



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة صالح بونيدر قسنطينة 3
UNIVERSITE SALAH BOUNIDER CONSTANTINE 3
كلية الطب - قسم الصيدلة
FACULTE DE MEDECINE - DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du
diplôme de
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**APPLICATION DES OUTILS CHIMIOMETRIQUES POUR LE
DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODES DE DOSAGE SIMULTANÉ
DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE ET DE L'ACIDE
ASCORBIQUE**

Encadré par

Pr. Lalaouna Abd El Djalil

Présenté par

- ✓ Bensalem Zahra
- ✓ Messai Imen Nour El houda
- ✓ Saadani Asma
- ✓ Sadaoui Khaoula

Membres du jury

- ✓ Titel Fouzi
- ✓ Dalia Farid

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2021 – 2022

Sommaire

Remerciements

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des annexes

Liste des abréviations et des acronymes

Définition

INTRODUCTION GENERALE

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I. SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION MOLECULAIRE DANS L'UV ET LE VISIBLE

1. Introduction	4
2. Domaine spectral	4
3. Principe d'absorption dans le domaine UV-vis	5
4. Transitions électroniques et bandes d'absorption	7
4.1. Transitions électronique	7
4.2. Bandes d'absorption	8
5. Spectre UV-Vis et structures moléculaires	8
5.1. Groupement chromophore	8
5.2. Groupement auxochrome	9
5.3. Différents types d'effets sur le spectre	9
5.3.1. Effet bathochrome	9
5.3.2. Effet hypsochrome	9
5.3.3. Effet hypochrome	9
5.3.4. Effet hyperchrome	9
6. Solvant en spectrophotométrie UV-vis	10
6.1. Transparence	10
6.2. Polarité	11

6.3. Pureté	11
6.4. Solubilité et inertie	11
7. Analyse quantitative	11
8. Analyse qualitative	12
9. Instrumentation	13
9.1. Organisation des composants	13
9.2. Sources de rayonnement	12
9.3. Systèmes dispersifs	14
9.4. Cellules d'absorption	15
9.5. Détecteur	15
10. Qualités et limites de la spectrophotométrie UV-vis	16
11. Domaine d'application	17
Chapitre II. Méthodes chimiométrique	20
1. Introduction	20
2. Définition	21
3. Classification des méthodes	21
3.1. Analyse qualitative	21
3.2. Analyse quantitative	21
4. Etapes de l'analyse chimiométrique	22
5. Présentation des données	22
5.1. Qualité de l'échantillon	22
5.2. Tableaux des données ; représentations géométrique	23
5.3. Evaluation des données	23
5.3.1. Points aberrants	23
5.3.2. Erreurs des données	24
5.4. Sélection de variables	24
5.4.1. Méthodes de sélection des variables	24
5.4.2. Sélection des variables à l'aide d'un algorithme génétique	25
A. Principe	25
B. Présentation des algorithmes génétiques	27
6. Évaluation des modèles chimiométriques	28
6.1. Taille et partition des ensembles de données	28
6.1.1. Ensemble d'apprentissage	28

6.1.2. Ensemble de validation	29
6.1.3. Ensemble test	29
6.2. Méthodes d'évaluation et de validation des modèles chimiométriques	29
6.2.1. Validation en cours de modélisation ou validation interne	29
6.2.2. Validation externe ou validation sur un jeu test	30
6.3. Indicateurs de performance	30
7. Méthodes chimiométriques d'exploration des données	31
7.1. Analyse en composante principale	31
7.1.1. Introduction	31
7.1.2. Principe	31
7.1.3. Décomposition de la matrice X par l'ACP	33
7.1.4. Interprétation de l'ACP	33
A. Inertie exprimé par un composé	33
B. Contribution d'une observation a une composante	34
C. Loading : corrélation entre une composante et une variable	34
7.1.5. Evaluation du modèle	34
7.1.6. Application de l'ACP	35
7.1.7. Extension de l'ACP	35
A. Analyse de la correspondance	35
7.1.8. Conclusion	35
8. Méthodes chimiométriques de régression linéaire multidimensionnelles	36
8.1. Régression des moindres carrés partiels (PLS)	36
8.1.1. Introduction	36
8.1.2. Principe	36
8.1.3. Sélection du nombre de facteurs	37
A. Fonction des indicateurs	38
B. Appui sur les données de validation	38
C. Validation croisée	38
8.1.4. Algorithme	39
8.1.5. Avantages et limites	39
8.1.6. Applications de la PLS	40
8.2. Autres méthodes de régression linéaire multidimensionnelles	40
9. Conclusion	40

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

1. Présentation des produits analysés	42
1.1. Médicament	42
1.2. Principes actifs	44
1.2.1. Acide acétylsalicylique	44
A. Caractéristiques générales	45
B. Propriétés thérapeutiques	46
C. Propriétés spectrales	47
D. Stabilité	47
1.2.2. Acide ascorbique	47
A. Caractéristiques générales	48
B. Propriétés thérapeutiques	48
C. Propriétés spectrales	49
D. Stabilité	50
2. Equipements, logiciels et réactifs	51
2.1. Equipements	51
2.2. Logiciels	51
2.3. Réactifs	51
2.3.1. Principes actifs	51
2.3.2. Produits chimiques	52
3. Développement de protocole d'analyse	52
3.1. Choix de solvant	52
3.1.1. Etude de la solubilité	52
A. Solubilité dans une solution d'acide chlorhydrique	52
B. Solubilité dans un mélange acide chlorhydrique/éthanol	54
3.1.2. Etude de la transparence	55
A. Méthode	55
B. Résultats	55
C. Discussion et conclusion	56
3.2. Optimisation du protocole de préparation des solutions et choix des paramètres de l'analyse spectrale	56

3.2.1. Calcul des concentrations	57
3.2.2. Calcul des absorbances théoriques	58
3.2.3. Calcul de la somme des absorbances théoriques	59
3.3. Evaluation de la linéarité de la fonction de réponse	59
3.3.1. Etude de la linéarité pour l'acide acétylsalicylique	60
A. Méthode	60
A.1. Préparation de la solution d'acide acétylsalicylique	60
A.2. Enregistrement des spectres	61
B. Résultats	61
C. Discussion et conclusion	63
3.3.2. Etude de la linéarité pour l'acide ascorbique	64
A. Méthode	64
A.1. Préparation de la solution d'acide acétylsalicylique	64
A.2. Enregistrement des spectres	64
B. Résultats	65
C. Discussion et conclusion	67
3.4. Etude de la stabilité des solutions	68
3.4.1. Acide acétylsalicylique	68
A. Méthode	68
A.1. Préparation des solutions	68
A.2. Enregistrement des spectres	68
B. Résultats	69
C. Discussion et conclusion	70
3.4.2. Acide ascorbique	70
A. Méthode	70
A.1. Préparation des solutions	70
A.2. Enregistrement des spectres	70
B. Résultats	71
C. Discussion et conclusion	71
3.5. Etude de l'interférence spectrale	72
3.5.1. Méthode	72
3.5.2. Résultats	72
3.5.3. Discussion et conclusion	73
	73

4. Développement d'une méthode de dosage simultané de l'acide acétylsalicylique et de l'acide ascorbique	74
4.1. Collecte des données	74
4.1.1. Méthode	74
A. Préparation des mélanges	74
A.1. Série de calibration	74
A.2. Série de validation	76
A.3. Série test	77
B. Enregistrement des spectres	78
4.1.2. Résultats	79
4.1.3. Discussion	79
4.1.4. Conclusion	79
4.2. Développement des méthodes chimiométrique	79
4.2.1. Régression PLS 1 en utilisant toutes les variables (Full-PLS1)	79
A. Dosage d'acide acétylsalicylique	80
A.1. Algorithme	80
A.2. Construction du modèle	80
A.2.1. Méthode	80
A.2.2. Résultats	82
A.2.3. Discussion	83
A.2.4. Conclusion	83
A.3. Calcul des critères de performance du modèle Full-PLS1	83
A.3.1. Série de calibration	86
A.3.2. Série de validation	88
A.3.3. Série test	90
A.4. Discussion et conclusion	
B. Dosage de l'acide ascorbique	91
B.1. Algorithme	91
B.2. Construction du modèle	91
B.2.1. Méthode	91
B.2.2. Résultats	91
B.2.3. Discussion	94
B.2.4. Conclusion	94
B.3. Calcul des critères de performance du modèle Full-PLS1	94

B.3.1. Série de calibration	94
B.3.2. Série de validation	97
B.3.3. Série test	99
B.4. Discussion et conclusion	100
4.2.2. Régression PLS 1 avec sélection des variables (PLS1-AG)	103
A. Sélection des variables à l'aide de l'algorithme génétique	103
A.1. Méthode	103
A.2. Résultats	103
A.3. Discussion et conclusion	104
B. Construction des modèles de régression (PLS1-AG)	104
B.1. Méthode	104
B.2. Résultats	104
B.3. Discussion et conclusion	105
C. Calcul des critères de performance des modèles PLS1-AG	105
C.1. Dosage d'acide acétylsalicylique	105
C.1.1. Série de calibration	105
C.1.2. Série de validation	108
C.1.3. Série test	110
C.1.4. Critères de performances	113
C.1.5. Discussion et conclusion	113
C.2. Dosage d'acide ascorbique	114
C.2.1. Série de calibration	114
C.2.2. Série de validation	117
C.2.3. Série test	119
C.2.4. Critères de performances	121
C.2.5. Discussion et conclusion	121
4.2.3. Comparaison des modèles FULL- PLS 1 et PLS1-AG	122
Conclusion générale	122

RESUME

L'objectif de ce travail était l'application des outils chimiométriques sur les données de la spectrophotométrie UV visible pour le développement de méthodes de dosage de l'acide acétylsalicylique et de l'acide ascorbique.

Deux méthodes ont été développées basées sur la méthode de la régression des moindres carrés partiels. La PLS1 en utilisant toutes les variables (PLS1-Full) et la PLS1 après une sélection des variables grâce à l'application d'un algorithme génétique (PLS1-AG).

Les modèles PLS1-Full ont été d'abord validés grâce à l'évaluation de la racine de l'erreur quadratique moyenne de la validation « RMSEV » et de l'erreur moyenne absolue de validation « MAPEV% » (0,329ppm ; 3,209%) et (0,155ppm ; 2,177%) pour l'acide acétylsalicylique et l'acide ascorbique, respectivement ; et ensuite en utilisant une série test indépendante. La validation sur le jeu de test externe a montré que les modèles ont d'excellentes qualités prédictives avec des valeurs de RMSEP et de MAPEP de (0,237ppm ; 1,979 %) et (0,216ppm ; 3,259%) pour l'acide acétylsalicylique et l'acide ascorbique, respectivement.

Une sélection de variable a été réalisé grâce à l'application d'un algorithme génétique. La sélection a permis de réduire le nombre de variable de 75%. Les performances des modèles réduits est améliorée avec des valeurs de RMSEP et de MAPEP de (0,218ppm ; 1,772 %) et (0,206ppm ; 3,158%) pour l'acide acétylsalicylique et l'acide ascorbique, respectivement. Le pourcentage d'amélioration par rapport au modèle complet était supérieur à 3%. En plus des performances supérieures, la sélection de variable permet d'éliminer les variables redondantes et d'obtenir des modèles plus simples et donc parcimonieux.

Les méthodes développées, grâce à l'application des outils chimiométriques combinés à la spectrophotométrie UV visible, sont respectueuses de l'environnement, simples, directes et ne nécessitent pas une séparation préalable de l'échantillon ou l'utilisation des instruments sophistiqués.

Mots clés : chimiométrie ; spectrophotométrie UV visible ; régression des moindres carrés partiels ; algorithme génétique ; sélection de variables ; analyse multicomposants ; acide acétylsalicylique ; acide ascorbique.

SUMMARY

The objective of this work was the application of chemometric tools on UV visible spectrophotometry data for the development of methods for the determination of acetylsalicylic acid and ascorbic acid.

Two methods were developed based on the partial least squares regression method. The PLS1 using all variables (PLS1-Full) and the PLS1 after a selection of variables through the application of a genetic algorithm (PLS1-AG).

The PLS1-Full models were first validated through evaluation of the root mean square error of validation "RMSEV" and mean absolute error of validation "MAPEV%" (0.329ppm; 3.209%) and (0.155ppm; 2.177%) for acetylsalicylic acid and ascorbic acid, respectively; and then using an independent test set. Validation on the external test set showed that the models have excellent predictive qualities with RMSEP and MAPEP values of (0.237ppm; 1.979%) and (0.216ppm; 3.259%) for acetylsalicylic acid and ascorbic acid, respectively.

Variable selection was performed through the application of a genetic algorithm. The selection allowed to reduce the number of variables by 75%. The performance of the reduced models is improved with RMSEP and MAPEP values of (0.218ppm; 1.772%) and (0.206ppm; 3.158%) for acetylsalicylic acid and ascorbic acid, respectively. The percentage improvement over the full model was greater than 3%. In addition to the superior performance, variable selection eliminates redundant variables and results in simpler and therefore parsimonious models.

The methods developed, thanks to the application of chemometric tools combined with UV visible spectrophotometry, are environmentally friendly, simple, direct and do not require prior sample separation or the use of sophisticated instruments.

Keywords: chemometrics; UV visible spectrophotometry; partial least squares regression; genetic algorithm; variable selection; multicomponent analysis; acetylsalicylic acid; ascorbic acid.