRE :

- Titrer, dans un premier temps, une solution d'*acide acétylsalicylique* par la potasse (*KOH*).
- Faire une prise de **100 mL** de la solution d'*acide acétylsalicylique* (10^{-2} M) à l'aide d'une éprouvette graduée. Mettre cette solution dans un bécher.
- Commencer le titrage en additionnant des volumes de **0,5 mL** de *KOH* (autour du point équivalent, prenez soin de choisir de petits volumes d'environ **0,2 – 0,3 mL**).

Remarque : Il est vivement conseillé de calculer le volume de *KOH* nécessaire pour atteindre le point d'équivalence afin de ne pas le rater.

➤ Titrer, dans un second temps, l'*acide acétylsalicylique* contenu dans le comprimé d'aspirine par *KOH*.

- Peser le comprimé d'*aspirine* puis le broyer afin d'obtenir une poudre à l'aide du mortier et du pistil. La poudre est dissoute dans une solution composée par **50 mL** d'eau et **50 mL** d'éthanol. Titrer cette suspension par *KOH*.

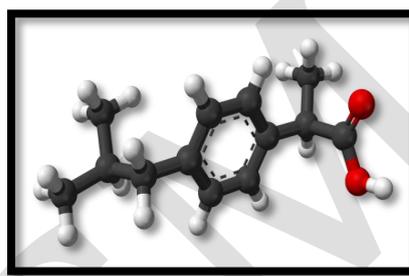
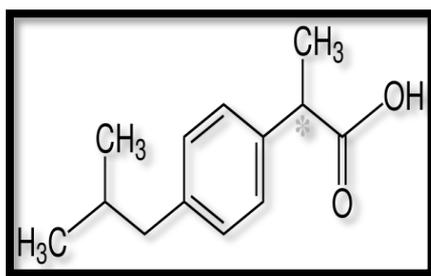
IV- QUESTIONS :

- 1- Tracer la courbe de titrage sur papier millimétré et déterminer graphiquement le point d'équivalence.
- 2- Etablir les valeurs théoriques correspondant au titrage de **50 mL** d'une solution d'*acide acétylsalicylique* (10^{-2} M) par *KOH* : situation initiale, point de demi-équivalence, point équivalent et, graphiquement, après ajout de **15 mL** *KOH* (5×10^{-2} M).
- 3- Comparez les valeurs de *pH* calculées et celles déterminées expérimentalement. Pourquoi y a-t-il une différence ?
- 4- Comparez la valeur trouvée pour la solution d'*acide acétylsalicylique* avec la valeur calculée.
- 5- Calculer la teneur (en masse) de l'*acide acétylsalicylique* dans le comprimé.

TP N°02 : DOSAGE DE L'IBUPROFENE PAR TITRAGE VOLUMETRIQUE

I- INTRODUCTION :

L'*ibuprofène* est une molécule de formule brute $C_{13}H_{18}O_2$. Son nom en nomenclature officielle est l'acide *2-(4-isobutylphényl)propanoïque*. De par ses propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, il constitue le principe actif de divers médicaments.



II- BUT :

Le but de ce TP est la vérification de la quantité d'*ibuprofène* contenu dans un comprimé par titrage volumétrique.

III- MODE OPERATOIRE :

- Préparer une solution aqueuse d'*ibuprofène* par la dissolution d'un comprimé d'*ibuprofène* dans **20 mL** d'éthanol.
- Filtrer le mélange obtenu. Le filtrat, contenant l'*ibuprofène*, est ensuite dilué dans de l'eau afin d'obtenir $V_s = 100 \text{ mL}$ de solution *S*. On admettra que cette solution *S* d'*ibuprofène* a le même comportement qu'une solution aqueuse.
- Etalonner la solution aqueuse titrante de soude ($1.5 \times 10^{-1} \text{ M}$) préparée avec une solution Titrisol® d'acide sulfurique (2N).
- Ajouter quelques gouttes de l'indicateur coloré (phénolphtaléine), puis titrer à l'aide de la solution aqueuse de soude étalonnée ($1.5 \times 10^{-1} \text{ M}$).

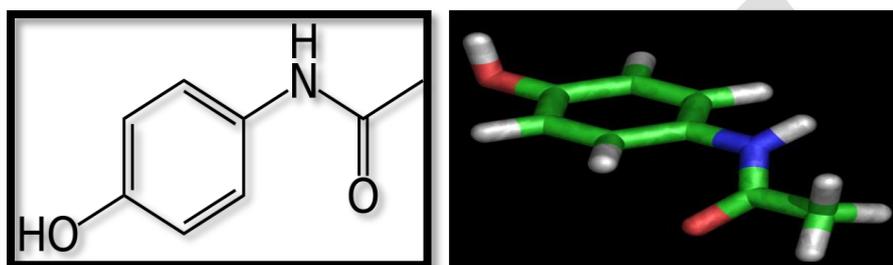
IV- QUESTIONS :

- 1- Justifier l'usage de l'éthanol dans le protocole.
- 2- Écrire l'équation de la réaction support de dosage.
- 3- Comment repère-t-on expérimentalement l'équivalence lors du titrage ?
- 4- Déterminer la valeur de la masse d'*ibuprofène* dans un comprimé, calculée par ce dosage.
- 5- Calculer l'écart relatif entre la masse mesurée et la masse annoncée par l'étiquette.

**TP N°03 : IDENTIFICATION DU PARACETAMOL DANS UN MEDICAMENT
PAR CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE**

I- INTRODUCTION :

Le *paracétamol*, espèce chimique bien connue pour ses propriétés analgésiques, est un amide obtenu par réaction entre l'anhydride éthanoïque et le para-aminophénol. Sa formule développée est :



II- BUT :

Identifier la présence du *paracétamol* dans un médicament.

III- MODE OPERATOIRE :

- Préparer la cuve à chromatographie en y versant l'éluant, qui est soit l'éther diéthylique soit un mélange de chloroforme et de méthanol dans les proportions **60% - 40%**.
- Préparer les solutions qui seront étudiés en mettant quelques cristaux dans **1 mL** de solvant, qui est le même mélange que l'éluant.
 - le paracétamol pur
 - la poudre obtenue en écrasant un comprimé de *Doliprane*, *Dafalgan* et d'*Aspirine*.
- Déposer une goutte de ces solutions sur la plaque à chromatographie et sécher.
- Révéler le chromatogramme sous lumière U.V. et entourer les taches.

IV- QUESTIONS :

- 1- Donner le principe de la chromatographie.
- 2- Que peut-on dire de la composition de ces médicaments ?
- 3- Déterminer alors le rapport frontal des constituants mis en évidence. Discuter les résultats obtenus.

TP N°04 : DISSOLUTION DU PARACETAMOL

I-INTRODUCTION :

La vitesse, à laquelle un médicament pris par voie orale se dissout dans l'estomac et d'autres régions du tractus gastro-intestinal, constitue un facteur déterminant dans la rapidité d'absorption de ce médicament dans le sang et son transport vers sa cible biologique.

Le taux de dissolution d'un médicament peut être mesuré à l'aide de la *méthode à palettes*.

L'essai de dissolution appliqué aux comprimés (*Cp*) consiste donc à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le principe actif (*PA*) qu'ils contiennent. Ce passage en solution est suivi par dosage spectrophotométrique du *PA* dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

II- MODE OPERATOIRE :

La dissolution du *paracétamol* comprimé est réalisé en milieu acide à la température de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, à l'aide d'un appareil à palettes, suivant le protocole opératoire suivant :

- Introduire dans le dissolutes un volume de **900 mL** d'une solution contenant **0.1N** de *HCl* et **0.01 mg/mL** de comprimé.
- Placer la palette de l'agitateur mécanique en dessous de la surface de l'eau à une distance de 25 ± 2 mm du fond intérieure du récipient.
- Mettre à chauffer la solution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Mettre l'agitateur en marche avec une vitesse de rotation des palettes de **50 rpm**. Enregistrer la température de l'eau.
- Prélever des échantillons de **5 mL** à des intervalles de temps réguliers : **5, 10, 20, 30** et **40 min** et doser les par spectrophotométrie UV-Visible à la longueur d'onde de **243 nm** (choisir un endroit à environ **4 cm** sous la surface de l'eau et à environ **2 cm** du côté de la paroi du dissolutes pour retirer les échantillons). Noter les absorbances.
- Préparer une solution de référence (étalon) dont la concentration est identique à celle de la solution à examiner (**0,01 mg/mL**) dans le milieu de dissolution. Noter son absorbance à $\lambda = 243 \text{ nm}$.

III- QUESTIONS :

- 1- Calculer la concentration du paracétamol dans chaque échantillon prélevé.
- 2- Déterminer le taux de dissolution dans chaque échantillon.
- 3- Tracer un graphique du taux de paracétamol dissous en fonction du temps. Décrire la forme du graphe obtenu et discuter les résultats obtenus.

N.B. : les taux de paracétamol dissous peuvent être calculés avec la formule suivante :

$$\% D_i = \frac{A_E}{C_E} \times \frac{C_T}{A_T} \times \frac{T(100 - X_{H_2O})}{100} \times \frac{M_{moy}}{M_i}$$

Avec :

- $\%D_i$: Taux de dissolution du comprimé i ,
- A_E : Absorbance des essais,
- A_T : Absorbance de la solution de référence (étalon),
- C_E : Concentration des essais,
- C_T : Concentration de la solution de référence (étalon),
- T : Titre en % de l'étalon de travail,
- X_{H_2O} : Teneur en eau dans l'étalon de travail,
- M_{moy} : Masse moyenne des comprimés,
- M_i : Masse du comprimé i .

TP N° 05 : MISE EN EVIDENCE D'UN EXCIPIENT

I- INTRODUCTION :

Un médicament est constitué d'un principe actif qui présente une activité thérapeutique et d'excipients inactifs d'un point de vue thérapeutique. Parmi ces derniers, certains facilitent l'absorption du médicament (*les délitants*) et d'autres assurent sa mise en forme (*les liants*). La quantité d'excipient est liée à celle du principe actif.

L'amidon est un excipient mixte très courant, jouant le rôle de liant, délitant,... Il s'agit d'une espèce chimique hydrophile qui se gorge d'eau provoquant l'éclatement du comprimé et favorisant donc sa dissolution.

II- BUT :

Identifier la présence de l'amidon dans certains médicaments dont le *Doliprane*, *Rapidus* et le *BI.ROGYL* et l'*AMOXICILLINE EG*.

III- MODE OPERATOIRE :

• **Test préliminaire :**

- Déposer un peu d'amidon dans un bécher.
- Ajouter une goutte d'eau iodée. Observer.

• **Application à des différents comprimés :**

- Broyer un comprimé dans un mortier
- Le dissoudre dans environ **10 mL** d'éthanol contenu dans un bécher de **50mL**.
- Filtrer.
- Rincer le bécher à l'eau distillée puis transvaser l'eau de rinçage dans le filtre.
- Ajouter une goutte d'eau iodée sur le solide recueilli dans le filtre. Observer

IV- QUESTIONS :

- 1- Représenter les résultats obtenus dans un tableau. Commenter.
- 2- Justifier le protocole expérimental de mise en évidence de l'excipient ?

TP N° 06 : TEST DE LA RESISTANCE A LA RUPTURE DES COMPRIMES

I- PRINCIPE :

Ce test est destiné à déterminer dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de compression si nécessaire.

II- MODE OPERATOIRE :

Placez le comprimé entre les mâchoires d'un duromètre en tenant compte : le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure.



Pour chaque détermination, orientez-le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.

Effectuez la mesure sur **10 comprimés**, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.

Exprimez les résultats en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées, toutes exprimées en newtons.

III- QUESTIONS :

1- Compléter le tableau

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (N)										

2- Calculer la limite de contrôle supérieur et inférieur : $D_{mc} \pm 10\%$.

**Les comprimés sont conformes si aucune des valeurs obtenues n'est :
Supérieure ou Inférieure à la LC calculée**

TP N° 07 : TEST D'UNIFORMITE DE MASSE

I- PRINCIPE :

Contrôles effectués au laboratoire de contrôle, sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés.

II- MODE OPERATOIRE :

Peser individuellement à l'aide d'une balance de précision, **20 Cp** prélevés au hasard sur le lot de chaque spécialité contrôlé.

Déterminer ensuite la masse moyenne de ces **20 Cp** à laquelle on compare la masse individuelle de chaque Cp.

la masse individuelle de **2** au plus des **20 Cp** prélevés s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau ci-dessous et qu'aucun Cp sur les **20 prélevés** ne s'écarte de plus du double de ce pourcentage.

Masse moyenne	Ecart limite en % de la masse moyenne	Ecart toléré pour 2 comprimés
$\leq 80 \text{ mg}$	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$
$80 < M < 250$	$\pm 7,5\%$	$\pm 15\%$
$\geq 250 \text{ mg}$	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$

TP N° 08 : DOSAGE D'UN SERUM PHYSIOLOGIQUE DANS UNE SOLUTION COMMERCIALE

I- INTRODUCTION :

Le sérum physiologique est une solution pharmaceutique utilisée pour nettoyer les yeux, le nez, etc... Elle contient de l'eau et du chlorure de sodium. Le pourcentage en masse de chlorure de sodium est indiqué sur chaque flacon : **0,9%**, c'est-à-dire que **100 g** de sérum physiologique contiennent **0,9 g** de chlorure de sodium, ce qui correspond à la concentration moyenne des cellules humaines. Tout liquide injecté dans le sang, par exemple dans une perfusion, doit être à la même concentration : des inhomogénéités de concentration pourraient générer un phénomène d'osmose aux conséquences désastreuses pour les cellules.

II- BUT :

L'objectif de ce TP est de mesurer la concentration en ions chlorure d'une solution commerciale de sérum physiologique.

III- MODE OPERATOIRE :

Prélever **5 mL** de la solution commerciale de sérum physiologique. L'introduire dans un petit bécher avec quelques gouttes de chromate de potassium **0,2 M**. Ajouter une vingtaine de millilitres d'eau distillée pour avoir un volume de solution suffisant.

Doser le contenu du bécher par la solution de nitrate d'argent **0,06M**. Procéder à un premier dosage rapide pour repérer approximativement le volume équivalent, puis recommencer en ralentissant au voisinage de l'équivalence pour le mesurer avec précision, idéalement à la goutte près.

I- QUESTIONS :

1- Estimer la valeur attendue C_0 de la concentration en ions chlorure dans le sérum physiologique.

2 - Montrer que le titrage débute dès la première goutte de nitrate d'argent versé. On pourra considérer qu'une goutte de burette a un volume de **0,05 mL**. Pourquoi cette vérification est-elle essentielle ?

3 - Déterminer la valeur attendue du volume équivalent V_E .

4 - Déterminer la concentration résiduelle en ions $Ag(+I)$ à l'équivalence.

5 - En déduire la concentration C_2 en ions chromate à apporter dans la solution initiale pour que l'apparition du précipité de chromate d'argent se produise exactement à l'équivalence, et permette ainsi de la détecter avec précision.

6 - En quoi la précision du titrage serait-elle affectée si on introduisant au début du titrage une concentration $10C_2$ de chromate de sodium ? Une concentration $C_2/10$? Cela constitue-t-il un avantage ou un inconvénient ?

7- Réaliser le dosage et déterminer la concentration massique τ en chlorure de sodium du sérum physiologique commercial.

8- Conclure quant à la valeur de la concentration massique de la solution commerciale avec une incertitude.

LCECM