

# JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ STATISTIQUE DE PARIS

J. DUFRENOY

**Distribution « inverse » ou « réciproque »**

*Journal de la société statistique de Paris*, tome 113 (1972), p. 272-281

[http://www.numdam.org/item?id=JSFS\\_1972\\_\\_113\\_272\\_0](http://www.numdam.org/item?id=JSFS_1972__113_272_0)

© Société de statistique de Paris, 1972, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société statistique de Paris » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques  
<http://www.numdam.org/>

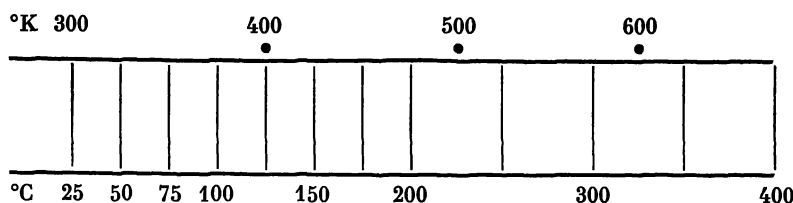
## DISTRIBUTION « INVERSE » OU « RÉCIPROQUE »

A partir de l'origine  $X = 1$  à l'extrémité gauche de la droite horizontale, marquons les distances  $X_1$  à  $X = 0,5$  soit par exemple 10 cm, puis  $X = 0,5$  à  $X = 0,25$ , soit 5 cm;  $X = 0,25$  à  $X = 0,125$  soit 2,5 cm;  $X = 0,125$  à  $X = 0,0625$  soit 1,25 cm : nous constituons l'échelle inverse  $1/X$ , qui, selon le facteur d'échelle, correspondra à l'une des séries ci-dessous

1		10	15	17,5	18,95
X 1		0,5	0,25	0,125	0,0625
$1/X$ 1		2	4	8	16
2	3	4	8	16	32

L'échelle inverse est le plus souvent employée pour  $1/T$  où  $T$  exprime généralement la température en °K; ci dessous une échelle pour les  $T$  de 300 à 600 °K et pour les températures correspondantes en °C; diverses de ces échelles ont été éditées par la Cie française

des diagrammes notamment pour des essais de fiabilité par vieillissement accéléré à température élevée.



Nous illustrons, à l'aide de quelques exemples, différentes applications de l'échelle inverse.

I — RELATIONS IMPLIQUANT  $1/T$  OU  $T$  REPRÉSENTE LA TEMPÉRATURE ABSOLUE exprimée en degrés Kelvin (soit °K) ou en °C :  $I_A$  : Graphique de Van't Hoff :

$I_A$  : Solubilité en fonction de la taille des particules (V. F. Smolen et D. O. Kildsig (*Jour. Pharmac. Sci.*, 60, 1, 130.1, janv. 1971).

Les solubilités relatives ( $S$ ) de la griséofulvine « cristalline » ou « microcristalline » sont

		$(1/T)10^4$	crist.	micro	$\Delta(\Delta S_{sol})$
°K	°C				
302,5	29,5	3,8	1,00	1,55	0,87
310,6	37,6	3,22	1,45	2,15	0,78
317,7	44,7	3,11	2,01	3,00	0,80

Les petites particules (microcristallines) se dissolvent plus rapidement puisque possédant plus d'« énergie libre de solution »  $\Delta G_{sol}$ ; cette énergie résulte d'une contribution d'enthalpie  $\Delta H_{sol}$  et d'entropie  $\Delta S_{sol}$ ; en portant en ordonnées, sur échelle log, les solubilités relatives pour les particules « cristallines » d'une part, « microcristallines » d'autre part, chacune à leur rang d'abscisses sur échelle  $1/T$ , ou détermine 2 séries de 3 points, déterminant 2 droites de régression parallèles; l'enthalpie de solution a pour la griseofulvine une valeur de 8,6 cal/mole indépendamment de la taille des particules,

$$\Delta(\Delta H_{sol}) = 0 \text{ et } \Delta(\Delta S_{sol}) = R \ln \frac{C_1}{C_2} \text{ en cal/degré/mole}$$

$I_B$  : Solubilité de 2 formes d'Aspirine (R. V. Griffiths & A. G. Mitchell (*Jour. Pharmac. Sci.*, 60, 2, 267-270, février 1971).

La mise en solution dans l'acide chlorhydrique 0,1 N transforme l'aspirine (initialement sous la forme (A) en un autre « polymorphe » (B) moins soluble; en portant sur échelle log en ordonnées les solubilités ( $S$ ) en mg/ml, pour les valeurs de  $1/T$  portées en abscisses, on définit pour A une droite de régression descendant de  $S = 0,95$  pour  $1/T = 3,1$  à  $S = 0,63$  pour  $1/T = 3,3$  alors que pour B la droite de régression descend de  $S = 105$  vers  $S = 0,85$ .

Selon le graphique de Van't Hoff, ainsi obtenu, la température de transition des deux formes d'aspirine serait 343 °K; la modification d'enthalpie  $B \rightarrow A$  calculée d'après la différence des pentes des droites de régression est  $-2,4$  kcal, mole<sup>-1</sup>; à chaque température  $T$  le changement d'entropie est  $\Delta S_T = \left( \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_r}{T} \right)$  lorsque la modification d'énergie libre,

$$\Delta G_T = -RT \ln \frac{C_{sB}}{C_{sA}}; C_{sB} \text{ et } C_{sA} \text{ étant les solubilités respectives.}$$

## II — GRAPHIQUE DE LINEWEAVER-BURK REPRÉSENTANT LA CINÉTIQUE DE L'EXCRÉTION URINAIRE DE DROGUES

La vitesse maximale d'excrétion via les tubules des reins étant  $V_m$  en  $\mu$  mole/kg/min, et la concentration qui permet d'atteindre la moitié de cette vitesse étant  $K_m$  ( $\mu$  mole/kg), l'équation de Michaelis-Menten s'écrit :

$$\delta = \frac{V_m(S)}{K_m + (S)}$$

où  $V$  représente la vitesse initiale apparente de sécrétion ( $\mu$  mole/kg/mn) et  $(S)$   $\mu$  mole/kg la dose qui, injectée par voie intraveineuse, permet d'atteindre  $V_{m/2}$ ; sous la forme « Lineweaver-Burk », l'équation

$$\frac{1}{\delta} = \left( \frac{K_m}{V_m(S)} \right) + \frac{1}{V_m}$$

permet, en portant  $1/\delta$  en ordonnées et  $1/(S)$  en abscisses, de déterminer les points par lesquels passe la droite de régression dont la pente  $K_m$ , fixe le niveau d'intersection avec l'axe des  $y$ , soit  $V_m$ .

Comparant deux drogues telles qu'acide mandélique (ou l'un de ses homologues) et acide tropique, E. J. Randinitis et al. (*Jour. Pharmac. Sci.*, 59, 6, 813-818) et J. B. Nagwekar et al. (*Ibid.*, 60, 3, 375-381) obtiennent des valeurs du même ordre pour  $V_m$  tandis que la valeur de  $K_m$  pour l'acide mandélique est double de celle acide tropique; en présence d'acide tropique, qui entre en compétition pour l'excrétion urinaire, la vitesse d'excrétion de l'acide mandélique est réduite ainsi que le fait apparaître, la faible pente pour l'acide mandélique « sans » inhibiteur et la faible pente « avec » inhibiteur.

## III — LIAISONS ENTRE MACROMOLÉCULE ET PETITES MOLÉCULES

III<sub>A</sub> — Thermodynamique des liaisons du type ligand (H. J. Weder et al., *Jour. Pharmac. Sci.*, 59, 11, 1563-1568, 1970).

Une macromolécule telle que celle d'une protéine (par exemple d'albumine de bœuf) peut comporter divers sites pouvant fixer une petite molécule possédant des capacités de liaison dites ligands; l'interaction entre macromolécule et « ligands » peut s'étudier au sujet d'un colorant tel que le vert de bromocrésol, qui intervient au niveau de deux types différents de sites de fixation : quatre ligands entrent dans des liaisons « hydrogène » par échange d'électron entre donneur et accepteur et trois ou quatre ligands ne font intervenir que des forces électrostatiques.

Selon le modèle mathématique le plus simple,  $r$  étant le degré moyen de liaison, correspondant au nombre de moles de ligand lié par mole de protéine et  $C_f$  la concentration en moles/litre de ligand demeuré libre lorsque s'établit l'équilibre,

$$r = \sum_{i=1}^{i=9} \frac{n_i \cdot K_i \cdot C_f}{1 + K_i \cdot C_f}$$

lorsque  $n_i$  représente le nombre maximal de sites de liaison équivalents pour 9 types de ces sites,  $k_i$  correspondant aux constantes d'association intrinsèque : s'il n'y a que deux types de sites ( $i = 1$  ou  $i = 2$ ),

$$r = \frac{n_1 \cdot K_1 \cdot C_f}{1 + K_1 \cdot C_f} + \frac{n_2 \cdot K_2 \cdot C_f}{1 + K_2 \cdot C_f}$$

pour un seul type de site :

$$r = \frac{n_1 \cdot K_1 \cdot C_f}{1 + K_1 \cdot C_f} \text{ d'où } \frac{r}{C_f} = k_1 \cdot n_1 - k_1 \cdot r;$$

le graphique de Scatchard, obtenu en portant  $\frac{r}{C_f}$  en fonction de  $r$  indique le nombre  $n_1$  des sites quand  $\frac{r}{C_f} \rightarrow 0$ , la pente négative de la droite correspondant à la constante  $k_1$  d'association intrinsèque.

III<sub>B</sub> — Hyperbole et équation de Scatchard (N. J. Cho et al., *Jour. Pharmac. Sci.*, 60, 2, 198, 1971).

Le degré d'association entre une macromolécule (d'une protéine) et une petite molécule (d'une drogue) s'estime par le rapport molaire  $r$  de la « drogue fixée » à la « protéine totale », en fonction : de la constante  $R$  d'association intrinsèque, du nombre maximum ( $n$ ) des sites de fixation sur la molécule de protéine, et de la concentration  $D_f$  de la drogue restant libre.

L'équation  $r = \frac{nk(D_f)}{1 + k(D_f)}$  est celle d'un arc d'hyperbole équilatère passant par

l'origine; sous la forme d'équation de Scatchard  $\frac{r}{(D_f)} = kn - kr$ , elle permet en portant

$\frac{r}{(D_f)}$  en ordonnées et  $r$  en abscisses, de définir une droite qui coupe l'axe des abscisses à ( $n$ ) et l'axe des ordonnées à ( $kn$ ); cette équation suggérée par Scatchard (*Chemical specificity in Biological Interactions*, New York 1954, pp. 193-219) n'est valable que s'il n'existe qu'un seul type de site de liaison et qui ne fasse pas intervenir d'interaction électrostatique, ce qui est rarement le cas.

III<sub>C</sub> — Décomposition d'une courbe expérimentale en ses composantes « linéaire » et hyperbolique

(V. F. Smolen & R. D. Schoenwald, *Jour. Pharmac. Sci.*, 60, 1, 101-102, janvier 1971)

L'injection par voie intraveineuse d'une dose  $D$  provoque un effet d'intensité  $I$  : pour une quantité  $Q_B$  de la drogue ayant pénétré dans l'organisme, la « contribution hyperbolique » à la manifestation de l'effet ( $I_h$ ) est fonction de divers paramètres tels que  $\alpha$  (activité intrinsèque de la drogue),  $R$  quantité totale des « récepteurs » de la drogue, et  $K_D$  constante de dissociation de complexe entre drogue et récepteurs soit  $I_h = \frac{(\alpha R Q_B)}{(K_D + Q_B)}$ , cette

contribution hyperbolique, la contribution linéaire  $I_L = P Q_B$ ; en substituant à  $Q_B$  son équivalent  $\beta D$ , on écrit  $I = \left[ \frac{(\alpha R \beta D)}{(K_D + \beta D)} \right] + P \beta D$ . Cette équation admet une forme linéaire (équation de Statchard) telle que

$$I - P \beta D = \alpha R - \frac{K_D}{\beta} \frac{I - P \beta D}{D}$$

ou un forme « inverse »

$$\frac{1}{I - P \beta D} = \frac{1}{\alpha R} \frac{K_D}{\alpha R \beta} \left( \frac{1}{D} \right)$$

Dans le cas où  $\beta = 1$ , on porte sur échelles arithmétiques, en abscisses  $\frac{(1 - PD)}{D}$  et en ordonnées  $(1 - PD)$  pour l'équation de Statchard, et pour l'« inverse »  $\frac{1}{D}$  et  $\frac{1}{(1 - PD)}$ .

III<sub>D</sub> — Transmission des signaux dans le système nerveux (E. de Robertis, *Science*, 171, 943, 12 mars 1971, et *Molecular Pharmacology*, 7, 97-103, janvier 1971).

La transmission via le système nerveux implique un mécanisme chimique spécifique qui amplifie le signal électrique, au niveau des « synapses » séparant les composantes « présynaptique » et « postsynaptique » de la voie de transmission; ce mécanisme met en œuvre :

1° une substance chimique (transmetteuse) qui est produite et stockée à l'extrémité du nerf, pour être libérée à l'arrivée d'une impulsion nerveuse;

2° une substance réceptrice spécifique réagissant avec la transmetteuse dans la membrane postsynaptique.

Les organes électriques des poissons des genres Torpédo ou Electrophorus comportent des unités (électroplax), chacune pesant 30 à 50 mg et contenant 30 000 à 50 000 synapses; l'une des faces est richement innervée par des fibres nerveuses dont l'extrémité comporte la substance réceptrice pour l'acétylcholine (AcCh) fonctionnant comme transmetteuse.

La substance réceptrice, (dont 1 kg de tissu de l'organe électrique contient 10 à 20 mg) extraite par un mélange de chloroforme et de méthanol et purifiée est une lipoprotéine en présence de quantités croissantes d'AcCh marquée par  $^{14}C$  2 (de  $(7) (10^{-7})$  vers  $(5) (10^{-5})$  moles/litre), on observe une courbe de saturation qui n'a pas la forme de l'hyperbole rectangulaire qu'on pourrait espérer obtenir pour la saturation d'un seul type de sites récepteurs.

Les graphiques avec double transformation inverse, et par l'équation de Scatchard ou de Robertis, donnent des résultats qui suggèrent l'intervention de deux types de sites de fixation, l'un à haute affinité, caractérisé par une constante de dissociation  $K_1 = (10^7)$ , l'autre de moindre affinité,  $K_2 = (10^5)$ ; le système récepteur est envisagé comme une population de molécules protéolipidiques chacune de P. M. = 40 000, comporte un site de haute affinité ( $K_1$ ) et dix dont l'affinité n'est que  $K_1/100$ .

Pour des concentrations d'AcCh de  $(7,0) (10^{-7})$  à  $(5,0) (10^{-5})$  mole/litre, en portant en abscisses les nombres moyens ( $\bar{V}$ ) de moles d'AcCh fixées par mole de protéolipide, sur échelle arithmétique, de 0 à 10, et en ordonnées l'inverse de la concentration ( $ACh_f$ ) d'AcCh resté libre, de Robertis obtient, sous la forme de graphique de Scatchard, une courbe différent de l'hyperbole en ce qu'elle comporte deux branches de droites, la première fortement inclinée correspondant au site  $K_1$ , fixant 90 % de l'AcCh disponible, la seconde, correspondant aux sites  $K_2$ , fixant les 10 % restant (d'après *Science*, 171, p. 967, 12 mars 1971).

III<sub>B</sub> — Relation linéaire entre  $\log Y$  et inverse de la dose ( $1/D$ ) (*Jour. Pharmac. Sci.*, 60, 2, 321, février 1971).

Une dose ( $M$ ) de chlorhydrate d'acetylcholine induit une contraction des muscles lisses, notamment des muscles des bronches; cet effet s'exagère en présence de la tétracycline ou de dérivés du type cyclines.

En portant en abscisses ( $1/M$ ) ( $10^6$ ) et en ordonnées,  $y = (100\%)$  contraction, on définit, en l'absence de cyclines, une droite de régression s'élevant de  $y = 1$  pour ( $1/M$ ) ( $10^6$ ) = 1 à  $y = 6$  pour ( $1/M$ ) ( $10^6$ ) = 8; en présence des diverses cyclines la pente de la droite s'atténue plus ou moins, et l'on obtient une famille de droites en éventail.

IV — TRANSMISSION DE LA VAPEUR D'EAU A TRAVERS UN FILM CELLULOSIQUE  
*Jour. Pharm. Sci.*, 59, 11, 1634-1637

Pour un polymère donné, en portant en ordonnées  $1/R$  où  $R$  est la vitesse de transmission de vapeur d'eau en (sec/molécule) et en abscisses l'épaisseur du film, on définit des points qui s'alignent sur une droite de régression, de pente  $\frac{1}{PA C_0}$ , interceptant l'axe des ordonnées à  $\frac{L}{DA C_0}$  et dont l'équation est  $\frac{1}{R} = \frac{a}{PA C_0} + \frac{L}{DA C_0}$ , où  $C_0$  et  $A$  sont des constantes; le coefficient de perméabilité  $P$  s'exprime, de même que le coefficient de diffusion ( $D_1$ ), en  $\text{cm}^2$  par seconde;  $P = DS$ .

V — Estimation du poids moléculaire ( $M$ ) d'un polymère en fonction de l'indice de réfraction ( $n_D$ ) (R. A. Rhein & D. D. Lawson (*Chem. tech.*, feb. 1971, 122-126).

Le coefficient de corrélation ( $C$ ) entre l'inverse du poids moléculaire, soit  $1/M$  et l'indice de réfraction  $n_D$  est  $C = -0,993$  pour les diènes non conjugués,  $C = -0,998$  pour les hydrocarbures saturés,  $C = -0,9977$  pour les oxydes de polyéthylène, et  $C = -0,986$  pour les télomères d'isobutylène.

Pour chaque série d'homologues on peut calculer la droite des moindres carrés, à tracer parmi les points d'ordonnées  $n_D$  et d'abscisses  $10^3/M$ ; par exemple  $n_D^{20} = 1,5034 - \frac{11,391}{M_n}$  pour les télomères et polymères d'isobutylène;

TABLEAU I

	$M$	$10^3/M$	$n_D^{20}$
Hexa isobutylène . . . . .	336.6	2.97	1.4684
Hepta isobutylène . . . . .	392.8	2.252	1.4789
Hepta polybutylène 16 . . . . .	685	1.57	1.4875
Hepta polybutylène 24 . . . . .	847	1.62	1.4952
Hepta polybutylène 32 . . . . .	1091	0.926	1.4998
Polyisobutylène . . . . .	1416	0.7	1.4951

A l'exception du groupe des oxydes de polyéthylène, les droites de régression ont une pente de l'ordre de  $-9$ ; elles descendent vers les valeurs de  $n_D^{20}$  d'autant plus basses que le degré d'insaturation est plus élevé; ce degré d'insaturation peut donc être évalué en fonction de l'indice de réfraction pour un poids moléculaire donné.

## ANNEXE I

Relation d'Arrhenius : au cours du vieillissement le logarithme de la concentration ( $C_t$ ) d'une substance en solution au temps ( $t$ ) est une fonction linéaire du temps, soit en

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_\tau t \quad (1)$$

$C_0$  représentant la concentration à l'origine ( $t = 0$ ) et  $C_t$  la concentration après que la solution a été exposée pendant la durée ( $t$ ) à une température  $\tau^0$ ; la constante de la réaction  $k_t$  dont dépend la vitesse de la diminution de concentration est telle que

$$\ln k_t = \gamma + \frac{\delta}{\tau} \quad (2)$$

c'est-à-dire que le log. de la vitesse de réaction est une fonction linéaire de l'inverse de la température absolue,  $\gamma$  et  $\delta$  étant des constantes à déterminer expérimentalement. Si l'on adopte comme variables auxiliaires  $Y = \ln k_t$  et  $X = 1/\tau$ , l'équation devient l'équation classique de la droite  $Y = \alpha + \beta X$ ; si  $Y$  pouvait s'estimer exactement par deux valeurs expérimentales  $y_1, x_1$  et  $y_2, x_2$  pour 2 valeurs expérimentalement affectées à  $X$ , deux points suffiraient pour définir  $\alpha$  et  $\beta$ .

En réalité chaque valeur  $y_i$  observée est affectée d'erreur expérimentale, d'où

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i \quad (3)$$

Pondération des « moindres carrés » dans les essais de stabilité.

Une solution de concentration  $C_0$  est stockée à l'une des diverses températures ( $\tau$ ); au bout d'un temps ( $t$ ) la concentration  $C_t$  sera d'autant plus faible que  $\tau$  est plus élevé : on peut donc effectuer le dosage de ( $C_t$ ) en un temps ( $t_i$ ) d'autant plus court que  $\tau$  est plus élevé; l'équation (1) permet pour chaque température  $\tau$  d'obtenir une estimation  $\hat{K}_\tau$  de la valeur de  $K_\tau$ , et l'équation (6)

de la valeur de  $\sigma^2$  à multiplier par le coefficient  $\frac{1}{\sum_{i=1}^{n_\tau} (t_i - \bar{t})^2}$  pour estimer la variance de  $\hat{K}_\tau$ , au temps ( $t_i$ ) auquel on a effectué  $n_\tau$  dosages pour la température  $\tau$ , de telle sorte que  $\bar{t} = \sum_{i=1}^{n_\tau} \left( \frac{t_i}{n_\tau} \right)$ .

Selon le modèle  $\hat{k}_\tau = e^{\gamma + \delta/\tau} + \varepsilon_\tau$ , lorsque  $\varepsilon_\tau$  est une erreur additive affectant  $k_\tau$  dans l'estimation  $\hat{k}_\tau$ , avec une variance  $\sigma^2$ .

1° La méthode des moindres carrés pondérés attribue à chaque valeur de  $\ln \hat{k}$  un « poids statistique » inversement proportionnel au carré de l'« intervalle de confiance ».

2° La différence entre chaque  $\hat{k}_\tau$  et sa valeur espérée selon l'équation d'Arrhenius permet d'estimer la variance  $S_a^2$ ; « d'estimation de la relation d'Arrhenius indépendamment de la variance affectant les dosages à ( $n$ ) températures  $\tau$  et qui, pour l'analyse des moindres carrés pondérés, se calcule par l'équation

$$S_a^2 = \frac{\sum (n_\tau - 2) S_\tau^2}{\sum (n_\tau - 2)}$$

Si la relation d'Arrhenius a été adoptée à tort comme modèle,  $S_a^2$  sera grand relativement à la « variance erreur »  $S_e^2$ ; si le rapport  $\frac{S_a^2}{S_e^2} \approx F$  avec  $(n - 2)$  DL au numérateur et  $\sum (n_\tau - 2)$  DL au dénominateur, est statistiquement significatif, la dispersion des points autour de la droite d'Arrhenius est plus grande que la dispersion imputable aux variations aléatoires des  $\hat{K}_\tau$ ; si  $F$  n'est pas significatif les paramètres définissant les vitesses de réaction s'alignent sur la droite d'Arrhenius aux erreurs de mesure près; chaque  $k_\tau$  doit alors être pondéré en fonction de sa variance erreur d'où la nécessité de déterminer par la méthode des moindres carrés la droite de régression à tracer parmi  $n$  points expérimentaux, chacun de coordonnées  $(x_i, y_i)$ .

Pour les ( $n$ ) points  $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \dots (x_n, y_n)$  on admet que : les  $\varepsilon_i$  sont indépendants les uns des autres et distribués relativement à une moyenne  $\bar{\varepsilon}_i = 0$  avec une variance  $\sigma^2$ , (constante, indépendante de  $x_i$ ); la meilleure estimation de  $\alpha$  et de  $\beta$  est celle qui minimise

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \beta x_i)^2 \quad (4)$$



$\sigma^2$  étant la variance des  $\varepsilon_t$ , la meilleure estimation  $\beta$  de la pente de la droite est

$$\sigma \beta^2 = \frac{\sigma^2}{\sum_{i=1}^n \left( x_i - \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n} \right)^2} \quad (5)$$

On peut d'ailleurs estimer  $\sigma^2$  par la moyenne ( $S^2$ ) des carrés des déviations entre chaque point observé ( $x_i, y_i$ ) et le point correspondant situé sur la droite de regression ( $x_i, \hat{y}_i$ ) soit

$$S^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta} x_i)^2}{(n-2)} \quad (6)$$

Application numérique : Une solution de chloramphenicol est soumise à vieillissement à 5 températures, 32, 34, 42, 58 et 71 °C; chacune de ces températures est transformée en  $1/\tau$ ; par exemple à  $t = 32$  °C correspond  $\tau = 273 + 32 = 305$  °K d'où

$$1/\tau = 1/305 = 0,00328 = 3,28 \cdot 10^{-3}.$$

Dans l'étendue des ( $t$ ) de 32 à 71 °C, c'est-à-dire ( $1/\tau$ ) de  $3,28 \cdot 10^{-3}$  à  $2,9 \cdot 10^{-3}$  la pondération des moindres carrés suggère que la relation d'Arrhenius n'est pas valable : en effet à 71 °C ou  $1/\tau = 2,91 \cdot 10^{-3}$  il se forme un précipité dans la solution; par contre dans l'étendue des  $t$  de 32 à 58 °C c'est-à-dire  $1/\tau$  de  $3,28 \cdot 10^{-3}$  à  $3,02 \cdot 10^{-3}$  les valeurs de  $K_t$ , estimées d'après les résultats des dosages correspondent à celles déterminées par la méthode des moindres carrés pondérés selon la relation d'Arrhenius; les valeurs des  $\hat{K}\tau$  décroissent de 0,0154 à 58 °C, soit  $1/\tau = 3,02 \cdot 10^{-3}$  vers 0,000702 à 32 °C soit  $1/\tau = 3,28 \cdot 10^{-3}$  ce qui par extrapolation permet d'estimer à 0,000212 le taux de dégradation à 23 °C ou  $1/\tau = 3,38 \cdot 10^{-3}$ .

(D. L. Bentley, Statistical Techniques in predicting Thermal Stability, *Jour. Pharmac.Sci.*, 59, 4, avril 1970, pp. 464-468).

## ANNEXE II

### Entropie

Le terme d'entropie (dérivé du grec « entropia », retour en arrière, introduit par Clausius en 1878 correspond à une fonction mathématique ( $S$ ) exprimant le principe de la « dégradation de l'énergie » qui se traduit par un état de désordre toujours croissant de la matière; l'entropie du monde tend vers un maximum (Robert, Suppl, p. 192).

Dans la théorie de l'information, selon Shannon, « gain d'entropie » signifie « perte d'information » et « perte d'entropie » gain d'information.

Selon R. Féron les notions de variance et d'entropie peuvent être généralisées par la notion d'incertitude, nouveau critère d'ajustement des modèles économiques; cette notion permet, étant donnés les résultats d'une expérience, de définir le « meilleur ajustement théorique » et de comparer des modèles de types différents; prendre la variance permet de rendre le modèle opérationnel.

Pour une population de  $N$  individus, comprenant  $K$  groupes ( $k = 1, 2, \dots, i, \dots$ ) l'un des groupes comportant une proportion  $p_k$  des  $N$  individus, l'entropie  $H_1 = - \sum_{k=1}^K P_k \log P_k$  :

A  $H_1$ , mesure de l'entropie de 1<sup>er</sup> ordre, on peut comparer la mesure de l'entropie de 2<sup>e</sup> ordre  $H_2 = - \log (\sum p_k^2)$  plus directement utilisable comme mesure de la diversité des constituants d'un système (C. D. Kemp, *Biometrics*, 27, n<sup>o</sup> 1, march 71, p. 253).

Pour un système binaire qui n'admet que cette alternative : « Succès » avec chance  $p_t$  ou « échec » avec risque  $1 - p_t = q_t$  :

Les « Tables d'entropie » indiquent, pour chaque valeur de  $p_t$  (ou de  $1 - p_t = q_t$ ), le  $-\log_2 p_t$ , le produit  $-p_t \log_2 p_t$ , et

$$H = [p_t (-\log_2 p_t) + q_t (-\log_2 q_t)]; \text{ pour } p_t = q_t = 0,50,$$

on a 
$$H = \left[ \frac{1}{2} (1) + \frac{1}{2} (1) \right] = 1 \text{ bit.}$$

Ci-dessous quelques autres valeurs :

$p$	$-\log_2 p$	$-p \log_2 p$	$H$	$-\alpha \log_2 \alpha$	$-\log_2 \alpha$	$\alpha$
0.45	1.152	0.518	0.998	0.474	0.862	0.55
0.40	1.322	0.529	0.971	0.442	0.737	0.60
0.35	1.514	0.53	0.934	0.404	0.621	0.65
0.30	1.737	0.521	0.881	0.36	0.515	0.70
0.25	2.	0.5	0.81	0.31	0.415	0.75
0.20	2.322	0.464	0.722	0.257	0.322	0.80

### Entropie et néguentropie

Les physiciens affectent l'entropie du signe (-); l'entropie négative (- -) ou néguentropie correspond selon Brillouin au prix qu'on doit payer pour obtenir de l'information.

Dans un système réversible, où l'entropie intervient comme quantité thermodynamique, le gain d'entropie, c'est-à-dire la dépense de néguentropie correspond au rapport

$$\frac{\text{chaleur absorbée}}{T \text{ à laquelle la chaleur est absorbée}}$$

lorsque  $T$  correspond à la température absolue, telle qu'exprimée en ° Kelvin, la température de la glace fondante (0 °C) correspond à 273 °K.

L'entropie a les dimensions d'une énergie divisée par une température. Énergie libre, d'après Helmholtz,  $f = e - T_s$ ; les phénomènes naturels tendent à « adopter la plus grande entropie et l'énergie la plus basse »; si l'énergie ( $E$ ) ne change pas, c'est la première tendance qui opère, si l'entropie ( $S$ ) ne change pas, c'est la seconde; l'entropie ( $S$ ) n'est que l'une des dimensions de l'énergie: pour tenir compte de l'ensemble des termes de l'équation, définissant l'évolution d'un système il faut introduire le produit ( $TS$ ) tel que l'énergie libre ( $E$ ) passant de l'état initial ( $E_i$ ) à l'état final ( $E_f$ ), la différence

$$(E_f - E_i) = (TS_f - TS_i)$$

L'énergie libre intervient notamment dans le transfert d'une substance d'une phase à une autre phase; la répartition des concentrations, entre chacune des deux phases non miscibles, dépend de l'« énergie libre de transfert » qui peut s'évaluer sous la forme de « coefficient de partage », correspondant à une constante d'équilibre :  $\Delta G_f = \Delta G_{FE} = -RT \ln \left( \frac{Kp}{Kp'} \right) = \text{constante}$  (G. L. Flynn., *Jour Pharmac. Sci.*, 60, 3, march 71, p. 350) lorsque  $\Delta G_f$  correspond à l'énergie libre de partage pour le groupe fonctionnel, qui, dans des conditions d'isothermie, peut être engendrée en multipliant, par  $2,303 RT$ , la valeur de  $\pi$ , correspondant au paramètre de Hansch;  $Kp'$  au numérateur se réfère au produit dérivé,  $Kp$  au dénominateur se réfère au produit mère.

La calorimétrie permet :

1° de déterminer les « constantes d'équilibre » en même temps que les changements d'enthalpie au cours des réactions qui se produisent dans des solutions;

2° d'estimer les valeurs de l'entropie en fonction des valeurs de l'enthalpie et des valeurs de  $pK$ .

Enthalpie, du grec *thalpein* « chauffer »: phys. fonction d'état caractérisant une fluide, somme de l'énergie interne et du produit de la pression par le volume. L'enthalpie d'un gaz parfait ne dépend que de la température (Robert, supplt, p. 192); l'enthalpie (ou contenu de chaleur),  $h = e + pv$ , lorsque  $e$  représente l'énergie interne d'un fluide occupant le volume  $v$  sous la pres-

sion  $p$ ; le changement d'enthalpie ( $dh$ ) quantité thermodynamique intervenant dans toute réaction chimique, est une fonction linéaire du changement d'entropie ( $dS$ ); en portant les valeurs ( $-dh$ ) cal. mole<sup>-1</sup> en ordonnées, chacune à son rang d'abscisses ( $-dS$ ) on définit pour chacun des divers systèmes subissant un changement d'état un point de la droite de régression d'un graphique dit isergonique ou isocinétique. Par exemple cette droite s'élève de ( $-dh$ ) = 1 600 pour ( $-dS$ ) = 4 unités ( $e$ ) pour le méthylprednisolone subissant une transformation polymorphique, à ( $-dh$ ) = 6 400 pour ( $-dS$ ) = 20, pour l'ampicilline subissant une hydratation (R. V. Griffiths & A. G. Mitchell, *Jour. Pharmacol. Sci.*, 60, n° 2, p. 269 feb. 1974).

J. DUFRENOY