



**UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3**  
**FACULTE DE MEDCINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

**Pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**THEME :**

**Validation analytique et étude de la bioéquivalence  
in-vitro entre un princeps PERIACTINE® et son  
générique MODESTAMINE®**

**Rédigé et Présenté par :**

- *DEHIBI Yousra*
- *GUECHI Anfel*
- *TAIBI Zahra Yasmine*

**Encadré par :**

*DR. DJAOU Aya*

**Membre de jury :**

Pr. LALAOUNA

Dr. BENHAMMOUDA

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	
<b>DEDICACE</b>	
<b>TABLE DES MATIERES</b>	
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	
<b>LISTE DES FIGURES</b>	
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	
<b>QUELQUES DEFINITIONS</b>	
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	
<b>PARTIE THEORIQUE.....</b>	<b>24</b>
<b>CHAPITRE I: LE MEDICAMENT .....</b>	<b>25</b>
<b>I. DEFINITION.....</b>	<b>26</b>
<b>II. CATEGORIES DE MEDICAMENTS .....</b>	<b>26</b>
1. MEDICAMENTS MAGISTRAUX .....	26
2. MEDICAMENTS OFFICINAUX.....	26
3. PREPARATION PHARMACEUTIQUE.....	26
4. PREPARATION HOSPITALIERE.....	26
<b>III. LE MEDICAMENT PRINCEPS .....</b>	<b>26</b>
1. DEFINITION .....	26
2. LA CONCEPTION D'UN MEDICAMENT.....	27
2.1. Les composants d'un médicament .....	27
2.1.1. Le Principe actif .....	27
2.1.2. Les excipients.....	28
2.1.3. Articles de conditionnement.....	29
2.2. Développement du médicament.....	31
2.2.1. Criblage ou screening.....	32
2.2.2. Développement préclinique.....	32
2.2.3. Développement clinique.....	33
<b>IV. LE GENERIQUE.....</b>	<b>34</b>
1. DEFINITION .....	34
2. TYPES DE GENERIQUE .....	36
3. BIOSIMILAIRE .....	37
<b>V. DIFFERENCE ENTRE MEDICAMENT GENERIQUE ET PRINCEPS.....</b>	<b>37</b>
<b>VI. AVANTAGE ET INCONVENIENTS .....</b>	<b>38</b>

<b>VII. DROITS DE SUBSTITUTION.....</b>	<b>39</b>
<b>CHAPITRE II : BIOEQUIVALENCE ET BIODISPONIBILITE.....</b>	<b>40</b>
<b>I. LA BIOEQUIVALENCE.....</b>	<b>41</b>
1.HISTOIRE.....	41
2.DEFINITION DE LA BIOEQUIVALENCE.....	41
3.DOMAINE D'APPLICATION (INTERET) .....	42
3.1. Produits génériques.....	42
3.2. Produits en développement .....	43
3.3. Produit commercialisé .....	43
3.4. Spécification des limites des tests de dissolution in-vitro .....	43
4.SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE BCS.....	43
4.1. Définition.....	43
4.2. Classification .....	44
4.3. BCS limites .....	44
4.4. Objectifs et Concept de BCS .....	44
5.BIOWAIVER .....	45
5.1. Définition.....	45
5.2. Catégories de Biowaver .....	45
5.3. Les critères recommandés par le guide BCS de l'USFDA pour le Biowaiver.....	46
5.4. Les critères recommandés par le guide BCS de l'OMS pour le Biowaiver .....	46
<b>II. LA BIODISPONIBILITE .....</b>	<b>47</b>
1.DEFINITION .....	47
2.CLASSIFICATION DE LA BIODISPONIBILITE.....	48
2.1. La biodisponibilité absolue .....	48
2.2. La biodisponibilité relative .....	48
2.3. Facteurs influençant la biodisponibilité .....	48
2.3.1. Forme pharmaceutique et voie d'administration .....	48
2.3.2. Préparation pharmaceutique et variable liées à la fabrication.....	49
2.3.3. Autres facteurs agissant sur la biodisponibilité.....	50
3.LES METHODES D'ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET DE BIODISPONIBILITES .....	50
3.1. Etudes pharmacocénitiques.....	50
3.2. Etudes pharmacodynamiques.....	51
3.3. Etudes cliniques comparatives .....	51
3.4. Etudes in vitro .....	52
3.5. Autres études de bioéquivalence.....	53
4.IMPORTANCE DES ETUDES DE BIOEQUIVALENCE ET DE BIODISPONIBILITE .....	53
4.1. Approche universelle de la biodisponibilité comparative .....	53
4.2. Études comparatives de biodisponibilité des nouveaux médicaments (NDA).....	54
4.3. Biodisponibilité comparative des médicaments génériques (ANDA).....	54
4.4. Tests effectués dans des conditions de jeûne ou d'alimentation .....	54
<b>CHAPITRE III: REGLEMENTATION.....</b>	<b>56</b>

<b>I. LES DIFFERENTES REFERENCES INTERNATIONALES DE L'ETUDE BIOEQUIVALENCE .....</b>	<b>57</b>
1. L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) .....	57
2. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) .....	57
<b>II. CONCEPTION ET CONDUITE DES ETUDES BE SELON (OMS) ET (FDA) .....</b>	<b>58</b>
1. TYPE D'ETUDE .....	58
2. LA POPULATION ETUDIEE .....	58
3. ÉTUDES A DOSE UNIQUE/DOSES MULTIPLES .....	59
4. LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES EVALUES .....	59
5. L'ÉCHANTILLONNAGE.....	60
6. LES CRITERES DE DISPENSE.....	61
<b>III. LES LIGNES DIRECTRICES SUR LA BIOEQUIVALENCE EN ALGERIE .....</b>	<b>61</b>
1. LES TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES .....	61
2. L'EXPERIENCE DE SAIDAL DANS L'ETUDE BIOEQUIVALENCE.....	62
2.1. À propos de Saidal .....	62
2.2. Présentation du centre EQUIVAL BIO .....	63
<b>CHAPITRE IV : METHODE ANALYTIQUE DE DOSAGE.....</b>	<b>65</b>
<b>I. METHODES ANALYTIQUES DE DOSAGE .....</b>	<b>66</b>
1. LES METHODES CHROMATOGRAPHIQUES .....	66
2. LES TITRAGES .....	67
<b>II. LES METHODES SPECTROMETRIQUES.....</b>	<b>67</b>
1. INTRODUCTION .....	68
2. DOMAINE SPECTRALE .....	68
3. LE SPECTRE UV-VIS .....	68
4. TRANSITIONS ÉLECTRONIQUES DES COMPOSÉS ORGANIQUES .....	69
4.1. Transition $\sigma \rightarrow \sigma^*$ .....	69
4.2. Transition $n \rightarrow \sigma^*$ .....	69
4.3. Transition $n \rightarrow \pi^*$ .....	69
4.4. Transition $\pi \rightarrow \pi^*$ .....	69
4.5. Transition $d \rightarrow d$ .....	69
5. GROUPEMENTS CHROMOPHORES .....	70
6. LE SOLVANT .....	71
7. INSTRUMENTATION .....	71
7.1. Sources lumineuses : elle est constituée par.....	71
7.2. Systèmes dispersifs .....	72
7.3. Détecteurs .....	72
8. LES CUVES DE SPECTROPHOTOMETRES .....	72
9. PRINCIPE .....	73
9.1. Détermination La loi de Beer – Lambert.....	73

9.2. Limites de validité de loi de Beer-Lambert.....	74
<b>PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>76</b>
<b>THEORIE DE LA PRATIQUE.....</b>	<b>77</b>
<b>I. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES.....</b>	<b>78</b>
<b>II. IDENTIFICATION .....</b>	<b>78</b>
<b>III. DOSAGE .....</b>	<b>78</b>
1. VALIDATION D'UNE METHODE DE DOSAGE .....	78
2. LES CRITERES DE VALIDATION.....	79
2.1. Spécificité-sélectivité.....	80
2.2. Linéarité .....	80
2.3. Exactitude .....	80
2.4. Limite de détection .....	81
2.5. Limite de quantification .....	81
2.6. Justesse .....	81
2.7. Fidélité .....	82
2.8. Sensibilité .....	83
2.9. Robustesse .....	83
2.10. Domaine d'utilisation.....	83
2.11. Outils statistiques dans les mesures de la validation .....	83
2.11.1. La moyenne .....	83
2.11.2. L'erreur relative ER.....	84
2.11.3. ERREURS ALÉATOIRES OU « INDÉTERMINÉES ».....	85
<b>IV. UNIFORMITE DE TENEUR.....</b>	<b>85</b>
<b>V. ESSAI DE DISSOLUTION: .....</b>	<b>85</b>
<b>FICHE TECHNIQUE .....</b>	<b>88</b>
<b>I. PRÉSENTATION DES MÉDICAMENTS À ANALYSER .....</b>	<b>89</b>
<b>II. CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....</b>	<b>91</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>93</b>
<b>I. MATERIELS ET REACTIFS.....</b>	<b>94</b>
1. MATERIEL UTILISE .....	94
2. VERRERIES .....	94
3. REACTIFS UTILISES .....	95
4. CHOIX DE LA METHODE D'ANALYSE .....	95
4.1. Choix des cuves .....	95
4.2. Choix du solvant de dilution .....	96
5. CHOIX DU BLANC .....	96
6. CHOIX DE LA LONGUEUR D'ONDE .....	96

<b>II. PREPARATION DES SOLUTIONS .....</b>	<b>96</b>
1. SOLUTION PREPAREE AU COURS DE LA VALIDATION DE LA METHODE.....	96
1.1. Blanc .....	96
1.2. Solutions standards pour le dosage et la validation.....	96
1.2.1. Solution mère S0 .....	96
1.2.2. Solution fille S1.....	96
1.3. Solution de la forme reconstituée du périactine .....	97
2. SOLUTION PREPAREE AU COURS DU TEST DE DISSOLUTION.....	97
2.1. Préparation du milieu de dissolution : HCL 0.1N .....	97
2.2. Préparation de la solution standard .....	98
<b>III. IDENTIFICATION.....</b>	<b>98</b>
1. PREPARATION DE LA SOLUTION STANDARD .....	98
2. PREPARATION DE LA SOLUTION DE LA FORME RECONSTITUEE.....	98
<b>IV. METHODE DE DOSAGE : SOLUTION STANDARD ET FORME PHARMACEUTIQUE RECONSTITUEE .....</b>	<b>98</b>
1. CALCUL DES CONCENTRATIONS.....	98
2. SOLUTIONS STANDARD.....	99
3. PREPARATION DE LA FORME PHARMACEUTIQUE RECONSTITUEE .....	99
<b>V. ESSAI DE L'UNIFORMITÉ DE TENEUR.....</b>	<b>100</b>
1. MODE OPÉRATOIRE.....	100
2. CALCUL DE LA TENEUR EN PRINCIPE ACTIF DANS CHAQUE COMPRIME.....	101
3. CALCUL DE LA VALEUR D'ACCEPTATION .....	101
4. CRITÈRES D'ACCEPTATION.....	102
<b>VI. ESSAI DE DISSOLUTION .....</b>	<b>102</b>
1. CONDITIONS DE L'ESSAI DE DISSOLUTION.....	102
2. CONDUITE DE L'ESSAI.....	103
3. CALCUL DU PA DISSOUT EXPRIMÉ EN % .....	104
4. CALCUL DU COEFFICIENT DE VARIATION.....	104
5. CALCUL DU FACTEUR DE SIMILARITE.....	105
6. CALCUL DU FACTEUR DE DIFFERENCE .....	105
7. CRITÈRES D'ACCEPTATION.....	105
<b>RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>108</b>
<b>I. RESULTAT .....</b>	<b>109</b>
1. RESULTAT DE LA VALIDATION.....	109
1.1. Linéarité .....	109
1.2. Exactitude .....	112
1.3. Fidélité .....	113
1.4. Limite de détection et de quantification.....	114
2. RESULTAT DE L'UNIFORMITE DE TENEUR.....	114

3. RESULTAT DU TEST DE DISSOLUTION.....	118
<b>II. DISCUSSION.....</b>	<b>123</b>
1. VALIDATION.....	123
2. UNIFORMITE DE TENEUR.....	123
3. TEST DE DISSOLUTION.....	124
3. CONCLUSION.....	124
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>130</b>
ANNEXES.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	150
RESUME.....	155

### Résumé

Ce mémoire avait pour objectif de mettre en évidence les principes essentiels à considérer pour établir une réglementation harmonisée concernant les études de bioéquivalence des médicaments génériques, qui ont connu une croissance significative au fil des années.

La démonstration de l'équivalence thérapeutique repose principalement sur des études comparatives de biodisponibilité (études *in vivo*), qui constituent le paramètre clé du développement des génériques. Cependant, pour certains produits, il est possible de déroger à cette exigence en réalisant des tests de dissolution (études *in vitro*) qui semblent suffisants. Le choix de la méthode dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

Dans ce travail nous sommes intéressée en premier lieu par la validation analytique d'une méthode de dosage de la Cyproheptadine HCL en utilisant la spectrophotométrie UV-VISBLE en vue de prouver une uniformité de teneur entre deux médicaments commercialiser en Algérie : un princeps **PERIACTINE®** et son générique **MODESTAMINE®** des comprimés dosés à 4mg. En second lieu une étude comparative des profils de dissolution entre ces deux médicaments a été réalisé.

**Mots clés :** bioéquivalence, médicament générique, test de dissolution, validation analytique, Cyproheptadine HCL, spectrophotométrie UV-VIS

### Summary

The aim of this brief was to highlight the key principles to be considered in establishing harmonized regulations for bioequivalence studies on generic drugs, which have grown significantly over the years.

Demonstration of therapeutic equivalence relies primarily on comparative bioavailability studies (*in vivo* studies), which are the key parameter in the development of generics. However, for some products, this requirement can be waived by carrying out dissolution tests (*in vitro* studies), which appear to be sufficient. The choice of method depends on the objective of the study, the analytical methods available and the nature of the product under study.

In this work, we are interested firstly in the analytical validation of a method for the determination of Cyproheptadine HCL using UV-VISBLE spectrophotometry, with a view to proving uniformity of content between two drugs marketed in Algeria: an originator **PERIACTINE®** and its generic **MODESTAMINE®** 4mg tablets. Secondly, a comparative study of the dissolution profiles between these two drugs was carried out.