



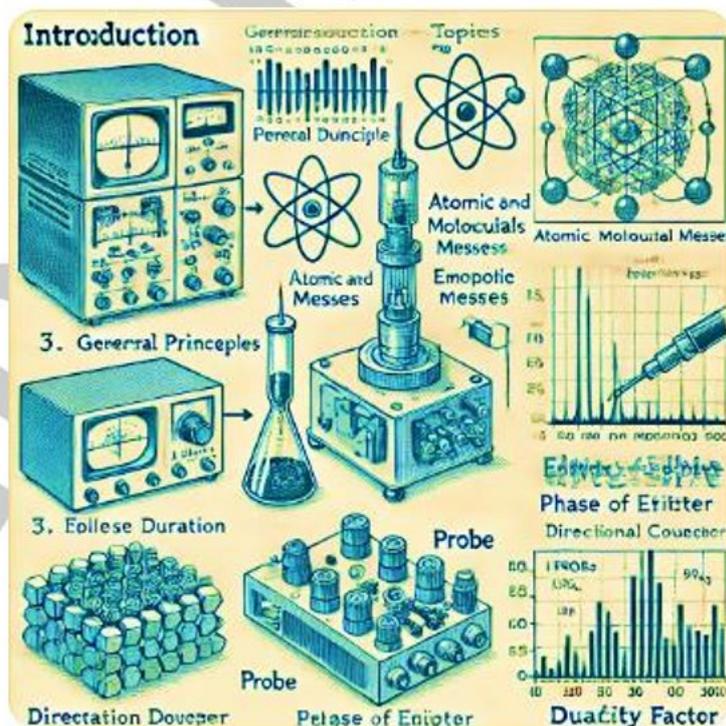
Cours 1

❖ Plan du cours

Techniques instrumentales d'analyse spectrales

Spectrométrie de masse

- INTRODUCTION
 - Généralités.
 - Masses atomiques et moléculaires, motifs isotopiques.
- INSTRUMENTATION
 - Bloc diagramme d'un spectromètre
 - Génération de fréquence
 - L'émetteur, durée d'impulsion, puissance et phase de l'émetteur, coupleur directionnel.
 - La sonde. Accord, adaptation, facteur de qualité.
 - Références bibliographiques





I. Spectrométrie de Masse

I.1. Introduction

I.2. Généralités

La spectrométrie de masse (SM) est une méthode analytique extrêmement sensible utilisée pour identifier des composés chimiques, déterminer leur structure moléculaire et mesurer leur concentration. Dans le contexte de la chimie pharmaceutique, la SM joue un rôle crucial dans :

- La caractérisation des principes actifs (PA).
- La détection d'impuretés ou de produits de dégradation.
- La pharmacocinétique et la métabolomique.

La SM fonctionne selon un principe simple : convertir les molécules en ions, les séparer en fonction de leur rapport masse/charge (m/z) dans un champ électrique ou magnétique, puis détecter ces ions pour obtenir des informations sur leur composition chimique.

II.2. Masses atomiques et moléculaires, motifs isotopiques

1. Masses atomiques et moléculaires

- La **masse atomique** est la moyenne pondérée des isotopes naturels d'un élément (exprimée en unité de masse atomique, u).
- La **masse moléculaire** correspond à la somme des masses atomiques des éléments constitutifs d'une molécule.

2. Motifs isotopiques

Chaque molécule contient des isotopes naturels (exemple ^{12}C et ^{13}C), formant un **patron isotopique** dans le spectre de masse.

- Exemple : Le dichlore (Cl_2) présente trois pics dus aux combinaisons de ^{35}Cl et ^{37}Cl . Ces motifs isotopiques permettent d'identifier des structures chimiques spécifiques, essentielles en chimie pharmaceutique pour confirmer l'identité moléculaire.



III. Instrumentation

III. 1. Bloc diagramme d'un spectromètre de masse

Un spectromètre de masse est constitué de plusieurs modules interdépendants :

1. **Source d'ionisation** : Génère des ions à partir des molécules analytiques.
2. **Analyseur de masse** : Trie les ions en fonction de leur rapport m/z .
3. **Détecteur** : Convertit le flux d'ions en signaux électriques interprétables.
4. **Système de traitement des données** : Fournit des spectres permettant l'analyse qualitative et quantitative.

Un diagramme typique est présenté ci-dessous :

Échantillon → Source d'ionisation → Analyseur → Détecteur → Système informatique.

III. 2. Sources d'ionisation

Les sources d'ionisation les plus couramment utilisées en chimie pharmaceutique sont :

1. **Ionisation par impact électronique (EI)** :
Utilisée principalement pour les molécules volatiles et thermostables, elle fragmente les molécules, fournissant des spectres riches en informations structurales.
2. **Ionisation par électrospray (ESI)** :
Adaptée aux composés polaires et macromoléculaires, elle produit des ions multiples, utiles pour analyser des biomolécules comme les peptides et protéines.
3. **Désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI)** :
Essentielle pour les analyses de molécules de grande taille telles que les polymères ou les protéines.

III. 3. Analyseurs de masse

Les analyseurs de masse sont des dispositifs qui séparent les ions selon leur m/z :

1. **Quadripôle** :
 - ☞ Très utilisé en routine, particulièrement pour la quantification et les études ciblées.
 - ☞ Idéal pour les analyses en tandem (MS/MS).



2. Analyseur à temps de vol (TOF) :

- ☞ Offre une résolution et une précision élevées pour la caractérisation de molécules complexes.

3. Résonance cyclotronique des ions (ICR) :

- ☞ Technique avancée offrant une résolution ultra-haute, utilisée pour la détermination précise des masses moléculaires.

Des principales sources d'ionisation en chimie pharmaceutique et une comparaison entre elles :

Voici un tableau récapitulatif des principaux analyseurs de masse et une comparaison entre eux :

Tableau I.1 : Comparaison entre les principaux analyseurs de masse

Analyseur de masse	Caractéristiques principales	Avantages	Limites
Quadripôle	Séparation des ions par des champs électriques et magnétiques.	Très utilisé en routine pour la quantification et études ciblées ; analyse en tandem (MS/MS).	Sensibilité limitée pour les molécules complexes ; résolution relativement modeste
Analyseur à temps de vol (TOF)	Mesure du temps qu'un ion met pour parcourir une distance donnée.	Haute résolution et précision pour les molécules complexes.	Sensibilité parfois limitée pour les petites molécules et les ions de faible intensité
Résonance cyclotronique des ions (ICR)	Mesure de la fréquence de rotation des ions dans un champ magnétique.	Résolution ultra-haute, idéale pour des mesures de masse précises.	Coût élevé ; nécessite un équipement spécialisé et des conditions expérimentales rigoureuses



Chaque analyseur présente des avantages et des limitations, ce qui les rend adaptés à différentes applications, selon la nature des molécules étudiées et les exigences de précision.



Ce tableau (Tableau I.2) montre la comparaison entre les principales sources d'ionisations

Tableau I.2 : Comparaison entre les principales sources d'ionisations

Source d'ionisation	Applications principales	Type de composés adaptés	Avantages	Limites
Ionisation par impact électronique (EI)	Molécules volatiles et thermostables	Petites molécules organiques	Spectres riches en informations structurales	Nécessite des composés volatils ; fragmentation parfois excessive
Ionisation par électrospray (ESI)	Composés polaires et macromoléculaires	Biomolécules (peptides, protéines) et analytes polaires	Production d'ions multiples ; adapté aux biomolécules	Sensible aux impuretés ; nécessite des solvants appropriés
Désorption/ionisation laser assistée par matrice (MALDI)	Molécules de grande taille telles que les polymères ou protéines	Macromolécules (polymères, protéines)	Permet d'analyser des molécules de grande taille sans fragmentation majeure	Nécessite une préparation d'échantillon complexe (matrice spécifique)



Chaque méthode possède des caractéristiques distinctes en termes de spectres produits, de types de molécules ciblées et de conditions expérimentales, ce qui les rend complémentaires dans leur utilisation en chimie pharmaceutique.

III. 4. L'émetteur et le système d'excitation

1. Durée d'impulsion :

Une courte impulsion permet de concentrer l'énergie transmise aux ions pour une excitation optimale.



2. Puissance et phase :

Les réglages de puissance influencent directement la qualité des données obtenues, notamment la sensibilité et la résolution.

3. Coupleur directionnel :

Garantit une bonne transmission des signaux tout en réduisant les interférences.

Voici un tableau (Tableau I.3) récapitulatif des principaux éléments de l'émetteur et du système d'excitation, avec une comparaison entre eux :

Tableau I.3 : Comparaison entre les principaux éléments de l'émetteur et du système d'excitation

Composant	Description	Rôle / Importance	Effets sur la performance
Durée d'impulsion	La durée de l'impulsion utilisée pour exciter les ions.	Permet de concentrer l'énergie pour une excitation optimale des ions.	Une impulsion courte permet une excitation plus précise et efficace.
Puissance et phase	Réglages de la puissance et de la phase de l'impulsion.	Influence la sensibilité et la résolution des données obtenues.	Une puissance trop faible peut réduire la sensibilité ; trop élevée peut altérer la précision.
Coupleur directionnel	Composant assurant la transmission du signal tout en réduisant les interférences.	Garantit une transmission claire des signaux, limitant les bruits.	Améliore la qualité des données en réduisant les pertes et interférences du signal.



Chacun de ces éléments joue un rôle clé dans l'efficacité du système d'excitation, influençant directement la qualité et la précision des données spectrométriques obtenues.

IV. La sonde : Accord et adaptation

La sonde est une composante essentielle pour optimiser le transfert d'énergie entre les systèmes :

1. **Accord** : Ajustement fin pour maximiser l'efficacité énergétique.
2. **Adaptation** : Minimise les pertes dues à une mauvaise correspondance d'impédance.



3. Facteur de qualité (Q) :

- ☞ Une sonde à **Q élevé** augmente la sensibilité du spectromètre.
- ☞ Indispensable dans les analyses nécessitant une haute résolution, comme l'identification des impuretés dans les produits pharmaceutiques.

V. Applications en Chimie Pharmaceutique (Figure I.1)

1. Analyse de pureté :

- ☞ Détection d'impuretés dans les principes actifs.
- ☞ Contrôle de qualité des produits finis.

2. Identification de métabolites :

- ☞ Études de pharmacocinétique pour comprendre la distribution et l'élimination des médicaments.

3. Analyse des protéines et des peptides :

- ☞ Caractérisation des biomédicaments tels que les anticorps monoclonaux.

4. Développement de formulations :

- ☞ Étude des interactions moléculaires entre excipients et principes actifs.



Figure I.1 : Applications de la Chimie Pharmaceutique : Analyse, Identification et Développement



Conclusion

La spectrométrie de masse est une technique incontournable pour les chercheurs en chimie pharmaceutique. Sa capacité à fournir des informations structurales et quantitatives précises en fait un outil essentiel pour le développement, l'analyse et le contrôle qualité des médicaments. Les avancées récentes dans les technologies d'ionisation et d'analyse offrent des perspectives prometteuses pour explorer des molécules de plus en plus complexes.

IV. Références bibliographiques

1. Gross, J. H. (2017). *Mass Spectrometry: A Textbook*. Springer, Cham, Suisse.
2. Niessen, W. M. A. (2016). *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*. CRC Press, Boca Raton, États-Unis.
3. Smith, R. D., & Pasa-Tolic, L. (2020). High-resolution mass spectrometry in pharmaceutical sciences. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Elsevier, Amsterdam, Pays-Bas.

❖ Généralités sur les spectromètres et l'adaptation et références bibliographiques

- Introduction aux spectromètres et à leur rôle dans l'analyse des spectres.
- Principes de base : Interaction des ondes électromagnétiques avec la matière.
- Importance de l'adaptation dans la transmission d'énergie et la précision des mesures.

Références :

1. J. B. Jones et al., *"Spectrometry Fundamentals and Applications"* (Springer, 2023).
2. **Masses atomiques et moléculaires, motifs isotopiques**
 - Définition des masses atomiques et moléculaires : relations entre les isotopes et la masse.
 - Application des isotopes dans les analyses spectrométriques.
 - Effet des isotopes sur les résultats spectroscopiques et importance de leur identification.



- **Références :**

2. M. R. Glickman, *"Isotopic Mass Spectrometry: Principles and Applications"* (Elsevier, 2022).

3. Instrumentation du spectromètre

- **Bloc diagramme d'un spectromètre**

- Structure générale et composants principaux : source, analyseur, détecteur.
- Principe de fonctionnement et interconnexion des différents éléments du système.

Références :

3. L. F. Hughes et al., *"Design and Function of Spectrometric Instruments"* (Wiley, 2021).

- **Génération de fréquence**

- Explication des méthodes de génération des signaux à fréquence précise.
- Technologie des oscillateurs : stabilité et précision dans les mesures spectroscopiques.

Références :

4. G. S. Yeo, *"Frequency Generation for Spectroscopic Applications"* (Taylor & Francis, 2024).

- **L'émetteur, durée d'impulsion, puissance et phase de l'émetteur, coupleur directionnel**

- Caractéristiques des émetteurs : contrôle de la puissance et de la durée d'impulsion.
- Importance de la phase dans la précision des résultats spectroscopiques.
- Fonction du coupleur directionnel dans la gestion de la puissance.

Références :

5. B. H. Frost, *"Microwave Emission Systems for Spectroscopy"* (Springer, 2023).

4. La sonde : Accord, adaptation, facteur de qualité

- **Accord :**



- Importance de l'accord dans le processus de mesure pour éviter les pertes d'énergie.
- Techniques d'ajustement de l'impédance entre la sonde et le système.
- **Adaptation :**
 - Notion de l'adaptation d'impédance et son rôle essentiel dans la transmission efficace du signal.
 - Méthodes courantes pour l'adaptation : filtres et réseaux d'adaptation.
- **Facteur de qualité (Q) :**
 - Définition du facteur de qualité (Q) dans un circuit résonnant.
 - Relation entre le facteur Q et la bande passante, ainsi que l'efficacité du système.
 - L'impact d'un faible Q sur les performances du spectromètre.
 - Applications pratiques du facteur Q dans l'optimisation des instruments.
- **Références :**
 6. T. Thompson et al., *"Quality Factor in Spectroscopic Systems: Theory and Practice"* (IEEE Transactions, **2024**).
 7. D. F. Gordon, *"Impedance Matching and Quality Factor in Spectroscopy"* (J. Acoust. Soc. Am., **2023**).