

N° d'ordre :

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMERRI DE TIZI-OUZOU
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIÈRE : CHIMIE
SPÉCIALITÉ : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

MEMOIRE DE MASTER ACADEMIQUE

THÈME

Formulation Et Procédé De Contrôle D'un Nouveau
Médicament Générique : Zonopia 25mg Gélules

Présenté par :

- SLAHDJI Aldjia
- ESSAID Kamilia

Mémoire soutenu publiquement, le 26/06/2025 devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Affiliation	Qualité
IBOUKHOULEF Hamida	MCA	UMMTO	Présidente
AMITOUCHE Dahbia	MCA	UMMTO	Examinatrice
IDRIS Imane	MCB	UMMTO	Encadrante
BENYAHIA El Mahdi	RSDA	El Kendi	Co-encadrant
CHELHA Mohamed	ASRA	El Kendi	Invité

Promotion : 2024-2025

Résumé :

Ce travail porte sur le développement galénique et analytique d'un médicament antiépileptique sous forme de gélules nommé « Zonepia 25 mg gélules ». Ce dernier est un médicament générique développé au sein du département R&D d'El Kendi à partir d'un médicament de référence « Zonegran 25 mg gélules ». Le principe actif de ce médicament est le Zonisamide.

L'étude a débuté par le suivi du procédé de fabrication du médicament, de la préparation du mélange jusqu'au remplissage et à la mise en gélule. Par la suite nous avons procédé au contrôle qualité de ce dernier par une série de tests pharmaco techniques et analytiques afin de garantir la conformité du produit final et sa similarité avec le médicament de référence.

Les résultats obtenus ont montré que les gélules formulées respectaient les normes exigées par l'USP en vigueur, ainsi que les spécifications internes du laboratoire.

Mots clés : médicament générique, développement galénique, développement analytique, Zonisamide, gélules, USP.

Abstract:

This work concerns the galenic and analytical development of an anti-epileptic drug in capsule form called "Zonepia 25 mg capsules". The latter is a generic drug developed by El Kendi's R&D department on the basis of the reference drug "Zonegran 25 mg capsules". The active ingredient is Zonisamide.

The study began by monitoring the drug's manufacturing process, from preparation of the mixture to capsule filling. This was followed by quality control through a series of pharmacotechnical and analytical tests to ensure conformity of the final product and its similarity to the reference drug.

The results obtained showed that the capsules developed met the standards required by the current USP, as well as the laboratory's internal specifications.

Keywords: generic drug, galenic development, analytical development, Zonisamide, capsules, USP.

التلخيص:

يتعلق هذا العمل بالتطوير الجاليني والتحليلي لعقار مضاد للصرع في شكل كبسولات يسمى "زونيبيا 25 ملغ كبسولات". وهذا الدواء الأخير هو دواء جنيس طوره قسم البحث والتطوير في شركة الكندي من دواء مرجعي هو "زونجران 25 مجم كبسولات". المادة الفعالة هي "زونيساميد".

بدأت الدراسة بمراقبة عملية تصنيع الدواء، بدءًا من تحضير الخليط إلى تعبئة الكبسولات. ثم أجريت بعد ذلك مراقبة الجودة باستخدام سلسلة من الاختبارات الدوائية والتحليلية للتأكد من مطابقة المنتج النهائي وتشابهه مع الدواء المرجعي. أظهرت النتائج أن الكبسولات المطورة تفي بالمعايير المطلوبة من قبل USP المعمول بها، وكذلك المواصفات الداخلية للمختبر. الكلمات المفتاحية: دواء جنيس، التطوير الجيني، التطوير التحليلي، زونيساميد، كبسولات، USP.

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu Tout-Puissant, qui nous a accompagné tout au long de notre parcours, et qui nous a donné la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre gratitude la plus sincère à notre enseignante et encadrante, **Mme IDRIS Imane** MCB à l'UMMTO, pour sa disponibilité, son accompagnement constant, ses conseils avisés et sa bienveillance tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Son soutien nous a été d'une aide précieuse.

Nos remerciements vont également à **Monsieur BENYAHIA El Mahdi**, responsable du laboratoire Recherche et développement El Kendi, pour nous avoir accueilli chaleureusement au sein de son équipe et pour la confiance qu'il nous a accordé.

Nous remercions aussi l'ensemble du personnel du laboratoire recherche et développement El Kendi, pour leur accueil, leur disponibilité, leur aide, leur collaboration et leur esprit d'équipe. UN remerciement particulier à **Monsieur CHELHA Mohamed**, pour son accompagnement attentif, sa patience, ses conseils techniques, et son encadrement quotidien, qui ont été d'une aide précieuse tout au long de notre stage.

Nos remerciements les plus respectueux s'adressent à **Mme IBOUKHOULEF Hamida**, maître de conférences à l'UMMTO et présidente de jury, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de juger notre travail.

Nous remercions également **Mme AMITOUCHE Dahbia** MCA à l'UMMTO, examinatrice de ce mémoire, pour avoir accepté d'en évaluer le contenu et pour ses remarques constructives.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes, connues ou restées dans l'ombre, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire et à la réussite de notre parcours.

« Que ce mémoire soit le reflet de notre détermination, mais aussi de l'aide précieuse que nous avons reçue tout au long de ce chemin ».



Dédicace

Je dédie ce travail avec tout mon cœur :

À **ma mère**, pour son amour inconditionnel, sa force et ses sacrifices qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Tu es mon pilier et ma plus grande source de motivation.

À **mon père**, qui reste vivant dans mon cœur et dans chacun de mes accomplissements. Ce mémoire est aussi le tien, car tu as semé en moi la volonté d'avancer.

À **ma sœur & mes frères Thinhinane Mokrane & Farid**, pour leur soutien constant, leurs encouragements et leur présence qui m'a toujours donné du courage.

À **toute ma famille maternelle & paternelle**, pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence bienveillante qui m'ont aidé(e) à avancer malgré les épreuves.

À **mes chères amies**, qui m'ont entourée de leur énergie positive et m'ont aidée à garder le cap dans les moments difficiles.

À **mon binôme Kamilia**, avec qui j'ai partagé ce chemin, les doutes, les réussites et la satisfaction du travail accompli ensemble.

À **mon encadrante, Mme Idris**, pour son accompagnement précieux, ses conseils avisés et son aide tout au long de ce projet.

À **toute l'équipe R&D 'El Kendi**, pour son accueil et sa disponibilité, et tout particulièrement à **Mr CHELHA**, qui nous a accompagnés, encadrés et soutenus tout au long de ce travail.

« Que ce mémoire soit le témoin de tout ce que nous avons construit ensemble, une preuve que chaque effort, chaque épreuve, mène à une réussite qui se savoure encore mieux quand elle est partagée ».

Aldjia





Dédicace

Je dédie ce travail à ceux qui occupent la plus belle place dans mon cœur.

À mes très chers parents, pour leur amour sans limites, leur patience et leur soutien dans chaque étape de ma vie. Votre présence a été ma lumière dans les moments d'incertitude et ma force silencieuse dans les épreuves.

À mon cher frère Samy, pour sa présence rassurante et ses encouragements silencieux mais puissants.

À toute ma famille, paternelle & maternelle, merci pour vos prières, vos mots doux et votre affection sincère.

À ma binôme Aldjia, avec qui j'ai partagé chaque instant de cette aventure - les rires, les larmes, les doutes et les victoires.

À mes amies et collègues de promotion, pour les moments partagés, les souvenirs gravés et l'entraide constante.

À mon encadrante, Mme Idris, pour sa disponibilité, ses conseils précieux et son accompagnement bienveillant tout au long de ce travail. Merci de m'avoir guidée avec patience et générosité.

Et à tous ceux qui m'aiment et que j'aime : merci d'exister dans ma vie. Vous êtes ma force.

Kamilia

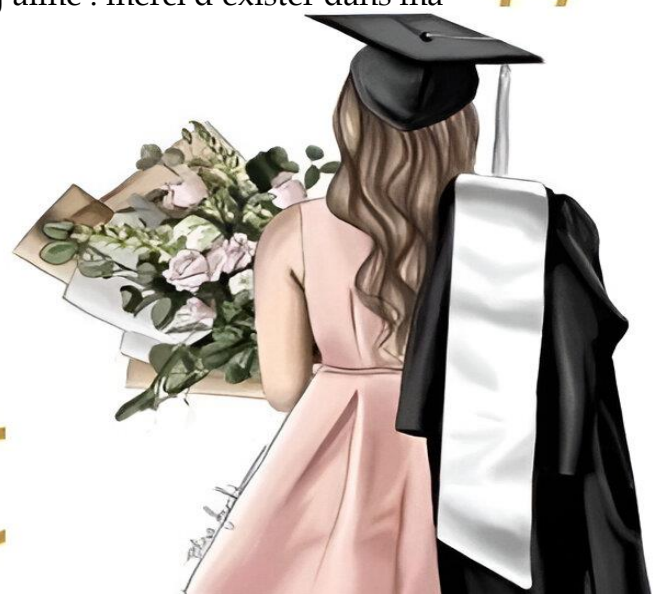


Table Des Matières

Résumé

Liste Des Figures

Liste Des Tableaux

Liste Des Abréviations

Introduction Générale 1

Présentation Du Laboratoire El Kendi 4

Chapitre 01 : Synthèse bibliographiques

1.1. Généralités sur les médicaments 6

1.1.1. Définition d'un médicament 6

1.1.2. Composition d'un médicament 6

1.1.2.1. Principe Actif 6

1.1.2.2. Excipient 6

1.1.3. Types des médicaments 6

1.1.3.1. Princeps 6

1.1.3.2. Générique 6

1.2. Les gélules : 6

1.2.1. Définition 7

1.2.2. Compositions des gélules 7

1.2.2.1. Enveloppe 7

1.2.2.1. Le contenu des gélules 7

1.2.3. Fabrication et remplissage 8

1.2.3.1. Le mélange 8

1.2.3.2. Le remplissage 9

1.2.3.3. Conditionnement et stockage 9

1.2.4. Contrôle qualité des gélules 9

1.2.4.1. Contrôle de la matière première 9

1.2.4.2. Contrôle en cours de la fabrication 9

1.2.4.3.	Contrôle de produit fini	9
1.3.	Stratégie de développement galénique et analytiques d'un nouveau médicament générique	10
1.3.1.	Etude du marché et planification	10
1.3.2.	Développement galénique	10
1.3.3.	Développement analytique	11
1.3.3.1.	Suivre la monographie officielle	11
1.3.3.2.	Utiliser un dossier technique existant	11
1.3.3.3.	Développer une méthode d'analyse en interne (in-house)	11
1.3.4.	Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché	11
1.4.	Généralités sur Zonepia 25mg gélules :	12
1.4.1.	Contexte de découverte de Zonisamide	12
1.4.2.	Présentation de Zonepia 25mg gélules	12
1.4.3.	Emploi du Zonepia 25 mg gélules	12
1.4.4.	Mécanisme de synthèse de Zonisamide	13
1.4.5.	Propriétés physico-chimiques du principe actif	13
1.4.6.	Excipients utilisés dans la formulation du Zonepia 25mg gélules	14
1.4.7.	Les propriétés pharmacologiques	14
1.4.7.1.	Propriétés Pharmacocinétiques	14
1.4.7.2.	Propriétés pharmacodynamiques	15
Chapitre 02 : Matériels et méthodes		
2.1.	Problématiques	17
2.2.	Approche méthodologique adoptée	17
2.3.	Développement galénique	17
2.4.1.	Matériels utilisés	18
2.4.2.	Étapes de préparation du mélange à encapsuler	19
2.4.2.1.	Préparation de l'excipient co-process	19
2.4.2.2.	Préparation du mélange final	20
2.4.3.	Mise en gélules	20

2.4.3.1.	Prélèvement et contrôle des paramètres de remplissage	21
2.4.	Développement analytique :	21
2.5.1.	Matériels utilisés	22
2.5.2.	Les différents contrôles réalisés	23
2.5.3.	Tests effectués sur le mélange final	23
2.5.3.1.	Test d'homogénéité (dosage du PA)	23
2.5.4.	Tests effectués sur Zonepia 25 mg gélules	25
2.5.4.1.	Test du dosage	25
2.5.4.2.	Uniformité de l'unité de dosage (par uniformité en poids)	25
2.5.4.3.	Test de dissolution	26
2.5.4.4.	Test des substances apparentées	28
2.5.5.	Cinétique de dissolution (CDP)	31
Chapitre 03 : Résultats et discussion		
3.1.	Les résultats du développement galénique	34
3.1.1.	Résultats obtenues lors de la préparation de l'excipient co-process	34
3.1.1.1.	Résultat du test de l'humidité résiduelle	34
3.1.2.	Résultats obtenues lors de l'étape de mise en gélules	34
3.1.2.1.	Résultat de l'étape de prélèvement et contrôles des paramètres de remplissage	34
3.2.	Les résultats de la procédure analytique :	35
3.2.1.	Résultats des tests effectués sur le mélange final	35
3.2.1.1.	Résultats du test d'homogénéité	35
3.2.2.	Résultats des tests effectués sur Zonepia 25mg gélules	36
3.2.2.1.	Résultats du test de dosage	36
3.2.2.2.	Résultats de l'uniformité en poids	37
3.2.2.3.	Résultats du test de dissolution	38
3.2.2.4.	Résultats du test des substances apparentées	39
3.2.2.5.	Résultats de la cinétique de dissolution CDP	41
Conclusion générale		55

Références bibliographiques

Liste Des Figures :

Figure 1: Structure chimique et modèle 3D de Zonisamide.	12
Figure 2: Mécanisme de synthèse de Zonisamide à partir de 4-hydroxycoumarine.....	13
Figure 3: Réduction enzymatique du cytochrome P450 et hydrolyse non enzymatique	15
Figure 4: Organigramme représentant les étapes de remplissage des gélules.	21
Figure 5: Dessiccateur utilisé pour la détermination du taux d'humidité résiduelle.	34
Figure 6: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans l'échantillon (au haut de la cuve).	35
Figure 7: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans l'échantillon (au début de la cuve).....	36
Figure 8: Spectre représentant l'absorbance de Zonisamide dans les différents échantillons.	38
Figure 9: Chromatogramme obtenu après l'injection de la phase mobile (diluant).	39
Figure 10: Chromatogramme obtenu après l'injection du placebo.....	40
Figure 11: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans le standard.	40
Figure 12: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide pour la première préparation (échantillon).	40
Figure 13: Spectre représentant l'absorbance du Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 1,2.	42
Figure 14: Spectre représentant l'absorbance du Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour PH 1,2.	43
Figure 15: Comparaison du profil de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules pH 1,2....	44
Figure 16: Spectre représentant l'absorbance du Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 4,5.	44
Figure 17: Spectre représentant l'absorbance Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 4,5.	45
Figure 18: Comparaison du profil de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules pour pH 4,5.	46
Figure 19: Spectre représentant l'absorbance de Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 6,8.	47
Figure 20: Spectre représentant l'absorbance de Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 6,8.	48
Figure 21: Comparaison du profile de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules pour milieu tampon 4,5.....	49

Figure 22: Spectre représentant l'absorbance de Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons dans le milieu STM.....	50
Figure 23: Spectre représentant l'absorbance de Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons dans le milieu STM.....	51
Figure 24: Comparaison du profile de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules dans le milieu STM.	52

Liste Des Tableaux

Tableau 1: Tableau de contenance et de taille de gélules.	7
Tableau 2: Types d'excipients utilisé pour le contenu des gélules.	8
Tableau 3: Différentes tests effectués sur les gélules selon USP.	10
Tableau 4: Les étapes du développement galénique d'un médicament générique.	11
Tableau 5: Propriétés physico-chimiques de Zonisamide.	14
Tableau 6: Différents excipients qui rentrent dans la composition du Zonepia gélules 25mg.	14
Tableau 7: Matériels utilisés durant le développement galénique.	18
Tableau 8: Contrôle des paramètres de remplissage.	21
Tableau 9: Matériels utilisés lors de l'analyse du Zonepia 25mg gélules.	22
Tableau 10: Les différents contrôles réalisés lors de l'analyse de Zonepia 25 mg gélules.	23
Tableau 11: Conditions chromatographique du test de dosage.	24
Tableau 12: Paramètres et conditions du milieu du test de dissolution.	27
Tableau 13: Critères d'acceptation du test de dissolution.	28
Tableau 14: Conditions chromatographiques du test des impuretés.	29
Tableau 15: Différentes catégories d'impuretés avec leurs limites d'acceptation.	30
Tableau 16: Résultats des contrôles effectuées sur les gélules lors de l'étape de mise en gélule. ...	34
Tableau 17: Résultat du test de dosage du PA dans le mélange final.	35
Tableau 18: Résultats obtenus pour le dosage du PA dans le produit fini.	37
Tableau 19: Résultats du test d'uniformité de masse pour Zonepia 25mg gélules.	38
Tableau 20: Résultats du test de dissolution du produit fini.	39
Tableau 21: Résultats des substances apparentées et leurs pourcentages pour Zonepia 25mg gélules.	41
Tableau 22: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour PH 1,2.	42
Tableau 23: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du princeps dans les différents temps de prélèvements pour PH 1,2.	43
Tableau 24: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour pH 4,5.	45
Tableau 25: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du princeps dans les différents temps de prélèvements pour pH 4,5.	46
Tableau 26: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour pH 6,8.	48
Tableau 27: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du princeps dans les différents temps de	

prélèvements pour pH 6,8.	49
Tableau 28: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements dans le milieu STM.....	51
Tableau 29: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de Prélèvements dans le milieu STM.	52

Liste Des Abréviations :

AMM	Autorisation de mise sur le marché.
AV	Acceptance value (valeur d'acceptation).
BPF	Bonne pratique de fabrication.
CDP	Cinétique de dissolution (profil de dissolution compare).
CMM	Cellulose microcristalline
CU	Uniformity by content (uniformité de contenue)
HPLC	Chromatographie liquide haute performance.
HPMC	Hydroxy propyl méthyl cellulose.
ICH	Le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain
LOQ	Limit of quantification.
MCT	Triglycérides à chaîne moyenne.
Min	Minutes.
PA	Principe Actif.
PH	Potentiel hydrogène
PLACEBO	Les excipients.
Q	Taux de libération
R&D	Recherche et développement.
RPM	Tours par minute.
RS	Related substances (substances apparentées).
RSD	Relative Standard Deviation (écart type relatif).
S	Stage (test de dissolution)
STD	Standard
STM	Simulated test medium (milieu de dissolution du PA).
USP	Pharmacopée américaine.
UV	Ultra-Violet.
V	Vessels du dissolutest
WV	Uniformity by weight (uniformité en poids ou masse)
ZD	Zonisamide

Introduction Générale

En Algérie, l'industrie pharmaceutique occupe une place stratégique dans le dispositif national de santé. Elle assure la production, la distribution et la disponibilité des médicaments à usage humain et vétérinaire, contribuant ainsi à la couverture des besoins du marché local et au renforcement de la sécurité sanitaire du pays.

En 2024, la production pharmaceutique en Algérie couvre une grande partie des besoins nationaux grâce à plus de 200 unités actives, notamment Saïdal et Biopharm. Cette dynamique a réduit la dépendance aux importations et renforcé l'autosuffisance du pays. Les efforts conjoints du secteur public et privé soutiennent cette croissance ^[1].

Dans le cadre de la politique d'autosuffisance, l'Algérie s'oriente de plus en plus vers la production de médicaments locaux, destiné au traitement des maladies chroniques. Cette démarche a pour but d'améliorer l'accès aux soins de base, à réduire la dépendance aux importations et à renforcer la souveraineté pharmaceutique du pays.

Parmi ces pathologies, L'épilepsie qui est une maladie neurologique chronique, elle dure toute la vie et se caractérise par la survenue périodique et imprévisible de crises non provoquées. Les crises surviennent lorsqu'un neurone induit des décharges synchrones, anormales, paroxystiques et récurrentes. Ce trouble du système nerveux central (SNC) est le plus répandu, touchant 0,5 à 1 % de la population mondiale, à voir environ 350 000 personnes, représentant 1 % de la population algérienne ^[2].

Le traitement de l'épilepsie repose principalement sur trois générations des médicaments antiépileptiques (MAE), dont l'objectif est de contrôler les crises tout en minimisant les effets secondaires. Parmi ces traitements, le Zonisamide, est un anticonvulsivant oral à noyau benzisoxazole et radical sulfamide approuvé comme traitement mono- ou adjuvant des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients adultes ou pédiatriques. Ce médicament se trouve principalement sous forme de gélules de dose allant de 25mg à 300mg ^[3].

Bien que l'efficacité de cette molécule soit reconnue, le défi majeur lors de la formulation en gélules implique l'amélioration de son profil de libération du principe actif. Mais aussi, d'accroître son accessibilité et d'optimiser sa formulation de manière à répondre aux besoins des patients, tout en respectant les exigences réglementaires de la production et de la qualité.

Dans le cadre de la préparation de ce mémoire de fin d'étude, nous nous sommes intéressés aux étapes de validation d'un procédé de fabrication et de contrôle qualité des gélules de 25mg dont le principe actif est le Zonisamide au sein du département R&D d'El Kendi. Nous étudierons les différentes étapes du développement, à partir de la recherche de préformulation vers l'optimisation du processus de fabrication et jusqu'à la mise au point du procédé de contrôle qualité du produit fini.

Notre travail est composé de trois chapitres, le premier est consacré pour la recherche bibliographique, composée de trois parties :

La première partie est dédiée aux généralités relatives aux gélules.

La deuxième partie est consacrée à la stratégie de développement galénique et analytiques d'un médicament générique afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

La troisième partie aborde la présentation de principe actif et ses propriétés pharmacologiques.

Le deuxième chapitre traite en détail la description des matériels utilisés, les méthodes expérimentales adoptées pour la mise en œuvre du produit fini, à travers deux volets : le développement galénique et le développement analytique.

Le dernier chapitre, quant à lui, est dédié à l'analyse et à la discussion des résultats obtenus suite à l'application des démarches précédentes.

Ces différentes étapes visent à assurer la conformité, la qualité et l'équivalence pharmaceutique du médicament développé.

L'objectif de ce travail est, d'une part, de parvenir à une formulation galénique stable et efficace, capable d'assurer une libération optimale du principe actif dans l'organisme.

D'autre part, il s'agit d'évaluer la conformité du médicament générique Zonepia 25 mg gélules en appliquant une méthode analytique vérifiée, dans le but de garantir son équivalence pharmaceutique avec le médicament de référence Zonegran 25mg gélules.

Ce travail s'inscrit également dans l'intérêt de formuler un médicament générique, afin de proposer une alternative thérapeutique plus accessible, tout en assurant qualité, sécurité et efficacité comparables à celles du médicament de référence.

Présentation Du Laboratoire

El Kendi

El Kendi filiale du groupe régional **MS Pharma** est un laboratoire pharmaceutique de premier ordre en Algérie spécialisée dans la production de médicaments génériques avec plus de 75 dénomination commune internationale (DCI) déposées sur le marché depuis sa création en 2008.

Située dans la zone industrielle de Sidi Abdellah (Rahmania), il représente l'un des plus grands investissements industriels dans le domaine pharmaceutique en Algérie, avec un investissement total de 100 millions de dollars.

De plus, **El Kendi** a récemment étendu sa capacité de production avec une nouvelle usine jumelle, cette expansion révèle la volonté de l'entreprise de répondre à la demande croissante du marché local et de se concentrer sur l'exportation, où l'entreprise prévoit d'atteindre 5 millions de dollars d'exportations d'ici 2026.

Le laboratoire **El Kendi** propose une large gamme de formes galéniques, notamment des comprimés pelliculés, des gélules, des sirops, des suspensions, des pommades, ainsi que des formes liquides et semi-solides. Ces produits couvrent plusieurs classes thérapeutiques telles que la cardiologie, la psychiatrie, la pédiatrie et l'oncologie. De plus, **El Kendi** prévoit de lancer prochainement la production de formes injectables, incluant des produits d'oncologie et des médicaments biosimilaires.

En 2024, **El Kendi** s'est imposé comme un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique en Algérie, en se positionnant comme leader dans la production de médicaments génériques. Son produit phare, Exval®, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle, a été le plus vendu au sein de l'entreprise cette année-là. Par ailleurs, le laboratoire prépare activement l'introduction de sa gamme oncologique, dont les premiers médicaments sont actuellement en phase d'étude de stabilité.

Son intégration dans le groupe **MS Pharma** lui offre une plateforme qui facilite l'accès aux marchés des pays du Maghreb et de l'Afrique francophone, consolidant ainsi sa position sur le marché pharmaceutique régional.

Impliquée dans l'amélioration des conditions de vie des populations, **El Kendi** s'engage à élargir l'accès à des produits de meilleure qualité à des prix abordables, jouant ainsi un rôle important dans la croissance de l'industrie pharmaceutique en Algérie.

Chapitre 01

Synthèse Bibliographiques

1.1. Généralités sur les médicaments :

1.1.1. Définition d'un médicament :

Selon le Code de la Santé Publique (article L5111-1) : 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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ^[4].

1.1.2. Composition d'un médicament :

1.1.2.1. Principe Actif :

Le principe actif est une substance d'origine chimique ou naturelle doté de propriétés pharmacologiques, caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. Il est donc responsable de l'effet thérapeutique ^[5].

1.1.2.2. Excipient :

On définit un excipient, comme tout composant, autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. Inactif par lui-même sur la maladie, sa fonction est de faciliter l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif ^[6].

Sa principale qualité est son inertie ; vis-à-vis du principe actif, du conditionnement primaire et l'organisme.

1.1.3. Types des médicaments :

Il existe deux types de médicaments : princeps et générique ;

1.1.3.1. Princeps :

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ^[7].

1.1.3.2. Générique :

Une directive européenne de 2004 définit le médicament générique comme « un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité » ^[8].

1.2. Les gélules :

1.2.1. Définition :

D'après la Pharmacopée Européenne 8.2, les gélules ou capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Ce sont des préparations unidoses destinées à l'administration orale ^[9].

1.2.2. Compositions des gélules :

Les gélules sont constituées de deux parties : une enveloppe extérieure et un contenu interne contenant un ou plusieurs principes actifs et des excipients.

1.2.2.1. Enveloppe :

➤ Description :

Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties : une capsule inférieure cylindrique au fond hémisphérique (le corps) et une capsule supérieure (la tête) un peu plus courte ^[10].

➤ Caractéristiques :

Elles peuvent être colorées. Les deux parties peuvent être de même teinte ou de couleur différentes. La taille des gélules varie du numéro 000 (la plus grande) au numéro 5 (la plus petite) ^[11].

Les valeurs des volumes de remplissage des gélules vides couramment utilisées ainsi que leurs tailles sont exprimées dans le tableau suivant ^[11] :

Tableau 1: Tableau de contenance et de taille de gélules.

Numéro de gélule	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume de remplissage en ml	1,5	0,9	0,7	0,5	0,4	0,3	0,2	0,15
Taille en mm	26	23	22	19	18	16	14	11

Ces valeurs sont exprimées en (ml) car le remplissage est toujours effectué volumétriquement, bien que les formules décrivant des gélules indiquent des compositions exprimées en grammes ^[11].

➤ Composition de l'enveloppe :

Elles sont constituées le plus souvent de gélatine de porc ou de bœuf, mais il existe des gélules végétales généralement utilisées dans les gammes bio à base d'hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC) ^[12].

1.2.2.1. Le contenu des gélules :

L'intérieur des gélules renferme un mélange constitué d'un ou de plusieurs principes actifs, accompagné d'excipients. Selon la Pharmacopée Européenne 10.0, le choix des excipients employés

pour le remplissage des gélules dépend de la nature du principe actif et de l'effet thérapeutique recherché (Tableau 2) ^[13].

Tableau 2: Types d'excipients utilisés pour le contenu des gélules.

Catégories	Rôle	Exemples
Diluants	Augmentent le volume pour un remplissage homogène.	Lactose, amidon, cellulose microcristalline.
Lubrifiants	Facilitent l'écoulement des poudres et empêchent l'adhérence.	Stéarate de magnésium, talc, silice colloïdale.
Agents de désagrégation	Favorisent la libération du principe actif en accélérant la désintégration de la gélule.	Croscarmellose sodique, crospovidone, amidon modifié.
Absorbants	Absorbent l'humidité et stabilisent le principe actif.	Silice colloïdale, carbonate de magnésium.
Tensioactifs	Facilitent la solubilisation des principes actifs peu solubles.	Laurylsulfate de sodium, polysorbates.
Excipients pour gélules molles	Véhicules lipophiles pour les substances liquides.	Huiles végétales (soja, tournesol), triglycérides à chaîne moyenne (MCT).

1.2.3. Fabrication et remplissage :

La fabrication suit plusieurs étapes essentielles, allant de la préparation des matières premières à l'encapsulation du principe actif :

1.2.3.1. Le mélange :

Le contenu des gélules est constitué de granulés obtenus par granulation, une opération pharmaceutique qui permet d'améliorer la cohésion des particules, la compressibilité et l'uniformité du mélange. Il existe plusieurs méthodes de granulation, notamment la granulation humide, la granulation sèche et la granulation par fusion, chacune adaptée selon les propriétés du principe actif et des excipients utilisés ^[14].

Pour que le mélange soit efficace il doit être homogène, une mauvaise homogénéité pourra induire une variabilité accrue entre les formes unidoses, rendant les gélules potentiellement toxiques ou inefficaces.

La connaissance de nombreux paramètres est requis afin d'obtenir un mélange de poudre homogène, comme la différence de taille, de forme et de cohésion entre les particules. Le type de mélangeur est aussi important ^[15].

Pendant le mélange, les industriels peuvent effectuer des contrôles afin de vérifier l'homogénéité de celui-ci. Ils effectuent des prélèvements, soit à différents temps du mélange, soit à différents endroits du mélangeur. Ils dosent ensuite le principe actif présent dans le mélange et comparent les résultats obtenus ^[16].

1.2.3.2. Le remplissage :

Dans le milieu industriel, le remplissage des gélules est totalement automatisé. Différents procédés de remplissage sont disponibles et choisis en fonction des propriétés des poudres (cohésion et écoulement). Il existe le remplissage par arasage, par vibration, par compresse-doseur et enfin par bourrage et disques doseurs ^[17].

1.2.3.3. Conditionnement et stockage :

Le conditionnement primaire se fait sous blisters ou flacons hermétiques, puis un conditionnement secondaire qui concerne l'emballage extérieur, il permet de protéger, identifier et assurer la traçabilité du médicament.

Le stockage des gélules doit garantir la stabilité du médicament en préservant ses propriétés physico-chimique et microbiologique. Selon la Pharmacopée Européenne 10.0 et les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les gélules doivent être conservées dans des conditions contrôlées de température et d'humidité pour éviter le ramollissement (gélules molles) ou la fragilisation (gélules dures). Elles doivent être protégées de la lumière et de l'air, notamment pour les substances sensibles à l'oxydation ^[18].

1.2.4. Contrôle qualité des gélules :

Les gélules, comme toute forme pharmaceutique, doivent répondre à des critères stricts de qualité, sécurité et efficacité avant leur mise sur le marché. Les contrôles se font à plusieurs niveaux : matières premières, en cours de fabrication et produit fini.

1.2.4.1. Contrôle de la matière première :

Avant la fabrication, des tests comme l'identification, la pureté, teneur en eau et granulométrie des poudres sont effectués sur les excipients et les principes actifs afin de garantir leurs conformités.

1.2.4.2. Contrôle en cours de la fabrication :

Pendant la production, le contrôle d'uniformité de remplissage, désagrégation, taille des gélules et l'humidité résiduelle sont nécessaires pour garantir la régularité des gélules.

1.2.4.3. Contrôle de produit fini :

Selon la pharmacopée américaine USP une fois les gélules sont fabriquées, elles doivent répondre aux normes de qualité et d'efficacité ^[19]. Les différents tests communément ou généralement effectués sur les gélules sont illustrés dans le tableau 3 ^[19].

Tableau 3: Différentes tests effectués sur les gélules selon USP.

Test	Objectifs et description
Test d'identification	Identifier la présence du principe actif (PA) en comparant le temps de rétention de l'échantillon à celui de la solution standard dans un essai chromatographique.
Test de dosage	Déterminer la teneur du PA dans le produit ; il s'agit d'un test spécifique et de stabilité.
Test d'impuretés apparentées	Détecter les impuretés (processus, sous-produits, organiques ou inorganiques), limitées selon les monographies du PA et des excipients.
Uniformité de dosage	Vérifier l'uniformité de la quantité de PA entre les unités de dosage, soit par le test du contenu, soit par la variation de poids.
Dissolution	Déterminer la vitesse et l'étendue de libération du PA dans un milieu de dissolution, pour estimer sa biodisponibilité <i>in vitro</i> .
Désagrégation	Évaluer la capacité des gélules à se désagréger dans un liquide simulant le milieu digestif, dans un délai imparti.

1.3. Stratégie de développement galénique et analytiques d'un nouveau médicament générique :

Le développement d'un médicament générique à partir d'un princeps reflète la reproduction de la forme, de son profil de libération, sa stabilité et son efficacité tout en assurant la qualité, la sécurité par rapport à ce dernier ^[20].

Ce processus allant du développement galénique et analytique jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché AMM se structure en plusieurs étapes qui sont principalement : préformulation, formulation, élaboration et validation d'une méthode analytique ^[20].

1.3.1. Etude du marché et planification :

Une étude de marché est réalisée comme première étape par la direction du marketing afin de cerner les besoins et les demandes. Ensuite, la sélection des gammes de produits à développer est réalisée et les ressources humaines, les équipements ainsi que les conditions techniques indispensables au développement sont mobilisés ^[20].

1.3.2. Développement galénique :

À cette étape, deux approches sont envisageables : l'acquisition d'un dossier technique auprès du développeur du princeps, permettant de suivre les étapes établies avec d'éventuelles adaptations mineures de la formulation sans modification des ingrédients ; ou le développement d'une méthode interne (in-house), où le choix des ingrédients, leurs proportions et le procédé de fabrication sont élaborés par l'équipe de recherche et développement galénique en étroite collaboration avec le Laboratoire de contrôle qualité de l'entreprise ^[20].

Les étapes de cette phase sont expliquées dans le tableau 4 ^[20].

Tableau 4: Les étapes du développement galénique d'un médicament générique.

Etape	Objectifs
Préformulation	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse bibliographique • Étude analytique du PA • Etude de la formule de référence • Elaborer une fiche technique du produit
Formulation	<ul style="list-style-type: none"> • Optimisation de la formule : détermination des excipients appropriés et de leurs proportions • Choix du procédé de fabrication en fonction des caractéristiques physico-chimiques du principe actif et des excipients.

1.3.3. Développement analytique :

Contrairement au développement galénique, le développement analytique peut suivre l'une des trois approches suivantes :

1.3.3.1. Suivre la monographie officielle :

Si le produit est référencé dans une pharmacopée reconnue (comme l'USP ou la Ph. Eur.), les méthodes d'analyse décrites peuvent être adoptées directement, à condition qu'elles soient validées et appropriées pour le produit en question ^[20].

1.3.3.2. Utiliser un dossier technique existant :

Dans le cas où une monographie n'est pas disponible, il est possible d'acquérir un dossier technique du développeur du princeps, incluant des méthodes d'analyse validées. Ces méthodes peuvent nécessiter des ajustements mineurs pour s'adapter aux spécificités du générique ^[20].

1.3.3.3. Développer une méthode d'analyse en interne (in-house) :

Si aucune méthode appropriée n'est disponible, l'équipe de recherche et développement de l'entreprise peut élaborer une méthode analytique spécifique. Cette méthode doit être rigoureusement validée conformément aux directives internationales (telles que l'ICH) pour garantir sa fiabilité et sa reproductibilité ^[20].

Le choix entre ces approches dépend de la disponibilité des monographies, des ressources internes et des exigences réglementaires spécifiques au produit générique en développement ^[20].

1.3.4. Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché :

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une demande de mise sur le marché (AMM) ^[21].

Cette dernière est délivrée par les autorités compétentes du domaine. Le fabricant dépose auprès de ces autorités un dossier complet regroupant tous les éléments collectés au cours des phases d'expérimentations et d'essais ^[21].

Ce dossier sera évalué par des experts selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le dossier comprend différents rapports de développement : galénique, analytique,

pharmaco-toxicologique et microbiologique [21].

1.4. Généralités sur Zonopia 25mg gélules :

1.4.1. Contexte de découverte de Zonisamide :

Le Zonisamide est un anticonvulsivant appartenant à la classe des benzisoxazoles, initialement synthétisé en 1972 par Uno et ses collègues au sein des laboratoires de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. au Japon [22]. Destiné à l'origine à des recherches en psychiatrie, il a révélé une activité anticonvulsivante significative au cours d'études précliniques chez l'animal [23].

Les premiers essais cliniques (phase I) ont été lancés en 1979 au National Epilepsy Center de Shizuoka, démontrant une bonne tolérance et une longue demi-vie [24]. Le médicament a été approuvé et commercialisé pour la première fois au Japon en 1989 sous le nom Excegran® [25]. Par la suite, il a été introduit aux États-Unis en 2000 sous le nom Zonegran®, grâce à une collaboration avec Élan Corporation [26].

En 2004, les droits de développement et de commercialisation ont été transférés à Eisai Co., Ltd., qui a lancé Zonegran en Europe dès 2005, avec une autorisation de monothérapie accordée par l'agence européenne des médicaments (EMA) en 2012 [27]. Le Zonisamide est aujourd'hui utilisé dans le monde entier pour traiter l'épilepsie partielle, en monothérapie ou en traitement adjuvant, en raison de son mécanisme d'action unique impliquant le blocage des canaux sodiques et calciques neuronaux [28].

1.4.2. Présentation de Zonopia 25mg gélules :

Zonopia est un médicament générique qui se présente sous forme de gélules, il contient la substance active Zonisamide.

Classe pharmaceutique : anticonvulsivant apparenté aux sulfamides. Il agit sur le système nerveux central en tant qu'agent protecteur et inhibiteur des canaux ioniques neuronaux [29].

Voie d'administration : voie orale.

Nom IUPAC : 1-(1,2-benzoxazol-3-yl) méthane sulfonamide.

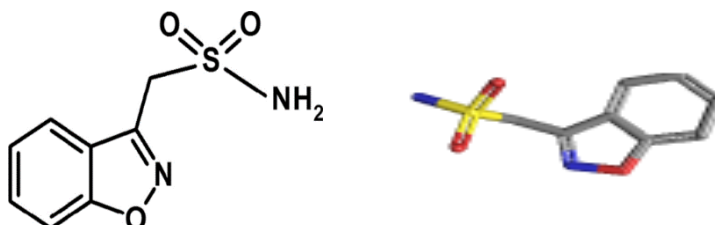


Figure 1: Structure chimique et modèle 3D de Zonisamide.

1.4.3. Emploi du Zonopia 25 mg gélules :

Il vise à supprimer les crises d'épilepsie, ou du moins à en diminuer la fréquence et l'intensité. Il est utilisé, en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée [30].

1.4.4. Mécanisme de synthèse de Zonisamide :

Au cours des 45 dernières années, plusieurs approches synthétiques du Zonisamide ont été développées, centrées principalement sur la formation de l'anneau benzisoxazole et l'introduction du groupe sulfonamide en position benzylique. La synthèse initiale repose sur l'utilisation de la 4-hydroxycoumarine (composé 1) comme matière première. En présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et de conditions basiques, ce composé subit une réaction de type ouverture/fermeture de cycle (RORC), menant à la formation d'un noyau hétérobicyclique benzisoxazole, portant une fonction carboxyméthyle en position 3 [31].

La transformation de la fonction acide carboxylique en groupe sulfonamide est ensuite réalisée via une série de réactions intermédiaires. Le mécanisme de synthèse est illustré dans la figure suivante [31] :

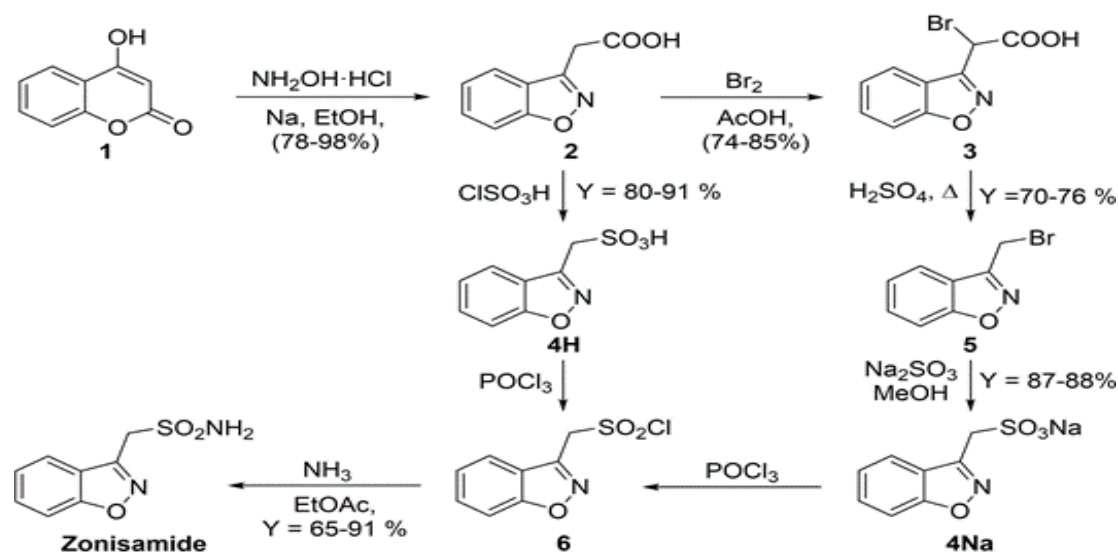


Figure 2: Mécanisme de synthèse de Zonisamide à partir de 4-hydroxycoumarine.

1.4.5. Propriétés physico-chimiques du principe actif :

Les propriétés physico-chimiques de Zonisamide sont récapitulées dans le tableau 5 [32].

Tableau 5: Propriétés physico-chimiques de Zonisamide.

Propriétés chimiques	Formule moléculaire	$C_8H_8N_2O_3S$
	Poids moléculaire	212,23 g/mol
	PKa	10,2
Propriétés physiques	Point de fusion	161°C à 163°C
	Solubilité	Dans l'eau 0.80 mg/ml, soluble en petite quantité dans le chloroforme et le n-hexane, dans le méthanol, l'éthanol, acétate d'éthyle et l'acide acétique.
	Aspect	Poudre cristalline blanche

1.4.6. Excipients utilisés dans la formulation du Zonepia 25mg gélules :

Les différents excipients qui rentrent dans la composition du Zonepia gélules 25mg sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Différents excipients qui rentrent dans la composition du Zonepia gélules 25mg.

Nom de l'excipient		Rôle	Formule
Excipient co-process	Crospovidone	Désintégrant	C_6H_9NO
	Hydroxypropylméthyle cellulose (HPMC)	Agent liant	$C_{10}H_{18}O_6$
	Cellulose microcristalline (CMM)	Diluant	$C_6H_{10}O_5$
	L'eau purifier	Solvant (solution de mouillage)	H_2O
Macrogol		Désintégrant	$C_{182}H_{366}O_{91}$
Stéarate de sodium		Lubrifiant	$C_{18}H_{35}Na O_2$

1.4.7. Les propriétés pharmacologiques :

1.4.7.1. Propriétés Pharmacocinétiques :

Après administration orale, le Zonisamide est complètement absorbé. La posologie quotidienne recommandée pour le patient varie entre 200 et 600 mg, en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance individuelle, avec un intervalle de temps entre chaque prise de 2heures 40 minutes à quatre heures. La prise alimentaire concomitante augmente le t max mais ne réduit pas l'ampleur de l'absorption ^[33].

Il se distribue uniformément dans tout l'organisme et présente un volume apparent de distribution à l'état d'équilibre de 0,91 L/kg. Le degré de liaison aux protéines est de 40 à 60 %, et une proportion

considérable du médicament est également liée aux érythrocytes. Sa demi vie plasmatique est très longue, allant de 50 à 88 heures ^[33].

Le Zonisamide subit une acétylation pour former le N-acétyl Zonisamide et une réduction pour former le métabolite à cycle ouvert, le 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP) ^[33] (Figure 3).

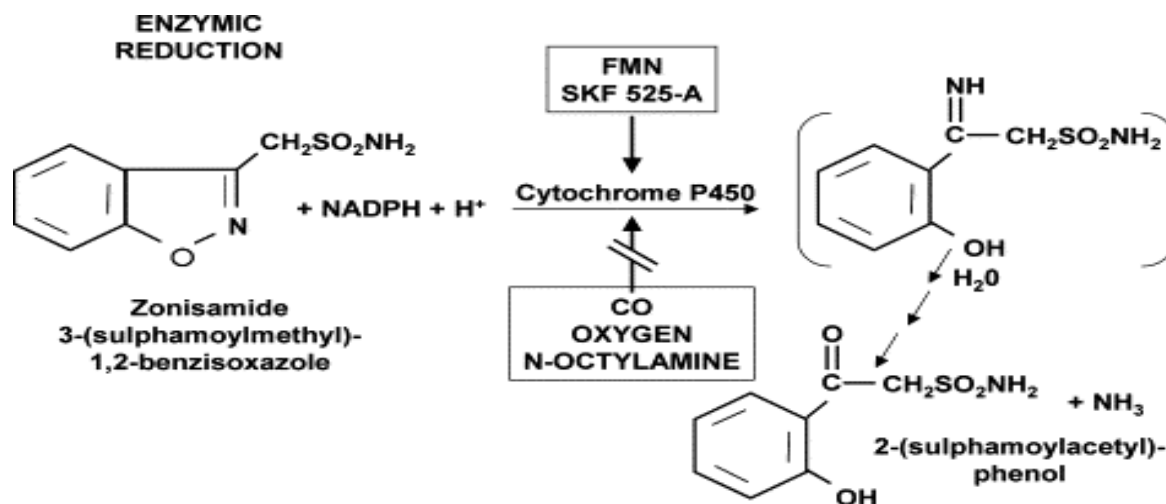


Figure 3: Réduction enzymatique du cytochrome P450 et hydrolyse non enzymatique ^[34].

L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire (62 % de la dose), avec seulement 3 % excrétés dans les fèces. Dans l'urine, 35 % de la dose est retrouvée sous forme inchangée, 15 % sous forme de N-acétyl Zonisamide et 50 % sous forme de glucuronide de SMAP ^[34].

1.4.7.2. Propriétés pharmacodynamiques :

L'effet du Zonisamide sur la propagation des décharges épileptiques implique le blocage des déclenchements répétitifs des canaux sodiques sensibles au voltage et la réduction des courants calciques de type T sensibles au voltage sans affecter les courants calciques de type L. Ces mécanismes stabilisent les membranes neuronales et suppriment l'hypersynchronisation neuronale, conduisant à la suppression des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées chez l'homme ^[34].

En plus de ses propriétés antiépileptiques, le Zonisamide a démontré des propriétés neuroprotectrices dans des modèles expérimentaux de différentes conditions du cerveau ^[33]. Il agit également comme un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B), retarde la réduction du transporteur de dopamine dans la maladie de Parkinson et atténue les symptômes moteurs parkinsoniens. Le Zonisamide a également montré une certaine efficacité comme traitement de la migraine et de l'obésité ^[33].

Chapitre 02

Matériels Et Méthodes

2.1. Problématiques :

Le développement d'un médicament générique soulève plusieurs enjeux à la fois techniques, réglementaires et industriels.

Sur le plan galénique, il est nécessaire d'obtenir une forme pharmaceutique stable, reproductible et équivalente à celle du princeps, en tenant compte de la disponibilité des excipients sur le marché et des contraintes de fabrication.

Sur le plan analytique, le défi est d'appliquer des méthodes fiables permettant de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, tout en assurant leur conformité aux exigences réglementaires en vigueur.

Enfin, il est indispensable de démontrer la similarité entre le générique et le princeps, notamment à travers des tests in vitro, afin d'assurer une bioéquivalence théorique et une substitution efficace en pratique.

2.2. Approche méthodologique adoptée :

Dans ce travail, deux volets principaux ont été abordés : le développement galénique et le développement analytique.

Pour la partie galénique, nous avons suivi un dossier technique existant ; celui du médicament de référence, tout en apportant certains ajustements internes, notamment liés à la fabrication d'un excipient co-process.

En parallèle, le développement analytique s'est basé sur la monographie américaine USP du Zonisamide capsules, en appliquant des méthodes déjà validées à l'échelle internationale. Ces méthodes ont ensuite fait l'objet d'une vérification interne par l'équipe R&D avant leur utilisation dans le cadre du contrôle qualité.

Cette double approche a permis d'assurer la cohérence entre la formulation du produit et son évaluation analytique, dans le respect des exigences réglementaires.

2.3. Développement galénique :

Le développement galénique est une étape importante qui permet de transformer le principe actif en un médicament prêt à être utilisé. Dans notre travail, nous avons suivi plusieurs étapes successives pour préparer Zonepia 25mg sous forme de gélules, à savoir :

Préparation de l'excipient co-process : il s'agit d'un mélange de trois excipients préparé en interne en raison de l'indisponibilité sur le marché.








Préparation du mélange final : consiste à réunir tous les composants nécessaires pour obtenir le mélange prêt à l'encapsulation.





Mise en gélules : étape qui consiste à remplir les gélules avec le mélange final.

2.4.1. Matériels utilisés :

Les matériels utilisés lors du développement galénique de Zonepia 25 mg gélules sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 7: Matériels utilisés durant le développement galénique.

Nom de l'équipement	Rôle	Illustration
Matériels utilisés pour la préparation du mélange à encapsuler		
Cuve de préparation	Cuve utilisée pour préparer, mélanger ou homogénéiser des liquides avant leur transformation ou conditionnement.	
Mélangeur Granulateur SMG	Équipement utilisé pour mélanger les poudres et réaliser la granulation humide avant l'étape de séchage ou compression.	
Sécheur à lit fluidisé	Équipement utilisé pour sécher les granulés par circulation d'air chaud, assurant une évaporation rapide et homogène de l'humidité.	
Dessiccateur	Équipement permettant de déterminer la teneur en humidité d'un échantillon en mesurant la perte de poids après séchage.	
Tamiseur	Équipement utilisé pour séparer les particules selon leur taille et garantir une granulométrie uniforme des poudres ou des granulés.	
Calibreur	Permet de réduire et homogénéiser la taille des particules ou des granulés afin d'obtenir une distribution granulométrique régulière.	
Mélangeur bicône	utilisé pour mélanger uniformément les poudres sèches grâce à un mouvement de rotation douce, sans dégradation des particules.	
Matériels utilisés pour la mise en gélules		

Machine de remplissage	Utilisé pour remplir automatiquement les gélules avec une quantité précise de poudre ou de granulés, assurant uniformité et productivité.	
Détecteur de métaux	Utilisé pour détecter et éliminer les unités contenant des particules métalliques, afin de garantir la sécurité et la conformité du produit.	
Dépoussiéreur de gélules	Équipement utilisé pour éliminer les particules de poudre résiduelles à la surface des gélules après le remplissage, assurant leur propreté avant le conditionnement.	
Appareil de désagrégation	utilisé pour vérifier le temps nécessaire à la désintégration des formes orales solides (comprimés, gélules) dans un liquide simulant les conditions physiologiques.	

2.4.2. Étapes de préparation du mélange à encapsuler :

2.4.2.1. Préparation de l'excipient co-process :

L'excipient co-process utilisé est un mélange de trois excipients dont : crospovidone, hydroxypropylméthyle cellulose (HPMC) et cellulose microcristalline (CMM), il est préparé selon les étapes suivantes :

- Préparation de la solution de mouillage.
- Mélange et granulation.
- Séchage.
- Tamisage et calibrage.
- Préparation de la solution de mouillage :

La première étape consiste en la préparation de la solution de mouillage à base de l'eau purifiée et HPMC comme suit :

- Dans un mélangeur à hélice ; introduire une quantité d'eau purifiée puis ajouter par addition graduelle et sous agitation moyenne le HPMC (mélange blanc).
- Maintenir l'agitation modéré jusqu'à la dissolution complète de l'HPMC (mélange limpide peu visqueux).
- Mélange et granulation :

Réaliser un mélange à sec de crospovidone et la CMM dans un mélangeur-granulateur pendant 5 minutes à 100 RPM afin d'assurer l'homogénéité du mélange de poudres.

Lancer une granulation humide pendant 10min à la même vitesse par pulvérisation de la solution de mouillage sur le mélange.

➤ Séchage :

Transférer le granulé humide vers la cuve du sécheur à lit fluidisé et lancer le séchage pendant 1h à 50 C°.

Un contrôle de l'humidité résiduelle est effectué tout au long du séchage pour assurer la conformité du grain obtenue qui doit être dans l'intervalle [2-5%].

➤ Tamisage et calibration :

C'est une étape du procédé permettant de contrôler l'homogénéité et la taille granulométrique du mélange.

Un tamis de 35 mesh est utilisé, les fractions retenues sont broyées à l'aide d'une grille de 0,8 mm de diamètre.

2.4.2.2. Préparation du mélange final :

Dans un mélangeur bicône, charger les matières suivantes : Zonisamide (PA), le macrogol et l'excipient co-process, puis démarrer un mélange à sec pendant 15min à une vitesse de 12 rpm. À l'issue du temps de mélange, décharger le contenu et le tamiser à travers un tamis de 35 mesh.

Le granulé ainsi obtenu passe ensuite à l'étape de lubrification. Pour ce faire, dans le même mélangeur on ajoute du stéarate de sodium aux granulés obtenus. Le mélange est réalisé pendant 20 minutes à 12 RPM. Pour finaliser la préparation on procède à un tamisage dans les mêmes conditions que précédemment.

➤ Prélèvement et contrôle de l'homogénéité :

Préalablement à l'étape de mise en gélule on procède au contrôle de l'homogénéité du PA dans le mélange final. Un test de dosage a été réaliser sur trois prélèvements effectués à différents points du mélangeur (haut, milieu et bas). Ces échantillons ont été prélevés à l'aide d'un canal de prélèvement à trois ouvertures, permettant de recueillir, en une seule insertion, des fractions du mélange aux trois niveaux.

Ces échantillons ont été analysés conformément aux exigences de la pharmacopée américaine (USP).

2.4.3. Mise en gélules :

Après avoir assuré la conformité du mélange, ce dernier est transporté vers la salle de mise en gélules. Cette étape est réalisée à l'aide d'une machine de remplissage pour les lots pilotes comme expliquer dans la figure 4.

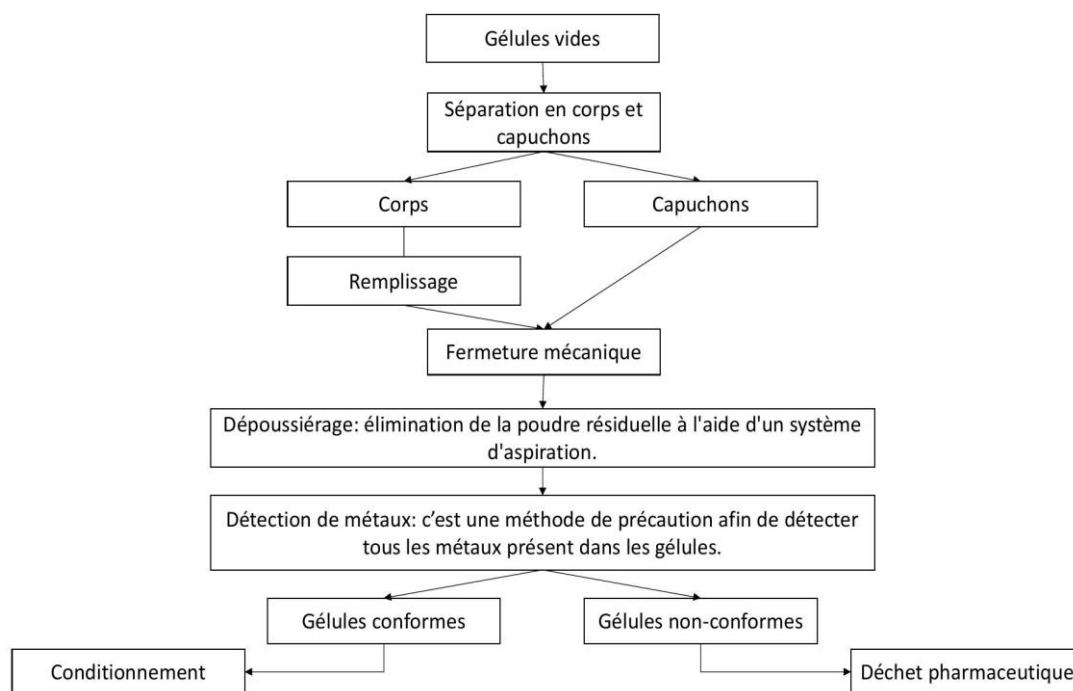


Figure 4: Organigramme représentant les étapes de remplissage des gélules.

2.4.3.1. Prélèvement et contrôle des paramètres de remplissage :

Les gélules produites font l'objet de contrôles essentiels portant sur plusieurs paramètres, comme détaillé dans le tableau ci-dessous. En principe, un prélèvement est effectué toutes les 30 minutes ; toutefois, dans le cadre du travail sur des lots pilotes, seuls trois prélèvements sont réalisés (début, milieu et fin du procédé).

Tableau 8: Contrôle des paramètres de remplissage.

Aspect de la gélule pleine	Taille, couleur, carabosse, entailles, couleur de la cape, défaut visuel.
Longueur de gélule pleine	<14.1 mm
Uniformité de masse	[112,85-131,15 mg]
Désagrégation	<30min

2.4. Développement analytique :

Le développement analytique a permis la mise en œuvre de techniques visant à vérifier la conformité et la qualité du produit Zonepia 25 mg gélules. Les étapes clés suivies sont les suivantes :






- Vérification du mélange final : afin d'assurer de l'homogénéité et de la qualité du mélange avant l'encapsulation.
- Vérification de Zonepia 25mg gélules : pour s'assurer de la conformité, de l'aspect et de la qualité globale du produit final.



- Vérification de la similarité princeps-générique : comparaison des profils de dissolution pour s'assurer de l'équivalence entre le produit générique et le princeps.

2.5.1. Matériels utilisés :

Le tableau suivant récapitule les différents matériels et équipements utilisés lors de l'analyse du produit, conformément aux méthodes analytiques appliquées dans le cadre de ce travail.

Tableau 9: Matériels utilisés lors de l'analyse du Zonepia 25mg gélules.

Nom de l'équipement	Rôle	Illustration
Dissolutest à agitation par palette	Permet de mesurer la libération du principe actif d'un médicament solide dans un milieu de dissolution, à l'aide d'une palette en rotation.	 <p>Dissolutest Distek</p>
Chromatographie Liquide à haute performance (HPLC) avec détecteur UV	Méthode analytique utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un mélange, avec détection par absorption UV.	 <p>HPLC waters Alliance</p>
Spectrophotomètre UV-visible à double faisceau.	Permet de quantifier une substance en mesurant son absorption dans l'UV-visible.	 <p>UV-visible absorption spectromètre LAMBDA 25</p>
Bain à Ultra-Son	Utilisé pour favoriser la dissolution des substances dans un liquide ou pour dégazer les liquides, grâce aux ondes ultrasonores.	
pH-mètre	Appareil utilisé pour mesurer avec précision le pH d'une solution, afin d'évaluer son acidité ou son alcalinité.	
Pompe de filtration	Utilisée pour filtrer les solutions et, dans certains cas, pour éliminer les gaz dissous, assurant ainsi la pureté et la clarté du liquide.	

Agitateur magnétique et plaque chauffante	utilisé pour agiter uniformément une solution à l'aide d'un barreau magnétique, avec possibilité de chauffer simultanément le mélange.	
Balance analytique	Appareil de haute précision utilisé pour peser de très faibles quantités de substances avec une grande exactitude.	

2.5.2. Les différents contrôles réalisés :

Les différents contrôles réalisés que ce soit sur le mélange final ou sur le produit fini (gélules), sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 10: Les différents contrôles réalisés lors de l'analyse de Zonepia 25 mg gélules.

	Contrôle Du Mélange Final	Contrôle Du Produit Fini : Gélules	Contrôle Similarité Princeps-Générique
Test de dosage	Applicable	Applicable	Non Applicable
Test d'uniformité de teneur	Non Applicable	Applicable	Non Applicable
Test de dissolution	Non Applicable	Applicable	Non Applicable
Test de substances apparentées	Non Applicable	Applicable	Non Applicable
Test de cinétique de dissolution (CDP)	Non Applicable	Non Applicable	Applicable

2.5.3. Tests effectués sur le mélange final :

Afin d'assurer la conformité du mélange avant l'étape de mise en gélules, un test d'homogénéité a été réalisé sur trois prélèvements effectués à différents niveaux du mélangeur : en haut, au milieu et en bas.

2.5.3.1. Test d'homogénéité (dosage du PA) :

Ce test permet de déterminer la quantité exacte du PA présente dans le mélange afin d'assurer une distribution homogène dans chaque unité de dosage.

➤ Conditions chromatographiques :

Les paramètres et les conditions chromatographiques sont illustrés dans le tableau 11.

Tableau 11: Conditions chromatographique du test de dosage.

Paramètres	Conditions
Mode	Chromatographie liquide (LC)
Détecteur	UV 237 nm
Colonne	C8, 3.9 mm × 150 mm, 4 µm
Température de l'auto sampler	20°
Température de la colonne	30°
Débit	0,8 ml/min
Volume d'injection	10 µL
Temps d'injection	1.5 fois le temps de rétention de Zonisamide

- Temps de rétention de Zonisamide est 7,727 min.

- Préparation de la solution tampon :

Diluer de l'acide trifluoroacétique 0.1% dans d'eau purifiée selon un rapport de 1/1000.

- Préparation de la phase mobile et le diluant :

Composé de 20% d'acétonitrile, 16% de méthanol et 64% de la solution tampon.

- Diluant : phase mobile.

- Préparation de la solution standard :

- Préparation de la solution stock standard (1,0 mg/ml de Zonisamide STD) :

Transférer 25,0 mg de Zonisamide STD dans une fiole jaugée de 25,0 ml, ajouter 10,0 ml de méthanol puis mettre sous traitement ultrasons jusqu'à dissolution, laisser refroidir à température ambiante et compléter au volume avec du méthanol.

- Préparation de la solution standard (0,1 mg/ml de Zonisamide STD) :

- Diluer la solution stock STD est avec la phase mobile selon un rapport 1/10.

- Filtrer sur un filtre nylon 0,45µm et remplir les vials.

- Préparation des solutions échantillons :

Peser 825,0 mg du mélange final (équivalent à 250mg de PA) dans une fiole jaugée de 250,0 ml, et ajouter environ 50,0 ml d'eau purifiée, puis agiter et chauffer sur un agitateur orbital pendant 30min à 35C°. Laisser refroidir avant de compléter avec le diluant jusqu'au volume.

- La solution échantillon est dilué avec le diluant selon un rapport 1/10.

- Mélanger puis filtrer sur un filtre nylon 0,45µm et remplir la vial.

- Injecter séparément enivrant 10µl du STD puis l'échantillon et enregistrer les chromatogrammes.

- Séquence d'injection à réaliser sur le système HPLC :

Injecter séparément environ 10µl du STD puis les échantillons et enregistrer les chromatogrammes obtenus. L'injection se fait selon la séquence suivante :

- Injecter cinq fois la solution standard pour assurer le bon fonctionnement du système.
- Injecter la solution STD 1, suivie d'une injection de la solution STD 2, ce qui initialise la séquence d'analyse.
- Injecter les échantillons préparés par ordre.
- Injecter la solution STD 1 puis STD 2, pour clôturer la séquence.

A partir des pics obtenus, le pourcentage de Zonisamide est déterminé grâce à un logiciel Excel protégé.

- Critères d'acceptation :

Afin d'évaluer la conformité du mélange final, le pourcentage de Zonisamide dans les échantillons analysés doit être dans l'intervalle [90,0% - 110,0%] décrit par l'USP et l'intervalle [93,0% - 107,0%] établie par El Kendi, avec un RSD \leq 5,0%.

2.5.4. Tests effectués sur Zonepia 25 mg gélules :

Les trois prélèvements effectués aux différentes étapes du remplissage final (début, milieu et fin) sont analysés par l'équipe analytique afin de vérifier la conformité du lot selon les critères de l'USP. Les différents tests effectués sont :

2.5.4.1. Test du dosage :

La préparation du tampon, de la phase mobile, du diluant et de la solution standard, ainsi que les conditions chromatographiques, la séquence d'injection dans le système HPLC, la méthode de calcul du pourcentage du PA dans les échantillons et les critères d'acceptation appliqués, sont identiques à ceux utilisés pour le test de dosage du mélange final.

- Préparation de l'échantillon :

- Peser à la fois 20 gélules et enregistrer la masse moyenne.
- Peser individuellement, 10 gélules équivalant à 250mg de PA, puis transférer dans une fiole jaugée de 250,0 ml et ajouter environ 50,0 ml d'eau purifiée.
- Chauffer et agiter pendant 30min à 35°C jusqu'à dissolution totale des gélules, puis laisser refroidir avant de compléter jusqu'au volume avec le diluant.
- Diluer avec le diluant selon un rapport de 1/10, puis filtrer sur filtre nylon 0,45µm.
- Injecter séparément environ 20 µL du standard puis de l'échantillon dans le système l'HPLC et enregistrer les chromatogrammes obtenus.

2.5.4.2. Uniformité de l'unité de dosage (par uniformité en poids) :

Test d'uniformité de dosage (teneur) est réalisé afin d'assurer que la teneur individuelle en PA dans certains nombres de gélules du lot, se situe dans l'intervalle d'acceptation garantissant ainsi la constance de la dose administrée et l'efficacité thérapeutique du médicament à chaque prise.

Il existe deux types d'uniformité :

- Uniformité par le contenu (Uniformity by content CU).
- Uniformité en poids (Uniformity by weight WV).

Le type de test d'uniformité est déterminé en fonction de la forme pharmaceutique et du rapport entre la masse du PA et la masse totale de la forme. Si ce rapport est $\geq 25\%$, le test d'uniformité de masse est appliqué. En revanche, si le rapport est $\leq 25\%$, le test d'uniformité de contenu est requis.

Dans le cas de l'étude d'uniformité de dosage pour les gélules : la masse totale de la forme est considéré comme la masse du contenu de la gélule. La formule utilisée est la suivante :

$$\text{Rapport \%} = \frac{\text{Masse de zonisamide dans une gélules}}{\text{Masse du contenue de la gélule}} \times 100$$

Pour Zonepia 25mg gélules ; la masse du contenu de la gélule est 82,5mg et masse de PA est 25,0mg, donc :

$$\text{Rapport \%} = \frac{25,0\text{mg}}{82,5\text{mg}} \times 100 = 30,30\%$$

On a obtenu un rapport de 30,30%, donc le type d'uniformité appliqué est l'uniformité en poids.

➤ Préparation des échantillons :

- Peser ensemble 20 gélules pleines et noter la masse totale.
- Vider complètement les gélules et nettoyer bien les coques.
- Peser ensemble les gélules vides puis noter la masse totale.
- Détermination de la masse moyenne qui est la différence entre la masse remplis et vide.
- Prendre aléatoirement 10 gélules du lot.
- Peser chaque gélule pleine seul et enregistrer les masses observées.
- Vider et nettoyer la coque, puis peser chaque gélule vide dans l'ordre.

Le calcul de la masse individuelle par apport au 10 gélules représentatifs du lot, se fait à partir d'un fichier Excel protégé.

➤ Critères d'acceptation :

La limite d'acceptation admise par l'USP est un écart limite de ± 15 de la moyenne (acceptance value $AV \leq 15$). Il faut que la valeur d'acceptation AV trouvé pour la moyenne des masses des échantillons analysés ne dépasse pas la limite d'acceptation.

2.5.4.3. Test de dissolution :

Le test de dissolution est important pour assurer la libération adéquate du PA dans le milieu de libération. Il permet de déterminer le taux de libération du PA en fonction du temps, dans des conditions précises à partir de sa forme pharmaceutique solide.

➤ Paramètres et conditions du test de dissolution :

Les différents paramètres du test de dissolution sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 12: Paramètres et conditions du milieu du test de dissolution.

Paramètres	Conditions
Milieu	Milieu STM : eau purifiée
Volume	900 ml
Type d'agitateur	Palette plus sinkers
Vitesse	100 RPM
Temps de prélèvement	45 min
Température	37,0 °C ± 0,5 °C

➤ Préparation de la solution standard :

- Préparation de la solution stock standard (0,6 mg/ml de Zonisamide STD) :

Peser et transférer avec précision 30,0 mg de Zonisamide STD dans une fiole jaugée de 50 ml, y ajouter 20 ml du méthanol. Placer la solution dans un bain à ultrasons jusqu'à dissolution complète du STD puis laisser refroidir à température ambiante, ensuite compléter au volume avec du méthanol et homogénéiser soigneusement la solution.

- Préparation de la solution standard (0,012 mg/ml de Zonisamide STD) :

La solution stock STD est dilué avec le milieu (eau purifiée) selon un rapport 1/50, puis filtrer sur un filtre nylon 0,45 µm ensuite remplir les vials.

➤ Préparation des échantillons :

Pour la préparation des échantillons à analyser, les étapes suivantes ont été suivies :

- Remplir les vessels avec 900ml du milieu STM, ajuster la température à 37 °C ± 0,5 °C, puis démarrer l'agitation jusqu'à ce que le milieu atteigne la température cible.
 - Placer chacune des six gélules dans un poids de maintien (sinkers) afin d'éviter leur flottaison dans le milieu, ce qui pourrait altérer les résultats du test.
 - Introduire chaque gélule, munie de son poids de maintien, dans sa vessel respective, puis démarrer le test de dissolution.
 - Prélever et filtrer du milieu sur filtre Nylon 0,45 µm, puis diluer avec le milieu de dissolution selon un rapport 1/2 à chaque intervalle de temps : 10 min, 15 min, 30 min et 45 min.
- Analyse des échantillons par UV-visible à 241nm :

- Avant de procéder à l'analyse, le spectrophotomètre a été mis à zéro en utilisant une cuvette contenant uniquement le blanc (eau purifiée), afin de soustraire son absorbance de celles des échantillons.
- Régler l'appareil pour mesurer l'absorbance à une longueur d'onde de 241 nm.
- Analyser les deux préparations STD et enregistrer les chromatogrammes obtenus.
- Mesurer l'absorbance de chaque échantillon en respectant l'ordre des vessels et celui des temps de prélèvement, et enregistrer les chromatogrammes.
- Après l'analyse des échantillons, la solution standard a été mesurée de nouveau deux fois pour s'assurer de la stabilité de l'appareil et la fiabilité des mesures.

Le pourcentage du taux de libération du PA dans chaque vessels est calculer grâce à un logiciel Excel protégé.

➤ Critères d'acceptation :

Selon USP le $Q = 70\%$ pour Zonisamide donc $Q + 5 = 75\%$, les critères d'acceptations du test de dissolution sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 13: Critères d'acceptation du test de dissolution.

Stage	Nombre d'unité	Critères
1	6	Chaque unité n'est pas inférieure à $Q+5\%$
2	6	La moyenne de 12 unités $(S1+S2) \geq Q$ et aucune unité $\leq Q-15\%$ Pa plus d'une unité $< Q$
3	12	La moyenne de 24 unités $(S1+S2+S3) > Q$, pas plus de 2 unités $< Q-15\%$ et aucune unité $< Q-25\%$

2.5.4.4. Test des substances apparentées :

Ce test a pour objectif d'assurer que les impuretés présentes dans le produit ne dépassent pas les limites fixées par la pharmacopée. La méthode d'analyse utilisée est HPLC.

➤ Conditions chromatographiques :

Les paramètres et les conditions chromatographiques sont illustrés dans le tableau 14.

Tableau 14: Conditions chromatographiques du test des impuretés.

Paramètres	Conditions
Mode	Chromatographie liquide (LC)
Détecteur	UV-Visible 238 nm
Colonne	Colonne Symmetry Shield RP8, 150 × 4.6 mm, 5 µm
Température de la colonne	30°C
Température de l'auto sampler	20°C
Débit	0,7 ml/min
Volume d'injection	20 µL
Temps d'injection	6 fois le temps de rétention de Zonisamide.

- Temps de rétention de Zonisamide est 7,727 min.

- Préparation de la solution tampon :

Diluer 52,0 ml de la solution d'hydroxyde tetrabutylammonium (40%) dans 984,0 ml d'eau purifiée, ajuster le pH jusqu'à $7,5 \pm 0,05$ avec l'acide phosphorique puis filtrer et dégazé.

- Préparation de la phase mobile et le diluant :

La phase mobile est composé de 25% d'acétonitrile, 5% méthanol et 70% de la solution tampon. Homogénéiser le mélange puis dégazer.

- Diluant : phase mobile.

- Préparation de la solution standard :

- Préparation du stock standard (0,32 mg/ml de Zonisamide STD) :

Peser et transférer 16,0 mg de Zonisamide STD dans une fiole jaugée de 50,0 ml, ajouter 10,0 ml d'acétonitrile puis traiter l'échantillon par ultrasons et compléter au volume avec la phase mobile.

- Préparation de la solution standard (0,32 µg/ml de Zonisamide STD) :

Diluer la solution stock STD avec la phase mobile selon un rapport 1/50. Une deuxième dilution est réalisée avec la phase mobile selon un rapport de 1/20. Enfin, filtrer la solution obtenue sur filtre nylon 0,45µm.

- Préparation des échantillons :

- Peser à la fois 20 gélules et enregistrer la masse obtenue.
- Peser et transférer 20 gélules (équivalent de 500mg de ZD) dans une fiole jaugée de 250,0 ml et ajouter environ 50 ml d'eau purifiée, puis mettre sous agitation et chauffage sur un agitateur magnétique jusqu'à dissolution totale des gélules.
- Laisser refroidir à Température ambiante puis compléter au volume avec la phase mobile.
- Diluer avec la phase mobile selon un rapport de 4/25.

– Filtrer sur un filtre Nylon 0,45µm et remplir les vials.

➤ Préparation du placebo :

Peser et transférer 32,0 mg du placebo (mélange d'excipients) dans une fiole jaugée de 100,0 ml et compléter au volume avec la phase mobile, puis mettre sous traitement ultrasons pendant une courte durée. Filtrer sur filtre nylon 0,45µm puis remplir la vial.

• Remarque :

Lors du test des substances apparentées (RS), toute la verrerie ainsi que les matériaux utilisés doivent être soigneusement nettoyés et, si nécessaire, rincés à l'aide du solvant approprié afin d'éviter toute contamination croisée susceptible d'affecter la précision des résultats. Il est également recommandé de vérifier l'absence de résidus visibles avant utilisation.

➤ Traitement et critères d'acceptations :

Injecter 20,0µl du STD, solution de résolution, les contrôles et l'échantillon respectivement dans le système HPLC et enregistrer les chromatogrammes observer.

Les contrôles (phase mobile, diluant et placebo) sont des solutions témoins (positives ou négatives), pour valider le bon fonctionnement de la méthode sur des échantillons connus.

Selon l'USP, un tableau récapitulatif est fourni pour les gélules de Zonisamide, présentant les différentes catégories d'impuretés, connues et inconnues, ainsi que leurs limites d'acceptation sont listées dans le tableau suivant :

Tableau 15: Différentes catégories d'impuretés avec leurs limites d'acceptation.

Nom de la substance		Temps de Rétention Relative (TRR)	Critères d'acceptations
Zonisamide		1.0	–
Impuretés connues	Zonisamide impureté C	1.3	–
	Méthyle Zonisamide	1.6	Pas plus 0.2%
	Zonisamide impureté A	2.5	Pas plus 0.2%
Impuretés inconnues		–	Pas plus 0.2%
Totale impuretés		–	Pas plus 0.5%

Tout pic dont la surface est supérieure à celle de la limite de quantification (LOQ : 0,05% de la surface du pic de Zonisamide dans le STD) est considéré comme une impureté, qu'elle soit connue ou inconnue.

Les impuretés connues sont identifiées par comparaison de leurs temps de rétention avec ceux présentés dans l'USP (tableau précédent).

Les pourcentages des impuretés connues et non connues ne doivent pas dépasser les limites

d'acceptation définies dans le tableau précédent ainsi que le pourcentage total d'impuretés.

Toutes les méthodes utilisées pour analyser le produit Zonépia gélules 25 mg dans le cadre de ce travail ont déjà été validées à l'échelle internationale et vérifiées par l'équipe analytique du département Recherche et Développement EL Kendi.

L'ensemble des solutions préparées et utilisées dans cette étude a été rigoureusement élaboré afin de garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats analytiques.

2.5.5. Cinétique de dissolution (CDP) :

La cinétique de dissolution est une estimation sur la quantité de PA libéré en fonction du temps à partir de la forme galénique d'un médicament dans des milieux simulant les conditions gastro-intestinales humaines.

Les essais de dissolution in vitro sont des tests qui simulent partiellement les conditions in vivo afin d'évaluer la vitesse et l'étendue de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Ils permettent de comparer le comportement d'un médicament générique à celui du médicament princeps, dans le but d'estimer leur degré de similarité et, si possible de justifier une équivalence thérapeutique.

Le test de CDP est réalisé simultanément pour le médicament générique et le médicament princeps en utilisant quatre milieux différents : milieu de dissolution du PA (STM), pH (1,2 ; 4,5 ; 6,8) avec :

- Milieu pH 1,2 et milieu pH 4,5 qui simulent le fluide gastrique.
- Milieu pH 6,8 qui simule le fluide intestinal.
- Milieu STM est le milieu de dissolution adéquat pour le PA.

Le test est réalisé sur 12 unités pour chaque produit et dans chaque milieu à des intervalles de temps prédéfinis : 10min, 15min, 30min, et 45min. Afin de comparer leurs profils de dissolution respectifs.

➤ Protocole de préparation des milieux CDP (solutions tampons) :

Les milieux CDP sont des solutions tampons, le mode de préparation est comme suit :

- Préparation de la solution tampon pH 1,2 :

Diluer 212,5 ml de HCL dans 25000 ml de l'eau purifié, puis vérifier le pH à $1,2 \pm 0,05$.

- Préparation de la solution tampon pH 4,5 :

Dissoudre 74,75 g d'acétate de sodium et 40,6 ml d'acide acétique dans 25000 ml de l'eau purifié puis vérifier le pH à $4,5 \pm 0,05$.

- Préparation de la solution tampon pH 6,8 :

Dissoudre 170 g de phosphate de potassium monobasique et 22,5 g d'hydroxyde de sodium dans

25000 ml de l'eau purifié, vérifier le pH à $6,8 \pm 0.0.5$.

➤ Préparation de la solution standard :

Les étapes de préparation de la solution STD sont identiques à celles décrites dans le protocole du test de dissolution.

➤ Préparation des échantillons :

Le médicament princeps utilisé dans cette analyse est Zonegran 25 mg. Les étapes suivies sont identiques à celles du test de dissolution, à la différence que, dans le cadre de ce test, 24 gélules sont analysées dans chaque milieu de dissolution : 12 provenant du médicament générique et 12 du princeps.

➤ Analyse des échantillons par UV-visible à 241 nm :

Les étapes de l'analyse et la formule utilisé pour calculer le pourcentage de libération du PA sont identiques à celles appliquées lors du test de dissolution.

Les étapes de l'analyse et la méthode utilisée pour calculer le pourcentage du PA sont identiques à celles appliquées lors du test de dissolution.

➤ Critères d'acceptation :

Pour évaluer les résultats obtenus, les critères suivants doivent être respectés :

- Douze valeurs individuelles sont analysées pour chaque point de prélèvement dans le temps, pour chaque formulation.
- RSD % du premier point de prélèvement doit être inférieur ou égal à 20,0 %.
- Pour les autres points de prélèvement, le RSD % doit être inférieur ou égal à 10,0 %.
- Les valeurs acceptables pour les facteurs de similarité sont les suivantes : F1 doit se situer entre 0 et 15, et F2 entre 50 et 100.

Les résultats seront sous forme des courbes représentatives de l'évaluation du pourcentage du PA en fonction du temps pour le princeps et le générique dans chaque milieu.

Si les deux produits présentent une libération complète, caractérisée par un pourcentage supérieur ou égal à 85 % après 15 minutes, ils sont considérés comme similaires. Dans ce cas, le calcul du facteur de similarité n'est pas requis. Seuls les résultats jusqu'à un point situé après 15 minutes (30 min) sont alors pris en compte pour justifier cette similarité.

Chapitre 03

Résultats Et Discussion

3.1. Les résultats du développement galénique :

3.1.1. Résultats obtenues lors de la préparation de l'excipient co-process :

3.1.1.1. Résultat du test de l'humidité résiduelle :

L'humidité résiduelle a été mesurée à l'aide d'un dessiccateur. Le taux d'humidité obtenu est de 4,391 %. Ce résultat se situe dans l'intervalle d'acceptation [2 ; 5%], indiquant un séchage satisfaisant du produit.



Figure 5: Dessiccateur utilisé pour la détermination du taux d'humidité résiduelle.

3.1.2. Résultats obtenues lors de l'étape de mise en gélules :

3.1.2.1. Résultat de l'étape de prélèvement et contrôles des paramètres de remplissage :

Les résultats obtenus lors du contrôle des gélules dans l'étapes de mise en gélules sont illustré dans le tableau suivant :

Tableau 16: Résultats des contrôles effectuées sur les gélules lors de l'étape de mise en gélule.

Contrôles	Paramètres	Résultats
Aspect de la gélule pleine	Taille, couleur, sans carabosse, sans entailles, couleur de la cape, défaut visuel.	Gélules de taille uniforme, de couleur blanche (corps et capuchon), sans carabosse, sans entailles ni autres défauts visuels. Aspect global conforme.
Longueur de gélule pleine	<14.1 mm	13,83 mm (moyenne)
Uniformité de masse.	[112,85-131,15 mg]	122,0 mg (moyenne)
Désagrégation	<30min	1min 54 sec

L'ensemble des résultats obtenus lors des contrôles galéniques indique que le produit est conforme aux exigences spécifiées. Les paramètres physiques, incluant les caractéristiques visuelles, la désagrégation et la masse totale, respectent les critères de qualité requis, traduisant une fabrication

maîtrisée et une uniformité satisfaisante des gélules.

3.2. Les résultats de la procédure analytique :

3.2.1. Résultats des tests effectués sur le mélange final :

3.2.1.1. Résultats du test d'homogénéité :

Pour le contrôle du mélange les trois prélèvements sont analysés ; haut, milieu et fin du lot. Le chromatogramme obtenu après l'injection de l'échantillon est illustré dans la figure suivante :

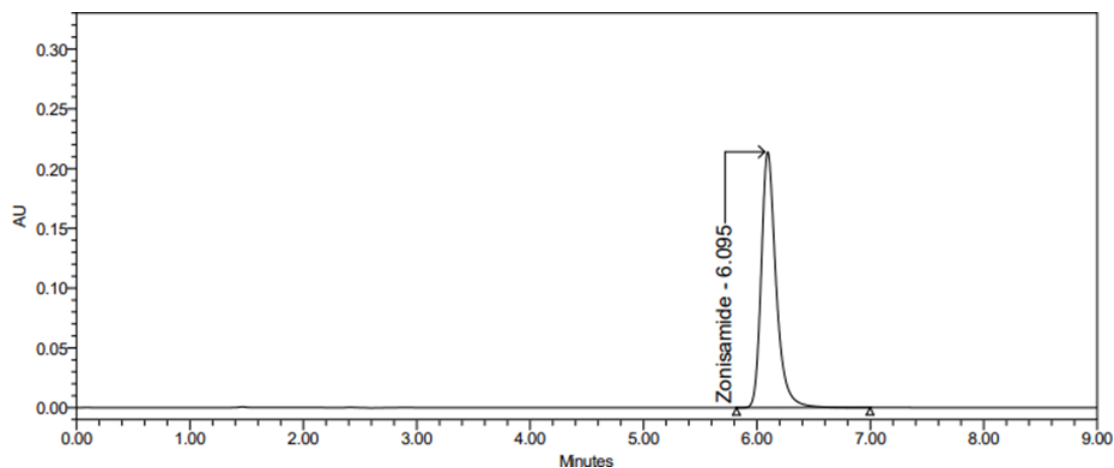


Figure 6: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans l'échantillon (au haut de la cuve).

A partir des surfaces des pics des échantillons et celui du standard les pourcentages du PA dans le mélange final sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 17: Résultat du test de dosage du PA dans le mélange final.

Nom du produit		Zonepia25mg gélules
Critères d'acceptation.	Spécification.	90,0%-110,0%
	Moyenne (%)	93,0%-107,0%
	%RSD	Pas plus de 5%
		Résultats (%)
Haut	1	97,3
	2	97,2
Milieu	1	97,3
	2	98,7
Bas	1	97,8
	2	97,2
Moyenne (%)		97,6
Valeur minimal(%)		97,2
Valeur maximal(%)		98,7
%RSD		0,6

Selon les résultats obtenus dans le tableau, la moyenne du pourcentage du PA contenue dans les échantillons représentatifs du mélange final est égale à 97.6%. Cette valeur appartient à l'intervalle [93.0 – 107.0%] établi par El KENDI et à l'intervalle de spécification exigé par l'USP [90.0 – 110.0%]. De plus le RSD des échantillons égaux à 0.6% et il est < 5.0%.

Nous constatons que le pourcentage du PA dans le mélange final respecte les critères d'acceptation ; le mélange est homogène.

3.2.2. Résultats des tests effectués sur Zonisamide 25mg gélules :

Après la mise en gélules final, les trois prélèvements sont analysés (début, milieu et fin). Les résultats des différents tests effectués sur Zonisamide 25mg gélules sont les suivants :

3.2.2.1. Résultats du test de dosage :

La figure ci-dessous représente le chromatogramme obtenu après l'injection de l'échantillon :

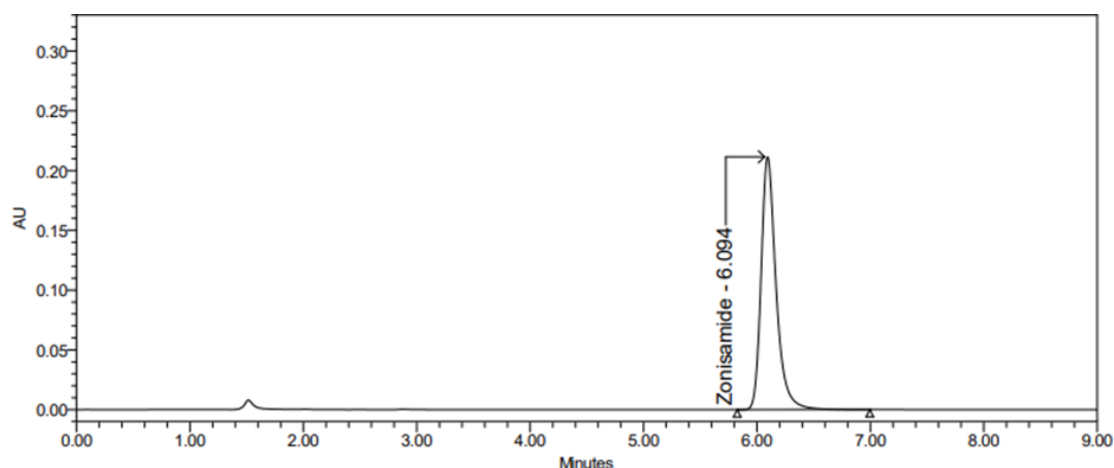


Figure 7: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans l'échantillon (au début de la cuve).

A partir des surfaces des pics des échantillons et celui du standard les pourcentages du PA dans les gélules représentatives du lot sont représentés dans le tableau 18.

Tableau 18: Résultats obtenus pour le dosage du PA dans le produit fini.

Nom du produit		Zonepia 25mg gélules
Critères d'acceptation	Spécifications	90,0%-110,0%
	Moyenne (%)	93,0%-107,0%
	%RSD	Pas plus de 5.0%
		Résultats(%)
Haut	1	98,5
	2	97,7
Milieu	1	98,4
	2	97,6
Bas	1	96,0
	2	96,7
		Moyenne (%)
		97,5
		Valeur minimal(%)
		96,0
		Valeur maximal(%)
		98,5
		%RSD
		1,0

Selon les résultats obtenus dans le tableau, la moyenne du pourcentage du PA contenue dans les gélules représentatives du lot égale à 97,5%. Cette valeur appartient à l'intervalle [93.0 – 107.0%] établi par El KENDI et à l'intervalle de spécification exigé par l'USP [90.0 – 110.0%]. De plus le RSD des échantillons égaux à 1,0% et il est < 5,0%.

Nous constatons que le pourcentage du PA dans les échantillons représentatifs du lot respecte les critères d'acceptation.

3.2.2.2. Résultats de l'uniformité en poids :

Les résultats du test d'uniformité de masse pour le produit fini sont illustrés dans le tableau 19.

Tableau 19: Résultats du test d'uniformité de masse pour Zonopia 25mg gélules.

Etat:	Gélules
Spécifications	Valeur d'acceptation $AV \leq 15,0$
Gélule	Résultats(%)
1	99,3
2	92,3
3	95,6
4	91,4
5	99,7
6	93,3
7	98,3
8	91,1
9	95,6
10	91,8
Moyenne(%)	94,8
Minimum(%)	91,1
Maximum(%)	99,7
AV	11,7
Moyenne(%)	94,8

Selon les résultats illustrés dans le tableau, Nous constatons que la valeur d'acceptation AV des échantillons égale à 11,7 cette valeur respecte les spécifications fixées par l'USP $AV \leq 15,0$. Ce qui confirme que les résultats du test d'uniformité de masse du lot sont considérés conforme.

3.2.2.3. Résultats du test de dissolution :

Le pourcentage du PA dissout est obtenu à partir des absorbances des échantillons et du standard représenté dans la figure ci-dessous :

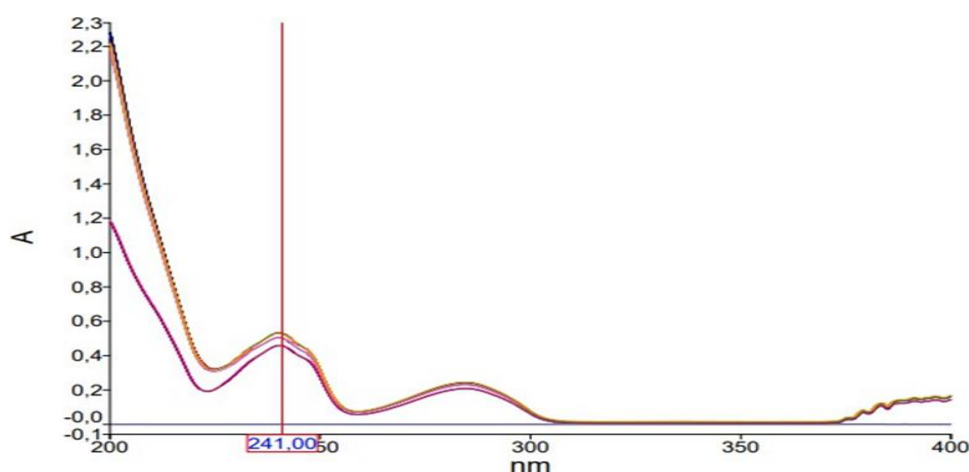


Figure 8: Spectre représentant l'absorbance de Zonisamide dans les différents échantillons.

Grace aux absorbances des échantillons et du standard obtenues, les taux de libération PA en fonction du temps sont illustrés dans le tableau 20.

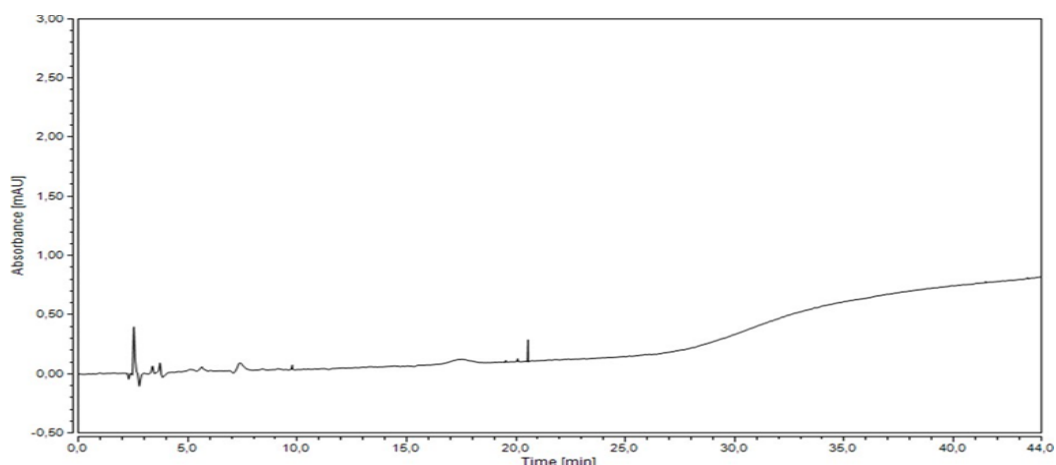
Tableau 20: Résultats du test de dissolution du produit fini.

Etat	Gélules
Test	Dissolution
Spécification	Q =70%
V1	94
V2	101
V3	102
V4	98
V5	100
V6	98
Moyenne(%)	99
Libération minimale(%)	94
Libération maximale(%)	102

A partir des résultats présentés dans le tableau, aucun des échantillons analysés ne présente un taux de libération inférieur à la limite spécifiée ($Q + 5 = 75\%$). Les résultats du test sont jugés conformes, attestant que la forme galénique choisie libère complètement le principe actif dans le milieu de dissolution, avec un taux de libération satisfaisant.

3.2.2.4. Résultats du test des substances apparentées :

Les chromatogrammes obtenus après l'injection du contrôle (phase mobile, diluant et placebo) du standard et de l'échantillons sont les suivants :

**Figure 9:** Chromatogramme obtenu après l'injection de la phase mobile (diluant).

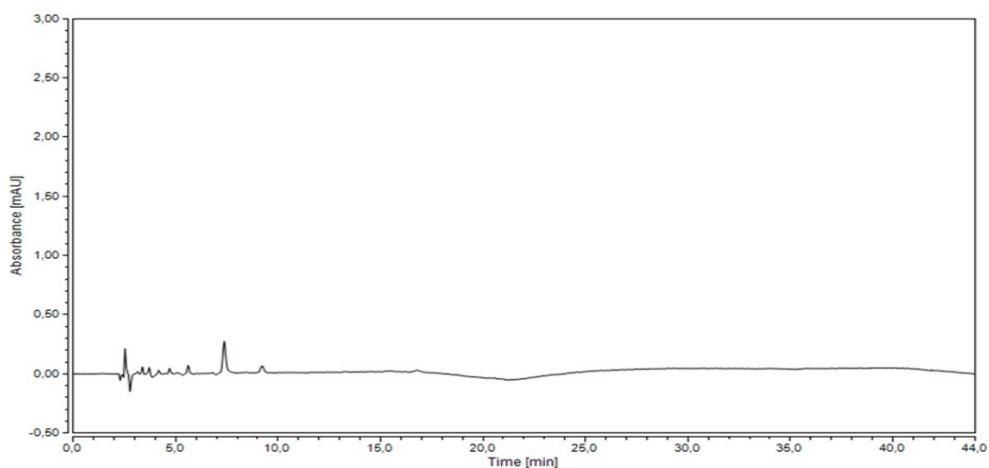


Figure 10: Chromatogramme obtenu après l'injection du placebo.

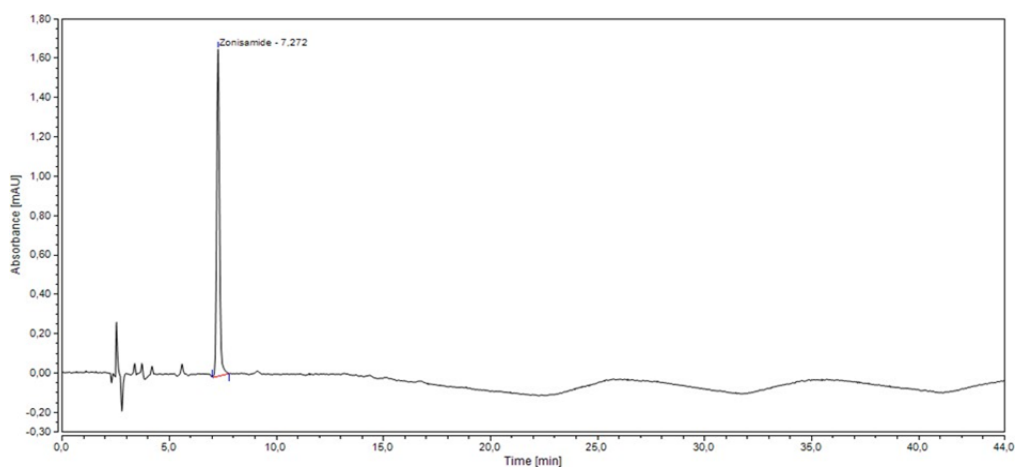


Figure 11: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide dans le standard.

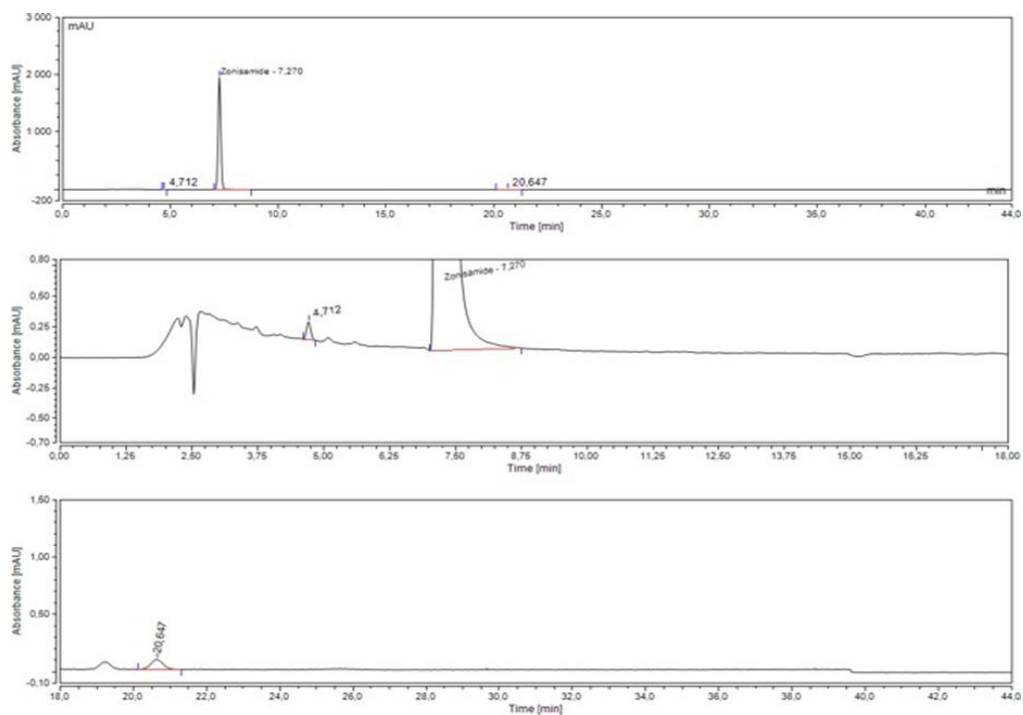


Figure 12: Chromatogramme représentant le pic de Zonisamide pour la première préparation

(échantillon).

Les substances apparentées détectées et leurs pourcentages sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 21: Résultats des substances apparentées et leurs pourcentages pour Zonopia 25mg gélules.

Substances Apparentées			
Nom de la substance		Critères d'acceptations	Moyenne (%)
Impuretés connues	Zonisamide impureté C	–	Non détectée
	Méthyle Zonisamide	Pas plus 0.2%	Non détectée
	Zonisamide impureté A	Pas plus 0.2%	Non détectée
Impuretés inconnues		Pas plus 0.2%	Non détectée
Totale impuretés		Pas plus 0.5%	0%

Dans le chromatogramme de l'échantillon analysé, deux pics ont été observés aux temps de rétention 4,712 minutes et 20,647 minutes. Ces pics ne sont pas présents dans les chromatogrammes du contrôle ni dans celui du standard. Leur surface respective représente moins de 0,05 % de la surface du pic du PA dans le standard (LOQ), avec un pourcentage évalué à 0,01 %. Conformément aux lignes directrices en vigueur, ces signaux de très faible intensité ne sont pas considérés comme des impuretés significatives et, par conséquent, ne font pas l'objet d'une quantification. Par ailleurs, aucune impureté spécifique n'a été détectée.

En conclusion, sur la base des résultats obtenus, l'échantillon est jugé conforme aux spécifications de qualité requises.

3.2.2.5. Résultats de la cinétique de dissolution CDP :

Le profil de libération obtenu pour le générique Zonopia 25mg est comparé à celui du princeps Zonegran 25mg pour les trois temps de prélèvements : 10, 15 et 30min dans les 4 milieux (tampons) : pH (1,2 ; 4,5 ; 6,8) et le milieu STM (l'eau purifiée).

➤ Milieu à pH 1,2 :

- Cinétique de dissolution de Zonopia 25mg gélules :

La figure 13 illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonopia 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 1,2.

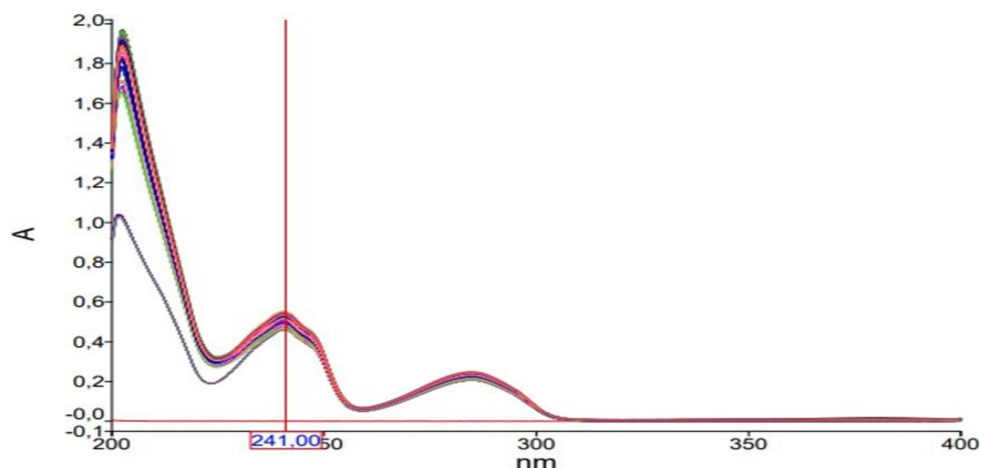


Figure 13: Spectre représentant l'absorbance du Zonopia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 1,2.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonopia gélules sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 22: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour PH 1,2.

	Zonopia 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	90	99	104
V2	89	101	105
V3	89	99	103
V4	87	94	98
V5	95	98	101
V6	92	97	100
V7	98	102	103
V8	95	99	101
V9	93	96	97
V10	92	99	103
V11	91	96	100
V12	87	95	101
Moyenne%	92	98	101
RSD %	3,6	2,3	2,3
Critère RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

- Cinétique de dissolution de Zonogran 25mg gélules :

La figure 14 illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonogran 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 1,2.

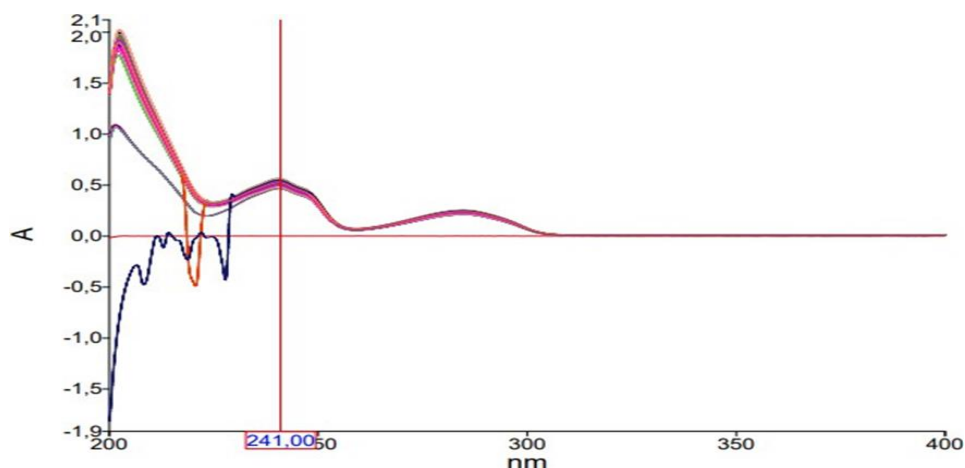


Figure 14: Spectre représentant l'absorbance du Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour PH 1,2.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonegran sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 23: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du princeps dans les différents temps de prélèvements pour PH 1,2.

	Zonegran 25mg gélules.		
	10 min	15 min	30 min
V1	92	97	101
V2	94	99	104
V3	95	100	103
V4	92	98	102
V5	96	99	105
V6	94	101	104
V7	91	98	103
V8	96	102	105
V9	94	100	105
V10	91	96	100
V11	91	97	102
V12	88	93	97
Moyenne%	93	98	103
RSD %	2,6	2,5	2,3
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

La figure 15 illustre la comparaison des profils de dissolution des gélules Zonopia 25 mg et Zonegran 25 mg dans le milieu à pH 1,2.

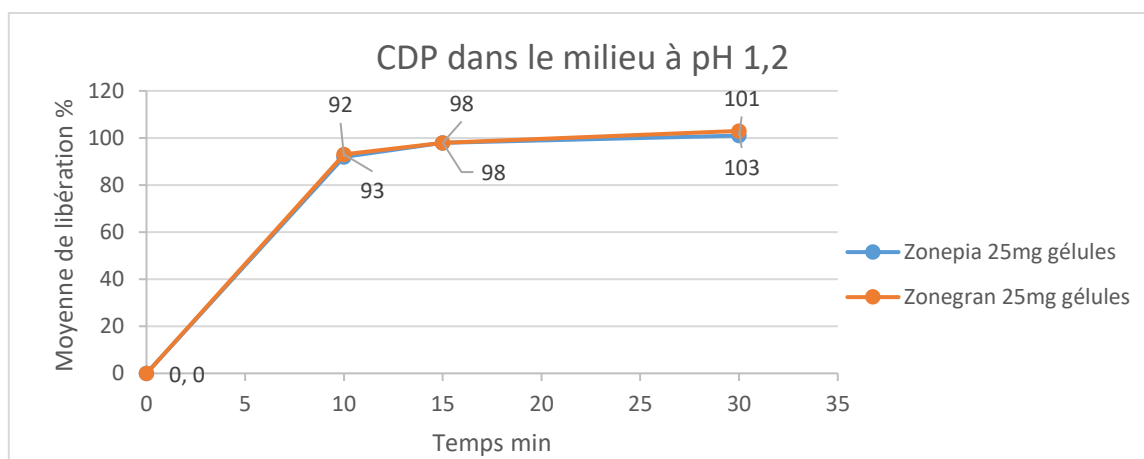


Figure 15: Comparaison du profil de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules pH 1,2.

En se basant que les résultats obtenus schématisés dans la figure 15 on observe que :

À 15 min, le générique et le princeps libèrent 92% et 93% respectivement, ces valeurs sont $\geq 85\%$, donc le calcul du facteur de similarité F2 n'est pas nécessaire ; les deux ont une libération complète (Full Release).

Les valeurs de RSD obtenues pour le générique et le princeps à chaque temps de prélèvement répondent aux critères d'acceptation.

Nous constatons que le profil de dissolution du générique est similaire à celui du princeps dans le milieu à pH 1,2.

➤ Milieu à pH 4,5 :

• Cinétique de dissolution de Zonepia 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonepia 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 4,5.

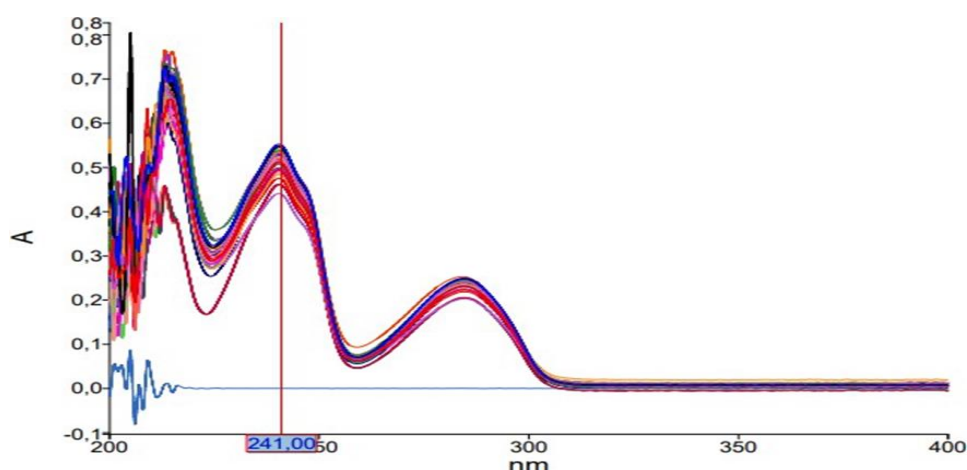


Figure 16: Spectre représentant l'absorbance du Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 4,5.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonepia sont représentés dans le tableau 24.

Tableau 24: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour pH 4,5.

	Zonepia 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	94	97	99
V2	96	104	101
V3	94	100	101
V4	91	93	93
V5	83	102	104
V6	93	98	97
V7	89	96	96
V8	98	100	101
V9	93	98	100
V10	99	103	103
V11	91	94	97
V12	97	102	104
Moyenne%	93	99	100
RSD %	4,8	3,6	3,4
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

- Cinétique de dissolution de Zonegran 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonegran 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 4,5.

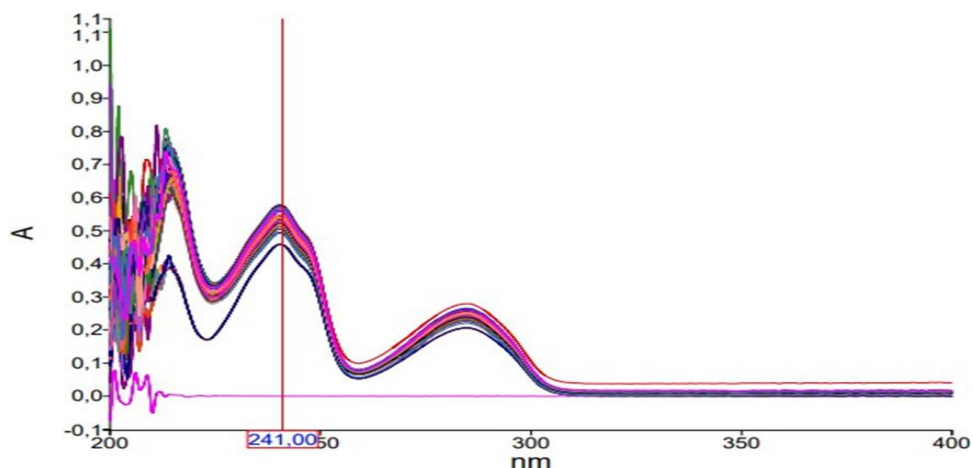


Figure 17: Spectre représentant l'absorbance Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 4,5.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonegran sont représentés dans le tableau 25.

Tableau 25: Pourcentage du PA pour chaque échantillon du princeps dans les différents temps de prélèvements pour pH 4,5.

	Zonegran 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	95	101	108
V2	97	103	109
V3	96	100	107
V4	97	102	107
V5	94	98	104
V6	95	102	109
V7	93	100	104
V8	101	110	110
V9	98	106	109
V10	95	101	104
V11	98	104	109
V12	96	103	107
Moyenne%	96	103	107
RSD %	2,3	3,0	1,9
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

La figure suivante illustre la comparaison des profils de dissolution des gélules Zonepia 25 mg et Zonegran 25 mg dans le milieu à Ph 4,5.

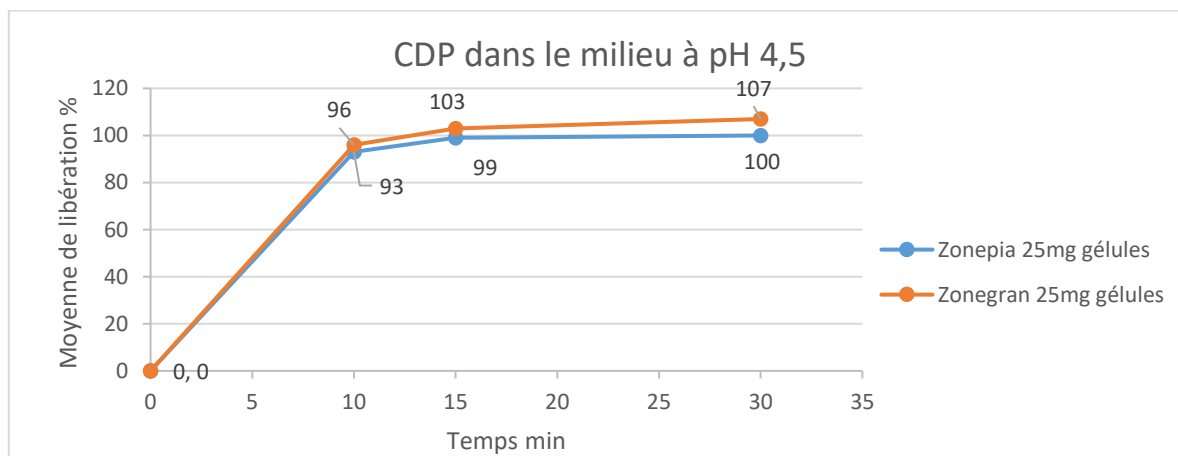


Figure 18: Comparaison du profil de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules pour pH 4,5.

A partir des résultats schématisés dans la figure 18 on constate que :

À 15 min, le générique et le princeps libèrent 93% et 96% respectivement, ces valeurs sont $\geq 85\%$, donc le calcul du facteur de similarité F2 n'est pas nécessaire ; les deux ont une libération complète (Full Release).

Les valeurs de RSD obtenues pour le générique et le princeps à chaque temps de prélèvement répondent aux critères d'acceptation.

Nous constatons que le profil de dissolution du générique est similaire à celui du princeps dans le milieu à pH 4,5.

➤ Milieu à pH 6,8 :

- Cinétique de dissolution de Zonepia 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonepia 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 6,8.

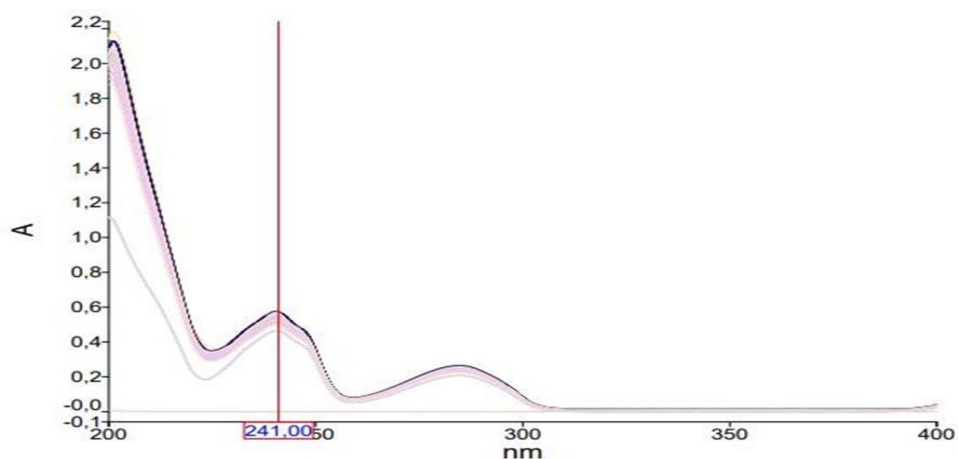


Figure 19: Spectre représentant l'absorbance de Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 6,8.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonepia sont représentés dans le tableau 26.

Tableau 26: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements pour pH 6,8.

	Zonepia 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	96	99	100
V2	96	103	106
V3	95	97	99
V4	100	102	104
V5	101	104	105
V6	94	99	102
V7	99	103	107
V8	101	102	103
V9	94	98	98
V10	94	98	100
V11	102	106	108
V12	94	99	103
Moyenne%	97	101	103
RSD %	3,5	2,9	3,2
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

- Cinétique de dissolution de Zonegran 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonegran 25mg gélules analysées dans un milieu de dissolution à pH 6,8.

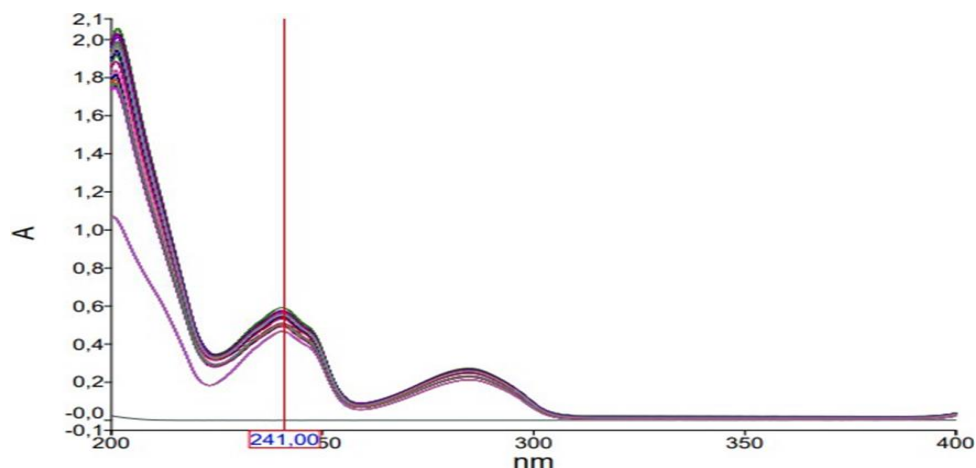


Figure 20: Spectre représentant l'absorbance de Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons pour pH 6,8.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonegran sont représentés dans le tableau 27.

Tableau 27: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du princeps dans les différents temps de prélèvements pour pH 6,8.

	Zonégran 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	93	102	108
V2	95	105	111
V3	94	105	107
V4	92	102	107
V5	93	102	107
V6	92	103	105
V7	91	101	105
V8	93	101	106
V9	92	99	104
V10	93	100	104
V11	93	101	107
V12	94	101	104
Moyenne%	93	102	106
RSD %	1,1	1,8	1,9
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

La figure suivante illustre la comparaison des profils de dissolution des gélules Zonopia 25 mg et Zonegran 25 mg dans le milieu à Ph 6,8.

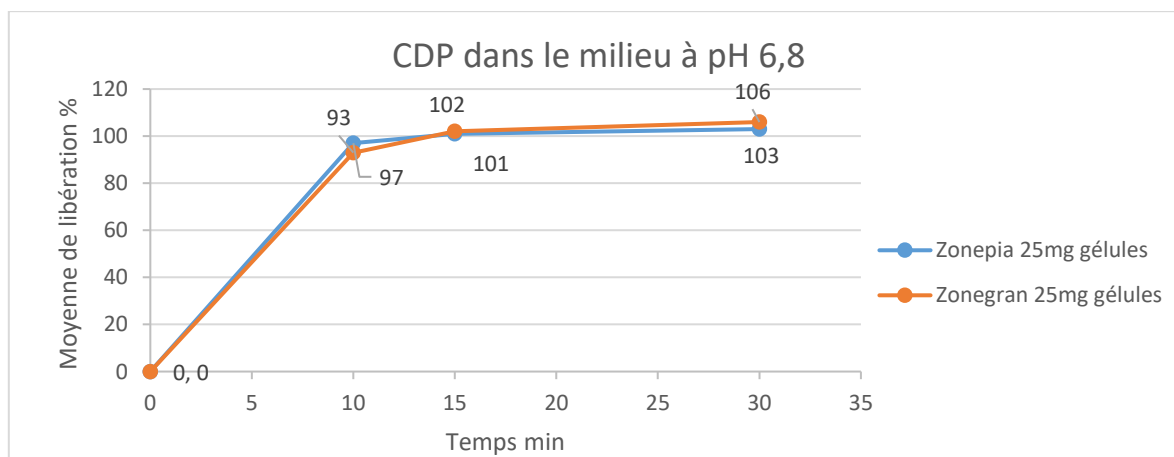


Figure 21: Comparaison du profile de dissolution du Zonopia et Zonegran 25mg gélules pour milieu tampon 4,5.

D'après les résultats schématisés dans la figure 21 on observe que :

À 15 min, le générique et le princeps libèrent 97% et 93% respectivement, ces valeurs sont $\geq 85\%$, donc le calcul du facteur de similarité F2 n'est pas nécessaire ; les deux ont une libération complète (Full Release).

Les valeurs de RSD obtenues pour le générique et le princeps à chaque temps de prélèvement répondent aux critères d'acceptation.

Nous constatons que le profil de dissolution du générique est similaire à celui du princeps en milieu de dissolution pH 6,8.

➤ Milieu de dissolution STM :

- Cinétique de dissolution de Zonepia 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonepia 25mg gélules analysées dans un milieu STM.

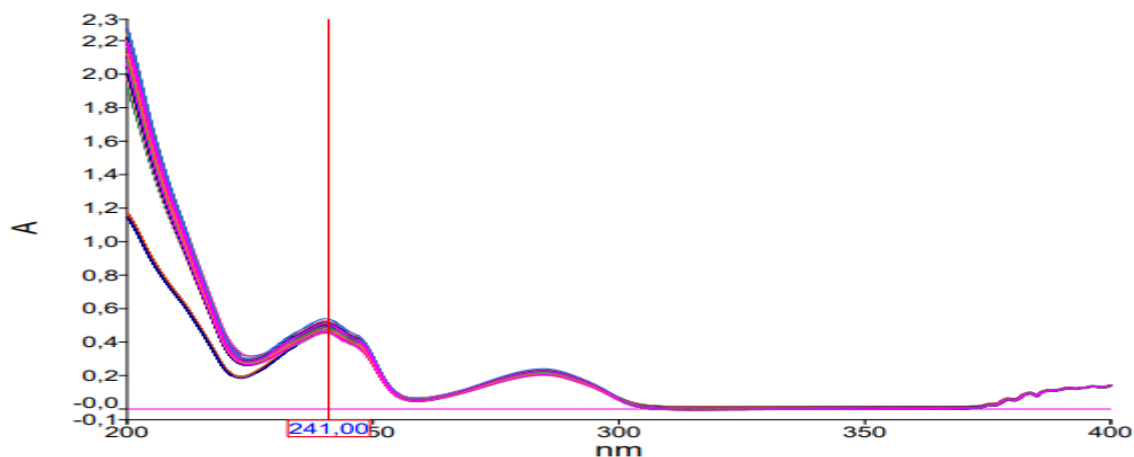


Figure 22: Spectre représentant l'absorbance de Zonepia 25mg gélules dans les différents échantillons dans le milieu STM.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonepia sont représentés dans le tableau 28.

Tableau 28: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de prélèvements dans le milieu STM.

	Zonepia 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V 1	92	95	101
V 2	95	99	101
V 3	92	96	97
V 4	89	93	97
V 5	89	93	100
V 6	95	97	99
V 7	97	98	103
V 8	97	97	102
V 9	100	100	103
V 10	100	102	105
V 11	99	101	102
V 12	95	98	94
Moyenne%	95	97	100
RSD %	4,3	2,9	3,2
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

- Cinétique de dissolution de Zonegran 25mg gélules :

La figure ci-dessous illustre les spectres d'absorbance obtenus après la lecture UV-Visible des différents échantillons de Zonegran 25mg gélules analysées dans un milieu STM.

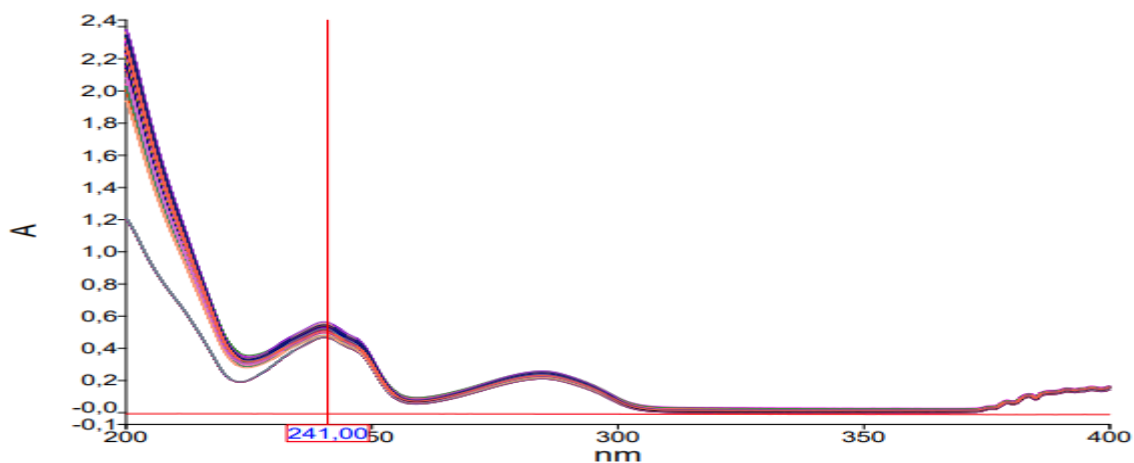


Figure 23: Spectre représentant l'absorbance de Zonegran 25mg gélules dans les différents échantillons dans le milieu STM.

A partir des absorbances des échantillons et du standard obtenues, les pourcentages du PA en fonction du temps pour Zonepia sont représentés dans le tableau 29.

Tableau 29: Pourcentages du PA dans chaque échantillon du générique dans les différents temps de Prélèvements dans le milieu STM.

	Zonegran 25mg gélules		
	10 min	15 min	30 min
V1	90	90	94
V2	89	90	96
V3	94	95	99
V4	94	93	96
V5	94	95	100
V6	86	89	93
V7	96	95	97
V8	92	94	96
V9	93	95	98
V10	85	87	90
V11	94	94	102
V12	92	99	97
Moyenne%	92	93	97
RSD %	3,6	3,7	3,3
Critères RSD	≤ 20,0	≤ 10,0	≤ 10,0

La figure suivante illustre la comparaison des profils de dissolution des gélules Zonepia 25 mg et Zonegran 25 mg dans le milieu STM.

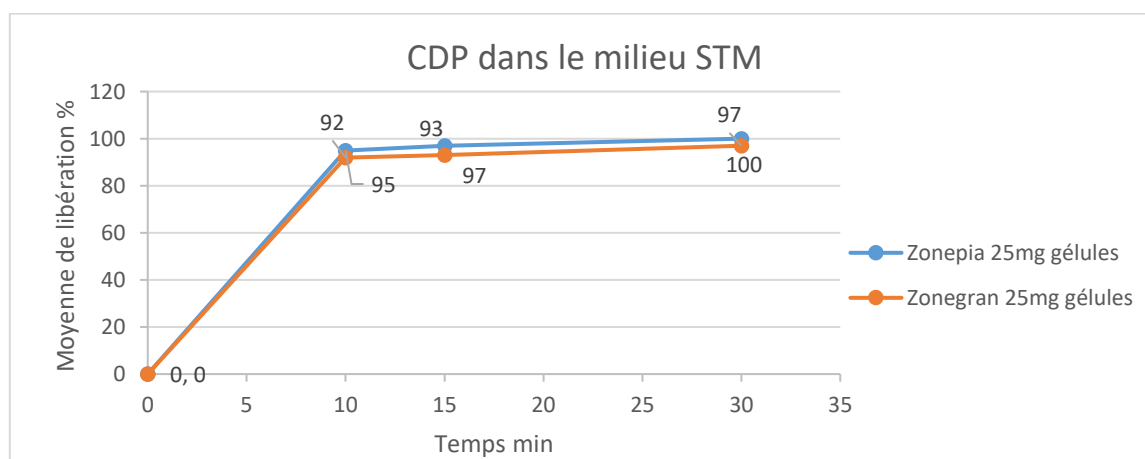


Figure 24: Comparaison du profil de dissolution du Zonepia et Zonegran 25mg gélules dans le milieu STM.

En se basant que les résultats obtenus schématisés dans la figure 24 on observe que :

À 15 min, le générique et le princeps libèrent 97% et 93% respectivement, ces valeurs sont $\geq 85\%$, donc le calcul du facteur de similarité F2 n'est pas nécessaire ; les deux ont une libération complète (Full Release).

Les valeurs de RSD obtenues pour le générique et le princeps à chaque temps de prélèvement répondent aux critères d'acceptation.

Nous constatons que le profil de dissolution du générique est similaire à celui du princeps dans le milieu STM.

Nous concluons que les deux produits, Zonepia 25 mg gélules et le produit de référence Zonegran 25mg gélules sont considérés comme similaires dans tous les milieux de dissolution.

Conclusion Générale

Ce mémoire se place dans le contexte actuel d'expansion de l'industrie pharmaceutique en Algérie, qui met l'accent sur la fabrication locale de médicaments génériques. Réalisée au laboratoire El Kendi, cette étude avait pour objectif de formuler un générique de Zonisamide et d'en vérifier la qualité, visant à améliorer le traitement de l'épilepsie grâce à un remède accessible et efficace.

Le but principal était double : d'un côté, concevoir une formulation galénique stable, homogène et efficace pour garantir une libération optimale du principe actif dans le corps, et de l'autre, vérifier que le produit final respecte les normes de la Pharmacopée Américaine (USP) et celles du laboratoire El Kendi, tout en garantissant sa similarité pharmaceutique avec le médicament de référence, Zonegran® 25 mg gélules.

Pour atteindre cet objectif, une démarche méthodologique précise a été mise en place, alliant le développement galénique (création d'un excipient co-process, granulation humide, mise en gélules) et le développement analytique (quantification, homogénéité de la masse, dissolution, contaminants, etc). L'ensemble du processus a été exécuté en conformité avec les standards de qualité applicables et a été ajusté aux exigences industrielles locales.

Les résultats expérimentaux obtenus sont globalement satisfaisants. La formulation a montré une bonne homogénéité du principe actif dans le mélange final, une libération complète et rapide du PA lors du test de dissolution, et une uniformité de masse conforme aux spécifications. Aucun défaut visuel ni impureté significative n'a été détecté, confirmant ainsi la qualité pharmaceutique du produit fini.

L'étude comparative de la dissolution entre Zonepia 25mg (générique en gélules) et Zonegran® 25mg (médicament de référence en gélules) a mis en évidence des profils in vitro comparables, confirmant que le générique est une alternative thérapeutique valable.

Ce travail nous a permis d'améliorer nos bases théoriques en conception pharmaceutique et de vivre une expérience concrète déterminante dans un environnement industriel réel. Il met en lumière l'impératif d'une coopération forte entre les services de formulation et d'analyse, ainsi que l'absolue nécessité de suivre scrupuleusement les directives réglementaires à chaque étape du processus.

En conclusion, le projet Zonepia 25 mg gélules constitue un exemple réussi de formulation générique adaptée aux besoins du marché local. Il illustre l'engagement du laboratoire El Kendi à proposer des solutions thérapeutiques fiables, accessibles et de qualité, tout en valorisant les compétences nationales en recherche pharmaceutique.

Références bibliographiques

- [1]. **Benkedidah, S., & Hadada, F. (2024).** The reality of the pharmaceutical industry in Algeria: With reference to Sidal Group and Biopharm Company. *Revue de recherche en administration et économie*, 6(2), 489–507.
- [2]. **Rahim, F., Azizimalamiri, R., Sayyah, M., & al. (2021).** Experimental therapeutic strategies in epilepsies using anti-seizure medications. *Journal of Experimental Pharmacology*, 13, 265.
- [3]. **Kadian, R., & Kumar, A. (2023).** Zonisamide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548323/>
- [4]. **République Française. (s.d.).** Code de la santé publique – Article L5111-1 : Définition du médicament. <https://www.legifrance.gouv.fr>
- [5]. **Ghenai, N., & Meghni, H. (2021).** *Méthodes de fabrication des comprimés : Études expérimentales et traitement statistique des données* (Mémoire de Magister, Université Badji Mokhtar - Annaba).
- [6]. **Le Hir, A. (2002).** *Pharmacie galénique : BP (bonnes pratiques de fabrication des médicaments)* (8^e éd.). Masson.
- [7]. **Koissi, J. F. (2008).** *Contrôle de qualité des comprimés non enrobés : Cas d'un générique et d'un princeps de Doxycycline®* (Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V - Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie).
- [8]. **Union européenne. (2004).** Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel de l'Union européenne*, L136, 34–57.
- [9]. **Le Hir, A., Chaumeil, J.-C., & Brossard, D. (2009).** *Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments* (9^e éd.). Masson.
- [10]. **Cheikh, D. (2008).** *Les capsules : Formes pharmaceutiques*.
- [11]. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2017).** *Pharmacopée française* (Éd. 2017). ANSM.
- [12]. **Liang, Z., Wang, Y., Hongsheng, L., Long, Y., Xingxun, L., Ling, C., & Zhang, N. (2013).** Developing hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropyl starch blends for use as capsule materials. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.04.079>

- [13]. **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). (2020).** *European Pharmacopoeia* (10^e éd., 07/2020:0017 – Capsules). Council of Europe.
- [14]. **Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (2013).** *The theory and practice of industrial pharmacy* (4th ed.). CBS Publishers & Distributors.
- [15]. **Muzzio, F., Robinson, P., Wightman, C., & Brone, D. (1997).** Sampling practices in powder blending. *International Journal of Pharmaceutics*, 155(2), 153–178. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00218-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00218-5)
- [16]. **Eumont, A.-C. (2001).** *Étude des paramètres influençant l'homogénéité d'un mélange de poudres : Application au domaine pharmaceutique* (Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Nancy I).
- [17]. **Guérin, C. (2014).** *Validation d'une méthode de fabrication de gélules* (Thèse de doctorat en pharmacie, Université Claude Bernard - Lyon 1, France).
- [18]. **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). (2020).** *Pharmacopée européenne* (10^e éd.) – Bonnes pratiques de stockage. Council of Europe.
- [19]. **United States Pharmacopeial Convention. (2020).** ⟨2⟩ Oral drug products—Product quality tests: Specific tests for capsules. In *USP 43–NF 38*. United States Pharmacopeial Convention.
- [20]. **El Kendi Industrie du Médicament, Département de Recherche et Développement. (2025).** Communication personnelle [Note technique sur le développement galénique et analytique d'un médicament générique].
- [21]. **Journal Officiel de la République Française. (2004, 20 mai).** Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L.5121-8 du Code de la santé publique. *Journal Officiel de la République Française*, n°117, 8690.
- [22]. **Uno, H., Tohyama, J., & Yagi, K. (2004).** Development of zonisamide: A new anticonvulsant. *Seizure*, 13(Suppl. 1), S2–S7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.04.012>
- [23]. **Okada, M., Kawata, Y., Murakami, T., & Kaneko, S. (2000).** Zonisamide: Anticonvulsant mechanisms and clinical efficacy. *Epilepsia*, 41(Suppl. 1), S3–S9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02155.x>
- [24]. **Yagi, K. (1989).** Zonisamide – a new antiepileptic drug developed in Japan. *Epilepsy Research*, 3(2), 100–106. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90029-9)

- [25]. Eisai Co., Ltd. (1989). *Zonisamide launch press release* [Communiqué de presse].
- [26]. Elan Corp. (2000). *Zonegran FDA approval notice*. U.S. FDA Archives.
- [27]. European Medicines Agency (EMA). (2012). *Assessment report – Zonisamide (Zonegran)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zonegran-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [28]. Shigeto, H., Matsuda, Y., & Hoshida, T. (2002). Mechanism of action of zonisamide: A broad-spectrum anticonvulsant. *CNS Drug Reviews*, 8(3), 231–244. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00230.x>
- [29]. National Library of Medicine. (2025, May 11). Zonisamide. *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zonisamide>
- [30]. Vidal. (2025, May 11). *ZONEGRAN 25 mg gélules*. <https://www.vidal.fr/medicaments/zonegran-25-mg-gel-69057.html>
- [31]. Travagin, F., Vladiskovic, C., Giovenzana, G. B., Mantegazza, S., & Razzetti, G. (2024). Improving zonisamide manufacturing: Insights into stereochemistry and mechanisms for continuous optimization. *European Journal of Organic Chemistry*, 2024(27), e202400686. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202400686>
- [32]. National Center for Biotechnology Information. (2025). PubChem compound summary for CID 5734, Zonisamide. *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zonisamide>
- [33] Reimers, A., & Ljung, H. (2019). An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(8), 909–915. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1595584>
- [34] Leppik, I. E. (2004). Zonisamide: Chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure*, 13(Suppl. 1), S5–S9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.04.016>

