

**République Algérienne Démocratique et populaire**  
**Université SAAD Dahleb –Blida-**  
**Faculté de médecine**  
**Département de pharmacie**



**Mémoire de Fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme**  
**De Docteur en pharmacie**

**Sous le thème de : Développement et optimisation d'une**  
**méthode de dosage de Valsartan et d'Hydrochlorthiazide dans la**  
**forme comprimé par spectrophotométrie dérivée**

Présenté par :

Zouablia Iman

Encadré par :

Dr . Imoudache .H

Devant le jury composé de :

Présidente: Pr. Bengergoura .A

Examinatrice: Dr. Rebiha .S

2022/2023



**République Algérienne Démocratique et populaire**  
**Université SAAD Dahleb –Blida-**  
**Faculté de médecine**  
**Département de pharmacie**



**Mémoire de Fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme**  
**De Docteur en pharmacie**

**Sous le thème de : Développement et optimisation d'une**  
**méthode de dosage de Valsartan et Hydrochlorthiazide dans la**  
**forme comprimé par spectrophotométrie dérivée**

Présenté par : Zouablia Iman

Devant le jury composé de :

Présidente: Pr. Bengergoura .A

Examinatrice: Dr. Rebiha .S

Promoteur : Dr. Imoudache .H

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Allah le tout puissant qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Je remercie mon promoteur **Dr imoudache**, avant tout pour avoir cru en mon projet et pour m'avoir assurée de sa légitimité , je le remercie également pour sa grande disponibilité, et pour ses précieux conseils .

Merci de l'intérêt que vous avez exprimé pour ce travail ainsi que pour les réponses à mes questions quelques fois naïves, vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidés à améliorer la qualité de ce travail.

Je remercie la présidente des jurys Pr Bengergoura .A , Examinatrice Dr Rebiha .S et Examineur, pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.

Merci également aux différents professeurs qui m'ont formées durant mes six années en pharmacie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire.

# Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail

A ma chère mère, et mon cher père pour leur soutien, leur bienveillance, et leur encouragement durant mon parcours scolaire et universitaire.

A ma grande sœur, Fatiha qui m'a supporté tout au long de cette année.

À mes frères: Youcef Abdelhamid, Aissa Mennad

A mes sœurs : Fatiha ,Aicha,Hadjer

A toutes mes amies: Boutheyna ,Nada ,Ikram ,Sara ,Asma ,Meriem ,Rabia ;Malak....

# Table des matières :

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

Liste des figures

**Introduction .....01**

**Partie théorique.....04**

**Chapitre 01:** les Différents aspects de la qualité des médicaments.

I. Notions essentielles sur le médicament et le Contrôle de qualité.....05

I. 1. Définition du médicament.....05

I.1.1 .Les éléments constitutifs du médicament.....05

I.1.2 .Forme pharmaceutique et voie d'administration.....05

I.1.3.Classification des médicaments.....06

I.2.Contrôle de qualité.....07

I.2.1. Définition de contrôle de qualité.....07

I.2.2.Définition de la qualité.....08

I.2.3.Le but du contrôle de qualité.....08

I.2.4. Contrôle de qualité d'un médicament.....08

I.2.5.Contrôle microbiologique d'un médicament.....09

I.2.6.Assurance de qualité.....	09
I.2.7. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)....	10
I.2.8.Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	10
I.2.9.Autorisation de mise sur la marche.....	11

## **Chapitre 02 : SPECTROPHOTOMETRIE**

### **D'ABSORPTION UV-VISIBLE.**

I.1 Introduction.....	14
I.2 Principe et Fonctionnement.....	14
I.3 La Loi de BEER-LAMBERT.....	15
I .3.1 Validité de la Loi de BEER-LAMBERT.....	16
I .3.2 Loi d'additivité des absorbances.....	16
I.4 Spectres d'absorption UV-Visible.....	17
I.5 Appareillage et Principe de Fonctionnement.....	17
I.6 Avantages et limites de la spectrophotométrie UV-Visible.....	19
I.6.1 Avantages.....	20

I.6.2 Limites.....	20
--------------------	----

## **Chapitre03: La spectrophotométrie dérivée**

I.1 Introduction.....	23
I.2 Historique .....	23
I.3 Spectroscopie dérivée.....	23
I.3.1 DIFFÉRENCIATION SPECTRALE	
I.3.2 AMÉLIORATION DE LA RÉOLUTION SPECTRALE	
I.3.3 ANALYSE QUANTITATIVE	
I.4 Génération de spectres dérivés et leur propriétés.....	24
I.5 Obtention de spectres dérivés.....	25
I.6 Utilisations de la spectroscopie dérivée.....	26
I.7 Inconvénient de la spectrophotométrie dérivée .....	26
I.8 Conclusion.....	27

## **Chapitre 04 : Partie pratique**

1- Généralités sur le valsartan et l'hydrochlorothiazide.....	30
2- Objectif.....	30
3- Matériel et méthodes .....	30

3-1- Appareillage.....	30
3-2- Verrerie.....	31
3-3- Paramètres des spectres des dérivées.....	31
3-4- Matières premières .....	31
3-5- Réactifs.....	32
3-6- Choix de la concentration des solutions standards.....	32
3-7- Préparation des solutions mères.....	32
3-7-1- Solution Mère de valsartan 100mg/ml.....	33
3-7-2- Solution Mère de Hydrochlorothiazide 100mg/ml.....	33
3-8-Préparation des solutions standards.....	33
3-8-1- solutions standards étalons de valsartan.....	33
3-8-2- solutions standards étalons d'Hydrochlorothiazide.....	34
3-9- Préparation d'une solution placebo.....	34
3-10- Traitement et modélisation par le logiciel du spectrophotomètre des données obtenues.....	34
4- RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	36
4-A- Scanning des 3 solutions standards du valsartan , des 3 solutions de l'hydrochlorothiazide et placebo.....	36
4-A-1- les spectres d'ordre zéro de valsartan , hydrochlorothiazide et placebo.....	36
4-A-2- spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés.....	38

4-B- Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la première dérivée.....	38
4-B-1- Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	39
4-B-2- Spectres superposés des Solutions standards2 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	39
4-B-3- Spectres superposés des Solutions standards 3 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	40
4-B-4- Solution placebo.....	40
4-C- Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la deuxième dérivée.....	41
4-C-1- Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	41
4-C-2- Spectres superposés des Solutions standards2 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	41
4-C-3- Spectres superposés des Solutions standards3 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	42
4-C-4- placebo.....	42
4-D- Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la troisième dérivée.....	42
4-D-1- Spectres superposés des Solutions standards 1 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	43

4-D-2- Spectres superposés des Solutions standards 2 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	43
4-D-3- Spectres superposés des Solutions standards 3 de valsartan et hydrochlorothiazide.....	43
4-D-4- Placebo.....	44
5-D- Etude de Répétabilité.....	45
5-D-1- les résultats de la dérivée 1 de valsartan .....	45
5-D-2- les résultats de la dérivée 2 de Hydrochlorothiazide.....	47
6-Stabilité de la longueur d'onde pour la Valsartan en première dérivée .....	48
7- Linéarité de la gamme du valsartan pour la première dérivée.....	49
8-Stabilité de la longueur d'onde pour l'Hydrochlorothiazide en deuxième dérivée .....	50
9- Linéarité de la gamme d'Hydrochlorothiazide pour la deuxième dérivée.....	50
conclusion.....	52
Résumé.....	53

## **Liste des Abréviations**

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**BPF** : Bonnes Pratique de Fabrication.

**CTD** : Common Technical Development.

**CV** : Coefficient de variation.

**DCI** : Dénomination Commune Internationale .

**HCT** : Hydrochlorothiazide .

**ISO** : Organisation Internationale de Normalisation.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**OTC** : Over The Counter.

**P.A** : Principe Actif.

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Schéma d'un spectre.....	17
<b>Figure 02 :</b> Schéma d'un spectrophotomètre.....	18
<b>Figure03:</b> Spectrophotometer UV-Visible.....	31
<b>Figure04 :</b> Schéma présente le point d'annulation .....	35
<b>Figure05 :</b> Schéma présente la méthode pic ou pic ,pic à la ligne de base ,pic à la tangente .....	35
<b>Figure06:</b> Spectre d'ordre zéro de valsartan.....	36
<b>Figure07:</b> Spectre d'ordre zéro de hydrochlorothiazide .....	37
<b>Figure08:</b> Spectre d'ordre zéro de placebo .....	37
<b>Figure09:</b> Spectres d'ordre zéro de valsartan et hydrochlorothiazide superposés.....	38
<b>Figure10 :</b> Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.....	39

<b>Figure11</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>2</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.....	39
<b>Figure12</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>3</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.....	40
<b>Figure13</b> : spectre de placebo de la première dérivée.....	40
<b>Figure14</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>1</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.....	41
<b>Figure15</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>2</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.....	41
<b>Figure16</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>3</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.....	42
<b>Figure17</b> : spectre de placebo de la deuxième dérivée.....	42
<b>Figure18</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>1</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.....	43
<b>Figure19</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>2</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.....	43
<b>Figure20</b> : Spectres superposés des Solutions standards <sup>3</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.....	44
<b>Figure21</b> : spectre de placebo de la troisième dérivée.....	44

<b>Figure22</b> : Résultat de la première dérivée de valsartan de jour 01.....	45
<b>Figure23</b> : Résultat de la première dérivée de valsartan de jour 02.....	46
<b>Figure24</b> : Résultat de la seconde dérivée d'Hydrochlorothiazide de jour 01.....	47
<b>Figure25</b> : Résultat de la seconde dérivée d'Hydrochlorothiazide de jour 02.....	47
<b>Figure26</b> : courbe montrant la linéarité de la gamme de Valsartan.....	49
<b>Figure27</b> : courbe montrant la linéarité de la gamme de Hydrochlorothiazide.....	51

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> :les Formes galéniques les plus courantes .....	06
<b>Tableau 2</b> :Les résultats de répétabilité de la première dérivée de Valsartan.....	46
<b>Tableau 3</b> :Les résultats de répétabilité de la deuxième dérivée de l'Hydrochlorothiazide.....	48
<b>Tableau 4</b> :Linéarité de la gamme du valsartan pour la première dérivée.....	49
<b>Tableau 5</b> : Linéarité de la gamme d'Hydrochlorothiazide pour la deuxième dérivée.....	50

## **INTRODUCTION**

Selon la pharmacopée Européenne un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales ».

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

La qualité des médicaments est un paramètre déterminant, l'usage des médicaments de mauvaise qualité peut entraîner l'échec thérapeutique, l'aggravation de la maladie ainsi que des effets indésirables graves .

La spécialité Valsis plus sous forme comprimé est une spécialité fabriquée par le laboratoire national SAIDAL , c'est un médicament antihypertenseur constitué de deux principes actifs :

- le valsartan, de la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il bloque l'action de l'angiotensine II, une substance naturellement présente dans l'organisme, responsable d'une contraction des artères qui augmente la pression artérielle et fatigue le cœur ;

- l'hydrochlorothiazide, un diurétique dont la structure chimique est proche de celles des sulfamides. Son action renforce celle du valsartan.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de la qualité , par le développement et l'optimisation d'une méthode de dosage de deux principes actifs , le valsartan et l'hydrochlorothiazide dans la spécialité Valsis plus fabriquée par le laboratoire national SAIDAL et ce par spectrophotométrie Uv-Vis dérivée

Les méthodes de dosage des principes actifs dans le produit fini peuvent être séparées en deux grands groupes : les méthodes spectrophotométriques et les méthodes chromatographiques.

Les Méthodes chromatographiques sont des techniques de séparation qui permettent l'analyse d'un mélange en individualisant les différents constituants de ce mélange. L'étape de séparation peut être réalisée en chromatographie liquide ou en chromatographie gazeuse en fonction de la nature des composés à doser. Les molécules sont ensuite quantifiées à l'aide de détecteurs de différents types, le plus répandu actuellement étant le détecteur à barrettes de diodes (PDA).

L'analyse chromatographique peut nécessiter une étape préalable de traitement de l'échantillon (extraction, précipitation des protéines...) qui allonge la durée de ces analyses mais qui peut aussi être automatisable. Elles nécessitent par ailleurs un équipement particulier et un savoir-faire pour l'utilisation de ces instruments. Les méthodes chromatographiques sont très sensibles et spécifiques, pouvant permettre le dosage des métabolites. En particulier, la spectrométrie de masse est très spécifique.

La spectrophotométrie Uv-Vis est une méthode très peu recommandée pour le dosage des principes actifs dans le produit fini , car en général les deux principes actifs absorbent simultanément la lumière Uv le long de l'intervalle de la longueur d'onde allant de 200 à 400 nm , ce qui ne permet pas de distinguer l'absorbance de chacun individuellement ; d'où le recours à la spectrophotométrie dérivée qui offre une meilleure résolution spectrale .

L'HPLC méthode de premier choix dans le dosage du valsartan et l'hydrochlorothiazide dans le produit fini est fiable mais très coûteuse , à cet effet il est utile de développer une méthode analytique par spectrophotométrie dérivée .

Pour atteindre notre objectif qui est le développement et l'optimisation d'une méthode par spectrophotométrie Uv-Vis dérivée , nous avons réalisé ce travail constitué de :

- Généralités sur la spectrophotométrie UV-Vis
- Notions et applications de la spectrophotométrie UV- Vis dérivée

- Mettre en place une méthode par spectrophotométrie dérivée visant à doser simultanément le valsartan et l'hydrochlorothiazide dans le produit fini Valsis plus .

# Partie théorique

# **Chapitre01**

# **Chapitre 01**

## **I. Notions essentielles sur le médicament et contrôle de qualité**

### **1. Définition du médicament:**

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » par: «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer , corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » . [19]

### **1.1. Les éléments constitutifs du médicament**

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

#### **a. Principe actif (P.A)**

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament .Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs Terme équivalent : substance active. [12]

#### **b. Excipient ou adjuvant**

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation . [24]

### **1.2. Forme pharmaceutique et voie d'administration**

La forme galénique désigne la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament(Tableau I.1).[18]

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Orale	Comprimés, gélules, solution ou suspension aqueuse
Parentéral	Solution aqueuse
Rectal	Suppositoires
Vaginal	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
Percutané	Pommades et solutions
O.R.L	Solutions aqueuses pulvérisé ou non

**Tableau 01** : Formes galénique les plus courantes[04]

### **1.3. Classification des médicaments**

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments. Voici les plus importantes. [01]

#### a. Les classifications utilisées en médecine

##### ➤ Classement par DCI (dénomination commune internationale)

Un médicament est classé selon son (ou ses) principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte. La DCI a servi de base pour de nombreux médicaments génériques.

##### ➤ Classement par action thérapeutique

On appelle cela les "Familles pharmaco-thérapeutiques". Par exemple les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, etc. qui sont classés dans la spécialité "Psychiatrie".

#### b. classification selon les modes d'achats

Il existe aussi d'autres façons de classement des médicaments :

##### ➤ Les médicaments "éthiques"

Qui sont vendus en pharmacie uniquement sur présentation de l'ordonnance du médecin.

➤ Les médicaments OTC (Over the counter)

Vendus directement sans qu'une ordonnance du médecin soit nécessaire. Ces médicaments OTC sont également souvent appelés "médicaments d'automédication". Les médicaments en automédication comprennent d'une part les médicaments OTC, mais aussi les médicaments contenus dans la pharmacie familiale. Cette dernière étant souvent le réceptacle des médicaments prescrits non utilisés, elle peut être très dangereuse si elle est mal utilisée.

c. Classification selon le brevet

➤ Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux »

Princeps signifie « le premier » en latin ; le médicament princeps est le médicament original, le produit de référence. [06]

➤ Les médicaments génériques

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. [17]

## **2. Contrôle de qualité**

Lors du processus de fabrication, plusieurs méthodes de contrôle de qualité ont été exigées à toutes les étapes de la fabrication et cela des matières premières jusqu'à produit fini.

La réglementation pharmaceutique fait l'obligation aux industriels de mettre un système d'assurance de la qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F). A fin d'assurer un produit de qualité, de sécurité et d'efficacité. [15]

### **2.1. Définition de contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères auparavant selon des monographies appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie. Le contrôle de la qualité regroupe les activités de contrôle physiques, Chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot de médicament. [15]

## **2.2. Définition de la qualité**

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites. [22]

## **2.3. Le but du contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou les prévenir. En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique, afin d'éviter qu'un résultat faux ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients et la renommés du laboratoire. [21]

## **2.4. Contrôle de qualité d'un médicament**

Le contrôle pharmaceutique concerne la gestion correcte de l'échantillon, de sa réception par le laboratoire jusqu'à l'émission du bulletin des résultats, car les résultats d'analyse sont maintenus et de plus en plus dans l'avenir des outils permettant des prises de décision . [04]

Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. [15]

### **a. Contrôle physicochimique**

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physicochimique du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament . [15]

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage . [16]

### b. Contrôle microbiologique

Les principes généraux d'assurance de la qualité s'appliquent au laboratoire microbiologique, dont l'objectif de contrôle microbiologique et de garantir certaine sécurité hygiénique, ou il dépend des micro organismes. [05]

Ces microorganismes et les produits à niveau de contamination maîtrisés imposant des conditions particulières d'environnement, de manipulation et de contrôle. [10]

## **2.5. Contrôle microbiologique d'un médicament**

### ➤ Définition

Le contrôle microbiologique des produits pharmaceutiques ou des matières premières est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité). Quelque soit le produit concerné, les conditions de sa production et celles de sa transformation ou de sa distribution ont un effet sur l'assurance de la qualité . [08]

### ➤ But

Garantir une bonne qualité hygiénique et marchante du produit fabriqué, et minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. [20]

## **2.6. Assurance de qualité**

Dans l'industrie pharmaceutique on appelle « assurance de la qualité » un ensemble des mesures prises dans la recherche et développement, le contrôle de la qualité, la production, l'entreposage, le distribution ainsi que l'information destinée aux médecins et aux malades pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. [09]

Il est impératif de rappeler qu'en industrie pharmaceutique, l'assurance qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype, en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité. Ainsi pour pouvoir garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité

fabriquée, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en oeuvre et efficacement contrôlé. [03]

### **2.7. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)**

Il s'agit des éléments de l'assurance de la qualité. Les B.P.F garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. [24]

Le but des bonnes pratiques de fabrication est de régir la fabrication des produits pharmaceutiques, mais certains de leurs éléments peuvent être appliqués par les distributeurs.

Elles sont donc à la base des inspections effectuées par l'organe de réglementation pharmaceutique. [07]

### **2.8. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**

Dans un laboratoire d'analyse médicale et/ou biologique, l'assurance de qualité englobe toutes les étapes pour assurer la réalisation des résultats. Cette exigence concerne toutes les procédures scientifiques et techniques des investigations du laboratoire. [02]

Les **BPL** exigent que :

- La réglementation sur les produits chimiques est instaurée par les autorités compétentes ou prévenir les risques pour la santé et l'environnement.
- Elle est basée sur les nécessité d'une évolution des produits chimiques qui s'appuie sur les données s'essais de sécurité en laboratoire.

Les **BPL** englobent :

- Le contrôle de qualité.
- Le personnel.
- La documentation.
- Les locaux et les équipements.
- Les prélèvements et échantillonnage.

- Les études de stabilités.
- Les méthodes d'analyses et validations.

## **2.9. Autorisation de mise sur le marché**

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- pharmaceutique (galénique et analytique)
- toxicologique
- pharmacologique
- clinique

Il doit être présenté au format européen « CTD » (*Common technical development*).

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir le médicament, de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini.

Il comprend, par conséquent, les éléments suivants :

- Composition qualitative et quantitative
- Description du procédé de fabrication
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis
- Contrôles des produits finis
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de préformulation, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu

compte des recherches faites pour l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques.

#### Un point très important à retenir

Les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des *unités du lot prototype*, d'où l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament.

**[10]**

## **Chapitre 02**

## **Chapitre02**

### **1-Introduction**

La spectrophotométrie d'absorption est une technique basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, à absorber la lumière à certaines longueurs d'ondes d'un spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert, qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, et aussi, une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption.[27]

### **2.Principe de fonctionnement**

On parle de spectrophotométrie lorsque les radiations électromagnétiques rencontrent la matière. Ces interactions sont observées dans le domaine UV-Visible (UV de 200 à 400 nm et visible de 400 à 800 nm).

La matière absorbe un photon dont l'énergie correspond à la différence d'énergie entre le niveau fondamental et le niveau excité. Ceci est due à une transition énergétique qui correspond à un saut d'un électron d'une orbitale moléculaire fondamentale occupée à une orbitale moléculaire excitée vacante.

Un électron à l'état fondamental absorbe des radiations d'une énergie E suffisante pour l'élever à un niveau d'énergie supérieur (l'état excité) ce qui détermine la longueur d'onde par la relation[23] :

$$E = h c / \lambda \dots\dots\dots(01)$$

Où :

H : est la constante de Planck.

C : La vitesse de la lumière.

Mais toutes les transitions énergétiquement possibles ne sont pas permises. Les transitions permises sont celles qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique.

### 3.La loi de Beer-Lambert

Un rayonnement électromagnétique traversant un milieu subit plusieurs modifications. Une partie du faisceau est réfléchi, une autre est absorbée et transformée en chaleur par interaction avec la matière, le reste passe à travers le milieu soumis au rayonnement mis en jeu et à l'élément chimique soumis au rayonnement.

On définit la transmittance comme étant le rapport de l'intensité de la lumière transmise (I) sur l'intensité de la lumière incidente (I<sub>0</sub>) :

$$T = I / I_0 \dots\dots\dots(02)$$

Tandis que l'absorbance mesure la capacité d'un milieu à absorber la lumière qui la traverse, c'est le logarithme décimal du rapport de l'intensité de la lumière incidente (I<sub>0</sub>) et l'intensité de la lumière transmise (I); l'inverse de la transmittance :

$$A = \log (I_0 / I) = - \log T \dots\dots\dots (03)$$

La relation de Beer-Lambert fait état d'une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration du soluté à une longueur d'onde précise :

$$A = \log (I_0 / I) = \epsilon L C \dots\dots\dots (04)$$

Où :

$\epsilon$  : L'absorptivité d'extinction molaire (L / mol.cm).

L : Longueur du trajet optique dans l'échantillon (cm).

C : Concentration molaire du soluté (mol / L).

Il est important de noter que  $\epsilon$  est une fonction de la longueur d'onde et donc que la loi de Beer-Lambert est seulement vraie en lumière monochromatique. Les intensités I et I<sub>0</sub> sont mesurées simultanément ou successivement selon le matériel employé (spectrophotomètre à simple ou à double faisceau). La mesure de I<sub>0</sub> se fait à l'aide d'un blanc qui permet de tenir compte de la fraction du rayonnement absorbé et/ou réfléchi par la cuve et le solvant. [25]

La loi de Beer-Lambert ne s'applique en temps normal que pour un seul constituant en solution. Le constituant absorbera une quantité de la lumière à plusieurs longueurs d'onde. Ces

valeurs sont représentées par un graphique que l'on nomme spectre (figure .1), donnant l'absorbance en fonction des longueurs d'onde.

### **3.1. Validité de la loi de Beer-Lambert**

De nombreux paramètres peuvent provoquer une déviation de la loi Beer-Lambert. Celle-ci n'est plus vraie quand la concentration devient trop élevée ( $C \approx 10^{-2}$  mol. L<sup>-1</sup>), quand une réaction modifie la composition ou le pH, ou quand il reste des impuretés. En outre elle doit être adaptée en cas de liaisons hydrogène avec le solvant, de solvation, d'interactions molécule-molécule aux fortes concentrations, ou de fluorescence[27]. Le calibrage doit alors faire appel à des méthodes non linéaires. La solution doit être limpide (pas de précipité ou de trouble qui entraineraient une diffusion de la lumière).

Il faut travailler en lumière monochromatique car  $\epsilon$  est une fonction de la nature du corps absorbant, de la température et de la longueur d'onde.

Pour avoir une bonne sensibilité, il faut déterminer la longueur d'onde où la solution absorbe le plus, c'est-à-dire la longueur d'onde la teinte est complémentaire à celle de la solution.

### **3.2 .Loi d'additivité des absorbances**

Considérons une cuve de longueur  $l$  contenant une solution renfermant  $n$  substances colorées, chacune ayant une concentration  $C_i$  et un coefficient d'absorption molaire  $\epsilon_i(\lambda)$  à la longueur d'onde et à la température considérées. Chaque substance a une absorbance[26] :

$$A_i = \epsilon_i(\lambda) \cdot l \cdot C_i \dots\dots\dots(05)$$

Dans le cas de mélanges homogènes dilués, les densités optiques des différentes espèces contenues dans le mélange sont additives.

Si deux solutions absorbent ( $A_1$  et  $A_2$ ) à la même longueur d'onde, l'absorbance du mélange ( $A_m$ ) est égale à la somme de leurs absorbances

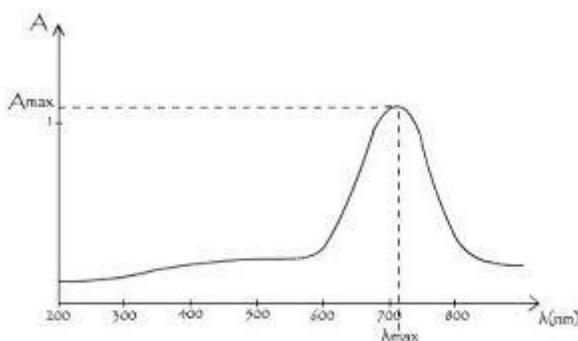
$$A_m = A_1 + A_2 \dots\dots\dots(06)$$

L'expérience montre que pour les solutions diluées, l'absorbance totale  $A(\lambda)$  de la solution est additive .

$$A(\lambda) = \sum_i \varepsilon_i(\lambda) \cdot C_i \dots\dots\dots(07)$$

#### **4. Spectre UV-Visible**

Un spectre UV-Visible décrit la variation de l'absorbance (A) en fonction de la longueur d'onde ( $\lambda$ ). La bande d'absorption est caractérisée par sa position en longueur d'onde  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) et par son intensité reliée au coefficient d'extinction molaire  $\varepsilon_{\text{max}}$  ( $A = \varepsilon l C$ ). La position du maximum d'absorption correspond à la longueur d'onde de la radiation qui provoque la transition électronique.

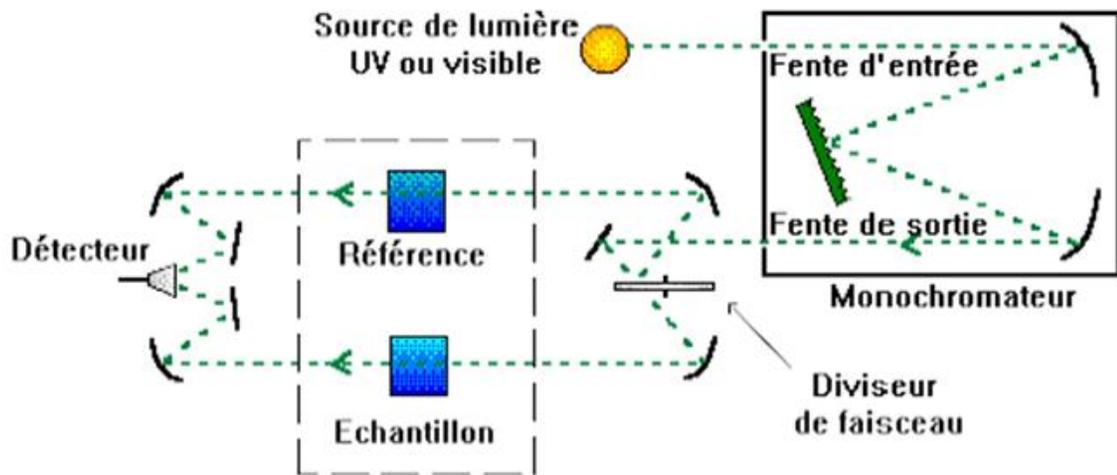


**Figure 01** : Schéma d'un spectre .

#### **5. Appareillage et Principe de fonctionnement**

Le spectrophotomètre est l'appareil qui permet de visualiser les bandes d'absorption d'un spectre. Il permet de mesurer l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée ou sur une région donnée du spectre. Selon la loi de Beer-Lambert, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des substances en solution, à condition de se placer à la longueur d'onde à laquelle la substance absorbe les rayons lumineux. C'est pourquoi la longueur d'onde est réglée en fonction de la substance dont on veut connaître la concentration. [28]

Les spectrophotomètres comprennent en général : une source, un porte-échantillon, un monochromateur, un détecteur et un appareil de lecture . [28]



**Figure** : Schéma d'un spectrophotomètre

➤ Source :

Pour la plupart des spectrophotomètres UV-Visible, on utilise principalement deux types de lampes afin de couvrir la totalité du spectre. Ainsi, pour la partie UV du spectre, on emploie le deutérium ou parfois le xénon à haute pression. Les lampes deutérium émettent en effet un rayonnement dont les longueurs d'ondes sont comprises approximativement entre 180 et 400 nm. Ce sont des lampes à arc remplies de deutérium gazeux à basse pression qui émettent un spectre continu ce qui simplifie la prise en compte de données. [28]

En ce qui concerne la partie visible du spectre, les plus utilisées sont les lampes halogène au quartz à filaments de tungstène dont le rayonnement continu, est compris entre 350 et 1300 nm. Il est aussi possible d'utiliser les lampes flash au xénon qui ne chauffent pas si le flash et l'instant du recueil des données sont synchronisés. De plus leurs rayonnements couvrent pratiquement la totalité du spectre UV-Visible. [28]

➤ Monochromateur :

La fonction du monochromateur est de sélectionner une longueur d'onde parmi le spectre du rayon incident. Les plus simples sont composés de filtres ne laissant passer qu'une seule longueur d'onde. [28]

Les monochromateurs les plus utilisés sont composés en général d'une fente d'entrée, d'un dispositif de dispersion comme un prisme ou un réseau et d'une fente de sortie. L'échantillon et le détecteur, placés juste derrière le monochromateur, ne seront donc traversés que par un domaine étroit de longueur d'onde. Pour changer de longueur d'onde, il suffit de faire pivoter le dispositif de dispersion . [28]

#### ➤ Les détecteurs :

Il existe deux types principaux de détecteur unicanal et le détecteur multicanal. En fait, le premier convient à monochromateur alors le second est utilisé avec un polychromateur. Le détecteur unicanal le plus utilisé est le photomultiplicateur. C'est un tube à électron quand elle est exposée à la lumière, la lumière incidente arrive sous forme de photon sur la cathode du photomultiplicateur, par effet photoélectrique, il apparait des électrons qui, grâce aux électrodes placées dans le tube de l'instrument, se multiplient. [28]

#### ➤ Le recueil du signal :

Le détecteur est relié grâce à un convertisseur et à un microprocesseur, qui non seulement recueille toute la série de mesure mais également, dans certains spectrophotomètres, conduit le pivotement du système optique (réseau ou prisme).

Actuellement, grâce aux spectrophotomètres modernes, on préfère effectuer une analyse multi-composante plutôt qu'une analyse mono-composante : on obtient ainsi en moins d'une seconde la totalité des données, ce qui permet de résoudre des problèmes de plus en plus complexes et de comparer les spectres de différents échantillons. [28]

## **6. Avantages et limites de la spectrophotométrie**

## **6.1. Avantages**

Si cette technique est encore largement utilisée, c'est parce qu'elle présente des qualités qui seront développées ci-dessous, dont on peut citer les plus évidentes[28] :

- Vérification et validation des données bien documentées ;
- De nombreux espèces à l'état gazeux, liquide ou solide absorbent dans l'UV-Visible, soit directement, soit après développement d'espèces absorbantes ;
- On peut obtenir de bonnes sensibilités, soit par préparation des échantillons, soit en modifiant les paramètres physiques comme la longueur du trajet optique par exemple ;
- Les temps de réponses peuvent être court, même pour l'enregistrement de spectres complets ;
- Les méthodes modernes de traitement des données permettent de résoudre des problèmes difficiles d'analyse multi-composants ou de suppression des interférences ;
- On peut coupler la spectrophotométrie UV-Visible avec d'autres techniques comme la chromatographique.

## **6.2. Limites**

Les limitations qu'on retrouve dans la spectrophotométrie sont principalement:

- La dynamique (gamme de mesures) est réduite par la loi logarithmique et la lumière parasite ; il existe de plus, les phénomènes de diffusion et de fluorescence ;
- Les interférences spectrales ne sont pas toujours maîtrisées, de même que les effets physico-chimiques comme le pH, les effets du solvant, la température... ;
- C'est une méthode d'analyse essentiellement quantitative, surtout lorsque plusieurs espèces absorbent, ce qui rend difficile la reconnaissance de la signature spectrale ;

- Les logiciels ont tendance à présenter des résultats qui donnent confiance, mais on observe un effet « boîte noire », surtout quand la composition des échantillons varie : les méthodes d'analyse multi variable ne permettent plus de tracer la loi de Beer-Lambert. Il faudra donc vérifier les données fournies avec des échantillons dont les caractéristiques seront connues, et ceux, dans tous les domaines de concentrations où l'on risque de trouver des échantillons inconnus. [28]

## **Chapitre 03**

## **Chapitre 03**

### **1. Introduction :**

Le terme "spectre dérivé" désigne une technique de mesure spectrale dans laquelle la pente du spectre, c'est-à-dire le taux de variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde, est mesurée en fonction de la longueur d'onde. Ainsi, le spectre dérivé premier est le tracé de la pente spectrale en fonction de la longueur d'onde et la dérivée seconde est elle-même la dérivée du spectre dérivé premier . Nous allons illustrer ceci en utilisant le spectre d'ordre zéro. Il s'agit du spectre fondamental. Il augmente la sélectivité en dérivant un ensemble de données numériques et en éliminant les interférences spectrales. [13]

### **2. Historique:**

La spectroscopie dérivée est apparue dans les années 1950, avec son applicabilité à de nombreuses caractéristiques, mais en raison de sa complication à produire un spectre dérivé en spectroscopie UV, la méthode est moins utilisée dans la pratique. La première spectroscopie analogique a été construite par Singleton et Cooler. Elle augmente la sélectivité par la dérivation d'un ensemble de données numériques et aussi par l'élimination des interférences spectrales. Dans les années 1970, avec l'utilisation des micro-ordinateurs, les spectres dérivés sont devenus plus spécifiques, simples, rapides et reproductibles. Cela a permis d'élargir l'applicabilité de la méthode dérivée ; la dérivation des spectres augmente la sélectivité en éliminant les interférences spectrales. La dérivée mathématique de l'absorbance par rapport à la longueur d'onde de la radiation est calculée par l'instrument lui-même, électroniquement ou en utilisant un micro-ordinateur. [13]

### **3. Spectroscopie dérivée :**

Il s'agit d'une technique spectroscopique qui différencie les spectres, principalement en spectrométrie d'absorption IR, UV-Visible et de fluorescence. L'objectif avec lequel les méthodes dérivées sont utilisées en chimie analytique sont :

- Différenciation spectrale
- Amélioration de la résolution spectrale
- Analyse quantitative

- DIFFÉRENCIATION SPECTRALE :

C'est une méthode qualitative du spectre qui distingue de petites variations entre des spectres presque similaires.

- AMÉLIORATION DE LA RÉOLUTION SPECTRALE :

Les bandes spectrales qui se chevauchent sont résolues par une simple estimation du nombre de bandes et de leurs longueurs d'onde.

- ANALYSE QUANTITATIVE :

Elle facilite l'analyse des multi- composants et corrige l'absorption de fond non pertinente. La méthode de spectroscopie dérivée constitue le début de la différenciation ou de la résolution des bandes qui se chevauchent. Les caractéristiques essentielles du processus dérivé sont que les bandes larges sont supprimées par rapport aux bandes nettes. [13]

#### 4.Génération de spectres dérivés et leurs propriétés :

Les spectrophotomètres modernes contrôlés par logiciel permettent non seulement l'acquisition et le stockage de spectres enregistrés. Ils sont équipés de modules permettant d'effectuer des opérations mathématiques telles que l'addition, la soustraction, la multiplication ainsi que la dérivation. [14]

Un spectre d'absorption UV-Vis enregistré est un ensemble bidimensionnel de points de coordonnées  $(\lambda, A)$ , où  $\lambda$  - longueur d'onde, A- absorbance. Les spectres dérivés peuvent être obtenus par le calcul direct de l'incrément d'ordonnée ou par l'ajustement d'une fonction décrivant une courbe de spectre et ensuite sa dérivation . Une autre approche consiste à trouver un polynôme représentant une courbe d'absorption . Une forme appropriée du polynôme peut être trouvée si tous ses coefficients sont connus. Si l'on dispose d'un long ensemble de n-

données, la détermination des coefficients du polynôme nécessite de résoudre  $n$  équations avec  $n$  inconnues. C'est un travail très difficile et laborieux qui pourrait être impossible pour de longs ensembles de données. Il existe de nombreuses approches mathématiques simplifiant cette tâche. La plus populaire est l'algorithme de Savitzky-Golay et ses modifications. L'algorithme de Savitzky-Golay n'analyse pas un ensemble complet de points mais seulement un point exact et son plus proche voisinage :  $m$  points à gauche et  $m$  points à droite du voisinage choisi du point central. La largeur de l'ensemble des points analysés est égale à  $2m+1$  et est appelée fenêtre de dérivation. Les coefficients du polynôme sont calculés par la méthode des moindres carrés pour le point central et la fenêtre de dérivation suivante est déplacée vers la droite d'un point et les calculs pour le nouveau point central sont répétés. Le résultat de cette approche est un ensemble de nouveaux points qui crée un nouveau spectre dérivé. Habituellement, le nouvel ensemble de points est plus court de  $2m$  points par rapport à l'ensemble parent. Ce n'est pas un problème parce que le spectre enregistré est généralement un long ensemble de points et les points coupés sont du début et de la fin du spectre d'ordre zéro qui sont inutiles du point de vue analytique. Certaines améliorations ont été apportées à l'algorithme de Savitzky-Golay. A l'origine, l'algorithme de Savitzky-Golay était destiné à la dérivation de spectres avec des ensembles de données uniformément espacés. Aujourd'hui, il peut être appliqué à des séquences non uniformément espacées. Il existe modifications qui permettent la dérivation sans perte des points extrêmes. [14]

L'utilisation de l'algorithme de Savitzky-Golay nécessite l'optimisation de certains paramètres tels que l'ordre de dérivation, le degré polynomial, la largeur de la fenêtre de dérivation et la manière dont la dérivation est générée. L'utilité analytique du spectre dérivé obtenu dépend de la sélection adéquate des paramètres mentionnés. Leur sélection doit être faite en prenant en compte la forme du spectre initial d'ordre zéro et des propriétés spectrales des composés accompagnés. [14]

## **5.Obtention de spectres dérivés:**

Les spectres dérivés peuvent être obtenus par des méthodes optiques, électroniques ou mathématiques. Les techniques optiques et électroniques étaient utilisées sur les premiers spectrophotomètres UV-Visible mais ont été largement supplantées par les techniques mathématiques. Les avantages des techniques mathématiques sont que les spectres dérivés

peuvent être facilement calculés et recalculés avec différents paramètres et que des techniques de lissage peuvent être utilisées pour améliorer le rapport signal/bruit. [13]

### **6.Utilisations de la spectroscopie dérivée :**

Les avantages de la spectroscopie dérivée sont les suivants : un spectre d'ordre pair a une largeur de bande spectrale plus étroite que son spectre fondamental. Un spectre dérivé présente une meilleure résolution des bandes qui se chevauchent que le spectre fondamental et peut permettre la détermination précise du maximum des bandes individuelles. Même dans une petite gamme de longueurs d'onde, en présence de deux pics superposés ou plus, les bandes d'absorption peuvent être identifiées. L'effet de fond peut être éliminé dans les spectres dérivés. C'est une méthode simple et rentable. Elle donne des résultats rapides, faciles et reproductibles. Sélectivité sans séparation de l'analyte . Améliore la sensibilité et la spécificité. Elle est plus rapide que les techniques classiques et peut être utilisée lorsque les techniques classiques ne sont pas applicables. [13]

### **7.Inconvénient de la spectrophotométrie dérivée :**

Les propriétés spécifiques de la spectrophotométrie dérivée peuvent être une source d'erreurs supplémentaires.

Comme mentionné précédemment, une forme de spectre dérivé est étroitement liée à la forme de son spectre parent d'ordre zéro. Petits changements dans un cours de courbe décrivant de base spectre sont fortement amplifiés dans le spectre dérivé. Application de la spectrophotométrie dérivée exige de l'analyste des connaissances sur ses propriétés spécifiques. Le principal inconvénient de la spectrophotométrie dérivée est sa faible reproductibilité. C'est le résultat de forte dépendance du spectre dérivé sur les paramètres d'enregistrement utilisés spectrophotomètre comme la vitesse de balayage, la largeur spectrale du faisceau, le temps d'intégration et point d'intersection distances. Spectres d'ordre zéro de la même substance obtenus sur différents spectrophotomètres peuvent être identiques, mais leur dérivatisation donne des résultats différents.

les spectres dérivés générés peuvent être dérivés en intensité, forme et positions des maximums et minimums. Ainsi, la restauration d'une méthode de littérature donnée nécessite

d'utiliser le même type d'appareil avec les mêmes paramètres de travail décrits dans un article ou des paramètres de réoptimisation de méthode sur un propre spectrophotomètre.

L'optimisation des paramètres du spectrophotomètre de travail utilisé doit être effectuée lorsqu'une nouvelle méthode spectrophotométrique dérivée est élaborée. La construction de certains spectrophotomètres ne permet pas de vérifier l'influence de tous les facteurs, mais si un équipement plus avancé est disponible, cela vaut la peine de le faire. [14]

## **8 . Conclusion:**

La spectrophotométrie dérivée permet de prendre en compte la totalité du spectre et pas seulement le maximum donné par le spectre d'absorption. On peut, de cette façon, caractériser beaucoup plus précisément une substance que par les spectres classiques et apporter une solution à la séparation des produits dont les spectres sont proches. De plus, un seul appareil suffit pour l'identification et le dosage de la substance sans avoir recours à d'autres méthodes spectrophotométriques comme l'infrarouge.

Cette méthode peut ainsi rendre de grands services pour l'établissement de dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché. Elle pourrait servir pour effectuer des tests de pureté. Une étude plus approfondie pour en préciser les avantages comme éventuellement les écueils, fera l'objet d'une publication ultérieure. [11]

# Partie pratique

# Chapitre04

## **Chapitre 04**

### **1-Généralités sur le valsartan et l'hydrochlorothiazide**

VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé contient deux substances actives appelées valsartan et hydrochlorothiazide. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension).

Le valsartan appartient à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II qui aident à contrôler l'hypertension artérielle. L'angiotensine II est une substance présente dans l'organisme, qui stimule la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

### **2- Objectif :**

optimisation d'une méthode pour le dosage simultané de valsartan à 80 mg et hydrochlorothiazide à 12.5 mg dans la forme comprimé fabriqué par Sidal sous Valsis plus

### **3-Matériel et méthodes :**

#### **3-1-Appareillage :** description du spectrophotomètre UV-Vis- à double faisceau :

-Marque : PERKIN ELMER-(Lambda 25) .

- logiciel d'exploitation : WINBLAB

- vitesse de scan : 120 nm/seconde

- largeur de la fente spectrale : 2 nm en générale

- spectres obtenus par balayage : de 200 nm à 400 nm

- Cuve en quartz de 1 cm
- possibilité de travailler de la 1<sup>ère</sup> dérivée jusqu'à 4<sup>ème</sup> dérivée



**Figure03:** Spectrophotometer UV-Visible.

-Agitateur

-Balance

### **3-2-Verrerie:**

Fioles jaugées ( 10ml ; 20ml) de classe A .

Pipettes jaugées de (10 mL et 20mL) de classe A .

Béchers de Classe A.

### **3-3- Paramètres des spectres des dérivées :**

-nombre de points de Data pour calculer de la pente : 9

### **3-4-Matières premières :**

- Valsartan :

Numéro de lot : 10240 - 180202

- Hydrochlorothiazide :

Numéro de lot :HZ 191190

### **3-5-Réactifs :**

Méthanol grade analyse spectrophotométrique :

Numéro de lot :I0926209 804

La Mark :BICAM

Case number : 67-56-1

### **3-6-Choix de la concentration des solutions standards :**

Dans un comprimé de Valsis plus : le dosage de valsartan est de 80 mg et celui de l'hydrochlorothiazide est de 12.5 mg a cet effet :

la concentration de valsartan est de  $80/12.5$  \* concentration de l'hydrochlorothiazide =  $6.4$ \*concentration de l'hydrochlorothiazide

nous préparons 3 solutions standards de valsartan et 3 solutions standards de l'hydrochlorothiazide dans le méthanol

la gamme pour Valsartan de 19.07 ug/ml à 35.634 ug/ml de respectivement :

std1 valsartan : 19.07ug/ml

std2 valsartan : 27.41 ug/ml

std3 valsartan : 35.634 ugF/ml

la gamme pour l'hydrochlorothiazide : de 3 ug/ml à 5.56 ug/ml avec

std1 hydrochlorothiazide 3 ug/ml

std2 hydrochlorothiazide 4.284 ug/ml

std3 hydrochlorothiazide 5.56 ug/ml

### **3-7-Préparation des solutions mères :**

### **3-7-1-Solution Mère de valsartan 100mg/ml:**

Dans une fiole de 100 ml peser **10 mg de valsartan** , ajouter 10 ml du méthanol pour faire dissoudre et agiter puis compléter au trait de jauge avec même solvant.

Nous obtiendrons une concentration du Valsartan de 100ug/ml .

### **3-7-2-Solution Mère de Hydrochlorothiazide 100mg/ml:**

Dans une fiole de 100 ml peser **10 mg de Hydrochlorothiazide** , ajouter 10 ml du méthanol pour faire dissoudre et agiter puis compléter au trait de jauge avec le même solvant .

Nous obtiendrons une concentration du hydrochlorothiazide de 100ug/ml.

### **3-8-Préparation des solutions standards :**

#### **3-8-1- Solutions standards étalons de valsartan (SE) :**

La préparation se fait en trois fois (standard 1 , standard 2 et standard 3 )

SE 1 :

Dans une fiole de 10 ml verser 3.57 ml de la solution à 100ug/ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du valsartan de 35.66ug/ml .

SE 2 :

Dans une fiole de 10 ml verser 6.93ml de la solution à 35.66ug/ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du valsartan de 27.43ug/ml .

SE 3 :

Dans une fiole de 10 ml verser 7ml de la solution à 27.43ug /ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du valsartan de 19.2ug/ml.

### **3-8-2-Solutions standards étalons de l'Hydrochlorothiazide (SE)**

La préparation se fait en trois fois (standard 1 , standard 2 et standard 3 )

SE 1 :

Dans une fiole de 20 ml verser 1.59 ml de la solution à 100ug/ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du Hydrochlorothiazide de 7.96ug/ml .

SE 2 :

Dans une fiole de 10 ml verser 6.1ml de la solution à 7.96ug/ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du Hydrochlorothiazide de 4.85ug/ml .

SE 3 :

Dans une fiole de 10 ml verser 6.18ml de la solution à 4.85ug /ml puis compléter au trait de Jauge avec le méthanol et agiter .

Nous obtiendrons une concentration du Hydrochlorothiazide de 3ug/ml.

### **3-9-Préparation d'une solution placebo :**

contient tous les excipients mis à part les principes actifs

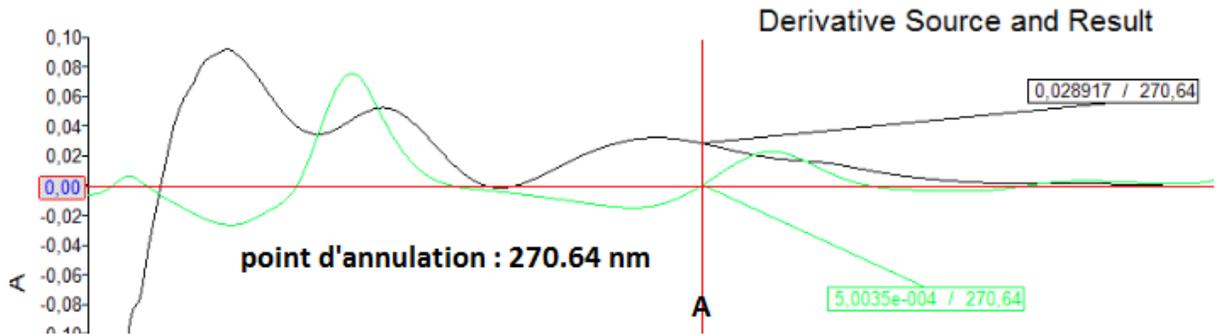
Dans une fiole de 100 ml peser 49.6 mg du Placebo puis agiter bien et compléter au trait de jauge avec méthanol et agiter.

Filtrer la solution avec la pompe sous vide.

### **3-10-Traitement et modélisation par le logiciel du spectrophotomètre des données obtenues pour déterminer le meilleur mathématique à retenir :**

les modèles mathématiques que nous pouvons utiliser pour calculer la réponse en spectrophotométrie dérivée sont comme suit

1/ Point d'annulation :A

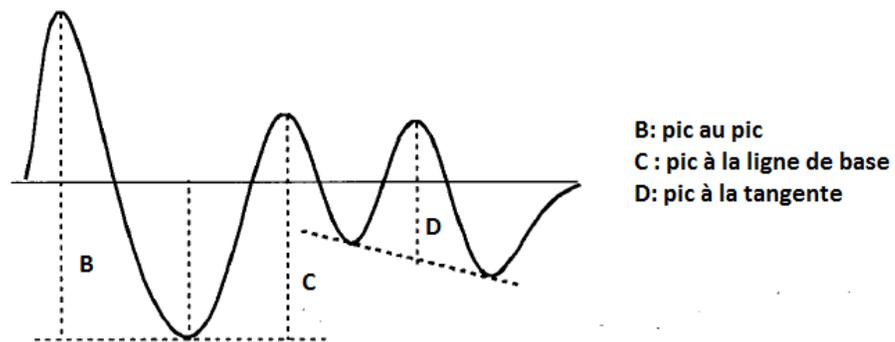


**Figure04** : Schéma présente le point d'annulation .

2/ Pic au pic :B

3/ Pic à la ligne de base : C

4/ Pic à la tangente : D



**Figure05** : Schéma présente la méthode pic ou pic ,pic à la ligne de base ,pic à la tangente .

Le modèle retenu doit répondre à certains critères :

- longueur d'onde stable d'un standard à l'autre
- répétabilité des résultats : calcul du CV
- linéarité : calcul coefficient de corrélation  $R^2$

## **4-RESULTATS ET DISCUSSIONS**

### **4-A-Scanning des 3 solutions standards du valsartan et des 3 solutions de l'hydrochlorothiazide et placebo :**

- Obtention des spectres d'ordre zéro de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm.

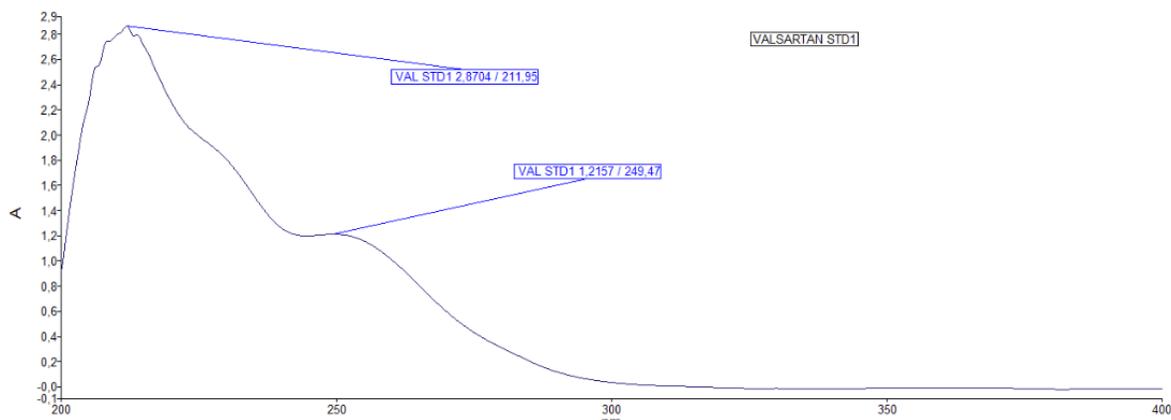
- Obtention des spectres de la 1ère dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm.

- Obtention des spectres de la 2ème dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm.

- Obtention des spectres de la 3ème dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm.

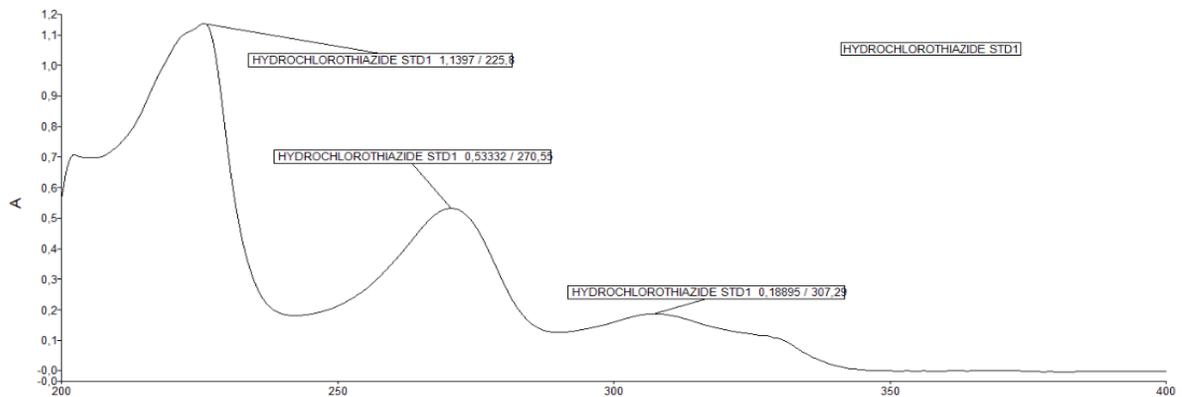
### **4-A-1-les spectres d'ordre zéro de valsartan ,hydrochlorothiazide et placebo :**

1/ Valsartan



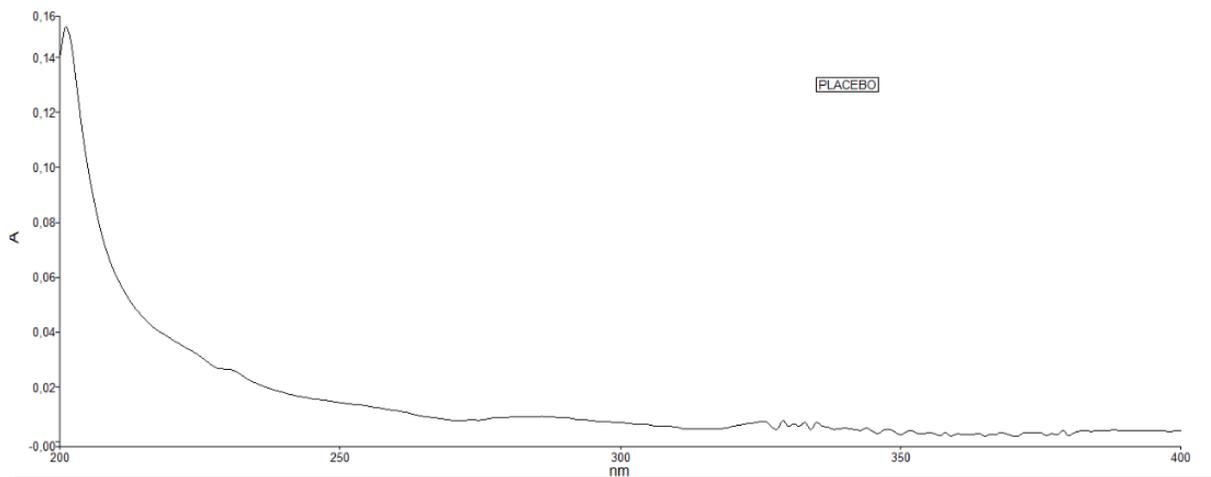
**Figure06:** spectre d'ordre zéro de valsartan.

## 2/ hydrochlorthiazide



**Figure07 :** spectre d'ordre zéro de hydrochlorthiazide .

## 3/ Placebo



**Figure08:** spectre d'ordre zéro de placebo .

-Après l'obtention des spectres d'ordre zéro de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm, on a trouvé que :

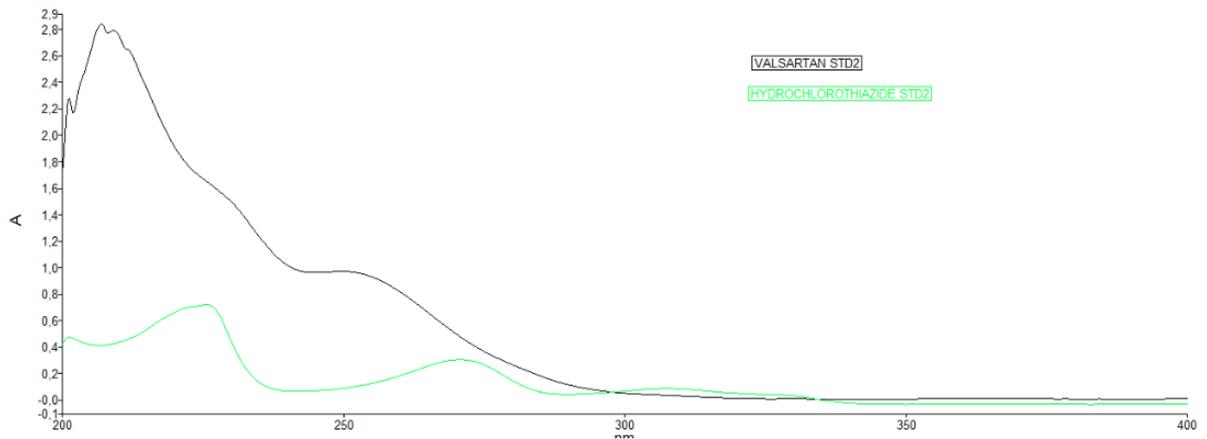
-L'absorbance de valsartan est maximale sur les deux points où les longueurs d'ondes sont égales : 211.95 nm et 249.47nm .

-L'absorbance de l'Hct est maximale sur les trois points où les longueurs d'ondes sont égales :

225.95 nm , 270.55 nm et 307.29 nm .

-L'absorbance du placebo est presque négligeable.

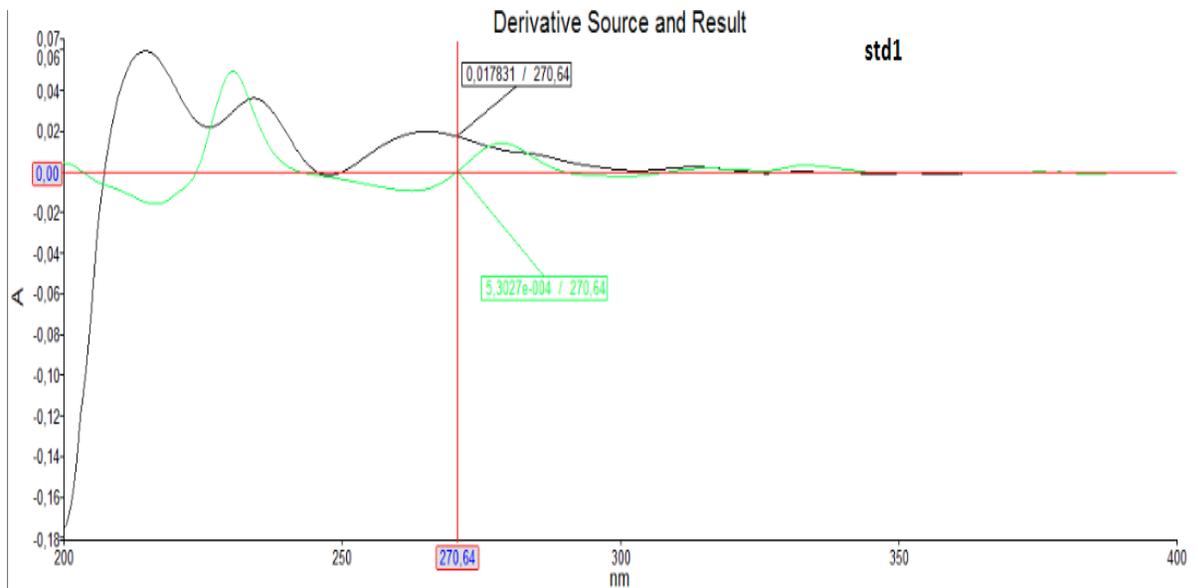
#### **4-A-2-spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés :**



**Figure09:** spectres d'ordre zéro de valsartan et hydrochlorothiazide superposés.

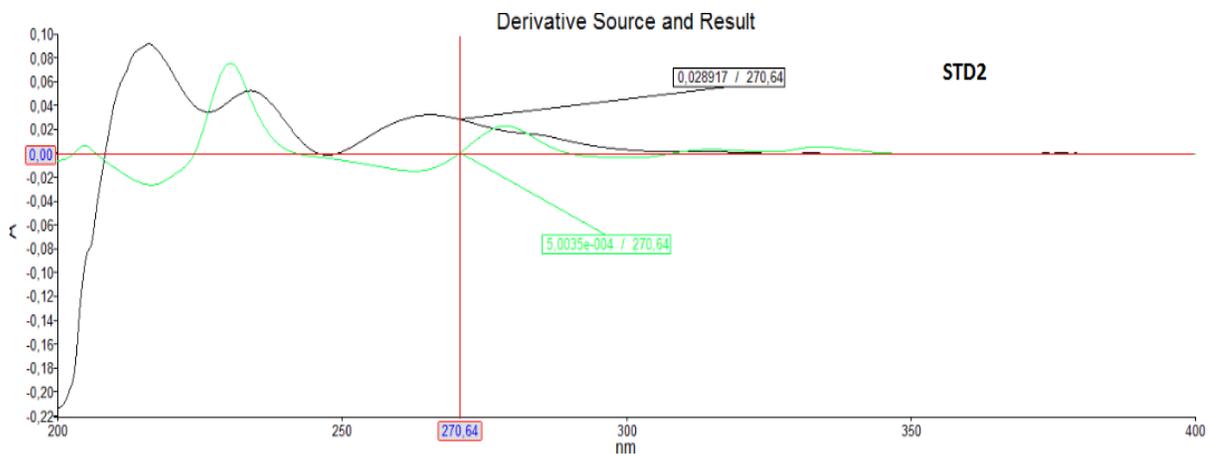
#### **4-B-Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la première dérivée :**

**4-B-1- Spectres superposés des Solutions standards1de valsartan et hydrochlorothiazide :**



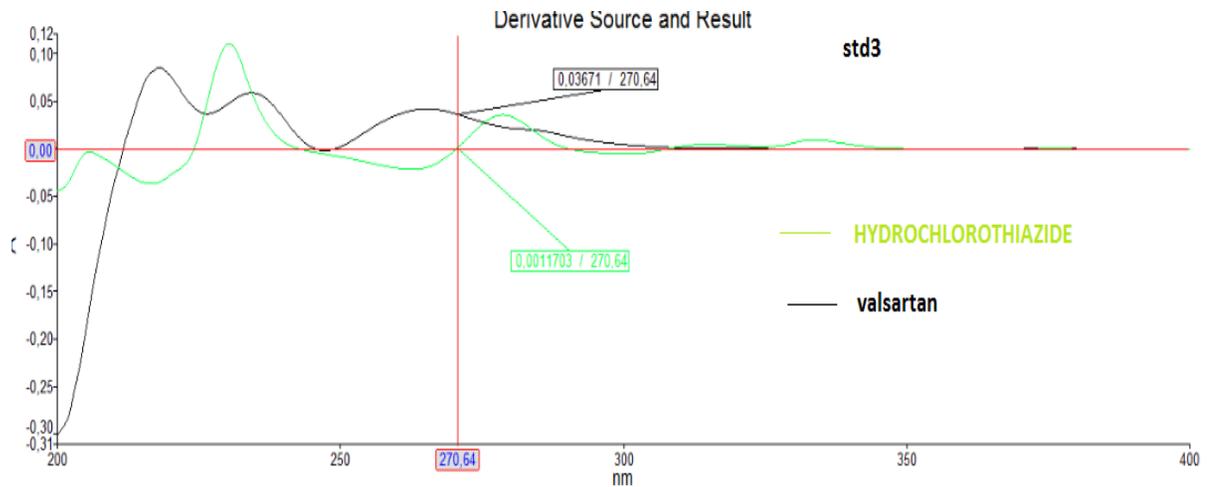
**Figure10:** Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.

**4-B-2- Spectres superposés des Solutions standards2de valsartan et hydrochlorothiazide :**



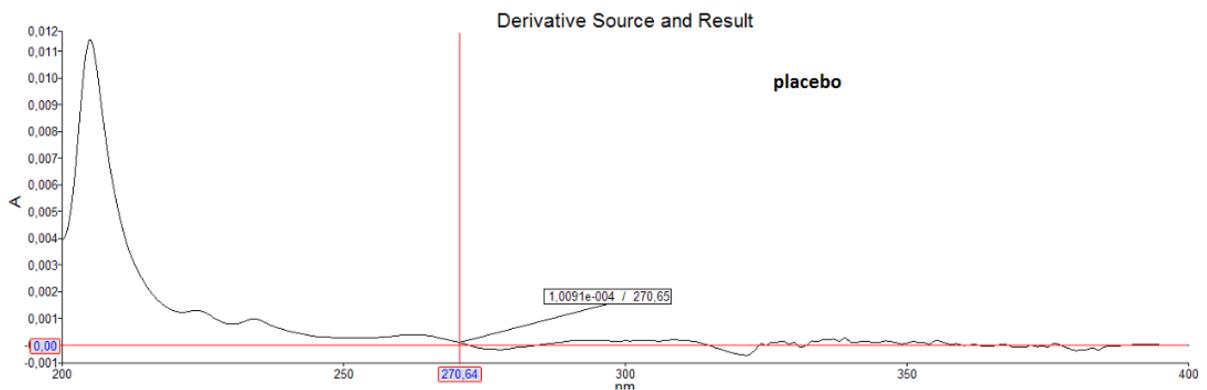
**Figure11 :** Spectres superposés des Solutions standards2 de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.

### 4-B-3- Spectres superposés des Solutions standards 3 de valsartan et hydrochlorothiazide



**Figure12 :** Spectres superposés des Solutions standards3 de valsartan et hydrochlorothiazide de la première dérivée.

### 4-B-4- Solution placebo :



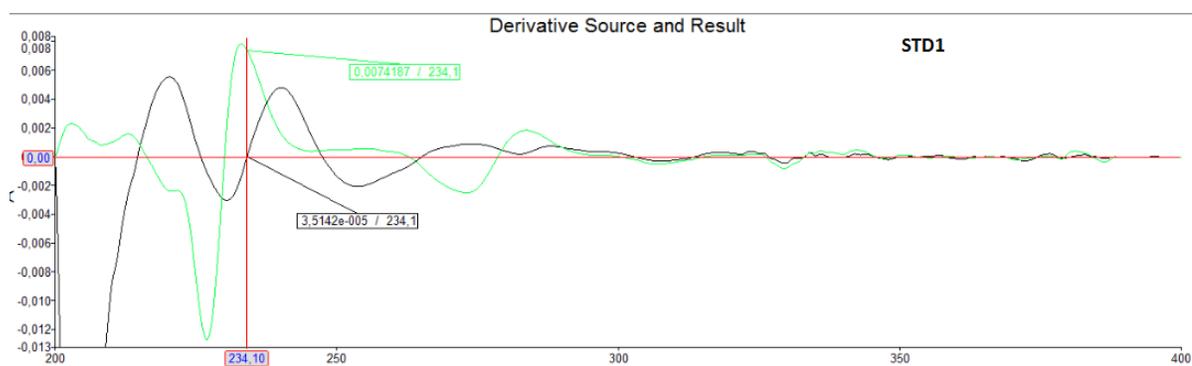
**Figure13 :** spectre de placebo de la première dérivée.

-Après l'obtention des spectres de la 1ère dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm ,on a trouvé que :

La longueur d'onde de 270.64 nm est le point d'annulation où seul le Valsartan a une valeur de la première dérivée alors que l'hydrochlorothiazide et le placebo se croisent avec la ligne de base, ce point peut être retenu pour le dosage du Valsartan dans un produit fini.

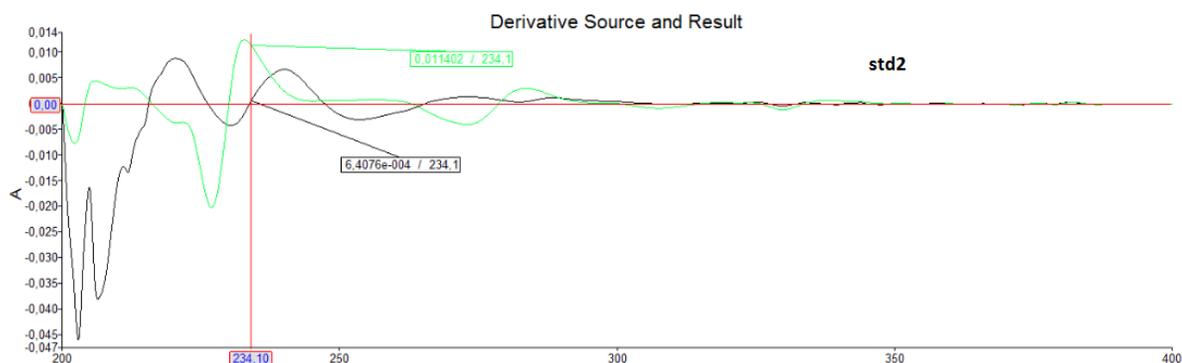
#### **4-C-Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la deuxième dérivée :**

##### **4-C-1- Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide :**



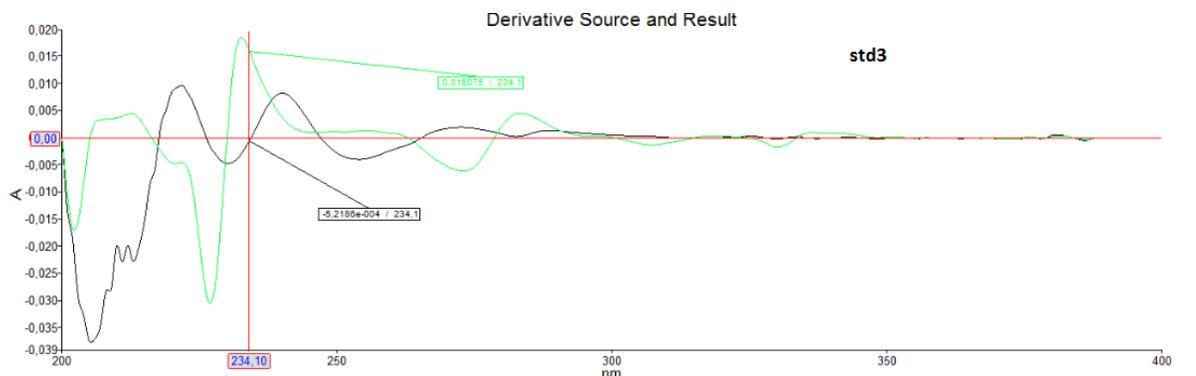
**Figure14 :** Spectres superposés des Solutions standards1 de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.

##### **4-C-2- Spectres superposés des Solutions standards2 de valsartan et hydrochlorothiazide :**



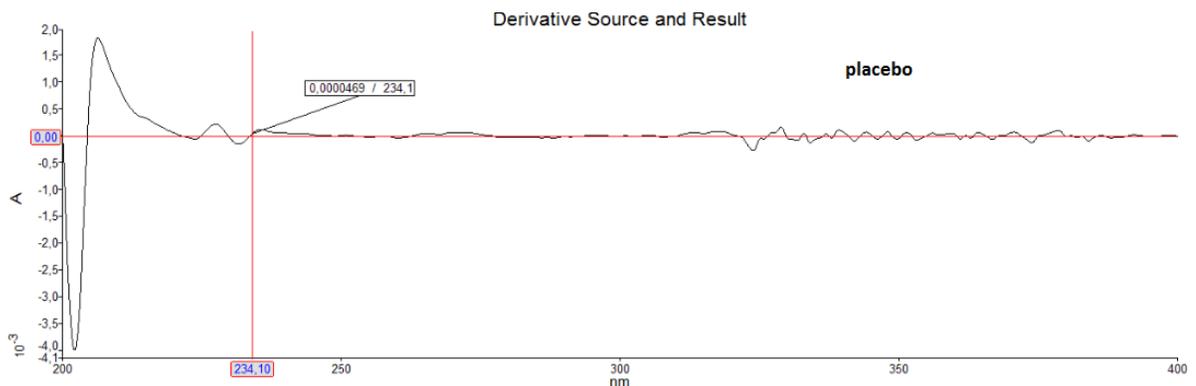
**Figure15 :** Spectres superposés des Solutions standards2 de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.

### **4-C-3- Spectres superposés des Solutions standards<sup>3</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide :**



**Figure16 :** Spectres superposés des Solutions standards<sup>3</sup> de valsartan et hydrochlorothiazide de la deuxième dérivée.

### **4-C-4- placebo :**



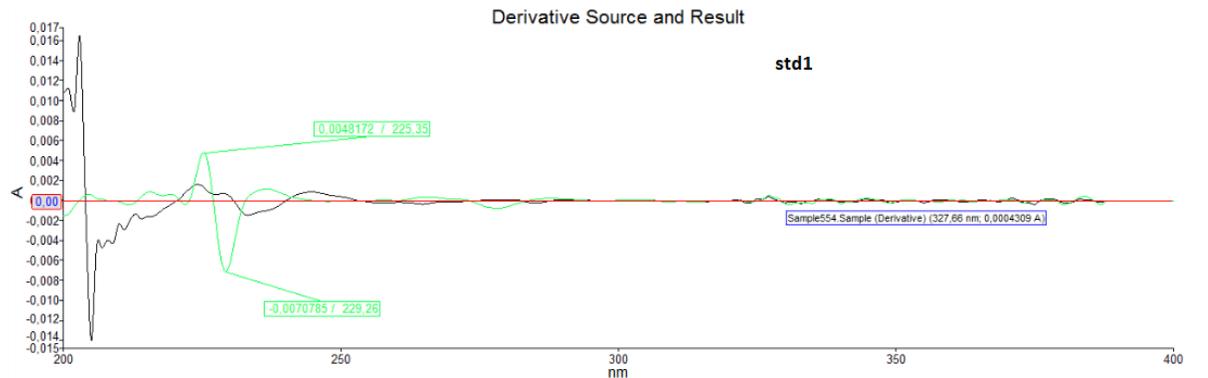
**Figure17 :** spectre de placebo de la deuxième dérivée.

-Après l'obtention des spectres de la 2ème dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm ,on a trouvé que :

La longueur d'onde de 234.1 nm est le point d'annulation où seul l'hydrochlorothiazide a une valeur de la seconde dérivée alors que le Valsartan et le placebo se croisent avec la ligne de base ,ce point peut être retenu pour le dosage de l'Hydrochlorothiazide dans un produit fini .

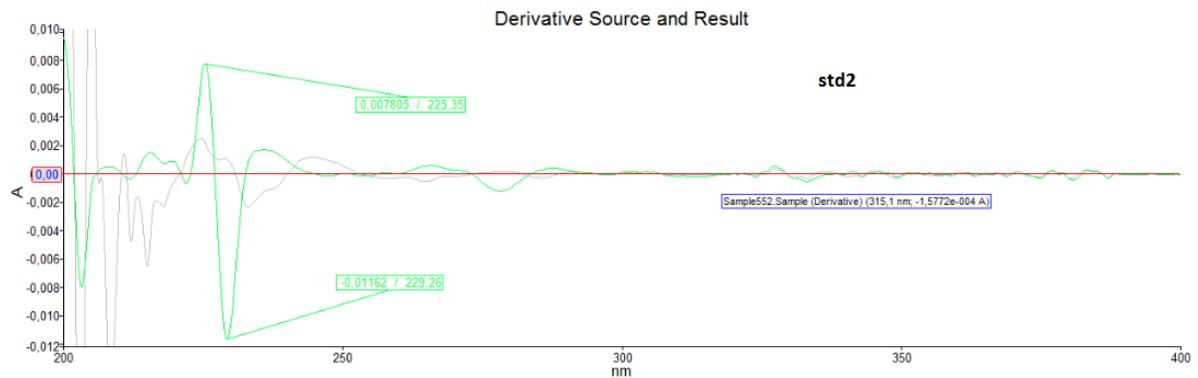
### **4-D- Spectres de valsartan et hydrochlorothiazide superposés de la troisième dérivée :**

**4-D-1- Spectres superposés des Solutions standards 1 de valsartan et hydrochlorothiazide :**



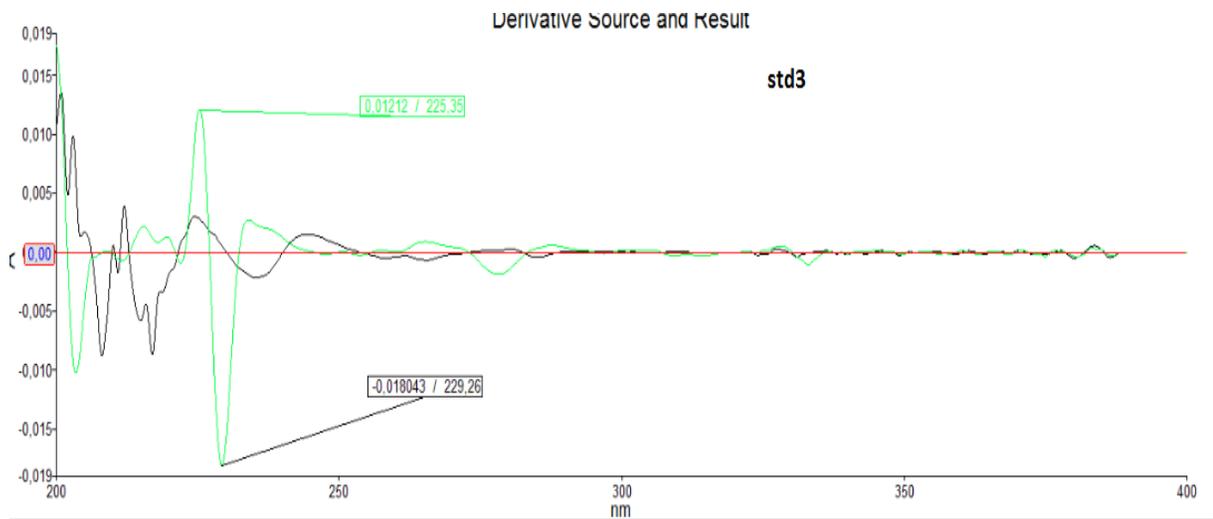
**Figure18 :** Spectres superposés des Solutions standards 1 de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.

**4-D-2- Spectres superposés des Solutions standards 2 de valsartan et hydrochlorothiazide :**



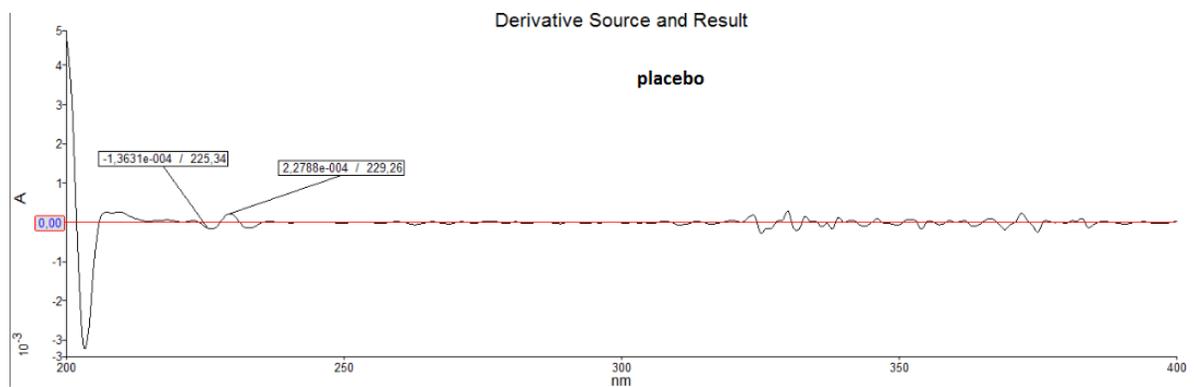
**Figure19 :** Spectres superposés des Solutions standards 2 de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.

**4-D-3- Spectres superposés des Solutions standards 3 de valsartan et hydrochlorothiazide**



**Figure20:** Spectres superposés des Solutions standards 3 de valsartan et hydrochlorothiazide de la troisième dérivée.

#### **4-D-4 –Placebo:**



**Figure21 :** spectre de placebo de la troisième dérivée.

Après l'obtention des spectres de la 3<sup>ème</sup> dérivée de toutes les solutions standards et placebo entre 200-400 nm ,on a trouvé que :

Il y a deux longueurs d'ondes proche l'une à l'autre 225.35 et 229.25 où l'Hct a deux absorbances maximales , la première positive et l'autre négative .alors, on utilise la relation pic ou pic.

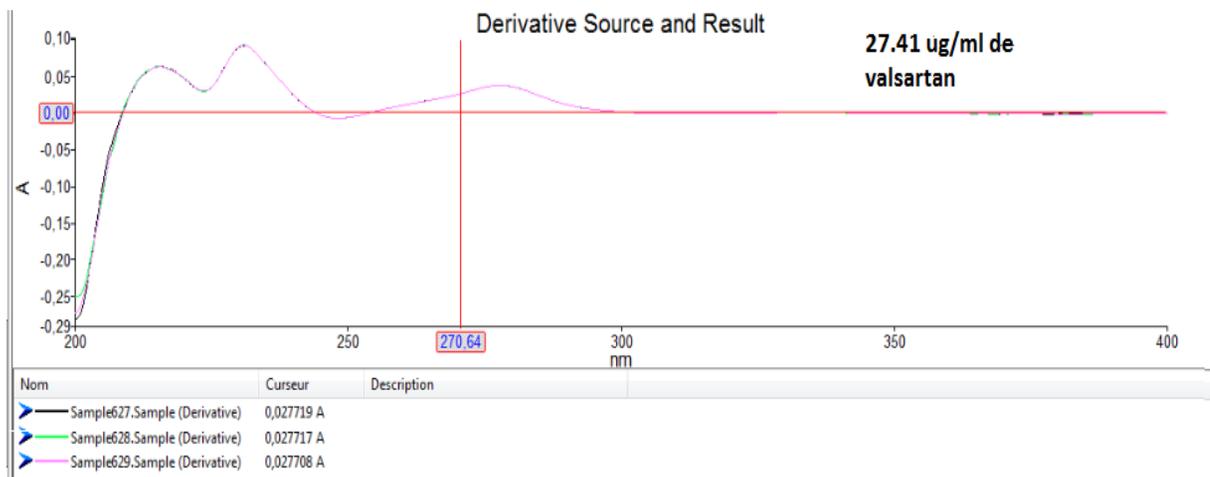
## **5-D-Etude de Répétabilité :**

1/la solution standard du valsartan à 27.41 ug/ml a été préparée et analysée par scanning entre 200-400 nm pendant 2 jours consécutifs

nous obtiendrons 3 répétions chaque jour

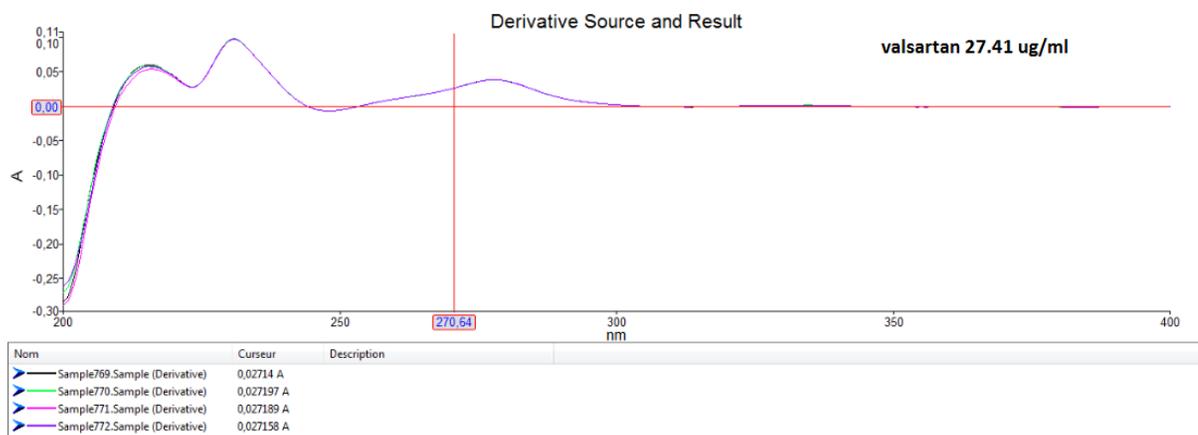
### **5-D-1-les résultats de la dérivée 1 de valsartan :**

jour 1



**Figure22:** Résultat de la première dérivée de valsartan de jour 01.

Jour 2



**Figure23** : Résultat de la première dérivée de valsartan de jour 02.

**Tableau 2:** Les résultats de répétabilité de la première dérivée de Valsartan :

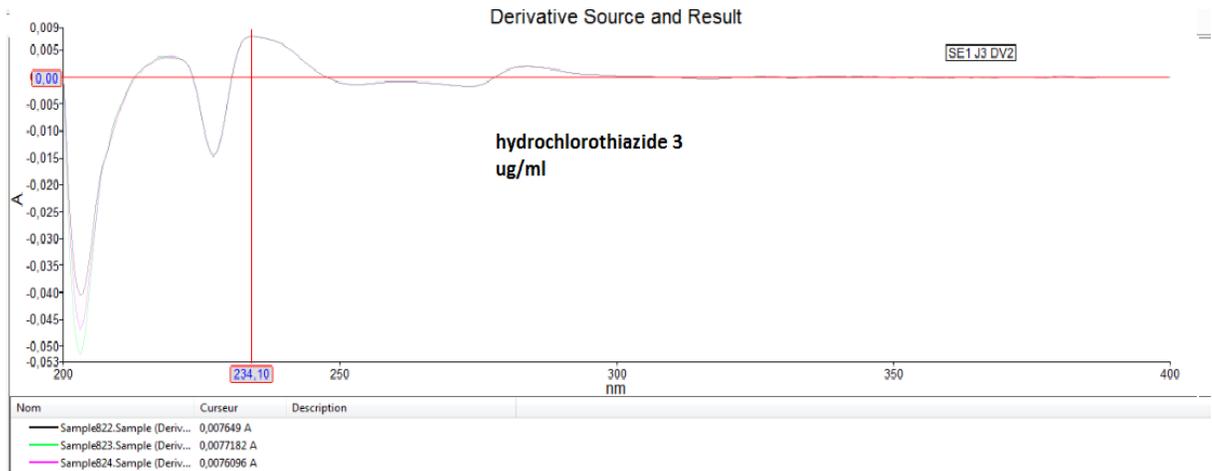
Dérivée 01 de Vlasartan (27.41 µg/ml)	
Jour 01	0.027719 A
	0.027717 A
	0.027708 A
Jour 02	0.02714 A
	0.027197 A
	0.027189 A
Moyenne	0.02748833
Ecart type	0.00025924
CV=Ecart type /moyenne	0.94309163 %

CV faible inférieur à 2% il ya une bonne répétabilité .

2/ la solution à 3 ug/ml de l'hydrochlorothiazide à 3 ug/ml a été préparée et analysée par scanning entre 200-400 nm pendant 2 jours consécutifs

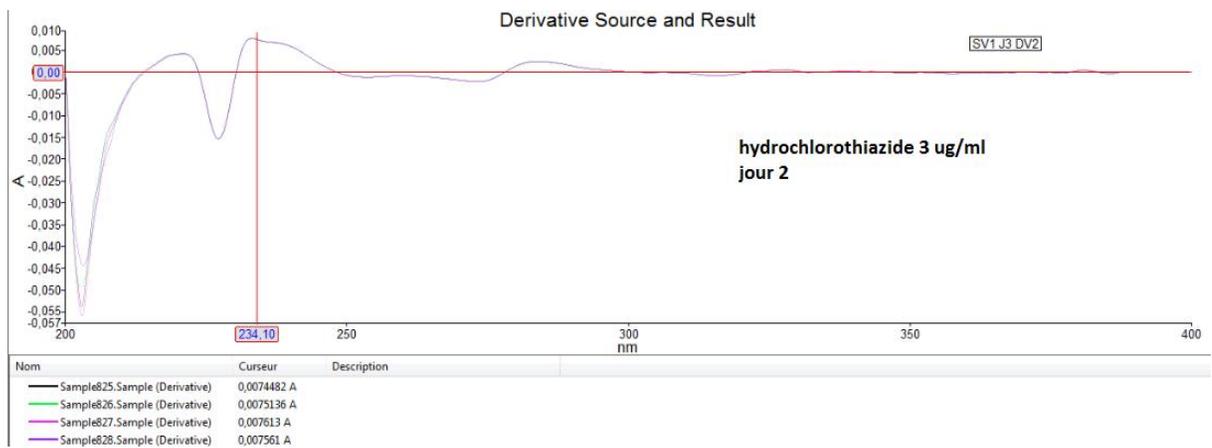
### 5-D-2-les résultats de la seconde dérivée d'Hydrochlorothiazide :

Jour 1



**Figure24** : Résultat de la seconde dérivée d'Hydrochlorothiazide de jour 01.

Jour 2



**Figure25** : Résultat de la seconde dérivée d'Hydrochlorothiazide de jour 02.

**Tableau 3 :**Les résultats de répétabilité de la deuxième dérivée de l'Hydrochlorothiazide :

Dérivée 02 d'Hydrochlorothiazide (3µg/ml)	
Jour 01	0.007649
	0.0077182
	0.0076096
Jour 02	0.00744
	0.0075136
	0.007613
	0.007561
Moyenne	0.00758307
Ecart type	$9.68 \times 10^{-5}$
CV=Ecart type /moyenne	1.28 %

CV est faible inférieur à 2 donc il y a une bonne répétabilité .

**6-Stabilité de la longueur d'onde pour la Valsartan en première dérivée :**

La longueur d'onde de 270.64 nm est le point d'annulation où seul le Valsartan a une valeur de la première dérivée alors que l'hydrochlorothiazide se croise avec la ligne de base, ce point peut être retenu pour le dosage du Valsartan dans un produit fini.

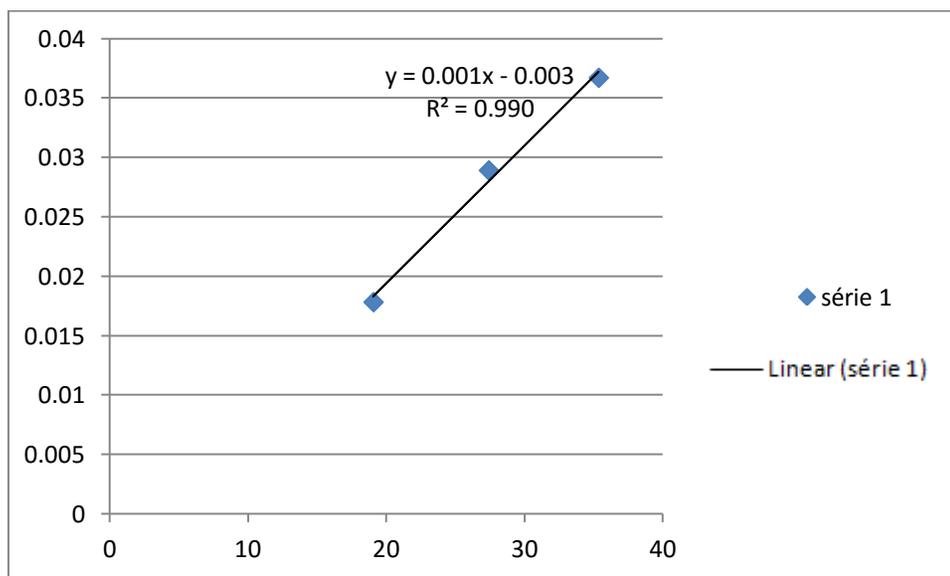
La point d'annulation à 270.64 nm est stable en passant d'une concentration à l'autre du Valsartan pour les 3 standards

De même qu'à ce point la valeur de la première dérivée du placebo est négligeable devant celle du Valsartan ( $0.0001/0.02=0.5\%$ )

### **7-Linéarité de la gamme du valsartan pour la première dérivée :**

**Tableau 4:** Linéarité de la gamme du valsartan pour la première dérivée :

Concentration	STD	D1
19.07	1	0.017831
27.41	2	0.028917
35.63	3	0.03671



**Figure26 :** courbe montrant la linéarité de la gamme de Valsartan.

R2 très proche de 1 donc il y a une bonne linéarité

**8-Stabilité de la longueur d'onde pour l'hydrochlorothiazide en deuxième dérivée :**

La longueur d'onde de 234.1 nm est le point d'annulation où seul l'hydrochlorothiazide à une valeur de la seconde dérivée alors que le Valsartan se croise avec la ligne de base ,ce point peut être retenu pour le dosage de l'Hydrochlorothiazide dans un produit fini .

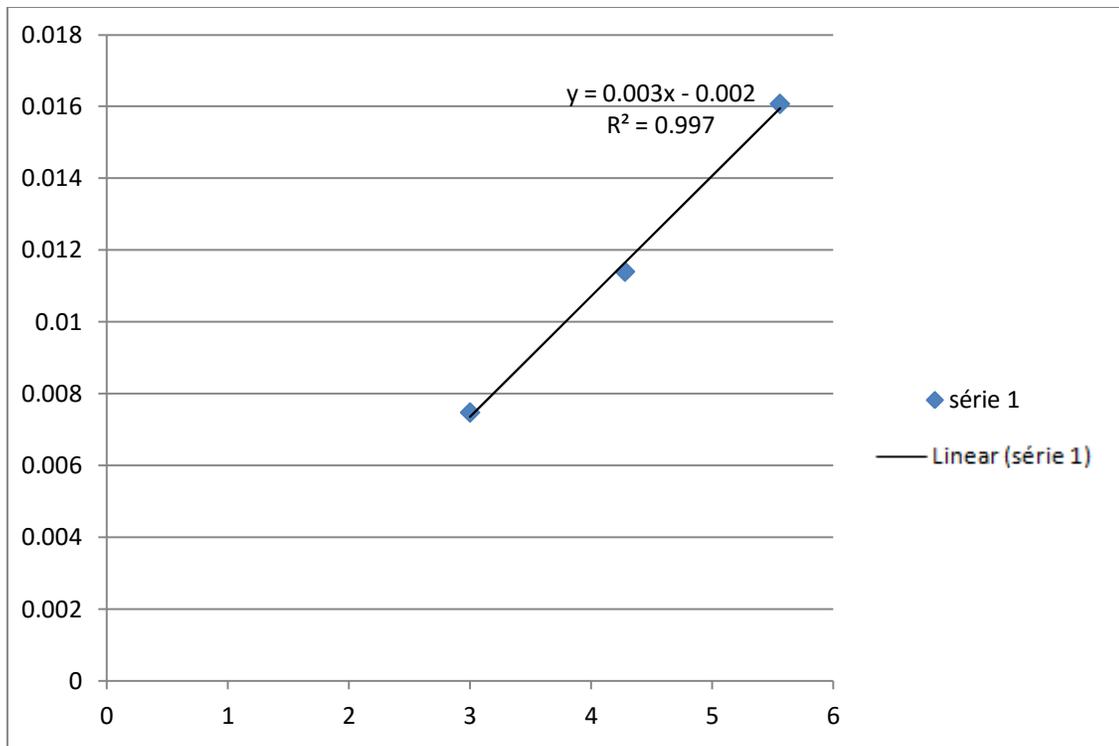
La point d'annulation à 234.1 nm est stable en passant d'une concentration à l'autre de l'hydrochlorothiazide pour les 3 standards

De même qu'à ce point la valeur de la seconde dérivée du placebo est négligeable devant celle du l'hydrochlorothiazide ( $0.0000469/0.0075=0.625\%$ )

**9-Linéarité de la gamme d'Hydrochlorothiazide pour la deuxième dérivée :**

**Tableau 5 :** Linéarité de la gamme d'Hydrochlorothiazide pour la deuxième dérivée :

Concentration	STD	D1
3	1	0.00748
4.28	2	0.011402
5.56	3	0.0160750



**Figure27:** courbe montrant la linéarité de la gamme de Hydrochlorothiazide.

Une bonne linéarité puisque  $r^2$  proche de 1.

## **conclusion**

Mon étude, a eu pour objectif d'utiliser l'analyse spectrale en obtenant les spectres UV-visible dérivée par balayage de longueur d'onde pour les solutions simples et binaires. Une fois les spectres obtenus, les longueurs d'onde d'absorption maximale ont été déterminées.

Le principe d'additivité des absorbances a été appliqué en déterminant l'absorbance des mélanges différents et en déterminant les courbes d'étalonnage pour les constituants aux des longueurs d'onde d'absorbance pour chacun des solutions . Ceci a permis d'utiliser le système d'équations simultanées. Nous avons pu en déduire que la méthode des équations simultanées est une méthode simple qui nous permet de déterminer la concentration des deux principes actifs ou plus d'un seul médicament d'une manière simple avec un pourcentage d'erreurs dû aux erreurs expérimentales de manipulation et aux mesures non précises du spectrophotomètre utilisé.

De nos jours, la spectrophotométrie dérivée est entièrement disponible avec le logiciel de contrôle spectrophotomètres modernes. Les analystes reçoivent un outil élégant qui permet d'extraire informations analytiquement utiles à partir des spectres. Une compréhension des caractéristiques spécifiques de ce technique et sa bonne utilisation conduit à simplifier la procédure et à augmenter un sélectivité du dosage.

Je conclus que la spectrophotométrie dérivée est simple , pratique ,et moins cher ,elle permet de doser simultanément le valsartan et l'Hydrochlorothiazide dans le produit fini Valsus Plus.

## **Résumé :**

La spectrophotométrie UV dérivée est une technique analytique utilisée dans l'analyse multi-composants. Il a généralement une implication énorme dans l'obtention de l'ordre mutuellement qualitatif et quantitatif à partir de spectres qui sont de bandes non résolues, en ce qui concerne l'analyse qualitative et quantitative, il utilise des dérivées premières ou supérieures d'absorbance en fonction de la longueur d'onde. La spectroscopie dérivée est la méthode la plus simple pour une sélectivité croissante est la dérivation des spectres. Cette méthode est utilisée lorsque l'échantillon de médicament présente une absorption importante non pertinente. Cela implique la conversion du spectre normal en ses spectres dérivés premier, deuxième et supérieur où son amplitude dans le spectre dérivé est proportionnelle à la concentration de l'analyte à condition que la loi de Beer soit respectée par le spectre fondamental.

Dans mon travail, j'ai trouvé qu'on peut développer et optimiser le dosage de valsartan et de l'Hydrochlorothiazide dans la spécialité Valsus Plus par la spectrophotométrie dérivée et je peux dire que la spectrophotométrie dérivée doit être plus recommandée pour le dosage des principes actifs dans le produit fini.

## Abstract

UV-derived spectrophotometry is an analytical technique used in multi-component analysis. It usually has a huge involvement in obtaining the mutually qualitative and quantitative order from spectra which are of unresolved bands, regarding qualitative and quantitative analysis it uses first or higher derivatives of absorbance depending on the wavelength. Derivative spectroscopy is the simplest method for increasing selectivity is the derivation of spectra. This method is used when the drug sample exhibits significant, irrelevant absorption. It involves the conversion of the normal spectrum into its first, second and upper derivative spectra where its amplitude in the derivative spectrum is proportional to the concentration of the analyte provided that Beer's law is obeyed by the fundamental spectrum.

In my work, I found that we can develop and optimize the dosage of valsartan and Hydrochlorothiazide in the specialty Valsus Plus by derivative spectrophotometry and I can say that derivative spectrophotometry must be more recommended for the dosage active ingredients in the finished product.

## ملخص

القياس الطيفي المشتق من الأشعة فوق البنفسجية هو تقنية تحليلية تستخدم في التحليل متعدد المكونات. عادة ما يكون له دور كبير في الحصول على الترتيب الكمي والنوعي المتبادل من الأطياف التي هي من نطاقات لم يتم حلها ، فيما يتعلق بالتحليل النوعي والكمي ، فإنه يستخدم المشتقات الأولى أو الأعلى للامتصاص اعتمادًا على الطول الموجي. التحليل الطيفي المشتق هو أبسط طريقة لزيادة الانتقائية وهو اشتقاق الأطياف. تُستخدم هذه الطريقة عندما تُظهر عينة الدواء امتصاصًا كبيرًا وغير ذي صلة. إنه ينطوي على تحويل الطيف العادي إلى أطيافه المشتقة الأولى والثانية والعليا حيث يتناسب اتساعه في الطيف المشتق مع تركيز التحليل بشرط أن يخضع قانون بير من قبل الطيف الأساسي.

في عملي ، وجدت أنه يمكننا تطوير وتحسين جرعة فالسارتان وهيدروكلوروثيازيد في تخصص فالسوس بلس عن طريق القياس الطيفي المشتق وبمكنتني أن أقول إن القياس الطيفي المشتق يجب أن يكون موصى به أكثر للمكونات النشطة للجرعة في المنتج النهائي

## **Références bibliographiques**

[01]A.BERRACHED. (2010). *Le rôle des visiteurs médicaux dans la promotion des produits pharmaceutiques en Algérie*. Université d'Abou Bakr Belkaid-Tlemcen.

[02]ANONYME. *Pharmacopéenne* (Vol. 4<sup>ème</sup> édition).

[03]ATTI, M. *Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine*. (U. m. souissi, Éd.)

[04]BLAZY, D. e. *Bonne pratique de fabrication* (éd. Agence du médicament, Vol. 5<sup>ème</sup> édition).

[05]BOURGEOIS, J. *Précis de pharmacologie gastrique*.

[06]CECILE, M. (2013). *enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines ; mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant* . Faculte mixte de medecine et de pharmacie de rouen.

[07]H. GHERRARBA, Z. I. *Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum*. (U. D.-K. MilianaRapport, Éd.)

[08]H.M. AICHE, S. A. *Initiation a la connaissance du médicament* (Vol. 4<sup>ème</sup> édition). Paris.

[09]HAMMOUNI, M. *Bonne pratique de fabrication*. (U. c. dakar., Éd.)

[10]Hir, L. *Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments* (Vol. 8<sup>ème</sup> édition).

[11]J. JOSEPH-CHARLES (1), M. B. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1997, 136, 56-76*.

[12]J.M.Aiche. ((2008)). *Initiation à la connaissance du médicament* (Vol. 5<sup>ème</sup> édition).

[13]K.Sahini\*1, D. (12 December 2020). *A REVIEW ON DERIVATIVE SPECTROSCOPY AND ITS BENEFITS IN DRUG ANALYSIS* (Vol. Volume 8). International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT).

- [14]Karpinska, J. *Macro to Nano Spectroscopy*. Bialystok, Poland: Institute of Chemistry.
- [15]Le Hir, J. D. *Pharmacie galénique Bonne pratique de fabrication* (Vol. 9<sup>ème</sup> édition).
- [16]Lesieur, L. A. *Chimie des médicaments*. (E. Maloine, Éd.) Paris.
- [17]M.FAÏZA. (2014). *Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité*. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.
- [18]R.DENINE. (2008). *Cours de pharmacie galénique*. Alger.
- [19]S.FAURE. ((2014)). *Bases fondamentales en pharmacologie (science de médicament)* (Vol. ,1<sup>ère</sup> édition).
- [20]SCRIBAN. *Biotechnologie Tec&Doc* (Vol. 5<sup>ème</sup> édition). Paris.
- [21]VANDEVILLE. *Gestion et contrôle de la qualité*. (E. Fnor, Éd.)
- [22]WILLYA, S. *Le manager, la qualité et les normes ISO*. Paris.
- [23]GRATIEN, A. *spectroscopie ultraviolet-visible et infrarouge de molécule clé atmosphérique*. (U. d. Paris, Éd.) Paris.
- [24]Z.ORPHEE. *Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry*. Ghinia.: doctorat de pharmacie, Université de Ghinia.
- [25]GRATIEN, A. *spectroscopie ultraviolet-visible et infrarouge de molécule clé atmosphérique*. (U. d. Paris, Éd.) Paris.
- [26]Rouessac, F. a. *Chemical analysis modern instrumentation methods and techniques*. England.
- [27]Talsky G., M. L.
- [28]*UV Spectroscopy : Techniques, instrumentation, Data hendling*.

